

מחקר אקראי המשווה בין שיקום ובין טיפול תרופתי לטיפול בדליפת שתן בדחיפות: מעקב בן שנה

רחל כפרי, דניאל דויטשר, ג'פרי שיימס, ג'ייקוב גולומב ויצחק מלצר

ר. כפרי, י. מלצר - המחלקה לפיזיותרפיה, המעבדה על שם שוורץ לניתוח תנועה ולשיקום, המחלקה לפיזיותרפיה, בית הספר לבריאות הציבור ורפואה קהילתית על שם רקנאטי, הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן גוריון בנגב, ת"ד 653, באר שבע 84105, ישראל.
ד. דויטשר - מחקר ופיתוח, השירות הפיזיותרפי, מכבי שירותי בריאות, תל אביב, ישראל.
ר. כפרי ג' - שמש - המרכז לפיזיותרפיה ולשיקום יום, מכבי שירותי בריאות, "רמות", ראשון לציון, ישראל.
ג' - גולומב - המחלקה לאורולוגיה, המרכז הרפואי שיבא, תל השומר, ישראל.

מקור:

Kafri R, Deutscher D, Shames J, Golomb J, Melzer I. Randomized trial of a comparison of rehabilitation or drug therapy for urgency urinary incontinence: 1-year follow-up. Int Urogynecol J. 2012;24:1181-9.

הערה: המאמר נרכש מההוצאה לאור, Springer, בעלת זכויות היוצרים, ואישור לתרגום המאמר התקבל בתאריך 23.6.2013. האישור נמצא במערכת כתב העת.

תקציר

הקדמה והשערה: מטרת המחקר היתה להשוות יעילות טיפולית לטווח ארוך של אימון שלפוחית, תרגול שרירי רצפת אגן, שיקום משולב של רצפת אגן וטיפול תרופתי במטופלות עם דליפת שתן בדחיפות (דש"ד).

שיטות: מחקר אקראי עיוור ורב מרכזי השווה יעילות בין הטיפולים: אימון שלפוחית, תרגול שרירי רצפת אגן, שיקום משולב של רצפת אגן וטיפול תרופתי בערכי הבסיס, ובנקודות מעקב לאחר שלושה חודשים ולאחר שנים עשר חודשים. התוצאים העיקריים כללו מספר הטלות שתן ב-24 שעות, מספר אירועי דש"ד בשבוע, איכות החיים בהקשר לדליפת שתן, מדד אורוגניקולוגי אנלוגי ויזואלי, ודיווח עצמי על תפקוד ומוגבלות.

תוצאות: נמצא שיפור משמעותי בכל קבוצות הטיפול לאחר שלושה חודשים ושנים עשר חודשים בתדירות הטלות השתן, באירועי דש"ד, באיכות החיים בהקשר לדליפת שתן, ובמספר הפידים ליום. רק בשיקום משולב של רצפת אגן נמדדה ירידה משמעותית של 4 הטלות שתן ב-24 שעות כמו גם עלייה משמעותית בדיווח עצמי על תפקוד.

מסקנות: המחקר הדגים את היתרונות ארוכי הטווח של טיפול תרופתי, אימון שלפוחית, תרגול שרירי רצפת אגן ושיקום משולב של רצפת אגן בטיפול בדש"ד וקבע יתרון קל לטיפול בשיקום משולב של רצפת אגן.

מילות מפתח: אימון שלפוחית; טיפול תרופתי; יעילות לטווח ארוך; שיקום רצפת אגן; תרגול שרירי רצפת אגן; דליפת שתן בדחיפות

הקדמה

דליפת שתן בדחיפות (דש"ד) מוגדרת כתלונה על אובדן שתן בלתי רצוני הקשור לדחיפות.¹ נשים עם דש"ד נוטות לסבול מירידה באיכות החיים יותר מאלו הסובלות מדליפת שתן במאמץ מפני שהדליפה בלתי צפויה, פתאומית, ולעיתים קרובות בנפח גדול. לדש"ד קשר חזק יותר לירידה באיכות החיים ולדיכאון, לאיכות שינה ירודה, לפגיעה בתפקוד המיני ולפריון עבודה נמוך בהשוואה לקבוצת הביקורת.² שכחות דש"ד עולה עם הגיל³ ובקבוצת הגיל הגריאטרית היא מקושרת לעלייה בבידוד החברתי, להתדרדרות בתפקוד, לסכנת נפילה ולמעבר למוסדות לטיפול ממושך.⁴

הושקעו מאמצים רבים בניסיון למצוא טיפול ארוך טווח מיטבי לדש"ד שיפחית את התסמינים ויפחית למינימום את מספר תופעות הלוואי. לאימון שלפוחית ולטיפול תרופתי תוצאות טובות יותר מאשר חוסר טיפול או טיפול בפלסבו בדש"ד.^{5,6} לנשים עם דש"ד ממליצים על טיפול קו ראשון של אימון שלפוחית למשך שישה שבועות לפחות, וטיפול רפואי מומלץ אם אימון השלפוחית לא היה יעיל.⁷ כיוון רצוני של שרירי רצפת האגן מסייע לשליטה בדחיפות ובדש"ד והתכווצות הדטרוסור מפחיתה את דחיפות הטלת השתן.⁸ מחקרים קודמים גילו שאין הבדלים בתוצאות בין פרוטוקולים שונים של טיפול תרופתי עם ובלי אימון שלפוחית ותרגול שרירי רצפת אגן.^{9,10} רק מחקר אחד שהשווה את התוצאות קצרות הטווח של טיפול תרופתי לאלו של אימון שלפוחית ותרגול שרירי רצפת אגן בנשים מעל גיל 55 עם דש"ד ודליפת שתן במאמץ העלה שאימון שלפוחית

הפנייה לפיזיותרפיה מרופא המטפל שלהן, כפי שדורשות תקנות מכבי. אחר כך קיימה החוקרת האחראית לניסוי (RK) הערכות אישיות ובדיקות וגיליות דיגטליות. הקריטריונים להכללה: כיווץ שרירי רצפת האגן, בסולם החוזק של "אוקספורד" ≤ 2 ,⁸ וללא צניחה וגיליות. המטופלות גם עברו סריקת אולטרה סאונד של שלפוחית השתן (BladderScan® BVI 6400, Diagnostic Ultrasound, Bepex, הרצליה, ישראל) כדי לקבוע את נפח שארית השתן, שעל פי הקריטריון להכללה היה פחות ממאה מיליליטר.⁷ נשים שלא עמדו בקריטריון הזה הוצאו מהמחקר והוצע להן טיפול רגיל.

הליכים

המחקר הורכב מביקורת בנקודת התחלה (t_0), ביקורת לאחר ההתערבות שבוצעה לאחר שלושה חודשי טיפול (t_1) ומעקב בן שניים עשר חודשים (t_2). למטופלות מקבוצות אימון שלפוחית, תרגול שרירי רצפת האגן ושיקום משולב של רצפת האגן נקבעו ארבעה ביקורים, ביקור כל שלושה שבועות, אצל אחת מעשרים פיזיותרפיסטיות המתמחות בשיקום רצפת אגן. המטופלות השתייכו ל-15 מרפאות פיזיותרפיה מחמישה מחוזות שונים במכבי. כל טיפול נמשך 50 דקות. כדי להבטיח סטנדרט אחיד לכל הליכי המחקר, נערכו פגישות הכשרה על ידי החוקרת האחראית לניסוי עם כל המטופלות המשתתפות לפני ובזמן המחקר.

אקראיות וסמיות

לאחר בדיקת ערכי הבסיס, שובצו המטופלות באקראיות לאחת מבין ארבע קבוצות המחקר בגושים אקראיים שהסדר ביניהם הוחלף, כאשר החלוקה האקראית הוסתרה במעטפות אטומות. החלוקה נסגרה במעטפות חתומות שסומנו במספרים עוקבים על ידי אדם שאינו חלק מהמחקר. הבוחנת לא ידעה לאן שובצה כל מטופלת; עם זאת, המטופלות ידעו לאיזו קבוצה שובצו. כדי להקטין את הסבירות להטיית מעריך,¹⁷ התבקשו המשתתפות לא לדבר על הטיפול שלהן ו/או לחשוף מידע על הקבוצה שאלה שובצו בפני החוקרת האחראית בזמן ההערכות.

התערבות

ארבעה הפרוטוקולים לטיפול (טיפול תרופתי, אימון שלפוחית, תרגול שרירי רצפת אגן או שיקום משולב של רצפת אגן) התבססו על מחקרים שכבר נערכו ומייצגים טיפול "אמיתי".^{9,7}

ותרגול שרירי רצפת אגן היו יעילים יותר.¹¹ השוו בין תוצאות קצרות טווח וארוכות טווח בשילוב אימון שלפוחית ותרגול שרירי רצפת האגן בטיפול בדש"ד ומצאו שהשיקום המשולב יעיל יותר.^{12,13} השאלה אם פרוטוקול תרגול שרירי רצפת אגן,¹⁴ וטיפול אימון שלפוחית¹⁵ או טיפול תרופתי⁹ לנשים עם דש"ד יעילים קלינית בטווח הקצר, הבינוני והארוך עוד לא נענתה. לכן, מטרת המחקר הזה הייתה להשוות את היעילות הקלינית ארוכת הטווח של ארבעה פרוטוקולי טיפול שמרניים: טיפול תרופתי, אימון שלפוחית, תרגול שרירי רצפת אגן ושיקום משולב של רצפת האגן. על בסיס מחקר קודם¹² שיערנו ששיקום משולב של רצפת אגן הכולל אימון שלפוחית, תרגול שרירי רצפת אגן והדרכה התנהגותית יהיה יעיל יותר בטווח הארוך מאשר הפרוטוקולים האחרים הנחקרים כטיפול לנשים עם תסמיני דש"ד.

חומרים ושיטות

גויסו מ"מכבי שירותי בריאות" נשים בעלות תסמינים של פעילות יתר בשלפוחית שהביעו עניין בהשתתפות במחקר האקראי העיוור. נשים גויסו באמצעות מכתבי הזמנה שנשלחו ל-30 אלף מועמדות פוטנציאליות שנבחרו אקראית מתוך אוכלוסייה של 520 אלף נשים בין הגילאים 45-75. גויסו רק נשים עם תסמיני דש"ד שאובחנו על ידי אנשי מקצוע בתחום הבריאות ועמדו בקריטריונים להכללה במחקר ולהוצאה ממנו. הגדרת הדש"ד התבססה על זו של קויני (Coyne) ואחרים,¹⁶ על פיה, נשים נשאלו על אירועים של תדירות השתן, על רמת המטרד ועל מקרי דליפה. הקריטריונים להכללה במחקר: נשים בין הגילאים 45-75 שחוו לפחות שלושה אירועי דש"ד שלא דיווחו על תסמיני דליפת שתן במאמץ במהלך ארבעת השבועות הקודמים.¹⁶ קריטריוני ההוצאה מהמחקר: חוסר נייחות עצמאית, התוויות נגד לטיפול התרופתי, דלקת נוכחית בדרכי השתן, מחלה נירולוגית, אובחנו כבעלות הפרעה פסיכיאטרית או דיכאון, עברו ניתוח ברצפת האגן בעבר או טיפול פיזיותרפי קודם ברצפת האגן.

כל הנחקרות חתמו על הסכמה מדעת בהתאם להליכים שאושרו על ידי ועדת הלסינקי של מכבי שירותי בריאות (מספר אישור ניסוי קליני NCT00498888). נשים שהתעניינו בהשתתפות במחקר עברו ריאיון טלפוני קצר בנוגע לדליפת השתן שלהן ולמצבן הבריאותי לפני שעברו בדיקות נוספות. נשים שבעקבות הריאיון נמצאו מתאימות להשתתף קיבלו את פרוטוקול הניסוי ויומן שלפוחית בדואר או בדואר אלקטרוני. מועמדות מתאימות שהסכימו להשתתף התבקשו להביא

כדי לבחון את הליכי המחקר, ערכה החוקרת האחרת מחקר פיילוט לא עיוור בקרב עשרים מטופלות.

טיפול תרופתי

הנשים קיבלו ללא תשלום אספקה לשלושה חודשים של טולטרודין SR 4 מ"ג (Detrusitol SR 4 מ"ג, פיזור פרמבצטיקה ישראל בע"מ).⁵ עוזרת מחקר אספה את חפיות התרופה הריקות על מנת לוודא שהמשתתפות נטלו את התרופה.

אימון שלפוחית

מטרת פרוטוקול אימון השלפוחית היא להגדיל את המרווחים שבין הטלות שתן על ידי שימוש בלוח זמנים קבוע מראש או מותאם אישית, כדי למנוע את הדליפה. אימון שלפוחית הורכב משלושה מרכיבים: (1) חינוך המטופלת בנוגע לתפקוד השלפוחית וכיצד בדרך כלל שומרים על איפוק; (2) הטלת שתן על פי לוח זמנים קבוע או גמיש, והנחיית המשתתפות כיצד להגדיל את המרווחים בין הטלות שתן - המטרה היא להגיע למרווחים בני 3-4 שעות בין הטלות שתן; (3) חיזוקים חיוביים באמצעות תמיכה פסיכולוגית ועידוד.⁶ המשתתפות מילאו דוח על תכיפות ונפח השתן¹⁸ בין הפגישות כדי לתעד את זמן ונפח הטלות השתן מדי 24 שעות.

תרגול שרירי רצפת האגן

פרוטוקול תרגול שרירי רצפת האגן התבסס על המלצות המכון הלאומי לבריאות ומצוינות קלינית.⁷ בכל פגישה, תרגלו הנשים 3 סטים של 8-12 כיווצים מרביים אטיים במשך 6-8 שניות בתנוחות גופניות פונקציונליות שונות, העוברות משכיבה לעמידה. התרגול המרבי של שרירי רצפת האגן שנרשם עלה לעשר שניות לכיווץ, ואחריו עשר שניות מנוחה. אחר כך המשיכו המשתתפות בתוכנית לתרגול שרירי רצפת האגן מדי יום בביתן, ותעדו את התרגולים הביתיים ביומן אימון. בנוסף לכך לימדו את המשתתפות לכווץ את השרירים האלו בצורה חזרתית כדי להפחית את תחושת הדחיות ולמנוע דליפת שתן כפי שהציגו בורג'יו (Burgio) ואחרים¹⁹ ולכווץ את השרירים לפני ובמהלך מאמץ גופני.⁷

שיקום משולב של רצפת האגן

פרוטוקול השיקום המשולב של רצפת האגן כולל אימון שלפוחית, תרגול שרירי רצפת האגן והדרכה התנהגותית, כולל חינוך להבנת מערכת העיכול כדי להימנע מעצירות, הדרכה שמטרתה לשנות את צריכת הנוזלים, את הפעילות יום-יומית

ומספקת ייעוץ ארגונומי.^{20,7} יומני השלפוחית מולאו בין הפגישות כדי לתעד את זמן ונפח הטלות השתן במשך 24 שעות.¹⁸

מדדי תוצאה

מדדי התוצאה הראשיים היו מספר הטלות השתן ב-24 שעות, נפח הטלות השתן, אירועי דליפה וצריכת נוזלים שתועדו ביומן השלפוחית,^{21,18,2} ותיעוד עצמי של אירועי דש"ד במהלך השבוע הקודם.^{13,12} מדדי תוצא משניים היו שיפור באיכות החיים, כפי שנמדדו בשאלוני איכות החיים בהקשר לדליפת שתן.^{22,12} השאלונים שהיוו כלי מדידה לאיכות החיים בהקשר לדליפת שתן היו:

1. Incontinence Quality of life (I-QOL), שמטרתו למדוד את השפעת דליפת השתן על איכות החיים של נשים. הכלי כולל 22 סעיפים עם תשובות מסוג סולם ליקרט בן חמש דרגות המפיק תוצאה סופית ותוצאות בשלושה תתי-סולמות (התנהגויות מגבילות ונמנעות, השפעות פסיכוסוציאליות ומבוכה חברתית) עם מהימנות מבחן חוזר הנעה בין טובה ועד מצוינת [Intraclass correlation coefficient (ICC) 0.83–0.93].²³

2. סולם אנלוגי חזותי (VAS) במחקר האורוגניקולוגי, דורש מהעונה להציב סימן בקו 100 מ"מ כדי לציין את דרגת הנוכחות של מאפיין מסוים. הסולם האנלוגי חזותי נחקר היטב בהקשר לכאב ונמצא תקף ואמין (ICC 0.78–0.94).^{25,24}

3. מדד חומרת דליפה (ISI), מורכב משתי שאלות הנוגעות לתכיפות (ארבע דרגות) ולכמות הדליפה (שלוש דרגות). הוכחו את תוקף המדד ביחד לסוגים שונים של דליפת שתן והוא זכה להמלצות הנמרצות ביותר בפרסום השני והשלישי של ה-International Consultation on Incontinence.²⁶

4. מידע על מספר הפדים שהיו בשימוש ביום בשבוע שחלף, ובחירת עשרה תסמינים מוכרים הקשורים לדליפת שתן או לטיפול התרופתי מתוך הרשימה הבאה: יובש בפה, עצירות, ישנוניות, עייפות, הפרעות בראייה, סחרחורות, קשיים בהטלת שתן, קשיי נשימה, כאב ראש וכאבים בגב התחתון.

5. Late Life Function and Disability Instrument, דיווח עצמי על תפקוד ומוגבלות בגיל מבוגר, על פי סולם בדיווח עצמי שמטרתו להעריך שני תוצאים מובחנים: תפקוד ומוגבלות. ה-ICC של המבחן החוזר נע בין טוב למצוין (0.77–0.90) למרכיב התפקוד ובין בינוני לטוב למרכיב המוגבלות (0.63–0.83).²⁷ המונח "תפקוד" נוגע ליכולת האדם לבצע פעילויות מסוימות בגפיו התחתונות והעליונות שדורשות פעולות מוטוריות עדינות

באמצעות חילוק השונות בין ממוצעי קבוצות הטיפול התרופתי והשיקום המשולב של רצפת האגן בסטיית תקן של t_0 ל-83 נשים בשתי הקבוצות האלו. אלו קווי המתאר שנקבעו בזמן ניתוח סדר הגודל של גודל האפקט: 0.0-0.2, 0.2-0.5, ו-0.5-0.8. הם הוגדרו כקטן, בינוני וגדול, בהתאמה.²⁸ כל המידע נותח על פי המתודולוגיה של הערכה מתוך כוונה לטפל (ITT). באשר למשתתפות שנשרו מהמחקר, הערך הזמין האחרון הועבר כהסבר לנתונים חסרים.¹¹ הניתוח הסטטיסטי נעשה באמצעות "אס-פי-אס-אס סטטיסטיקס" גרסה 15 (אס-פי-אס-אס בע"מ, שיקגו, אילינוי, ארה"ב).

תוצאות

גיוס משתתפים

מבין 30,000 הנשים שקיבלו מכתבי הזמנה, 1,046 היו מעוניינות להשתתף במחקר ומוינו למחקר; 734 הוצאו מפני שלא התאימו לקריטריוני ההכללה. מבין 312 הנשים הנותרות שהתאימו למחקר, 128 סירבו להשתתף בפרוטוקול המחקר האקראי והמבוקר, וכך נותרו 184 נשים שהוחתמו על טפסי הסכמה לפני הטיפול (תרשים 1). השוואת הגילאים בין הנשים שקיבלו הזמנות והשתתפו ($N=184$, גיל=56.7, סטיית תקן=8.0, טווח=45-75) לבין אלו שלא השתתפו במחקר ($N=29,816$, גיל=56.0, סטיית תקן=7.9, טווח=45-75) לא עלתה שונות משמעותית ($P=0.638$). עשרים הנשים הראשונות שגויסו והשתתפו במחקר הפילו לא נכללו בניתוח הסופי, וכך נותרו 164 מקרים תקפים לניתוח סופי. שיעורי ההיענות לפרוטוקול הטיפול היו 83.5% אחרי שלושה חודשים ו-82% במעקב שנערך לאחר שנה.

נתוני ערכי הבסיס

לא נמצאו הבדלים בעלי שונות סטטיסטית משמעותית בין ארבעת קבוצות הטיפול בערכי הבסיס הדמוגרפיים ובמאפייני הבריאות (טבלה 1). למשתני ערכי הבסיס, כולל גיל, מספר הלידות, מדד מסת הגוף, ומספר אירועי דליפת שתן בדחיפות בשבוע לא היה קשר מובהק לשיעורי ההיענות של המשתתפות לאחר שלושה חודשים, אבל מספר הטלות השתן ב-24 שעות ($p=0.048$) ומספר הפדים השבועיים ($p=0.031$) היו נמוכים משמעותית אצל הנחקרות שנשארו.

או גסות יותר. מוגבלות נוגעת למשימות החיים שיש להן הגדרה חברתית והן חלק ממה שמצופה מאדם בסביבה סוציו-תרבותית וממשית טיפוסית. ידוע כי תפקוד הגפיים התחתונות של נשים עם דליפת שתן בדחיפות ירוד בהשוואה לקבוצת ביקורת בריאה.²²

הערכת גודל המדגם

חישוב גודל המדגם התבסס על ממד התוצא העיקרי: הפחתת הטלות השתן ב-24 שעות. עלה בעבר כי להפחתת חציון של שלוש הטלות שתן ב-24 שעות חשיבות קלינית בטיפול בתסמיני פעילות יתר של שלפוחית השתן.²¹ חישובנו את מספר המשתתפות הנדרש על מנת לאתר הפחתה של שלוש הטלות שתן ב-24 שעות. נבחרה רמת מובהקות של 0.05 ועוצמת המבחן של 80% לקביעת תוצאות בעלות משמעות קלינית, עם הערכות בביצוע דו-צדדי. התוצאות הצביעו על צורך ב-45 נשים לכל קבוצה, ובסך הכל יש צורך ב-180 משתתפות מתוך ציפייה לנשירה של עשרה אחוזים בערך.⁵

ניתוח סטטיסטי

מאפייני הבסיס של כל קבוצות המחקר הושוו באמצעות ניתוח שונות חד כיווני או מבחן קרוסקל וואליס כאשר לא היתה חלוקה נורמלית של הנתונים (מבחן שפירו וילק). על מנת לבחון את ההנחה שתוכנית השיקום המשולב של רצפת האגן מועילה (1) במהלך שלושת החודשים הראשונים (t_0 עד t_1) (2) ובמהלך מעקב במשך 12 חודשים בהשוואה לערכי הבסיס (t_0 עד t_2), יישמנו מודלים בעלי השפעה מעורבת במדידות החוזרות על מנת להעריך שונויות בתוך הקבוצה ובין הקבוצות. יישמנו מודל נפרד שבו המשתנים התלויים היו מספר הטלות השתן ב-24 שעות, תיעוד עצמי של אירועי דליפת שתן בדחיפות במהלך השבוע החולף ושאלוני איכות החיים בהקשר לדליפות שתן ולתפקוד ומוגבלות בגיל מבוגר (תיעוד מתמשך). בזמן שהמשתנים העצמאיים היו קטגוריים: קבוצות המחקר טיפול תרופתי לעומת אימון שלפוחית לעומת תרגול שרירי רצפת האגן לעומת שיקום משולב של רצפת האגן, זמן (t_0 , t_1 , ו- t_2), והשפעת הקבוצה והזמן זה על זה. השוואה תוך קבוצתית בין תקופות טיפול לתקופות שליטה (הבדל בציונים מ- t_0 ל- t_1 ומ- t_0 ל- t_2) נערכה באמצעות מבחן וילקוסון למדגמים תלויים ובדקה האם נמצאה יעילות קלינית באחת הקבוצות לאורך זמן. ערכי p המדווחים מבוססים על השוואות דו-צדדיות. ערך p של 0.05 נחשב מובהק סטטיסטית.

למדדי התוצא הראשיים, חושב גודל האפקט של Hedge's g

Table 1: Patient characteristics at baseline (n=164)Values represent mean $\pm$ SD for continues data and N (%) for categorical dataAll P values are based on Kruskal-Wallis tests for continues variables and Chi-square for categorical variables

Characteristics	Full sample n=164	Drug Therapy n=42	Bladder Therapy n=41	Pelvic Floor Muscle Training n=40	Combined Pelvic Floor Rehabilitation n=41	P value
Demographic Characteristics						
Age	56.7 $\pm$ 8.0	57.1 $\pm$ 9.0	57.2 $\pm$ 8.2	56.4 $\pm$ 7.1	56.2 $\pm$ 7.8	0.963
Education (years)	14.4 $\pm$ 3.0	14.1 $\pm$ 3.3	14.6 $\pm$ 3.2	14.8 $\pm$ 2.7	14.2 $\pm$ 2.9	0.605
Number of Births	2.7 $\pm$ 1.5	2.6 $\pm$ 1.7	2.8 $\pm$ 1.4	2.4 $\pm$ 1.3	2.9 $\pm$ 1.3	0.371
Married	121(73.8%)	32(76.2%)	30(73.2%)	29(72.5%)	30(73.2%)	0.892
Health Characteristics						
Body Mass Index	28.2 $\pm$ 5.8	28.0 $\pm$ 5.8	28.9 $\pm$ 6.3	27.0 $\pm$ 3.6	29.0 $\pm$ 6.8	0.694
Smoking	18(11%)	6(14.3%)	5(12.2%)	5(12.5%)	2(4.9%)	0.537
Diabetic drug use	8(4.9%)	1(2.4%)	2(4.9%)	2(5%)	3(7.3%)	0.781
High blood pressure drug use	25(15.2%)	7(16.7%)	7(17.1%)	7(17.5%)	4(9.8%)	0.735
Previous abdominal surgery	77(47%)	24(57.1%)	22(53.7%)	13(32.5%)	18(43.9%)	0.923
Post-menopausal	120(73.2%)	31(73.8%)	29(70.7%)	29(72.5%)	31(75%)	0.967
Hormone replacement therapy	7(4.3%)	1(2.4%)	1(2.4%)	2(5%)	3(7.3%)	0.642
Physically active	110(67.1%)	25(59.5%)	28(68.3%)	24(60%)	33(80.5%)	0.149
Fall last year	24(14.6%)	3(7.1%)	8(19.5%)	7(17.5%)	6(14.6%)	0.377
Dry mouth	60(36.6%)	12(28.6%)	14(34.1%)	15(37.5%)	19(46.3%)	0.400
Constipation	36(22%)	6(14.3%)	11(26.8%)	11(27.5%)	8(19.5%)	0.410
Fatigue	105(64%)	23(54.8%)	26(63.4%)	28(70%)	28(68.3%)	0.470
Headache	45(27.4%)	8(19%)	13(31.7%)	15(37.5%)	9(22%)	0.210
Low back pain	59(36%)	11(26.2%)	13(31.7%)	18(45%)	17(41.5%)	0.262

נתוני תוצאה

בכל ארבעת קבוצות הטיפול נרשם שיפור משמעותי במהלך תקופת המחקר עם אפקט עיקרי משמעותי לגורם הזמן בכל התוצאים הראשיים והמשניים. לא נמצא אפקט אינטראקציה מובהק בין קבוצה לזמן בכל התוצאים הראשיים והמשניים, ולכן ניתן להסיק מגמות שינוי דומות במשך הזמן בין כל ארבעת קבוצות הטיפול (טבלה 2). עם זאת, השוואה בין הקבוצות העלתה שהפחתה של יותר משלוש הטלות שتن ב-24 שעות נרשמה רק בקבוצת שיקום משולב של רצפת האגן (3.4 - ב-1 t ו-4 - ב-2 t) (טבלה 3), עם גודל אפקט בינוני (0.35) בהשוואה לקבוצת הטיפול התרופתי.

בנוסף לזה, על אף שזמן * אפקט האינטראקציה בקבוצות טיפול לא היה מובהק למספר התסמינים הקשורים לדש"ד ($p=0.318$), הפחתה מובהקת בתסמינים נמצאה בקבוצות אימון השלפוחית ושיקום משולב של רצפת האגן ב-1 t וב-2 t (טבלה 3).

זוהו תוצאות אחרות שבהן היו הבדלים בתוך הקבוצה במשך הזמן (אפילו בזמן שזמן כולל * אפקט האינטראקציה בקבוצה לא היו מובהקים). נמדד שיפור משמעותי במרכיב המוגבלות הכוללת בהקשר לתפקוד ולמוגבלות בגיל מבוגר בכל קבוצות הפיזיותרפיה (אימון שלפוחית, תרגול שרירי רצפת האגן ושיקום משולב של רצפת האגן) אבל לא בקבוצת הטיפול התרופתי. דיווח עצמי על תפקוד בהקשר לשיפור בתפקוד הגפיים התחתונות זוהה ב-1 t וב-2 t בקבוצת שיקום משולב של רצפת האגן בלבד (טבלה 3). בהטלת השתן המרבית על פי יומן השלפוחית היתה חלוקה נורמלית בכל הקבוצות (טווח ממוצע של 325-420 מ"ל) ללא שונות מובהקת בין הקבוצות ובתוכן.

טבלאות 2,3 עמ' 36, 37

היענות לטיפול ותופעות לוואי

ההיענות המדווחת לטיפול פיזיותרפי (אימון שלפוחית=85%, תרגול שרירי רצפת האגן=90%, ושיקום שרירי רצפת האגן=95%) היתה גבוהה משמעותית מההיענות לטיפול התרופתי ($p=0.01$) בביקורת שנעשתה לאחר שלושה חודשים. נושרות הוגדרו כמשתתפות שלא לקחו חפיסות תרופות המספיקות לשלושה חודשים או שהשתתפו בפחות משלוש פגישות עם הפיזיותרפיסטיות.⁹ הסיבות לנשירה מקבוצת הטיפול התרופתי כללו 13 נשים שלא היו מרוצות משיבוצן בקבוצה; כאב גב חריף (אישה אחת) והיעדר תגובה לטיפול (אישה אחת) שש נשים עזבו את קבוצת תרגול שרירי רצפת האגן בשל מצב רפואי (אישה

אחת) והיעדר תגובה לטיפול (חמש נשים), בנוסף לכך שתי נשים עזבו בשל מצבן הגופני לאחר שנה. ארבע נשים עזבו את קבוצת שיקום משולב של רצפת האגן בשל היעדר תגובה לטיפול (תרשים 1). (תרשים 1 מצורף בעמ' 38)

דיון

המטרה העיקרית של המחקר הזה היתה להשוות בין היעילות הקלינית של ארבעה פרוטוקולים שמרניים שביניהם טיפול תרופתי ושלושה סוגים שונים של שיקום רצפת האגן. הממצאים שלנו תומכים חלקית בהנחה הראשית שלנו. על אף שבכל ארבעת קבוצות הטיפול נרשמו שיפורים משמעותיים במשך הזמן באירועי דליפת שתן בדחיפות, בתדירויות במשך 24 שעות ובמדדים הקשורים לאיכות החיים בהקשר לדליפת שתן בדחיפות, היה לשיקום המשולב של רצפת האגן, שכלל אימון שלפוחית, תרגול שרירי רצפת האגן והדרכה התנהגותית, יתרון קל בתדירות הטלת השתן, במספר התסמינים הקשורים לדליפת שתן בדחיפות, ובדיווח עצמי על תפקוד בהשוואה לפרוטוקולים האחרים. אנחנו רואים רלוונטיות קלינית בירידה של יותר משלוש הטלות שتن ב-24 שעות שנמדדו בקבוצת השיקום המשולב של רצפת האגן.²¹ למיטב ידיעתנו, זה המחקר הראשון שמדווח על שיפורים בו-זמניים בקבוצת השיקום המשולב של רצפת האגן בתום מעקב שנערך לאחר שלושה חודשים ולאחר 12 חודשים והתמקד בתדירות הטלת שתן, במספר תסמינים הקשורים לדש"ד ובדיווח עצמי על תפקוד יום-יומי.

כרגע, התוצאות שלנו אינן נתמכות על ידי מחקרים שעוסקים באוכלוסיות עם פעילות יתר של השלפוחית¹⁰ או עם דש"ד המשולבת עם דליפת שתן במאמץ,^{9,11,19,29} אבל הן תואמות לתוצאות המעקב של הניסוי הקליני המקביל הראשון שלנו.¹² בנוסף לכך, פרוטוקולי הטיפול הקפדניים והמתוקננים שלנו ניתנים לשחזור וזאת בהשוואה למחקרים קודמים שנקטו בגישות שונות כמו מינון שונה של טיפול תרופתי,^{9,11,29} פרוטוקול התנהגותי שנסמך על הפחתת תדירות ב-50% לפחות,¹¹ או לוח זמנים שנקבע יחד על ידי המטופל ועל ידי המטפל.⁹ סקירת Cochrane¹⁴ טענה כי להתמקדות גדולה יותר במונחי זמן יש השפעה חיובית על תוצאות הטיפול. במחקר הנוכחי כל המשתתפות זכו לחשיפה זוהה לטיפול פיזיותרפי או לרופא/ה שלהן. בשל כך, הפרוטוקולים שלנו נתנו מענה למספר הטיות פוטנציאליות שהשפיעו על מחקרים קודמים.

המחקר שלנו לא מצא אפקט אינטראקציה מובהק בין קבוצה לזמן בכל התוצאים הראשיים והמשניים, מה שמרמז על

Table 2: Outcomes measures by time and treatment groups

Outcomes measures	Treatment group	Measurements			ANOVA (t0-t2)	
		t0	t1	t2	Time	Time x Treatment group
Number of voids per 24 hours	DT	12.6±4.4	11.3±4.4	10.5±5.6	F=32.915 (p<0.001)	F=1.657 NS (p=0.131)
	BT	11.7±3.8	9.7±3.1	10.0±4.4		
	PFMT	11.5±3.7	9.6±3.9	9.5±4.3		
	CPFR	12.6±6.3	9.2±3.2	8.6±3.4		
Number of Urgency Urinary Incontinence episodes/week	DT	9.2±11.9	3.6±5.0	5.2±11.4	F=18.496 (p<0.001)	F=0.889 NS (p=0.503)
	BT	5.7±6.1	3.9±5.2	2.8±3.9		
	PFMT	6.3±7.9	3.8±6.6	3.0±6.2		
	CPFR	6.5±7.5	2.8±3.8	3.0±4.7		
Incontinence Quality of Life Instrument	DT	66.1±21.1	82.5±23.1	86.5±22.3	F=91.912 (p<0.001)	F=0.981 NS (p=0.438)
	BT	76.3±20.6	89.6±21	88.1±24.3		
	PFMT	72.7±22.0	87.4±22.6	90.1±20.6		
	CPFR	71.9±21.2	89.1±17.8	89.4±19.1		
Visual Analog Scale	DT	7.2±2.0	4.8±3	4.0±3.1	F=114.232 (p<0.001)	F=1.233 NS (p=0.289)
	BT	7.3±2.0	4.8±3.4	4.3±3.3		
	PFMT	6.7±2.5	4.3±3.3	4.1±3.3		
	CPFR	7.2±2.6	3.6±3	3.3±2.9		
Number of UII related symptoms	DT	2.0±1.9	2.2±2.0	1.7±1.4	F=8.759 (p<0.001)	F=1.177 NS (p=0.318)
	BT	2.5±2.0	1.9±1.8	1.7±1.6		
	PFMT	2.7±1.8	2.3±1.9	2.2±1.8		
	CPFR	2.7±1.5	2.0±1.7	2.1±1.5		
Number of pads/week	DT	17.7±16.0	13.6±15.4	13.2±13.1	F=15.102 (p<0.001)	F=0.378 NS (p=0.893)
	BT	12.4±11.1	10.4±10.4	9.9±11.1		
	PFMT	17.8±31.6	15.1±31.8	13.2±31.7		
	CPFR	13.7±13.6	9.7±8.9	8.3±8.3		
Incontinence Severity Index	DT	6.5±3.5	3.8±3.2	4.1±3.0	F=57.782 (p<0.001)	F=0.294 NS (p=0.939)
	BT	6.7±3.3	4.3±3.3	4.3±3.8		
	PFMT	5.4±3.6	3.4±3.6	2.9±3.0		
	CPFR	6.4±3.3	3.7±3.2	3.9±3.4		
Disability Component—Overall Limitation	DT	75.6±16.9	77.4±15.9	79.7±21.6	F=14.374 (p<0.001)	F=0.797 NS (p=0.573)
	BT	71.7±13.3	75.7±13.8	77.0±14.6		
	PFMT	71.4±17.7	78.1±17.3	77.4±16.8		
	CPFR	68.3±12.7	76.8±15.0	75.3±17.1		
Function Component—Overall function	DT	72.0±7.7	72.7±9.2	75.4±3.0	F=8.252 (p<0.001)	F=1.370 NS (p=0.226)
	BT	71.3±10.9	72.1±12.5	73.1±13.8		
	PFMT	69.6±10.2	71.7±12.1	70.6±12.2		
	CPFR	66.4±10.1	70.4±12.6	70.3±13.9		

NOTE. ANOVA with repeated measures for all outcomes measures with main effects of treatment groups (DT, BT, PFMT, and CPFR) and time (t0, t1, and t2) and the interaction effect between group and time.

t0=baseline, t1=3months, t2=12 months

Values are means ± standard deviation. Statistical significance was set at P<0.05

DT=Drug Therapy, BT=Bladder Training, PFMT= Pelvic Floor Muscle Training,

CPFR=Combined Pelvic Floor Rehabilitation, NS= not significance.

Table 3: Changes from Baseline to t1 and t2 for Outcome Measures.

Outcomes measures	Treatment group	t1	t2
Number of voids per 24 hours	DT	-1.3*	-2.1†
	BT	-2.0*	-1.7†
	PFMT	-1.9*	-2.0†
	CPFR	-3.4*	-4.0†
Number of Urgency Urinary Incontinence episodes /week	DT	-5.6*	-4.0†
	BT	-1.8*	-2.9 †
	PFMT	-2.5*	-3.7 †
	CPFR	-3.3*	-3.5†
Number of UUI related symptoms	DT	+0.2	-0.3
	BT	-0.6*	-0.8†
	PFMT	-0.4	-0.5
	CPFR	-0.7*	-0.6†
Disability Component – Overall Limitation	DT	+1.8	+4.1
	BT	+4.0*	+5.3†
	PFMT	+6.7*	+6.0†
	CPFR	+8.5*	+7.0†
Function Component – Overall function	DT	+0.7	+3.4
	BT	+0.8	+1.8
	PFMT	+2.1*	+1.0
	CPFR	+4.0*	+3.9†

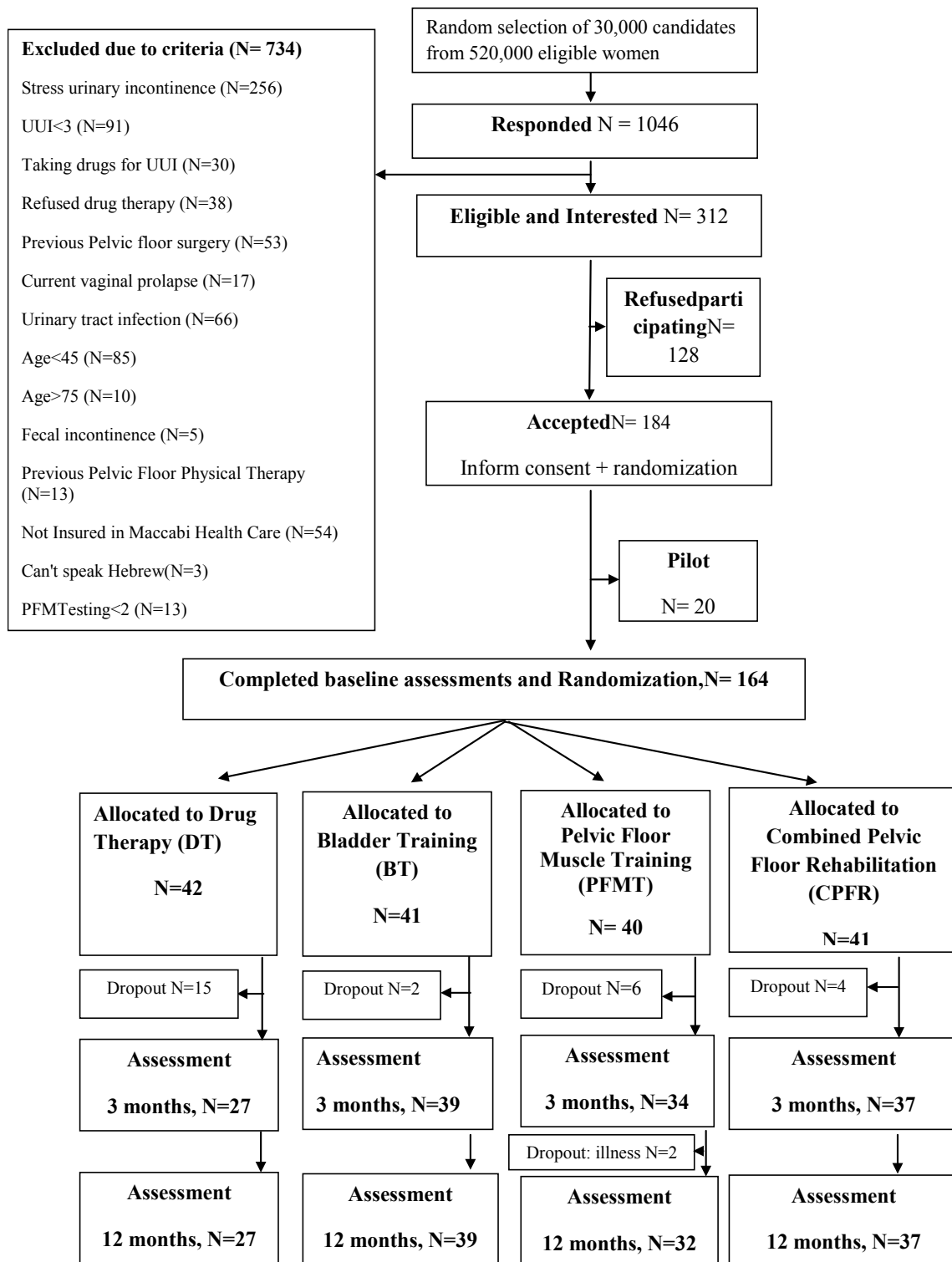
NOTE. Values are mean $\pm$ SD. A decrease in outcome scores indicates an improvement in status. Within-group analyses were performed only on those measures for which a clinical benefit was found for one of the groups. Statistical significance set at $P < 0.05$.

* Significant differences within groups comparing post intervention (t1) and baseline periods (t0) (Wilcoxon signed-rank test).

† Significant differences between follow-up (t2) and baseline periods (t0) (Wilcoxon signed-rank test).

DT=Drug Therapy, BT=Bladder Training, PFMT= Pelvic Floor Muscle Training, CPFR=Combined Pelvic Floor Rehabilitation.

Figure 1: Study design and flow of participants through each stage of the trial.



להשפיע על התסמינים המטרידים ביותר.

לסיכום, המחקר הנוכחי המחיש את היתרונות ארוכי הטווח של טיפול תרופתי, אימון שלפוחית, תרגול שרירי רצפת אגן ושיקום משולב של רצפת האגן בטיפול בדש"ד, והציג יתרון קל לשיקום משולב של רצפת האגן. על בסיס התוצאות שלנו, ניתן להמליץ על שיקום משולב של רצפת האגן כטיפול קו ראשון לנשים עם דש"ד טהור, בזכות היתרונות ארוכי הטווח והפחתת התסמינים הקשורים לדליפת שתן בדחיפות. יש לבצע מחקר נוסף שיבחן את יחס העלות-תועלת ואת התקבלותן של גישות שונות לטיפול אצל המטופלות.

מקורות

1. Haylen B, de Ridder D, Freeman R, Swift S, Berghmans B, Lee J et al (2010) An international Urogynecological Association (IUGA) / International Continence Society (ICS) Joint Report on the Terminology for Female Pelvic Floor Dysfunction. *Int Urogynecol J* 21: 5-26
2. Nygaard I (2010) Clinical practice. Idiopathic urgency urinary incontinence. *N Engl J Med* 363:1156-62
3. Hannestad Y, Rortveit G, Sandvik H, Hunskaar S (2000) A community based epidemiological survey of female urinary incontinence. The Norwegian EPICONT Study. *J Clin Epidemiol* 53:1150-7
4. Goode P, Burgio K, Richter H, Markland A (2010) Incontinence in older women. *JAMA* 303:2172-81
5. Nabi G, Cody J, Ellis G, Herbison P, Hay-Smith J (2006) Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*: 18(4).
6. Wallace S, Roe B, Williams K, Palmer M (2004) Bladder training for urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 1
7. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2006. Urinary incontinence. The management of urinary incontinence in women. <http://www.nice.org.uk/CG040>
8. Dumoulin C, Hay-Smith J (2010) Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 1

היקרות של שינויים דומים לאורך זמן בין כל ארבעת קבוצות הטיפול. ניתן לפרש את הממצאים שנצפו בשתי דרכים: (1) השיפור בתסמיני הדש"ד אולי מרמז על החלמה טבעית או (2) על כך שכל ארבעת ההתערבויות יעילות באותה מידה. אי אפשר לשלול לחלוטין את ההסבר הראשון, על אף שמחקר שנערך לאחרונה,¹¹ שהשתמש באותן תפיסות טיפול והתבסס על שמונה שבועות של טיפול התנהגותי או תרופתי קבע שהם היו יעילים יותר מאשר קבוצת הביקורת שקיבלה פלסבו; ובמחקר אחר תרגול שרירי רצפת האגן הוכח כיעיל יותר מפלסבו בטיפול בדליפת שתן במעקב שנערך שנה לאחר לידה,³⁰ והוא תומך בהסבר הטוען כי הטיפולים יעילים באותה מידה.

עמדת המכון הלאומי לבריאות ומצוינות קלינית ו International Continence Society^{7,2,1} היא שנשים עם דש"ד מסיבה לא ידועה זקוקות לטיפול שיקל על התסמינים שלהן; ולכן חוסר טיפול במטופלות עם דליפת שתן בדחיפות בעייתי מבחינה אתיות. בהתבסס על סקירות Cochrane האחרונות^{14,8,6} שהעלו שרק מידע מועט ביותר זמין בנוגע ליתרונות לטווח הארוך של אימון שלפוחית, תרגול שרירי רצפת אגן או טיפול תרופתי⁵ בטיפול בדליפת שתן בדחיפות, המידע שלנו תומך בהנחיות^{7,2} לטיפול התנהגותי הכולל בתרגול שרירי רצפת האגן ואימון שלפוחית כטיפול קו ראשון בתסמיני דש"ד.

שיעור הנשירה מהמחקר הזה הוא 29/164 (18%) במהלך שנת מעקב, הוא דומה לשיעור הנשירה שדווח בעבר שעמד על 19%.⁹ שיעור הנשירה בקבוצת הטיפול התרופתי היה גבוה משמעותית, 35%, בהשוואה לכל טיפולי השיקום (15/42), $p=0.01$, שיעור הגבוה יותר מהדיווח אצל בורג'יו ואחרים, כלומר 17.9%.¹¹ זהו חיזוק נוסף של יתרונות ההתערבות הגופנית בהשוואה לטיפול תרופתי המלווה לעתים קרובות בתופעות לוואי (למשל, יובש בפה ועצירות).²

מגבלות המחקר: ראשית, לא הצלחנו לכלול קבוצת ביקורת, בשל השיקולים האתיים שהוזכרו למעלה. קבוצה שלא היתה מקבלת טיפול היה מספקת מידע נוסף בנוגע להשפעות הטהורות של הזמן. שנית, בדקנו מתנדבות; ידוע כי למשתתפים מתנדבים היענות גבוהה יותר למחקרים שדורשים פעילות גופנית בהשוואה לאוכלוסייה הכללית; ולכן יש לקחת בעירבון מוגבל את התוקף החיצוני של המחקר. שלישית, במחקר הנוכחי לא ביצענו הערכה כוללת של הטיפול; אצל חלק מהמטופלות התדירות או התכיפות הם התסמינים המטרידים ביותר, ולכן, השפעת השיקום המשולב של רצפת האגן אולי זוכה להערכת יתר אם היא מבוצעת היטב ומפחיתה אירועי השתנה במקום

9. Lauti M, Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, Wilson D (2008) Anticholinergic drugs, bladder retraining and their combination for urge urinary incontinence: a pilot randomised trial. *Int Urogynecol J* 19:1533-43
10. Song C, Park J, Heo K, Lee K, Choo MS (2006) Effects of bladder training and/or tolterodine in female patients with overactive bladder syndrome: a prospective, randomized study. *J Korean Med Sci* 21:1060-3
11. Burgio K, Locher JL, Goode PS, Hardin M, McDowell BJ, Dombrowski M, Candib D (1998). Behavioral vs Drug treatment for urge urinary incontinence in older women. *JAMA*;280:1995-2000
12. Kafri r, Shames J, Raz M, Katz-Leurer M (2008) Rehabilitation versus drug therapy for urge urinary incontinence: long-term outcomes. *Int Urogynecol J* 19: 47-52
13. Kafri R, Langer R, Dvir Z, Katz-Leurer M (2006) Rehabilitation vs Drug Therapy for Urge Urinary Incontinence, Short Term Outcome. *Int Urogynecol J* 18:407-11
14. Hay-Smith E, Herderschee R, Dumoulin C, Herbison G (2011) Comparisons of approaches to pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women (Review). *The Cochrane Library* 12
15. Hay Smith J, Berghmans B, Burgio K, Dumoulin C, Hagen S, Moore K et al (2009) Adult Conservative Management, Committee 12. In Abrams A, Cardozo L, Khoury S, Wein A Incontinence. 4th International Consolation on Incontinence, Paris, July 5-8, 2008. Plymouth, United Kindom, Plymbridge Distributors Ltd, pp 1025-1120
16. Coyne K, Zhou Z, Thompson C, Versi E (2003) The impact on health-related quality of life of stress, urge and mixed urinary incontinence. *BJU Int* 92:731-5
17. Mørkved S, Bø K, Schei B, Salvesen K (2003) Pelvic floor muscle training during pregnancy to prevent urinary incontinence: a single-blind randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 101:313-9
18. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U et al (2002) The standardization of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standardisation Sub - committee of the International Continence Society (ICS). *Am J Obstet Gynecol* 187:116-26
19. Burgio K, Kraus S, Menefee S, Borello-France D, Corton M, Johnson H et al (2008) Behavioral therapy to enable women with urge incontinence to discontinue drug treatment: a randomized trial. *Ann Intern Med* 149:161-9
20. Holroyd-Leduc J, Straus S (2004). Management of urinary incontinence in women: scientific review. *JAMA* 291:986-95
21. Fitzgerald M, Ayuste D, Brubaker L (2005) How do urinary diaries of women with an overactive bladder differ from those of asymptomatic controls? *BJU Int* 96:365-7
22. Kafri R, Shames J, Golomb J, Melzer I (2012) Self report function and disability: a comparison between women with and without urgency urinary incontinence. *Disability and Rehabilitation* DOI:103109/09638288.2012.660597
23. Patrick D, Martin M, Bushnell D, Yalcin I, Wagner T, Buesching D (1999) Quality of life of women with urinary incontinence: further development of the incontinence quality of life instrument (I-QOL). *Urology* 53:71-6
24. Lukacz E, Lawrence J, Burchette R, Lubner K, Nager C, Buckwalter J (2004) The use of Visual Analog Scale in urogynecologic research: a psychometric evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 191:165-70
25. Dmochowski R (2006) The puzzle of overactive bladder: controversies, inconsistencies, and insights. *Int Urogynecol J* 17:650-8
26. Sandvik H, Espuna M, Hunskaar S (2006) Validity of the incontinence severity index: comparison with pad-weighing tests. *Int Urogynecol J* 17:520-4
27. Melzer I, Kurz I, Sarid O (2007) Relationship between self-reported function and disability and balance performance measures in the elderly. *J Rehabil Res Dev* 44: 685-91
28. Hedges L, Olkin I (1985) Statistical methods for meta-analysis Orlando: Academic Pr.
29. Burgio KL, Goode PS, Richter HE, Markland AD, Johnson TM 2nd, Redden DT (2010) Combined behavioral and individualized drug therapy versus individualized drug therapy alone for urge urinary incontinence in women. *J Urol* 184:598-603
30. Mørkved S, Bø K (2000) Effect of postpartum pelvic floor muscle training in prevention and treatment of urinary incontinence: a one-year follow up. *BJOG* 107(8):1022-8