

## נייר עמדה 119 :

### הערכה וטיפול בנשים הסובלות משלפוחית עם פעילות יתר (Overactive Bladder)

אושר במועצת האיגוד 8 במארס 2017

תסמונת שלפוחית שתן עם פעילות יתר (שלפ"י) = Overactive bladder syndrome (OAB)

#### הקדמה: 1-8

תסמונת שלפוחית שתן עם פעילות יתר היא תחלואה שכיחה הפוגעת בבריאותן ובאיכות חייהן של נשים רבות. קיים קושי להעריך במדויק את שכיחות הבעיה מכיוון שקיימות בספרות הרפואית הגדרות שונות מגוונות. הגדרת התסמונת לפי ה־ International Continence Society משנת 2002 יוצרת אחידות בהגדרת התסמונת, והיא קובעת כי תסמונת זו היא תסמינית (Symptomatic syndrome), המוגדרת כנוכחות של תחושת דחיפות עם או ללא אי נקיטת שתן (דליפת שתן) אשר לרוב מלווה בתכיפות ובהשתנה לילית. שילוב תסמינים אלה נובע בדרך כלל מפעילות יתר של שריר שלפוחית השתן, הדטרוזור. ניתן להגדיר את התסמונת רק בהיעדר דלקת מוכחת או פתולוגיה אחרת המסבירה את התסמינים. מאידך, Detrusor Overactivity (DO), מאובחן בהערכה אובייקטיבית במבחן אורודינאמי, ע"י זיהוי כיווץ שלפוחית השתן, והיא הגורם השכיח ביותר לשלפ"י. תסמונת שלפ"י מוכרת גם בשמות נוספים: שלפוחית השתן בלתי יציבה, תסמונת דחיפות, תסמונת דחיפות-תכיפות, שלפוחית רגיזה. לפי הערכות אפידמיולוגיות עשרות מיליוני בני אדם סובלים מתסמונת שלפ"י ברחבי העולם ושכיחותה עולה עם הגיל. שיעור ביטוי של שלפ"י בגברים ובנשים זהה, ובנייר עמדה זה נתמקד בבירור ובטיפול רק בנשים הסובלות מהתסמונת. תסמונת שלפ"י, יכולה לגרום לתחלואות נלוות, כגון: דלקות בדרכי השתן, נפילות ושברים, דלקות עור מקומיות, דיכאון והפרעות שינה. כמו כן, התסמונת עלולה להשפיע על ההיבטים החברתיים, הפסיכולוגיים, התעסוקתיים, הגופניים והמיניים של הלוקות בבעיה רפואית זו. הטיפול בתסמונת בעיקרו הינו טיפול לא ניתוחי וכולל שינויים באורח החיים, אימון ותרגול השלפוחית ע"י פיזיותרפיה וביופידבק, טיפולים תרופתיים וטיפולים מתקדמים במקרים עמידים לטיפול. למרות היעילות והבטיחות המוכחות של הטיפולים התרופתיים שיעור

ההיענות לטיפול נמוך בשל יעילות לא מספקת או קיום תופעות לוואי. בשל הפגיעה המשמעותית באיכות החיים של הנשים הסובלות מתסמונת שלפ"י יש חשיבות רבה בקביעת הנחיות טיפול מסודרות ואחידות.

נייר עמדה זה של החברה הישראלית לאורוגינקולוגיה ורצפת האגן, מסתמך על סקירת ספרות עדכנית, כולל הנחיות קליניות של האיגודים המובילים בעולם עם התאמת ההנחיות לנעשה בישראל.

ההנחיות המופיעות בנייר העמדה נתמכות על פי אמות מידה מבוססות עובדות (Evidence bases) על פי אמות המידה המקובלות בספרות לחוזק ראיה – Level of evidence. עם זאת, אין בהמלצות אלו תחליף לשיקול דעת קליני ולניסיון, ככל הנוגע לטיפול הפרטני במטופלת.

בכל מקום בו מופיע במסמך זה "רופא מומחה בתחום" הכוונה היא לרופא נשים או לאורולוג אשר עברו הכשרה באורוגינקולוגיה או באורולוגיה נשים.

#### **הגדרות:**<sup>2-4</sup>

דחיפות (Urgency): תחושה של רצון עז ובלתי ניתן לדיחוי להשתנה עם קושי ניכר להתאפק. תסמין זה נחשב לתסמין העיקרי של שלפ"י אולם קשה לכימות או להגדרה במסגרת מחקרית. ולכן לרוב משתמשים במדדים אחרים להערכת הצלחת טיפול (מספר השתנות ביממה, מספר אירועי דליפת שתן).

תכיפות (Frequency): מספר ההשתנות במשך שעות הערות. יתכן שוני רב בהתאם לגורמים שונים, כגון: שעות הערות, צריכת נוזלים, מצבים רפואיים נלווים או נוספים ומצבים נוספים (לרוב, הנורמה נחשבת כ 7-8 השתנות במשך היום).

Nocturia (השתנה לילית): יקיצה משינה פעם אחת או יותר בשל הצורך במתן שתן. יקיצה מעל שלוש פעמים בלילה נחשבת כנוקטוריה בינונית או חמורה.

דליפת שתן מתוך דחיפות (Urge urinary incontinence): דליפת שתן בלתי רצונית המופיעה יחד עם או בסמיכות לרצון עז ובלתי ניתן לאיפוק בהשתנה. אירועי דליפת שתן מתוך דחיפות ניתנים לכימות באופן מהימן באמצעות יומני השתנה. המספר הכולל של אירועי דליפת שתן כמדד לחומרה או לתוצאות הטיפול.

שלפ"י עיקשת (Refractory OAB): מצב בו ישנו כישלון טיפולי או אי תגובה מספקת לשנים או יותר טיפולים שמרניים או תרופתיים מקובלים. אין תמימות דעים לגבי ההגדרה זו של שלפ"י עיקשת בשל השונות הרבה בספרות המדעית לגבי מדדים להצלחה או כישלון טיפולי, שונות רבה בעמדות ובציפיות של המטופלות כמו גם שונות בעמדות ובציפיות של המטפלים מהצלחת הטיפול.

שלפ"י מורכבת (Complex OAB): מטופלות עם מחלות רקע בנוכחות תסמיני שלפ"י ייחשבו כמטופלות עם שלפ"י מורכבת. מחלות אלו כוללות: מצבים ניורולוגיים (לדוגמה, אירוע מוחי,

טרשת נפוצה, פגיעה בחוט השדרה), הגבלות ניידות, סוכרת לא מאוזנת, הפרעות בתפקוד המעיים (לדוגמה, אי שליטה אנאלית, עצירות), מטופלות הסובלות מכאב אגן כרוני, מטופלות עם דלקות חוזרות ונשנות בדרכי השתן, המטוריה, מצב לאחר ניתוחי אגן או ניתוחים נרתיקיים קודמים (לדוגמה, תיקון צניחת איברי אגן, תיקון דליפת שתן במאמץ), נשים הסובלות מסרטן באיברי האגן (לדוגמה, שלפוחית, מעי גס, צוואר הרחם, רירית הרחם), נשים לאחר טיפול בהקרנות לאזור האגן ונשים עם צניחה משמעותית של שלפוחית השתן (מעבר למבוא העריה).

## **ריכוז ההמלצות**

### **המלצה 1:**

הערכה ראשונית של נשים עם שלפ"י תכלול אנמנזה של התסמינים והסימנים המאפיינים שלפ"י, בדיקה פיזיקלית מכוונת ובדיקת שתן "כללית".

### **המלצה 2:**

בחלק מהמטופלות, יש צורך בפרוצדורות אבחנתיות נוספות על מנת לבסס אבחנת שלפ"י, לשלול הפרעות נוספות, ולתכנן טיפול. הערכה זו יכולה לכלול (בהתאם לשיקול דעת קליני): תרבית שתן, הערכת שארית שתן לאחר השתנה (PVR), יומני השתנה, ושאלוני סימפטומים ואיכות חיים. אולטרסאונד כליות ודרכי שתן, אורודינמיקה, וציסטוסקופיה אינבדרושים בהערכה הראשונית של המטופלת. ציסטוסקופיה תיעשה ע"י רופאי נשים ו/ או אורולוגים שהוכשרו לכך.

### **המלצה 3:**

שלפ"י אינה מחלה אלא אוסף תסמינים שאינו מסכן חיים, המפריעים לאיכות חיי האישה. לאחר ההערכה הראשונית, רצוי לדון עם המטופלת אודות הפעילות התקינה של שלפוחית השתן, על הידוע על שלפ"י, על הצורך בטיפול, על החלופות הטיפוליות, על יתרונותיהן וחסרונותיהן. רצוי להסביר כי על מנת להגיע לשליטה טובה בתסמיני הבעיה, יש לעיתים צורך בניסוי מספר אפשרויות טיפוליות.

### **המלצה 4:**

ניתן להציע טיפולים התנהגותיים כטיפול קו ראשון לכל המטופלות עם שלפ"י. בנשים בגיל המעבר הסובלות מאטרופיה וגינלית (GSM), ניתן להוסיף טיפול באסטרואגן וגינלי. ניתן לשלב טיפולים התנהגותיים עם טיפול תרופתי.

### **המלצה 5:**

רצוי להציע טיפול בתרופות אנטי-מוסקריניות או  **$\beta$ 3-adrenoceptor agonists** במטופלת עם שלפ"י כקו טיפולי שני.

#### **המלצה 6:**

ניתן לשנות מינון או להחליף את התרופה בתרופה אחרת מקבוצת האנטי-מוסקרינים או ב- **$\beta$ 3-adrenoceptor agonist** במטופלות שלא חוו הטבה מספקת בתסמיני שלפ"י, או הסובלת מתופעות לוואי בלתי נסבלות כתוצאה מטיפול בתרופה אנטי-מוסקרינית.

#### **המלצה 7:**

גלאוקומה בזוית-צרה הינה התווית נגד לטיפול באנטי-מוסקרינים, אלא באישור רופא העיניים המטפל. רצוי להיזהר בשימוש באנטי-מוסקרינים במטופלות עם הפרעה בריקון הקיבה או היסטוריה של אצירת שתן.

#### **המלצה 8:**

מומלץ לטפל בעצירות וביובש בפה לפני ההחלטה לזנוח טיפול אנטי-מוסקריני יעיל. הטיפול יכול לכלול ניהול יציאות ושתיה, התאמת מינון התרופה או החלפתה בתרופה אנטי-מוסקרינית אחרת.

#### **המלצה 9:**

רצוי לנקוט זהירות במתן אנטי-מוסקרינים למטופלות הנוטלות תרופות בעלות תכונות אנטי-כולינרגיות ובמטופלות שבירות (**Frail**) עם שלפ"י.

#### **המלצה 10:**

הזרקת **OnabotulinumtoxinA (onaBoNT-A)** לשריר הדטרוזור יהיה טיפול קו שלישי בנשים עם שלפ"י עמידה לטיפול תרופתי. המועמדות תיבחרנה בהתאם לשיקול קליני לאחר הסבר מקיף על יתרונות הטיפול וחסרונותיו ועל המעקב הנדרש מהן.

#### **המלצה 11:**

ניתן להציע **Sacral nerve stimulation (SNS)** בנשים נבחרות עם שלפ"י עמידה לטיפול תרופתי.

## אבחנה והערכה קלינית:

### המלצה 1:

הערכה ראשונית של נשים עם שלפ"י תכלול אנמנזה של התסמינים והסימנים המאפיינים שלפ"י, בדיקה פיזיקלית מכוונת ובדיקת שתן "כללית"<sup>1</sup>.

### אנמנזה:

יש לתעד את תסמיני ההפרעה בפירוט, כולל משך הסימפטומים והשינוי מהמצב הבסיסי של המטופלת. יש ליזום שאלות על תסמיני תכיפות, דחיפות, דליפת שתן בדחיפות ונוקטוריה. כמו כן, יש לשאול על בעיות ריקון השלפוחית כגון היסוס, זרם שתן איטי או לא רציף, צורך בלחץ בטני על מנת להתרוקן והיסטוריה של אצירת שתן.

לצריכת הנוזלים ישנה השפעה מכרעת על תפקוד השלפוחית. לפיכך, יש לשאול את המטופלת אודות הרגלי השתיה שלה, כמות השתיה, וסוג השתיה, דוגמת קפאין ואלכוהול. כמו כן יש לשאול על מספר ההשתנות ביום ובלילה. מספר ההשתנות הנורמלי ביום משתנה במרבית בני האדם קיים צורך במתן שתן כל 3-4 שעות, ומספר ההשתנות בשעות היום עומד בממוצע על 6. במטופלות המתקשות להעריך את כמות הנוזלים שצרכו, או את מספר ההשתנות וכמות השתן, מומלץ להיעזר ביומן השתנה.

יש לברר נטילת תרופות העלולות לגרום לתסמינים הללו, בעיקר משתנים.

יש לברר מהי מידת השפעת תסמיני שלפ"י על איכות חייה של המטופלת. יש לברר האם המטופלת נמנעת מפעילות כלשהי, כגון נסיעות, פעילויות פנאי, כתוצאה מהתסמינים. יש לקבל היסטוריה רפואת מפורטת אודות מחלות רקע העלולות לגרום לתסמיני שלפ"י. מצבים אלו כוללים מחלות נירולוגיות (אירוע מוחי, בעיות חוט שדרה, טרשת נפוצה ועוד), מגבלות תנועה וניידות, סכרת לא מאוזנת, בעיה במתן צואה (אי שליטה או עצירות), כאב אגן כרוני, דלקות חוזרות בדרכי השתן, המטוריה גלויה, ניתוחים קודמים באגן, מחלות גידוליות באגן וקרינה לאגן.

יש לברר אם למטופלת יש תסמינים של צניחת איברי האגן.

במטופלות עם דליפת שתן הנובעת מדחיפות או עם סימפטומים בלתי נשלטים בגיל צעיר, יש להעלות את החשד למחלה נירולוגית. מטופלות הסובלות מהמצבים הנ"ל – יש להפנותן, בהתאם לסוג ההפרעה, למומחה בתחום, לצורך הערכה וטיפול.

### בדיקה גופנית:

בבדיקת המטופלת, יש להתרשם ממצבה הגופני הכללי, לצד התרשמות ממצבה הקוגניטיבי והתפקודי. רצוי לבצע בדיקה גופנית מכוונת. בבדיקת הבטן יש לשים לב לצלקות, בקעים, מסה בטנית, רגישות או מלאות על-חיקית. בבדיקת הגפיים יש לשים לב לבצקות, כביטוי לפיזור הנוזלים בגוף. יש לבצע בדיקה גינקולוגית ואם יש צורך, אף רקטלית, על מנת לשלול הפרעות ברצפת האגן כגון צניחה. בנשים לאחר הבלות, יש לבדוק נוכחות אטרופיה וגינלית.

יש לבדוק את העור באיזור הפרינאום לנוכחות פריחה או קילוף העור. יש להעריך את התחושה בפרינאום, טונוס פי הטבעת ואת היכולת לכווץ את שרירי רצפת האגן.

### בדיקת שתן:

בדיקת שתן לכללית חשובה בהערכה הראשונית. אין הכרח בתרבית שתן, אלא אם כן קיימים תסמיני דלקת, או אם ישנם ממצאים מחשידים בבדיקת השתן הכללית, כגון: לויקוציטוריה המטוריה או ניטריטים. במקרה של המטוריה שאינה קשורה לזיהום – יש להמשיך בירור ע"י מומחה.

### המלצה 2:

בחלק מהמטופלות, יש צורך בפרוצדורות אבחנתיות נוספות על מנת לבסס אבחנת שלפ"י, לשלול הפרעות נוספות, ולתכנן טיפול. הערכה זו יכולה לכלול (בהתאם לשיקול דעת קליני): תרבית שתן, הערכת שארית שתן לאחר השתנה (PVR), יומני השתנה, ושאלוני סימפטומים ואיכות חיים. אולטרסאונד כליות ודרכי שתן, אורודינמיקה, וציסטוסקופיה אינם דרושים בהערכה הראשונית של המטופלת. ציסטוסקופיה תיעשה ע"י רופאי נשים ו/ או אורולוגים שהוכשרו לכך.<sup>1</sup>

### תרבית שתן:

בדיקת שתן לכללית אינה אמינה בזיהוי זיהום בדרכי השתן כשריכוז החיידקים קטן מ 100,000 cfu/ml. בחלק מהמטופלות עם תסמינים אוריריים טורדניים, גם ללא עדות ברורה לזיהום, ניתן לבצע תרבית שתן על מנת לשלול בקטראוריה משמעותית קלינית.

### ציטולוגיה של השתן:

ציטולוגיה של השתן אינה מומלצת בהערכה הראשונית של נשים עם שלפ"י ללא המטוריה המגיבה לטיפול תרופתי.

### שארית שתן (PVR):

בדיקת שארית שתן אינה נדרשת בנשים המטופלות בטיפול קו ראשון או בנשים המטופלות בטיפול תרופתי שאין להן גורמי סיכון נוספים לאצירת שתן. היות וטיפול תרופתי בשלפ"י מעלה את הסיכון לאצירת שתן, בעיקר בנשים עם גורמי סיכון, יש לבדוק שארית שתן בנשים עם תסמינים חסימתיים, נשים לאחר ניתוחים לאי נקיטת שתן או צניחה, הפרעות נוירולוגיות, ריבוי תרופות, בעיקר בעלות השפעה אנטיכולינרגית, או במצבים אחרים על פי שיקול דעת קליני.

יש להדגיש שאצירת שתן במתן טיפול אנטי-מוסקריני חלה בשיעור נמוך של נשים, שככל הנראה סובלות מתפקוד ירוד של שריר הדטרזור שלא אובחן קודם לכן. בדיקת שארית שתן יכולה להיעשות באמצעות אולטרסאונד מיד לאחר השתנה. במידה ואין מכשיר זמין, ניתן לבצע קטטריזציה ישירה. בכל מטופלת עם טיפול אנטי-מוסקריני יש להיערך לבדיקת שארית שתן במידה ומופיעים סימפטומים חסימתיים. מאחר שקיימת חפיפה בין תסמיני בהתרוקנות

(voiding) ואצירת שתן (storage), יש לשקול בדיקת שארית שתן בנשים עם תסמינים חסימתיים טרם תחילת טיפול באנטי-מוסקריניים. יש לנקוט זהירות בשימוש באנטי-מוסקרינים בנשים עם שארית שתן משמעותית. מרבית המחקרים המבוקרים השתמשו בשארית שתן של 150-200 מ"ל כקריטריון פסילה לשימוש באנטי-מוסקרינים בנשים.

#### יומני השתנה:

יומן השתנה המתעד את צריכת הנוזלים והרגלי ההשתנה עשוי להיות שימושי בנשים, בעיקר בכאלה המתקשות לתאר את הרגלי השתיה וההשתנה שלהן. יומן השתנה שימושי גם לתיעוד תסמינים בסיסיים לפני תחילת טיפול, על מנת להעריך את הצלחתו. על המטופלת לתעד כל השתנה וכל אירוע דליפת שתן והנסיבות הכרוכות בדליפה. דירוג דרגת הדחיפות בכל מקרה דליפה יכול גם להיות לעזר. מדידת כמות השתן והשתיה יכולה לתת הערכה של הקיבולת הפונקציונאלית של השלפוחית ושל צריכת הנוזלים היומית. מדידות אלו קשות יותר למטופלות, ולרוב ניתן להסתפק ב-24-48 שעות תיעוד. ליומן השתנה ערך רב בתכנון טיפול. מספר ההשתנות היומי משמש בסיס לתכנון אימון שלפוחית שתן במסגרת טיפול התנהגותי ולניטור ההתקדמות של המטופלת בתכנית. ניטור עצמי שכזה, מגביר את המוטיבציה של המטופלת ואת ההיענות שלה לטיפול.

#### שאלוני סימפטומים ואיכות חיים:

שימוש בשאלונים מתוקפים אודות סימפטומים ואיכות חיים הנוגעים לשלפוחית השתן והרגלי ההשתנה משמש לאומדן של חומרת הסימפטומים ומידת הפגיעה באיכות החיים בעיקר לפני טיפול, על מנת להעריך את התגובה לטיפול.

#### בדיקות עזר נוספות:

ואולטרסאונד כליות ודרכי השתן, אורודינמיקה, וציסטוסקופיה אינן בדיקות מומלצות בהערכה הראשונית של נשים עם שלפ"י. במקרים מורכבים, או בנשים עם שלפ"י עמידה לטיפול, הצורך בבדיקות נוספות בהתאם לשיקול דעת קליני. בכל מטופלת עם המטוריה, חשד לגוף זר, או ממצא חשוד בהדמיה יש לבצע ציסטוסקופיה אבחנתית. בנשים שאינן מגיבות לטיפול בשלפ"י, יש לשקול ביצוע ציסטוסקופיה על פי גורמי הסיכון. ציסטוסקופיה תיעשה ע"י רופאי נשים ו/ או אורולוגים שהוכשרו לכך.

### המלצה 3:

שלפ"י אינה מחלה אלא אוסף תסמינים שאינו מסכן חיים, המפריעים לאיכות חיי האישה. לאחר ההערכה הראשונית, רצוי לדון עם המטופלת אודות הפעילות התקינה של שלפוחית השתן, על הידוע על שלפ"י, על הצורך בטיפול, על החלופות הטיפוליות, על יתרונותיהן וחסרונותיהן. רצוי להסביר כי על מנת להגיע לשליטה טובה בתסמיני הבעיה, יש לעיתים צורך בניסוי מספר אפשרויות טיפוליות.<sup>1</sup>

מטרתו של הטיפול בשלפ"י היא לשפר את איכות חייה של המטופלת. במטופלות שאינן יכולות להשיג הטבה באיכות החיים כתוצאה מהטיפול, יש לשקול הימנעות מטיפול. שלפ"י היא מצב שלעיתים נלווה לבעיות אחרות כגון ירידה קוגניטיבית או קשיי ניווד. במטופלות שברורות עם מגבלת תנועה, אי נקיטת שתן עלולה להגביר את הסיכון לנפילות בדרך לבית השימוש. יש על כן לשקול את היתרונות והחסרונות של טיפול בשלפ"י עם המטופלת והמטפלים בה.

לפני תחילת טיפול, יש לתת למטופלות הסבר על תפקוד שלפוחית השתן, כולל תכיפות ההשתנה והרגלי יציאות. הסבר של הנורמה עשוי לסייע למטופלת להבין היכן התסמינים שלה עומדים ביחס למצב התקין, ומה ניתן לשפר. הסבר הולם, מעצים את המטופלת ומאפשר לה לקחת חלק פעיל בטיפול. זהו מרכיב יסודי בטיפול המבוסס על שינויים התנהגותיים. על המטופלת להבין שהרגלי השתנה ניתנים לשליטה, ושהבנה והתגייסות עצמית לטיפול הנן מרכיבי מפתח בהצלחתו. יש ליידע את המטופלת ששלפ"י הינה מצב משתנה וכרוני הדורש טיפול לאורך זמן ועשוי להשפיע משמעותית על איכות החיים. יש להדגיש שאין טיפול אפקטיבי אחד בבעיה. הצלחת הטיפול תלויה בהצבת מטרות ריאליות לטיפול והבנת המחיר של החלופות הטיפוליות השונות. בהקשר זה יש להדגיש שהציפיות צריכות להיות לא רק מהטיפול, אלא גם מהמטופלת עצמה כמשתתפת אקטיבית בתהליך. השתתפות כזאת מגבירה מוטיבציה והתמדה בטיפול ומעלה את שביעות רצון המטופלת מהטיפול.

מרבית הטיפולים יכולים לשפר את מצבה של המטופלת, אך לא להעלים לחלוטין את התסמינים. יש להדגיש זאת, לצד ההבנה שהטיפול ההתנהגותי מביא לתוצאות בהדרגה ובאופן לא רציף עם ימים טובים יותר או פחות טובים ושההתמדה בשינויי ההתנהגות צריכה להיות לאורך זמן. למטופלת צריכה להיות יכולת החלטה לגבי הטיפול. יש לכבד החלטה של המטופלת על אי טיפול או על הפסקתו. להפסקת הטיפול, אין בד"כ סיכון בריאותי ולא השפעה על יעילות טיפול עתידי בבעיה.

### **הטיפול בשלפ"י:**

#### **טיפול קו ראשון: טיפולים התנהגותיים.**

טיפולים התנהגותיים - מטרתם להוביל שינוי בהתנהגות המטופלת שסייע בשיפור תסמיני שלפ"י או בהתמודדות עם הבעיה.

#### **המלצה 4:**

רצוי להציע טיפולים התנהגותיים כטיפול קו ראשון לכל המטופלות עם שלפ"י. בנשים בגיל המעבר הסובלות מאטרופיה וגינלית (GSM), ניתן להוסיף טיפול באסטרוגן וגינלי. ניתן

לשלב טיפולים התנהגותיים עם טיפול תרופתי.<sup>1,9,10</sup>



טיפולים התנהגותיים מוצעים כטיפול קו ראשון היות והם יעילים כמו הטיפול התרופתי ובשל היותם מורכבים ממספר שיטות הניתנים להתאמה למטופלת האינדיבידואלית. מרביתם אינם חודרניים ובניגוד לטיפול התרופתי אינם קשורים בתופעות לוואי או סיבוכים. הם דורשים זמן והשתדלות מצד הצוות המטפל ושיתוף פעולה פעיל מצד המטופלת וסביבתה.

הטיפולים ההתנהגותיים השונים כוללים:

1. ניטור עצמי באמצעות יומן השתנה, השתנה יזומה, דחיית השתנה והקפדה על השתנה כפולה.
2. שינוי מאזן נוזלים, הפחתת משקאות משתנים דוגמת קפאין ואלכוהול, שינויים תזונתיים (הימנעות ממצונות מגרים לשלפוחית), טיפול בעצירות והפחתת משקל.
3. אימון ותרגול שרירי רצפת האגן, חסימת פתח השופכה ודחיית תחושת הדחיפות באמצעות כיווץ והרפיה של שרירי רצפת האגן, פיתוח שליטה מודעת על תחושת הדחיפות, תרגול השתנה במנגנון נכון, ביופידבק ואלקטרו-סטימולציה של שרירי רצפת האגן. תרגול שרירי רצפת האגן הוכח כמשפר תסמיני דחיפות ודליפת שתן במרבית הנשים. טיפולים אילו ניתנים על ידי פיזיותרפיסטיות או אחיות שעברו השתלמות ברצפת האגן.

בנשים בגיל המעבר הסובלות מאטרופיה וגינלית (GSM) ניתן להציע טיפול באסטרוגן וגינלי בשילוב עם טיפול התנהגותי כטיפול קו ראשון. בשנים האחרונות מצטברות עדויות להשפעה המיטיבה הן אובייקטיבית והן סובייקטיבית של טיפול באסטרוגן מקומי על שיפור בתסמיני שלפ"י.

מחקרים מראים כי שימוש משולב בטיפול התנהגותי ותרופתי משפר תכיפות, נפח השתנה, דליפת שתן וחרדה מהתסמינים. במצבים בהם אחד הטיפולים אינו מביא לשיפור מספק, תוספת הטיפול השני מעלה את היעילות.

### **טיפול קו שני – טיפול תרופתי.**

#### **המלצה 5:**

רצוי להציע טיפול בתרופות אנטי-מוסקריניות או  $\beta 3$ -adrenoceptor agonists במטופלת עם שלפ"י כקו טיפולי שני.<sup>1,11-13</sup>

הטיפול התרופתי בשלפ"י מתבסס על חוסמי קולטנים מוסקריניים לאצטיל-כולין ועל אגוניסטים לרצפטור בטא 3-אדרנרגי בשלפוחית. (רשימת התרופות הקיימת בארץ בעת פרסום נייר העמדה מופיעה כנספח בסוף נייר העמדה).

#### **תרופות אנטימוסקריניות:**

הטיפולים התרופתיים יכולים להפחית את התסמינים של שלפ"י. עם זאת, הטיפול האנטימוסקריני עלול לגרום לתופעות לוואי שאינן מסכנות חיים אולם עלולות לפגוע באיכות

החיים (העלולות לגרום לירידה בהיענות לטיפול ולהפסקתו), כגון: יובש בפה (20-40%), עצירות (7-9%) עקצוץ בעיניים, טשטוש ראייה, אצירת שתן ולעיתים רחוקות תופעה מסכנת חיים כגון הפרעת בקצב הלב. מרבית התכשירים האנטימוסקרינים המשווקים בישראל הינם בשחרור מושהה, עם הפחתה בתופעות הלוואי של יובש בפה. בנוסף לתצורות הפומיות, קיימת גם דרך מתן מלעורית, כג'ל למריחה או כמדבקה (patch). תצורות אלו נמצאו יעילות כמו טיפול פומי עם שיעור מופחת של יובש בפה. כיום לא משווקות תרופות אלו בישראל.

סקירת ספרות נרחבת כשכללה גם מחקרים רנדומליים אשר בחנו את היעילות של תרופות אנטימוסקריניות השונות לטיפול בשלפ"י לא מצאה הבדל ביעילות הטיפול של תרופה אחת לעומת האחרות. לאור ממצאים אלו כיום, לא ניתן להמליץ על תרופה ספציפית כטיפול הראשון מבין כל הטיפולים התרופתיים. לפי כך, בחירת התרופה מתבצעת על פי ניסיון של טיפול קודם, תופעות לוואי וטיפול תרופתי אחר. יעילות הטיפול התרופתי טובה יותר במטופלות שסובלות מחומרה משמעותית יותר של תסמיני דליפת שתן הנובעת מדחיפות. עם זאת לא נמצא קשר בין חומרת תסמיני נוקטוריה ודחיפות למידת השיפור בתסמינים בעקבות טיפול תרופתי.

#### $\beta_3$ -adrenoceptor agonists

תרופה חדשה יחסית בארץ הינה Mirabegron שהיא אגוניסטית לרצפטור  $\beta_3$  הנפוץ בשלפוחית. המינון המומלץ לטיפול הינו 50 מ"ג ביום. יעילותו של תכשיר זה הוכחה במספר מחקרים מבוקרים אקראיים כפולי סמיות בהשוואה לפלצבו, בתסמיני דליפת שתן בדחיפות, דחיפות במתן שתן ושיפור באיכות החיים.

בהשוואה בין מירבגרון ל- tolterodine לא נמצא הבדל ביעילות התרופות. עם זאת, מירבגרון גורם לפחות יובש בפה בהשוואה לתרופות אנטימוסקריניות. לפיכך, בנשים הסובלות מיובש משמעותי בפה בעקבות טיפול בתרופות אנטימוסקריניות, ניתן להמליץ על טיפול במירבגרון.

אין מידע באשר לבטיחות השימוש במירבגרון במטופלת עם גלאוקומה, ירידה קוגניטיבית או יל"ד לא מאוזן. על כן יש לנקוט זהירות בבואנו להציע טיפול תרופתי במירבגרון בקבוצת מטופלות אלו.

#### **המלצה 6:**

ניתן לשנות מינון או להחליף את התרופה בתרופה אחרת מקבוצת האנטי-מוסקרינים או ב- $\beta_3$ -adrenoceptor agonist במטופלות שלא חוו הטבה מספקת בתסמיני שלפ"י, או הסובלת מתופעות לוואי בלתי נסבלות כתוצאה מטיפול בתרופה אנטי-מוסקרינית.<sup>1,13,14</sup>

מטופלות שאינן מגיבות היטב לטיפול בתרופה אנטיכולינרגית אחת, או כאלה המגיבות בתופעות לוואי קשות, עשויות להגיב טוב יותר ע"י שינוי מינון או החלפה לתרופה אנטיכולינרגית אחרת. לנשים הסובלות מתופעות לוואי קשות של אנטיכולינרגיים, ניתן להציע  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist לאור יעילותו שנמצאה דומה לזו של האנטיכולינרגיים, עם פחות תופעות לוואי. לא קיימת ספרות מבוקרת בה נבדקו שילובים של תרופות אנטיכולינרגית שונות זו עם זו, או שילוב של אנטיכולינרגים עם  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist בנשים עם שלפ"י. עם זאת, יש מקום לשיקול קליני בשילוב תרופות במקרים עמידים לטיפול.

### **המלצה 7:**

*גלאוקומה בזוית-צרה הינה התווית נגד לטיפול באנטי-מוסקרינים, אלא באישור רופא העיניים המטפל. רצוי להיזהר בשימוש באנטי-מוסקרינים במטופלות עם הפרעה בריקון הקיבה או היסטוריה של אצירת שתן.<sup>1</sup>*

גלאוקומה בזוית צרה עלולה להחמיר עקב טיפול באנטי-מוסקרינים ולכן אין להשתמש בהם אלא באישור מפורש של רופא העיניים המטפל. בעיות ריקון הקיבה אף הן עלולות להחמיר בטיפול זה ולכן יש להיוועץ בגסטרואנטרולוג בטרם שוקלים טיפול זה במטופלות אלו, ובכל מקרה לשיקול את הסיכון להחמרה אל מול התועלת הצפויה מהטיפול. במידה ולמטופלת יש היסטוריה של אצירת שתן, או שהינה בסיכון לכך, יש להיוועץ במומחים באורולוגיה או באורוגינקולוגיה. מומלץ למדוד שארית שתן במטופלות אלו טרם הטיפול, ובמהלכו. קיימת התווית נגד לטיפול באנטי-מוסקרינים במטופלות הנוטלות כלוריד האשלגן (Potassium chloride) בתצורה פומית מוצקה, מחשש שאיטיות הפינוי מהקיבה, המושרית על ידי האנטי-מוסקרינים, תגרום לעליה בספיגת כלוריד-האשלגן. במטופלות אלו ניתן לשיקול החלפת תכשיר כלוריד-האשלגן בתכשיר בלתי מוצק ולתת אנטי-מוסקריניים תוך זהירות. יש לזכור שטיפול בשלפ"י נועד לשפר את איכות החיים, ובשום אופן לא לסכנם.

### **המלצה 8:**

*מומלץ לטפל בעצירות וביובש בפה לפני ההחלטה לזנוח טיפול אנטי-מוסקריני יעיל. הטיפול יכול לכלול ניהול יציאות ושתייה, התאמת מינון התרופה או החלפתה בתרופה אנטי-מוסקרינית אחרת.<sup>1,15</sup>*

אחת המגבלות העיקריות בטיפול אנטי-מוסקריני היא שמרבית המטופלות מפסיקות את הטיפול לאחר מספר שבועות או חודשים, לרוב בשל תופעות לוואי. אחת הדרכים להתמודד עם תופעות הלוואי היא לאמץ גישה פרו-אקטיבית של ניטור וטיפול בתופעות הלוואי. עוד טרם הטיפול, יש ליידע את המטופלת בתופעות הלוואי השכיחות. בהתמודדות עם עצירות, יש לעודד מטופלות לצרוך סיבים תזונתיים, לצרוך יותר נוזלים, לבצע פעילות גופנית סדירה

ולנהל יציאות סדירות. בהתמודדות עם יובש בפה, ניתן להציע חומרי סיכה פומיים, הימנעות משטיפת פה המכילה אלכוהול, לגימות קטנות של מים, מציצת סוכריות ללא-סוכר או גומי-לעיסה ללא סוכר. ניתן לנסות להוריד את מינון התרופה האנטי-מוסקרינית באופן שהתועלת תישמר ותהיה ירידה בתופעות הלוואי. במטופלות קשישות, בהן המטבוליזם של התרופות אינו צפוי, מומלץ להתחיל טיפול במינון המינימלי, ולהעלותו בהדרגה על פי התסמינים ותופעות הלוואי. ניתן גם לנסות להחליף תכשיר אנטי-מוסקריני לכזה שתופעותיו נסבלות יותר על ידי המטופלת.

### **המלצה 9:**

**רצוי לנקוט זהירות במתן אנטי-מוסקרינים למטופלות הנוטלות תרופות בעלות תכונות אנטי-כולינרגיות ובמטופלות שבירות (Frail) עם שלפי<sup>1,16</sup>.**

שימוש בו-זמנית בתרופות בעלות פעילות אנטי-כולינרגית, עלול להגביר את תופעות הלוואי של תרופות אנטי-מוסקריניות הניתנות לנשים עם שלפי. תרופות אלו כוללות Tricyclic antidepressants, תרופות אנטי-פרקינסוניות ותרופות למחלת אלצהיימר, כגון: Rivastigmine, Galantamine, Biperiden HCl, Benzotropine ו- Trihexyphenidyl HCl. חלק מהתרופות לטיפול בבחילה, וכאלה בעלות תכונות דמויות אטרופין כגון Trimethaphan, Methscopolamine bromide, lpratropium, עלולות גם הן להגביר תופעות לוואי אנטי-כולינרגיות. יש לנקוט זהירות גם בנשים המטופלות במעכבי אצטיל-כולין-אסטראז, כדוגמת Donepezil. רשימת תרופות זאת אינה שלמה. בכל מקרה יש להיות ערים לתרופות אותן נוטלת המטופלת וכן לסיכונים ולתופעות הלוואי של התרופות האנטי-כולינרגיות.

מטופלת שבירה (Frail patient) מוגדרת ככזאת הסובלת ממגבלת ניוד (דורשת עזרה בהליכה, קושי ביציבה, קושי בקימה משיבה לעמידה), מאבדן משקל ומחולשה, ללא סיבה רפואית ברורה, והיא עלולה לסבול מחסר קוגניטיבי.

במטופלות הללו, לטיפול תרופתי בשלפי עלולה להיות תגובה קלינית מוגבלת מחד, ומאידך תופעות לוואי משמעותיות. יש להתחיל את הטיפול במינון המינימלי האפשרי ולהעלותו בהדרגה ותוך ניטור האיזון בין היעילות הקלינית לתופעות הלוואי.

ירידה קוגניטיבית, בעיקר הפרעת זיכרון, דווחה במטופלות באנטי-מוסקרינים, וקשישות חשופות לסיכון זה בשכיחות בגבוהה יותר. מאחר ולעיתים לא קיימת אצל המטופלות תובנה באשר לירידה קוגניטיבית, יש לגלות ערנות לשינויים כאלו. יתר על כן, ריבוי תרופות היא תופעה שכיחה בחולות שבירות, מצב זה מעלה את שכיחות תופעות הלוואי מתרופות אנטיכולינרגיות, כולל ההפרעות הקוגניטיביות.

אין בנמצא ספרות מספקת על טיפול ב  $\beta_3$ -adrenoceptor agonists במטופלות שבירות, במטופלות עם מחלות רקע רבות, או בכאלה עם ריבוי תרופות. יש להתייחס לכך כששוקלים

מתן תרופה זאת, ולשקול את היתרונות הצפויים אל מול תופעות הלוואי הצפויות והבלתי ידועות.

בנשים שבירות עם תופעות לוואי קשות מטיפול תרופתי, טיפול התנהגותי והקפדה על הרגלי השתנה, עשויים לשפר את איכות החיים.

### **טיפול קו שלישי:**

בנשים בהן טיפול תרופתי לא צלח עקב היעדר תגובה מספקת או אי סבילות לתרופות, ניתן להציע טיפולי קו שלישי. פעולות אלו ייעשו ע"י רופאי נשים או אורולוגים עם הכשרה באורוגינקולוגיה או באורולוגית נשים.

### **הזרקת OnabotulinumtoxinA (onaBoNT-A):**

#### **המלצה 10:**

הזרקת **OnabotulinumtoxinA (onaBoNT-A)** לשריר הדטרזור יהיה טיפול קו שלישי בנשים עם שלפ"י עמידה לטיפול תרופתי. המועמדות תיבחרנה בהתאם לשיקול קליני לאחר הסבר מקיף על יתרונות הטיפול וחסרונותיו ועל המעקב הנדרש מהן.<sup>17-20</sup>

הזרקת Onabotulinumtoxin A לשריר הדטרזור מהווה קו טיפול שלישי בנשים עם שלפ"י. טיפול בהזרקת Onabotulinumtoxin A בהשוואה לפלצבו, הפחית באופן משמעותי תסמיני שלפ"י בפרמטרים סובייקטיביים ואובייקטיביים ונמצא כמשפר איכות חיים. השיפור הממוצע בתסמינים הוא כ- 70%. האפקט המקסימלי מתקבל לאחר 4-6 שבועות מההזרקה, ופוחת לכ- 50% לאחר כ- 6-7 חודשים, וממשיך לרדת עם הזמן. ניתן לתת מנה נוספת כל 6-12 שבועות. בהשוואה לטיפול אנטי מוסקריני, היעילות בתקופת הטיפול זהה, אך בתום הטיפול, השפעת הזרקת בוטוקס נמשכת עוד מס' שבועות בעוד שהשפעת הטיפול התרופתי פוחתת מידי.

על פי הנחיות FDA המינן המקובל להזרקה הוא 100U. מינון זה גורם לשיפור סימפטומטי משמעותי וכרוך בפחות תופעות לוואי בהשוואה למינונים אחרים. על פי שיקול דעת קליני ניתן לתת מינון גבוה יותר במקרים נבחרים.

רופא נשים או אורולוג שעברו הכשרה בטכניקות הזרקה לשלפוחית השתן מאושרים לביצוע פעולה זו.

ההזרקה מבוצעת אל תוך שריר הדטרזור ב- 15-20 נקודות ע"י החדרת מחט דרך ציסטוסקופ גמיש או קשיח. לא נמצא כל הבדל משמעותי ביעילות ובתופעות הלוואי על פי עומק ההזרקה (תת אפיתליאלית לעומת תוך שרירית) ומיקום הזרקה שונה בשלפוחית. תופעות לוואי: אצירת שתן (נפח שתן שארית 150-200 מ"ל) נמצאה ב-26-43% מהמטופלות, כאשר ברבע ממקרי אצירת השתן, המטופלות נדרשו לצנתור עצמי. ברוב

הנשים התופעה חלפה לאחר 9-12 שבועות. דלקות בדרכי שתן דווח ב- 7% מהמטופלות, כאב על חיקי והמטוריה חולפת ב-18%, חולשה כללית ב- 10%, ויובש בפה ב- 20%. התוויות נגד לטיפול: רגישות לחומר, חולים הסובלים מנוירופתיה פריפרית מוטורית (AML) או מהפרעות עצב-שריר, כדוגמת - מיאסטניה גרביס.

### **המלצה 11:**

**ניתן להציע Sacral nerve stimulation (SNS) בנשים נבחרות עם שלפ"י עמידה לטיפול תרופתי.<sup>1,21</sup>**

### **נירומודולציה של שלפוחית השתן:**

נירומודולציה של שלפוחית השתן הינה קו טיפול שלישי ומתאימה לקבוצת מטופלות המסוגלות לשתף פעולה לאורך זמן עם הצוות המטפל. קיימים שני סוגי טיפול: Percutaneous Tibial Nerve Stimulation - PTNS גירוי עצבי שטחי על ידי גירוי חיצוני' וגירוי סקראלי Sacral nerve stimulation - SNS שמבוצע על ידי השתלה קבועה של אלקטרודה וקוצב.

### **Sacral Nerve Stimulation-SNS:**

הטיפול בנירומודולציה סקראלית כולל השתלת אלקטרודה וקוצב המפעילים גירוי חשמלי על שורשי העצבים הסקראליים באופן ממושך. לרוב הפעולה מבוצעת בשני שלבים. בשלב הראשון מושתלת אלקטרודה המחוברת לקוצב זמני חיצוני. במידה וחל שיפור של לפחות 50% מתסמיני שלפ"י, מבצעים השתלת קוצב קבוע. שיעור ההצלחה של SNS הינו כ- 70%.

סיבוכי הטיפול העיקריים הם: כאב במקום הקוצב (20%-3), כאב במקום האלקטרודה (5-19%), תזוזה של האלקטרודה (2-9%), גירוי או זיהום מקומי (2-14%), צורך בתיקון ניתוחי (6-40%).

המטופלות חייבות להבין את שיתוף הפעולה הנדרש עם המטפל לאורך זמן ואת היכולת לתפעל את השלט-רחוק בכדי למקסם את השפעת הטיפול. כמו כן עלולה להיות מגבלה בביצוע MRI אגני בנשים עם קוצב קבוע. בעבודה פרוספקטיבית רנדומלית שהשוותה בין מתן בוטוקס ל- SNS לא נמצא הבדל קליני משמעותי בין השניים ולא היה כל הבדל מבחינת סיבוכים, למעט יותר UTI בקבוצת הבוטוקס.

### **Percutaneous Tibial Nerve Stimulation – PTNS:**

הפעולה כוללת גירוי עצבי של ה- Tibial Nerve במטרה ליצור מודולציה עצבית באגן. הטיפול כולל חיבור אלקטרודה חיצונית באיזור הקרסול, במשך 30 דקות. תדירות ביצוע הפעולה - אחת לשבוע למשך 12 שבועות. ברוב המקרים נדרשים טיפולים נוספים בכדי

לשמר את התגובה. תופעות הלוואי מינימליות. שיעור ההצלחה האובייקטיבית  
והסובייקטיבית הינו כ-60%.

**נספח: תרופות לטיפול בשלפ"י הנמצאות בשימוש בישראל.**

שם מסחרי	מרכיב פעיל	קבוצה	מינון	חברה מייצרת	מפיץ בארץ
Detrusitol	Tolterodine tartrate	אנטי-מוסקרינים	4 / 2 מ"ג	Pfizer, Italy	פיזר פרמצבטיקה, ישראל
Tolterodine ER	Tolterodine tartrate	אנטי-מוסקרינים	4 / 2 מ"ג	טבע פרמצבטיקה, ישראל	טבע פרמצבטיקה, ישראל
Lyrinel	Oxybutynin chloride	אנטי-מוסקרינים	10 / 5 מ"ג	ג'נסן סילג, איטליה	J-Health Care
Novitropan	Oxybutynin chloride	אנטי-מוסקרינים	5 מ"ג	כצט, ישראל	כצט, ישראל
Spasmex	Trospium chloride	אנטי-מוסקרינים	30 / 15 מ"ג	Dr. R. Pflieger, Germany	Tech-O-Pharm, Libra, ישראל
Spasmo-Lyt	Trospium chloride	אנטי-מוסקרינים	20 מ"ג	Madaus, Germany	מגאפארם, ישראל
Toviaz	Fesoterodine fumarate	אנטי-מוסקרינים	8 / 4 מ"ג	Pfizer, Italy	פיזר פרמצבטיקה, ישראל
Solifenacin Teva	Solifenacin succinate	אנטי-מוסקרינים	10 / 5 מ"ג	טבע פרמצבטיקה, ישראל	טבע פרמצבטיקה, ישראל
Solifenacin Trima	Solifenacin succinate	אנטי-מוסקרינים	10 / 5 מ"ג	טרימה פרמצבטיקה, ישראל	טרימה פרמצבטיקה, ישראל
Vesicare	Solifenacin succinate	אנטי-מוסקרינים	10 / 5 מ"ג	AstellasPharma, The Netherlands	ASTELLAS PHARMA INTERNATIONAL B.V.
Betmiga	Mirabegron	בטא-3 אדרנרגי	50 / 25 מ"ג	Astellas Pharma, The Netherlands	ASTELLAS PHARMA INTERNATIONAL B.V.

המידע מתוך אתר [http://medic.co.il/drug\\_class/renal-and-bladder-disorders](http://medic.co.il/drug_class/renal-and-bladder-disorders)



## **References:**

1. Gormley EA, Lightner DJ, Faraday M, Vasavada SP, American Urological A, Society of Urodynamics FPM. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment. J Urol 2015;193:1572-80.
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. Urology 2003;61:37-49.
3. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. Neurourol Urodyn 2010;29:4-20.
4. Schwantes U, Grosse J, Wiedemann A. Refractory overactive bladder: a common problem? Int Urogynecol J 2015;26:1407-14.
5. Arnold J, McLeod N, Thani-Gasalam R, Rashid P. Overactive bladder syndrome - management and treatment options. Aust Fam Physician 2012;41:878-83.
6. Takahashi S, Takei M, Nishizawa O, et al. Clinical Guideline for Female Lower Urinary Tract Symptoms. Low Urin Tract Symptoms 2016;8:5-29.
7. EAU Guidelines Urinary Incontinence. 2016.  
<http://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence/>.
8. NICE Clinical guideline [CG171]. Urinary incontinence in women: management .November 2015.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg171/chapter/1-recommendations>
9. Tzur T, Yohai D, Weintraub AY. The role of local estrogen therapy in the management of pelvic floor disorders. Climacteric 2016;19:162-71.
10. Geoffrion R, Society of O, Gynaecologists of C. Treatments for overactive bladder: focus on pharmacotherapy. J Obstet Gynaecol Can 2012;34:1092-101.
11. Burgio KL, Locher JL, Goode PS, et al. Behavioral vs drug treatment for urge urinary incontinence in older women: a randomized controlled trial. JAMA 1998;280:1995-2000.

12. Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, et al. Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the beta3-adrenoceptor agonist mirabegron, 50 mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int* 2014;113:951-60.
13. Nitti VW, Khullar V, van Kerrebroeck P, et al. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a prespecified pooled efficacy analysis and pooled safety analysis of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies. *Int J Clin Pract* 2013;67:619-32.
14. Wyndaele JJ, Goldfischer ER, Morrow JD, et al. Effects of flexible-dose fesoterodine on overactive bladder symptoms and treatment satisfaction: an open-label study. *Int J Clin Pract* 2009;63:560-7.
15. Benner JS, Nichol MB, Rovner ES, et al. Patient-reported reasons for discontinuing overactive bladder medication. *BJU Int* 2010;105:1276-82.
16. Tsao JW, Heilman KM. Transient memory impairment and hallucinations associated with tolterodine use. *N Engl J Med* 2003;349:2274-5.
17. Chermansky CJ, Chancellor MB. Use of Botulinum Toxin in Urologic Diseases. *Urology* 2016;91:21-32.
18. FDA approves Botox to treat overactive bladder. 2013.  
<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm336101.htm>
19. Visco AG, Brubaker L, Richter HE, et al. Anticholinergic therapy vs. onabotulinumtoxinA for urgency urinary incontinence. *N Engl J Med* 2012;367:1803-13.
20. Bauer RM, Gratzke C, Roosen A, et al. Patient-reported side effects of intradetrusor botulinum toxin type a for idiopathic overactive bladder syndrome. *Urol Int* 2011;86:68-72.
21. Amundsen CL, Richter HE, Menefee SA, et al. OnabotulinumtoxinA vs Sacral Neuromodulation on Refractory Urgency Urinary Incontinence in Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316:1366-74.

**הוכן ע"י ועד החברה לאורוגינקולוגיה: דר' דוד שויקי, דר' עדי וינטראוב, דר' רויטל ארבל, פרופ' ליאור לבנשטיין, דר' שרית ברק, דר' גיל לוי, דר' שמעון גינת**

