

# Kvaliteta života u bolesnika s multiplom sklerozom: analiza dosadašnjih pristupa i perspektive za budućnost

---

**Barić, Zorana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zadar / Sveučilište u Zadru**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:162:015701>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-22**



**Sveučilište u Zadru**  
Universitas Studiorum  
Jadertina | 1396 | 2002 |

*Repository / Repozitorij:*

[University of Zadar Institutional Repository](#)



zir.nsk.hr



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Sveučilište u Zadru  
Odjel za zdravstvene studije  
Sveučilišni diplomski studij  
Sestrinstvo

**Zorana Barić**

**Kvaliteta života u bolesnika s multiplom sklerozom:  
analiza dosadašnjih pristupa i perspektive za  
budućnost**

**Diplomski rad**

Zadar, 2024.

Sveučilište u Zadru  
Odjel za zdravstvene studije  
Sveučilišni diplomski studij  
Sestrinstvo

Kvaliteta života u bolesnika s multiplom sklerozom: analiza dosadašnjih pristupa i perspektive za  
budućnost

Diplomski rad

Student/ica:  
Zorana Barić

Mentor/ica:  
Doc.prim.dr.sc. Klaudia Duka Glavor

Zadar, 2024.



## Izjava o akademskoj čestitosti

Ja, **Zorana Barić**, ovime izjavljujem da je moj **diplomski** rad pod naslovom **Kvaliteta života u bolesnika s multiplom sklerozom: analiza dosadašnjih pristupa i perspektive za budućnost** rezultat mojeg vlastitog rada, da se temelji na mojim istraživanjima te da se oslanja na izvore i radove navedene u bilješkama i popisu literature. Ni jedan dio mojeg rada nije napisan na nedopušten način, odnosno nije prepisan iz necitiranih radova i ne krši bilo čija autorska prava.

Izjavljujem da ni jedan dio ovoga rada nije iskorišten u kojem drugom radu pri bilo kojoj drugoj visokoškolskoj, znanstvenoj, obrazovnoj ili inoj ustanovi.

Sadržaj mojeg rada u potpunosti odgovara sadržaju obranjenoga i nakon obrane uređenoga rada.

Zadar, 28. listopada 2024.

## *ZAHVALE*

*Želim se zahvaliti svojoj mentorici Doc. prim. dr. sc. Klaudia Duka Glavor na podršci, razumijevanju i empatiji.*

*Iskrene riječi hvale idu mojoj obitelji bez čije podrške ovo studiranje ne bi bilo moguće.*

## **POPIS KRATICA**

*CIS – eng. Clinically isolated syndrome*

*EBV – eng. Epstein-Barr virus*

*GA - Glatiramer acetat*

*HLA – eng. Human leukocyte antigen*

*HRQOL – eng. Health related quality of life*

*IMT – Imunomodulacijska terapija*

*LUTD – eng. Lower urinary tract dysfunction*

*MBP – eng. Myelin basic protein*

*MR – Magnetska rezonanca*

*MS – Multipla skleroza*

*MSQOL-54 – eng. Multiple sclerosis quality of life*

*NK - eng. Natural killer*

*PLP - Proteolipidi*

*PML - Progresivna multifokalna encefalopatija*

*PPMS – Primarno progresivna multipla skleroza*

*PRMS – Progresivno relapsna multipla skleroza*

*PŽS – Periferni živčani sustav*

*RIS – Radiološki izolirani sindrom*

*RRMS – Relapsno remitirajuća multipla skleroza*

*SD- Seksualna disfunkcija*

*SPMS – Sekundarno progresivna multipla skleroza*

*SZO- Svjetska zdravstvena organizacija*

*SŽS – Središnji živčani sustav*

*VEP – Vidni evocirani potencijali*

## **SAŽETAK**

*Kvaliteta života u bolesnika s multiplom sklerozom: analiza dosadašnjih pristupa i perspektive za budućnost*

Multipla skleroza je autoimuna, kronična neurodegenerativna bolest središnjeg živčanog sustava koja značajno negativno utječe na kvalitetu života oboljelih. Bolest je nepoznatog uzroka od koje oboljevaju mlađe osobe i to češće žene. Ne postoji specifičan lijek kojim se ova bolest može izliječiti, ali ono na što se može utjecati su njezini simptomi koji variraju od blažih do onih najtežih koji, ako se ne liječe mogu uzrokovati kognitivnu i fizičku onesposobljenost već u ranim godinama bolesti. Postoje različite kliničke slike bolesti koje karakteriziraju pojavnost i prolaznost neuroloških smetnji - od kratkotrajnog oporavka simptoma do potpune remisije, ali i do teške progresije bolesti. Kvaliteta života je koncept od iznimne važnosti za oboljele, posebno kod kroničnih bolesti. U ovom preglednom radu naglasak je stavljen na važne odrednice kvalitete života bolesnika s multiplom sklerozom. Također, razmatraju se postojeće i novije nefarmakološke metode liječenja koje izravno i pozitivno utječu na kvalitetu života u bolesnika s multiplom sklerozom. Cilj rada je istražiti razlike između dosadašnjih, aktualnih i budućih metoda ispitivanja i liječenja pojedinih simptoma multiple skleroze koji značajno utječu na kvalitetu života, kao i ulogu medicinskih sestara i tehničara u tom procesu.

**KLJUČNE RIJEČI:** multipla skleroza, kvaliteta života, nefarmakološke metode liječenja

## **SUMMARY**

*Quality of life in patients with multiple sclerosis: analysis of current approaches and future perspectives*

Multiple sclerosis is an autoimmune, chronic neurodegenerative disease of the central nervous system that significantly negatively impacts the quality of life of affected individuals. The disease is of unknown origin and primarily affects younger people, with women being more frequently affected. There is no specific cure for this disease, but its symptoms, which range from mild to severe, can be managed. If left untreated, these symptoms can lead to cognitive and physical disability in the early stages of the disease. The clinical presentation and forms of the disease vary, characterized by the occurrence and remission of neurological disturbances—ranging from temporary symptom relief to full recovery, but also to severe disease progression. Quality of life is a crucial concept for affected individuals, particularly in the context of chronic illnesses.

This review paper focuses on the key determinants of quality of life in patients with multiple sclerosis. It also examines existing and emerging non-pharmacological treatment methods that directly and positively impact the quality of life of individuals affected by multiple sclerosis. The aim of the paper is to explore the differences between past, current, and future approaches to the assessment and treatment of specific symptoms of multiple sclerosis that significantly affect quality of life, as well as the role of nurses and technicians in this process.

**KEY WORDS: multiple sclerosis, quality of life, non-pharmacological treatment methods**



# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
<u>1.1. Definicija multiple skleroze .....</u>	<u>1</u>
<u>1.2. Građa živčane stanice .....</u>	<u>1</u>
<u>1.3. Građa mijelinske ovojnice .....</u>	<u>2</u>
<u>1.4. Epidemiologija i etiologija multiple skleroze .....</u>	<u>3</u>
1.5. Patogeneza i patologija multiple skleroze .....	5
1.6. Klinički oblici multiple skleroze .....	8
<u>    1.6.1. Klinički izolirani sindrom ili CIS (clinically isolated syndrom).....</u>	<u>8</u>
<u>    1.6.2. Relapsno-remitirajući oblik multiple skleroze (RRMS) .....</u>	<u>8</u>
<u>    1.6.3. Sekundarno-progresivni oblik multiple skleroze (SPMS).....</u>	<u>8</u>
<u>    1.6.4. Primarno-progresivni oblik multiple skleroze (PPMS).....</u>	<u>9</u>
<u>    1.6.5. Progresivno-relapsni oblik multiple skleroze (PRMS) .....</u>	<u>9</u>
1.6.6. Radiološki izolirani sindrom (RIS).....	9
1.7. Klinička slika multiple skleroze .....	10
1.8. Dijagnoza multiple skleroze .....	12
1.8.1. Analiza krvnih pretraga .....	13
1.8.2. Analiza cerebrospinalnog likvora.....	13
1.8.3. Neuroradiološki nalazi .....	14
1.8.4. Elektrofiziološke pretrage .....	14
1.9. Liječenje multiple skleroze .....	14
1.9.1. Kortikosteroidi.....	15
1.9.2. Plazmafereza .....	15
1.9.3. Terapija koja modificira tijek multiple skleroze .....	16
1.9.3.1. Interferon .....	17
1.9.3.2. Glatiramer acetat (GA) .....	17
1.9.3.3. Fingolimod – modulator S1P receptora ( <i>eng. sphingosine-1-phosphate</i> ) .....	18
1.9.3.4. Siponimod.....	18
1.9.3.5. Teriflunomid .....	19
1.9.3.6. Fumarati.....	19
1.9.3.7. Kladrinin .....	20
1.9.3.8. Natalizumab.....	20
1.9.3.9. Alemtuzumab.....	21

1.9.3.10. Okrelizumab .....	21
1.9.3.11. Ofatumumab.....	22
2. RAZRADA.....	23
2.1. Kvaliteta života u bolesnika s multiplom sklerozom .....	23
2.2. Barijere u kvaliteti života u bolesnika s multiplom sklerozom .....	24
2.2.1. Fizičke poteškoće.....	24
2.2.2. Psihičke poteškoće .....	24
2.2.3. Briga za budućnost.....	25
2.2.4. Gubitak posla .....	25
2.2.5. Nedostatak socijalne podrške.....	25
2.3. Uloga tjelesne aktivnosti u kvaliteti života u bolesnika s multiplom sklerozom .....	26
2.4. Utjecaj terapije svjesnosti (mindfulness) na bolesnike s multiplom sklerozom.....	27
2.5. Disfunkcija mokraćnog sustava i njezin utjecaj na kvalitetu života u bolesnika s multiplom sklerozom.....	28
2.6. Seksualna disfunkcija i njezin utjecaj na kvalitetu života u bolesnika s multiplom sklerozom .....	29
2.7. Uloga socio-ekoloških čimbenika u kvaliteti života u bolesnika s multiplom sklerozom	29
2.8. Utjecaj robotske rehabilitacije na kvalitetu života oboljelih od multiple skleroze .....	31
2.9. Dosadašnji pristupi u liječenju multiple skleroze i njihov utjecaj na kvalitetu života ....	31
2.10. Sestrinska skrb u poboljšanju kvalitete života osoba s multiplom sklerozom.....	31
3. ZAKLJUČAK.....	34
4. LITERATURA.....	36
5. POPIS SLIKA.....	40
6. ŽIVOTOPIS.....	41

# 1. UVOD

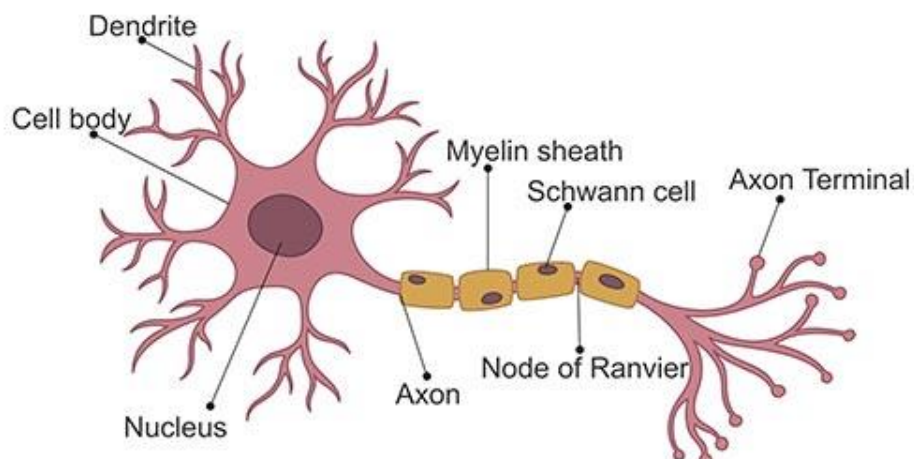
## 1.1. Definicija multiple skleroze

Multipla skleroza (MS) je autoimuna, kronična upalna i neurodegenerativna bolest središnjeg živčanog sustava (SŽS) koja nastaje interakcijom genetskih čimbenika i čimbenika okoline. Od MS-a obolijevaju osobe mlađe od 50. godine i to češće žene (1). To je bolest koja je u javnosti često poznata kao „bolest s tisuću lica“, zbog prezentacije bolesti, kliničke slike i tijeka koji se razlikuje od pojedinca do pojedinca (2). Multipla skleroza je autoimuna bolest SŽS-a, karakterizirana imunološkim napadom na mijelinsku ovojnicu koja obavija aksone neurona. Posljedica tog procesa je demijelinizacija, odnosno gubitak mijelina, što dovodi do smanjenja brzine ili potpunog prekida prijenosa živčanih impulsa. Ove promjene uzrokuju gubitak funkcije koji može uključivati kognitivne i motoričke poremećaje, ovisno o lokalizaciji lezija. Multipla skleroza je nepredvidiva i često onesposobljavajuća bolest, u kojoj imunološki sustav, koji inače služi zaštiti organizma, napada mijelin – zaštitnu ovojnicu živčanih vlakana. Sam naziv „multipla skleroza“ odnosi se na brojne (multiple) glijalne ožiljke, odnosno plakove ili lezije, koji se razvijaju u bijeloj tvari mozga i leđne moždine (3).

Osnovna karakteristika bolesti su akutni nastupi neuroloških ispada, koji se potpuno ili samo djelomično povlače. Simptomi ovise o regijama SŽS-a koje zahvaćaju, uzrokujući osjetne ispade, motoričke simptome, smetnje vida (optički neuritis, dvoslike), ataksiju, tremor, vrtoglavice, dizatrije, disfagije, faciopareze, disfunkciju kontrole sfinktera, umor, kognitivne promjene te vrlo često anksioznost i depresiju (1).

## 1.2. Građa živčane stanice

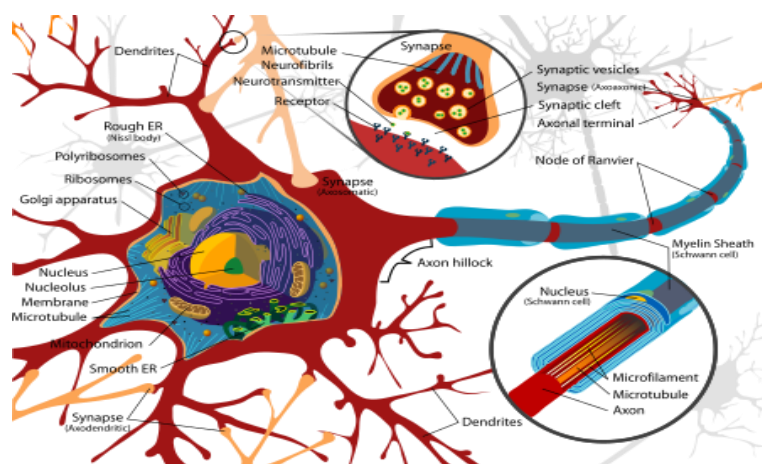
Neuron ili živčana stanica je osnovna jedinica živčanog sustava. Sastoji se od tijela stanice, dendrita, aksona i sinaptičkih završetaka. Tijelo živčane stanice je najveći njen dio te je najslabiji i drugim stanicama. Sadrži jezgru, staničnu membranu i druge organele (mitohondrij i endoplazmatski retikulum) i ima funkciju prijenosa informacija. Dendriti i aksoni su tanki citoplazmatski produžetci neurona. Dendriti se poput stabla granaju iz tijela stanice i ključni su za primanje signala i njihov prijenos prema tijelu stanice, dok akson prenosi signale dalje od tijela stanice (4).



Slika 1. Tipična struktura neurona (preuzeto sa <https://www.cusabio.com/Cell-Marker/Neuron-Cell.html>)

### 1.3. Građa mijelinske ovojnice

Mijelinska ovojnica je slojevita struktura koja obavija aksone u središnjem (SŽS) i perifernom živčanom sustavu (PŽS), te ima ključnu ulogu u ubrzavanju provođenja živčanih impulse (do 100 m/s). Između mijelinskih ovojnica se nalaze suženja koja se nazivaju Ranvierova suženja. U SŽS-u, mijelin stvaraju oligodendrociti, dok u PŽS-u tu funkciju obavljaju Schwannove stanice. Mijelin se sastoji od višestrukih slojeva membrane bogate lipidima (oko 70%) i proteinima (oko 30%), pri čemu lipidi omogućuju izolaciju, a specifični proteini poput MBP-a (myelin basic protein) i proteolipida (PLP) osiguravaju stabilnost i kompaktnost strukture. Studije upućuju i na važnost mijelina ne samo u brzom prijenosu signala (saltatorna kondukcija), već i u održavanju neuronske funkcije i zaštiti aksona. Oštećenja mijelina, kao kod bolesti poput multiple skleroze, dovode do sporijeg prijenosa impulsa ili potpune blokade, što rezultira neurološkim deficitima. Novija istraživanja također sugeriraju da mijelin ima sposobnost djelomične regeneracije (remijelinizacija), što je važan cilj terapijskih intervencija (5).



Slika 2. Mijelinska ovojnica je označena plavom bojom (preuzeto sa [https://enciklopedija.cc/wiki/Mijelinska\\_ovojnica](https://enciklopedija.cc/wiki/Mijelinska_ovojnica))

#### 1.4. Epidemiologija i etiologija multiple skleroze

Ukupan broj oboljelih od multiple skleroze se prema recentnim studijama u svijetu procjenjuje na 2.8 milijuna ljudi (6). Bolest najčešće pogađa ljude bijele rase, dok se kod pripadnika crne i žute rase pojavljuje veoma rijetko. Prosječna prevalencija u Europi je 79/100 000 stanovnika (7). Uz Europu (osobito zapadnu), visoka prevalencija je primijećena u Sjevernoj Americi, dok je srednja prevalencija u srednjoj i istočnoj Europi, a najniža u Aziji, srednjem istoku i Africi (2).

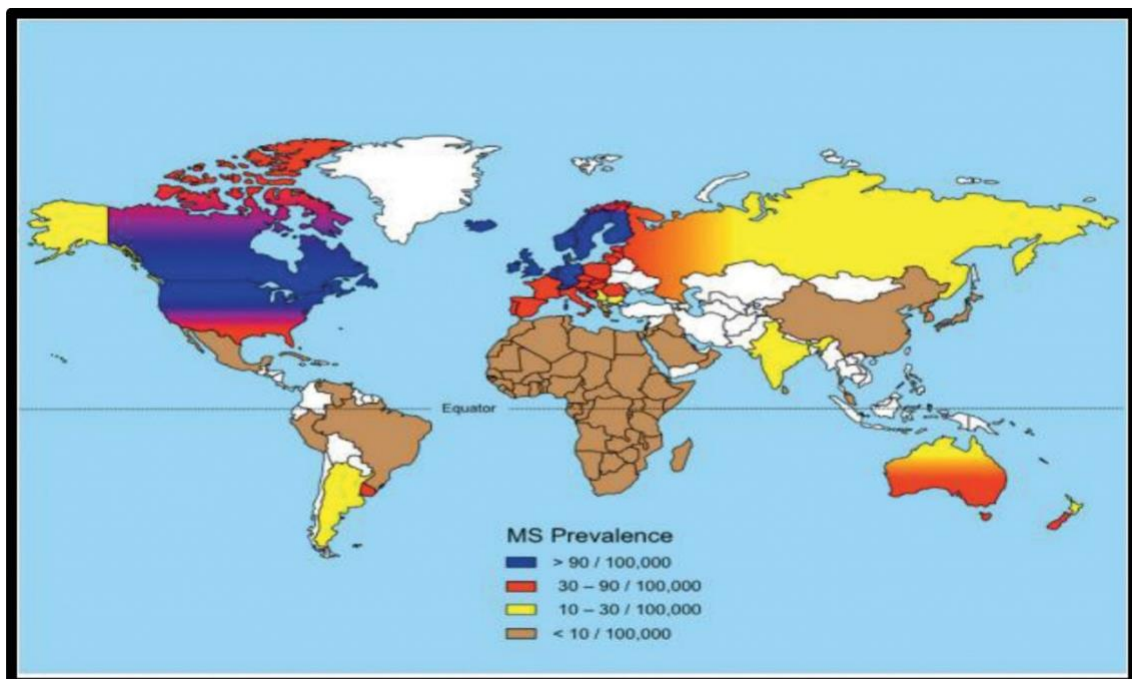
Epidemiološki podaci u Republici Hrvatskoj također bilježe porast oboljelih. Prema istraživanju iz 2020. godine u sklopu EU projekta Morbidity Statistics 7.024 osobe boluju od multiple skleroze u Hrvatskoj (8). Studija prevalencije MS-a u Hrvatskoj iz 2015.godine Benjaka i suradnika uključivala je 6160 bolesnika i pokazale da je prevalencija obolijevanja od MS-a 143,8 na 100.000 stanovnika (9). Ranije epidemiološke studije upućivale su da je rizik za pojavu multiple skleroze u Hrvatskoj najveći u sjeverozapadnim krajevima, dok se smanjuje prema jugoistoku, tada se broj oboljelih kretao oko 4000. Najveća je prevalencija nađena u Gorskom kotaru (173/100 000 st) i to na području općina Čabar i Delnice koja su naseljena stanovnicima germanskoga porijekla. Porast oboljelih od multiple skleroze u svijetu upozorava na potrebu provođenja novijih epidemioloških istraživanja koje su do sada u Republici Hrvatskoj nedostatne (2).

Multipla skleroza je u prosjeku dva do tri puta češća u žena nego u muškaraca, te je taj odnos u porastu posljednjih desetljeća i najčešće se povezuje s promjenom načina života,

trudnoćom u starijoj životnoj dobi, uporabom oralnih kontraceptiva, pušenjem, pretilošću, nedostatkom fizičke aktivnosti i stresom. Također je primijećeno da žene imaju raniji početak bolesti, nižu prevalenciju primarno-progresivnog tijeka bolesti i sporiju progresiju invalidnosti od muškaraca (2).

Nedavni epidemiološki podaci ukazuju na povećanje incidencije bolesti nakon pedesete godine, u kombinaciji s boljom prognozom i smanjenom smrtnošću povezanom s bolešću što je pridonijelo pomaku prevalencije multiple skleroze prema kasnijoj dobi, s procjenama vrhunca prevalencije u šestom desetljeću života (6).

Varijacije u stopi incidencije multiple skleroze su obično veće sa većom udaljenosti od ekvatora (5). Još su i starija epidemiološka istraživanja multiple skleroze isticala geografsku distribuciju bolesti prema kojoj je MS češća između 45 i 65 stupnjeva geografske širine sjeverno, ali i za južno od ekvatora, uz postojanje iznimki (2).



Slika 3. Prevalencija multiple skleroze u svijetu (Preuzeto sa: <http://journals.lww.com/md-journal> by 09/08/2024)

Etiologija multiple skleroze nije u potpunosti poznata. Dosadašnja istraživanja pokazuju da je riječ o poligennoj bolesti, što znači da na njezin razvoj utječe više različitih gena. Osim genetskih čimbenika, važnu ulogu u nastanku bolesti imaju i čimbenici iz okoline, poput

infekcija, nedostatka vitamina D i pušenja (1). Čimbenici iz okoline značajno utječu na učestalost multiple skleroze u različitim geografskim područjima. Jedan od najpoznatijih primjera je povećana učestalost bolesti na Farskim otocima nakon Drugog svjetskog rata. Taj porast povezuje se s prisutnošću "nekog infektivnog čimbenika" koji su na to područje vjerojatno donijeli britanski vojnici tijekom rata (2). Pokazalo se da čimbenici rizika iz okoliša kao što su geografska širina, niske razine vitamina D, pretilost, pušenje i infekcija - osobito Epstein-Barr virusom (EBV), utječu na učestalost i/ili prevalenciju bolesti. Stoga se smatra da je multipla skleroza kombinacija genetske predispozicije i izloženosti određenim čimbenicima okoliša (pretilost, pušenje, rad u noćnim smjenama) (10). Epidemiološka istraživanja navedenih okolišnih čimbenika pokazuje da su važni u svim životnim fazama, kako u ranoj prenatalnoj i postnatalnoj dobi, tako i u djetinjstvu, adolescenciji, te nakon petnaeste godine života (2).

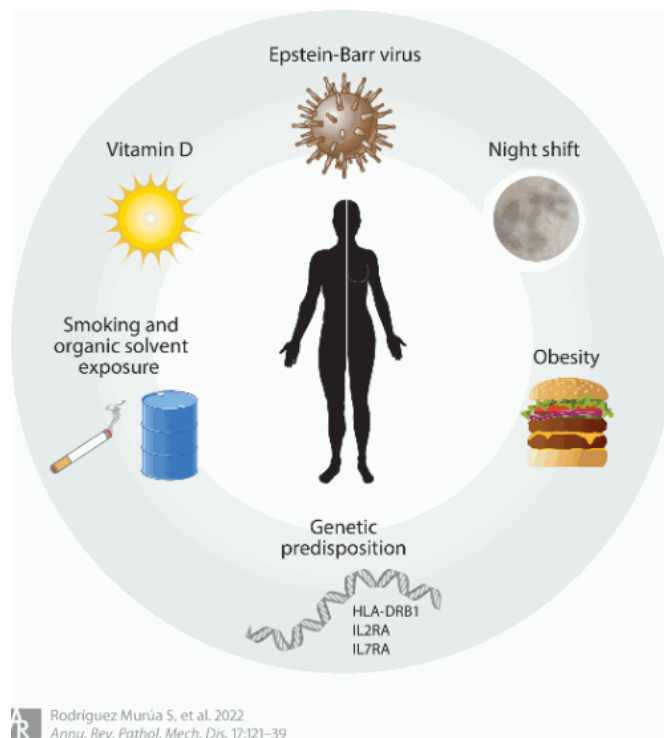
### **1.5. Patogeneza i patologija multiple skleroze**

Multipla skleroza autoimuna je upalna i neurodegenerativna bolest središnjeg živčanog sustava koja nastaje kombinacijom genetskih i okolišnih čimbenika. Epidemiološke studije pokazuju da je rizik od multiple skleroze veći kod bliskih rođaka oboljelih, što upućuje na postojanje genetske osjetljivosti. Primjerice, članovi obitelji prvog stupnja imaju 2-4% rizika od razvoja bolesti, u usporedbi s oko 0,1% rizika u općoj populaciji (10).

Najveća povezanost utvrđena je na alelima glavnog histokompatibilnog kompleksa (HLA), pri čemu alel HLA-DRB1 predstavlja najveći genetski rizik za razvoj multiple skleroze. Budući da su glavni aleli rizika, uključujući većinu još neidentificiranih, povezani s imunološkim odgovorom, to upućuje na ključnu ulogu imunološkog sustava u patogenezi bolesti (10).

Ipak, genetika objašnjava oko 30% ukupnog rizika za razvoj multiple skleroze. Studije provedena na blizancima pokazuju da, ako jedan jednojajčani blizanac ima multiplu sklerozu, drugi ima samo 25% rizika za razvoja bolesti. Kod dvojajčanih blizanaca taj rizik pada na 5% (10). Multipla skleroza nije klasično nasljedna bolest, ali određene osobe pokazuju genetsku predispoziciju za razvoj bolesti, koja je poligenetskog karaktera i povezana s HLA lokusom na kromosomu 6p21, posebice s polimorfizmu DR2 gena. U patogenezi bolesti može biti uključeno 10-20 gena. Kada se genetski riziku kombinira s okolišnim čimbenicima, kao što su

izloženost Epstein-Barr virus (EBV) infekciji i pušenje, dobije se bolja procjena ukupnog rizika za razvoj od multiple skleroze (2).



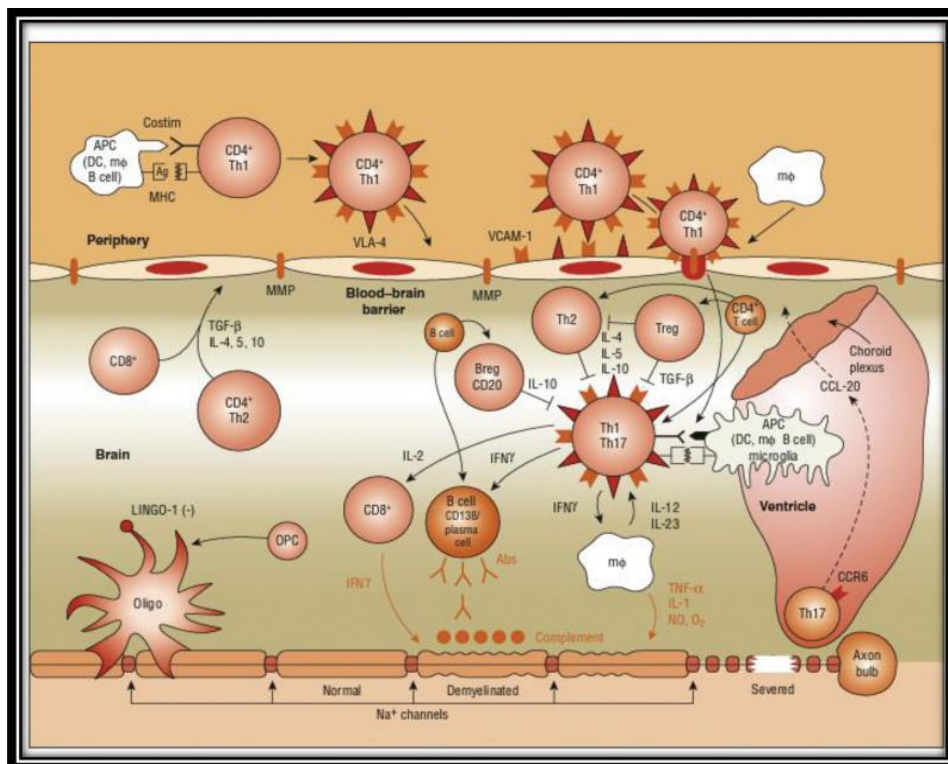
Slika 4. Utjecaj genetske predispozicije i izloženost okolišnim čimbenicima na pojavu multiple skleroze (Preuzeto sa: [www.annualreviews.org](http://www.annualreviews.org). Guest (guest) IP: 93.143.119.2 On: Sun, 15 Sept 2024 09:38:5)

Patogenetski mehanizam multiple skleroze započinje aktivacijom T-limfocita, koji mogu postati autoreaktivni zbog nepoznatog antigena, što dovodi do upalne reakcije. Autoreaktivne T-stanice šire se u limfno tkivo, gdje prolaze kroz klonalnu ekspanziju, a zatim ulaze u cirkulaciju. One počinju proizvoditi enzime, poput metaloproteinaza (MMP), koji oštećuju krvno-moždanu barijeru. Nakon prolaska kroz oštećenu barijeru, T-stanice napadaju mijelin u središnjem živčanom sustavu. Autoreaktivne T-stanice također potiču aktivaciju B-limfocita, koji stvaraju antitijela protiv mijelina. Ova antitijela prelaze kroz oštećenu krvno-moždanu barijeru, uzrokujući daljnje oštećenje mijelina. B-limfociti aktiviraju i komplementarni sustav, koji dodatno napada mijelin. Upalni procesi uzrokuju recidive bolesti, pa se terapija multiple skleroze uglavnom fokusira na suzbijanje upalnih reakcija (11).

Postoji nekoliko patoloških obilježja koja multiplu sklerozu razlikuju od ostalih bolesti SŽS-a. Najspecifičnije patološke promjene su žarišne lezije s primarnom demijelinizacijom i



astrocitnim ožiljcima koje se razvijaju u pozadini kroničnog upalnog procesa. Ove lezije nisu ograničene samo na bijelu tvar, već ih ima i u sivoj tvari korteksa, dubokim jezgrama moždanog debla i u leđnoj moždini. Primarna demijelinizacija znači da su mijelinske ovojnice i njihove potporne stanice, oligodendrociti uništeni, dok su aksoni barem djelomično očuvani. Međutim, oštećenje aksona i neurona u sivoj i bijeloj tvari je izrazito, a kada prijeđe prag funkcionalne kompenzacije, postaje najbolji patološki prediktor trajnog neurološkog deficita kod pacijenata. Žarišne demijelinizirane lezije u bijeloj i sivoj tvari mogu se djelomično ili potpuno oporaviti remijelinizacijom, iako je stupanj remijelinizacije među pacijentima vrlo varijabilan. Osim ovih žarišnih promjena, prisutna je difuzna neurodegeneracija u bijeloj i sivoj tvari, što rezultira atrofijom mozga. To se odražava kao značajan gubitak volumena mozga i leđne moždine, kako u žarišnim tako i difuznim područjima. Sve ove promjene prisutne su kod svih pacijenata s MS-om, ali njihov doprinos globalnoj patologiji varira među pacijentima, ovisno o različitim oblicima, tijeku i stadiju bolesti (12).



*Slika 5. Autoimuna teorija patogeneze multiple skleroze (preuzeto sa: [Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment - PMC \(nih.gov\)](#))*

## **1.6. Klinički oblici multiple skleroze**

Klasifikacija kliničkih oblika multiple skleroze važna je u kliničkoj praksi, u donošenju odluke o načinu liječenja bolesnika ovisno o kliničkom obliku bolesti, te u provođenju kliničkih studija (2). Kliničke oblike možemo podijeliti na:

### **1.6.1. Klinički izolirani sindrom ili CIS (clinically isolated syndrom)**

Klinički izolirani sindrom označava prvu pojavu simptoma koji su indikativni za multiplu sklerozu. Ovaj sindrom najčešće uključuje oštećenje optičkog živca, moždanog debla ili kralježnične moždine. U većini slučajeva simptomi se potpuno povuku, ali mnogi pacijenti tijekom nekoliko godina razviju klinički definitivan oblik bolesti. Razvoj bolesti ovisi o različitim čimbenicima rizika, uključujući prisutnost demijelinizacijskih lezija na početnoj magnetskoj rezonanci (MR) mozga, otkrivanje oligoklonalnih traka u likvoru, produžene latencije u vidnim evociranim potencijalima (VEP), kao i nisku razinu vitamina D, infekciju Epstein-Barr virusom, pušenje, pozitivan nalaz HLA gena i miješane imunološke poremećaje (1).

### **1.6.2. Relapsno-remitirajući oblik multiple skleroze (RRMS)**

Najčešći je oblik, predstavlja 85% slučajeva na početku bolesti. Karakteriziraju ga neurološki ispadi/relapsi koji traju danima do tjednima (povremeno satima). Nakon početnog ispada često slijedi značajan ili potpuni oporavak, dok između relapsa prevladava neurološka stabilnost (11).

### **1.6.3. Sekundarno-progresivni oblik multiple skleroze (SPMS)**

Sekundarno-progresivnom obliku multiple skleroze (SPMS) uvijek prethodi RRMS. Ovaj prijelaz karakterizira stalno pogoršanje kliničke slike koje nije povezano s iznenadnim neurološkim ispadima/relapsima, iako oni mogu, ali i ne moraju biti prisutni tijekom progresivne faze. Za razliku od relativno blagih i prolaznih neuroloških ispada povezanih s RRMS-om, sekundarno-progresivni oblik multiple skleroze pokazuje teže i dugotrajnije, onesposobljavajuće simptome. Pacijenti s relapsno-remitirajućim

oblikom MS imaju oko 2% rizika od prijelaza u SPMS svake godine, što ukazuje na to da većina slučajeva RRMS napreduje u SPMS (11).

#### **1.6.4. Primarno-progresivni oblik multiple skleroze (PPMS)**

Prevalencija primarno progresivnog oblika multiple skleroze iznosi oko 15% ukupnih slučajeva multiple skleroze. U ovom obliku je relativno niža učestalost neuroloških ispada. Bolest počinje kasnije u životu (prosječna dob ~40 godina), češće u muškaraca, a motorička oštećenja kod bolesnika mogu se pojaviti brže (barem u odnosu na pojavu prvog kliničkog simptoma) (11).

#### **1.6.5. Progresivno-relapsni oblik multiple skleroze (PRMS)**

Ovaj oblik čini samo oko 5% bolesnika sa MS-om. Bolesnici s ovim oblikom bolesti dijele neke sličnosti s bolesnicima sa PPMS-om, budući da se oboje suočavaju sa stalnim pogoršanjem od početka bolesti, međutim, ono što izdvaja progresivno-relapsne pacijente s MS-om su povremeni neurološki ispadi koje doživljavaju, što je karakteristično za bolesnike sa SPMS-om (11).

#### **1.6.6. Radiološki izolirani sindrom (RIS)**

Radiološki izolirani sindrom (RIS) u kontekstu multiple skleroze (MS) odnosi se na prisutnost demijelinizacijskih lezija u središnjem živčanom sustavu (SŽS) na magnetskoj rezonanci (MR) kod pacijenata koji nemaju kliničke simptome bolesti. Ove lezije, koje se obično nalaze u bijeloj tvari, mogu biti indikativne za rani oblik MS-a, iako pacijenti ne pokazuju očite neurološke deficite.

Studije su pokazale da su pacijenti s RIS-om izloženi povećanom riziku od razvoja klinički izražene multiple skleroze u budućnosti. To može uključivati klinički izolirani sindrom (CIS) ili RRMS-a, ovisno o različitim faktorima, kao što su prisutnost oligoklonalnih traka u likvoru i genetski čimbenici. Važno je napomenuti da RIS može biti izazov za dijagnosticiranje i liječenje, jer nedostatak simptoma otežava procjenu

potreba pacijenta za terapijom. Stoga je redovno praćenje i procjena rizika od progresije bolesti ključna za praćenje pacijentima s radiološki izoliranim sindromom (13).

### **1.7. Klinička slika multiple skleroze**

Prirodni tijek multiple skleroze varira od osobe do osobe, što otežava predviđanje tijeka i napredovanja bolesti. Pojava i trajanje simptoma obično ovise o kliničkom obliku bolesti. Simptomi mogu naglo započeti tijekom nekoliko dana i brzo nestati ili se razvijaju sporo i postupno tijekom godina.(3)

Tipični klinički simptomi multiple skleroze uključuju: optički neuritis, internuklearnu oftalmoplegiju, gubitak osjeta lica ili trigeminalnu neuralgiju, ataksiju i djelomični/inkompletni-transverzalni mijelitis. Optički neuritis karakteriziraju smanjena vidna oštrina, bolnost, aferentni pupilarni defekti i oslabljeni vid boja, uglavnom jednostrano. Smetnje vida su najizraženije prva dva tjedna, a većina pacijenata oporavi se unutar četiri tjedna (12).

#### **Rani simptomi uključuju:**

- Probleme s vidom: zamagljen vid, dvoslike, optički neuritis koji može uzrokovati bol pri pokretanju očnih jabučica i nagli gubitak vida
- Slabost mišića u rukama i nogama
- Ukočenost mišića koja je praćena bolnim grčevima mišića
- Trnci, utrnulost ili bol u rukama, nogama, na licu i trupu
- Nespretnost osobito poteškoće u održavanju ravnoteže tijekom hodanja
- Problemi s mokraćnim mjehurom i problemi u kontroli mokraće
- Vrtoglavica, povremena ili stalna (3)

#### **Kasni simptomi uključuju:**

- Umor - mentalni ili fizički
- Promjene raspoloženja kao što su depresija, poteškoće sa emocionalnim izražavanjem
- Kognitivna disfunkcija: problemi s koncentracijom, obavljanje više zadataka „multitaskingom“, razmišljanjem, učenjem, poteškoće s pamćenjem, prosuđivanjem (3).

Slabost, ukočenost i grčevi mišića mogu biti dovoljno jaki da utječu na hodanje ili stajanje. U nekim slučajevima multipla skleroza dovodi do djelomične ili potpune oduzetosti, a često je i korištenje invalidskih kolica osobito kod osoba koje se ne liječe ili imaju uznapredovalu

bolest. Mnogi bolesnici osjećaju slabost ili umor koji se može pogoršavati ukoliko imaju povišenu tjelesnu temperaturu ili su izloženi vrućini, a egzacerbacije se mogu javiti i nakon uobičajenih infekcija (3).

Bol je rijetko prvi simptom multiple skleroze, ali se često javlja kod optičkog neuritisa i trigeminalne neuralgije (stanje koji je karakterizirano iznenadnim i jakim bolovima u području lica, uzrokovanim iritacijom trigeminalnog živca (V. kranijalni živac). Bolovi se obično javljaju u obliku kratkotrajnih, oštrih napada, koji mogu biti izazvani svakodnevnim aktivnostima poput razgovora, žvakanja ili čak dodirivanja lica. Bolni grčevi ekstremiteta i oštra bol koja se spušta niz noge ili oko trbuha, također mogu biti simptomi MS-a. Mnoge osobe s multiplom sklerozom mogu imati i poteškoće s koordinacijom i ravnotežom, dok neki pacijenti mogu imati konstantno drhtanje (tremor) glave, udova i tijela, osobito tijekom kretanja (3).

Nepredvidiv prirodni tijek multiple skleroze, koji uključuje širok spektar neuroloških simptoma, godinama predstavlja izazov za liječnike. Recidivi bolesti/ relapsi su prepoznatljiva obilježja relapsno-remitirajuće faze. Relaps se definira kao iznenadna pojava ili pogoršanje neuroloških simptoma koji traju najmanje 24 sata, a da nisu uzrokovani nekim drugim čimbenikom, poput infekcije ili povišene tjelesne temperature (6). Ponekad nakon akutnog upalnog razdoblja dolazi do privremenog pogoršanja simptoma bolesti koje se ne može smatrati pravim relapsom, nego „pseudorelapsom“. Ova pogoršanja često su izazvana vanjskim faktorima kao što su infekcije, stres, prekomjerno umaranje, povišena tjelesna temperatura ili druge bolesti, a obično traju kraće od 24 sata (14). Recidivi se obično javljaju kao različiti neurološki ispadi, ovisno o regiji SŽS koja je zahvaćena. Takvi neurološki poremećaji, mogu biti praćeni potpunim ili djelomičnim oporavkom, što često dovodi do trajnog gubitka funkcije. S druge strane, progresivna faza bolesti gotovo uvijek se očituje kroz ponavljajuće motoričke ispade, što rezultira nepovratnim oštećenjem funkcije kretanja. Kliničke granice između relapsno-remitirajućeg oblika MS-a (RRMS) i sekundarne progresivne MS (SPMS) često su nejasne, budući da ne postoji jedinstvena definicija progresivnog pogoršanja invaliditeta. Čak i iskusnim liječnicima može biti izazovno precizno opisati klinički fenotip bolesti (6).

Kliničke značajke koje nisu uobičajene za multiplu sklerozu uključuju:

- **Bilateralni ili teški optički neuritis** s lošim oporavkom
- **Glavobolju**
- **Akutno ili subakutno kognitivno oštećenje**

- **Vrtoglavicu** ili osjećaj nesvjestice bez nalaza oštećenja na neuroslikovnim pretragama u području moždanog debla ili malog mozga
- **Gubitak osjeta na ekstremitetima** bez jasnih uzroka u središnjem živčanom sustavu
- **Potpunu transverzalnu mijelopatiju**

Ove manifestacije mogu upućivati na drugačiji dijagnostički entitet ili alternativne uzroke neuroloških simptoma (14).

### **1.8. Dijagnoza multiple skleroze**

Dijagnoza multiple skleroze se postavlja temeljem revidiranih McDonaldovih kriterijija iz 2017. godine. Dijagnoza se temelji na kliničkim i parakliničkim nalazima (analiza likvora, neuroradiološkim i elektrofiziološkim pretragama) kojima se dokazuje diseminacija bolesti u vremenu i prostoru (2).

Kriteriji za dijagnozu doživjeli su brojne promjene tijekom vremena. Izvorni Schumacherovi kriteriji objavljeni 1965. godine definirali su multiplu sklerozu kao prostornu i vremensku diseminaciju žarišnih neuroloških deficita. Aktualni revidirani McDonaldovi kriteriji iz 2017. god i dalje podržavaju korištenje zamjenskih markera za ispunjavanje kriterija za diseminaciju u prostoru i vremenu. Primjerice, postojanje istovremenih lezija koje se povećavaju i lezije koje se ne povećavaju u prvom neurološkom ispadu ispunjava kriterije diseminacije u vremenu bez potrebe za drugom kliničkom atakom. Oligoklonske trake, marker kronične upalne reakcije, također mogu ispuniti kriterije diseminacije u vremenu. Revidirani kriteriji imaju za cilj povećati osjetljivost u što ranijem otkrivanju multiple skleroze kako bi se ubrzalo liječenje i smanjila invalidnost. Za trenutne kriterije diseminacije u prostoru, MS lezije se moraju vidjeti na najmanje dva od slijedeća četiri mjesta: kortikalno/jukstakortikalno, periventrikularno, infratentorijalno i na leđnoj moždini (14).

Postavljanje dijagnoze MS-a je jednostavno u bolesnika s tipičnom kliničkom slikom relapsno-remitirajućeg oblika bolesti i tipičnim nalazom magnetske rezonance (MR) mozga i vratne kralježnice. Poteškoće, međutim, nastaju kod oboljelih s atipičnom prezentacijom, jednom epizodom bolesti ili progresivnim tijekom bolesti od samog početka, te je tada potrebna i dodatna dijagnostička obrada koja obuhvaća različite krvne pretrage, analizu cerebrospinalne tekućine i elektrofiziološke pretrage (2).



Slika 6 Jukstakortikalne/kortikalne, periventrikularne lezije, lezije leđne moždine i moždanog debla kod MS (preuzeto sa <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10169923/pdf/jcn-19-217.pdf>)

### 1.8.1. Analiza krvnih pretraga

Nalazi krvnih pretraga u osoba oboljelih od multiple skleroze uglavnom su uredni, a primjenjuju se pri diferencijalnoj dijagnozi za isključenje bolesti kao na primjer infekcije, autoimune sustavne bolesti, endokrini poremećaji, hipovitaminoze itd. Također, mogu biti povišene razine tzv. antimijelinskih antitijela (antitijela na mijelinski oligodendrocitni glikoprotein i mijelinski bazični protein) (2).

### 1.8.2. Analiza cerebrospinalnog likvora

Analizom likvora je važno utvrditi prisutnost oligoklonskih vrpca i povišeni IgG indeks. Oligoklonske trake su specifične proteinske trake koje se nalaze u cerebrospinalnoj tekućini (likvoru) pacijenata s MS-om. Oligoklonske vrpce su uska područja gamaglobulina koja nastaju zbog dugotrajne antigenske simulacije B-limfocita u središnjem živčanom sustavu. Oligoklonske vrpce su pozitivne u čak 95 % oboljelih od MS-a, a povišeni imunoglobulini, IgG antitijela nalaze se u 85 – 95 % oboljelih od multiple skleroze. Povišeni imunoglobulini u likvoru mogu biti posljedica intratekalne sinteze ili njihova sekundarnog prijelaza u SŽS nakon sinteze u sustavnom krvotoku (2). Osim prisutnosti oligoklonskih vrpca i IgG indeksa, analiza likvora kod multiple skleroze se još sastoji od broja stanica te razine proteina i glukoze (14).

### **1.8.3. Neuroradiološki nalazi**

Magnetska rezonanca (MR) predstavlja zlatni standard u dijagnosticiranju multiple skleroze (12). MR mozga i vratne kralježnice s primjenom kontrasta su uz kliničku sliku osnovne metode za postavljanje dijagnoze multiple skleroze. Osim postavljanja dijagnoze te pretrage čine i osnovu za reevaluaciju bolesnika odnosno praćenje bolesti. Patološki nalaz MR-a mozga se nalazi kod 90 – 95 % bolesnika, a patološki nalaz MR-a kralježnične moždine ima do 75 % oboljelih osoba. U većini slučajeva uz patološki nalaz kralježnične moždine su istodobno prisutne i intrakranijalne lezije, ali kod 20 % slučajeva je moguća samo patološka zahvaćenost kralježnične moždine (2).

### **1.8.4. Elektrofiziološke pretrage**

Elektrofiziološke pretrage uključuju vidno evocirane potencijale – VEP, evocirane potencijale moždanog debla – BAER i somatosenzoričke evocirane potencijale – SSEP. Služe za detekciju supkliničke disfunkcije središnjeg živčanog sustava, a nastaju perifernom stimulacijom osjetnog organa. Važni su u postavljanju dijagnoze bolesnicima koji nemaju jasno razvijenu kliničku sliku, uz prisutne ostale znakove multiple skleroze, međutim, nisu specifični za dijagnozu multiplu skleroze. Najčešće se primjenjuju VEP koji je u čak 85 % bolesnika s MS-om patološki promijenjen, te je karakterističan nalaz unilateralne ili bilateralne usporene latencije P-100 što upućuje na demijelinizacijsko oštećenje vidnog živca (2).

## **1.9. Liječenje multiple skleroze**

Liječenje multiple skleroze ovisi o kliničkoj fazi bolesti.

Razlikujemo liječenje u akutnoj fazi bolesti - kod relapsa, kada se u liječenju primjenjuje kortikosteroidna terapija. U rijetkim slučajevima, posebno kod bolesnika s teškim i brojnim simptomima već na početku bolesti, kada kortikosteroidi ne daju rezultate, može se primjeniti plazmafereza (izmjena krvne plazme). Zatim imunomodulacijsko liječenje terapijom kojom preveniramo i usporavamo razvoj novih relapsa te simptomatsko liječenje kojim se ublažavaju MS specifični simptomi. Ne postoji određeni lijek za liječenje multiple skleroze te je ono usmjereno na upravljanje simptomima, ubrzavanje oporavka i usporavanje napredovanja bolesti. Relapsi MS-a imaju značajan utjecaj na kvalitetu života bolesnika i osobe koja o njemu



brine. Oni također utječu na troškove liječenja multiple skleroze jer samo liječenje obično zahtjeva hospitalizaciju (15,16).

Relaps multiple skleroze je njezina glavna značajka jer može dovesti do znatnog funkcionalnog deficita i posljedično smanjene kvalitete života, a u nastavku i do invaliditeta u bolesnika. Zbog svega navedenog potrebno je odmah započeti s liječenjem kako bi se smanjili trajanje i opseg neurološkog deficita na najmanju moguću mjeru i da bi se bolesniku omogućio što brži povratak uobičajenim svakodnevnim aktivnostima (2). Relapsi se mogu liječiti oralnim ili intravenskim kortikosteroidima ili plazmaferezom (15).

### **1.9.1. Kortikosteroidi**

Zlatni standard u liječenju relapsa multiple skleroze predstavlja intravenska primjena metilprednizona i to u dozi od 500 do 1000 mg u 250 mL fiziološke otopine kroz 30 do 45 minuta dnevno, tri do pet dana (tzv. pulsna kortikosteroidna terapija) (2).

Iako su se visoke doze kortikosteroida pokazale uspješnim u liječenju relapsa, intravenska primjena zahtjeva hospitalizaciju što dodatno pridonosi ekonomskom teretu. Istraživanja su pokazala da oralna primjena metilprednizona nije inferiorna u odnosu na intravensku primjenu metilprednizona u smislu njezine učinkovitosti, te se pokazala isplativom. Također, oralna primjena kortikosteroida bi pridonijela zadovoljstvu pacijenta i smanjenju troškova zdravstvenog sustava (16). Učinkovitost kortikosteroida proizlazi iz nekoliko mehanizama djelovanja: oni smanjuju edem zahvaljujući protuupalnim svojstvima, smanjuju broj B-limfocita i njihovu prisutnost na upalnim lezijama, što rezultira smanjenjem broja stanica koje sintetiziraju imunoglobulin IgG u središnjem živčanom sustavu (15).

### **1.9.2. Plazmafereza**

Bolesnici koji dožive teške relapse i ne reagiraju na kortikosteroide mogu imati koristi od 5 do 7 izmjena plazme (40 do 60 mL/kg pri svakoj izmjeni), koja se daje svaki drugi dan tijekom 14 dana. Međutim, cijena je znatna i nema dovoljno čvrstih dokaza o njezinoj učinkovitosti (11). Plazmafereza je terapija u kojoj se plazma odvaja od staničnih komponenti krvi, odbacuje i zamjenjuje izosmotskom tekućinom (obično otopinom 5 % albumina ili smrznutom plazmom) kako bi se održao odgovarajući osmotski tlak u koncentraciji. Cilj plazmafereze je uklanjanje autoantitijela, patogenih molekula, imunoloških kompleksa,

toksina, lipoproteina visoke koncentracije i patoloških proteina. Pretpostavlja se da je terapijski mehanizam plazmafereze u bolesnika s multiplom sklerozom povezan s uklanjanjem uzročnika bolesti kao što su antitijela i autoantitijela, imunološki kompleksi i citokini. Plazmafereza neće eliminirati veće molekule kao što je IgM, ali može eliminirati molekule manje veličine kao što su IgG, komplementi i citokini, što je od velike važnosti obzirom na to da se smatra da su antitijela klase IgG u serumu važni u patogenezi multiple skleroze. Plazmafereza se koristi kao druga linija liječenja nakon kortikosteroida kako bi se poboljšao oporavak i izbjegao rezidualni deficit. Neki pacijenti odmah reagiraju na ovu metodu liječenja, neki uopće ne reagiraju. Prema nekim istraživanjima liječenje plazmaferezom je učinkovitije kod žena nego kod muškaraca. Potrebno je razmotriti liječenje plazmaferezom s obzirom na sigurnost takvog načina liječenja jer, iako su opisani mnogi štetni događaji, oni se obično mogu spriječiti i stoga se rijetko pojavljuju. Ono što se ne može predvidjeti je alergijska reakcija ili tehnički problemi sa setom za sami postupak plazmafereze (17,18).

### **1.9.3. Terapija koja modificira tijek multiple skleroze**

Liječenje multiple skleroze pokazalo je zadnjih dvadesetak godina značajan napredak razvojem lijekove koji mijenjaju tijek bolesti, te na taj način preveniraju i usporavaju progresiju onesposobljenosti. Imunomodulacijska terapija (IMT) je specifična terapija koje modificira bolest. Prvi imunomodulacijski lijek koji koristio u liječenju MS-a od 1993. godine, bio je interferon beta-1b. Od tada do danas bilježimo porast novih lijekova u svijetu koji se razlikuju po mehanizmu djelovanja, načinu primjene i učestalosti. Trenutno je u Hrvatskoj dostupno više od 12 lijekova odobrenih za liječenje MS-a, Prema njihovoj učinkovitosti razlikujemo lijekove umjerene učinkovitosti (glatiramer acetat, interferon-beta, teriflunomid i dimetil fumarat) i lijekove visoke učinkovitosti (natalizumab, fingolimod, ozanimod, siponimod, alemtuzumab, kladribin, okrelizumab i ofatumumab). Odluke o liječenju različitim vrstama lijekova koji modificiraju bolest obično ovise o nekoliko čimbenika. To uključuje profil pacijenta s multiplom sklerozom, kao što su demografski podaci, kliničke karakteristike, biološki i neuroradiološki prognostički čimbenici, prisutnost komorbiditeta, te preferencije i način života pacijenta. Također, važne su trenutno dostupne smjernice, ograničen pristup određenim lijekovima zbog propisa o odobrenoj populaciji koje postavljaju relevantne institucije za povrat troškova, kao i mjere sigurnosti (18).

S obzirom na to da ne postoje lijekovi koji mogu izliječiti multiplu sklerozu, a uzimajući u obzir heterogenost bolesti, ne možemo govoriti o jedinstvenom terapijskom cilju. Glavni cilj terapije koja modificira bolest je smanjenje upale, oštećenja mijelina i učestalosti relapsa. Istraživanja su pokazala da razni lijekovi koji modificiraju bolest mogu značajno smanjiti stopu relapsa unutar dvije godine. Osim toga, ranije započinjanje ovakvog liječenja može odgoditi početak onesposobljenosti. Ipak, liječenje progresivne multiple skleroze i dalje predstavlja izazov, što sugerira da se patogeneza MS-a mijenja od protuupalnog relapsnog stadija prema neurodegenerativnom stadiju bolesti, koji manje reagira na imunološke terapije (19).

### **1.9.3.1. Interferon**

U 1993. godini terapija interferonom je bila prva odobrena terapija koja modificira bolest. Trenutna terapija interferonom uključuje supkutane i intramuskularne formulacije s različitim učestalostima primjene u rasponu od svaki drugi dan (interferon beta-1b) do svaka dva tjedna (pegilirani interferon beta-1a). Interferon beta je prirodni, endogeni proteini s nekoliko funkcija, koje uključuju smanjenje prezentacije antigena, modulaciju funkcije T i B limfocita te stabilizaciju krvno moždane barijere. Klinička ispitivanja koja procjenjuju terapiju interferonom su pokazala da odgađaju početak klinički konačno potvrđene multiple skleroze te smanjuju težinu i učestalost relapsa. Glavne nuspojave terapije interferonom su reakcije na mjestu primjene injekcije i pojava simptoma nalik simptomima gripe nakon primjene (19).

### **1.9.3.2. Glatiramer acetat (GA)**

Odobren je 1997. godine za liječenje RRMS-a. To je kompleks od četiri aminokiselinska polimera koji se vežu za mijelin specifična autoantitijela kako bi smanjili autoreaktivnost i povećavajući proizvodnju protuupalnih citokina - Th2. Istraživanja su pokazala da su doze od 20 mg i 40 mg GA smanjile godišnju stopu relapsa i broj lezija, također i pozitivan učinak liječenja u smislu primarnog ishoda akumuliranog invaliditeta. Glatiramer acetat se obično dobro podnosi te je siguran i za upotrebu tijekom trudnoće. Glavne nuspojave uključuju lokalne reakcije kože na mjestu primjene i rjeđe epizode poput napadaja panike koje su obično prolazne i samoograničavajuće (19).

### **1.9.3.3. Fingolimod – modulator S1P receptora (*eng. sphingosine-1-phosphate*)**

Lijek koji je odobren 2010. godine za liječenje RRMS oblika multiple skleroze i od tada su odobreni drugi lijekovi u ovoj klasi uključujući siponimod, ozanimod i ponesimod. Lijekovi modulatori S1P receptora mijenjaju imunološku migraciju vezanjem na S1P receptore na limfocitima, uzrokujući smanjenje ekspresije S1P receptora i inhibirajući ispuštanje limfocita iz limfnih čvorova. Modulatori S1P receptora povezani su sa rijetkim, ali ozbiljnim nuspojavama makularnog edema, bradikardije i AV bloka. Budući da svi S1P modulatorski lijekovi ciljaju na S1P1 receptor, koji se nalazi u limfnim čvorovima i atrijalnim miocitima, teoretski svi oni nose rizik od srčanih komplikacija. Iako novije formulacije, posebno one s povećanom titracijom tijekom prvog tjedna, ne zahtijevaju razdoblje promatranja nakon prve doze, preporučuje se oprez prilikom odabira kandidata za ovu terapiju. Također, pacijente treba upozoriti da ne započnu istodobnu primjenu lijekova koji mogu smanjiti broj otkucaja srca ili izazvati AV blok (19).

### **1.9.3.4. Siponimod**

Siponimod je imunomodulator koji pripada grupi selektivnih modulatora sfingozin-1-fosfatnih receptora (S1P). Ovaj lijek je odobren za liječenje sekundarno progresivne multiple skleroze (SPMS) s aktivnom bolesti, koja se manifestira relapsima ili upalnim lezijama vidljivim na MRI.

Siponimod djeluje tako što selektivno blokira S1P receptore na limfocitima, što sprječava njihov izlazak iz limfnih čvorova u krvotok. Time se smanjuje broj aktivnih imunoloških stanica koje oštećuju mijelin u središnjem živčanom sustavu, što usporava progresiju bolesti i smanjuje aktivnost relapsa. Kliničke studije pokazale su da siponimod može smanjiti stopu relapsa i usporiti napredovanje invaliditeta u bolesnika sa SPMS-om. Lijek se uzima oralno, a važno je napomenuti da zahtijeva pažljivo praćenje zbog potencijalnih nuspojava, uključujući bradikardiju, makularni edem i poremećaje funkcije jetre.

Uvođenje siponimoda predstavlja važan korak u personaliziranom pristupu liječenju multiple skleroze, osobito u bolesnika kod kojih je bolest u fazi progresije, ali još uvijek s prisutnim upalnim procesima (20).

#### **1.9.3.5. Teriflunomid**

Lijek koji je odobren 2012. godine, trenutno je odobren za liječenje RRMS oblika MS-a. Teriflunomid je aktivni metabolit leflunomida koji reverzibilno inhibira sintezu pirimidina i time sprječava proliferaciju aktiviranih T i B stanica. Teriflunomid se ne smije primjenjivati u trudnoći te u osoba koje planiraju trudnoću jer može utjecati na razvoj fetusa i ostaje u cirkulaciji do dvije godine nakon liječenja. U liječenju ovim lijekom postoji opasnost od oštećenja jetre, stoga je potrebno pratiti jetrenu funkciju svakih mjesec dana tijekom prvih 6 mjeseci, a potom svakih šest mjeseci. Druge češće nuspojave uključuju glavobolju i gubitak kose (19).

#### **1.9.3.6. Fumarati**

Dimetil-fumarat je za liječenje multiple skleroze prvi put odobren 2013. godine. Druge oralne formulacije uključuju diroksimel fumarat i monometil fumarat. Mehanizam djelovanja ovih lijekova temelji se na modulaciji imunološkog odgovora, pri čemu se proizvodnja citokina pomiče s interferona gama i TNF $\alpha$  na IL-4 i IL-5, čime se pojačava protuupalni učinak. Najčešće nuspojave prijavljene za ovu skupinu lijekova uključuju gastrointestinalne probleme, iako novije formulacije pokazuju bolju podnošljivost u tom pogledu. Oko 30% bolesnika doživljava smanjenje apsolutnog broja limfocita u prvoj godini liječenja, dok 2,5% razvija limfopeniju 3. stupnja, što povećava rizik od ozbiljnih infekcija, uključujući progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju (PML). Ipak, do sada nisu zabilježeni potvrđeni slučajevi PML-a kod pacijenata liječenih diroksimel fumaratom. Dugoročni sigurnosni podaci iz kliničkih ispitivanja pokazuju da je 32% bolesnika imalo ozbiljne nuspojave, uglavnom povezane s recidivima bolesti, dok je 14% prekinulo liječenje zbog drugih nuspojava, ponajviše gastrointestinalnih (19).

### **1.9.3.7. Kladribin**

Kladribin je oralni lijek koji je odobren 2019. godine za liječenje RRMS-a. To je pro-lijek koji je fosfoliziran u aktivni metabolit kladribin 2-holordeoksiadenozin trifosfat uzrokujući unutarstaničnu akumulaciju metabolita i remeteći stanični metabolizam, sintezu i oporavak DNK. Za razliku od drugih lijekova, kladribin se ne uzima svakodnevno. Dozira se po tjelesnoj težini (3,5 mg/kg TT), koja je podijeljena u dva godišnja ciklusa liječenja. Kladribin nesrazmjerno utječe na limfocite, dok šteti druge imunološke stanice. Potreban je oprez pri odabiru pacijenata za kladribin, jer on nosi povećan rizik od zloćudnih bolesti, osobito benignih leiomioma maternice, melanoma, karcinoma gušterače i jajnika. Ipak, prema nekim istraživanjima koja su uspoređivala stopu karcinoma prijavljenu u liječenju kladribinom, nije bilo značajne razlike u stopama raka među različitim ispitivanim lijekovima koji modificiraju bolest. Što se tiče sigurnosti, 86% bolesnika razvije limfopeniju, stoga je indicirano pažljivo praćenje broja limfocita ubrzo nakon započetog liječenja (19).

### **1.9.3.8. Natalizumab**

Natalizumab je humanizirano monoklonsko antitijelo koje se u velikom postotku veže za  $\alpha 4\beta 1$ -integrin na limfocitima, blokirajući tako njihovu interakciju s molekulom VCAM-1 na endotelnim stanicama. Time se sprječava prolazak limfocita kroz krvno-moždanu barijeru i njihovo ulazak u središnji živčani sustav. Natalizumab je visokoučinkovita formulacija lijeka koji modificira bolest, odobren 2004. godine, primjenjuje se kao supkutana (s.c) injekcija ili ranije i intravenski. Klinička ispitivanja su pokazala da je natalizumab smanjio broj kliničkih relapsa u razdoblju od jedne godine sa 83% na 68% te smanjenjem novih T2 lezija. Primjena natalizumaba bila je privremeno obustavljena zbog povezanosti s pojavom progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), ozbiljne nuspojave koja predstavlja oportunističku infekciju mozga. Ova komplikacija povezana je s reaktivacijom John Cunningham (JC) virusa, do koje dolazi zbog oslabljenog migracijskog kapaciteta leukocita i smanjenog T-staničnog odgovora u mozgu. Ipak, danas se rizik od PML-a može bolje procijeniti pomoću indeksa anti-JCV protutijela, trajanja terapije natalizumabom te prethodne

izloženosti imunosupresivnim lijekovima, čime se olakšava upravljanje sigurnosnim profilom terapije (19).

#### **1.9.3.9. Alemtuzumab**

Lijek odobren 2014. godine za liječenje visoko aktivne RRMS-a. Liječenje alemtuzumabom provodi se u dva ciklusa, s razmakom od 12 mjeseci. Prvi ciklus sastoji se od pet infuzija, dok drugi ciklus uključuje tri infuzije. Mehanizam djelovanja alemtuzumaba temelji se na vezanju za CD52, površinski antigen prisutan na T i B stanicama, NK stanicama, monocitima i makrofagima. Prema istraživanjima, u usporedbi s interferonom beta 1a, pacijenti liječeni alemtuzumabom imali su smanjenje stope relapsa s 78% na 54,9% nakon dvije godine. Ipak, liječenje zahtijeva dugotrajno praćenje zbog rizika od sekundarnih autoimunih bolesti, malignih bolesti, supresije koštane srži i moždanog udara (19).

#### **1.9.3.10. Ocrelizumab**

Ocrelizumab je lijek namijenjen za liječenje RRMS i PPMSa odobren 2017. godine. Ocrelizumab je intravenska terapija humaniziranim monoklonskim antitijelima usmjerenim na CD20, koja inducira antitijelima ovisnu citolizu i komplementom posredovanu lizu B-stanica. Pacijenti koji su nakon liječenja s interferona beta 1a nastavili s ocrelizumabom pokazali su smanjenje relativne stope relapsa za 52% te su nastavili održavati niske stope relapsa tijekom treće i pete godine terapije. Ocrelizumab je jedini odobreni lijek za primarno progresivnu multiplu sklerozu (PPMS) sa značajnim smanjenjem potvrđene progresije invaliditeta nakon 24 tjedna liječenja. Lijek se primijenjuje u intravenskim infuzijama. Prema algoritmu se prve dvije doze daju u razmaku od dva tjedna, a sljedeće doze će bolesnik primiti svakih 6 mjeseci te će se u budućnosti moći davati i supkutano (19).

### **1.9.3.11. Ofatumumab**

Lijek koji je odobren 2020. godine RRMS oblik. Ofatumumab je monoklonsko protutijelo koje se primjenjuje jedan put na mjesec potkožno. Mehanizam djelovanja temelji se na vezivanju monoklonskog antitijela na CD20 receptor na B-stanicama, što dovodi do njihove eliminacije. Ono što ovu terapiju razlikuje od ostalih CD20 terapija su kraći poluživot i početna distribucija u limfne čvorove nakon potkožne apsorpcije. Klinička ispitivanja pokazala su njegovu učinkovitost u liječenju relapsno-remitirajuće multiple skleroze (RRMS) te smanjenje progresije invaliditeta (19).



## **2. RAZRADA**

### **2.1. Kvaliteta života u bolesnika s multiplom sklerozom**

Kvaliteta života predstavlja generalni stav pojedinca prema vlastitom životu, te danas postaje sve važnijim predmetom opservacije u suvremenoj kliničkoj medicini (1). Procjena kvalitete života u bolesnika s multiplom sklerozom je obavezna kako bismo mogli procijeniti ukupan utjecaj bolesti na svakodnevno funkcioniranje bolesnika, kao i odabir učinkovitih terapijskih mogućnosti koji će ispuniti terapijske ciljeve s liječnikova i bolesnikova gledišta (2). Iako neki bolesnici s multiplom sklerozom razviju mali stupanj onesposobljenosti tijekom života, većina oboljelih ipak ostaje bez mogućnosti samostalnog kretanja bez pomagala, što ima bitan utjecaj na kvalitetu i sve aspekte njihova života, a uz to i znatno financijsko opterećenje užoj obitelji i cijelom društvu. Zdravlje je prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) stanje ukupnog fizičkog, mentalnog i socijalnog blagostanja, koje je kod oboljelih od MS-a u svim aspektima značajno narušeno. Multipla skleroza tijekom vremena dovodi do izraženih neuroloških i kognitivnih promjena kod pacijenata. Među najčešćim simptomima su kronični umor, nestabilnost, smanjena pokretljivost, gubitak osjeta, bolne senzacije, inkontinencija, spastičnost, oštećenje vida, depresija i seksualna disfunkcija. Ovi simptomi značajno utječu na kvalitetu svakodnevnog života, dovodeći do progresivnih psiholoških promjena, uključujući sniženo samopoštovanje, smanjenje životnog zadovoljstva i drugih aspekata psihološkog zdravlja. Stoga se pristup liječenju MS-a mora odnositi ne samo na fizičke, već i na psihosocijalne aspekte bolesti (1,2).

Kvaliteta života je multidimenzionalni koncept kojeg SZO definira kao percepciju pojedinca o svom položaju u životu, u odnosu na kulturni kontekst i sustave vrijednosti u kojima žive, kao i u odnosu na ciljeve, očekivanja i standarde. Niska kvaliteta života može dovesti do neučinkovitih mehanizama suočavanja i prilagodbe, a time povećava stres i pogoršava bolest (21). Posljednjih nekoliko godina se u literaturi bilježi porast broja istraživanja o nefarmakološkim intervencijama i njihova utjecaja na kvalitetu života bolesnika s MS-om. Pojedine metode, osobito određene, imaju dokaze koji podržavaju njihovu primjenu za poboljšanje fizičkog, kognitivnog i mentalnog zdravlja, što u konačno doprinosi boljoj kvaliteti života. Međutim, postoji određeni disbalans u primjeni nefarmakoloških metoda u kliničkoj praksi i stoga je ključno prikazati njihove prednosti u poboljšanju kvalitete života u bolesnika s multiplom sklerozom, osobito onih s težim invaliditetom. Ipak, važno je napomenuti da

nefarmakološki pristupi ne umanjuju značaj lijekova koji se koriste u liječenju multiple skleroze (22).

## **2.2. Barijere u kvaliteti života u bolesnika s multiplom sklerozom**

Postoji nekoliko čimbenika koji mogu značajno smanjiti ili povećati kvalitetu života u bolesnika s MS-om. Istraživanja pokazuju da fizički čimbenici, uključujući težinu i trajanje bolesti, slabost, invaliditet, poremećaje hoda i prilagodbu značajno utječu na različite aspekte kvalitete života u bolesnika s MS-om. Isto tako pokazuju da su poremećaji raspoloženja, loša kvaliteta života i percipirani umor, anksioznost, depresija, kronični umor, problemi sa spavanjem, bol i seksualna disfunkcija među uobičajenim psihološkim problemima u bolesnika s MS-om. Oni smanjuju aktivno sudjelovanje pacijenta u procesu liječenja i posljedično tome utječu na sami proces liječenja. Razvoj učinkovitog intervencijskog programa za poboljšanje kvalitete života u bolesnika s MS-om zahtijeva identifikaciju čimbenika koji utječu na kvalitetu života kod ovih bolesnika, posebno onih čimbenika koji snižavaju kvalitetu života (21).

### **2.2.1. Fizičke poteškoće**

Mnoge komplikacije MS-a negativno utječu na kvalitetu života oboljelih. MS je progresivna bolest SŽS koja uzrokuje senzorno oštećenje, slabost, grčeve u mišićima, umor, tremor udova, urinarnu inkontinenciju, smetnje defekacije, seksualnu disfunkciju, poremećaje ravnoteže, zaborav, gubitak sluha, utrnulost, zamagljen vid, diplopiju, poremećaj govora. Zajedno, ovi problemi utječu na većinu svakodnevnih aktivnosti osobe kao što su odijevanje, kupanje, briga o sebi i sl., te smanjuju osobnu neovisnost, stvaraju osjećaj nedovoljne samopomoći te smanjuju kvalitetu života osobe (21).

### **2.2.2. Psihičke poteškoće**

Prema istraživanjima, psihičke poteškoće su jedan od najznačajnijih čimbenika kvalitete života osoba s MS-om. Prevalencija psihičkih poremećaja se može pripisati neurološkim simptomima, komplikacijama bolesti i socijalnim čimbenicima. Umor je čimbenik koji smanjuje učinkovitu tjelesnu aktivnost i kvalitetu života pacijenata te ih čini sklonim psihičkim poremećajima. Nasuprot tome, neuropsihološka perspektiva povezuje prevalenciju psihičkih

simptoma s upalom i destrukcijom živčane ovojnice u bolesnika s multiplom sklerozom. Pojedina istraživanja također pokazuju na to da je bolest povezana sa socijalnom izolacijom, a psihički problemi se često javljaju kao odgovor na smanjenje pozitivnih aktivnosti u osoba s multiplom sklerozom (21). Kognitivna oštećenja javljaju se u 40 – 70% bolesnika s MS-om. Neki pacijenti imaju smanjenu sposobnost donošenja odluka koja utječe na svakodnevno funkcioniranje. Pad koncentracije, umor kao i gubitak pažnje značajno utječe na proces učenja kod mladih što dodatno narušava kvalitetu života. Ovi složeni problemi ne samo da izravno utječu na osobe sa MS-om, već i na članove njihove obitelji (23). Poremećaji raspoloženja i simptomi depresije jedno su od najčešćih psihijatrijskih stanja u bolesnika s MS-om. Depresija ima značajan učinak na svakodnevnu funkciju oboljelih od MS-a, utječe na tijek bolesti, smanjuje kvalitetu života i povećava rizik od suicidalnih misli (24).

### **2.2.3. Briga za budućnost**

Većina osoba oboljelih od MS-a je zabrinuta po pitanju braka, pitanja o mogućnosti zasnivanja obitelji, sposobnosti rađanja djece, prenošenje bolesti genetikom na djecu kao i nepredvidivog tijeka bolesti i depresije zbog pogoršanja simptoma tijekom trudnoće (21). Razmatranje budućnosti kod bolesnika kojima se uvodi terapija koja modificira tijek bolesti također izaziva razmišljanja po pitanju zapošljavanja i planiranja obitelji (25).

### **2.2.4. Gubitak posla**

Multipla skleroza je kronična iscrpljujuća bolest središnjeg živčanog sustava koja je povezana sa visokom stopom nezaposlenosti u ranoj odrasloj dobi. Mnogi pojedinci s MS-om gube posao ili moraju promijeniti posao zbog simptoma kao što su umor, invaliditet i kognitivna oštećenja. Posao se može smatrati odrazom cjelokupnog učinka i zadovoljstva osobe, što značajno utječe na kvalitetu života oboljele osobe (21).

### **2.2.5. Nedostatak socijalne podrške**

U recentnijim istraživanjima pokazalo se da sudionici osjećaju nedostatak ili nedovoljnu podršku obitelji i prijatelja što je važan i vitalan čimbenik u kvaliteti života osobe oboljele od MS-a (21). Socijalna kognicija je neurokognitivna sposobnost koja uključuje različite aspekte

obrade, donošenja odluka ili odgovora na zahtjeve socijalnih podražaja može utjecati na različite aspekte neuroloških poremećaja. Ključne komponente socijalne kognicije uključuju umnu teoriju (sposobnost pripisivanja mentalnih stanja sebi i drugima), prepoznavanje emocija (sposobnost prepoznavanja i reagiranja na emocionalne izraze), empatiju (sposobnost razumijevanja i dijeljenja osjećaja drugih) i socijalnu percepciju (sposobnost dekodiranja društvenih znakova i konteksta). Ovi kognitivni procesi ključni su za učinkovitu komunikaciju i socijalno funkcioniranje, a oštećenje socijalne kognicije može značajno utjecati na kvalitetu života i socijalne interakcije osoba oboljelih od MS-a (25).

### **2.3. Uloga tjelesne aktivnosti u kvaliteti života u bolesnika s multiplom sklerozom**

Multipla skleroza je upalna i neurodegenerativna bolest koja dovodi do širokog spektra poremećaja u funkcionalnom sustavu. Desetljećima neurolozi i vodeće ustanove specijalizirane za multiplu sklerozu nisu preporučali vježbanje zbog opće pretpostavke da vježbanje povećava rizik od egzacerbacije i simptoma umora. Međutim, proteklih 25 godina istraživanja su pokazala da su dobro strukturirani programi vježbanja izvedivi, sigurni i potporna strategija ublažavanja simptoma MS-a. Stoga je vježbanje postalo predmet velikog interesa u rehabilitaciji osoba s MS-om (26). Unatoč velikom napretku u liječenju MS-a, rehabilitacija je još uvijek kamen temeljac u liječenju multiple skleroze. Jedna od najpovoljnijih nefarmakoloških rehabilitacijskih intervencija kod MS-a je tjelovježba, definirana kao strukturirana i planirana tjelesna aktivnost. Poznato je da nekoliko načina vježbanja, učinkovito poboljšava mišićnu snagu i aerobni kapacitet, kao i pokretljivost, umor, raspoloženje i kvalitetu života u bolesnika s kod osoba sa MS-om s blagim do umjerenim invaliditetom. Nadalje, nekoliko je studija sugeriralo da bi tjelovježba mogla čak odgoditi i usporiti napredovanje bolesti kod MS-a, što bi izazvalo učinke koji modificiraju bolest. Istraživanja su pokazala pozitivne učinke vježbanja na tjelesnu funkciju kod nedavno dijagnosticiranih osoba s MS-om. Ovi nalazi podupiru ideju da bi početak vježbanja prije nego što bolest izazove nepovratna neurološka oštećenja moglo pružiti superiorniji preventivni pristup, u usporedbi sa simptomatskim pristupom koji se trenutno koristi u liječenju multiple skleroze. Istraživanja o utjecaju tjelesne aktivnosti kod osoba s težim invaliditetom još uvijek su nedovoljna. Međutim, postoje i istraživanja koja su procijenila tjelesnu aktivnost kod osoba s višim stupnjem invaliditeta. Ova istraživanja pokazuju da su vježbe izdržljivosti i vježbe otpora izvedive te da

možu izazvati fiziološke promjene (27). Što se tiče kvalitete života povezane sa zdravljem u bolesnika s MS-om, prema istraživanjima najbolja vrsta tjelovježbe je senzomotorni trening, odnosno trening koji se temelji na vježbanju snage ili aerobike, ravnoteže i koordinacije. Oštećenje snage, osobito ravnoteže, identificirano je kao čimbenik rizika za padove u bolesnika s MS-om, a pad je povezan s povećanim rizikom od prijeloma i pogoršanjem pokretljivosti te mentalnim stresom zbog posljedičnog straha od pada i gubitka autonomije. Aerobna tjelovježba poboljšava aerobni kapacitet, što povećava funkcionalnu neovisnost i otpornost na umor u osoba s multiplom sklerozom. Za poboljšanje kvalitete života povezane s mentalnim zdravljem, najučinkovitija intervencija je vježba uma i tijela, koja uključuje pilates i jogu. Osim poboljšanja mišićne snage, fleksibilnosti i ravnoteže, vježbe uma i tijela usredotočuju se na disanje i držanje. Pilates poboljšava mentalno zdravlje što može biti posljedica razvoja tjelesne i mentalne svijesti, dok joga može stvoriti osjećaj blagostanja, što je važan ishod kada se procjenjuje kvaliteta života povezana s mentalnim zdravljem (28).

#### **2.4. Utjecaj terapije svjesnosti (mindfulness) na bolesnike s multiplom sklerozom**

Osobe s multiplom sklerozom imaju niz psihosocijalnih poteškoća koje značajno narušavaju kvalitetu njihova života. Najčešći fizički i mentalni simptomi su anksioznost, depresija, stres, umor i bol. Prema istraživanjima, stresni događaji u bolesnika s MS-om, značajno pogoršavaju simptome i narušavaju kvalitetu života. Pokazalo se da intervencije koje su usmjerene na svjesnost su i učinkovite za poboljšanje psihičkih simptoma i upravljanje boli. Mindfulness je tehnika koja uključuje meditaciju usmjerenu na svjesnost s naglaskom na sadašnji trenutak. To uključuje prepoznavanje misli, emocija i osjetilnih iskustava. Tijekom posljednjih deset godina razvio se snažan interes za empirijsko istraživanje primjene svjesnosti kao mogućnosti suočavanja s različitim psihičkim i fizičkim poremećajima. Pokazalo se da je ova tehnika učinkovita u smanjenju stresa i simptoma uzrokovanih različitim bolestima, pa tako i u bolesnika s MS-om. Mindfulness omogućava potpunu intervenciju na osobu, fokusirajući se na fizički i mentalni aspekt, promičući bolje poznavanje njenog tijela. Putem veće svijesti moguće je učinkovito upravljati simptomima anksiozno-depresivnog poremećaja ili fizičkog umora. Dobro je poznato da svjesnost može pozitivno utjecati na mentalno zdravlje kod različitih kliničkih populacija. Međutim, zbog ograničenog broja istraživanja, trenutno nije moguće dati čvrste preporuke. Stoga ova metoda ne bi trebala zamijeniti standardno liječenje

psihičkih i drugih simptoma u osoba s multiplom sklerozom, već se može smatrati dodatkom drugim terapijskim pristupima (29).

## **2.5. Disfunkcija mokraćnog sustava i njezin utjecaj na kvalitetu života u bolesnika s multiplom sklerozom**

Oko 90% bolesnika s MS-om prijavljuje neke od simptoma povezanih sa smetnjama odnosno disfunkcijom u donjem mokraćnom sustavu (LUTD, engl. *Lower urinary tract dysfunction*) i oni su raznoliki, od urgentne inkontinencije do nepotpunog pražnjenja mjehura. Zbog multifokalnog i difuznog zahvaćenja SŽS-a, simptomi su različiti prema težini među pacijentima sa multiplom sklerozom, a većina pacijenata navodi da poteškoće s donjim mokraćnim sustavom uzrokuju umjeren do ozbiljan utjecaj na kvalitetu života, a uz to predstavljaju ozbiljan rizik za oštećenje gornjeg mokraćnog sustava. Najčešći su poremećaji urgentna inkontinencija, učestalo mokrenje i neurogena hiperaktivnost detruzora (30). Neurogena disfunkcija donjeg mokraćnog sustava je najčešći autonomni poremećaj u osoba sa multiplom sklerozom koji predstavlja klinički izazov u liječenju, rezultirajući značajnim godišnjim troškovima zdravstvene skrbi, uzrokujući značajne poteškoće što utječe na mnoge aspekte svakodnevnog života. Poteškoće sa mokraćnim sustavom prisutne su kod 35% bolesnika u trenutku dijagnoze, dok više od 75% bolesnika ima urinarne poteškoće u nekom trenutku tijekom bolesti. LUTD je često povezana s lošom kvalitetom sna, niskom energijom i ukupno nižom kvalitetom života, međutim, također je povezana s negativnim utjecajem na društveni, profesionalni, psihološki i seksualni život pojedinca. Disfunkcija mokraćnog sustava se ponekad navodi kao najgori simptom bolesti jer uključuje probleme pražnjenja i zadržavanja urina, skladištenja urina i/ili kombinaciju simptoma što stvara veliki psihosocijalni teret, zahtijeva medicinsku intervenciju odnosno hospitalizaciju, a osim toga ima značajan štetan utjecaj na kvalitetu života osoba oboljelih od MS-a (31).

Urinarna inkontinencija, koja postaje sve češći problem širom svijeta, zdravstveni je problem koji se četiri puta češće javlja kod žena nego kod muškaraca, osobito je česta u bolesnika s MS-om i negativno utječe na sve aspekte kvalitete života. Zdravstveni djelatnici imaju veliku odgovornost u sprječavanju raznih problema kod žena s multiplom sklerozom i poboljšanju svakodnevnih aktivnosti, osobito u procjeni pacijenata s urinarnom

inkontinencijom, te imaju ulogu savjetnika za promjenu životnog stila i vježbi za jačanje zdjelice muskulature (32).

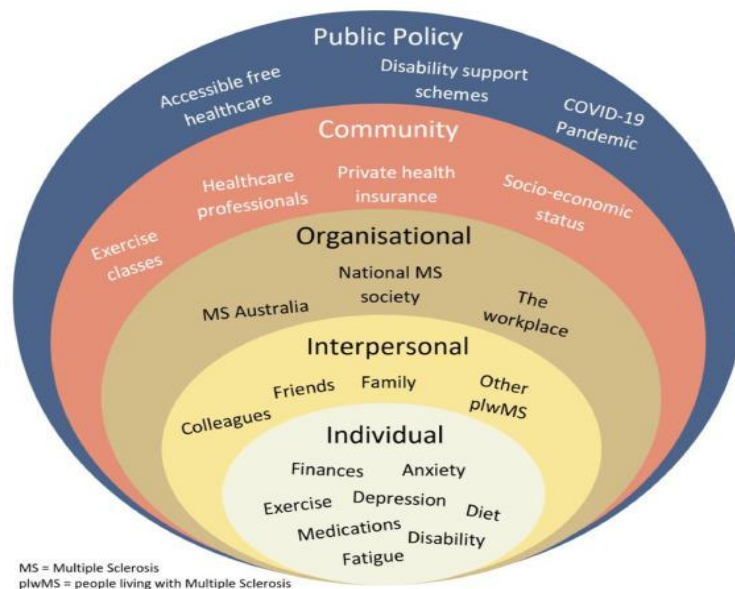
## **2.6. Seksualna disfunkcija i njezin utjecaj na kvalitetu života u bolesnika s multiplom sklerozom**

Smanjena seksualna funkcija se često opisuje u bolesnika s MS-om, a povezana je s invaliditetom, boli i depresijom, te je potrebno procijeniti tijekom praćenja i ponuditi opcije liječenja. Iako se procjena seksualne disfunkcije (SD) u bolesnika s MS-om se često podcjenjuje, ona je ipak prisutna i ima važan utjecaj na kvalitetu života. Između 50-90% pacijenata s MS-om je prijavilo da pati od seksualne disfunkcije. SD se u bolesnika s MS-om klasificiraju u primarne, sekundarne i tercijarne izvore. Primarne SD su izravna posljedica demijelinizacijskih lezija u SŽS-u (senzorna parestezija u genitalijama, erektilna i ejakulacijska disfunkcija), sekundarne SD uključuju neseksualne fizičke promjene koje mogu utjecati na seksualni odgovor (astenija, disfunkcija mjehura i crijeva te bol), a tercijarne SD se odnose na kulturna i psihosocijalna pitanja koja utječu na seksualno zadovoljstvo ili izvedbu (nisko samopoštovanje, demoralizacija i poteškoće u komunikaciji). Jedna talijanska studija istaknula je i potvrdila da je prevalencija SD i seksualne nelagode veća kod žena s MS-om u usporedbi sa zdravim pacijentima, te da su dob, invaliditet i depresivni simptomi povezani s pogoršanjem seksualne disfunkcije. U ženskoj seksualnoj funkciji, želja, uzbuđenje, receptivnost, orgazam i zadovoljstvo usko su povezani i međusobno se pojačavaju kroz složene psihofizičke interakcije. Stoga je ključna integracija motornog i neurovegetativnog sustava za postizanje optimalnog seksualnog iskustva (30). Mlade žene s multiplom sklerozom suočavaju se s poremećajima seksualne funkcije, seksualnog ponašanja i formiranja obitelji kao uobičajenim globalnim problemima (33).

## **2.7. Uloga socio-ekoloških čimbenika u kvaliteti života u bolesnika s multiplom sklerozom**

Postoji mnoštvo čimbenika koji utječu na samoupravljanje MS-om, a koji se kreću od osobne razine (npr. simptomi, psihološka dobrobit), razine zajednice (npr. posao, društvene mreže), do razine politike (npr. intervencijski programi, financiranje) i do šireg okruženja (npr.

pandemija COVID-19, zemljopisna lokacija). Multipla skleroza predstavlja stanje s dalekosežnim posljedicama koje utječu ne samo na pojedinca, već i na širu zajednicu. Samoupravljanje bolesti usko je povezano sa samoučinkovitošću osoba koje žive s MS-om, a to je određeno snagom njihovog osobnog identiteta i dostupnošću usluga povezanih s ovom bolešću. Snažan osjećaj samopouzdanja daje osobama koje žive sa dijagnozom MS-a povjerenje u njihove sposobnosti da prihvate i upravljaju sa svojom bolesti. Samopouzdanje je ujedno i motivator za provođenje promjena životnog stila poput pohađanja satova vježbanja ili pridruživanju grupama podrške za multiplu sklerozu što je potrebno za učinkovito samoupravljanje MS-om. Glavna briga za osobe oboljele od MS-a je fizička pristupačnost uslugama koje su im potrebne. Multipla skleroza uzrokuje pad fizičkih aktivnosti i to izravno utječe na sposobnost odlaska do potrebne usluge koja je vezana za bolest ili može neizravno utjecati na pristup kroz gubitak posla, a time i na financijski aspekt. Sve to može biti demotivirajuće i utjecati na učinkovitost osobe, te se neke mogućnosti liječenja mogu činiti nemogućima za ostvariti. Pristupačnost usluga koje su vezane za program podrške i liječenja MS-a uvelike ovisi o financijskim i okolišnim čimbenicima, a jedan od ključnih utjecaja je utjecaj društvenih mreža. Pomoć osobama koje žive s multiplom sklerozom u odlasku na zdravstvene preglede, grupe podrške ili čak na satove vježbanja može značajno poboljšati njihovu samoučinkovitost. Ova podrška doprinosi jačanju pozitivnog društvenog okruženja i olakšava pristup važnim resursima za njihovo zdravlje i dobrobit (34).



Slika 7. Socio-ekološki model multiple skleroze, preuzeto sa [Exploring the socio-ecological factors impacting lifestyle management of multiple sclerosis: A scoping review - Multiple Sclerosis and Related Disorders \(msard-journal.com\)](https://msard-journal.com)



## **2.8. Utjecaj robotske rehabilitacije na kvalitetu života oboljelih od multiple skleroze**

Jedan od najčešćih simptoma multiple skleroze je umor, koji pogađa između 50 i 90% pacijenata. Osim toga, između 15 i 60% njih prijavljuje umor kao simptom koji značajno utječe na kvalitetu života. Zbog toga rehabilitacija ima ključnu ulogu u ublažavanju simptoma kod osoba oboljelih od MS-a i predstavlja važan dio terapijskog pristupa. Nove tehnologije kao što su robotika, neuromodulacija i nedavno tele-rehabilitacija pružaju bolje opcije rehabilitacije za pacijente s MS-om. Neurorehabilitacija putem robota je postala važna nakon pandemije COVID-19 jer omogućava prisutnost robota na daljinu za virtualne konzultacije, kao i kliničku praksu u raznim specijalnostima poput egzoskeleta koji pomažu u mobilnosti. Robotska rehabilitacija pomaže pacijentima s MS-om poboljšati snagu mišića, mobilnost i kogniciju, stoga bi se njezina primjena trebala razmotriti u kliničkim uvjetima. Prema recentnim istraživanjima, robotska rehabilitacija pokazuje značajnu učinkovitost u poboljšanju statusa invaliditeta, smanjenju umora i unapređenju mentalnog zdravlja, što sve doprinosi boljoj ocjeni kvalitete života u bolesnika s multiplom sklerozom (35). Razumijevanje utjecaja robotskih terapija na kvalitetu života osoba s MS-om ključno je za procjenu učinkovitosti takvih intervencija. Često je naglasak na poboljšanje mobilnosti i fizičke funkcije kroz ovakvu terapiju, međutim, jednako je važno ispitati njihov utjecaj na opću dobrobit pacijenata, uzimajući u obzir fizičke, emocionalne, socijalne i psihološke aspekte jer samo učinkoviti tretman može imati pozitivan utjecaj na to kako pacijenti percipiraju kvalitetu vlastitog života (36).

## **2.9. Dosadašnji pristupi u liječenju multiple skleroze i njihov utjecaj na kvalitetu života**

Napredak u medicinskom znanju i tehnologiji rezultira time da pacijenti s kroničnim bolestima čine sve veći udio u populaciji. Multipla skleroza predstavlja jednu od tih bolesti za koju još uvijek ne postoji specifičan lijek kojim bi izliječili uzrok. Stoga su primarni ciljevi zdravstvenih intervencija maksimiziranje funkcionalnosti u svakodnevnom životu te postizanje optimalne razine dobrobiti za svakog pojedinog pacijenta. Do 1970. godine istraživači u području medicine fokusirali su se na morbiditet, mortalitet, mjere fizioloških funkcija ili funkcionalne izvedbe pacijenata kako bi opravdali terapijske intervencije. Ideja da zdravlje

treba biti nešto više od odsutnosti bolesti i njezinih negativnih posljedica postala je sve popularnija tijekom posljednjih desetljeća. Od 1958. godine, kada je Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) definirala zdravlje kao „stanje potpunog fizičkog, psihičkog i socijalnog blagostanja, a ne samo odsutnost bolesti i nemoći“, svjedočimo postupnom, ali stalnom pomaku u percepciji zdravlja. Ovaj pomak se očituje u prelasku s isključivog fokusiranja na fiziološke i biološke simptome te invaliditet prema pozitivnijem konceptu zdravlja koji uključuje kvalitetu života i opće blagostanje. Daljnji ključni razvoj u području zdravstvene skrbi predstavlja sve veće prepoznavanje značaja perspektive pacijenata u procjeni njihovog iskustva i ishoda medicinske skrbi. Ovaj pristup postavlja pacijenta u središte praćenja i evaluacije zdravstvene skrbi, čime se naglašava važnost njihovog sudjelovanja u procesu liječenja i donošenja odluka. Nadalje, razvoj upitnika za procjenu kvalitete života povezane sa zdravljem (HRQOL, *eng. Health-Related Quality of Life*) počinje rješavati ova ključna pitanja proširujući opseg mjernih područja kako bi uključio mentalne i socijalne aspekte zdravlja pokušavajući procijeniti subjektivno iskustvo pacijenata o zdravstvenoj skrbi. Ovaj pomak označava prelazak s tradicionalnih mjera ishoda, koje su se obično fokusirale isključivo na perspektivu liječnika, prema metodama koje uključuju bolesnikove poglede na vlastito stanje i funkcioniranje. Ovaj pristup je ključan za razumijevanje kvalitete života povezane sa zdravljem (HRQOL).

Desetljećima su informacije o HRQOL-u u osoba s multiplom sklerozom (MS) bile oskudne, prvenstveno zbog raznolike i nepredvidive prirode tijeka bolesti, što je otežavalo korištenje generičkih mjernih instrumenata. Ipak, nekoliko studija koje su istraživale kvalitetu života povezanu sa zdravljem u bolesnika s MS-om rezultiralo je razvojem mjera specifičnih za stanje, poput MSQOL-54 (Multiple Sclerosis Quality of Life-54 Instrument). Ovaj upitnik/instrument je posebno dizajniran za rješavanje problema s kojima se susreću osobe s MS-om.

Nekada je kvaliteta života kod ovih bolesnika bila rijetko dokumentirana, no tijekom vremena došlo je do poboljšanog razumijevanja čimbenika koji utječu na kvalitetu života. Ovo razumijevanje omogućilo je procjenu kako specifične intervencije mogu utjecati na različite dimenzije kvalitete života (37).

## **2.10. Sestrinska skrb u poboljšanju kvalitete života osoba s multiplom sklerozom**

Medicinske sestre igraju ključnu ulogu u skrbi za oboljele od multiple skleroze (MS), a njihove intervencije fokusiraju se na modificiranje i kontrolu bolesti. To se postiže podržavanjem prakse samopomoći bolesnika, čime se osnažuju pacijenti da aktivno sudjeluju

u svom liječenju i upravljanju simptomima. Uz to, medicinske sestre pružaju edukaciju o bolesti, upravljanju simptomima i važnosti tjelesne aktivnosti, što dodatno doprinosi poboljšanju kvalitete života pacijenata (38).

Sestrinski sveobuhvatni i holistički pristup zdravstvenoj njezi pomaže osobama s multiplom sklerozom u upravljanju simptomima, prilagodbi izazovima bolesti i optimizaciji njihovog cjelokupnog zdravlja i dobrobiti. Dijagnoza i liječenje MS-a su složeni i značajno utječu na kvalitetu života pojedinca. Oboljelim osobama potrebni su zdravstveni djelatnici, uključujući neurološki tim, medicinske sestre i stručnjake za mentalno zdravlje kako bi pomogli u poboljšanju upravljanja skrbi. Sestre pružaju ključnu edukaciju osobama kojima je nedavno dijagnosticirana MS, te njihovoj obitelji, objašnjavanjem procesa bolesti i strategija samoupravljanja, nudeći savjetovanje i emocionalnu podršku. Medicinske sestre blisko surađuju s fizioterapeutima, radnim terapeutima i drugim stručnjacima za rehabilitaciju kako bi olakšale rehabilitacijske programe prilagođene specifičnim potrebama osoba s MS-om, pružaju psihosocijalnu podršku kroz aktivno slušanje, pružanje empatije i rješavanje problema vezanih uz samopouzdanje. Također, medicinske sestre mogu uputiti pojedince u grupu za podršku, savjetodavne usluge ili resurse u zajednicu za dodatnu pomoć. Medicinska sestra igra vitalnu ulogu u promicanju zdravog načina života i sprječavanju komplikacija povezanih s MS-om, što uključuje pomoć u održavanju uravnotežene prehrane, redovite tjelovježbe, upravljanja stresom i usvajanju strategija za samopomoć, uz to naglašavaju važnost preventivnih mjera kao što su redovno cijepljenje i zdravstveni pregledi. U suradnji sa zdravstvenim timom, medicinske sestre osiguravaju kontinuitet skrbi za bolesnike s MS-om te olakšavaju komunikaciju između pružatelja zdravstvenih usluga i bolesnika. Iz svega ovoga je vidljivo da medicinske sestre igraju ključnu ulogu u poboljšanju skrbi i moraju poznavati protokole liječenja i nefarmakološke intervencije kako bi pružale sveobuhvatnu skrb osobama oboljelim od MS-a što izravno utječe na samu kvalitetu njihovog života (39).

### 3. ZAKLJUČAK

Multipla skleroza je autoimuna neurodegenerativna bolest koja zahvaća SŽS, u kojoj dolazi do autoimunog odgovora, demijelinizacije i ozljede aksona. To je bolest koja pogađa osobe mlađe od 50. godina, češće žene. Za MS se smatra da nastaje kombinacijom genetskih i okolišnih čimbenika od kojih su najvažniji pušenje, pretilost, niska razina vitamina D, infekcija EBV. Multipla skleroza se prezentira tipičnim simptomima koji uključuju optički neuritis, oftalmoplegiju, trigeminalnu neuralgiju, ataksiju i djelomični transverzalni mijelitis, a kasniji simptomi su umor, emocionalna i kognitivna disfunkcija. Posebno zabrinjavajuće za bolesnika i zdravstveno osoblje je nepredvidiv tijek bolesti. Multipla skleroza uz radiološki i klinički izolirani sindrom ima četiri oblika bolesti relapsno-remitirajući, sekundarno-progresivni, primarno-progresivni, progresivno-relapsni. Dijagnoza MS-a postavlja temeljem revidiranih McDonaldovih kriterija iz 2017. godine. Od parakliničkih testova, koriste se vidni evocirani potencijali, dokazivanje oligoklonskih vrpca, te magnetske rezonanca koja je i zlatni standard u dijagnostici. Liječenje bolesti je usmjereno na akutno liječenje i oporavak simptoma bolesti, odnosno relapsa te usporavanju napredovanja bolesti. Relapsi se liječe oralnim ili intravenskim kortikosteroidima ili plazmaferezom imunomodulacijskom terapijom odnosno terapijom koja modificira bolest. U liječenju MS-a posebnu pažnju treba usmjeriti na procjenu kvalitete života pacijenata s invaliditetom, jer je ona kod njih značajno narušena. Značajne prepreke koje otežavaju život oboljelih pojedinaca su fizičke i psihičke smetnje, gubitak posla, briga o egzistenciji, zabrinutost za budućnost te nedostatak adekvatne socijalne podrške. Analizirajući pristupe koji utječu na kvalitetu života oboljelih od MS-a, ranije se pažnja uglavnom usmjeravala na liječenje „vidljivih“ simptoma bolesti s ciljem opravdavanja terapijskog učinka, dok su subjektivni doživljaj bolesti i osobna iskustva pacijenata bili u drugom planu. S vremenom, kako su se razvijali instrumenti za mjerenje kvalitete života, intervencije su počele biti usmjerene na zadovoljavanje individualnih potreba pacijenata. Danas se naglašava važnost tjelesne aktivnosti, mindfulnessa, psihološke i socijalne podrške, kao i oporavka seksualne i urinarne disfunkcije, jer su to ključni čimbenici koji izravno utječu na pojavu anksioznosti i depresije. Važnost sveobuhvatne i holističke sestrinske skrbi u liječenju oboljelih od multiple skleroze iznimno je velika, jer medicinske sestre čine nezamjenjiv dio zdravstvenog tima, što direktno utječe na kvalitetu života pacijenata. S obzirom na neprekidan napredak medicinskih i znanstvenih dostignuća te istraživanja u području biomedicine, možemo očekivati da će se u budućnosti kvaliteta života oboljelih pojedinaca značajno povećati zahvaljujući holističkom

pristupu koji stavlja pacijenta i zadovoljenje njegovih potreba u središte pažnje. S porastom kroničnih bolesti, uključujući multiplu sklerozu, raste i potreba za sve obrazovanim zdravstvenim kadrom, posebno medicinskim sestrama, koje mogu igrati ključnu ulogu u pojedinim aspektima u liječenju oboljelih i istraživanju metoda koje značajno utječu na kvalitetu života pacijenata.

## 4. LITERATURA

1. Duka Glavor K. Povezanost psihomotoričkih funkcija i kvalitete života u bolesnika s relapsno remitirajućom multiplom sklerozom i migrenom [doktorska disertacija]. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, 2020;7:8:5
2. Bašić Kes V. i sur. Multipla skleroza. Zagreb: Medicinska naklada, 2021;1:2:3:4:7:39:40:45:63:315
3. Fymat A. L. Multiple sclerosis: I. Symptomatology and etiology. Journal od neurology and psychology research 2023, 4:1
4. [www.cusabio.com/Cell-Marker/Neuron-Cell.html](http://www.cusabio.com/Cell-Marker/Neuron-Cell.html) [Internet] (datum pristupa 20.9.2024.)
5. Nave KA, Werner HB. Myelination of the nervous system: mechanisms and function. Annu Rev Cell Dev Biol 2014;30:503-33
6. Portaccio E, Magyari M, Kubala Havrdova E. Multiple sclerosis: emerging epidemiological trends and redefining the clinical course. The Lancet Regional Health- Europe 2024;44:100977
7. Stojanov A, Stojanov J. Depression as a determinant of quality of life in patients with multiple sclerosis. Galenika Medical Journal 2022;1(3):22-27
8. [www.hzjz.hr/news-2/svjetski-dan-multiple-skleroze-2](http://www.hzjz.hr/news-2/svjetski-dan-multiple-skleroze-2) [Internet] (datum pristupa 18.9.2024.)
9. Benjak T, Štefančić V, Draušnik T, Cerovečki I, Roginić D, Habek M, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Croatia: data from national and non-governmental organization registries. Croat Med J. 2018;59(2):65–70
10. Rodriguez Murua S, Farez MF, Quintana FJ. The immune response in multiple sclerosis. Annual Reviews of Pathology: Mechanisms of Disease 2022;17:121-39
11. Haki et al. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology and treatment. Medicine 2022;103:8
12. Lassman H. Pathogenic mechanisms associated with different clinical courses of multiple sclerosis. Frontiers in immunology 2019;9:3116
13. Labiano-Fontcuberta A, Benito-León J. Radiologically isolated syndrome: An update on a rare entity. Multiple Sclerosis Journal. 2016;22(12):1514-1521. doi:10.1177/1352458516653666

14. Baskaran AB, Grebenciuova E, Shoemaker T, Graham EL. Current updates on the diagnosis and management of multiple sclerosis for the general neurologist. *J clin neurol* 2023;19(3):217-229
15. Williams C, Stevens L. Intermittent anisocoria as a presenting sign of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Canadian journal of optometry*.2024. Dostupno na adresi:[https://www.researchgate.net/publication/382518767\\_Intermittent\\_Anisocoria\\_as\\_Presenting\\_Sign\\_of\\_Relapsing-Remitting\\_Multiple\\_Sclerosis](https://www.researchgate.net/publication/382518767_Intermittent_Anisocoria_as_Presenting_Sign_of_Relapsing-Remitting_Multiple_Sclerosis)L'anisocorie intermittente comme signe revelateur de la sclerose en plaques recurrente-remittente Datum pristupa: 20.10.2024.
16. Michel M, Le Page E, A Laplaud D, et al. Cost- utility of oral methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis relapses: results from the COPOUSEP trial. *Elsevier* 2022;178(3):241-248
17. Talanki Manjunatha R, Habib S, Sangaraju SL, Yopez D, Grandes XA. Multiple sclerosis: therapeutic strategies on the horizon. *Cureus* 2022;14(5):24895
18. Filippi M, Amato MP, Centonze D, et al. Early use of high-efficacy disease-modifying therapies makes the difference in people with multiple sclerosis: an expert opinion. *Journal of neurology* 2022; 269:5382-5394
19. Yang JH, Rempe T, Whitmire N, Dunn-Pirio A, Graves JS. Therapeutic advances in multiple sclerosis. *Frontiers in neurology* 2022; 13:824926
20. Vališ M, Achiron A, Hartung HP, et al. The benefits and risks of switching from Fingolimod to Siponimod for the treatment of relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Drugs in R&D* 2023; 23:331-338
21. Hosseini Z, Homayuni A, Etemadifar M. Barriers to quality of life in patients with multiple sclerosis: a qualitative study. *BMC Neurology* 2022;22:174
22. Faraclas E. Interventions to improve quality of life in multiple sclerosis: new opportunities and key talking points. *Degenerative neurological and neuromuscular disease* 2023; 13:55-68
23. Koffman J, Penfold C, Cottrell L, et al. „I wanna live and not think about the future“ what place for advance care planning for people living with severe multiple sclerosis and their families? A qualitative study. *Plos one* 2022;17(5):0265861
24. Kottuniuk A, Pawlak B, Krowczynska D, Chojdak-Lukasiewicz J. The quality of life in patients with multiple sclerosis- Association with depressive symptoms and

- physical disability: a prospective and observational study. *Frontiers in psychology* 2023; 13:1068421
25. Marafioti G, Cardile D, Culicetto L, Quartarone A, Lo Buono V. The impact of social cognition deficits on quality of life in multiple sclerosis: a scoping review. *Brain sciences* 2024; 14:691
  26. Proschinger S, Kuhwand P, Rademacher A, et al. Fitness, physical activity, and exercise in multiple sclerosis: a systematic review on current evidence for interactions with disease activity and progression. *Journal of neurology* 2022; 269:2922-2940
  27. Gaemelke T, Frandsen JJ, G. Hvid L, Dalgas U. Participant characteristics of existing exercise studies in person with multiple sclerosis – A systematic review identifying literature gaps. *Elsevier* 2022; 68:104198
  28. Reina-Gutierrez S, Cavero-Redondo I, Martinez-Vizcaino V, et al. The type of exercise most beneficial for quality of life in people with multiple sclerosis: a network meta analysis. *Annals of physical and rehabilitation medicine* 2022; 65:101578
  29. Di Cara M, Grezzo D, Palmeri R, et al. Psychological well-being in people with multiple sclerosis: a descriptive review of the effects obtained with mindfulness interventions. *Neurological sciences* 2022; 43:211-217
  30. Bientinesi R, Gavi F, Coluzzi S, Nociti V, Marturano M, Sacco E. Neurologic urinary incontinence, lower urinary tract symptoms and sexual dysfunctions in multiple sclerosis: expert opinions based on the review of current evidences. *Journal of clinical medicine* 2022;11:6572
  31. Alghamdi MA, Amer KA, S. Aldosari AA, et al. Assessment of the impact of lower urinary tract dysfunction on quality of life in multiple sclerosis patients in Saudi Arabia – a cross-sectional study. *Healthcare* 2023; 11:2694
  32. Soysal OY, Mollaoglu M. Urinary incontinence and the quality of life in women with multiple sclerosis. *International journal of caring sciences* 2022; 15:1:44
  33. Salari N, Hasheminezhad R, Abdolmaleki A, et al. The global prevalence of sexual dysfunction in women with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurological sciences* 2023; 44:59-66



34. Manche S, Probst Y. Exploring the socio-ecological factors impacting lifestyle management of multiple sclerosis: a scoping review. *Multiple sclerosis and related disorders* 2023; 79:104958
35. Moghadasi AN, Rastkar M, Mohammadifar M, Mohammadi A, Ghajarzadeh M. Effects of robotic rehabilitation on fatigue experience, disability, and quality of life in patients with multiple sclerosis (MS): a systematic review and meta-analysis. *Caspian journal of internal medicine* 2024; 15(4): 589-600
36. Bonanno M, Maggio MG, Ciatto L, et al. Can robotic gait training with end effectors improve lower-limb functions in patients affected by multiple sclerosis? Results from a retrospective case-control study. *Journal of clinical medicine* 2024; 13:1545
37. Freeman JA, Langdon DW, Hobart JC, Thompson AJ. Health-related quality of life in people with multiple sclerosis undergoing inpatient rehabilitation. *J neuro rehab* 1996; 10:185-194
38. Brenner R, Witzig-Brandli V, Vetsch J, Kohler M. Nursing interventions focusing on self-efficacy for patients with multiple sclerosis in rehabilitation: a systematic review. *International journal of MS care* 2022; 24(4): 189-198
39. Thornton KK, Cockerell KL, Spencer M. Understanding multiple sclerosis and the nurse's role. *Nursing made incredibly easy* 2024. Dostupno na adresi: <https://learning.lww.com/files/UnderstandingMultipleSclerosisandtheNursesRole-1706738120464.pdf> Datum pristupa: 19.10.2024

## 5. POPIS SLIKA

<i>Slika 1. Tipična struktura neurona.....</i>	<i>2</i>
<i>Slika 2. Građa mijelinske ovojnice.....</i>	<i>3</i>
<i>Slika 3. Prevalencija multiple skleroze u svijetu.....</i>	<i>4</i>
<i>Slika 4. Utjecaj genetske predispozicije i izloženost okolišnim čimbenicima na pojavu multiple skleroze.....</i>	<i>6</i>
<i>Slika 5. Autoimuna teorija patogeneze multiple skleroze.....</i>	<i>7</i>
<i>Slika 6. Jukstakortikalne/kortikalne periventrikularne lezije, lezije leđne moždine i moždanog debla kod MS-a.....</i>	<i>13</i>
<i>Slika 7. Socio-ekološki model multiple skleroze.....</i>	<i>29</i>

## 6. ŽIVOTOPIS

### Osobni podatci

Ime: Zorana

Prezime: Barić

Datum rođenja: 16.10.1986.

Mjesto rođenja: Šibenik

Adresa: Prokljanska 61, 22000 Šibenik

Broj mobitela: 098 95 95 674

Email: zoobaric@gmail.com

### Obrazovanje

1993.-2001. Osnovna škola Pirovac

2001.-2005. Medicinska škola Šibenik, smjer Medicinska sestra/ medicinski tehničar

2014.-2017. Sveučilište u Zadru, Odjel za zdravstvene studije, Preddiplomski studij sestrinstva

2022.- Sveučilište u Zadru, Odjel za zdravstvene studije, Diplomski studij sestrinstva

### Radno iskustvo

Razdoblje: 2008.-2021.

Poslodavac: Opća bolnica Šibensko kninske županije

Radno mjesto: Medicinska sestra opće njege ( Odjel neurologije)

Razdoblje: 2021.-2023.

Poslodavac: Dječji vrtić Mendula, Pirovac

Radno mjesto: Zdravstveni voditelj

Razdoblje: 2023.- trenutno

Poslodavac: Medicinska škola Šibenik

Radno mjesto: Strukovni učitelj u području zdravstvene njege

Članstvo u udrugama: *Hrvatska komora medicinskih sestara, Hrvatska udruga medicinskih sestara*