

# Farmakološke i nefarmakološke mogućnosti terapije multiple skleroze

---

Smolić, Nika

Master's thesis / Diplomski rad

2021

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:364169>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-24**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Nika Smolić**

**Farmakološke i nefarmakološke mogućnosti  
terapije multiple skleroze**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Sociologija i zdravstvo Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Živke Juričić.

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Živki Juričić na prenesenom znanju te pruženom strpljenju i pomoći tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Velika hvala mojim prijateljima, posebno Petri i Franki te zajednici Totae tuae, koji su uvijek bili uz mene i pružali mi podršku.

Konačno, najveće hvala mojoj obitelji i Nikoli na razumijevanju, motivaciji i podršci.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1 DEFINICIJA MULTIPLE SKLEROZE .....	1
1.2 PREVALENCIJA.....	2
1.3 KLINIČKA SLIKA.....	3
1.4 PATOFIZIOLOGIJA .....	5
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	9
3. MATERIJALI I METODE .....	10
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	11
4.1 FARMAKOLOŠKE MOGUĆNOSTI TERAPIJE MULTIPLE SKLEROZE .....	11
4.1.1 LIJEKOVI KOJI SE KORISTE U AKUTNOJ FAZI BOLESTI .....	11
4.1.2 LIJEKOVI ZA MODIFIKACIJU TIJEKA BOLESTI .....	14
4.2 NEFARMAKOLOŠKE MOGUĆNOSTI TERAPIJE MULTIPLE SKLEROZE .....	20
4.2.1 SIMPTOMATSKO LIJEČENJE MULTIPLE SKLEROZE .....	20
4.2.2 FIZIKALNA TERAPIJA KOD OBOLJELIH OD MULTIPLE SKLEROZE .....	20
4.2.3 PSIHOLOŠKA TERAPIJA OBOLJELIMA OD MULTIPLE SKLEROZE .....	22
4.2.4 KVALITETA SNA KAO POZITIVAN FAKTOR .....	23
4.2.5 UTJECAJ DIJETE NA TIJEK BOLESTI .....	24
4.2.6 DODATCI PREHRANI.....	24
4.2.7 LJEKOVITO BILJE U TERAPIJI MULTIPLE SKLEROZE.....	29
5. ZAKLJUČAK .....	32
6. LITERATURA.....	33
7. SAŽETAK/SUMMARY .....	44
TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD	

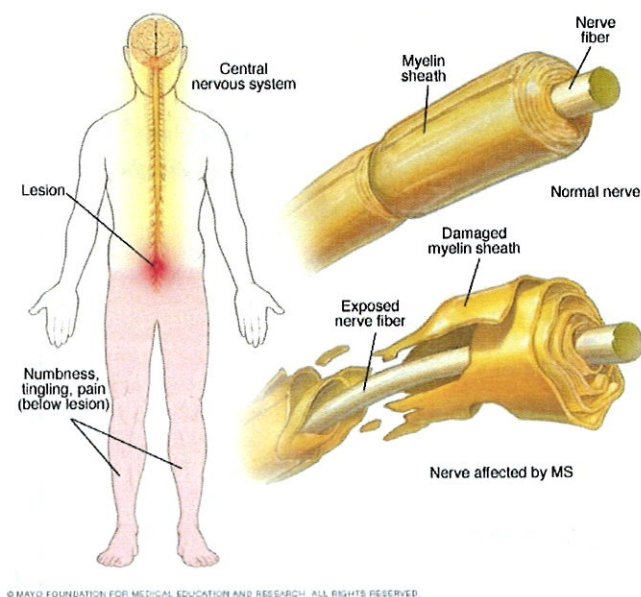


# 1. UVOD

## 1.1 DEFINICIJA MULTIPLE SKLEROZE

Multipla skleroza (MS) je najrasprostranjenija kronična upalna bolest središnjeg živčanog sustava (SŽS) koja zahvaća područje mozga i leđne moždine (Diaz i sur., 2019).

Unutar središnjeg živčanog sustava, imunski sustav uzrokuje upalu koja oštećuje mijelin – masnu tvar koja okružuje i izolira živčana vlakna. Upala dovodi i do oštećenja samih živčanih vlakana te specijaliziranih stanica koje stvaraju mijelin. Kada se mijelinska ili živčana vlakna oštete ili unište uslijed obolijevanja od multiple skleroze, poruke unutar središnjeg živčanog sustava mijenjaju se ili pak potpuno zaustavljaju (<https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Definition-of-MS>).



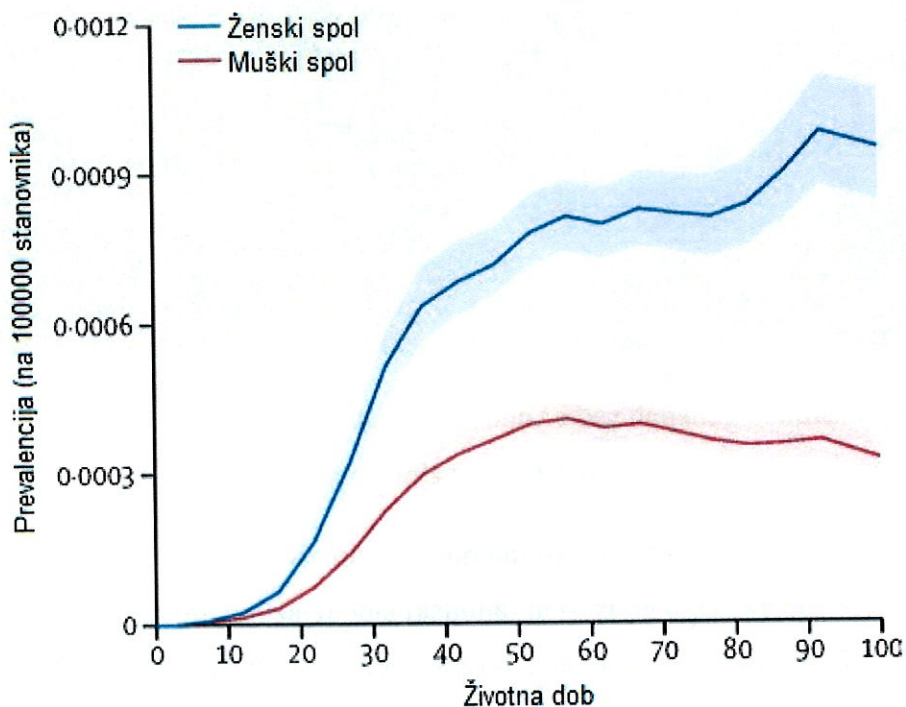
Slika 1. Prikaz normalnog živčanog vlakna i vlakna s oštećenom mijelinskom ovojnicom (preuzeto i prilagođeno iz Mayoclinic.org, 2021)

## 1.2 PREVALENCIJA

Multipla skleroza je jedna od najčešćih neuroloških bolesti na svijetu, a trenutno zahvaća oko 2,3 milijuna ljudi širom svijeta (Bishop i Rumrill, 2015).

Prevalencija multiple skleroze u svijetu jako varira: u Sjevernoj Americi i Europi viša je od 100 slučajeva na 100 000 stanovnika, dok u Aziji i subsaharskoj Africi ona iznosi svega 2 slučaja na 100 000 stanovnika (Harirchian i sur., 2018). Ova bolest najčešće se javlja u mladoj odrasloj dobi, između dvadesete i četrdesete godine života (Alroughani i Yamout, 2018).

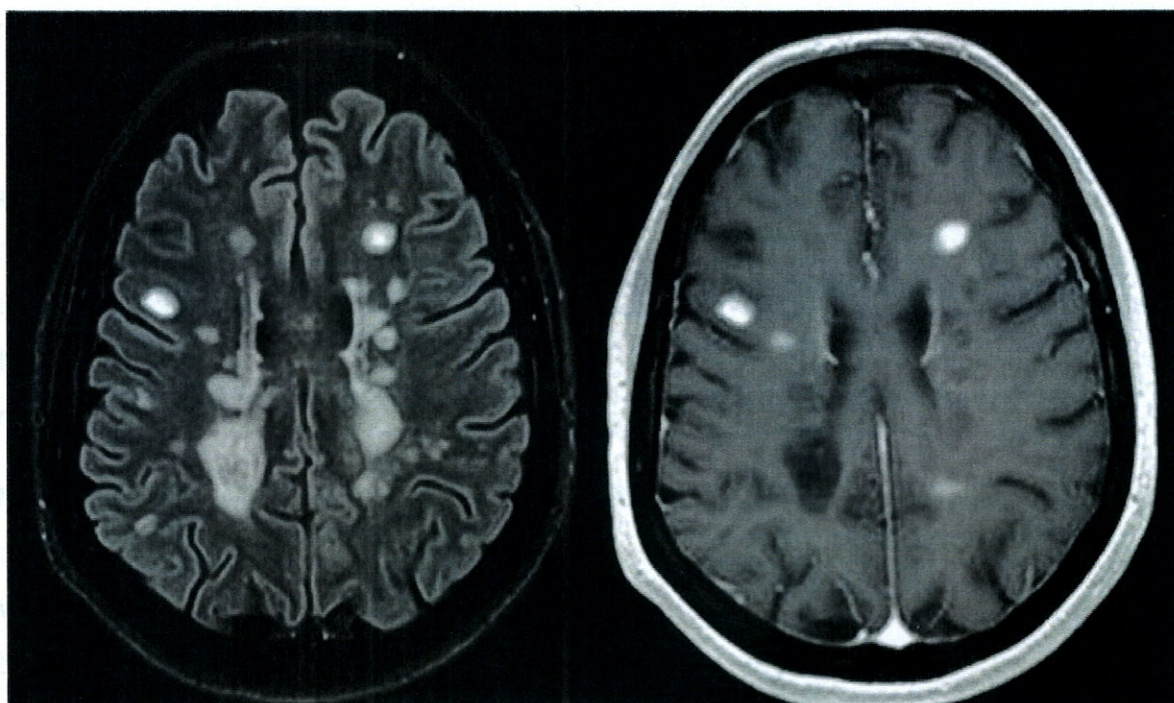
Multipla skleroza je više zastupljena u žena nego u muškaraca. Taj je uvid pokrenuo brojna opsežna proučavanja razlika u imunom i živčanom sustavu između žena i muškaraca. Pretpostavlja se da su takve razlike u zastupljenosti uzrokovane brojnim čimbenicima: učinkom spolnih hormona, genetskim razlikama, različitim izloženostima okoliša te suvremenim načinom života kod muškaraca i žena (Harbo i sur., 2013).



Slika 2. Dobno standardizirana prevalencija multiple skleroze u svijetu prema dobi i spolu u 2016. godini (preuzeto i prilagođeno iz Wallin i sur., 2017)

### 1.3 KLINIČKA SLIKA

Kod multiple skleroze, tijelo autoimunom reakcijom napada zaštitni sloj mijelin oko živaca u mozgu i leđnoj moždini. Ta oštećena područja nazivaju se lezijama. Kod osoba s multiplom sklerozom, lezije mogu biti različite veličine i brojnosti. One su dokaz oštećenja živčanih stanica u mozgu ili leđnoj moždini. Važno je istaknuti da se lezije mogu povećavati. Rano diagnosticiranje i liječenje može pomoći u smanjenju njihove veličine i broja. Ovisno o tome gdje se nalaze, lezije mogu dovesti do pojave različitih simptoma ([https://www.abovems.com/en\\_us/home/what-is-ms/ms-education/what-is-a-lesion.html](https://www.abovems.com/en_us/home/what-is-ms/ms-education/what-is-a-lesion.html)).



Slika 3. MRI slika pacijenta s višestrukim lezijama s i bez dodanog kontrasta (preuzeto iz Stepwards.com, 2016)

Multipla skleroza je bolest s nepredvidivim simptomima koji mogu varirati u intenzitetu. Iako su utvrđeni brojni simptomi, oni su veoma raznoliki te se zbog toga ova bolest naziva bolešću sa tisuću lica. Mogu se pojavljivati u rasponu od umora i utrnulosti sve do vrlo ozbiljnih simptoma kao što su paraliza, gubitak vida i gubitak kognitivnih sposobnosti. Uobičajeni rani znakovi multiple skleroze uključuju: probleme s vidom, trnce i utrnulost, bolove i grčeve, slabost ili umor, probleme s ravnotežom ili vrtoglavicama, probleme s mjehurom, seksualnu disfunkciju i kognitivne probleme (<https://www.healthline.com/health/multiple-sclerosis/early-signs>).



Prvi klinički događaj u bolesnika oboljelih od multiple skleroze naziva se klinički izolirani sindrom (Alroughani i Yamout, 2018). Klinički izolirani sindrom se odnosi na prvu epizodu neuroloških simptoma koja traje najmanje 24 sata, a uzrokovana je upalom ili demijelinizacijom (gubitkom mijelina koji pokriva živčane stanice) u središnjem živčanom sustavu. Prva epizoda obično ne uključuje temperaturu ili infekciju te nakon njezine pojave slijedi potpuni ili djelomični oporavak ([https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Clinically-Isolated-Syndrome-\(CIS\)\)](https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Clinically-Isolated-Syndrome-(CIS)))).

Dijagnoza multiple skleroze može se uspostaviti samo kliničkom ili radiološkom demonstracijom lezija u SŽS-u koje se vremenom šire. Najnoviji kriteriji u dijagnostici oslanjaju se na magnetsku rezonanciju (MRI). Tom novom dijagnostičkom metodom se omogućuje rano otkrivanje bolesti, a time i povećavaju izgledi za učinkovitije liječenje (Oh i sur., 2018). MRI glave je bezbolan, neinvazivan test koji daje detaljne slike mozga i moždanog debla. MRI uređaj stvara slike pomoću magnetskog polja i radio valova. MRI s kontrastnom bojom može ukazivati na aktivnost bolesti ovisno o pojavi aktivnih demijelinizirajućih lezija. Kontrastne slike također pokazuju područja trajnih oštećenja, koja se mogu pojaviti kao crne rupe u mozgu ili leđnoj moždini (<https://www.healthline.com/health/head-mri#uses>).

Nakon dijagnoze multiple skleroze, protokol liječenja podrazumjeva ponavljanje MRI snimke u slučaju da se pojave novi simptomi ili nakon što bolesnik započne s novom terapijom. Analiza vidljivih promjena u mozgu i leđnoj moždini može pomoći u procjeni trenutnog liječenja i budućih terapijskih mogućnosti. Liječnik također može zatražiti dodatne MRI snimke mozga, kralježnice ili oboje u određenim intervalima, a sve u svrhu praćenja progresije bolesti. Učestalost kojom treba ponoviti praćenje ovisi o tipu multiple skleroze koji je utvrđen (<https://www.healthline.com/health/multiple-sclerosis/images-brain-mri#results>).

Druga važna dijagnostička metoda je lumbalna punkcija za pregled cerebrospinalne tekućine (CSF). Uz navedeno, dostupni su i osnovna biokemijska analiza cerebrospinalne tekućine (razina glukoze, proteina, albumina, IgG i laktata) te mikrobiološki testovi (broj stanica i, ako je potrebno, drugi mikrobni i ELISA testovi) (Ömerhoca i sur., 2018). Lumbalna punkcija uključuje analizu uzorka CSF, tekućine koja okružuje mozak i leđnu moždinu unutar lubanje i kralježnice. Ovaj postupak traje oko pola sata pod lokalnom anestezijom. Tanka, fleksibilna igla umeće se u podnožje kralježnice iznad zdjelice i izvlači se određena količina cerebrospinalne tekućine (<https://mstrust.org.uk/a-z/lumbar-puncture>). Ova metoda daje uvid u činjenicu je li količina proteina, bijelih krvnih stanica ili mijelina u spinalnoj tekućini previsoka.

Riječ je o dijagnostičkoj metodi koja može otkriti sadrži li tekućina u kralježnici abnormalnu razinu antitijela. Analiza spinalne tekućine također može utvrditi je li riječ o nekom drugom patološkom procesu, a ne o multipli sklerozi. Naime, neki virusi mogu izazvati simptome slične ovoj bolesti (<https://www.healthline.com/health/multiple-sclerosis/lumbar-puncture#results>).

## **1.4 PATOFIZIOLOGIJA**

Multiplu sklerozu možemo podijeliti u četiri klinička tipa: relapsno-remitirajući (RRMS), sekundarno progresivni (SPMS), primarno progresivni (PPMS) i benigni oblik (<https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/18099/Klinicki-oblici-multiple-skleroze.html>).

### **Relapsno-remitirajući tip**

Većina ljudi s multiplom sklerozom ima tip koji se naziva relapsno-remitirajuća multipla skleroza. Obično počinje u dvadesetim ili tridesetim godinama života (<https://www.webmd.com/multiple-sclerosis/relapsing-remitting-multiple-sclerosis>).

Ovaj tip karakteriziraju jasno definirani napadi novih ili pojačanih neuroloških simptoma. Nakon ovih napada, koji se nazivaju i recidivi ili egzacerbacije, slijede razdoblja djelomičnog ili potpunog oporavka (remisije). Tijekom remisije svi simptomi mogu nestati ili se neki simptomi mogu nastaviti očitovati i postati trajni. Međutim, u razdobljima remisije nema očitog napredovanja bolesti (<https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Relapsing-remitting-MS>).

Simptomi se razlikuju od osobe do osobe i mogu uključivati pojave poput: osjećaja utrnulosti, umora, osjećaja slabosti, grčenja mišića ili ukočenosti, probleme s koordinacijom ili ravnotežom, probleme s vidom poput dvostrukih slika, zamućenog vida, osjetljivosti na toplinu, problema s crijevima ili mjehurom, kognitivne promjene poput problema s pamćenjem i smanjenom sposobnošću stjecanja i usvajanja novih informacija (<https://www.healthline.com/health/relapsing-remitting-ms/relapsing-remitting-multiple-sclerosis-rrms-what-you-need-to-know#symptoms>).

Općenito, svi standardni lijekovi koji modificiraju bolest za multiplu sklerozu testirani su u bolesnika s relapsno-remitirajućim tipom bolesti. Svi navedeni lijekovi smanjuju recidive i invalidnost. Razlikuju se po profilu nuspojava, po učestalosti i načinu primjene. Primjena ovih

lijekova kreće se od jednom tjedno do jednom dnevno (<https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/14905-ms-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-rrms>).



Slika 4. Relapsno-remitirajući tip (preuzeto i prilagođeno iz MS Australia, 2001)

### Sekundarno progresivni tip

Neki bolesnici kojima je dijagnosticiran relapsno-remitirajući tip multiple skleroze s vremenom mogu prijeći na sekundarni progresivni tip u kojem dolazi do progresivnog pogoršanja neurološke funkcije tijekom vremena. Sekundarno progresivni tip se i dalje može okarakterizirati kao aktivan (s recidivima i/ili dokazima nove aktivnosti MRI tijekom određenog vremenskog razdoblja) ili neaktivan te s progresijom (dokaz o nastanku invaliditeta tijekom vremena) ili bez progresije (<https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Secondaryprogressive-MS>).

Općenito, prelazak na sekundarno progresivni tip karakterizira nepovratno napredovanje invaliditeta neovisno o relapsu, iako pacijenti sa sekundarno progresivnim tipom i dalje mogu doživjeti relaps. Osim toga, prema mišljenju većine liječnika, prije postavljanja dijagnoze, u pacijenta mora biti prisutna minimalna razina invaliditeta (Lorscheider i sur., 2016).

Većina ljudi s relapsno-remitirajućim tipom bolesti, njih oko 80%, na kraju dobije sekundarno progresivnu multiplu sklerozu. Relapsi i remisije koji su se izmjenjivali, mijenjaju se u simptome koji se stalno pogoršavaju. Promjena obično počinje 15 do 20 godina nakon što je prvi put dijagnosticirana MS (<https://www.webmd.com/multiple-sclerosis/secondary-progressive-multiple-sclerosis>).

Budući da je multipla skleroza izrazito složena bolest, može biti teško uočiti promjene koje signaliziraju sekundarno progresivni tip. Liječnicima je zbog toga potrebno najmanje 6 mjeseci prije dijagnoze tog tipa bolesti (<https://www.webmd.com/multiple-sclerosis/secondary->

progressive-multiple-sclerosis). Postoji mnogo načina za upravljanje simptomima, uključujući liječenje lijekovima, fizioterapiju i tjelovježbu (<https://www.mssociety.org.uk/about-ms/types-of-ms/secondary-progressive-ms>).



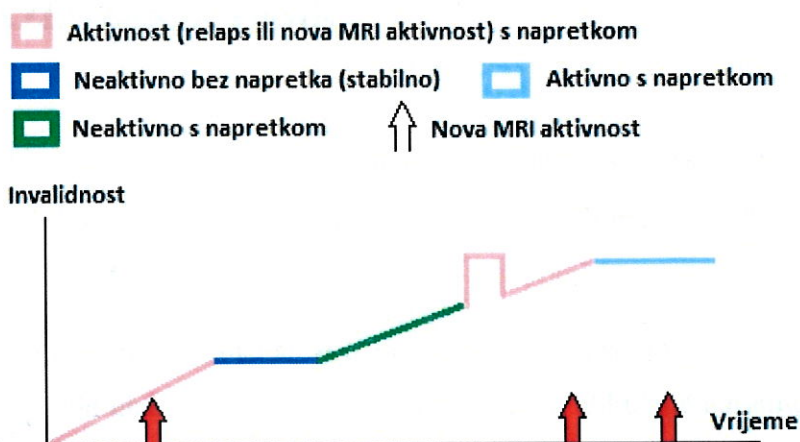
Slika 2. Sekundarno progresivni tip (preuzeto i prilagođeno iz MS Australia, 2001)

### Primarno progresivni tip

Primarna progresivna multipla skleroza pogađa oko 10-15% ljudi s dijagnozom ove bolesti (<https://www.mssociety.org.uk/about-ms/types-of-ms/primary-progressive-ms>).

U primarno progresivnom tipu, neurološke se funkcije u početku stalno pogoršavaju. Nema pojave simptoma (relapsa) i nema oporavka (remisije). Brzina napredovanja bolesti može varirati. Mogući su stabilni periodi. Mogu postojati razdoblja kratkotrajnih (privremenih) manjih poboljšanja. Slabljenje neuroloških funkcija je stalno prisutno. Ova vrsta bolesti uglavnom pogađa živce u leđnoj moždini. Glavni simptomi često uključuju: probleme pri hodaњу, slabost i ukočenost nogu i probleme s ravnotežom (<https://www.webmd.com/multiple-sclerosis/primary-progressive-multiple-sclerosis>).

U usporedbi s ljudima koji imaju druge oblike multiple skleroze, osobe s primarno progresivnim tipom mogu imati više problema s hodaњem i vjerojatno će prije postati radno nesposobni. Vjerojatnije je da će im trebati i dodatna pomoć u svakodnevnom životu i aktivnostima (<https://www.healthline.com/health/multiple-sclerosis/what-is-primary-progressive#ppms-vs-rrms>).



Slika 3. Primarno progresivni tip (preuzeto i prilagođeno iz MS Australia, 2001)

### Benigna MS

Benigna multipla skleroza je blagi oblik multiple skleroze koji se javlja u 5-10% bolesnika s ovom bolešću ([https://www.news-medical.net/health/Benign-Multiple-Sclerosis-\(MS\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Benign-Multiple-Sclerosis-(MS).aspx)).

Neurolozi smatraju multiplu sklerozu benignom ako je nakon par godina zadržana većina tjelesnih funkcija ([https://www.webmd.com/multiple-sclerosis/benignms=https://www.stepwards.com/?page\\_id=1990](https://www.webmd.com/multiple-sclerosis/benignms=https://www.stepwards.com/?page_id=1990)). Nažalost, nakon početne dijagnoze potrebno je čak 15 godina da se utvrdi je li multipla skleroza benigna. Neurolozi koriste proširenu ljestvicu statusa invaliditeta (EDSS) za procjenu tjelesnog oštećenja. Prema toj ljestvici, multipla skleroza se smatra benignom ako nema dokaza o pogoršanju tjelesnih funkcija te ako nema povećanja aktivnosti bolesti (<https://www.healthline.com/health/multiple-sclerosis/benign#diagnosis>).

Benigna multipla skleroza ne znači potpunu odsutnost simptoma. Multipla skleroza je vrlo nepredvidiva pa je liječnicima teško odrediti točan način na koji će napredovati. Ponekad napreduje polako i blago. U nekim slučajevima mijenja tijek i napreduje vrlo brzo. No, u slučaju benignog tipa, mogući su neki od simptoma, iako pacijent može hodati i većina tijela i dalje dobro funkcionira. Najčešći simptomi su: umor, grčevi mišića, problemi s vidom, utrnulost, problemi s pamćenjem i koncentracijom (<https://www.webmd.com/multiple-sclerosis/benign-ms>).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Multipla skleroza je upalna bolest središnjeg živčanog sustava koja uzrokuje heterogen niz simptoma zbog različitog zahvaćanja motoričkog, osjetilnog, vidnog i autonomnog živčanog sustava (Doshi i Chataway, 2016).

Iako etiologija i precizni mehanizmi procesa ove bolesti još nisu u potpunosti razumljivi, trenutna saznanja ukazuju na to da multipla skleroza uključuje autoimuni proces u kojem se imunološki sustav abnormalno usmjerava protiv aksona središnjeg živčanog sustava putem aktivacije T-stanica koje ciljaju mijelinsku ovojnicu (Bishop i Rumrill, 2015).

Mijelinska ovojnica omogućuje brzo širenje živčanih impulsa kao i zaštitu živčanih vlakana. Njeno oštećenje uzrokuje ogoljelost i postupno oštećenje, odnosno degeneraciju živčanih vlakana (<https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2017/Obilježavanje-Svjet-skog-dana-multiple-skleroze-31-svibnja-2017-godine/1759>).

U farmakološku terapiju namijenjenu liječenju ove bolesti ubrajamo lijekove koji se koriste u akutnoj fazi bolesti te lijekove koji modificiraju tijek bolesti. U akutnoj fazi bolesti primjenjuje se kortikosteroidna terapija i plazmafereza (izmjena krvne plazme) (<https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/19035/Lijecenje-multiple-skleroze.html#27245>).

Lijekovi koji modificiraju tijek bolesti djeluju supresijom ili modulacijom imunosne funkcije (Hauser i sur., 2020).

Nefarmakološka terapija nastoji ublažiti simptome koji utječu na funkcionalne sposobnosti pacijenata te narušavaju kvalitetu života. Cilj ovog rada je dati pregled najzastupljenijih lijekova koji se primjenjuju u liječenju multiple skleroze, kao i najznačajnijih nefarmakoloških metoda liječenja, odnosno metoda za ublažavanje simptoma. Bitno je istaknuti važnost promjene prehrambenih navika, psihološke stabilnosti i fizičke (ne)aktivnosti. Naglasak je stavljen i na anksioznost i depresiju koje su česte kod oboljelih. Zbog toga je nužno oboljelima pružiti kako medicinsku, tako i psihološku pomoć, osjećaj uključenosti i potpore.

### 3. MATERIJALI I METODE

Za potrebe izrade ovog diplomskog rada proučava je stručna i znanstvena literatura iz područja farmakologije, sociologije, psihologije i nutricionizma. Pretraživani su stručni i znanstveni članci na temu lijekova za multiplu sklerozu te različitih nefarmakoloških načina liječenja poput fizikalne terapije, psiholoških pristupa oboljelima, dodataka prehrani i dr.

Istraživane su mrežne stranice s relevantnim sadržajem te baze podataka PubMed, PubMed Central i Cochrane prema kombinacijama ključnih riječi: *corticosteroids*, *plasmapheresis*, *acute treatment*, *disease modification therapy*, *nonpharmacological therapy*, *symptomatic therapy*, *psychological help*, *medicinal herbs*, *dietary supplements*, *clinical trial*.

## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

### **4.1 FARMAKOLOŠKE MOGUĆNOSTI TERAPIJE MULTIPLE SKLEROZE**

#### ***4.1.1 LIJEKOVI KOJI SE KORISTE U AKUTNOJ FAZI BOLESTI***

Prilikom akutnog napada multiple skleroze najčešće se primjenjuju steroidi, propisani za smanjenje upale živaca (Ontaneda i Rae-Grant, 2009). Tipovi steroida koji se koriste za MS poznati su kao glukokortikoidi. Glukokortikoidi pripadaju većoj skupini steroida koji se nazivaju kortikosteroidi. Glukokortikoidi imaju i protuupalna i imunosupresivna svojstva (Goodin, 2014).

Glukokortikoidni lijekovi oponašaju učinak glukokortikoidnih hormona, koje ljudsko tijelo proizvodi prirodno. Mehanizam djelovanja glukokortikoidnih lijekova je takav da oni djeluju zatvarajući oštećenu krvno-moždanu barijeru, što pomaže u zaustavljanju migracije upalnih stanica u središnji živčani sustav. Navedeno pomaže u suzbijanju upale i ublažava simptome multiple skleroze. Steroidi sa visokim dozama obično se daju intravenozno jednom dnevno tijekom 3 do 5 dana. Primjena steroida mora se obavljati u klinici ili bolnici, obično ambulantno. Ukoliko je u pitanju ozbiljni zdravstveni problem, moguća je i višednevna hospitalizacija. Ne postoji standardna doza ili režim liječenja steroidima za MS. Potrebno je da liječnik razmotri težinu pacijentovih simptoma. Najčešće se započinje s najnižom dozom ([https:// www.healthline.com/health/steroids-for-ms#treatment-basics](https://www.healthline.com/health/steroids-for-ms#treatment-basics)).

Nuspojave mogu uključivati nesanicu, povišeni krvni tlak, povećani nivo glukoze u krvi kao i promjene raspoloženja. Premda mogu skratiti akutni napad i možda usporiti progresiju multiple skleroze, kortikosteroidi se nisu pokazali učinkoviti kao dugotrajna terapija ([https:// journals.sagepub.com/doi/10.1191/1352458505ms1190oa](https://journals.sagepub.com/doi/10.1191/1352458505ms1190oa)).

#### **Metilprednizolon**

Metilprednizolon ima važnu ulogu u trenutnom liječenju multiple skleroze, posebno u akutnoj fazi relapsa. Djeluje na različite načine kako bi smanjio upalni proces, uključujući: inhibiranje kaskade upalnih citokina, inhibiranje aktivacije T-stanica, smanjenje ekstravazacije imunskih stanica u središnji živčani sustav, olakšavanje apoptoze aktiviranih imunskih stanica (<https://journals.sagepub.com/doi/10.1191/1352458505ms1190oa>).



Metilprednizolon se može primjenjivati oralno (Medrol), kao injekcija u mišiće, zglobove, meka tkiva ili kožu (Depo-Medrol, Solu-Medrol) i u obliku intravenozne infuzije (Solu-Medrol). Ovisno o tome kako pacijent reagira, bit će mu potrebna dnevna infuzija od 3 do 7 dana. Tretman obično traje 5 dana (<https://www.healthline.com/health/steroids-for-ms#methylprednisolone>).

### **Prednizon**

Prednizon je glukokortikoidni lijek. To je sintetski hormon čije je djelovanje vrlo slično prirodnom glukokortikoidnom hormonu kortizolu (<https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/prednisone>).

Biološki je inertan i u jetri se pretvara u prednizolon. Prednizon je kortikosteroid sa odgođenim oslobađanjem koji je odobrila Američka agencija za hranu i lijekove (FDA). Može se koristiti kao protuupalno ili imunosupresivno sredstvo za liječenje širokog spektra bolesti, uključujući akutna pogoršanja multiple skleroze. Djeluje na imunološki sustav kako bi olakšao oticanje, crvenilo, svrbež i alergijske reakcije (Pucktt i sur., 2018).

Prednizon se primjenjuje oralno, a dostupan je kao generički lijek pod robnim markama Prednisone Intensol i Rayos. Ovaj se lijek može koristiti umjesto intravenoznih steroida, posebno ako je prisutno blago do umjereno pogoršanje (<https://www.healthline.com/health/steroids-for-ms#prednisone>).

### **Deksametazon**

Deksametazon je kortikosteroid koji se koristi za liječenje različitih stanja poput upale, teške alergije, problema s nadbubrežnom žlijezdom, artritisa, astme i multiple skleroze (<https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/dexamethasone-oral-route/description/drg-20075207>).

On je moćan glukokortikoid s vrlo malom mineralokortikoidnom aktivnošću. Djelovanje deksametazona na tijelo očituje se na razne načine. Djeluje suzbijajući migraciju neutrofila i smanjujući proliferaciju kolonije limfocita. Kapilarna membrana također postaje manje propusna. Lizosomske membrane imaju povećanu stabilnost. U serumu su veće koncentracije spojeva vitamina A, a prostaglandini i neki citokini (interleukin-1, interleukin-12, interleukin-18, faktor tumorske nekroze, interferon-gama i faktor stimulacije kolonije granulocita-makrofaga) postaju inhibirani. Povećana razina surfaktanta i poboljšana plućna cirkulacija

također su uočeni prilikom upotrebe deksametazona. Deksametazon je dostupan u različitim formulacijama. Kao tableta, dostupan je u jakosti od 0,5 mg do 6 mg. Ostali oblici primjene su u obliku suspenzije za injekcije ili u obliku oralne otopine (Johnson i sur., 2018). Iako se deksametazon generalno dobro podnosi, ima svojih nedostataka kao lijek. Neke od najčešćih nuspojava su: iritacija želuca, povraćanje, glavobolja, vrtoglavica, nesanica, nemir, depresija (<https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682792.html>).

### **Betametazon**

Betametazon je dostupan kao generički lijek pod nazivom Celestone Soluspan. Najčešće se koristi u obliku suspenzije za injekcije, a također dolazi u lokalnim oblicima, uključujući kremu, gel, losion, mast, sprej i pjenu. Suspenzija za injekcije Betametazona koristi se za liječenje upala i bolova uzrokovane multiplom sklerozom (<https://www.healthline.com/health/betamethasone-injectable-suspension#side-effects>).

Uobičajene nuspojave mogu uključivati: glavobolju, depresiju, promjene raspoloženja, nesanicu, trnce, crvenilo kože, mučninu, nadutost, bol u trbuhu (<https://www.drugs.com/mtm/betamethasone-injection.html>).

### **Plazmafereza**

U slučajevima kada oboljeli ne reagiraju na primjenu kortikosteroida, može se primijeniti plazmafereza. Plazmafereza je druga je linija liječenja kod akutnih napada multiple skleroze, a namijenjena je uklanjanju autoantitijela iz plazme i za modulaciju patogenih imunoloških odgovora (Lipphardt i sur., 2019).

Tekući dio krvi uklanja se i odvaja od krvnih stanica. Krvne stanice se zatim pomiješaju s otopinom proteina i vraćaju u tijelo. Ova tehnika je izuzetno uspješna jer se brzo uklanja veliki udio autoantitijela iz cirkulacije (<https://pn.bmj.com/content/20/2/92>).

Plazmafereza se može koristiti ako su simptomi novi, ozbiljni i ako pacijent nije reagirao na terapiju steroidima (<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/multiple-sclerosis/diagnosis-treatment/drc-20350274>).

#### **4.1.2 LIJEKOVI ZA MODIFIKACIJU TIJEKA BOLESTI**

##### **Okrelizumab**

Za primarno progresivni tip multiple skleroze okrelizumab (Ocrevus) je jedina terapija koja modificira bolest koju je odobrila FDA. Okrelizumab je humanizirano monoklonsko antitijelo koje cilja CD20 antigen na B- stanicama. Nedavno su ga odobrili FDA i Europska agencija za lijekove (EMA) za liječenje multiple skleroze i prvi je lijek na tržištu i za relapsno-remitentnu MS i primarno progresivnu MS. Klinička ispitivanja provedena i za relapsirajuće oblike i za progresivne oblike bolesti pokazala su njegovu efikasnost (Graf i sur., 2020).

Točan mehanizam kojim okrelizumab ostvaruje svoje kliničke koristi kod multiple skleroze nije u potpunosti razumljiv, ali se smatra da uključuje imunomodulaciju smanjenjem broja i funkcije B stanica koje eksprimiraju CD20. Okrelizumab se veže na CD20 i selektivno iscrpljuje B-stanice koje eksprimiraju CD20 kroz citotoksičnost posredovanu stanicama, ovisnu o stanicama, staničnu fagocitozu, komplementarnu citotoksičnost i apoptozu. CD20 se eksprimira na memorijskim B stanicama, ali ne i na limfoidnim matičnim stanicama i plazma stanicama. Dakle, rekonstitucija B stanica limfoidnim matičnim stanicama i postojeći humoralni imunitet zbog plazma stanica zadržavaju se tijekom terapije okrelizumabom. Nadalje, u bolesnika s multiplom sklerozom urođeni i adaptivni imunitet bio je netaknut nakon terapije okrelizumabom, a čini se da okrelizumab nije modulirao broj ili funkcije perifernih T stanica (Syed, 2018).

Najvažnije i najčešće prijavljene nuspojave lijeka bile su reakcije na infuziju i infekcije ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_hr.pdf)).

##### **Interferon beta**

Interferon beta (IFN $\beta$ ) je citokin koji imunosni sustav prirodno proizvodi kao odgovor na biološke i kemijske podražaje. Signaliziranje se vrši vezanjem za heterodimerni IFN receptor tipa I koji se sastoji od IFNAR1 i IFNAR2 lanaca, i regulira ekspresiju mnoštva gena. Biološke aktivnosti podupiru mehanizme pomoću kojih se protein koristi za liječenje različitih bolesti, između ostalih i multiplu sklerozu. Usprkos uspjehu terapije IFN $\beta$ , lijek može izazvati proizvodnju antitijela protiv lijekova koja mogu smanjiti efikasnost liječenja (Abdolvahab i sur., 2016).

Interferoni beta djeluju tako da smanjuju aktivaciju T-limfocita, smanjuju njihov prolaz kroz endotel krvnih žila u SŽS, smanjuju lučenje upalnih tvari te tako utišavaju i usporavaju bolest. Interferoni beta se primjenjuju potkožno - supkutano ili davanjem u mišić - intramuskularno. Koriste se dva oblika interferona beta: interferon beta 1a i interferon beta 1b (<https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/19035/Lijecenje-multiple-skleroze.html>).

Neke od nuspojava ovog lijeka su: vrtoglavica, utrnulost, trnci i bol u rukama i nogama, bol u zglobovima, problemi s očima, curenje iz nosa, zubobolja, gubitak kose, modrice, bol, crvenilo, otekline, krvarenje ili iritacija na mjestu uboda (<https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a693040.html>).

### **Glatiramer-acetat**

Glatiramer-acetat smjesa je sintetičkih polipeptida sastavljena od četiri aminokiseline nalik na mijelinski osnovni protein. Primjenjuje se kao injekcija. Pokazalo se da je glatiramer-acetat vrlo učinkovit u prevenciji i suzbijanju eksperimentalnog autoimunog encefalomielitisa, životinjskog modela multiple skleroze. Testiran je u nekoliko kliničkih studija i tako odobren za imunomodulatorno liječenje multiple skleroze s recidivnim tipom (Ziemssen i Schrempf, 2007).

Iako je glatiramer-acetat jedan od najčešće propisanih lijekova za liječenje relapsno-remitirajućeg tipa bolesti, njegov mehanizam djelovanja još uvijek nije u potpunosti razumljiv. Glatiramer-acetat potiče obnavljanje učestalosti i funkcije regulatornih T-limfocita. Nedavna izvješća pokazala su da ima i imunomodulatorne učinke na antigen prezentirajuće stanice poput monocita (Weber i sur., 2017).

Učinci IFN-beta i glatiramer-acetata u liječenju ljudi s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom pokazuju izrazito male razlike (La Mantia i sur., 2016).

### **Finogolimod**

Fingolimod je oralni imunomodulirajući lijek koji se koristi u liječenju relapsno-remitirajuće multiple skleroze (Mandal i sur., 2017).

To je prvi oralni lijek koji je dobio dozvolu za liječenje multiple skleroze 2010. godine. Učinkovito se apsorbira te apsorpcija ne ovisi o unosu hrane. S obzirom da se unosi oralnim, a ne parenteralnim putem, pacijenti su pokazali veliko zanimanje za taj lijek. Fingolimod, primjenjivan kao monoterapija u odobrenoj dozi od 0,5 mg/dan, povećava vjerojatnost za

postizanjem perioda od 24 mjeseca bez relapsa bolesti u usporedbi s placebo. Učinak je potvrđen pomoću snimki regija od interesa metodom MRI. Međutim, nije pokazan učinak na sprječavanje pogoršanja invalidnosti. Liječenje nije povezano s povećanim rizikom odustajanja pacijenata od liječenja zbog nuspojava ([https://www.cochrane.org/hr/CD009371/MS\\_fingolimod-za-lijecenje-relapsno-remitirajuce-multiple-skleroze](https://www.cochrane.org/hr/CD009371/MS_fingolimod-za-lijecenje-relapsno-remitirajuce-multiple-skleroze)).

Najčešće nuspojave (incidencija  $\geq 10\%$ ) za dozu od 0,5 mg bile se glavobolja (24,5%), povišenje jetrenih enzima (15,2%), proljev (12,6%), kašalj (12,3%), gripa (11,4%), sinusitis (10,9%) i bol u leđima (10,0%) ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_hr.pdf)).

### **Dimetil fumarat**

Dimetil fumarat (Tecfidera) odobren je za liječenje relapsirajućih oblika multiple skleroze. Na temelju dokaza iz kliničkog ispitivanja i stvarnih uvjeta, dimetil fumarat je učinkovit lijek čije se blagodati održavaju dugoročno. U ključnim, placebo kontroliranim ispitivanjima faze III kod odraslih s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom, dimetil fumarat koji se primjenjivao dva puta dnevno, klinički poboljšava neke aspekte povezane s kvalitetom života. Ima prihvatljiv profil podnošljivosti (Blair, 2019).

Najčešće nuspojave (incidencija  $\geq 10\%$ ) za bolesnike liječene dimetilfumaratom bile su navala crvenila i gastrointestinalne smetnje (npr. proljev, mučnina, bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena). Navala crvenila i gastrointestinalne smetnje imaju tendenciju da se jave rano u tijeku liječenja (prvenstveno u prvom mjesecu) ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_hr.pdf)).

### **Diroksimel fumarat**

Diroksimel fumarat novi je lijek iz skupine fumarata. Formuliran je za liječenje različitih relapsirajućih oblika multiple skleroze. Ovaj je lijek bioekvivalentan dimetil fumaratu, no manje je vjerojatno da će izazvati gastrointestinalne nuspojave zbog svoje jedinstvene kemijske strukture (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diroximel-fumarate>).

### **Teriflunomid**

Teriflunomid je novi oralni lijek koji se koristi kod relapsirajućeg oblika multiple skleroze (O'Connor i sur., 2011).

Ovaj lijek selektivno i reverzibilno inhibira mitohondrijski enzim dihidro-orotat dehidrogenazu, s posljedičnom inhibicijom sinteze de novo pirimidina i smanjenom proliferacijom limfocita. Na temelju opsežnih dokaza iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja i stvarnih uvjeta, oralni teriflunomid učinkovit je i općenito dobro podnošljiv tretman u bolesnika s relapsirajućom multiplom sklerozom, s tim da se koristi zadržavaju tijekom dugotrajnog liječenja ( $\geq 10$  godine). S obzirom na jednostavnost oralne uporabe i korisne učinke na smanjenje relapsa i aktivnosti bolesti, teriflunomid ostaje učinkovita opcija za liječenje relapsno-remitirajuće multiple skleroze (<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40265-019-01135-8>).

Najčešće prijavljene nuspojave u bolesnika liječenih teriflunomidom (7 mg i 14 mg) bile su sljedeće: glavobolja (17,8%, 15,7%), proljev (13,1%, 13,6%), povišene vrijednosti alanin-aminotransferaza (13%, 15%), mučnina (8%, 10,7%) i alopecija (9,8%, 13,5%). Općenito su glavobolja, proljev, mučnina i alopecija bili blagi do umjereni i prolazni te nisu često uzrokovali prekid liječenja ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_hr.pdf)).

### **Siponimod**

Siponimod je modulator receptora sfingozin-1-fosfata (S1P) nove generacije koji internalizira S1P1 receptore, čime inhibira otpuštanje limfocita iz limfnih čvorova i timusa (<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13543784.2019.1676725?journalCode=ieid2>).

Novija istraživanja ukazuju kako njegov mehanizam djelovanja uzrokuje smanjuje gubitka oligodendrocita i demijelinizaciju (Behrangi i sur., 2019). Selektivni učinak siponimoda na receptore S1P1 i S1P5 nudi povoljan profil nuspojava, a prolazna bradikardija može se izbjeći titracijom doze. Studija druge faze pokazala je da siponimod ima blagotvorne učinke ovisne o dozi u bolesnika s relapsno-remitirajućim tipom bolesti. Rezultati studije faze III sugeriraju da bi siponimod mogao biti koristan i kod sekundarno progresivne multiple skleroze (<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13543784.2019.1676725?journalCode=ieid2>).

Najčešće nuspojave lijeka su glavobolja i hipertenzija ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/mayzent-epar-medicine-overview\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/mayzent-epar-medicine-overview_hr.pdf)).

### **Kladribin**

Kladribin je analog purinskih nukleozida koji selektivno iscrpljuje periferne limfocite bez većeg utjecaja na stanice urođenog imunološkog sustava (Giovannoni, 2017).

Siguran je i učinkovit oblik terapije za relapsirajući tip bolesti. Njegov mehanizam djelovanja nije u potpunosti razumljiv, ali najupečatljivije djelovanje je selektivno, dugotrajno iscrpljivanje B-limfocita s određenom sklonošću memorijskim B-stanicama. Značaj njegovih ostalih imunomodulatornih djelovanja *in vivo* nije poznat. Važna je hipoteza vezana uz djelovanje kladribina na iscrpljivanje memorijskih B-stanica: ako je točno, podrazumijeva da bi selektivno ciljanje ove stanične populacije i poštuda ostalih limfocita mogle modificirati aktivnost bolesti bez predispozicije za komplikacije povezane s imunosupresijom (Jacobs i sur., 2018).

Klinički najznačajnije nuspojave prijavljene u bolesnika s MS-om koji su primali kladribin u preporučenoj kumulativnoj dozi od 3,5 mg/kg tijekom 2 godine u kliničkim ispitivanjima bile su limfopenija i herpes zooster ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_hr.pdf)).

### **Natalizumab**

Natalizumab, monoklonsko antitijelo usmjereno protiv alfa lanca VLA-4 integrina (CD49d), snažan je inhibitor migracije stanica prema tkivima, uključujući SŽS. Snažno smanjuje recidive i aktivne lezije mozga u relapsno-remitirajućem tipu bolesti. Međutim, povezan je i s teškom zaraznom komplikacijom, progresivnim multifokalnim leukoencefalitisom (PML) (Khoy i sur., 2020).

Iz tog razloga pacijenti i liječnici mogu razmotriti prekid terapije natalizumabom. Potpuno zaustavljanje terapije vjerojatno neće biti prikladno za većinu pacijenata, jer je povezano s velikom stopom recidiva ili povratka. Nastavak terapije natalizumabom uz pojačani nadzor i budnost za PML može biti prihvatljiva opcija za neke pacijente, dok podaci o produljenju intervala doziranja natalizumaba izgledaju obećavajuće. U nekih bolesnika čija aktivnost prije natalizumaba nije bila vrlo visoka i koji se nisu vratili dok su uzimali natalizumab, prelazak na liječenje prve linije može biti opcija. U ovom slučaju, dimetil fumarat može imati manji rizik od recidiva od interferona beta ili glatiramer-acetata. Fingolimod je najviše proučavana terapija nakon natalizumaba, a čini se da je stopa relapsa viša nego kod primjene natalizumaba, ali niža nego što je viđena prije početka primjene natalizumaba (<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997219300059?via%3Dihub>).

Najčešće nuspojave povezane s primjenom natalizumaba bile su: glavobolja (32%), nazofaringitis (27%), umor (23%), infekcija mokraćnog sustava (16%), mučnina (15%), artralgiya (14%) i omaglica (11%) ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_hr.pdf)).

### **Alemtuzumab**

Alemtuzumab je monoklonsko antitijelo koje se veže na CD52, protein prisutan na površini zrelih limfocita, ali ne i na matičnim stanicama iz kojih ti limfociti potječu. Trenutno se koristi kao imunološka terapija kod bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom (Rolla i sur., 2020).

Alemtuzumab je odobren u više od 50 zemalja širom svijeta za liječenje odraslih pacijenata s relapsno-remitirajućim tipom bolesti. Njegov sigurnosni profil čini ga izborom za vrlo ograničen broj pacijenata (Evan i sur., 2020). Najvažnije nuspojave su autoimunost (imuna trombocitopenična purpura, poremećaji štitnjače, nefropatije, citopenije), reakcije povezane s infuzijom i infekcije. Najčešće nuspojave ovog lijeka su osip, glavobolja, groznica i infekcije dišnih puteva ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_hr.pdf)).



## **4.2 NEFARMAKOLOŠKE MOGUĆNOSTI TERAPIJE MULTIPLE SKLEROZE**

### **4.2.1 SIMPTOMATSKO LIJEČENJE MULTIPLE SKLEROZE**

Multiplu sklerozu karakteriziraju različiti simptomi povezani s disfunkcijom koja nastaje uslijed ove bolesti, a nisu podložni imunoterapiji. Iako postoji ogromna količina znanstvene literature koja se bavi simptomatskim liječenjem MS-e, visokokvalitetne studije su još uvijek oskudne (Henze i sur., 2006).

Postoje različite smjernice za liječenje nekih od najvažnijih simptoma MS kao što su primjerice: utrnulost ili slabost u jednom ili više udova, tremor, nedostatak koordinacije ili nesiguran hod, problemi povezani uz mokraćni mjehur, psihijatrijski i psihološki problemi te bol (<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/multiple-sclerosis/symptoms-causes/sy-c-20350269>).

Cilj simptomatske terapije MS je eliminirati ili poboljšati simptome koji utječu na funkcionalne sposobnosti pacijenata te narušavaju kvalitetu života. Štoviše, treba izbjegavati sekundarno oštećenje ili invaliditet. Rastuće infekcije nakon oštećenja funkcije mjehura jednako su važne te ih je cilj spriječiti ili odgoditi (Henze i sur., 2006).

### **4.2.2 FIZIKALNA TERAPIJA KOD OBOLJELIH OD MULTIPLE SKLEROZE**

Kod nekih ljudi MS može biti agresivna i brzo napredovati. Kod drugih pak može biti blaga i napredovati puno sporije, s dugim razdobljima neaktivnosti. U oba slučaja, fizikalna terapija može biti važan dio liječenja oboljelih od MS. Fizikalna terapija za MS uključuje vježbe za jačanje mišića i poboljšanje hoda, ravnoteže i koordinacije. Također uključuje istezanje kako bi se pomoglo održati pokretljivost i kako bi se spriječilo grčenje mišića. Ova vrsta terapije također može uključivati trening uz korištenje pomagala za kretanje poput štapa, šetača ili invalidskih kolica (<https://www.healthline.com/health/multiple-sclerosis/physical-therapy>).

Redovita tjelovježba i tjelesna aktivnost odlučujući su čimbenici u kvaliteti života osobe koji djeluju na poboljšanje zdravlja i dobrobiti te preveniraju bolesti u svim fazama života (Döring i sur., 2012).

Fizikalna terapija može biti od pomoći čak i u najranijim fazama MS. Razgovor s fizioterapeutom može pomoći pacijentu shvatiti kako će se njegovo tijelo mijenjati kako bolest napreduje. Terapija u tom slučaju može pomoći kao priprema za promjene i pomoć u

održavanju ili poboljšanju zdravog načina života (<https://www.healthline.com/health/multiple-sclerosis/physical-therapy>).

### **Pilates kao fizikalna terapija**

Deficit ravnoteže i problemi s hodom česti su kod osoba s multiplom sklerozom. Oni dovode do smanjene pokretljivosti, padova i ozljeda i bitno narušavaju kvalitetu života (<https://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/MS-Symptoms/Walking-Gait-Balance-Coordination>).

Pilates može biti korisna rehabilitacijska strategija za ljude s multiplom sklerozom, budući da je to jeftin i atraktivan način tjelesnog vježbanja koji je pokazao blagotvoran učinak i na druge neurološke patologije (Sánchez-Lastra i sur., 2019).

Pilates je precizan, kontroliran oblik vježbanja pomoću stabilizirajućih mišića tijela. Ova vrsta treninga povećava svijest o tijelu s manje udara o zemlju i stresa u zglobovima. Pilates vježbe također se mogu izvoditi na različitim razinama intenziteta pri čemu sudionik ili pacijent može prilagoditi stupanj težine vlastitoj razini kondicije. Unatoč nedostatku znanstvenih dokaza koji podupiru učinkovitost treninga pilates vježbanja u različitim patološkim populacijama, sve više i više stručnjaka zagovaraj njegovu upotrebu kao strategiju liječenja, ne samo kod oboljelih od multiple skleroze, već primjerice i osobama koje su preboljele moždani udar. Kao posljedica toga, trening vježbanja pilatesa nedavno je integriran u programe rehabilitacije (Kalron i sur., 2016).

### **Fizikalna terapija u vodi**

Prisutni su i vodeni tretmani: hidroterapija (upotreba vode iz slavine), balneoterapija (upotreba prirodne mineralne vode) i talasoterapija (upotreba morske ili slane jezerske vode) uz vježbe koje su se izvodile na različite načine (Corvillo i sur., 2017).

Postojeći dokazi ukazuju da vježbanje u vodi nije među uobičajenim načinima tjelesne aktivnosti kod bolesnika s multiplom sklerozom. Bez obzira na ograničenja ove studije, nalazi sugeriraju da terapija vježbanjem u vodi može učinkovito poboljšati umor u bolesnika s relapsno-remitirajućim tipom bolesti. Trening vježbanja u vodi nema štetnih učinaka za bolesnike. Liječnicima se preporučuje da vježbe u vodi smatraju učinkovitom intervencijom u liječenju bolesnika s multiplom sklerozom (Kargarfard i sur., 2012).

Pacijenti koji su prakticirali neki oblik vodene terapije, kao što su pedaliranje u vodi ili aerobik, pokazali su poboljšanja u jednom ili više simptoma ili funkcija s blagotvornim utjecajem na kvalitetu života. Hidroterapija je ublažila bol, poboljšala depresiju i umor i invaliditet. Aerobne vodene vježbe smanjile su depresiju i umor, povećale snagu i mišićni otpor, poboljšale kardiorespiratornu kondiciju i često poboljšale kvalitetu života (Corvillo i sur., 2012).

### **Fizikalna terapija za umor kao posljedicu multiple skleroze**

Umor je jedan od najčešćih simptoma multiple skleroze s velikim utjecajem na kvalitetu života pacijenata. Trenutno se liječenje odvija metodom pokušaja i pogrešaka s ograničenim uspjehom, vjerojatno zbog prisutnosti više različitih mehanizama u osnovi ove bolesti (Manjaly i sur., 2019).

Definicija umora kao simptoma multiple skleroze uključuje snažan osjećaj nedostatka energije ili opću iscrpljenost. Subjektivne je prirode (Mills i Young, 2008).

Dosadašnja saznanja pokazuju da se terapija vježbanjem može sigurno propisati i da je umjereno učinkovita u liječenju umora kod osoba s MS, bez povećanja rizika od recidiva. Na temelju trenutnih dokaza, mišljenja smo da je preuranjeno smatrati određenu vrstu treninga superiornijom od bilo koje druge. Metaanaliza u jednom od pregleda sugerira da bi trening izdržljivosti, mješoviti trening ili 'druga' vrsta treninga, poput joge, mogao biti učinkovitiji u usporedbi s treningom snage mišića i intervencijama usmjerenim na zadatak (Heine i sur., 2015).

### **4.2.3 PSIHOLOŠKA TERAPIJA OBOLJELIMA OD MULTIPLE SKLEROZE**

Uz neurološke simptome koji karakteriziraju MS, često su prisutne i popratne psihičke bolesti poput depresije i anksioznosti. Studije sugeriraju da je godišnja prevalencija depresije u ljudi s multiplom sklerozom povišena u odnosu na onu i kod zdravih ljudi i kod drugih kroničnih stanja. Zabrinutost predstavlja saznanje da su suicidalne misli relativno česte među osobama s multiplom sklerozom, te da se depresija kod oboljelih često ne otkriva i ne liječi. Štoviše, depresija je važna odrednica kvalitete života oboljelih i može biti najvažniji faktor koji ju određuje. Nedavno je pokazan značajan interes za moguću ulogu interferona beta u ubravanju depresije kod oboljelih od multiple skleroze, premda ove zabrinutosti možda nisu opravdane (Siegert i Abernethy, 2005).

Uzimajući u obzir prevalenciju i utjecaj depresije u bolesnika s multiplom sklerozom, literatura o liječenju iznenađujuće je oskudna. U umjereno do teškoj depresiji preporučuje se kombinacija psihološke i farmakološke terapije. Psihološki tretmani s najviše preporuka struke su kognitivno bihevioralna terapija i interpersonalna terapija (Brenner i Piehl, 2016).

Kognitivno bihevioralna terapija predstavlja psihološki, znanstveno zasnovani pristup za koji istraživanja potvrđuju efikasnost za širok raspon problema. Pacijenti i terapeuti zajedno rade na identificiranju i razumijevanju problema u terminima odnosa između misli, osjećaja i ponašanja. Pristup je obično usmjeren na teškoće ovdje i sada i oslanja se na razvijanje zajedničkog shvaćanja pacijentovih problema između terapeuta i pacijenta. To vodi ka utvrđivanju individualiziranih, vremenski ograničenih ciljeva i strategija tretmana koji se kontinuirano prate i procjenjuju (<https://cabct.hr/savjetovaliste/sto-je-bkt>).

Kognitivno bihevioralna terapija se može primjenjivati pojedinačno, u grupnom okruženju ili putem računala, što je sve pokazalo djelotvornost u bolesnika s multiplom sklerozom (Brenner i Piehl, 2016).

Interpersonalna psihoterapija je relativno nov psihoterapijski pristup, kratkog trajanja, čiji je fokus psihoterapijski rad na problemima u socijalnoj i interpersonalnoj sferi. Koristi se kod velikog broja poremećaja. U njoj osnovi nalazi se, sve prisutniji u teoriji i praksi, biopsihosocijalni model psihološkog funkcioniranja. Prema ovom modelu biološki, socijalni i psihološki faktori zajednički sudjeluju u odgovoru na stres. Budući da je riječ o terapiji koja je u razvoju i koja čeka svoju daljnju provjeru u praksi, još uvijek je mnogo toga nepoznato – određenje opsega indikacija, optimalnog broja i trajanja seansi, pitanje kombiniranja s farmakoterapijom, efikasnost različitih oblika terapije (Milojević i Pešić, 2012).

Kao posljedica depresije često se kod pacijenata javlja umor. Nefarmakološke intervencije kod umora od MS uključuju brojne različite intervencije, između ostalog i kognitivno bihevioralnu terapiju (Brenner i Piehl, 2016).

#### **4.2.4 KVALITETA SNA KAO POZITIVAN FAKTOR**

San je ključni faktor za učinkovito funkcioniranje mozga. Nedostatak sna glavni je razlog velikog broja kognitivnih disfunkcija poput poremećaja pažnje i pamćenja, kreativnosti i odlučivanja. Mnoga su istraživanja potvrdila da kratkotrajno drijemanje tijekom dana ima

pozitivan učinak na performanse i koncentraciju memorije, integraciju i ponovnu obradu svježih uspomena u postojeći rezervoar dugoročnih uspomena. Loša kvaliteta sna može se pojaviti puno prije bilo kakvih kognitivnih simptoma u ranoj ili pretkliničkoj fazi bolesti. Poremećaji spavanja povezani su s ozbiljnijim kognitivnim padom i većim rizikom od lakšeg kognitivnog oštećenja (Miller i sur., 2018).

#### ***4.2.5 UTJECAJ DIJETE NA TIJEK BOLESTI***

Uloga prehranbenih navika u patogenezi multiple skleroze još uvijek nije jasna, a učinak na upalni status i dobro stanje u bolesnika s multiplom sklerozom nije povezan s niti jednim prehranbenim obrascem. Prehrana se zbog toga smatra samo mogućim čimbenikom u patogenezi multiple skleroze (Bagur i sur., 2017).

Određena istraživanja ukazuju na to da prehranbeni čimbenici i način života mogu pogoršati ili poboljšati simptome multiple skleroze modulirajući upalni status bolesti. To se postiže kontrolom metaboličkog i upalnog puta u ljudskoj stanici te kontrolom sastava mikrobiote komensalnog crijeva. Ono što povećava upale su hiperkalorična dijeta zapadnjačkog stila, koju karakteriziraju velika količina soli, životinjske masti, crveno meso, pića zaslađena šećerom, pržena hrana, malo vlakana i nedostatak fizičke aktivnosti. Perzistentnost ove vrste prehrane dovodi do disbalansa mikrobiote crijeva, promjene crijevnog imuniteta i sistemske upale niskog inenziteta. Suprotno tome, tjelovježba i niskokalorična dijeta zasnovana na povrću, voću, mahunarkama, ribi, prebioticima i probioticima djeluju na nuklearne receptore i enzime koji pojačavaju oksidativni metabolizam, smanjuju sintezu proupalnih molekula i obnavljaju ili održavaju zdrav simbiotski crijevna mikrobiota (Riccio i Rossano, 2015).

Udruge oboljelih od MS, kao i državne medicinske ustanove, koje se možda smatraju najcjeljenijim mjestima za traženje savjeta, to su prihvatile i na odgovarajući način preporučuju zdravu uravnoteženu prehranu s malo masnoća i mnogo vlakana (Beckett i sur., 2019).

#### ***4.2.6 DODATCI PREHRANI***

##### **a) Vitamini**

##### **Vitamin D**

Vitamin D, osim održavanja zdravlja kostiju i metabolizma kalcija, uključen je u brojne funkcije svojim djelovanjem na receptore vitamina D (VDR) koji su prisutni u većini stanica i

tkiva tijela. Vitamin D mogao bi igrati imunomodulatornu ulogu u središnjem živčanom sustavu. Hipovitaminoza D trenutno je jedan od najproučenijih čimbenika rizika za multiplu sklerozu u okolišu i potencijalno je najperspektivnija u pogledu novih kliničkih terapijskih implikacija (Dudani i sur., 2011).

U kliničkim ispitivanjima testirane su doze do 40 000 IU dnevno i činile su se sigurnima kao dodatna terapija za kratkotrajna razdoblja. Nedavna metaanaliza analiza kliničkog ispitivanja koje je istraživalo vitamin D kao dodatnu terapiju kod MS, međutim, sugerira da vitamin D nema terapijski učinak na invalidnost ili stopu recidiva. Prepoznajemo jaz u znanju za kroničnu terapiju i terapiju visokim dozama, što može dovesti do po život opasnih komplikacija povezanih s toksičnošću vitamina D, uključujući zatajenje bubrega, srčanu aritmiju i epileptični napad. Štoviše, toksičnost vitamina D može se manifestirati kao umor, mišićna slabost ili disfunkcija mokraćne, što može oponašati prirodni tijek progresivne MS. S obzirom na ta ograničenja, dodavanje vitamina D kod MS osjetljiv je zadatak koji liječnici moraju nadgledati (Feige i sur., 2020).

Hipoteza mnogih istraživanja je kako je vitamin D uključen u remijelinizaciju (Matías-Guío i sur., 2018).

Čini se da su glavni mehanizmi djelovanja vitamina D kod multiple skleroze imunomodulatorni. Međutim, još uvijek je prisutna odsutnost velikih konačnih randomiziranih kliničkih ispitivanja koja bi testirala suplementaciju vitaminom D u bolesnika s multiplom sklerozom. Vitamin D djeluje povoljno na upalnu komponentu bolesti, a rezultati su manje jasni za progresivnu degenerativnu komponentu. Napokon, dok ne postane dostupno više informacija, preporučuje se dodavanje vitamina D oboljelima od MS, primjenom umjerene fiziološke doze koja u osnovi nadomješta nedostatak navedenog vitamina (Pierrot-Deseilligny, C., & Souberbielle, 2017).

## **Vitamin B12**

Vitamin B12 neophodan je za sintezu DNA i za proizvodnju stanične energije. Rizik od nedostatka vitamina B12 imaju vegetarijanci, kao i druge skupine s malim unosom životinjske hrane ili one s restriktivnim prehrambenim obrascima (O'Leary i Samman, 2010).

Poznat i kao kobalamin, vitamin B12 nužan je za proizvodnju crvenih krvnih stanica i za pravilnu funkciju živčanog sustava. Zapravo, ozbiljan nedostatak vitamina B12 stvara neurološke simptome slične onima koji se viđaju kod ljudi s MS ([https://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Brochure-Vitamins,-Minerals,-and-Herbs-in-MS\\_-An-Introduction.pdf](https://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Brochure-Vitamins,-Minerals,-and-Herbs-in-MS_-An-Introduction.pdf)).

Vitamin B12 nalazi se u hrani životinjskog podrijetla kao što su jaja, govede meso, sardine, tuna i mliječni proizvodi (<https://www.healthline.com/nutrition/vitamin-b12-foods#11.-Milk-and-dairy-products>).

Preporučeni dnevni unos je 2,4 mikrograma dnevno i za muškarce i za žene. Različita ispitivanja sugeriraju da može postojati veza između razine vitamina B12 i multiple skleroze. Na primjer, neka istraživanja pokazuju da ljudi s MS imaju češće niže razine vitamina B12 u krvi od opće populacije. Osobe s niskom razinom trebaju koristiti dodatak vitamina B12. Za oboljele od multiple skleroze s normalnom razinom ovog vitamina nema dokaza da dodatak vitamina B12 poboljšava neurološke simptome ili povoljno mijenja tijek bolesti ([https://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Brochure-Vitamins,-Minerals,-and-Herbs-in-MS\\_-An-Introduction.pdf](https://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Brochure-Vitamins,-Minerals,-and-Herbs-in-MS_-An-Introduction.pdf)).

## **Vitamin C**

Askorbat igra ulogu u sintezi kolagena koji je sam povezan s nastankom mijelina. Studija je pokazala da injekcija vitamina C poboljšava pamćenje. Ovo je otkriće važno jer više od 65% bolesnika s MS pokazuje znakove kognitivnog oštećenja i obično se smanjuje njihova sposobnost prisjećanja prethodno naučenih informacija (Khosravi-Largani, 2018).

Također, istraživačka skupina u Kini pokazala je da vitamin C može pojačati stvaranje mijelinskih ovojnica i ublažiti različite simptome multiple skleroze (<https://www.asian-scientist.com/2018/03/in-the-lab/vitamin-c-myelin-multiple-sclerosis/>).

Epidemiološke studije nisu otkrile smanjenje rizika od oboljenja uz unos antioksidansa poput vitamina C. Visoke razine vitamina C mogu biti potencijalno štetne za pacijente promicanjem Fentonove reakcije, reakcije koja stvara hidrosilne radikale u tkivima bogatim željezom, poput bijele tvari mozga ili leđne moždine. Kako je reducirani oblik željeznog iona, željeza, dio ove reakcije, visoke koncentracije antioksidansa poput vitamina C mogu ga promovirati i kao rezultat toga mogu pogoršati upalno stanje zbog radikalne proizvodnje. Kao rezultat, upotreba

vitamina C u terapijskim dozama može pogoršati upalne bolesti poput multiple skleroze promicanjem Fentonove reakcije (Khosravi-Largani, 2018).

### **Vitamin E**

Vitamin E važan je za vid, reprodukciju kao i za zdravlje krvi, mozga i kože. Vitamin E također ima i antioksidativna svojstva (<https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements-vitamin-e/art-20364144>).

Sustavno povišene razine oksidacije povezane su s peroksidacijom lipida u serumu i skraćivanjem somatske duljine telomera. U jednom istraživanju zaključeno je kako je populacija oboljelih od multiple skleroze liječena vitaminom E (400 mg / dan tijekom 3 mjeseca) pokazala značajno smanjenu razinu oksidacije lipida u serumu. Ova su otkrića pokazala da je sistemska peroksidacija povezana s razvojem multiple skleroze. Antioksidanti poput vitamina E mogu biti kandidati za dopunska terapijska sredstva kod liječenja MS (Guan i sur., 2018).

### **Omega-3 masne kiseline**

Omega-3 masne kiseline, jedan od ključnih građevnih blokova staničnih membrana, već su dugi niz godina posebno zanimljive za znanstvenike. Međutim, uzima se u obzir samo mala skupina najvažnijih omega-3 polinezasićenih masnih kiselina (Cholewski i sur., 2018).

Omega-3 masne kiseline i dodatak ribljeg ulja imaju mnogo blagotvornih učinaka na bolesnike s mutiplom sklerozom i na ljudsko tijelo općenito. Konzumacija omega-3 masnih kiselina i dodataka ribljeg ulja može utjecati na razinu upalnih biljega kao što su: TNF-A, IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, stopu relapsa, kvalitetu života i napredovanje multiple skleroze, kako se vidi u nedavnim pregledanim studijama. Studije su pokazale da se preporučuju svakodnevno dodavanja omega-3 sirovog ulja. Međutim, učinkovitost doze ili suplementacije varira ovisno o mnogim čimbenicima, posebno o progresiji i statusu bolesti prije početka dodavanja. Potrebne su daljnje studije kako bi se utvrdila učinkovitost omega-3 masnih kiselina na zdravstveno stanje oboljelih od MS (AlAmmar i sur., 2019).

### **b) Minerali**

#### **Selen**



Selen je dio enzima glutation peroksidaze koji zajedno s vitaminom E sudjeluje u antioksidativnim aktivnostima (<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/poremećaji-prehrane/manjak-i-toksicnost-minerala/selen>).

Selen je neophodan za ljude, a deficit zahtijeva nadoknađivanje. Uz tradicionalne oblike poput selenovih soli, aminokiselina ili dodataka kvasca obogaćenih selenom, pojavljuju se dodaci selena sljedeće generacije, s manjim rizikom od prekomjerne suplementacije (Constantinescu-Aruxandei i sur., 2018).

Niska razina selena povećava rizik od malignih oboljenja, no zbog toksičnosti nije ga preporučljivo uzimati u većim količinama. Neka istraživanja pokazuju sniženu koncentraciju selena u oboljelih od multiple skleroze, no postoje i ona koja dokazuju suprotno (Schwarz i sur., 2005). Izvori selena su plodovi mora, bubrezi, jetra, jaja, a mogu biti i žitarice i sjemenke ovisno o zemlji na kojoj rastu. U visokim dozama selen je toksičan, a neki od simptoma su povraćanje, proljev, gubitak kose i noktiju (Obadić, 2015).

Iako je istina da selen ima važnu ulogu u procesima imunskog sustava i upalama, postoji zabrinutost da, budući da je selen antioksidans, može stimulirati imunski sustav. Drugim riječima, selen ima dvojaku ulogu, i imunostimulacijski i protuupalni (<https://www.verywellhealth.com/selenium-and-multiple-sclerosis-2440624>).

## **Kalcij**

Kalcijevi ioni su nužni za održavanje fizioloških i biokemijskih procesa unutar stanica. Središnji živčani sustav posebno ovisi o homeostazi kalcija, a njegova disregulacija povezana je s nekoliko neurodegenerativnih poremećaja, uključujući multiplu sklerozu. Stoga suplementacija kalcijem i usmjeravanje signalnih putova posredovanih kalcijem mogu predstavljati obećavajući terapijski pristup za terapiju ove bolesti (Enders i sur., 2020).

Oboljeli od multiple skleroze imaju povećani rizik oboljenja od sekundarne osteoporoze. Stoga kalcij igra bitnu ulogu u prevenciji (Dionyssiotis, 2011).

## **Cink**

Cink je jedan od najvažnijih elemenata u tragovima. Nedostatak cinka glavni je zdravstveni problem širom svijeta. Uzroci nedostatka cinka mogu biti prehrambeni, jatrogeni, genetski ili posljedica bolesti. Ozbiljan nedostatak cinka rezultira simptomima poput dermatitisa, alopecije, gubitka kilograma, proljeva, infekcija uslijed imunološke disfunkcije, hipogonadizma i dr. (Muhamed i Vadstrup, 2014).

Rezultati ograničenih studija povezanosti multiple skleroze i cinka su nejasni. Neke studije pokazuju da je razina cinka niska kod oboljelih. Druge studije pak pokazuju da su kod oboljelih razine cinka visoke; da cink može aktivirati imunosti sustav te da dodatak cinka može pogoršati životinjski model multiple skleroze. Dodatak visoke doze cinka može uzrokovati nedostatak bakra. Manjak bakra tada može uzrokovati mijelopatiju, stanje koje uzrokuje neurološke simptome koji mogu oponašati simptome multiple skleroze ([https://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Brochure-Vitamins,-Minerals,-and-Herbs-in-MS\\_-An-Introduction.pdf](https://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Brochure-Vitamins,-Minerals,-and-Herbs-in-MS_-An-Introduction.pdf)).

### **4.2.7 LJEKOVITO BILJE U TERAPIJI MULTIPLE SKLEROZE**

#### **Ginko biloba**

Ginko biloba stablo je porijeklom iz Kine koje se uzgaja tisućama godina za različite namjene. Pripravci ginka povezani su s brojnim zdravstvenim benefitima, od kojih se većina usredotočuje na funkciju mozga i cirkulaciju krvi (<https://www.healthline.com/nutrition/ginkgo-biloba-benefits>).

Studije su pokazale kako ekstrakt ginka djelotvorno djeluje na multiplu sklerozu. Ta spoznaja se temelji na njegovu protuupalnom učinku i inhibiciji svojstava faktora koji aktivira trombocite (PAF). Ginkolidi su glavna komponenta ginka. Uloga PAF u procesu upale je evidentna, odnosno ginko inhibicijom tog faktora inhibira i proupalni proces. Uz to, ginko pozitivno djeluje na kognitivna oštećenja i smanjuje umor kod oboljelih. Konzumacija ginko bilobe gotovo je sigurna i ima očiti terapijski učinak za bolesnike s multiplom sklerozom; poboljšava funkcionalni status (umor) i djeluje neuroprotektivno (Mojaverrostami i sur., 2018).

Ginko se općenito dobro podnosi, ali može povećati rizik od krvarenja ako se koristi u kombinaciji s varfarinom, antitrombocitima i određenim drugim biljnim lijekovima (Sierpina i sur., 2003).

## **Valerijana**

Valerijana ili ljekoviti odoljen autohtona je biljka u mnogim dijelovima Sjeverne Amerike, Europe i Azije. Ljekovita primjena ove biljke uključuje liječenje probavnih problema, nadimanja, poremećaja mokraćnog sustava i nesanice. Tijekom povijesti koristila se kao hipnotik, anksiolitik, antidepresiv, antikonvulziv (Plushner, 2000).

Korijen valerijane sadrži brojne spojeve koji mogu promovirati san i smanjiti tjeskobu. Tu spadaju valerijanska kiselina, izovalerična kiselina i razni antioksidansi ([https://www.healthline.com/nutrition/valerian-root#toc\\_title\\_hdr\\_3](https://www.healthline.com/nutrition/valerian-root#toc_title_hdr_3)).

Poremećaji spavanja, uključujući nesanicu, česti su kod oboljelih od multiple skleroze. Ovi poremećaji mogu biti povezani sa stresom ili anksioznošću i mogu pogoršati umor povezan s multiplom sklerozom. Provedeno je desetak kliničkih ispitivanja koja sugeriraju da valerijana može biti učinkovita u liječenju nesanice; međutim, ove su studije mješovite kvalitete (<http://neurologycare.net/valerian.html>).

## **Medicinska marihuana**

Biljka kanabis već se dugi niz godina koristi kao ljekovito sredstvo za ublažavanje boli. Sadrži približno 540 prirodnih spojeva, uključujući više od 100 spojeva koji su identificirani kao fitokanabinoidi (imaju sličnu kemijsku strukturu). Prevladavajuća psihotropna komponenta je  $\Delta 9$ -tetrahidrokanabinol ( $\Delta 9$ -THC), a glavni nepsihoaktivni sastojak je kanabidiol (CBD). Pokazalo se da su ti spojevi djelomični agonisti ili antagonisti kanabinoidnih receptora, CB1 i CB2. Terapeutsko djelovanje  $\Delta 9$ -THC i CBD uključuje sposobnost djelovanja kao analgetika, antiemetika, protuupalnih sredstava, spojeva protiv napadaja i kao zaštitnih sredstava u neurodegeneraciji. Međutim, nedostaju dobro kontrolirana, dvostruko slijepa, randomizirana klinička ispitivanja koja bi pružila jasnost o učinkovitosti  $\Delta 9$ -THC ili CBD kao terapije (Amin i Ali, 2020).

Otkriveno je da je inhalacijski kanabis vrlo učinkovit u smanjenju kronične boli. Čini se da oralni kanabinoidi poboljšavaju neke aspekte kronične boli kao što su spavanje i opća kvaliteta

života. Kanabis ili kanabinoidi nisu univerzalno učinkoviti protiv bolova. Potrebno je kontinuirano istraživanje sastojaka kanabisa i poboljšanje bioraspoloživosti oralnih kanabinoida. Ostali aspekti upravljanja boli kod pacijenata koji koriste kanabis zahtijevaju daljnju otvorenu raspravu zbog potencijalne zlouporabe (Romero-Sandoval i sur., 2017).

Skupina znanstvenika zaključila je da marihuana dokazano pomaže u ublažavanju ukočenosti i grčeva mišića koji su česti kod oboljelih od multiple skleroze. Neki dokazi sugeriraju da marihuana ili njezini aktivni spojevi mogu olakšati probleme sa spavanjem, fibromialgijom i određenim drugim zdravstvenim stanjima (<https://www.webmd.com/multiple-sclerosis/multiple-sclerosis-medical-marijuana>).

Pravni status marihuane brzo se mijenja, što ima važne utjecaje na javno zdravstvo i liječničku praksu. Dokazi o zakonitoj medicinskoj uporabi marihuane ili kanabinoida ograničeni su na nekoliko indikacija, između ostalih i na multiplu sklerozu. Iako kanabinoidi pokazuju terapijski značaj na različitim područjima, još uvijek nedostaju čvrsti klinički dokazi. Odnos legalizacije i prevalencije još uvijek nije poznat. Države u kojima je marihuana legalizirana imaju veće stope upotrebe od nelegalnih država (Wilkinson i sur., 2017).

Pacijenti s multiplom sklerozom odavno su se okrenuli alternativnim terapijama za upravljanje simptomima koje licencirani proizvodi mogu samo djelomično kontrolirati. Otprilike polovica bolesnika s multiplom sklerozom priznaje prijašnju ili trenutnu uporabu kanabisa u ljekovite svrhe i odobrava legalizaciju. Unatoč opuštajućim propisima mnogih vlada širom svijeta o ljekovitom kanabisu, ostaje mnoštvo neodgovorenih pitanja o tome kako liječnici trebaju propisivati ili preporučivati proizvode, a pristup farmaceutskim proizvodima s kanabisom i dalje je vrlo ograničen (Ingram i Pearson, 2019).

## 5. ZAKLJUČAK

Multipla skleroza je kronična autoimuna bolest središnjeg živčanog sustava. Broj oboljelih u konstantnom je porastu, a posebno su pogođeni stanovnici razvijenih dijelova svijeta. S obzirom na nepoznat uzrok i tijek, ova bolest je za sada neizlječiva. Zbog toga su svi do sada poznati farmakološki i nefarmakološki načini liječenja, pojedinačno i zajedno, ograničeni i usmjereni na usporavanje progresije, ublažavanje simptoma bolesti i poboljšanje kvalitete života.

Farmakološke mogućnosti liječenja nužne su u modifikaciji tijeka bolesti kao i u terapiji akutne faze. Njihova važnost je neosporna, a njihova uporaba strogo kontrolirana i praćena od strane liječnika i ljekarnika.

Nefarmakološki načini liječenja poput odgovarajuće fizičke aktivnosti, psihološke terapija, pravilne prehrane te uporabe ljekovitog bilja i dodataka prehrani pokazuju određene rezultate u kontroli simptoma i općeg stanja oboljelih od multiple skleroze. Glavni problem, međutim, predstavljaju nedostatak kvalitetnih studija, kao i opasnost od uporabe određenih pripravaka bez nadzora liječnika ili ljekarnika. Bez obzira na navedene probleme, smatra se da ova vrsta terapije donosi određene koristi.

U posljednjih dvadesetak godina došlo je do značajnog napretka u liječenju multiple skleroze, a u narednim se godinama očekuje još veći. Liječenju je potrebno pristupiti individualno. Nužno je uzeti u obzir specifične simptome i stanje oboljelih kao i tip same bolesti. Također, u obzir treba uzeti i razne simptome koji se mogu javiti kao posljedica bolesti. Na njih je nužno djelovati čim prije kombinirajući farmakološke i nefarmakološke mogućnosti kako bi kvaliteta života oboljelih bila što veća.

U skoroj budućnosti za očekivati je još bolje farmakološke i nefarmakološke terapijske mogućnosti, kao i zakonske regulative, kojima ćemo moći u većoj mjeri zaustaviti aktivnost bolesti i poboljšati kvalitetu života oboljelima od multiple skleroze.

## 6. LITERATURA

12 Benefits of Ginkgo Biloba (Plus Side Effects & Dosage), 2018., <https://www.healthline.com/nutrition/ginkgo-biloba-benefits>, pristupljeno 7. 8. 2021.

A review of the evidence for a natalizumab exit strategy for patients with multiple sclerosis, 2018.,

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997219300059?via%3Dihub>, pristupljeno 23. 7. 2021.

Abdolvahab MH., Mofrad MRK, Schellekens H. Interferon beta: from molecular level to therapeutic effects. *International review of cell and molecular biology*, 2016, 326, 343-372.

AlAmmar WA, Albeesh FH, Ibrahim LM, Algindan YY, Yamani, LZ, Khattab RY. Effect of omega-3 fatty acids and fish oil supplementation on multiple sclerosis: a systematic review. *Nutritional neuroscience*, 2021, 24(7), 569-579.

Amin MR, Ali DW. Pharmacology of medical cannabis. *Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology*, 2019, 151-165.

Bagur MJ, Murcia MA, Jiménez-Monreal AM, Tur JA, Bibiloni MM, Alonso GL, Martínez-Tomé M. Influence of diet in multiple sclerosis: a systematic review. *Advances in nutrition*, 2017, 8(3), 463-472.

Beckett JM, Bird ML, Pittaway JK, Ahuja KD. Diet and multiple sclerosis: scoping review of web-based recommendations. *Interactive journal of medical research*, 2019, 8(1), e10050.

Behrangi N, Fischbach F, Kipp M. Mechanism of siponimod: anti-inflammatory and neuroprotective mode of action. *Cells*, 2019, 8(1), 24.

Benign Multiple Sclerosis (MS), 2019., [https://www.news-medical.net/health/Benign-Multiple-Sclerosis-\(MS\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Benign-Multiple-Sclerosis-(MS).aspx), pristupljeno 1. 7. 2021.

Betamethasone (injection), 2019., <https://www.drugs.com/mtm/betamethasone-injection.html>, pristupljeno 7. 7. 2021.

Betamethasone, Injectable Suspension, 2019., <https://www.healthline.com/health/betamethasone-injectable-suspension>, pristupljeno 7. 7. 2021.

- Bishop M, Rumrill PD. Multiple sclerosis: Etiology, symptoms, incidence and prevalence, and implications for community living and employment. *2015*, *52*(4), 725-734.
- Blair HA. Dimethyl fumarate: a review in relapsing-remitting MS. *Drugs*, 2019, *79*(18), 1965-1976.
- Brenner P, Piehl F. Fatigue and depression in multiple sclerosis: pharmacological and non-pharmacological interventions. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2016, *134*, 47-54.
- Can Medical Marijuana Help Your MS?, 2021., <https://www.webmd.com/multiple-sclerosis/multiple-sclerosis-medical-marijuana>, pristupljeno 7. 8. 2021
- Cholewski M, Tomczykowa, M, Tomczyk M. A comprehensive review of chemistry, sources and bioavailability of omega-3 fatty acids. *Nutrients*, 2018, *10*(11), 1662.
- Clinically Isolated Syndrome (CIS), [https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Clinically-Isolated-Syndrome-\(CIS\)](https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Clinically-Isolated-Syndrome-(CIS)), pristupljeno 19. 6. 2021.
- Constantinescu-Aruxandei D, Frîncu RM, Capră L, Oancea F. Selenium analysis and speciation in dietary supplements based on next-generation selenium ingredients. *Nutrients*, 2018, *10*(10), 1466.
- Corvillo I, Varela E, Armijo F, Alvarez-Badillo A, Armijo O, Maraver F. Efficacy of aquatic therapy for multiple sclerosis: a systematic review. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 2017, *53*(6), 944-952.
- Definition of MS, <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Definition-of-MS>, pristupljeno 17. 6. 2021.
- Dexamethasone (Oral Route), <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/dexamethasone-oral-route/description/drg-20075207>, pristupljeno 7. 7. 2021.
- Dexamethasone, 2017., <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682792.html>, pristupljeno 7. 7. 2021.
- Diagnosing Multiple Sclerosis: How Lumbar Puncture Works, 2021., <https://www.healthline.com/health/multiple-sclerosis/lumbar-puncture>, pristupljeno 20. 6. 2021.
- Díaz C, Zarco LA, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: An update. *Multiple sclerosis and related disorders*, 2019, *30*, 215-224.

Dionyssiotis Y. Bone loss and fractures in multiple sclerosis: focus on epidemiologic and physiopathological features. *International journal of general medicine*, 2011, 4, 505.

Diroximel fumarate, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diroximel-fumarate>, pristupljeno 21. 7. 2021.

Döring A, Pfueller CF, Paul F, Dörr J. Exercise in multiple sclerosis--an integral component of disease management, 2012, *Epma journal*, 3(1), 2.

Doshi A, & Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clinical Medicine*, 2017, 17(6), 530.

Dudani SJ, Kalhan S, Sharma SP. Vitamin D and multiple sclerosis: Potential pathophysiological role and clinical implications. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*, 2011, 1(2), 71.

Enders M, Heider T, Ludwig A, Kuerten S. Strategies for neuroprotection in multiple sclerosis and the role of calcium. *International journal of molecular sciences*, 2020, 21(5), 1663.

Evan JR, Bozkurt SB, Thomas NC, Bagnato F. Alemtuzumab for the treatment of multiple sclerosis. *Expert opinion on biological therapy*, 2018, 18(3), 323-334.

Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis, 2015., <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009956.pub2/information>, pristupljeno 2. 8. 2021.

Feige J, Moser T, Bieler L, Schwenker K, Hauer L, Sellner J. Vitamin D supplementation in multiple sclerosis: a critical analysis of potentials and threats. *Nutrients*, 2020, 12(3), 783.

Fingolimod za liječenje relapsno-remitirajuće multiple skleroze, 2016., [https://www.cochrane.org/hr/CD009371/MS\\_fingolimod-za-lijecenje-relapsno-remitirajuce-multiple-skleroze](https://www.cochrane.org/hr/CD009371/MS_fingolimod-za-lijecenje-relapsno-remitirajuce-multiple-skleroze), pristupljeno 21. 7. 2021.

Giovannoni G. Cladribine to treat relapsing forms of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*, 2017, 14(4), 874-887.

Goodin DS. Glucocorticoid treatment of multiple sclerosis. *Handbook of clinical neurology*, 2014, 122, 455-464.

Graf J, Albrecht P, Goebels N, Aktas O, Hartung HP. Ocrelizumab for treatment of multiple sclerosis. *Der Nervenarzt*, 2020.



Guan JZ, Guan WP, Maeda T. Vitamin E administration erases an enhanced oxidation in multiple sclerosis. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 2018, 96(11), 1181-1183.

Harbo HF, Gold R, & Tintoré M. Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 2013, 6(4), 237-248.

Harirchian MH, Fatehi F, Sarraf P, Honarvar NM, Bitarafan S. Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 2018, 20, 43-47.

Hauser SL, Cree BA. Treatment of multiple sclerosis: a review. *The American Journal of Medicine*, 2020.

Henze T, Rieckmann P, Toyka, KV. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. *European neurology*, 2006, 56(2), 78-105.

How Valerian Root Helps You Relax and Sleep Better, 2017., <https://www.healthline.com/nutrition/valerian-root>, pristupljeno 7. 8. 2021.

Ingram G, Pearson OR. Cannabis and multiple sclerosis. *Practical neurology*, 2019, 19(4), 310-315.

Interferon Beta-1a Intramuscular Injection, 2019., <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a693040.html>, pristupljeno 21. 7. 2021.

Is Selenium Helpful or Harmful in MS?, 2019, <https://www.verywellhealth.com/selenium-and-multiple-sclerosis-2440624>, pristupljeno 6. 8. 2021.

Jacobs BM, Ammoscato F, Giovannoni G, Baker D, Schmierer K. Cladribine: mechanisms and mysteries in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2018, 89(12), 1266-1271.

Johnson DB, Lopez MJ, Kelley B. Dexamethasone, 2018.

Juanatey A, Blanco-Garcia L, Tellez N. Ocrelizumab: its efficacy and safety in multiple sclerosis. *Revista de neurologia*, 2018, 66(12), 423-433.

Kalron A, Rosenblum U, Frid L, Achiron A. Pilates exercise training vs. physical therapy for improving walking and balance in people with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Clinical rehabilitation*, 2017, 31(3), 319-328.

Kargarfard M, Etemadifar M, Baker P, Mehrabi M, Hayatbakhsh R. Effect of aquatic exercise training on fatigue and health-related quality of life in patients with multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 2012, 93(10), 1701-1708.

Khosravi-Largani M, Pourvali-Talatappeh P, Rousta AM, Karimi-Kivi M, Noroozi E, Mahjoob A, Tavakoli-Yaraki M. A review on potential roles of vitamins in incidence, progression, and improvement of multiple sclerosis. *Eneurologicalsci*, 2018, 10, 37-44.

Khoy K, Mariotte D, Defer G, Petit G, Toutirais O, Le Mauff B. Natalizumab in multiple sclerosis treatment: from biological effects to immune monitoring. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11, 2468.

Klinički oblici multiple skleroze, 2009., <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/18099/Klinicki-oblici-multiple-skleroze.html>, pristupljeno 20. 6. 2021.

La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, Rigon G, Frau S, Berardo F, Vaona A. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016, (11).

Liječenje multiple skleroze, 2010., <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/19035/Lijecenje-multiple-skleroze.html#27245>, pristupljeno 2. 7. 2021.

Lipphardt M, Mühlhausen J, Kitze B, Heigl F, Mauch E, Helms HJ, Koziolk MJ. Immunoabsorption or plasma exchange in steroid-refractory multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Journal of clinical apheresis*, 2019, 34(4), 381-391.

Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, MSBase Study Group. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain*, 2016, 139(9), 2395-2405.

Lumbar puncture, 2018., <https://mstrust.org.uk/a-z/lumbar-puncture>, pristupljeno 19. 6. 2021.

Mandal, P, Gupta, A, Fusi-Rubiano, W, Keane, PA., Yang, Y. Fingolimod: therapeutic mechanisms and ocular adverse effects. *Eye*, 2017, 31(2), 232-240.

Manjaly ZM, Harrison NA, Critchley HD, Do CT, Stefanics G, Wenderoth N, Stephan KE. Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2019, 90(6), 642-651.

Matías-Guío J, Oreja-Guevara C, Matias-Guiu JA, Gomez-Pinedo U. Vitamin D and remyelination in multiple sclerosis. *Neurología (English Edition)*, 2018, 33(3), 177-186.

Mayzent (siponimod), 2020., [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/mayzent-epar-medicine-overview\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/mayzent-epar-medicine-overview_hr.pdf), pristupljeno 22. 7. 2021.

Mills RJ, Young CA. A medical definition of fatigue in multiple sclerosis. *QJM: An International Journal of Medicine*, 2008, 101(1), 49-60.

Milojević M, Hadži Pešić M. Interpersonalna psihoterapija. *Klinička psihologija*, 2012, 5(1-2), 81-93.

Mojaverrostami S, Bojnordi MN, Ghasemi-Kasman M, Ebrahimzadeh, MA, Hamidabadi HG. A review of herbal therapy in multiple sclerosis. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 2018, 8(4), 575.

MS: Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS), 2019., <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/14905-ms-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-rrms>, pristupljeno 21. 6. 2021.

Muhamed PK, Vadstrup S. Zinc is the most important trace element. *Ugeskrift for laeger*, 2014, 176(5).

Multiple Sclerosis, 2016., [https://www.stepwards.com/?page\\_id=1990](https://www.stepwards.com/?page_id=1990), pristupljeno 23. 6. 2021.

Multiple sclerosis, <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/multiple-sclerosis/diagnosis-treatment/drc-20350274>, pristupljeno 7. 7. 2021.

Multiple Sclerosis: Treatment with Physical Therapy, 2020., <https://www.healthline.com/health/multiple-sclerosis/physical-therapy>, pristupljeno 1. 8. 2021.

O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in health and disease. *Nutrients*, 2010, 2(3), 299-316.

- Obadić V. *Multipla skleroza i prehrana* (Doctoral dissertation, University of Zagreb. Faculty of Food Technology and Biotechnology. Department of Biochemical Engineering. Laboratory for Biology and Microbial Genetics), 2015.
- Obilježavanje Svjetskog dana multiple skleroze, 31. svibnja 2017. godine, 2017., <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2017/Obilježavanje-Svjetskog-dana-multiple-skleroze-31-svibnja-2017-godine/1759>, pristupljeno 1. 7. 2021.
- O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Freedman MS. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 2011, 365(14), 1293-1303.
- Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Current opinion in neurology*, 2018, 31(6), 752-759.
- Ömerhoca S, Akkaş SY, İçen NK. Multiple sclerosis: diagnosis and differential diagnosis. *Archives of Neuropsychiatry*, 2018, 55(Suppl 1), S1.
- Ontaneda D, Rae-Grant AD. Management of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 2009, 12(4), 264.
- Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: an update. *Multiple sclerosis and related disorders*, 2017, 14, 35-45.
- Plasma exchange in neurological disease, 2020., <https://pn.bmj.com/content/20/2/92>, pristupljeno 8. 7. 2021.
- Plushner SL. Valerian: Valeriana officinalis. *American journal of health-system pharmacy*, 2000, 57(4), 328-335.
- Prednisone, 2009., <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/prednisone>, pristupljeno 6. 7. 2021.
- Primary Progressive MS (PPMS): Symptoms, vs. RRMS, and More, 2021., <https://www.healthline.com/health/multiple-sclerosis/what-is-primary-progressive>, pristupljeno 23. 6. 2021.
- Primary progressive MS, <https://www.mssociety.org.uk/about-ms/types-of-ms/primary-progressive-ms>, pristupljeno 23. 6. 2021.

Primary Progressive Multiple Sclerosis, 2020., <https://www.webmd.com/multiple-sclerosis/primary-progressive-multiple-sclerosis>, pristupljeno 23. 6. 2021.

Primary Progressive Multiple Sclerosis, <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/multiple-sclerosis-ms/primary-progressive-multiple-sclerosis>, pristupljeno 23. 6. 2021.

Puckett Y, Gabbar A, & Bokhari AA. Prednisone, 2018.

Relapsing-remitting MS (RRMS), <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Relapsing-remitting-MS>, pristupljeno 21. 6. 2021.

Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): What You Need to Know, 2019., <https://www.healthline.com/health/relapsing-remitting-ms/relapsing-remitting-multiple-sclerosis-rrms-what-you-need-to-know>, pristupljeno 21.6. 2021.

Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, 2020., <https://www.webmd.com/multiple-sclerosis/relapsing-remitting-multiple-sclerosis>, pristupljeno 20. 6. 2021.

Riccio P, Rossano R. Nutrition facts in multiple sclerosis. *ASN neuro*, 2015, 7(1), 1759091-414568185.

Rolla S, Maglione A, De Mercanti SF, Clerico M. The meaning of immune reconstitution after alemtuzumab therapy in multiple sclerosis. *Cells*, 2020, 9(6), 1396.

Romero-Sandoval EA, Kolano AL, Alvarado-Vázquez, PA. Cannabis and cannabinoids for chronic pain. *Current rheumatology reports*, 2017, 19(11), 1-10.

Sánchez-Lastra MA., Martínez-Aldao D, Molina AJ, Ayán C. Pilates for people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 2019, 28, 199-212.

Sažetak opisa svojstava lijeka za Aubagio, 2018., [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_hr.pdf), pristupljeno 22. 7. 2021.

Sažetak opisa svojstava lijeka za Gilenya, 2018., [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_hr.pdf), pristupljeno 21. 7. 2021.

Sažetak opisa svojstava lijeka za Lemtrada, 2018., [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_hr.pdf), pristupljeno 23. 7. 2021.

- Sažetak opisa svojstava lijeka za Mavenclad, 2017., [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_hr.pdf), pristupljeno 22. 7. 2021.
- Sažetak opisa svojstava lijeka za Ocrevus, 2018., [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_hr.pdf), pristupljeno 22. 7. 2021.
- Sažetak opisa svojstava lijeka za Tecifidera , 2018., [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecifidera-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecifidera-epar-product-information_hr.pdf), pristupljeno 21.7. 2021.
- Sažetak opisa svojstava lijeka za Tysabri, 2016., [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_hr.pdf), pristupljeno 23. 7. 2021.
- Secondary progressive MS (SPMS), <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Secondary-progressive-MS>, pristupljeno 21. 6. 2021.
- Secondary progressive MS, <https://www.mssociety.org.uk/about-ms/types-of-ms/secondary-progressive-ms>, pristupljeno 23. 6. 2021.
- Secondary Progressive Multiple Sclerosis, 2019., <https://www.webmd.com/multiple-sclerosis/secondary-progressive-multiple-sclerosis>, pristupljeno 23. 6. 2021.
- Selen, <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/poremecaji-prehrane/manjak-i-toksicnost-minerala/selen>, prisupljeno 6. 8. 2021.
- Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2005, 76(4), 469-475.
- Sierpina VS, Wollschlaeger B, Blumenthal M. Ginkgo biloba. *American family physician*, 2003, 68(5), 923-926.
- Siponimod in the treatment of multiple sclerosis, 2019., <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13543784.2019.1676725?journalCode=ieid20>, pristupljeno 22. 7. 2021.
- Syed YY. Ocrelizumab: a review in multiple sclerosis. *CNS drugs*, 2018, 32(9), 883-890.
- Što je BKT, <https://cabct.hr/savjetovaliste/sto-je-bkt>, pristupljeno 2. 8. 2021.

Teriflunomide: A Review in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis, 2019., <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-019-01135-8>, pristupljeno 22. 7. 2021.

The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis, 2005., <https://journals.sagepub.com/doi/10.1191/1352458505ms1190oa>, pristupljeno 5. 7. 2021.

Top 12 Foods That Are High in Vitamin B12, 2020., <https://www.healthline.com/nutrition/vitamin-b12-foods#2.-Clams>, pristupljeno 5. 8. 2021.

Treating Multiple Sclerosis Flare-Ups with Steroids, 2021., <https://www.healthline.com/health/steroids-for-ms>, pristupljeno 6. 7. 2021.

Types of MS, <https://www.msaustralia.org.au/about-ms/types-ms>, pristupljeno 24. 6. 2021.

Understanding Benign MS, 2018., <https://www.healthline.com/health/multiple-sclerosis/benign>, pristupljeno 1. 7. 2021.

Understanding Symptoms of Multiple Sclerosis (MS), 2021, <https://www.healthline.com/health/multiple-sclerosis/early-signs>, pristupljeno 18. 6. 2021.

Understanding lesions, [https://www.abovems.com/en\\_us/home/what-is-ms/ms-education/what-is-a-lesion.html](https://www.abovems.com/en_us/home/what-is-ms/ms-education/what-is-a-lesion.html), pristupljeno 17. 6. 2021.

Valerian, 2011., <http://neurologycare.net/valerian.html>, pristupljeno 7. 8. 2021.

Vitamin C Might Help Treat Multiple Sclerosis, 2018. <https://www.asianscientist.com/2018/03/in-the-lab/vitamin-c-myelin-multiple-sclerosis/>, pristupljeno 5. 8. 2021.

Vitamin E, 2020., <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements-vitamin-e/art-20364144>, pristupljeno 6. 8. 2021.

Vitamins, Minerals & Herbs in MS, [https://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Brochure-Vitamins,-Minerals,-and-Herbs-in-MS\\_-An-Introduction.pdf](https://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Brochure-Vitamins,-Minerals,-and-Herbs-in-MS_-An-Introduction.pdf), pristupljeno 5. 8. 2021.

Walking (Gait) Difficulties, <https://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/MS-Symptoms/Walking-Gait-Balance-Coordination>, pristupljeno 1. 8. 2021.

Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, Bhutta ZA., Gebrehiwot TT, Hay SI, Murray CJ. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 2019, 18(3), 269-285.

Weber MS, Hohlfeld R, & Zamvil SS. Mechanism of action of glatiramer acetate in treatment of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*, 2007, 4(4), 647-653.

What is a head MRI, 2017., <https://www.healthline.com/health/head-mri>, pristupljeno 19. 6. 2021.

What You Need to Know About Benign MS, 2020., <https://www.webmd.com/multiple-sclerosis/benign-ms>, pristupljeno 13. 8. 2021.

Why an MRI Is Used to Diagnose Multiple Sclerosis, 2020., <https://www.healthline.com/health/multiple-sclerosis/images-brain-mri>, pristupljeno 19. 6. 2021.

Wilkinson ST, Yarnell S, Radhakrishnan R, Ball SA, D'Souza DC. Marijuana legalization: impact on physicians and public health. *Annual review of medicine*, 2016, 67, 453-466.

Yamout BI, Alroughani R. Multiple sclerosis, 2018, 38, 212-225.

Ziemssen T, Schrempf W. Glatiramer acetate: mechanisms of action in multiple sclerosis. *International review of neurobiology*, 2007, 79, 537-570.



## 7. SAŽETAK/SUMMARY

### SAŽETAK

Multipla skleroza je kronična autoimuna bolest središnjeg živčanog sustava koja je u konstantnom porastu, a najčešće se javlja u mladoj odrasloj dobi. Češće obolijevaju osobe ženskog spola, a bolest je prisutnija u razvijenim dijelovima svijeta Europe i Sjeverne Amerike. Multipla skleroza je nepoznatog uzroka i tijeka, a smatra se da je povezana s faktorima okoliša i genetikom. Ovu bolest možemo podijeliti u četiri klinička tipa: relapsno-remitirajući (RRMS), sekundarno progresivni (SPMS), primarno progresivni (PPMS) i benigni oblik.

Raspon simptoma ove bolesti je širok, zbog čega ju je nerijetko teško prepoznati te ju se naziva bolešću s tisuću lica. Simptomi najčešće obuhvaćaju oštećenje motorike (poremećaj kretanja ili slabost motoričke snage ekstremiteta), smanjivanje vidne oštine, poremećenu ravnotežu i vrtoglavicu, smetnje kontrole mokrenja i stolice, depresivne epizode, kognitivne disfunkcije i dr. Simptomi s kojima se susreću oboljeli od multiple skleroze nepovoljno utječu na kvalitetu njihova života. Osim otežane pokretljivosti, ova bolest s vremenom može uzrokovati i potpunu nepokretnost.

Postojeće terapijske opcije uključuju lijekove koji modificiraju tijek bolesti, lijekove za akutnu fazu te različite nefarmakološke pristupe kojima se uglavnom smanjuju ili odgađaju popratni simptomi.

Farmakološke mogućnosti uključuju različite lijekove koji se daju ovisno o tipu bolesti, individualnim karakteristikama pacijenta i profilu nuspojava. Usmjerene su na odgađanje progresije bolesti i smirivanje akutne faze.

Simptomatska terapija izuzetno je bitna u kasnijim fazama bolesti kada su prisutni brojni simptomi. Od najveće su važnosti takve vrste terapije odgovarajuća fizička aktivnost, psihološka terapija, pravilna prehrana te konzumacija ljekovitog bilja i dodataka prehrani. Iako ova vrsta terapije još uvijek nije dovoljno istražena te ne postoji velik broj kvalitetnih studija, smatra se da donosi određene koristi.

## SUMMARY

Multiple sclerosis is a chronic autoimmune disease of the central nervous system that is on the rise and most commonly occurs in young adulthood. Women are more likely to suffer from this disease. It is more prevalent in developed parts of the world in Europe and North America. The cause of multiple sclerosis is unknown and it is possible that it is related to environmental factors and genetics. This disease can be divided into four clinical types: relapsing-remitting (RRMS), secondary progressive (SPMS), primary progressive (PPMS), and benign type.

The range of symptoms of this disease is wide, which is why it is often difficult to recognize it and it is called a disease with a thousand faces. Symptoms most often include impaired motor skills (movement disorders or weakness of motor strength of the extremities), impaired sensation, decreased visual acuity, impaired balance and dizziness, impaired urination and stool control, depressive disorders, cognitive dysfunction, etc. Symptoms encountered by patients with multiple sclerosis adversely affect their quality of life. In addition to impaired mobility, this disease can cause complete immobility over time.

Existing therapeutic options include course-modifying drugs, acute-phase drugs, and various nonpharmacological approaches that generally reduce or delay the accompanying symptoms.

Pharmacological options include different drugs that are given depending on the type of disease, the individual characteristics of the patient and the profile of side effects. They are aimed at delaying disease progression and calming the acute phase.

Symptomatic therapy is extremely important in the later stages of the disease when numerous symptoms are present. Appropriate physical activity, psychological therapy, proper nutrition and consumption of medicinal herbs and dietary supplements have the greatest importance. Although this type of therapy has not yet been sufficiently researched and there is not a large number of quality studies, it is considered to bring certain benefits.

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet Studij: Farmacija  
Samostalni kolegij: Sociologija i zdravstvo  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## FARMAKOLOŠKE I NEFARMAKOLOŠKE MOGUĆNOSTI TERAPIJE MULTIPLE SKLEROZE

Nika Smolić

### SAŽETAK

Multipla skleroza je kronična autoimuna bolest središnjeg živčanog sustava koja je u konstantnom porastu, a najčešće se javlja u mladoj odrasloj dobi. Češće obolijevaju osobe ženskog spola, a bolest je prisutnija u razvijenim dijelovima svijeta Europe i Sjeverne Amerike. Multipla skleroza je nepoznatog uzroka i tijeka, a smatra se da je povezana s faktorima okoliša i genetikom. Ovu bolest možemo podijeliti u četiri klinička tipa: relapsno-remitirajući (RRMS), sekundarno progresivni (SPMS), primarno progresivni (PPMS) i benigni oblik.

Raspon simptoma ove bolesti je širok, zbog čega ju je nerijetko teško prepoznati te ju se naziva bolešću s tisuću lica. Simptomi najčešće obuhvaćaju oštećenje motorike (poremećaj kretanja ili slabost motoričke snage ekstremiteta), smanjivanje vidne oštine, poremećenu ravnotežu i vrtoglavicu, smetnje kontrole mokrenja i stolice, depresivne epizode, spoznajne disfunkcije i dr. Simptomi s kojima se susreću oboljeli od multiple skleroze nepovoljno utječu na kvalitetu njihova života. Osim otežane pokretljivosti, ova bolest s vremenom može uzrokovati i potpunu nepokretnost. Postojeće terapijske opcije uključuju lijekove koji modificiraju tijek bolesti, lijekove za akutnu fazu te različite nefarmakološke pristupe kojima se uglavnom smanjuju ili odgađaju popratni simptomi.

Farmakološke mogućnosti uključuju različite lijekove koji se daju ovisno o tipu bolesti, individualnim karakteristikama pacijenta i profilu nuspojava. Usmjerene su na odgađanje progresije bolesti i smirivanje akutne faze.

Simptomatska terapija izuzetno je bitna u kasnijim fazama bolesti kada su prisutni brojni simptomi. Od najveće su važnosti takve vrste terapije odgovarajuća fizička aktivnost, psihološka terapija, pravilna prehrana te konzumacija ljekovitog bilja i dodataka prehrani. Iako ova vrsta terapije još uvijek nije dovoljno istražena te ne postoji velik broj kvalitetnih studija, smatra se da donosi određene koristi.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 45 stranica, 6 grafičkih prikaza, 0 tablica i 131 literaturni navod. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: *corticosteroids, plasmapheresis, acute treatment, disease modification therapy, nonpharmacological therapy, symptomatic therapy, psychological help, medicinal herbs, dietary supplements, clinical trial.*

Mentor: **Dr. sc. Živka Juričić**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Živka Juričić**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Lidija Bach Rojceky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Karmela Barišić**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: kolovoz 2021.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry Study: Pharmacy  
Independent course: Sociology and Health  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### PHARMACOLOGICAL AND NON-PHARMACOLOGICAL POSSIBILITIES OF MULTIPLE SCLEROSIS THERAPY

Nika Smolić

#### SUMMARY

Multiple sclerosis is a chronic autoimmune disease of the central nervous system that is on the rise and most commonly occurs in young adulthood. Women are more likely to suffer from this disease.

It is more prevalent in developed parts of the world in Europe and North America. The cause of multiple sclerosis is unknown and it is possible that it is related to environmental factors and genetics. This disease can be divided into four clinical types: relapsing-remitting (RRMS), secondary progressive (SPMS), primary progressive (PPMS), and benign type.

The range of symptoms of this disease is wide, which is why it is often difficult to recognize it and it is called a disease with a thousand faces. Symptoms most often include impaired motor skills (movement disorders or weakness of motor strength of the extremities), impaired sensation, decreased visual acuity, impaired balance and dizziness, impaired urination and stool control, depressive disorders, cognitive dysfunction, etc. Symptoms encountered by patients with multiple sclerosis adversely affect their quality of life. In addition to impaired mobility, this disease can cause complete immobility over time.

Existing therapeutic options include course-modifying drugs, acute-phase drugs, and various nonpharmacological approaches that generally reduce or delay the accompanying symptoms.

Pharmacological options include different drugs that are given depending on the type of disease, the individual characteristics of the patient and the profile of side effects. They are aimed at delaying disease progression and calming the acute phase.

Symptomatic therapy is extremely important in the later stages of the disease when numerous symptoms are present. Appropriate physical activity, psychological therapy, proper nutrition and consumption of medicinal herbs and dietary supplements have the greatest importance. Although this type of therapy has not yet been sufficiently researched and there is not a large number of quality studies, it is considered to bring certain benefits.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 45 pages, 6 figures, 0 tables and 131 references. Original is in Croatian language.

Keywords: *corticosteroids, plasmapheresis, acute treatment, disease modification therapy, nonpharmacological therapy, symptomatic therapy, psychological help, medicinal herbs, dietary supplements, clinical trial.*

Mentor: **Živka Juričić, Ph.D. Full Professor**, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Živka Juričić, Ph.D. Full Professor**, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Lidija Bach Rojecky, Ph.D. Full Professor**, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Karmela Barišić, Ph.D. Full Professor**, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: August 2021.