

# Urinarna disfunkcija u osoba oboljelih od multiple skleroze

---

Tešija, Katarina

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:004339>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-04**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Katarina Tešija**

**Urinarna disfunkcija u osoba oboljelih od  
multiple skleroze**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom dr. sc. Tereze Gabelić, dr. med. specijalist neurologije, viši asistent na Katedri za neurologiju Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, i predan je na ocjenjivanje u akademskoj godini 2022./2023.

## POPIS KRATICA

MS	multipla skleroza
SŽS	središnji živčani sustav
PŽS	periferni živčani sustav
RRMS	relapsno remitirajuća multipla skleroza
PPMS	primarno progresivna multipla skleroza
SPMS	sekundarno progresivna multipla skleroza
CIS	klinički izolirani sindrom
MR	magnetna rezonanca
EBV	Epstein-Barr virus
EAE	eksperimentalni autoimunosni encefalomijelitis
HLA	humani leukocitni antigen od eng. <i>Human Leukocyte Antigen</i>
OCB	oligoklonalne vrpce od eng. <i>Oligoclonal bands</i>
FDA	Agencija za hranu i lijekove od eng. <i>Food and Drug Administration</i>
EDSS	proširena skala statusa onesposobljenosti od eng. <i>Expanded Disability Status Scale</i>
EP	evocirani potencijali
SSEP	somatosenzorni evocirani potencijali
VEMP	vestibularni evocirani miogeni potencijali
VEP	vidni evocirani potencijali
AEP	auditorni evocirani potencijali
PMC	pontini centar za mikciju od eng. <i>pontine micturition center</i>
PAG	periakveduktalna siva tvar od eng. <i>Periaqueductal gray</i>
ICIQ	Međunarodno savjetovanje o upitniku za inkontinenciju od eng. <i>International Consultation on Incontinence Questionnaire</i>
UI	urinarna inkontinencija
OAB	prekomjerno aktivni mjehur od eng. <i>Overactive bladder</i>
PDE5i	inhibitori fosfodiesteraze 5 od eng. <i>Phosphodiesterase 5 inhibitors</i>
PTNS	stimulacija posteriornoga tibialnog živca od eng. <i>Posterior tibial nerve stimulation</i>
RCT	randomizirani kontrolirani pokus od eng. <i>Randomized controlled trial</i>

## SADRŽAJ

<b>SAŽETAK</b> .....	
<b>SUMMARY</b> .....	
<b>1. Uvod</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Etiologija i patofiziologija multiple skleroze</b> .....	<b>4</b>
<b>3. Neuroanatomija puta mokrenja</b> .....	<b>5</b>
<b>4. Dijagnostički kriteriji multiple skleroze</b> .....	<b>6</b>
<b>5. Poremećaj mokrenja u multiploj sklerozi</b> .....	<b>8</b>
<b>6. Liječenje multiple skleroze</b> .....	<b>9</b>
<b>7. Liječenje urinarne disfunkcije u multiploj sklerozi</b> .....	<b>10</b>
<b>ZAKLJUČAK</b> .....	<b>25</b>
<b>ZAHVALE</b> .....	<b>26</b>
<b>ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>27</b>
<b>POPIS LITERATURE</b> .....	<b>28</b>

## SAŽETAK

Katarina Tešija

Urinarna disfunkcije u osoba oboljelih od multiple skleroze

Multipla skleroza (MS) autoimuna je bolest s kroničnim progresivnim tijekom. Imunosni sustav u bolesti oštećuje mijelinsku ovojnici živaca, što dovodi do oslabljenoga aksonskog provođenja, koje se manifestira neurološkim ispadima ovisno o mjestu lezije. Najčešće se prezentira simptomima transverzalnog mijelitisa, optičkog neuritisa te smetnjama osjetnog sustava. Kako je mokrenje regulirano iz više centara koji se nalaze na različitim mjestima u živčanome sustavu, lezije na bilo kojoj od tih lokacija mogu dovesti do urinarnih smetnji, s naglaskom na lezije u kralježničnoj moždini i moždanom deblu. U dijagnostici bolesti zlatni paraklinički standard je magnetna rezonanca (MR), a evocirani potencijali (EP) se mogu koristiti za identifikaciju klinički asimptomatskih lezija. Kod bolesnika se radi neurološki pregled s naglaskom na velike funkcionalne sustave tzv. Expanded Disability Status Scale (EDSS). S obzirom da je kod 80% bolesnika s MS-om prisutna urinarna disfunkcija tijekom bolesti postoje i specijalizirani upitnici o reaktivnosti mjehura i kvaliteti života pomoću kojih se problem s mokrenjem brzo objektivizira.

U liječenju je osim terapije koja modificira tijek bolesti bitno i specifično liječenje mokraćnog sustava bilo medikamentozno (antikolinergici, antimuskarinici, beta adrenergici, alfa blokatori) ili modalitetima fizikalne terapije poput Kegelovih vježbi potpomognutih biofeedbackom i električnom te magnetnom stimulacijom. Još se ističe neurostimulacija kao metoda koja bi u budućnosti mogla zauzeti važno mjesto u liječenju urinarne disfunkcije i time znatno poboljšati kvalitetu života bolesnika.

Ključne riječi: multipla skleroza, urinarna disfunkcija, vježbe zdjelčnih mišića, neuromodulacija, antimuskarinici

## **SUMMARY**

Katarina Tešija

### Urinary dysfunction in multiple sclerosis patients

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease with chronic progressive course. The immune system in the disease damages the myelin lining of the nerves, leading to a weakened axon conduction, which is manifested by neurological outbursts depending on the location of the lesion. The most common symptoms are transverse myelitis, optic neuritis and somatosensory disturbances. Since urination is regulated from multiple centers located in different locations in the nervous system, lesions at any of these locations can lead to urinary disturbances, focusing on lesions in the spinal cord and brain stem. In diagnosing disease, the golden paraclinical standard is Magnetic resonance imaging (MRI), and evoked potentials (EP) can be used to identify clinically asymptomatic lesions. Patients undergo a neurological examination with an emphasis on large functional systems called Expanded Disability Status Scale (EDSS). Since 80% of MS patients present with urinary dysfunction during the course of the disease, there are also specialized questionnaires on bladder reactivity and quality of life by which the problem of urination is quickly objectified.

In addition to disease-modifying therapy, specific treatment of the urinary tract is important either pharmacologically (anticholinergics, antimuscarinics, beta adrenergics, alpha blockers) or physical therapy modalities such as Kegel's exercises supported by biofeedback and electrical and magnetic stimulation. Neurostimulation is also highlighted as a method that could take an important place in the treatment of urinary dysfunction in the future and thus significantly improve patients' quality of life.

Keywords: multiple sclerosis, urinary dysfunction, pelvic floor muscles exercises, neuromodulation, antimuscarinics

## 1. Uvod

Multipla skleroza (MS) progresivna je autoimuna bolest središnjega živčanog sustava (SŽS) koju karakterizira demijelinizacija, upala, gliozna i gubitak neurona (1). Bolest se najčešće dijagnosticira između 20. i 40. godine života i vodeći je netraumatski uzrok onesposobljenosti u mladih odraslih osoba (2).

Žene češće obolijevaju od MS-a i to u omjeru 3.5:1 u odnosu na muškarce. Prevalencija u Europi iznosi 142.8 na 100.000 bolesnika i u kontinuiranom je porastu u zadnjem desetljeću (3).

MS zahvaća SŽS dok je periferni živčani sustav (PŽS) u pravilu pošteđen demijelinizacije (2). Neurološki deficit i simptomi kojima se prezentira MS posljedica su gubitka mijelinske ovojnice neurona tj. demijelinizacije zbog čega dolazi do smanjene brzine provođenja impulsa i funkcionalnih ispada ovisno o sustavima koja inerviraju demijelinizirana vlakna, primjerice lokomotorni, osjetni ili mokraćni sustav (4). Najčešći klinički simptomi i znakovi kojima se bolest prezentira su unilateralni optički neuritis, inkompletni transverzalni mijelitis i smetnje somatosenzoričkoga sustava kao što su hipoestezije, dizestezije, parestezije te simptomi maloga mozga i/ili moždanoga debla kao što su vrtoglavica, ataksija, intencijski tremor, dvoslike i intranuklearna oftalmoplegija (2,5). MS se može prezentirati i kognitivnim smetnjama, psihijatrijskim poremećajima, urinarnom i fekalnom inkontinencijom i motoričkom slabošću ekstremiteta te kod neliječene bolesti dolazi do značajne neurološke onesposobljenosti nakon deset do petnaest godina trajanja bolesti (1).

Prema standardiziranoj klasifikaciji Nacionalnog društva za multiplu sklerozu (eng. *National Multiple Sclerosis Society*) iz 1996. godine koja se temeljila isključivo na kliničkoj procjeni, klinički oblici multiple skleroze podijeljeni su na: relapsno-remitentni oblik MS-a (RRMS), sekundarno-progresivni oblik MS-a (SPMS), primarno-progresivni oblik MS-a (PPMS) i progresivno-relapsni oblik MS (PRMS). Revizija prethodno navedene klasifikacije iz 2013. godine uzima u obzir kliničke i radiološke čimbenike te biomarkere bolesti sa svrhom boljeg razumijevanja kliničkog tijeka bolesti i ranijeg početka liječenja. Uvedene su dodatne karakteristike kojima se opisuje tijek bolesti: aktivnost i progresija te dva nova tijeka bolesti: klinički izolirani sindrom (CIS) i radiološki izolirani sindrom (RIS) (6). Usporedba klasifikacije tijeka bolesti iz 1996. godine i 2013. godine prikazana je u Tablici 1.



Tablica 1. Usporedba klasifikacije tijeka bolesti MS-a iz 1996. godine i 2013. godine

(Modificirano prema S. Klineova and F.D. Lublin, 2018.) (6)

Definicije tijeka bolesti iz 1996. godine	Definicije tijeka bolesti iz 2013. godine
	<b>Dodan novi tijek: Klinički izolirani sindrom (CIS)</b>
	Odnosi se na prvu epizodu upalne demijelinizacije u središnjem živčanom sustavu koja se može razviti u MS u slučaju pojave dodatne aktivnosti bolesti
<b>Relapsno-remitirajuća multipla skleroza (RRMS)</b>	<b>Relapsno-remitirajuća multipla skleroza (RRMS)</b>
Epizode akutnog pogoršanja neurološke funkcije s potpunim ili djelomičnim oporavkom i bez vidljivog napredovanja bolesti	Epizode akutnog pogoršanja neurološke funkcije (novi simptomi ili pogoršanje već postojećih simptoma), s potpunim ili djelomičnim oporavkom i bez vidljivog napredovanja bolesti
	<b>RRMS se može dodatno karakterizirati kao:</b>
	<b>Aktivna:</b> Postoje dokazi o novim relapsima, novim gadolinijem pojačanim lezijama i/ili novim ili povećanim T2 lezijama na MR-u tijekom određenog vremenskog razdoblja ili
	<b>Neaktivna:</b> Ne postoje dokazi o aktivnosti bolesti
	<b>S pogoršanjem:</b> Povećanje onesposobljenosti potvrđeno tijekom određenog vremenskog razdoblja nakon relapse ili
	<b>Stabilna:</b> Nedostatak dokaza o povećanju onesposobljenosti tijekom određenog vremenskog razdoblja nakon relapsa
<b>Primarno progresivna multipla skleroza (PPMS)</b>	<b>Primarno progresivna multipla skleroza (PPMS)</b>
Postupno pogoršanje neurološke funkcije od početka bez jasnih relapsa ili remisija	Postupno pogoršanje neurološke funkcije od početka pojave simptoma bez incijalnih relapsa ili remisija
	<b>PPMS se može dodatno karakterizirati kao:</b>
	<b>Aktivna:</b> Postoje dokazi o novim relapsima, novim gadolinijem pojačanim lezijama i/ili novim ili povećanim T2 lezijama na MR-u tijekom određenog vremenskog razdoblja ili
	<b>Neaktivna:</b> Ne postoje dokazi o aktivnosti bolesti

	<p><b>S progresijom:</b> Objektivni dokazi pogoršanja bolesti, potvrđeni tijekom određenog vremenskog razdoblja, sa ili bez relapsa ili</p> <p><b>Bez progresije:</b> Nema dokaza objektivnog pogoršanja bolesti tijekom određenog vremenskog razdoblja</p>
<b>Sekundarno progresivna multipla skleroza (SPMS)</b>	<b>Sekundarno progresivna multipla skleroza (SPMS)</b>
Pogoršanje koje je progresivno, sa ili bez relapsa	Nakon početnog relapsno-remitirajućeg tijeka, bolest postaje sve više progresivna, sa ili bez relapsa
	<p><b>SPMS se može dodatno karakterizirati kao:</b></p> <p><b>Aktivna:</b> Postoje dokazi o novim relapsima, novim gadolinijem pojačanim lezijama i/ili novim ili povećanim T2 lezijama na MR-u tijekom određenog vremenskog razdoblja ili</p> <p><b>Neaktivna:</b> Ne postoje dokazi o aktivnosti bolesti</p> <p><b>S progresijom:</b> Objektivni dokazi pogoršanja bolesti, potvrđeni tijekom određenog vremenskog razdoblja, sa ili bez relapsa ili</p> <p><b>Bez progresije:</b> Nema dokaza objektivnog pogoršanja bolesti tijekom određenog vremenskog razdoblja</p>
<b>Progresivno-relapsna multipla skleroza (PRMS)</b>	<b>Progresivno-relapsna multipla skleroza (PRMS) kao tijek bolesti dokinuta</b>
Postepeno pogoršanje neurološke funkcije od početka s povremenim relapsima	Bolesnici prethodno dijagnosticirani kao PRMS sad se vode kao <b>PPMS (aktivni/neaktivni)</b>

Relaps bolesti definira se kao pojava novih simptoma (ili povrata starih) u periodu dužem od 24 sata u odsutnosti infekcije ili povišene tjelesne temperature. Da bi se klinički simptomi relapsa povukli potrebno je i po nekoliko tjedana ili mjeseci i to često i bez specifične terapije. Što su relapsi učestaliji i simptomi koje ostavljaju se ne povlače utoliko je neurološka onesposobljenost odnosno invaliditet veći. Da bi se postavila dijagnoza MS-a potreban je vremenski razmak između relapsa i potvrđena zahvaćenost različitih lokacija u SŽS-u, a ranija dijagnoza omogućava ranije liječenje koje modificira tijek bolesti i usporava pojavu relapsa i novih lezija na magnetnoj rezonanci (MR). Dugoročno smanjenje razvoja značajne neurološke onesposobljenosti glavni je cilj primjene terapije koja modificira tijek bolesti (1).

## 2. Etiologija i patofiziologija multiple skleroze

Uzroci MS-a su složeni i multifaktorijalni, između ostalog okolišni, genetski i imunološki čimbenici, infektivne bolesti, prisutnost ženskih spolnih hormona, zemljopisna širina na kojoj živi oboljela osoba, niske serumske razine vitamina D, poremećena crijevna mikrobiota, pretilost i pušenje (7–9). Povezanost s rizikom za razvoj MS-a pokazuje i zaraza Epstein-Barr virusom (EBV), a povećava se s prisutnom pozitivnošću na EBV-ov jezgrin antigen (EBNA)-1 IgG, visokim titrom EBNA-1 te je najviša kod osoba s manifestnom kliničkom slikom infektivne mononukleoze (7). Istraživanja eksperimentalnoga autoimunskog encefalomijelitisa (EAE) na životinjskim modelima ponudila su znanstvene hipoteze o samom nastanku bolesti (7). Osnovna karakteristika svake autoimune bolesti je gubitak tolerancije na vlastite antigene uslijed čega u imunološkom sustavu dolazi do proliferacije autoreaktivnih limfocita B i T koji izazivaju upalu, demijelinizaciju, neurodegeneraciju, i gliozu SŽS-a (7,9,10). Nastanak MS-a je povezan i s HLA sustavom (engl. *Human Leukocyte Antigen*) koji nosi 20% rizika za nastanak MS-a, dok tzv. „non-HLA“ sustavi nose dodatni rizik od 5% za razvoj MS-a. HLA I sustav (A,B,C) prezentira antigene citotoksičnim T limfocitima (CD8+), a HLA II sustav (DP, DM,DOA,DOB,DQ,DR) pomoćničkim T limfocitima (CD4+), stoga su obje vrste T limfocita važne u nastanku MS-a (7). Također, gen HLA-DRB1 \*1501 alel 7 prepoznat je kao važan genetski faktor u nastanku MS-a (11).

Nepoznat je uzrok aktivacije autoreaktivnih limfocita T na periferiji, no postoje teorije o molekularnoj mimikriji uslijed križne reaktivnosti mijelin-specifičnih antigena i virusnih ili bakterijskih antigena. Prema drugoj teoriji, mijelinski se antigeni otpuštaju u perifernu cirkulaciju te u limfnim čvorovima prezentiraju limfocitima T. Pretpostavka je da imunosne stanice s periferije dođu u SŽS prolaskom kroz krvno-moždanu barijeru, subarahnoidalni prostor, koronoidni pleksus i subependimalno ulaze u moždane klijetke. U SŽS-u se limfociti T ponovno reaktiviraju i počnu oslobađati citokine i kemokine uz aktivaciju pomoćničkih limfocita T koji se u dodiru sa specifičnim interleukinima diferenciraju u Th1 (pomoćnički limfociti T; T helper) Th2 i Th17 koji proizvode proupalne citokine IFN gama, TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-13, IL-17, IL-21, IL-22, IL-26. Osim toga dolazi i do aktivacije limfocita B, monocita i trajne aktivacije makrofage i makrofaga. B limfociti stvaraju protutijela za mijelin specifičan antigen i tako oštećuju živčanu ovojnicu (12). Na histološkim nalazima meningi MS mozga nađena je proliferacija terciarnog limfnog tkiva točnije folikula B stanica koje se inače viđa na mjestima kronične upale i taj nalaz je bio povezan s težom kliničkom slikom bolesti (13). B limfociti mogu stvarati i citokine, točnije IL-6 i GM-CSF koji pridonose diferencijaciji patoloških Th stanica i samim time i patogenezi MS-a (14–17). Važno je napomenuti i ulogu EBV-a koji može potaknuti latentnu infekciju u B memorijskim stanicama i time dovesti do njihove kronične aktivacije (18). Taj cjelokupni

imunosti odgovor ostavlja posljedice u SŽS-u u vidu demijelinizacije, glioze, neuroaksonalne degeneracije, oligodendropatije i gubitka sinapsi (7).

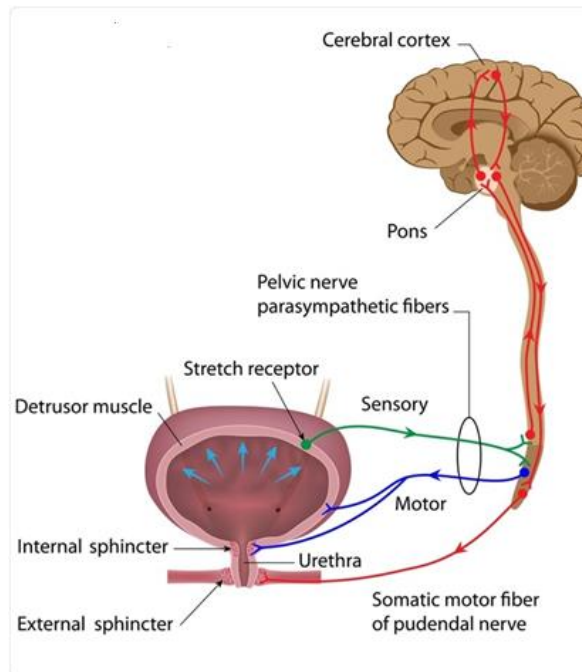
### 3. Neuroanatomija puta mokrenja

Mikcija ili urinacija nevoljni je refleks u novorođenčadi i djece te se u dobi od 3 do 5 godina postiže voljna kontrola pražnjenja mokraćnog mjehura. Neuronski krug koji kontrolira mikciju vrlo je složen, distribuiran je u različitim dijelovima SŽS-a, kao što su kralježnična moždina i PŽS, a prijenos impulsa posredovan je različitim neurotransmiterima. Aferentna vlakna iz mokraćnoga mjehura šalju signal o napunjenosti u pontini centar za mikciju (engl. pontine micturition center: PMC), koji se potom šalje u viši kortikalni centar gdje se ostvaruje želja za pražnjenjem mokraćnoga mjehura. Iz kortikalnih centara preko periakveduktalne sive tvari (PAG) u PMC odlazi eferentni signal o pražnjenju mjehura ili supresiji pražnjenja ovisno o socijalno prihvatljivoj situaciji. PMC se nalazi u medijalnomo dorzalnomo ponosu, a koordinira kontrakciju detruzora i relaksaciju unutarnjega uretralnog sfinktera (19). U odraslih ozljede SŽS-a mogu ponovno pobuditi nevoljni refleks mikcije koji dovodi do urinarne inkontinencije (20).

Pohrana i eliminacija urina ovisi o koordiniranosti glatkog i poprečnoprugastog mišićja između mokraćnoga mjehura i vrata mokraćnoga mjehura, uretre te uretralnoga sfinktera. Funkcionalna usklađenost ovih anatomskih struktura pod kompleksnom je neuronskom kontrolom mozga, kralježnične moždine i perifernih ganglija. Uvjet za postizanjem voljne kontrole nad donjim urinarnim traktom usklađenost je autonomnih (simpatičkih i parasimpatičkih) te somatskih eferentnih puteva, simpatičkih i parasimpatičkih živčanih vlakana te somatskih eferentnih puteva posredovanih pudendalnim živcem (n. pudendus). Simpatička inervacija potječe iz torakolumbalnoga segmenta kralježnične moždine, dok parasimpatička i somatska inervacija putem pudendalnoga živca potječu iz sakralnoga segmenta kralježnične moždine (20).

Simpatička vlakna izlaze iz spinalnih segmenata T11-L2 i prolaze kroz inferiorne mezenterične ganglije (inferiorni mezenterijski pleksus) i hipogastrični živac ili kroz paravertebralni lanac kako bi ušla u zdjelične živce na bazi mjehura i mokraćne cijevi. Parasimpatička pre-ganglijska vlakna izlaze iz spinalnih segmenata S2-S4 i putuju kroz sakralne korijene i zdjelične splahnhične živce do ganglija u zdjeličnom pleksusu (plexus hypogastricus inferior) i u zidu mokraćnoga mjehura gdje nastaju postganglijska vlakna koja opskrbljuju parasimpatičku inervaciju mjehura. Somatski motorni živci, koji inerviraju poprečnoprugastu muskulaturu vanjskoga sfinktera mokraćne cijevi, izlaze iz S2-S4 motornih neurona i prolaze kroz pudendalni živac. Postganglijska parasimpatička vlakna u zdjeličnom živcu oslobađaju acetilkolin (ACh), koji uzrokuje kontrakciju mjehura stimulirajući muskarinske receptore M3 u glatkoj muskulaturi mjehura. Postganglijski simpatički

neuroni oslobađaju noradrenalin, koji aktivira  $\beta_3$  adrenergičke receptore za opuštanje glatke muskulature mjehura te aktivira  $\alpha_1$  adrenergičke receptore za kontrakciju glatke muskulature uretre. Somatski živci u pudendalnom živcu također oslobađaju ACh, što uzrokuje kontrakciju poprečnoprugaste muskulature vanjskoga sfinktera mokraćne cijevi aktivirajući nikotinske kolinergične receptore. Postganglijska parasimpatička vlakna također oslobađaju adenozin trifosfat, što ekscitira glatku muskulaturu mjehura i proizvodnju dušikovoga oksida, koji opušta glatku muskulaturu uretre (20).



Slika 1. Neuralna kontrola mikcije (21)

#### 4. Dijagnostički kriteriji multiple skleroze

Prema revidiranim McDonaldovim kriterijima iz 2017.godine dijagnoza MS-a temelji se na kliničkoj slici kojom se bolest prezentira, MR-u mozga i kralježnične moždine te laboratorijskim nalazima cerebrospinalne tekućine (22). Potrebno je ispuniti uvjet diseminacije u vremenu i prostoru da se zadovolje kriteriji za dijagnozu MS-a. Pojam diseminacija u vremenu označava pojavu novih lezija s prolaskom određenog vremena što trebamo dokazati ili klinički ili neuroradiološki bilo preko oštećenja u različitom vremenu ili na istome MR-u kao istovremena prisutnost akutnih i kroničnih lezija, od kojih se akutne prikazuju uz pomoć gadolinijeva kontrasta, a kronične se prikazuju ali ne bojaju gadolinijevim kontrastom. Pojam diseminacija u prostoru označava prisutnost demijelinizacijskih lezija na MR-u na različitim lokacijama u SŽS-u kao što su kortikalno, jukstakortikalno, periventrikularno, infratentorijalno ili u kralježničnoj moždini.

Neurološki ispadi koji zahvaćaju više funkcijskih sustava također mogu zadovoljiti uvjet diseminacije u prostoru (2,5).

Za praćenje bolesnika kroz vrijeme korisno je napraviti neurološki status koji se određuje preko ocjenske ljestvice Expanded Disability Status Scale (EDSS) kojom se kvantificira neurološka onesposobljenost. Ljestvica ima određen protokol i detaljno ispituje funkcionalnost pojedinih neuroloških sustava (piramidalni, cerebelarni, moždano deblo, osjetni, vidni, kognitivni te probavni i mokraćni) s ukupnim brojem na ljestvici između 0 i 10 gdje 0 označava uredan neurološki status, a 10 smrtni ishod zbog MS-a (23). EDSS od 0 do 4.5 imaju potpuno pokretni bolesnici s MS-om, dok oni s rezultatom od 5.0 do 9.5 imaju smanjenu pokretljivost.

Prisutnost oligoklonalnih vrpca (OCB) u cerebrospinalnoj tekućini nezavisan je prognostički faktor rizika za razvoj idućega relapsa u odraslih bolesnika s CIS-om ili MS-om (22). To je pokazatelj prisutnoga humoralnog imunološkog odgovora tj. prisustva IgG imunoglobulina u SZS-u (24).

Evocirani potencijali (EP) neinvazivna su metoda kojom se putem vanjske stimulacije bilježi i analizira aktivnost živčanog sustava. Postoje somatosenzorni evocirani potencijali (SSEP), vestibularni evocirani miogeni potencijali (VEMP), vidni evocirani potencijali (VEP), auditorni evocirani potencijali (AEP), te kognitivni EP (4). Nakon primjene vanjskog stimulusa na dobivenom zapisu se analiziraju amplituda, latencija i morfologija odgovora i uspoređuje se s referentnim vrijednostima dobivenima na ispitivanjima zdrave populacije. Svaki modalitet EP-a ima svoje specifične valove i odgovore koji koreliraju sa specifičnim neuroanatomskim mjestima. Kod dijagnostike urinarne disfunkcije u MS-u korisni su SSEP n.medianusa i SSEP n.tibialisa. Za SSEP n.medianusa važni su valovi P14 i N20 koji odražavaju funkciju moždanog debla (gdje se nalazi PMC) i somatosenzornog korteksa za ruku, dok kod n. tibialisa se procjenjuju valovi N22, N22a i P40 koji daju informacije o donjem i gornjem dijelu kralježnične moždine i somatosenzornom korteksu za nogu. Pretraga se obavlja tako da se ponavljano isporučuje električni stimulus putem elektrode postavljene na tipičnim mjestima na ruci (n. medianus na zapešću) i nozi (n. tibialis posterior iza medijalnog maleola na nozi). Elektrode postavljene na tipičnim mjestima na tijelu i glavi će registrirati odgovor. Uslijed demijelinizacije neurona koja je patološko obilježje MS-a, EP učinjen kod bolesnika s MS-om može imati produženu latenciju ili smanjenu amplitudu u zapisu, što ukazuje na smetnje u provođenju živčanog signala (4,5). Iako EP nisu dio McDonaldovih kriterija iz 2017. godine, navedeno je korisna funkcionalna metoda jer može ukazati na lezije koje su klinički asimptomatske (4).

## 5. Poremećaj mokrenja u multiploj sklerozi

Smetnje mokrenja prisutne su tijekom bolesti u oko 80% oboljelih i znatno utječu na kvalitetu života. Bolesnici mogu imati kombinaciju različitih smetnji mokrenja, primjerice i urinarnu inkontinenciju i retenciju.

Klinički znakovi i simptomi MS-a vezani uz poremećenu regulaciju ciklusa mokrenja mogu se podijeliti u simptome nakupljanja (urgentna inkontinencija (UI), učestalo mokrenje, simptomi prekomjerno aktivnog mjehura (OAB)) i simptome pražnjenja mokraćnog mjehura (retencija) (25,26). Neuronski krug koji kontrolira mikciju vrlo je složen i distribuiran u različitim dijelovima SŽS-a. S obzirom da se patološke lezije u MS-u mogu pojaviti u bilo kojem dijelu SŽS-a, njihova prisutnost u bilo kojem dijelu koji je uključen u mikciju može dovesti do problema s mokrenjem kod bolesnika. Lezije smještene suprapontino ili u kralježničnoj moždini iznad lumbosakralnog dijela mogu dovesti do nemogućnosti supresije aktivnosti detruzora što dovodi do UI. Simptomi OAB-a su također učestaliji kod žena koje imaju i oštećenje zdjelice zbog poremećenih aferentnih signala, a spominje se sve više i uloga urotela te disinergije detruzor-sfinktera u aferentnom signaliziranju. Zadržavanje mokraće odnosno retencija može biti zbog arefleksije mjehura no najčešće opažen uzrok je disinergija detruzora i vanjskog uretralnog sfinktera uzrokovana lezijama između moždanog debla gdje se nalazi pontini mikturicijski centar i sakralne kralježnične moždine. Dolazi do nevoljne kontrakcije vanjskog uretralnog sfinktera za vrijeme nevoljne kontrakcije detruzora, a pretpostavka je da je to abnormalni odgovor perinealne muskulature na kontrakcije mjehura zbog gubitka utjecaja viših moždanih struktura na inkontinenciju. Neusklađenost glatkog mišićja detruzora i vanjskog uretralnog sfinktera dovodi i do opstrukcije pražnjenja i posljedičnog povećanja rezidualnog volumena mokraće i tlaka u mjehuru prilikom pražnjenja što povećava rizik od pijelonefritisa, hidronefroze, uretralnog refluksa i rekurentnih mokraćnih infekcija. Neusklađenost se može očitovati slabim mlazom urina ili pak njegovim nepravilnim otjecanjem te varirati ovisno o općenitom umoru, položaju prilikom mokrenja i spastičnosti kao jednom od simptoma MS-a. Za procjenu oštećenja se analizira 24-satni dnevnik urina, rezidualni volumen nakon pražnjenja bilo putem ultrazvuka ili kateterizacijom, te se radi uroflowmetrija (mjerenje brzine protoka urina) i cistometrija (mjerenje tlaka u mjehuru) u kombinaciji s elektromiografijom za dijagnosticiranje disinergije (27). Oštećenje neuroanatomskih struktura mozga i kralježnične moždine može se utvrditi neurološkim pregledom, MR-om mozga i kralježnične moždine te SSEP n.medianusa i tibialisa.

Simptomi poremećaja mokrenja se osim neurološkim pregledom, procjenjuju i ocjenskim ljestvicama koje ispunjava sam bolesnik, a najčešće su korištene internacionalne ocjenske ljestvice

za inkontinenciju (ICIQ), od eng. *International Consultation on Incontinence Questionnaire*) te ljestvice za ocjenu kvalitete života (28).

## 6. Liječenje multiple skleroze

Kod neliječene ili neadekvatno liječene MS dolazi do značajnih neuroloških oštećenja različitih funkcionalnih sustava odnosno invalidnosti uključujući i oštećenje kognitivnih funkcija zbog čega dolazi do izrazitog smanjenja kvalitete života (29).

RRMS je fenotip MS-a koji zahvaća čak 85% oboljelih te zbog toga ima najviše istraživanih i učinkovitih terapija (29). Terapija koja modificira tijek bolesti se može podijeliti u dvije skupine: lijekove I.linije liječenja i lijekove II.linije liječenja.

Lijekovi I.linije su manje učinkoviti no visokoga sigurnosnog profila. Tu se ubrajaju interferoni, glatiramer acetat, teriflunomid i dimetil fumarat. Interferoni su prvi imunomodulacijski lijekovi uvedeni u liječenje MS-a te danas ima više formulacija lijeka s različitim načinima i frekvencijom aplikacije. Djeluju tako što suprimiraju proliferaciju T limfocita i povećavaju sintezu protuupalnih citokina (30). Potrebno je povremeno kontrolirati krvnu sliku i jetrene enzime, a nuspojave nakon primjene su slične simptomima gripe i eventualno kožne reakcije (5,31). Glatiramer acetat djeluje na razvoj imunotolerancije u MS-u, a zbog subkutane primjene moguć je razvoj lipodistrofije na mjestu uboda (31,32). Teriflunomid smanjuje sintezu *de novo* pirimidina čime indirektno utječe na smanjenje proliferacije limfocita. S obzirom da je teratogen u životinja potrebno je upozoriti žene generativne dobi na obavezno uzimanje kontracepcije (33,34). Dimetil fumarat ima antioksidativni učinak i povećava koncentraciju protuupalnih citokina. Kod dugotrajne leukopenije potrebno je kontrolirati krvnu sliku i imati na umu povećani rizik od oportunističkih infekcija uključujući i one uzrokovane virusom JC u slučaju da limfociti padnu ispod  $0.5 \times 10^9/L$  (5,30,35). Eskalacijski pristup u liječenju RRMS-a, ukoliko bolesnik nema loše prognostičke faktore (muški spol, starija životna dob, multifokalni početak bolesti, početak sa simptomima moždanog debla ili kralježnične moždine, abnormalni EP), počinje s I. linijom liječenja i ako se nakon određenog vremena potrebnog da lijek pokaže učinak pojavi aktivnost bolesti na MR-u ili bolesnik ima nove relapse, razmišlja se o uvođenju učinkovitijeg lijeka iz II.linije liječenja koji općenito imaju lošiji sigurnosni profil (5,36). Ti lijekovi su: modulatori sfingozin 1-fosfat receptora (fingolimod, ozanimod, ponesimod), kladribin i monoklonska protutijela (natalizumab, alemtuzumab, daklizumab, okrelizumab, ofatumumab) (5). Fingolimod uzrokuje limfopeniju tako što sprječava izlazak autoreaktivnih limfocita iz limfnih čvorova zbog čega je potrebno pratiti krvnu sliku. Od nuspojava se može pojaviti bradikardija i edem makule (30,37). Kladribin je lijek koji se daje u ciklusima od 10 dana tijekom 2 tjedna i zatim ponavlja tek za 12 mjeseci jer uzrokuje apoptozu



stanica i posljedično limfopeniju. Zbog imunosupresije kao i kod ostale terapije postoji rizik od herpes zoster infekcije (38,39). Natalizumab onemogućuje ulazak limfocita u CNS, a primjenjuje se svaka četiri tjedna intravenski. Kod prestanka uzimanja bitno je praćenje zbog rizika od ponovnog ulaska autoreaktivnih limfocita u CNS te poseban oprez kod bolesnika s pozitivnim JC virus antitijelima zbog rizika za razvoj progresivne multifokalne encefalopatije (40,41). Alemtuzumab se daje u ciklusima intravenski tijekom 5 dana i potom se nakon jedne godine ponavlja ciklus liječenja od tri dana. Lijek uzrokuje prolaznu imunosupresiju, nakon koje imunost sustav gubi autoreaktivnost (31,42). Ofatumumab se može koristiti i u I. i II. liniji liječenja. U liječenju RRMS-a i PPMS-a odobren je lijek ocrelizumab, dok je u liječenju SPMS odobren samo lijek siponimod (29,43,44).

Pogoršanja bolesti, odnosno akutni relapsi se liječe pulsnom kortikosteroidnom terapijom intravenski 3-5 dana, a u težim slučajevima koji ne reagiraju na terapiju kortikosteroidima učinkovita je i plazmafereza (5,43). Važno je naglasiti da se kortikosteroidi ne primjenjuju dugoročno jer ne djeluju kao lijekovi koji modificiraju tijek bolesti te neće spriječiti novi relaps (5).

## 7. Liječenje urinarne disfunkcije u multiploj sklerozi

Urinarne disfunkcije u MS-u najčešće se liječe konzervativno, odnosno promjenom načina života, farmakoterapijom te različitim modalitetima fizikalne terapije poput bihevioralne terapije i treninga mokraćnog mjehura, vježbi mišića dna zdjelice (Kegelove vježbe), *biofeedbackom*, električnom stimulacijom, magnetnom stimulacijom i u najnovije vrijeme neuromodulacijom (45).

Preporuča se jesti zdravu i raznovrsnu prehranu bogatu vlaknima, vitaminima i mineralima radi izbjegavanja naprezanja i opstipacije. Trebalo bi izbjegavati masnu hranu, gazirana pića, alkohol, čajeve, citrusne sokove te pogotovo kofein jer su povezani s povišenom frekvencijom mokrenja i urinarnom inkontinencijom (UI). Preporučuje se piti 1.5-2 L tekućine na dan ali ju rasporediti tijekom dana i izbjegavati piti dva sata prije spavanja. Trebalo bi prestati s pušenjem, te započeti s bavljenjem umjerenom tjelesnom aktivnošću te smanjiti tjelesnu težinu ukoliko je BMI>25 jer te mjere dokazano smanjuju incidenciju UI (45).

**Farmakoterapija** može uključivati antikolinergike, antimuskarinike, alfa-1 blokatore i beta adrenergike.

Antimuskarinici (npr. tolterodin i solifenacin) kao podvrsta antikolinergika djeluju tako što inhibiraju muskarinske M3 receptore koji su najgušće raspoređeni u mokraćnom mjehuru i tako sprječavaju vezanje acetilkolina što dovodi do smanjene kontraktilnosti mjehura. Antimuskarinici djeluju u fazi punjenja mokraćnog mjehura dok je razina acetilkolina niska. Česte nuspojave tih lijekova uslijed neselektivnog vezanja i na druge muskarinske receptore su suhoća usta radi inhibicije salivacije, opstipacija zbog usporenog rada crijeva i u novije vrijeme zapaženi su kognitivni poremećaji (46). Kontraindikacija za primjenu antimuskarinskih lijekova u terapiji OAB-a je glaukom. Iako je dokazana slična učinkovitost različitih antimuskarinika, oralni oksibutinin sa trenutnim otpuštanjem je povezan s više nuspojava (47) dok su oksibutinin i tolterodin s produženim otpuštanjem kao i oksibutinin flasteri pokazali manje nuspojava u vidu suhoće usta zbog koje bolesnici često prekinu uzimanje lijeka (48). To dovodi do zaključka da su formulacije s produženim otpuštanjem kao i transdermalne opcije poželjne za početak liječenja iako su bolesnici prekidali liječenje i zbog kožnih reakcija povezanih s transdermalnim flasterima (49). Da bi se izbjegle nuspojave postoje kombinacije antimuskarinika s tamsulosinom (alfa blokator) ili mirabegronom (beta adrenergik), međutim još nema dokaza za uspješnost takve terapije kod bolesnika s MS-om. Ono što zabrinjava je povezanost korištenja antikolinergika dulje od tri mjeseca s pojavom demencije i atrofije mozga što ima još veću važnost u MS-u gdje velik broj bolesnika ima kognitivno oštećenje povezano sa samom bolešću (50,51). Oralni oksibutinin uziman kraće vrijeme je povezan s kognitivnim oštećenjem u starijih i zajedno s tolterodinom s većom incidencijom demencije (52). Međutim, postoje alternative poput trospijeva klorida koji ne prolazi krvno moždanu barijeru i darifenacina koji je visoko selektivan za muskarinske receptore u mokraćnome mjehuru. Kraće studije su pokazale da osim trospijeva klorida i solifenacina, ni fesoterodin nema negativnog učinka na kognitivnu funkciju (53–55). Štoviše fesoterodin je kod bolesnika s idiopatskim Parkinsonom pokazao poboljšanje simptoma OAB-a bez razlike u utjecaju na kognitivne funkcije u usporedbi s placebo (56). Razvijaju se i nove antimuskarinske molekule s manje nuspojava i većim afinitetom za M3 receptore, među njima imidafenacin koji pokazuje sličnu učinkovitost kao stariji lijekovi no s manje epizoda noćurije te manjim postotkom suhoće ustiju i konstipacije zbog čega je poželjan za one koji lijek trebaju uzimati dugoročno (57). Tarafenacin je drugi noviji lijek koji je pokazao manji inhibitorni učinak na M3 receptore u submandibularnoj žlijezdi nego one na mjehuru (58), no i dalje je postotak ispitanika sa simptomom suhих usta kod uzimanja tarafenacina bio veći nego kod ostalih antikolinergika dok je postotak konstipacije bio manji (59). Unatoč nuspojavama antimuskarinici su i dalje lijek izbora kod OAB-a u neurološkim bolestima.

Tablica 2. Karakteristike antimuskarinskih lijekova korištenih u liječenju UI (60).

Lijek	Selektivnost	Prolaženje krvno moždane barijere
Oksibutin	neselektivan	visoko
Tolterodin	neselektivan	umjereno
Trospij	neselektivan	nisko
Fesoterodin	neselektivan	nisko
Propiverin	neselektivan	umjereno
Solifenacin	predominantno M3	umjereno
Imidafenacin	predominantno M3	nisko
Darifenacin	M3	nisko

Noviji lijek na tržištu za liječenje OAB-a je mirabegron koji je agonist beta-3 adrenergičkih receptora. Vežući se za beta-3 receptore u mjehuru uzrokuje relaksaciju detruzora. U manjim studijama je uspoređivan učinak mirabegrona i antikolinergika te su oba lijeka nakon 3 mjeseca pokazala poboljšanje mokraćne funkcije bez statističke razlike u učinku dva lijeka (46), dok su druge studije usporedbom mirabegrona i solifenacina (antikolinergik) pokazale nešto veće poboljšanje urinarnih simptoma na solifenacinu s opaskom da kod primjene lijeka treba uzeti u obzir rizik od nuspojava koji je izraženiji na solifenacinu (61). Moguće nuspojave mirabegrona su visoki krvni tlak, tahikardija, glavobolje i infekcije urinarnog trakta (62). Zbog toga je lijek bio kontraindiciran u bolesnika s nereguliranom hipertenzijom (sistolički >180 mmHg i/ili dijastolički >110 mmHg) iako bolesnici s anamnezom nereguliranoga visokog krvnog tlaka, aritmijama i srčanim zatajenjem nisu bili uključeni u prijašnje studije (63). Međutim u meta analizi koja je uključila više od 13 000 bolesnika nije nađen veći kardiovaskularni rizik kod uzimanja mirabegrona nego kod placeba (64). Mirabegron ne uzrokuje suhoću usta i kognitivna oštećenja u usporedbi s placebo (43). Razvijaju se i novi potentni beta 3 adrenergički lijekovi kao što su vibegron, solabegron i ritobegron. Vibegron je razvijan za liječenje pretilosti, no pokazao je učinak na smanjene simptoma OAB-a (65). Nuspojava je bila konstipacija te suhoća ustiju, no ovo drugo je bilo usporedivo s placebo grupom (66). Za razliku od mirabegrona koji inhibira citokrom p450 i ima potencijal za interakciju s drugim lijekovima, vibegron nema takva svojstva (67). Solabegron je visoko selektivni  $\beta$ -3 agonist koji je pokazao statistički značajnu razliku u učinku na OAB u odnosu na placebo i bez značajnih promjena u 24-satnom ambulantno mjerenom krvnom tlaku i frekvenciji srca (68). Ritobegron je uspoređivan s tolterodinom u studiji na mokraćnim mjehurima štakora gdje je pokazao učinak na smanjenje frekvencije i amplitude kontrakcija te nikakav učinak na rezidualni volumen, mikcijski pritisak i karbakolom induciranu salivaciju, dok je tolterodin smanjio amplitudu kontrakcija ali povisio rezidualni volumen i značajno inhibirao karbakolom induciranu salivaciju (69).

Ukoliko je mokraćni mjehur refraktor na terapiju, trebalo bi razmotriti primjenu botulinskoga neurotoksina (BoNT) intravezikalno pod anestezijom (46). BoNT djeluje tako da se veže za SNAP-25 protein koji je nužan za spajanje vezikula ispunjenih acetilkolinom sa staničnom membranom i posljedičnog otpuštanja acetilkolina iz vezikula u živčani završetak. Ta dugoročna blokada živca dovodi do slabljenja mišićne kontraktilnosti i kemijske denervacije na mjestu uboda. Postoji sedam podtipova botulinskoga toksina od kojih je podtip A (BoNT-A) najčešće korišten zbog svoje kliničke provjerenosti. Komercijalno se proizvode četiri vrste podtipa A: onabotulinumtoxinA, abobotulinumtoxinA, incobotulinumtoxinA i prabotulinumtoxinA (70). Sigurnost i učinkovitost je dokazana za primjenu onabotulinumtoxinA u bolesnika s OAB-om, medijan trajanja učinka je 7.6 mjeseci i u studijama trajanja od 3.5 godina su utvrdili da dugoročno davanje intravezikalne injekcije (i do šest puta) je izvedivo te i dalje sigurno i učinkovito. De novo kateterizacija je bila vrlo rijetka nakon prvog postupka (4.0%) te nakon ponavljanih injekcija još rjeđa, dok je najčešća nuspojava metode urinarna infekcija (71).

Blokatori alfa-1 adrenergičkih receptora (tamsulosin, naftopidil, silodosin) inhibiraju simpatičku kontrakciju vrata mjehura i unutarnjega uretralnog sfinktera te time pospješuju pražnjenje mjehura. Oni su dobar izbor za muškarce s MS-om koji uz to imaju i hiperplaziju prostate, a mogu se koristiti i u kombinaciji s antimuskarinicima. Nuspojave uključuju sniženje tlaka i retrogradnu ejakulaciju (46,60).

Dezmopresin je sintetički antidiuretski hormon (ADH) koji vezanjem na receptore u bubregu povećava reapsorpciju vode što smanjuje količinu urina i posljedično djeluje povoljno na simptome nokturije, a ukoliko se uzima s mirabegronom utječe i na frekvenciju mokrenja, urgenciju i inkontinenciju u MS-u (72). Moguće nuspojave su hiponatrijemija i glavobolje.

Inhibitori fosfodiesteraze-5 (PDE5i) djeluju tako što inhibiraju enzim fosfodiesterazu koja razgrađuje cGMP i cAMP (koji smanjuju kalcij u stanici) zbog čega se poveća njihova koncentracija u stanici i smanji koncentracija kalcija te dođe do smanjenja tonusa glatkog mišićja(73). Općenito se lijekovi poput tadalafila koriste u liječenju erektilne disfunkcije, no pokazali su potencijal za terapijski učinak kod liječenja OAB-a. Studije na životinjama su pokazale da smanjenje urinarnog NO i razine cGMP u detruzoru može dovesti do inhibicije relaksacije detruzora i tako inducirati prekomjernu reaktivnost mokraćnoga mjehura (74,75). U prospektivnom randomiziranom kontrolnom pokusu (RCT) na muškarcima je tadalafil značajno poboljšao simptome UI u usporedbi s fesoterodinom te su imali i poboljšanje simptoma erektilne disfunkcije te rezultata upitnika o kvaliteti života (76). Slična dvostruko slijepa RCT na ženama s OAB-om je pokazala da niske doze tadalafila poboljšavaju simptome frekvencije, urgencije i inkontinencije u usporedbi s placebom (77). Ispitivan je i novi lijek gisandenafil za liječenje OAB u muškaraca, no nije pokazao učinkovitost u usporedbi s placebom (78).

Duloksetin je lijek iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SSNRI) koji se koriste u liječenju depresije. Uloga serotonina i noradrenalina u mikciji je da kod njihove povećane koncentracije u sinapsama sakralne kralježnične moždine dolazi do veće stimulacije serotoninskih i noradrenalinskih receptora na pudendalnom motornom neuronu čime se povećava tonus i snaga kontrakcije uretralnog sfinktera što smanji otjecanje mokraće (79). Kod stresne UI duloksetin nije pokazao značajni učinak i velik broj ispitanika bi odustao od uzimanja zbog nuspojava kao što su mučnina i povraćanje (80). Druga studija na ženama s idiopatskim OAB je uspoređivala učinke i sigurnost duloksetina (20mg dnevno) i solifenacina (10 mg dnevno) te je nakon jednog mjeseca pokazana usporediva učinkovitost dva lijeka s time da je solifenacin imao veću prevalenciju nuspojava (suha usta, zamućen vid, anoreksija, anksioznost, poremećaji spavanja) od kojih je statistički značajna jedino bila frekvencija zamućenog vida (81).

Kod UI se kao i kod drugih stanja i bolesti pokušava liječiti kombinacijama lijekova da bi se djelovalo na više patofizioloških puteva s ciljem da se postigne sinergistički i/ili aditivni učinak te u slučajevima kad je bolest refraktorna na monoterapiju (60). Najčešće proučavane kombinacije su one antikolinergika i mirabegrona. U jednoj studiji su 4 tjedna nakon započete monoterapije solifenacinom (5 mg) i nezadovoljavajućih ishoda dodali mirabegron (50mg) i pokazali da je ta kombinacija značajno poboljšala simptome OAB-a čak i više nego samo povišenje koncentracije solifenacina na 10 mg (82). Daljnje studije su pokazale da je ta kombinacija učinkovita i sigurna i u starijoj populaciji (>75 godina) (83). Kombinacija mirabegrona i tadalafila u usporedbi sa samo tadalafilom u muškaraca s OAB-om je pokazala smanjenje simptoma OAB-a (84). Kod bolesnika refraktornih na monoterapiju antimuskarinicima se može pokušati s davanjem dva antimuskarinika ili pak cikličkim davanjem antimuskarinika, što bi značilo korištenje različitih antikolinergika jednog za drugim što je jedna studija pokazala kao neučinkovit pristup jer je i dalje preko 80% ispitanika bez obzira na broj korištenih antikolinergika trebalo druge modalitete liječenja simptoma OAB-a (85). Suprotno tome, druga studija sa trospijevim kloridom i solifenacinom je utvrdila da takvo cikličko davanje lijekova pozitivno utječe na *compliance* te kliničke i urodinamske simptome OAB-a bez povećanja broja ili intenziteta nuspojava. Ista studija je utvrdila da istodobno davanje ta dva antikolinergika rezultira većim brojem ispitanika koji se ne pridržavaju uzimanja lijekova ili odustanu od terapije unatoč dobrim kliničkim i urodinamskim pokazateljima (86).

Kanabinoidi se koriste u terapiji boli u MS-u no pokazali su se korisnim i u olakšavanju simptoma mokraćnog sustava u MS-u, preko mehanizma da se nakon inhalacije vežu za kanabinoidne receptore u CNS-u i mjehuru i tako smanje njegovu kontraktilnost (5,46). U fazi razvoja je 0-1602, novi lijek agonist GPR55 i GPR18 kanabinoidnih receptora izraženih na mjehuru. Proučavan je na štakorima gdje je pokazao da utječe na fazu punjenja u OAB bez negativnog utjecaja na fazu pražnjenja (87,88).

U razvoju su i novi lijekovi za liječenje UI, kao što je DA-8010, novi potentni antagonist M3 receptora selektivniji za mjehur nego crijeva i žlijezde slinovnice, koji je pokazao sličnu učinkovitost sa solifenacinom, a nuspojave ovisne o dozi. Kod 2.5 mg ima manje nuspojava nego solifenacin, a s dozom od 5 mg neznatno više (89,90). Drugi lijek je URO-902, plazmidni DNA vektor s izraženom  $\alpha$  podjedinicom velikog kalijskog kanala. Veliki kalijski kanali su izraženi na glatkom mišićju mjehura i imaju ulogu u kontrakcijama detruzora tako što se njihovom aktivacijom iste smanjuju. Lijek se aplicira injekcijom u zid mjehura ili intravezikalno (91). SN003 djeluje kao reverzibilni antagonist CRF1 koji je G-protein receptor od kortikotropin otpuštajućeg faktora (CRF). CRF proteini su osim periferno, posebno gusto smješteni centralno u području koje kontrolira pražnjenje mjehura, te je pokazano da inhibicijom CRF1 receptora dolazi do poboljšanja cistometrijskih parametara (92). KPR-5714 je novi selektivni antagonist TRPM8 kanala koji su izraženi na aferentnim živcima i reagiraju na hladnoću i kemijske agense te se smatra da pridonose hiperreaktivnosti mjehura preko mehanosenzitivnih C vlakana, te je ispitan u studiji u kombinaciji s antikolinergikom (tolterodin) ili  $\beta$ -3 adrenergikom (mirabegron) gdje je pokazano smanjenje kontraktilnosti mjehura i frekvencije pražnjenja u usporedbi s monoterapijom (93,94). Retigabin je aktivator Kv7 natrijskog kanala koji regulira transdukciju signala i nocicepciju u mjehuru te njegovo uzimanje smanjuje frekvenciju kontrakcija mjehura što ima potencijal u terapiji OAB-a u budućnosti (95,96). U razvoju su i antagonisti P2X3 receptora koji su izraženi na osjetnim živcima, urotelu i glatkom mišićju mjehura te se ispituju zbog svog potencijalnog terapijskog učinka na OAB i UI (97,98).

Osim razvoja novih lijekova, veći naglasak se stavlja i na pronalazak novih načina apliciranja trenutno dostupne terapije. Jedan takav primjer su liposomi koji se već koriste u dostavljanju drugih lijekova, a sad se proučavaju u kompleksu s onaBoNT-A jer se pokazalo da takvim načinom intravezikalne aplikacije ne dolazi do proteolitičke degradacije (99). Studija na muškarcima i ženama s OAB je pokazala statistički značajno smanjenje simptoma urgencije bez pogoršanja retencije u usporedbi s placebom i rizik od urinarnih infekcija sličan placebo (100). Još jedna inovacija je i termosenzitivni hidrogel koji je tekućina na sobnoj temperaturi, no nakon apliciranja u tijelu postane polu čvrst i postepenim otapanjem omogućuje polagano otpuštanje onaBoTN-A s blagim nuspojavama od kojih je najčešća konstipacija te trajanjem učinka od nekoliko tjedana (101,102). Dimetil sulfoksid (DMSO) je organsko otapalo koje se koristilo kao način dostavljanja onaBoTN-A zbog svojeg svojstva povećanja permeabilnosti urotela, međutim nakon prvotnog smanjenja broja epizoda UI nakon par mjeseci je došlo do ponovnog povećanja (103,104). Protamin je peptid najpoznatiji kao antidot heparina koji pripada skupini proteina koji prolaze staničnu membranu transdukcijom, što znači da može ući u bilo koju stanicu bez obzira na njene receptore i transportere na površini. To svojstvo je zanimljivo jer bi se u teoriji slična molekula mogla vezati s onaBoTN-A i tako intravezikalno aplicirati u mjehur (60,105,106).

Ispituju se i nove fizikalne metode poput postavljanja elektroda na abdomen i intravezikalno s ciljem stvaranja razlike potencijala koji bi poboljšao difuziju lijeka u mjehur. Metoda je osim poboljšanja UI imala i pozitivan učinak na fekalnu inkontinenciju što se objašnjava retrogradnim aksonalnim transferom onaBoTN-A (107,108).

**Bihevioralna terapija** poboljšava snagu i kontrolu zdjelice dna i tako preko voljne kontrole pomaže mijenjati navike pražnjenja mjehura posebice na osjećaj nagona i u izbjegavanju nevoljnog otjecanja urina (109,110). Na bihevioralnu terapiju nešto lošije reagiraju bolesnici s neurogenom hiperaktivnosti detruzora radi izraženijeg oštećenja živčanih puteva i nemogućnošću uspostavljanja kortikalnih kontrolnih mehanizama (110). U bihevioralnoj terapiji imamo dva temeljna pristupa:

1. trening mokraćnoga mjehura
2. trening mišića dna zdjelice

Ključno je pritom voditi dnevnik mokrenja da bi se mogao individualizirati pristup.

#### **Trening mokraćnog mjehura:**

1. pokušati ići na toalet u isto vrijeme prema satu – odabrati vremenski interval (npr. svakih sat vremena) koji smatrate da je prikladan za vas kako ne bi došlo do nezgode s mokraćom
2. tijekom dana odlaziti na toalet svakih sat vremena i pomokriti se neovisno o tome ima li potrebe za mokrenjem; imati na umu da želimo trenirati mokraćni mjehur na pražnjenje na naš „zahtjev“. Izmokrena količina urina nije važna.
3. ukoliko nakon četiri dana mokrenja u redovitim vremenskim intervalima na „zahtjev“ se može zadržati urin, povećati interval odgode mokrenja za 15-30 minuta narednih četiri dana; postepeno dalje povećavati vremenski interval za 15-30 minuta sve dok vremenski interval odlaska na toalet ne bude svaka 3-4 sata
4. ne povećavati vremenski interval između mokrenja dok ne možemo zadržati urin u trenutnom vremenskom intervalu, jer je ponekad potreban dulji period od četiri dana
5. ukoliko se ne može zadržati urin u određenom vremenskom intervalu ne žuriti na toalet, nego pokušati odgoditi nagon za mokrenjem s tehnikama odgode odlaska na toalet. Imati na umu da osjećaj iznenadne potrebe za mokrenjem često nije povezan sa količinom urina u mokraćnom mjehuru. Osjećaj iznenadne potrebe za mokrenjem može doći i proći bez pražnjenja mokraćnog mjehura. Ukoliko i nakon provedenih tehnika odgode odlaska na toalet je prisutna neizdrživa potreba za mokrenjem i prije mogućnosti pojave mokraćne nezgode, otići na toalet (109).

**Vježbe mišića dna zdjelice** – ova metoda nema nuspojava kao neki drugi modaliteti liječenja i može se lako implementirati u dnevnu rutinu. Vježbe mišića zdjeličnog dna ili Kegelove vježbe jačaju mišiće dna zdjelice i oporavljaju tonus mišića što se u praksi najčešće preporučuje ženama nakon poroda (109,111,112). Međutim više studija je pokazalo dobrobit vježbi u bolesnika s MS-om u vidu poboljšanja simptoma OAB-a i poboljšanjem kvalitete života (113–115). Ograničenja studija su što su većinom rađene samo na ženama s MS-om te nema standardiziranog protokola provedbe vježbi. Nedostatak predstavlja i činjenica da nisu napravljene studije dugoročnog praćenja učinka vježbi te se ne može utvrditi je li njihov učinak samo privremen.

Iako ne postoje čvrsta pravila oko broja potrebnih kontrakcija i dužine trajanja izvedbe samih vježbi, potrebno je držati se nekih osnovnih principa da bi vježbe polučile uspjeh:

1. Točno identificirati mišiće koji usporavaju ili zaustavljaju mokrenje
2. Izvršiti kontrakciju mišića na pravilan način
3. Ponavljati vježbe više puta za redom

Ključni element dobre vježbe je i mijenjanje sporih sa brzim kontrakcijama mišića. Spore kontrakcije će povećati mišićnu snagu, a brze kontrakcije pomažu mišićima da se suoče i izdrže promjene pritiska i opterećenja prilikom kihanja, kašlja i smijeha. Prilikom izvođenja vježbi vrlo je važno kontinuirano i pravilno disati: prije početka vježbe udahnuti zrak, prilikom zadržavanja stisnutih mišića (kontrakcije) izdisati zrak, a prilikom opuštanja mišića polako ponovno udahnuti zrak (110). Pogreška koja se često radi je vježbanje trbušnih mišića, gluteusa i aduktora kuka umjesto mišića zdjeličnog dna (111). Jedan od načina za prepoznavanje točnih mišića je: pokušati prilikom mokrenja zaustaviti mlaz na nekoliko sekundi pa popustiti i nastaviti mokriti. Drugi način je da se stavi dva prsta u rodnicu te proba lagano raširiti mišiće rodnice pa stegnuti i ukoliko se osjeća stegnutost prstiju vježba je izvedena pravilno (109).

Vježbanje mišića dna zdjelice obavljamo u ležećem položaju s nogama s flektiranim u kukovima i koljenima te stopalima na podlozi.

Spore kontrakcije:

1. Vježba: potrebno je snažno stisnuti mišiće oko izlaza mokraćne cijevi i debelog crijeva i potom ih podići prema unutra. Mišiće treba zadržati stisnute brojeći do pet, a potom ih polako opustiti. Pritom bi trebalo imati osjećaj „puštanja mišića“. Vježbu je potrebno izvoditi snažno, polako i kontrolirano kako bi uspješnije i pravilnije stiskali.
2. Vježba: treba stisnuti i podići izlaz mokraćne cijevi, rodnice i debelog crijeva zajedno prema unutra (sebi) i gore (prema pupku), prvo zajedno pa zatim pojedinačno i naizmjenice. Treba držati brojeći do pet i onda polako otpustiti.



3. Vježba: treba stisnuti izlaz debelog crijeva pa izlaz mokraćne cijevi i tako naizmjenice. Svaki put treba držati stisnuto brojeći do sedam i potom polako opuštat mišiće.

Brze kontrakcije:

1. Vježba: što brže i snažnije stisnuti izlaz mokraćne cijevi i debelog crijeva, podići i odmah opustiti mišiće bez zadržavanja kontrakcije
2. Vježba: što brže i snažnije stisnuti izlaz mokraćne cijevi, rodnice i debelog crijeva, prvo zajedno pa pojedinačno i zatim odmah opustiti bez zadržavanja kontrakcije
3. Vježba: što brže i snažnije stisnuti izlaz debelog crijeva i opustiti bez zadržavanja kontrakcije. Istu stvar ponoviti deset puta. Potom što brže i snažnije stisnuti izlaz mokraćne cijevi i odmah opustiti bez zadržavanja kontrakcije (109).

Postoje vježbe zdjeličnog dna koje su niskog i visokog intenziteta. Da bi se izvele vježbe visokog intenziteta prvo je potrebno svladati one niskoga intenziteta s lakoćom jer je to znak da je uspostavljena kontrola trbušnih mišića i mišića zdjeličnog dna.

Vježbe niskog intenziteta:

1. Vježba: Zauzeti početni položaj na leđima s flektiranim nogama u kukovima i koljenima. Prilikom udisaja zraka na nos opustiti trbušne mišiće (kao da trbuh punimo zrakom) i uvući-stisnuti mišiće zdjeličnog dna (izlaz mokraćne cijevi, rodnice i/ili debelog crijeva), a prilikom izdisaja na usta uvlačiti trbuh aktivacijom trbušnih mišića i postepeno opuštat mišiće zdjeličnog dna
2. Vježba: Zauzeti početni položaj. Izdahnuti zrak na usta prije početka vježbe. Stisnuti mišiće zdjeličnog dna kao da želimo zaustaviti vjetrove i/ili urin, u smjeru od izlaza debelog crijeva, preko izlaza rodnice, do izlaza mokraćne cijevi. Zadržati mišiće stisnutima pet sekundi te ih nakon toga u potpunosti opustiti u suprotnom smjeru (od izlaza mokraćne cijevi prema izlazu debelog crijeva)
3. Vježba: Zauzeti početni položaj. Dlanove postaviti na kukove tako da su prsti usmjereni prema stidnoj kosti. Polako i postepeno uvlačiti donji dio trbušnih mišića i mišiće zdjeličnog dna. Potom polako i postepeno opuštat donji dio trbušnih mišića i mišiće zdjeličnog dna.

Vježbe visokog intenziteta:

Kod njih je posebno važno pravilno disanje, dakle bez zadržavanja zraka i naprezanja.

1. Vježba: Zauzeti početni položaj na leđima s flektiranim nogama u kukovima i koljenima. Ova vježba je poput vožnje liftom. Treba stisnuti mišiće zdjeličnog dna (zatvoriti vrata lifta), potom polako podizati (prema pupku) mišiće zdjeličnog dna na prvi, drugi, treći, četvrti i peti kat (penjanje po katovima). Kada se popnemo na peti kat zadrži se stisak mišića zdjeličnog

dna tri sekunde i polako i postepeno se spušta od petog do prvog kata i opušta mišiće zdjeličnog dna

2. Vježba: Zauzeti početni položaj. Treba stisnuti i podići izlaz mokraćne cijevi, rodnice i debelog crijeva i zadržati stisak pet sekundi. Potom zadržavajući stisak mišića zdjeličnog dna pokušati ih uvući tri puta prema unutra (prema pupku), ponovno zadržati stisak mišića zdjeličnog dna pa postepeno i polako opustiti izlaz mokraćne cijevi, izlaz rodnice i debelog crijeva
3. Vježba: Zauzeti početni položaj. Dlanove postavimo na kukove tako da su prsti usmjereni prema stidnoj kosti. Polako i postepeno uvlačiti donji dio trbušnih mišića i mišiće zdjeličnog dna. Zadržati uvučeni donji dio trbušnih mišića i mišiće zdjeličnog dna te polako udišemo zrak na nos puneći prsni koš zrakom (pri čemu ćemo primijetiti širenje prsnog koša) i polako izdisati zrak na usta (pri čemu ćemo primijetiti sužavanje prsnog koša). Na kraju polako i postepeno opuštamo donji dio trbušnih mišića i mišiće zdjeličnog dna (109).

Vježbe kroz funkcionalne obrasce

Ovo su vježbe koje se izvode bilo sjedeći ili u pokretu.

1. Vježba: Sjednemo na stolicu s razmaknutim koljenima i stopalima i uspravnom kralježnicom. Jednu podlakticu oslonjena je na natkoljenicu, a dlan druge ruke postavljen ispred lica. Stisne se i podigne izlaz mokraćne cijevi, rodnice i debelog crijeva, „nakašljemo se“ jednom i polako opuštamo sva tri izlaza. Vježba se zatim ponavlja sa dva, pa sa tri „nakašljavanja“

2. Vježba: Sjednemo na stolicu s razmaknutim koljenima i stopalima, nagnemo se prema naprijed sa skvrčenim laktovima i podlakticama oslonjenima na natkoljenice. Zatvorimo oči i u mislima zaustavljamo mlaz urina i puštamo, a potom zadržimo vjetar i puštamo

- a) potom čvrsto stisnemo izlaz mokraćne cijevi i podignemo od stolice prema pupku, zadržimo stisak 3-5 sekundi i postepeno ga opuštamo
- b) zatim čvrsto stisnemo izlaz debelog crijeva i podignemo od stolice prema pupku, zadržimo stisak 3-5 sekundi i postepeno ga opuštamo
- c) i na kraju čvrsto stisnemo sva tri (žene) ili dva (muškarci) izlaza te podignemo zdjelično dno od stolice prema pupku, odignemo zdjelicu od podloge, zadržimo odignutu zdjelicu od podloge i stisak mišića 3-5 sekundi te polako spuštamo zdjelicu na podlogu i opuštamo sva tri/ dva izlaza

3. Vježba: Položi se na pod predmet težine 2-3 kg. Napravimo iskorak i spustimo se u čučanj. Potom se stišću mišići zdjeličnog dna i podiže predmet s podloge i polako se uspravljamo. Položemo predmet na stol i polako opuštamo mišiće zdjeličnog dna

Preporuke su da se krene s vježbama niskog intenziteta i prateći „pravilo 1-3-5“ (vježbati jednom dnevno, držati svaku kontrakciju mišića zdjeličnog dna 3 sekunde, vježbu ponoviti 5 puta). Tek kada se vježbe niskog intenziteta mogu izvesti bez napora može se krenuti sa vježbama srednjeg intenziteta – pravilo „2-5-7“ (vježbati dva puta dnevno, držati svaku kontrakciju mišića zdjeličnog dna 5 sekunde, vježbu ponoviti 7 puta). Kada se vježbe srednjeg intenziteta odrade bez napora krene se s vježbama visokog intenziteta – pravilo „3-7-9“ (vježbati 3 puta dnevno, držati svaku kontrakciju mišića zdjeličnog dna 7 sekunde, vježbu ponoviti 9 puta). Prilikom vježbanja mišića zdjeličnog dna korisno je povremeno povećavati opterećenje (zadržavanjem dulje kontrakcije, smanjenjem razdoblja odmora između kontrakcija, povećanjem brzine izvođenja kontrakcije, povećanjem broja ponavljanja, frekvencije i trajanje perioda vježbanja). Kako bi se učinak održao nužno je redovito, barem jednom tjedno raditi vježbe. Kad navedene vježbe možete izvoditi bez napora, povećajte broj ponavljanja (za dvije do tri kontrakcije svaki put), duljinu zadržavanja kontrakcije (za jednu do dvije sekunde svaki put), smanjite odmor između vježbi te vježbe izvodite nakon ležećeg položaja u sjedećem, pa četveronožnom i stojećem položaju. Mišići zdjeličnog dna se brzo umaraju te je potrebna koncentracija kako bi se vježbe izvodile pravilno (109).

**Biofeedback** je tehnika koja se koristi kao nadopuna pri izvođenju vježbi jačanja mišića dna zdjelice. Neinvasivna je no s obzirom da je cilj da bolesnik bude aktivan i odgovoran, za edukaciju je potrebno uložiti više vremena i truda i dugoročno je bolesnik uspješniji u izvođenju vježbi zdjeličnog dna (111). Biofeedback za liječenje urinarne inkontinencije provodi se preko uređaja za kontrolu koji pruža povratne informacije o aktivnosti mišića zdjeličnog dna. Uređaj se sastoji od dva senzora, vanjskog i unutarnjeg. Unutarnji senzor uvodi se u rodnicu, rektum (ili oboje) i u uretru. Kod vanjskog senzora ljepljive elektrode se postavljaju na kožu tj. na mišić. Senzori daju ženama informacije o snazi kontrakcije i opuštanja mišića zdjeličnog dna akustičnim, vizualnim ili taktilnim signalima i time se omogućuje veća svjesnost i kontrola nad vlastitim kontrakcijama (109). Tako bolesnici nauče bolje koordinirati svojom mišićnom aktivnosti (116). Može se i provjeriti kontrahiraju li bolesnici krive mišiće umjesto ovih zdjeličnog dna tako da postavimo elektrode na trbuh, bedro ili gluteuse. Učinkovitost vježbanja se može prikazati kroz grafikone na monitoru i tako poticati na daljnje vježbanje. Biofeedback terapija traje od pola sata do jedan sat tijekom razdoblja od nekoliko tjedana, a prati je multidisciplinarni tim koji se sastoji od primalje ili medicinskog tehničara, fizioterapeuta i liječnika. Može se provoditi u ambulanti pod nadzorom educiranog osoblja ili upotrebom malih uređaja u kućnom okruženju nakon edukacije. Uređaji korišteni u kući mogu snimati podatke tijekom izvođenja vježbi i ti podaci koriste kliničaru na kontrolnim pregledima za praćenje napretka. Biofeedback terapija ima pozitivan učinak prvenstveno na motivaciju i konstantno vježbanje mišića zdjelice. Žene s tom terapijom postižu bolje rezultate nego kod samostalnih provođenja Kegelovih vježbi. Postoji i mogućnost da nekim bolesnicima metoda bude neugodna zbog upotrebe vaginalnog

uređaja ili bi im smetalo kada su koristile tampone i dijafragme. Međutim većina studija je pokazala da i sama biofeedback terapija ima dobar učinak na povećanje mišićne snage dna zdjelice, a ujedno i na smanjenje nekontroliranog mokrenja. Biofeedback koristan je prvenstveno bolesnicima koji samostalno ne provode dovoljno snažan tretman te ovako bolesnik dobiva povratnu informaciju i može osviještenije izvoditi vježbe (116).

### **Električna stimulacija**

U liječenju urinarne stresne, urgentne i miješane inkontinencije još od 1963. koristi se stimulacija električnom strujom jer dokazano povećava tonus i kontraktilnost zdjelčnih mišića te inhibira aktivnost m. detruzora (117). Međutim i dalje nema standardiziranog provođenja metode već se razlikuje prema trajanju, intenzitetu i načinu postavljanja elektroda. Postupak traje više tjedana prilikom čega se postavljaju elektrode bilo površinski, vaginalno ili analno. Kod aplikacije struje bolesnik može osjetiti i prepoznati o kojim se mišićima radi zbog čega je ova metoda posebno korisna kod bolesnika kojima je teško raditi Kegelove vježbe i vježbe jačanja zdjelice jer nemaju osjećaj koji su točno mišići dna zdjelice i koliko im se trebaju kontrahirati prilikom vježbi. Nedostatak je u tome što postupak može biti neugodan prilikom dostavljanja struje i što će jačina struje varirati ovisno o otporu dijela tijela preko kojeg se elektrode postavljaju.

S obzirom da se metoda bazira na stimulaciji aferentnog pudendalnog refleksnog puta, bolesnici moraju imati očuvanu perinealnu inervaciju.

Sukladno apliciranoj frekvenciji struje dolazi do pasivnih kontrakcija mišića dna zdjelice ili refleksne inhibicije kontrakcija i time relaksira detruzor mjehura. Prema istraživanjima preporučena je upotreba izmjenične struje frekvencije od 50 Hz za terapiju stresne inkontinencije i 10-20 Hz za liječenje urgentne inkontinencije, a kod miješane inkontinencije preporučeno je liječenje prema glavnom simptomu. Aplikacija elektroda kod elektrostimulacije može biti različita od vaginalne, analne i površinske. Terapija se može provoditi ambulato u zdravstvenim ustanovama pod nadzorom educiranog osoblja ili također u kućnom okruženju sa malim prijenosnim uređajima (118). Kod terapije elektrostimulacijom sudjelovanje bolesnika je pasivno što je ujedno i prednost dok je nedostatak da su pasivne kontrakcije mišića dna zdjelice inducirane elektrostimulacijom slabije od voljnih kontrakcija.

## Magnetna stimulacija

Učinak magnetne stolice se sastoji u tome da brzim promjenama jačine elektromagnetnog polja/sile dolazi do stvaranja struje koja uzrokuje kontrakcije mišića zdjeličnog dna kao i relaksaciju m.detruzora. Elektromagnetsko polje snage do 2 Tesla izaziva ponavljane kontrakcije m.levatora te je učinak sličan onom kod Kegelovih vježbi (119). Za vrijeme postupka bolesnik je odjeven i sjedi na naslonjaču tj. magnetskoj stolici, nema kontakta s elektrodama ni drugog dodira s kožom te je tretman potpuno bezbolan. Elektromagnetska zavojnica je ugrađena u sjedalo i njome upravljamo vanjskim uređajem. Za vrijeme postupka magnetski valovi prodiru u perineum i aktiviraju motoričke neurone mišića zdjeličnog dna koji se sa svakim impulsom kontrahiraju i relaksiraju te tako jačaju (120).

U novije vrijeme postoji mogućnost brze regeneracije mišića zdjeličnog dna sa visokim intenzitetom magnetska stimulacije, a zamjenjuje i nadograđuje elektro-stimulacije.

Kontraindikacije za liječenje magnetskom stimulacijom:

- srčani pacemakeri
- medicinske crpke
- implantati izrađeni od metala i drugi metalni predmeti u tijelu
- trudnoća
- endometrioza
- epilepsija
- otvorene rane
- aritmija srca
- upale (119)

U usporedbi sa elektrostimulacijom, magnetska stimulacija je neovisna o otporu ljudskog tkiva i osnovna je prednost upotrebe elektromagnetskog polja kod stimulacije mišića dna zdjelice (120). Elektromagnetske stimulacije dovode do inhibicije nevoljnih kontrakcija detruzora putem autonomnih i somatskih putova i povećanjem tonusa unutarnjeg sfinktera uretre te ponavljanim kontrakcijama m.levatora i postiže se učinak sličan kao kod vježbi mišića dna zdjelice. Izvantjelesna magnetska stimulacija koristi se za liječenje stresne, urgentne i mješovite inkontinencije, a učinkovita je i nakon oštećenja leđne moždine i idiopatskoga nestabilnog detruzora. Nedostatak metode je u visokoj cijeni naspram drugih metoda konzervativnog liječenja. Terapija se provodi kroz 12 do 16 tretmana koji traju od 20 do 30 minuta dva puta tjedno (120).

## Neuromodulacija

Neuromodulacija je pojam koji označava ciljano dostavljanje električne ili kemijske stimulacije živcima u tijelu da bi se utjecalo na njihovo funkcioniranje. Radi se preko uređaja implantiranih u tijelo ili putem iglica postavljenih u točno određenim dijelovima živčanog sustava tj. tijela. Danas je njena uloga u neurologiji primarno u liječenju poremećaja pokreta i rješavanju boli nakon moždanog udara (121). Ciljna mjesta za neuromodulaciju kod urinarne disfunkcije su sakralni, pudendalni, tibijalni i genitalni živci (122). U liječenju OAB-a neuromodulacijom bile su rađene i intravezikalne, analne i perinealne električne stimulacije no nisu polučile željeni učinak i bile su neugodne za bolesnike, međutim sakralna neuromodulacija i stimulacija posteriornoga tibijalnog živca imaju potencijal za terapijski učinak kod reaktivnog detruzora.

Sakralna neuromodulacija stimulira zdjelične živce još ne potpuno jasnim mehanizmom djelovanja no pretpostavlja se da inhibira eferentni signal do mjehura ili pomaže somatsku aferentnu inhibiciju osjetnih signala za mjehur u kralježničnoj moždini (123). Kako je perkutana stimulacija zdjelčnih živaca nepraktična, radi se implantacijom uređaja koji stimulira živce u zdjelici i taj postupak se pokazao uspješnim no uz neke nuspojave uključujući bol pri stimulaciji i probleme s uređajem. Studije predlažu da se sakralna neuromodulacija pruži bolesnicima s inkontinencijom i disinergijom sfinktera i detruzora, a kontraindicirana je u onih s retencijom urina zbog smanjene aktivnosti detruzora (124). Njen nedostatak je što je potrebna operacija da se uređaj implantira te eventualna nekompatibilnost uređaja s MR-om.

Neurostimulacija posteriornog tibijalnog živca (PTNS) najmanje je invazivna tehnika neuromodulacije jer se električni impulsi dostavljaju živcima preko kože te bolesnici mogu ostati u odjeći prilikom postupka. Nuspojave uključuju blažu neugodnost prilikom dostavljanja struje no bez dugoročnih komplikacija vezanih uz metodu. Postupak izgleda tako da se tanka iglena elektroda (perkutano P-PTNS) ili ljepljiva elektroda (transkutano T-PTNS) stavi kod medijalnog maleola na nozi i spoji se s uređajem koji električnim impulsima retrogradnom stimulacijom kroz posteriorni tibijalni živac do sakralnog pleksusa utječe na aktivnost mjehura. Postupak traje oko 30 minuta jednom u tjedan dana u periodu od 12 tjedana (45). Prema sada dostupnim studijama ovom metodom se može smanjiti frekvencija mokrenja, urgentna inkontinencija te nokturija, a nema zabilježenih nuspojava ni komplikacija postupka (125).



Slika 2. Uređaj za perkutanu stimulaciju posteriornoga tibijalnog živca (P-PTNS) (126)

## ZAKLJUČAK

Većina bolesnika koji boluju od multiple skleroze ima smetnje mokraćnog sustava koje su često neprepoznate, a postoji i određena socijalna barijera zbog čega se tegobe ne prijave i ne krene se rano s liječenjem istih. S obzirom da se radi o mlađoj radno aktivnoj populaciji neophodno je posvetiti pažnju mokraćnom sustavu zbog izostanka s radnog mjesta, depresije i općenito smanjene kvalitete života.

Detaljan klinički pregled, neuroradiološka, neurofiziološka i urodinamska obrada upotpunjena rezultatima ICIQ upitnika može objektivizirati težinu oštećenja mokraćnog funkcionalnog sustava i tako se započeti s prikladnim liječenjem. Terapija se zasniva na konzervativnim mjerama promjene načina života, farmakoterapiji, te modalitetima fizikalne terapije poput vježbi zdjeličnog dna, *biofeedback* metodi, električnoj stimulaciji, magnetnoj stimulaciji te u najnovije vrijeme neuromodulacijom, točnije sakralnom stimulacijom i neinvazivnom stimulacijom posteriornog tibijalnog živca od koje se očekuje i veća uloga u budućnosti. Simptomatsko liječenje zajedno s terapijom koja modificira tijek bolesti znatno utječe na progresiju bolesti i kvalitetu života.

Oboljelima od multiple skleroze nužno je omogućiti praćenje od strane više specijalista i subspecijalista zbog kompleksnosti bolesti te se takav pristup ostvaruje u sveobuhvatnim specijaliziranim centrima.



## **ZAHVALE**

Zahvaljujem se svojoj mentorici dr.sc. Terezi Gabelić na strpljenju, savjetima i pomoći prilikom pisanja ovog rada.

Također zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima koji su mi bili podrška i motivacija tijekom mog školovanja.

## **ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 20. 07. 1997. g. u Zagrebu. Nakon završene Osnovne škole Žuti brijeg upisujem V. gimnaziju u Zagrebu. Završila sam Osnovnu glazbenu školu Ivan Zajc. Medicinski fakultet u Zagrebu sam upisala 2017.g. Pjevam u zboru Medicinskog fakulteta Lege artis i u Akademskom zboru Ivan Goran Kovačić.

Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.

## POPIS LITERATURE

1. Tafti D, Ehsan M, Xixis KL. Multiple Sclerosis. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citirano 15. lipanj 2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499849/>
2. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med.* prosinac 2020.;133(12):1380-1390.e2.
3. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, i ostali. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* prosinac 2020.;26(14):1816–21.
4. Habek M, Adamec I, Barun B, Crnošija L, Gabelić T, Krbot Skorić M. Clinical Neurophysiology of Multiple Sclerosis. *Adv Exp Med Biol.* 2017.;958:129–39.
5. Habek M, Brinar V. Demijelinizacijske bolesti središnjega živčanog sustava: Multipla skleroza. U: *Neurologija za medicinare.* 2.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 327–32.
6. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 04. rujan 2018.;8(9):a028928.
7. Zadro I. Čimbenici rizika i patogeneza multiple skleroze. *Medix.* 2020.;(142):121–6.
8. Tarlinton RE, Martynova E, Rizvanov AA, Khaiboullina S, Verma S. Role of Viruses in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Viruses.* 13. lipanj 2020.;12(6):643.
9. Liu R, Du S, Zhao L, Jain S, Sahay K, Rizvanov A, i ostali. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target. *Front Immunol.* 2022.;13:996469.
10. Višnjčić D. Imunotolerancija i autoimunost. U: *Stanična i molekularna imunologija.* 8.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 213–339.
11. Alcina A, Abad-Grau MDM, Fedetz M, Izquierdo G, Lucas M, Fernández O, i ostali. Multiple sclerosis risk variant HLA-DRB1\*1501 associates with high expression of DRB1 gene in different human populations. *PloS One.* 2012.;7(1):e29819.
12. Kinzel S, Weber MS. B Cell-Directed Therapeutics in Multiple Sclerosis: Rationale and Clinical Evidence. *CNS Drugs.* prosinac 2016.;30(12):1137–48.

13. Kee R, Naughton M, McDonnell GV, Howell OW, Fitzgerald DC. A Review of Compartmentalised Inflammation and Tertiary Lymphoid Structures in the Pathophysiology of Multiple Sclerosis. *Biomedicines*. 17. listopad 2022.;10(10):2604.
14. Yang C, Lai W, Zhou J, Zheng X, Cai Y, Yang W, i ostali. Betaine Ameliorates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Inhibiting Dendritic Cell-Derived IL-6 Production and Th17 Differentiation. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15. veljača 2018.;200(4):1316–24.
15. Wu X, Tian J, Wang S. Insight Into Non-Pathogenic Th17 Cells in Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2018.;9:1112.
16. Brenner D, Brüstle A, Lin GHY, Lang PA, Duncan GS, Knobbe-Thomsen CB, i ostali. Toso controls encephalitogenic immune responses by dendritic cells and regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 21. siječanj 2014.;111(3):1060–5.
17. Mrozek-Gorska P, Buschle A, Pich D, Schwarzmayr T, Fechtner R, Scialdone A, i ostali. Epstein-Barr virus reprograms human B lymphocytes immediately in the prelatent phase of infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 06. kolovoz 2019.;116(32):16046–55.
18. Agostini S, Mancuso R, Guerini FR, D'Alfonso S, Agliardi C, Hernis A, i ostali. HLA alleles modulate EBV viral load in multiple sclerosis. *J Transl Med*. 27. ožujak 2018.;16(1):80.
19. Rahman M, Siddik AB. Neuroanatomy, Pontine Micturition Center. U: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citirano 15. lipanj 2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557419/>
20. Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci*. lipanj 2008.;9(6):453–66.
21. Micturition Reflex - Neural Control of Urination [Internet]. 2017 [citirano 16. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.news-medical.net/health/Micturition-Reflex-Neural-Control-of-Urination.aspx>
22. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, i ostali. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. veljača 2018.;17(2):162–73.
23. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. studeni 1983.;33(11):1444–52.

24. Cabrera CM. Oligoclonal bands: An immunological and clinical approach. *Adv Clin Chem.* 2022.;109:129–63.
25. Khalaf KM, Coyne KS, Globe DR, Armstrong EP, Malone DC, Burks J. Lower urinary tract symptom prevalence and management among patients with multiple sclerosis. *Int J MS Care.* 2015.;17(1):14–25.
26. Torad H, Shalaby N, Hussein HA, Sadek SZ, Abdelazim MS, Yehia A, i ostali. Bladder and urodynamic changes in multiple sclerosis. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg. prosinac* 2020.;56(1):47.
27. Amarenco G, de Sèze M, Ruffion A, Sheikh Ismael S. Clinical and urodynamic evaluations of urinary disorders in multiple sclerosis. *Ann Phys Rehabil Med.* 01. srpanj 2014.;57(5):277–87.
28. Avery K, Donovan J, Peters TJ, Shaw C, Gotoh M, Abrams P. ICIQ: a brief and robust measure for evaluating the symptoms and impact of urinary incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2004.;23(4):322–30.
29. Habek M, Adamec I, Barun B, Bašić Kes V, Bogoje Raspopović A, Duka Glavor K, i ostali. Treatment of relapsing multiple sclerosis - recommendations of the Croatian Neurological Society. *Croat Med J.* 31. kolovoz 2022.;63(4):379–88.
30. Hart FM, Bainbridge J. Current and emerging treatment of multiple sclerosis. *Am J Manag Care.* lipanj 2016.;22(6 Suppl):s159-170.
31. Vosoughi R, Freedman MS. Therapy of MS. *Clin Neurol Neurosurg.* lipanj 2010.;112(5):365–85.
32. Gran B, Tranquill LR, Chen M, Bielekova B, Zhou W, Dhib-Jalbut S, i ostali. Mechanisms of immunomodulation by glatiramer acetate. *Neurology.* 12. prosinac 2000.;55(11):1704–14.
33. Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, Kaplan J, Wiendl H. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs.* travanj 2014.;74(6):659–74.
34. Ziemssen T, De Stefano N, Sormani MP, Van Wijmeersch B, Wiendl H, Kieseier BC. Optimizing therapy early in multiple sclerosis: An evidence-based view. *Mult Scler Relat Disord.* rujan 2015.;4(5):460–9.
35. Burness CB, Deeks ED. Dimethyl fumarate: a review of its use in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs.* travanj 2014.;28(4):373–87.

36. Gross RH, Corboy JR. Monitoring, Switching, and Stopping Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies. *Contin Minneap Minn.* lipanj 2019.;25(3):715–35.
37. Thomas K, Proschmann U, Ziemssen T. Fingolimod hydrochloride for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother.* listopad 2017.;18(15):1649–60.
38. Giovannoni G. Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* listopad 2017.;14(4):874–87.
39. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, i ostali. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* listopad 2018.;24(12):1594–604.
40. Coyle PK. The role of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis. *Am J Manag Care.* lipanj 2010.;16(6 Suppl):S164-170.
41. Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Petersen T, Ravnborg M, Oturai A, Sellebjerg F. Recurrence or rebound of clinical relapses after discontinuation of natalizumab therapy in highly active MS patients. *J Neurol.* lipanj 2014.;261(6):1170–7.
42. Ruck T, Bittner S, Wiendl H, Meuth SG. Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond. *Int J Mol Sci.* 20. srpanj 2015.;16(7):16414–39.
43. Goldschmidt C, McGinley MP. Advances in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin.* veljača 2021.;39(1):21–33.
44. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA.* 23. veljača 2021.;325(8):765–79.
45. Maurac I. Tjelesna aktivnost i ostale konzervativne metode prevencije i liječenja poremećaja mokrenja u žena. *Medicus.* 28. listopad 2019.;28(2 Tjelesna aktivnost):269–77.
46. Tornic J, Panicker JN. The Management of Lower Urinary Tract Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 28. lipanj 2018.;18(8):54.
47. Buser N, Ivic S, Kessler TM, Kessels AGH, Bachmann LM. Efficacy and adverse events of antimuscarinics for treating overactive bladder: network meta-analyses. *Eur Urol.* prosinac 2012.;62(6):1040–60.

48. Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L, Vasavada SP. Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment 2019. *J Urol.* rujanj 2019.;202(3):558–63.
49. Cartwright R, Cardozo L. Transdermal oxybutynin: sticking to the facts. *Eur Urol.* travanj 2007.;51(4):907–14; discussion 914.
50. Dmochowski RR, Thai S, Iglay K, Enemchukwu E, Tee S, Varano S, i ostali. Increased risk of incident dementia following use of anticholinergic agents: A systematic literature review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn.* siječanj 2021.;40(1):28–37.
51. Risacher SL, McDonald BC, Tallman EF, West JD, Farlow MR, Unverzagt FW, i ostali. Association Between Anticholinergic Medication Use and Cognition, Brain Metabolism, and Brain Atrophy in Cognitively Normal Older Adults. *JAMA Neurol.* 01. lipanj 2016.;73(6):721–32.
52. Richardson K, Fox C, Maidment I, Steel N, Loke YK, Arthur A, i ostali. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ.* 25. travanj 2018.;361:k1315.
53. Wagg A, Arumi D, Herschorn S, Angulo Cuesta J, Haab F, Ntanios F, i ostali. A pooled analysis of the efficacy of fesoterodine for the treatment of overactive bladder, and the relationship between safety, co-morbidity and polypharmacy in patients aged 65 years or older. *Age Ageing.* 01. srpanj 2017.;46(4):620–6.
54. Wagg A, Dale M, Tretter R, Stow B, Compion G. Randomised, multicentre, placebo-controlled, double-blind crossover study investigating the effect of solifenacin and oxybutynin in elderly people with mild cognitive impairment: the SENIOR study. *Eur Urol.* srpanj 2013.;64(1):74–81.
55. Staskin D, Kay G, Tannenbaum C, Goldman HB, Bhashi K, Ling J, i ostali. Trospium chloride has no effect on memory testing and is assay undetectable in the central nervous system of older patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract.* kolovoz 2010.;64(9):1294–300.
56. Yonguc T, Sefik E, Inci I, Kusbeci OY, Celik S, Aydın ME, i ostali. Randomized, controlled trial of fesoterodine fumarate for overactive bladder in Parkinson's disease. *World J Urol.* kolovoz 2020.;38(8):2013–9.
57. Wu JP, Peng L, Zeng X, Li H, Shen H, Luo DY. Is imidafenacin an alternative to current antimuscarinic drugs for patients with overactive bladder syndrome? *Int Urogynecology J.* svibanj 2021.;32(5):1117–27.

58. Salcedo C, Davalillo S, Cabellos J, Lagunas C, Balsa D, Pérez-Del-Pulgar S, i ostali. In vivo and in vitro pharmacological characterization of SVT-40776, a novel M3 muscarinic receptor antagonist, for the treatment of overactive bladder. *Br J Pharmacol.* ožujak 2009.;156(5):807–17.
59. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* rujan 2008.;54(3):543–62.
60. Gandi C, Sacco E. Pharmacological Management of Urinary Incontinence: Current and Emerging Treatment. *Clin Pharmacol Adv Appl.* 2021.;13:209–23.
61. Brucker BM, Jericevic D, Rude T, Enemchukwu E, Pape D, Rosenblum N, i ostali. Mirabegron Versus Solifenacin in Multiple Sclerosis Patients With Overactive Bladder Symptoms: A Prospective Comparative Nonrandomized Study. *Urology.* studeni 2020.;145:94–9.
62. Ko KJ, Choo MS, Chang YS, Kim JC, Lee KS. A multicenter prospective study for overactive bladder patient treatment satisfaction with mirabegron after being unsatisfied with antimuscarinic therapy (FAVOR study). *Neurourol Urodyn.* studeni 2020.;39(8):2417–24.
63. Rosa GM, Ferrero S, Nitti VW, Wagg A, Saleem T, Chapple CR. Cardiovascular Safety of  $\beta$ 3-adrenoceptor Agonists for the Treatment of Patients with Overactive Bladder Syndrome. *Eur Urol.* veljača 2016.;69(2):311–23.
64. White WB, Siddiqui E, Tat T, Franks B, Schermer CR. Cardiovascular safety of mirabegron: analysis of an integrated clinical trial database of patients with overactive bladder syndrome. *J Am Soc Hypertens JASH.* studeni 2018.;12(11):768-778.e1.
65. Edmondson SD, Zhu C, Kar NF, Di Salvo J, Nagabukuro H, Sacre-Salem B, i ostali. Discovery of Vibegron: A Potent and Selective  $\beta$ 3 Adrenergic Receptor Agonist for the Treatment of Overactive Bladder. *J Med Chem.* 28. siječanj 2016.;59(2):609–23.
66. Yoshida M, Takeda M, Gotoh M, Yokoyama O, Kakizaki H, Takahashi S, i ostali. Efficacy of vibegron, a novel  $\beta$ 3-adrenoreceptor agonist, on severe urgency urinary incontinence related to overactive bladder: post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled, double-blind, comparative phase 3 study. *BJU Int.* svibanj 2020.;125(5):709–17.
67. Warren K, Burden H, Abrams P. Mirabegron in overactive bladder patients: efficacy review and update on drug safety. *Ther Adv Drug Saf.* listopad 2016.;7(5):204–16.



68. Ohlstein EH, von Keitz A, Michel MC. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the  $\beta$ 3-adrenoceptor agonist solabegron for overactive bladder. *Eur Urol. studeni* 2012.;62(5):834–40.
69. Maruyama I, Yonekubo S, Tatemichi S, Maruyama K, Hoyano Y, Yamazaki Y, i ostali. Effects of ritobegron (KUC-7483), a novel  $\beta$ 3-adrenoceptor agonist, on both rat bladder function following partial bladder outlet obstruction and on rat salivary secretion: a comparison with the effects of tolterodine. *J Smooth Muscle Res Nihon Heikatsukin Gakkai Kikanshi*. 2012.;48(5–6):115–24.
70. Sacco E, Pinto F, Bassi P. Emerging pharmacological targets in overactive bladder therapy: experimental and clinical evidences. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. travanj* 2008.;19(4):583–98.
71. Nitti VW, Ginsberg D, Sievert KD, Sussman D, Radomski S, Sand P, i ostali. Durable Efficacy and Safety of Long-Term OnabotulinumtoxinA Treatment in Patients with Overactive Bladder Syndrome: Final Results of a 3.5-Year Study. *J Urol. rujan* 2016.;196(3):791–800.
72. Zachariou A, Filiponi M, Baltogiannis D, Giannakis J, Dimitriadis F, Tsounapi P, i ostali. Effective treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients using desmopressin and mirabegron. *Can J Urol. prosinac* 2017.;24(6):9107–13.
73. Phosphodiesterase Inhibitors: What Are They, How Do They Work, What Are They Used For, and More | Osmosis [Internet]. [citirano 15. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.osmosis.org/answers/phosphodiesterase-inhibitors>
74. Tzoumas N, Farrah TE, Dhaun N, Webb DJ. Established and emerging therapeutic uses of PDE type 5 inhibitors in cardiovascular disease. *Br J Pharmacol. prosinac* 2020.;177(24):5467–88.
75. Lee WC, Chiang PH, Tain YL, Wu CC, Chuang YC. Sensory dysfunction of bladder mucosa and bladder oversensitivity in a rat model of metabolic syndrome. *PloS One*. 2012.;7(9):e45578.
76. Dell’Atti L. Efficacy of Tadalafil once daily versus Fesoterodine in the treatment of overactive bladder in older patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015.;19(9):1559–63.
77. Chen H, Wang F, Yu Z, Zhang Y, Liu C, Dai S, i ostali. Efficacy of Daily Low-dose Tadalafil for Treating Overactive Bladder: Results of a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Urology. veljača* 2017.;100:59–64.
78. Giuliano FA, Lamb J, Crossland A, Haughie S, Ellis P, Tamimi NAM. A placebo-controlled exploratory study investigating the efficacy and safety of the phosphodiesterase type 5 inhibitor

- UK-369,003 for the treatment of men with storage lower urinary tract symptoms associated with a clinical diagnosis of overactive bladder. *BJU Int.* rujanj 2010.;106(5):666–73.
79. Nambiar AK, Bosch R, Cruz F, Lemack GE, Thiruchelvam N, Tubaro A, i ostali. EAU Guidelines on Assessment and Nonsurgical Management of Urinary Incontinence. *Eur Urol.* travanj 2018.;73(4):596–609.
80. Bump RC, Voss S, Beardsworth A, Manning M, Zhao YD, Chen W. Long-term efficacy of duloxetine in women with stress urinary incontinence. *BJU Int.* srpanj 2008.;102(2):214–8.
81. Mirzaei M, Daneshpajooch A, Anvari SO, Dozchizadeh S, Teimorian M. Evaluation of the Clinical Efficacy and Complications of Duloxetine in Comparison to Solifenacin in the Treatment of Overactive Bladder Disease in Women: A Randomized Clinical Trial. *Urol J.* 03. kolovoz 2021.;18(5):543–8.
82. Drake MJ, Chapple C, Esen AA, Athanasiou S, Cambronero J, Mitcheson D, i ostali. Efficacy and Safety of Mirabegron Add-on Therapy to Solifenacin in Incontinent Overactive Bladder Patients with an Inadequate Response to Initial 4-Week Solifenacin Monotherapy: A Randomised Double-blind Multicentre Phase 3B Study (BESIDE). *Eur Urol.* srpanj 2016.;70(1):136–45.
83. Gibson W, MacDiarmid S, Huang M, Siddiqui E, Stölzel M, Choudhury N, i ostali. Treating Overactive Bladder in Older Patients with a Combination of Mirabegron and Solifenacin: A Prespecified Analysis from the BESIDE Study. *Eur Urol Focus.* prosinac 2017.;3(6):629–38.
84. Yamanishi T, Kaga K, Sakata K, Yokoyama T, Kageyama S, Fuse M, i ostali. A randomized controlled study of the efficacy of tadalafil monotherapy versus combination of tadalafil and mirabegron for the treatment of persistent overactive bladder symptoms in men presenting with lower urinary tract symptoms (CONTACT Study). *Neurourol Urodyn.* veljača 2020.;39(2):804–12.
85. Chancellor MB, Yehoshua A, Waweru C, Globe D, Cheng IN, Campbell KL, i ostali. Limitations of anticholinergic cycling in patients with overactive bladder (OAB) with urinary incontinence (UI): results from the CONsequences of Treatment Refractory Overactive bLadder (CONTROL) study. *Int Urol Nephrol.* srpanj 2016.;48(7):1029–36.
86. Kosilov KV, Loparev SA, Ivanovskaya MA, Kosilova LV. Randomized controlled trial of cyclic and continuous therapy with trospium and solifenacin combination for severe overactive bladder in elderly patients with regard to patient compliance. *Ther Adv Urol.* prosinac 2014.;6(6):215–23.

87. Freeman RM, Adekanmi O, Waterfield MR, Waterfield AE, Wright D, Zajicek J. The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: a multicentre, randomised placebo-controlled trial (CAMS-LUTS). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* studeni 2006.;17(6):636–41.
88. Wróbel A, Szopa A, Serefko A, Poleszak E. A Novel Alternative in the Treatment of Detrusor Overactivity? In Vivo Activity of O-1602, the Newly Synthesized Agonist of GPR55 and GPR18 Cannabinoid Receptors. *Mol Basel Switz.* 18. ožujak 2020.;25(6):1384.
89. Lee MJ, Moon JH, Lee HK, Cho CH, Choi SH, Im WB. Pharmacological characterization of DA-8010, a novel muscarinic receptor antagonist selective for urinary bladder over salivary gland. *Eur J Pharmacol.* 15. siječanj 2019.;843:240–50.
90. Son HS, Oh CY, Choo MS, Kim HG, Kim JC, Lee KS, i ostali. Efficacy and Safety of DA-8010, a Novel M3 Antagonist, in Patients With Overactive Bladder: A Randomized, Double-Blind Phase 2 Study. *Int Neurourol J.* lipanj 2022.;26(2):119–28.
91. E R, Tc C, S J, G C, Ke A, M E, i ostali. Evaluating the safety and potential activity of URO-902 (hMaxi-K) gene transfer by intravesical instillation or direct injection into the bladder wall in female participants with idiopathic (non-neurogenic) overactive bladder syndrome and detrusor overactivity from two double-blind, imbalanced, placebo-controlled randomized phase 1 trials. *Neurourol Urodyn* [Internet]. veljača 2020. [citirano 15. lipanj 2023.];39(2). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31945197/>
92. Wróbel A, Serefko A, Poleszak E, Rechberger T. Fourteen-day administration of corticosterone may induce detrusor overactivity symptoms. *Int Urogynecology J.* studeni 2016.;27(11):1713–21.
93. G M, Y Y, Sl C, Is S, Gd S, Cd B, i ostali. Cool and menthol receptor TRPM8 in human urinary bladder disorders and clinical correlations. *BMC Urol* [Internet]. 06. ožujak 2006. [citirano 15. lipanj 2023.];6. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16519806/>
94. Aizawa N, Fujimori Y, Nakanishi O, Hayashi T, Goi Y, Kobayashi JI, i ostali. Efficacy of the combination of KPR-5714, a novel transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8) antagonist, and  $\beta$ 3-adrenoceptor agonist or anticholinergic agent on bladder dysfunction in rats with bladder overactivity. *Eur J Pharmacol.* 15. svibanj 2021.;899:173995.
95. Bientinesi R, Mancuso C, Martire M, Bassi PF, Sacco E, Currò D. KV7 channels in the human detrusor: channel modulator effects and gene and protein expression. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* veljača 2017.;390(2):127–37.

96. Aizawa N, Wakamatsu D, Kida J, Otsuki T, Saito Y, Matsuya H, i ostali. Inhibitory effects of retigabine, a Kv7 channel activator, on mechanosensitive primary bladder afferent activities and nociceptive behaviors in rats. *Neurourol Urodyn.* veljača 2017.;36(2):280–5.
97. Ford AP, Udem BJ. The therapeutic promise of ATP antagonism at P2X3 receptors in respiratory and urological disorders. *Front Cell Neurosci.* 19. prosinac 2013.;7:267.
98. Li M, Wang Y, Banerjee R, Marinelli F, Silberberg S, Faraldo-Gómez JD, i ostali. Molecular mechanisms of human P2X3 receptor channel activation and modulation by divalent cation bound ATP. *eLife.* 24. lipanj 2019.;8:e47060.
99. Mushrush DJ, Koteiche HA, Sammons MA, Link AJ, McHaourab HS, Lacy DB. Studies of the mechanistic details of the pH-dependent association of botulinum neurotoxin with membranes. *J Biol Chem.* 29. srpanj 2011.;286(30):27011–8.
100. Chuang YC, Kaufmann JH, Chancellor DD, Chancellor MB, Kuo HC. Bladder instillation of liposome encapsulated onabotulinumtoxin improves overactive bladder symptoms: a prospective, multicenter, double-blind, randomized trial. *J Urol.* prosinac 2014.;192(6):1743–9.
101. Tyagi P, Li Z, Chancellor M, De Groat WC, Yoshimura N, Huang L. Sustained intravesical drug delivery using thermosensitive hydrogel. *Pharm Res.* svibanj 2004.;21(5):832–7.
102. Rappaport YH, Zisman A, Jeshurun-Gutshtat M, Gerassi T, Hakim G, Vinshtok Y, i ostali. Safety and Feasibility of Intravesical Instillation of Botulinum Toxin-A in Hydrogel-based Slow-release Delivery System in Patients With Interstitial Cystitis-Bladder Pain Syndrome: A Pilot Study. *Urology.* travanj 2018.;114:60–5.
103. Chen D, Song D, Wientjes MG, Au JLS. Effect of dimethyl sulfoxide on bladder tissue penetration of intravesical paclitaxel. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* siječanj 2003.;9(1):363–9.
104. Petrou SP, Parker AS, Crook JE, Rogers A, Metz-Kudashick D, Thiel DD. Botulinum a toxin/dimethyl sulfoxide bladder instillations for women with refractory idiopathic detrusor overactivity: a phase 1/2 study. *Mayo Clin Proc.* kolovoz 2009.;84(8):702–6.
105. Asai T, Tsuzuku T, Takahashi S, Okamoto A, Dewa T, Nango M, i ostali. Cell-penetrating peptide-conjugated lipid nanoparticles for siRNA delivery. *Biochem Biophys Res Commun.* 21. veljača 2014.;444(4):599–604.

106. Nagai J, Komeda T, Katagiri Y, Yumoto R, Takano M. Characterization of protamine uptake by opossum kidney epithelial cells. *Biol Pharm Bull.* 2013.;36(12):1942–9.
107. Kajbafzadeh AM, Ahmadi H, Montaser-Kouhsari L, Sabetkish S, Ladi-Seyedian S, Sotoudeh M. Intravesical electromotive administration of botulinum toxin type A in improving the bladder and bowel functions: Evidence for novel mechanism of action. *J Spinal Cord Med.* siječanj 2021.;44(1):89–95.
108. Kajbafzadeh AM, Ahmadi H, Montaser-Kouhsari L, Sharifi-Rad L, Nejat F, Bazargan-Hejazi S. Intravesical electromotive botulinum toxin type A administration--part II: Clinical application. *Urology.* veljača 2011.;77(2):439–45.
109. Filipec M, Jadanec M, Zudenigo D, Sučić M, Ovčariček S. *Inkontinencija - stop! : priručnik za korisnike.* Hrvatski zbor psihoterapeuta; 2014.
110. Fitz FF, Stüpp L, da Costa TF, Bortolini MAT, Girão MJBC, Castro RA. Outpatient biofeedback in addition to home pelvic floor muscle training for stress urinary incontinence: a randomized controlled trial. *Neurourol Urodyn.* studeni 2017.;36(8):2034–43.
111. Huang YC, Chang KV. Kegel Exercises. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citirano 15. lipanj 2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555898/>
112. Kegel AH. Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscles. *Am J Obstet Gynecol.* kolovoz 1948.;56(2):238–48.
113. Ferreira APS, Pegorare ABG de S, Salgado PR, Casafus FS, Christofolletti G. Impact of a Pelvic Floor Training Program Among Women with Multiple Sclerosis: A Controlled Clinical Trial. *Am J Phys Med Rehabil.* siječanj 2016.;95(1):1–8.
114. Silva Ferreira AP, de Souza Pegorare ABG, Miotto Junior A, Salgado PR, Medola FO, Christofolletti G. A Controlled Clinical Trial on the Effects of Exercise on Lower Urinary Tract Symptoms in Women With Multiple Sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil.* rujan 2019.;98(9):777–82.
115. Polat Dunya C, Tulek Z, Kürtüncü M, Panicker JN, Eraksoy M. Effectiveness of the transcutaneous tibial nerve stimulation and pelvic floor muscle training with biofeedback in women with multiple sclerosis for the management of overactive bladder. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* travanj 2021.;27(4):621–9.

116. Herderschee R, Hay-Smith EJC, Herbison GP, Roovers JP, Heineman MJ. Feedback or biofeedback to augment pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 06. srpanj 2011.;(7):CD009252.
117. Herrmann V, Potrick BA, Palma PCR, Zanettini CL, Marques A, Netto Júnior NR. [Transvaginal electrical stimulation of the pelvic floor in the treatment of stress urinary incontinence: clinical and ultrasonographic assessment]. *Rev Assoc Medica Bras* 1992. 2003.;49(4):401–5.
118. Dimanovski J, Cvitanović V. ELEKTROSTIMULACIJA NEUROGENOG MJEHURA. *Fiz Rehabil Med.* 21. srpanj 1987.;4(1–2):29–33.
119. Lim R, Liong ML, Leong WS, Karim Khan NA, Yuen KH. Pulsed Magnetic Stimulation for Stress Urinary Incontinence: 1-Year Followup Results. *J Urol.* svibanj 2017.;197(5):1302–8.
120. Radoja I, Rakin I, Šimunović D, Perić N. Liječenje urinarne inkontinencije izvantjelesnom magnetskom intervencijom. *Kn Sažet 11 Osječki Urološki Dani.* 2015.;46.
121. Sparaco M, Bonavita S. Pelvic Floor Dysfunctions and Their Rehabilitation in Multiple Sclerosis. *J Clin Med.* 31. ožujak 2022.;11(7):1941.
122. Rahnama'i MS. Neuromodulation for functional bladder disorders in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* listopad 2020.;26(11):1274–80.
123. Kohli N, Patterson D. InterStim Therapy: A Contemporary Approach to Overactive Bladder. *Rev Obstet Gynecol.* 2009.;2(1):18–27.
124. Minardi D, Muzzonigro G. Sacral neuromodulation in patients with multiple sclerosis. *World J Urol.* veljača 2012.;30(1):123–8.
125. University of Colorado Urogynecology [Internet]. [citirano 15. lipanj 2023.]. Percutaneous Tibial Nerve Stimulation (PTNS) | CU Urogynecology CO. Dostupno na: <https://urogyn.coloradowomenshealth.com/treatments/ptns>
126. Laborie. URGENT PC for Overactive Bladder [slika s interneta] [Pristupljeno: 15.06.2023.] Dostupno na: <https://www.laborie.com/product/urgent-pc/>

