

OBVLADOVANJE SIMPTOMOV PRI MULTIPLI SKLEROZI

SYMPTOMS CONTROL IN MULTIPLE SCLEROSIS

AVTOR / AUTHOR:

Klavdija Stare, mag. farm.

*Univerzitetni Rehabilitacijski Inštitut URI-Soča, Lekarna
Linhartova 51, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: klavdija.stare@ir-rs.si

ALI STE VEDELI?

- Da se pri pacientih z MS primarno ukvarjamo s fizičnim zdravjem, psihično pa je pogosto prezrto.
- Da negativno čustvovanje (strah, skrbi) lahko povzroča okrepljeno fizično bolečino in utrudljivost, zato je pomemben multidisciplinaren pristop za lajšanje bolečine.
- Da redna fizična aktivnost in krepitev psihičnega zdravja zmanjša tveganje za depresijo.
- Da pijača s CO₂ lahko poveča pogostost odvajanja vode, nikotin pa draži mehur in zato poslabša simptomatiko pri motnjah zadrževanja urina

je bila pri nas prvič na obravnavi že januarja leta 2016. Gospa v zadnjem letu precej težje hodi. Prehodi do 10 m ob opori palice. Pojavile so se ji pekoče bolečine v spodnjih udih. Kadar je utrujena vidi dvojne slike in težje govori. Precej težav ima na kognitivnem področju. Pri odvajanju urina pogosto čuti, da mehurja ni izpraznila, v januarju 2017 pa je prebolela okužbo sečil.

Ob sprejemu je zabeleženo, da prejema fampiridin 10 mg, 2x1 tableto, fingolimod 0,5 mg 1 kapsula na dan, pregabalin 150 mg, 2x1 kapsulo, escitalopram 10 mg, 1 tableto zjutraj, tolterodin 4 mg, 1 tableto zjutraj.

MS ima diagnosticirano od leta 2004, s prvim zagonom po rojstvu hčerke. Takrat so bile težave predvsem z govorom, požiranjem ter slabšim vidom na desno oko. Težave z odvajanjem vode so se začele že pred letom 2004. Od leta 2011 dalje je imela več zagonov, ki so se kazali s poslabšanjem hoje in ravnotežja, slabšo koordinacijo ter težavami z odvajanjem vode. V družini je imel MS tudi njen stric.

1 UVOD

Primer prikazuje s kakšnimi težavami se soočajo bolniki z multiplo sklerozo (MS) in kakšna orodja imamo v rokah, s katerimi jim lahko pomagamo. Primer nam pomaga globlje razumeti, kaj vse vpliva na učinkovitost zdravljenja z zdravili pri MS.

2 PRIKAZ PRIMERA

Zaradi poslabšanja funkcionalnega stanja ob MS smo konec julija 2017 v našo ustanovo sprejeli 48-letno gospo, ki

3 DISKUSIJA

Multipla sklerozna je vnetna in degenerativna bolezen, pri kateri propada mielinska ovojnica celotnega centralnega živčnega sistema (CŽS) (1). Enoznačnega ali jasnega vzroka za nastanek ni. Možni faktorji, ki lahko pospešijo oz. sprožijo nastanek bolezni, so lahko resen psihični stres, dedna predispozicija, cepljenje, okužbe in pomanjkanje izpostavljenosti sončni svetlobi (2). Bolezenski proces MS je običajno pogosto napredujoč, nepredvidljiv in med posamezniki zelo variira (1). Spekter procesa bolezni se lahko kaže s simp-

tomi, ki so popolnoma reverzibilni in se pojavljajo na več deset let, do pogostejših, resnejših, ki se pojavljajo tedensko, dnevno in so lahko usodni. Skoraj vsi bolniki pa se soočajo z bolj ali manj resnimi funkcionalnimi okvarami (2).

3.1 MULTIPLA SKLEROZA V OBLIKI SIMPTOMOV

Bolezniški znaki se kažejo s simptomatiko zaradi okvar živčevja.

Pogosti znaki in simptomi vključujejo senzorične motnje, med njimi motnje vida, dvojni vid vse do slepote, zmanjšan občutek za hlad. Motorične in mišične motnje se kažejo s šibkostjo, motnjami v ravnotežju, spremenjeno držo, tipičnim tremorjem, zmanjšano fino motoriko, paralizo, spastičnostjo, vse do ataksije s priklenjenostjo na posteljo. Pojavijo se lahko motnje govora z dizartrijo, motnje v delovanju mehurja in rektuma, spolna disfunkcija, utrujenost, depresija, čustvena labilnost in kognitivna oškodovanost (3).

Pri gospe se že kažejo simptomi prizadetega večjega dela živčnega sistema. Prizadetost osrednjega živčevja se kaže s slabšim vidom in oteženim požiranjem. Povečan ima mišični tonus, zmanjšano moč mišic ter hitro utrudljivost. Težje ohranja pozornost, proces mišljenja pa je že upočasnjena in okvarjena. Gospa pove, da ima včasih, ko je pod stresom, težavo že z osnovnimi matematičnimi funkcijami (računanjem – seštevanje do 10). Psiholog opazi, da zaradi nezmožnosti, a močne težnje po visoki storilnosti, ki ji predstavlja osebno potrditev in vzbuja občutek pomembnosti, postaja tesnobna in disforična. Gospa pove, da boleznijo še ni sprejela, da opravil ne zmore opraviti tako kot včasih. Trenutno svoje čustveno stanje opisuje kot »da je skregana sama s seboj«. Utrudi jo misel na bolezen ter predčasna upokožitev in nezmožnost za delo. Pomiri se, ko gre ven v naravo. Gospa sicer že več kot 1 leto jemlje antidepressiv escitalopram, vendar sprememb od začetka zdravljenja ni opazila.

Zaradi hitre utrudljivosti ji je zdravnica ob prihodu znova predpisala amantadin 2x100 mg, ki ga je pri zadnjem sprejemu že jemala in opazala izboljšanje. Po odpustu je z amantadinom nadaljevala le 1 mesec, nato se je po njenih besedah izgubil. S fampiridinom 10 mg, ki je bil uveden hkrati z amantadinom, pa je nadaljevala, saj občuti večjo stabilnost.

3.1.1 UTRUDLJIVOST

Utrudljivost je eden pogostejših simptomov oseb z MS. Je večplasten simptom, na katerega vpliva veliko dejavnikov,

kot so motnje razpoloženja, ritem spanja, nespečnost, povišana temperatura, okužbe, boleznijo ščitnice in nekatera zdravila (zdravila za zmanjšanje spastičnosti, triciklični antidepressivi, benzodiazepini, antiepileptična zdravila itn.) (4). Bolniki z MS se soočajo še s posebno "vrsto" utrudljivosti, ki je posebno značilna za MS. Ta se pojavlja dnevno, že zgodaj zjutraj, ne glede na to, kako dober je spanec, stopnjuje se ob fizični aktivnosti, stresni situaciji ter tekom dneva (hujša je popoldan). Običajno je težje oblike od običajne utrujenosti.

Gospa pravi, da s spanjem nima težav. Pri tem ji lahko pomaga tudi pregabalin, ki ima poleg lajšanja nevro-patske bolečine tudi anksiolitični učinek, a ji po drugi strani čez dan povzroča dodatno utrujenost (5).

Zdravljenje utrudljivosti zahteva multidisciplinaren pristop, upoštevajoč dejavnike, ki prispevajo k nastanku utrudljivosti (6). Pomembno vlogo pri obravnavi imajo programi obvladovanja utrudljivosti (5). Zelo pomembni sta vedenjska in socialna obravnava ter terapija. Na trgu trenutno še ni registriranih zdravil z indikacijo za lajšanje utrudljivosti pri MS. Neodobreno (off label) se uporabljata amantadin in modafinil (6), ki sta tudi vključena v NICE smernice, z opozorilom, da zdravilo še ni registrirano za takšno indikacijo, zato mora predpisovalec pri tem prevzeti popolno odgovornost (7), saj so si dokazi glede učinkovitosti amantadina in modafinila nasprotujoči (8). Pogosti neželeni učinki amantadina so nemir, nespečnost, nočne more in značilne kožne spremembe (9).

Nefarmakološki ukrepi kažejo močnejše učinke pri lajšanju utrudljivosti v primerjavi z zdravili (8). Pri bolnikih z utrudljivostjo, vezano na depresijo, so terapija izbora antidepressivi (6). Tudi fampiridin, ki se uporablja za izboljšanje hoje, zaradi nespecifičnega vpliva na centralno prevodnost, lahko izboljša utrudljivost (4).

3.1.2 BOLEČINA

Gospa ima težave tudi z bolečino v nogah, ki jo opiše, kot da bi se opekla z baklo čez stopalo. Jemanje pregabalina ji ne pomaga. Po višjih odmerkih pa izgubi občutek prizemljenosti, počuti se preveč mehko, kot da bi lebdela nad tlemi. Občasno jo skrivi v hrbtu, tako da vzdržan položaj išče v upognjenem hrbtu. Da se lahko vzravna mora vzeti ketoprofen, ki ga je pred kratkim osebni zdravnik zamenjal za naproksen.

Bolečina pri MS je povezana z demielinizacijskim procesom neposredno in kot posledica vseh procesov vključenih v MS. Lahko je tudi posledica neželenih učinkov, zdravil za MS (10).



Večina bolnikov, ki jemljejo glatiramer acetat in fingolimod, imajo zraven predpisan še nesteroidni antirevmatik (NSAID), saj imajo pogosto bolečine v križu in sklepkih. Glede na farmakovigilancijske podatke je pri fingolimodu 12% in pri glatiramer acetatu 8% vseh poročanih NUZ povezanih z mišično-skeletnim tkivom, od tega gre največkrat za bolečine v križu, mišične spazme, bolečine v okončinah, mišično šibkost in artralgijsko (11). Pomembno na bolečino vplivajo tudi psihosocialni faktorji. Način soočanja z boleznijo, podpora družine, anksioznost in depresija imajo na zaznavo bolečine večji vpliv kot katerikoli drugi faktor (12). Gospa ima s tem precej težav, saj ne sprejema svoje bolezni (MS) in zdravil, ki jih mora jemati zaradi bolezni.

Razvijanje močnih sposobnosti spoprijemanja z boleznijo že v zgodnjem poteku in spodbujanje dobrih odnosov, zmanjša možnost nastanka bolečine in depresijo. Z biopsihosocialnim modelom zdravljenja bolečine se prepozna povezava telesa in uma, zato ta načinom lajšanja bolečine prednostno obravnava obnavljanje telesnih funkcij (kognitivne terapije, fizična aktivacija) kot pa le brisanje bolečine (12).

Pri farmakološkem zdravljenju nevropatične bolečine so zdravila prvega izbora inhibitorji privzema serotonina in noradrenalina (duloksetin), antiepileptiki (gabapentin, pregabalin) in triciklični antidepresivi (amitriptilin). V primeru, da zdravila prvega izbora niso učinkovita je možno bolečino lajšati s dermalnimi obliži (kapsaicin v visokih koncentracijah, lidokain) in opioidnimi analgetiki (tramadol) (12). Tudi kanabinoidi imajo dokazano statistično značilno učinkovitost pri lajšanju bolečine (13).

Pogosto se predpisujejo tudi kombinacije zdravil, ki se jih poslužimo, ko prvotna terapija ni zadosti učinkovita. Pacienti kombinacije lahko bolje prenašajo, saj se praviloma posamezne učinkovine v kombinaciji uporabljajo v nižjih odmerkih in imajo zato manj neželenih učinkov. Klinična in stroškovna učinkovitost takšnega pristopa je zaenkrat še vprašljiva, saj za to še ni dovolj dokazov (14).

3.1.3 TEŽAVE S SEČILI

Gospa je prve težave zaznala z odvajanjem vode. Zelo pogosto je morala na stranišče, zato je omejevala vnos tekočine in ostajala doma. Opazila je tudi, da po pijači, ki vsebuje ogljikov dioksid (gazirana pijača) pogosteje odvaža vodo. Pomaga si s tolterodinom, včasih vzame tudi 2 tableti in opazi izboljšanje.

Motnje mokrenja so prisotne pri 75% oseb z MS. Prisotne so tako motnje shranjevanja kot motnje praznjenja seča. Frekvenca, urgenca, urgentna inkontinenca in pogoste no-

čne mikcije, so najpogostejši simptomi motenj shranjevanja seča. Motnje praznjenja se kažejo kot počasnost pri začetku mokrenja, slab curek in kot občutek nepopolnega izpraznjenja mehurja. Zdravljenje prekomerno aktivnega mehurja pričnemo z zdravili, ki imajo antiholinergično delovanje. Zdravljenje z antiholinergiki pa po drugi strani lahko povzroči oz. pospeši zastoj seča v mehurju, zaradi česar se morajo bolniki priučiti intermitentne samokateterizacije (4). Prav tako pa lahko povzročijo poslabšanje kognitivne funkcije (15).

Za zdravljenje nočne enureze se uporablja tudi sintetični analog antidiuretičnega hormona dezmozopresin, ki ga kot pršilo apliciramo v nos pred spanjem (1 do 2 vpiha) (6).

3.1.4 OBVLADOVANJE MULTIPLE SKLEROZE

Gospa je začela s terapijo z zdravilom glatiramer acetat, ki ga je jemala 4 leta, vendar ni bilo opaziti izboljšanja. Od julija 2015 se zdravi s fingolimodom, kateremu pa pacientka ne pripisuje učinka upočasnjevanja napredovanja MS. Občuti le občasno razbijanje srca. Upočasnjeno bitje srca (bradikardija) je resen in pogost neželen učinek fingolimoda, kar lahko povzroči vrtoglavico, utrujenost in palpitacije. Bradikardija lahko izzove in poveča podaljšan QT interval in Torsade de Pointes (16)

Fingolimod poveča tudi verjetnost za okužbo, lahko pride do poslabšanja pljučne funkcije, povzroči lahko makularni edem, ter vpliva na jetrne encime. Bolniki, ki jemljejo fingolimod, morajo zato obvestiti zdravnika v primeru znakov in simptomov okužbe, saj obstaja nevarnost za pojav življenjsko ogrožajočih okužb, v primeru simptomov poslabšanja pljučne kapacitete morajo na pregled k pulmologu, pred in 3-4 mesece po začetku jemanja pa morajo opraviti pregled pri oftalmologu (17). Gospa pravi, da ji kri redno spremljajo in po njenih besedah ima jetrne encime na spodnji meji. V primeru, da pride do jetrne poškodbe, se mora glede na SPC zdravilo ukiniti.

Zdravilo fingolimod in nekatera druga zdravila za MS predstavljajo tudi tveganje za plod (17). Med terapijo z zdravili za MS zanositev ni priporočljiva. Fingolimod, dimetil fumarat in teriflunomid so teratogeni (18). Gospa zato jemlje kontracepcijsko zdravilo etinilestradiol/drospirenon. Uporaba kombinirane hormonske kontracepcije poveča tveganje za poslabšanje in napredovanje MS, zaradi slabše mobilnosti pa je povečana tudi verjetnost za venske tromboembolizme (16). Zaradi potencialnega škodljivega učinka hormonske kontracepcije je potrebna posebna previdnost pri predpisovanju bolnicam z MS. Glede na raziskave je varnejša ne-hormonska kontracepcija, kot npr. bakreni maternični vložek (IUV) (19).

Preglednica 1. Farmakološko in nefarmakološko zdravljenje simptomov MS (4, 20)

SIMPTOM	FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJNJE		NEFARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE
spastičnost	<u>zdravilo prvega izbora:</u> baklofen in tizanidin	<u>druga zdravila:</u> diazepam (redko), intratekalna aplikacija baklofena, kanabinoidi	nevrofizioterapija, kirurško zdravljenje (redko), raztezanje mišic, ustrezna drža
nevropatska bolečina in nevralgija	selektivnimi zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (duloksetin), antiepileptična zdravila (pregabalin, gabapentin, karbamazepin), tricikličnimi antidepresivi (amitriptilin)		kognitivno-vedenjska psihoterapija, fizična vadba (lahka, raztezne vaje, joga tai-chi) fizioterapija, TENS, hladni, topli obkladki, akupunktura, aromaterapija, relaksacija
ataksija, tremor	neuspešno		rehabilitacija in kompenzatorne strategije (uteži, hoja, posebna oblačila, pripimočki za hojo)
utrudljivost	modafinil, amantadin, fampiridin		programi obvladovanja utrudljivosti, zadosti spanjaregulacija toplote, obvladovanje stresa, sproščanje, prehrana
depresija	selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI), selektivni zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), tricikličnimi antidepresivi (TCA)		kognitivno-vedenjska psihoterapija, vadba, obvladovanje stresa, zadosti spanja, sproščanje
urgentne mikcije	<u>zdravilo prvega izbora:</u> antiholinergiki (lahko povzročajo zastoj seča v mehurju)	<u>druga zdravila:</u> antidiuretčni hormon desmopresin, injekcija botulin toksina v detruzor	vaje za krepitev pelvičnih mišic, izogibanje zaprtjaživčno mišična stimulacija, samokateterizacija, pijača, nikotin (draži mehur)
težave z odvajanjem blata	odvajala		sprememba življenjskih navad (hidracija, prehrana), abdominalni-diafragmalni trening, urjenje mišic medeničnega dna, abdominalna masaža
težave s spolnostjo	zdravimo spastičnost, utrujenost in urinarno disfunkcijo, bolečino, inhibitorji fosfodiesteraze tipa 5		svetovanje, ki zmanjša nelagodje, psihološka podpora



4 UKREPANJE S SVETOVANJEM

Zdravnika sem obvestila, da gospa doma jemlje tudi keto-profen oziroma ga skuša nadomeščati z naproksenom, ter o jemanju kombinirane kontracepcije. Povem tudi, da odmerek tolterodin večkrat poveča na 2 tableti.

Glede na slab odziv na pregabalin in neprenašanje višjih odmerkov, sem zdravnici predlagala postopno zniževanje odmerka za 25 mg na 3 dni s spremljanjem in ocenjevanjem bolečine (ocena učinkovitosti zdravljenja). V primeru, da se občutek bolečine ne poveča, bi bilo smiselno zdravilo ukiniti. Zdravnica se je s tem strinjala, je pa poudarila, da bolniki z MS radi podcenjujejo učinke zdravil.

Med zdravili, ki jih jemlje, Stockley's Interactions Checker opozori na X-interakcijo (življenjsko ogrožajoča) med tolterodinom in escitalopramom, ki lahko podaljšata QT-interval. Med fingolimodom, escitalopramom in tolterodinom pa je D-tip interakcija (potrebna prilagoditev). Fingolimod lahko povzroči bradikardijo, ki v kombinaciji z escitalopramom in tolterodinom poveča tveganje za podaljšanje QT intervala in tako poveča tveganje za pojav življenjsko ogrožajočih aritmij (16, 21, 22). Pri pregledu interakcij z Lexicomp, pa je pomembnost interakcije med escitalopramom in fingolimodom, escitalopramom in tolterodinom stopnje C in med fingolimodom in tolterodinom stopnje B. Zaradi varnosti sem pri obravnavi primera upoštevala rezultat interakcij baze Stockley, ki pokaže, da je interakcija klinično pomembna.

Glede na interakcije med zdravili in občutkom občasnega razbijanja srca je smiselno ovrednotiti koristi nadaljevanja terapije z escitalopramom, saj gospa od začetka terapije ne občuti izboljšanja. Za gospo bi bila primernejša redna psihoterapevtska obravnava. V kolikor je antidepresiv potreben, je boljša izbira zaviralec privzema serotonina in noradrenalina, npr. duloksetin, ki se lahko uporablja tudi v terapiji nevropatske bolečine. V tem primeru bi pregabalin lahko ukinili, saj je po besedah gospe pri njej zdravilo neučinkovito.

Potrebno bi bilo tudi posneti EKG z namenom preveriti dolžino QT intervala in opozoriti gospo, da ne sme prekoračiti dnevnega odmerjanja tolterodina 4 mg, saj s tem poveča tveganje za neželene učinke, predvsem na srce. Bolnica ne jemlje drugih zdravil ali prehranskih dopolnil. Pekoč občutek v nogah si skuša lajšati s hlajenjem, ki sicer pomaga a le za kratek čas. Svetujem ji, da si doma lahko pomaga z masažo nog z uporabo terapevtskih masažnih gelov, ki hladijo ali grejejo – izbere naj tistega, ki ji bo bolj

pomagal. Pomembno je tudi, da se izogiba alkoholu in kavi, saj lahko substance s stimulirajočim učinkom pospešijo zagon bolezni (23).

5 ZAKLJUČEK

Obravnava bolnikov z multiplo sklerozo je kompleksna, pri kateri samo sledenje smernicam za farmakološko zdravljenje z zdravili pogosto ne zadošča, saj psihična komponenta igra ključno vlogo. Pri obravnavi takšnih bolnikov je nujno pomemben multidisciplinaren pristop, ki vključuje zdravnika, fizioterapevta, delovnega terapevta, logopeda, psihologa, farmacevta in navsezadnje sodelovanje bolnika. V naši ustanovi sta v terapiji bolnikov v letošnjem letu najpogosteje zastopani zdravili fampiridin in holekalciferol (okoli 36%), manj pa fingolimod, teriflunomid, dimetilfumarat, glatiramer acetat, interferon beta-1a in D-vit z visokimi odmerki (10.000 i.e./dan) (približno enako zastopani - 7%). Veliko bolnikov nima predpisanih zdravil za MS (okoli 27%). Nekatera zdravila za MS povzročajo bolečine v mišicah in križu, glavobol in anksioznost, zato bolniki pogosto jemljejo še NSAID in benzodiazepine za pomiritev. Vse več se tudi pojavljajo bolniki, ki pod nadzorom zdravnikov iz tujine jemljejo visoke odmerke vitamina D (10000 i.e. na dan).

6 VIRI

- Huntley A, Ernst E. *Complementary and alternative therapies for treating multiple sclerosis symptoms: a systematic review. Complementary Therapies in Medicine* 2000; 8 (2): 97-105.
- Anthroposophical Treatment for Multiple Sclerosis.* <http://www.anthromed.org/Article.aspx?artpk=22>. Dostopano: 12.7.2017.
- Havrdova E, Preiningerova JL. *Symptoms and diagnosis of multiple sclerosis. Personalized Management of Multiple Sclerosis* 2013; 36-48.
- Ferjančič M. *Smernice za rehabilitacijo bolnikov z multiplo sklerozo. Rehabilitacija* 2014; 13 (1): 77-83.
- Holsboer-Trachsler E, Prieto R. *Effects of pregabalin on sleep in generalized anxiety disorder. Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16 (4): 925-36.
- Združenje multiple skleroze Slovenije.* <http://www.zdruzenje-ms.si/zdravljenje-multiple-skleroze/>. Dostopano: 12.7.2017.
- NICE: Multiple sclerosis in adults: Management* <https://www.nice.org.uk/guidance/cg186/chapter/1-recommendations>. Dostopano 5.9.2017.

8. Khan F, Amatya B, Galea M. Management of Fatigue in Persons with Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology* 2014; 5:177.
9. MS Australia. Management of complex symptoms in multiple sclerosis (MS). *Practice for health professionals* 2009.
10. Fiest KM, Fisk JD, Patten SB., et.al. Comorbidity is associated with pain-related activity limitations in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2015; 4 (5): 470-476.
11. VigiAccess. <http://www.vigiaccess.org/>. Dostopano: 12.7.2017.
12. Heidi M. Pain in Multiple Sclerosis. *Clinical Bulletin* 2016; Information for Health Professionals MS National Multiple Sclerosis society.
13. MS Australia. Pain and multiple sclerosis (MS). *Practice for health professionals* 2009. <https://www.msaustralia.org.au/about-ms/ms-practice>. Dostopano: 30.7.2017.
14. NICE National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173>. Dostopano: 30.7.2017.
15. Cruce R, Vosoughi R, S. Freedman M. Cognitive impact of anticholinergic medication in MS: Adding insult to injury? *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2012; 1 (4): 156-161.
16. Furushima H, Niwano S, Chinushi M, et al. Relation between bradycardia dependent long QT syndrome and QT prolongation by disopyramide in humans. *Heart* 1998; 79:56-58.
17. FDA U.S. Food & Drug administration. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm284240.htm>. Dostopano: 5.8.2017.
18. Houtchens MK, Zapata LB, Curtis KM, Whiteman MK. Contraception for women with multiple sclerosis: Guidance for healthcare providers. *Multiple Sclerosis Journal* 2017; 23 (6): 757 – 764.
19. Türkyılmaz E, Yıldırım M, Aşar AFY. Multiple sclerosis; a disease of reproductive-aged women and the dilemma involving contraceptive methods. *Journal of the Turkish German Gynecological Association* 2015;16 (1): 49-53.
20. Multiple Sclerosis Trust. <https://www.mstrust.org.uk/a-z>. Dostopano: 5.8.2017.
21. MedicinesComplete, Stockley's Interactions Checker. Dostopano 2.9.2017. <https://www.medicinescomplete.com/mc/stockley/current/x24-5055.htm>
22. Centralna Baza Zdravil (CBZ). CipraleX® SmPC. Dostopano: 14.9.2017. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=\(%5BTXIMELAS1%5D=_cipraleX*\)&SearchOrder=4&SearchMax=301](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=(%5BTXIMELAS1%5D=_cipraleX*)&SearchOrder=4&SearchMax=301).
23. D'hooghe MB, Haentjens P, Nagels G, De Keyser J. Alcohol, coffee, fish, smoking and disease progression in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2012; 19 (4): 616-24.

