

תסמונת שלפוחית השתן הכאובה - כדאי להכיר...

תקציר:

תסמונת שלפוחית השתן הכאובה (Painful Bladder Syndrome – PBS) / דלקת אינטרסטיציאלית של שלפוחית השתן (Interstitial Cystitis = IC) מתבטאת בכאב באגן, בדחיפות ובתכיפות בהטלת שתן, ופוגעת משמעותית באיכות חיי החולות. שכיחות התסמונת באוכלוסייה המערבית היא 0.5% ושכיחותה גבוהה יותר בנשים (נשים 1:9 גברים). הגיל הממוצע להופעת התסמינים הוא 42 שנה.

הגורם למחלה אינו ברור. ככל הנראה המחלה נגרמת ממשלב של גורמים הפוגעים בשלמות שכבת ה־Glycosaminoglycan המצפה את רירית שלפוחית השתן, וכך מתאפשרת חדירת רעלנים מהשתן אל דופן השלפוחית, הגורמים לדלקת עצבית (Neurogenic Inflammation) ולכאב. המחלה תוארה לראשונה לפני 100 שנה, ומאז, הגדרתה וההוריות להכללת חולים השתנו מספר פעמים. בגלל מורכבות האבחנה ומודעות נמוכה בקרב המטפלים – התסמונת מתגלה באיחור ממוצע של שבע שנים. הטיפול במחלה בשלב מוקדם משיג תוצאות טובות יותר.

אפשרויות הטיפול רבות ומגוונות, אך מרביתן לא נבדקו במחקרים אקראיים ומבוקרים. טרם נמצא טיפול יעיל יחיד בכל החולות. אי לכך, הטיפול בתסמונת מאתגר ומחייב התייחסות רב־תחומית.

במאמר זה נסקור את הידוע בספרות העכשווית על תסמונת IC/PBS, ונציג את הבעייתיות האבחונית והטיפולית בה. אנו תקווה, שהגברת המודעות לתסמונת תסייע לאבחון וטיפול מוקדם, ובכך תחסוך לחולות בירוים וסבל מיותרים.

קובי סתיו
אריה לינדנר

המחלקה לאורולוגיה, מרכז רפואי אסף הרופא, צריפין הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

מילות מפתח: שלפוחית שתן; דלקת אינטרסטיציאלית; כאב.
KEY WORDS: Interstitial cystitis; Pain; Urinary bladder

הקדמה

תסמונת השלפוחית הכאובה (Painful Bladder Syndrome – PBS) / דלקת אינטרסטיציאלית של שלפוחית השתן (Interstitial Cystitis – IC) היא תסמונת כרונית המתאפיינת בכאב באגן, וכן בתכיפות ודחיפות בהטלת שתן. התסמונת שכיחה יותר בנשים ופוגעת משמעותית באיכות חיי החולות. הגדרת המחלה אינה מבוססת והדעות בספרות חלוקות באשר לאבחונה. היעדר הידע והמודעות בקרב ציבור הרופאים נובע מההיקף הדל של מחקרים איכותיים בנושא. לעיתים קרובות, נשים עם IC/PBS מאובחנות עם זיהומים שניים בדרכי השתן, ללא הוכחה לצמיחת חיידקים בתרביות שתן. בהתאם לכך, הזמן הממוצע שחולף מרגע תחילת התסמינים ועד אבחון התסמונת הוא שבע שנים [1]. קיים מגוון רחב של טיפולים אפשריים בתסמונת, אך מרביתם לא נבדקו במחקרים מבוקרים ואקראיים.

המטרה בסקירה זו היא לסכם את הידוע בספרות הנוכחית על תסמונת זו, להציג את הבעייתיות האבחונית והטיפולית, ובכך להגביר את המודעות בקרב ציבור הרופאים. אנו תקווה, שהגברת המודעות תסייע באבחון מוקדם של התסמונת, ובכך תחסוך מהחולות בדיקות וטיפולים מיותרים, והחשוב מכל – תמנע סבל רב ופגיעה באיכות חייהן.

הגדרות ומינוחים

IC הוגדרה לראשונה בשנת 1915 כמחלה הגורמת להתהוות נפח מוקטן של שלפוחית השתן ולהדגמת כיב אופייני בציסטוסקופיה (תמונה 1) [2]. בשנת 1978 הורחבה ההגדרה להופעת דימומים נרחבים מדפנות השלפוחית בעת ריקונה מנוזל בציסטוסקופיה (תמונה 2) [3]. בשנת 1987, הגדיר ה־National Institute of Diabetes

and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) הנחיות לאבחון חולות עם IC (טבלה 1) [4].

המושג IC – Interstitial cystitis – אינו מדויק, מכיוון שלא תמיד ניתן למצוא נוכחות תאי דלקת בביופסיה של השלפוחית, והמעורבות העיקרית במחלה היא של האפיתל ולא של שכבת המשתית (Interstitium). בנוסף, כ־10% מהחולות עם תסמינים זהים

- **התסמונת מתבטאת בכאב באגן, בדחיפות ובתכיפות בהטלת שתן, ופוגעת משמעותית באיכות חיי החולות.**
- **אבחון מוקדם חוסך בדיקות וטיפולים מיותרים, ומעל הכול – סבל ופגיעה מיותרת באיכות חיי החולות.**
- **מטרת הטיפול היא שבירת 'מעגל הכאב' והקניית איכות חיים טובים ופעילים. טיפול מוקדם מניב תוצאות טובות ובמהירות רבה יותר.**

הציסטוסקופיה תקינה, לחלקן יש התכווצויות בלתי רצוניות של שריר השלפוחית באורודינמיקה, ובחלק אף נשללה האפשרות שהן לוקות במחלה רק בגלל גילן הצעיר [5]. יתרה מזאת, הוכח כי ניתן להדגים את הדימומים האופייניים (Glomerulations) מדפנות השלפוחית גם בנשים ללא תסמינים כלל [6]. בגלל הסיבות האלה ומכיוון שרק 40% מהחולות המפתחות תסמינים זהים עונות להגדרה של ה־NIDDK [5] – הוחלט על ידי ה־International Continence Society להרחיב את הגדרת התסמונת ולכנותה בשם IC/PBS ולא רק IC [7]. ההגדרה של IC/PBS היא קלינית

בעיקרה: "כאב כרוני באגן המלווה בתסמינים הקשורים לדרכי השתן כגון דחיפות ותכיפות מוגברת, בהיעדר זיהום או פתולוגיה מוכחת אחרת בדרכי השתן" [1]. המושג IC שמור למצבים שבהם מודגמים הממצאים הטיפוסיים בציסטוסקופיה, וההגדרה הקשוחה של ה־NIDDK שמורה יותר להוריות באשר להכללת חולות למחקר.

30 שנה [9]. במחקרים נמצא, כי שכיחות מחלות דלקתיות של המעי (IBD – Inflammatory Bowel Disease), זאבת אדמנתית רב-מערכתית (SLE – Systemic Lupus Erythematosus) ופיברומיאליגיה (Fibromyalgia), גבוהה בחולות עם תסמונת IC/PBS בהשוואה לאוכלוסייה הכללית [12,9].

הגורם למחלה - ריבוי תיאוריות

הגורם למחלה טרם התגלה. קיימות מספר תיאוריות המתארות גורמים אפשריים שונים – זיהום, הפרעה חיסונית, גנטיקה, רעלנים שונים, דלקת נירוגנית (Neurogenic inflammation) ושפעול תאי פיטום (Mast cell). התיאוריה המקובלת היום היא פגיעה בשכבת ה-GAG (Glycosaminoglycan) המצפה את רירית שלפוחית השתן. פגיעה זו מובילה לשרשרת של תהליכים המסתיימים בדלקת עצבית (Neurogenic inflammation) ובשפעול תאי פיטום. שכבת ה-GAG מהווה מחסום בלתי חדיר למומסים הנמצאים בשתן ומורכבת מגליקואמינוגליקאנים שונים – Dermatin, Heparin, Chondrotin, Hyaluronic acid. מסיבה שאינה ידועה, יכולת השכבה לחסום פעפוע (Diffusion) של מומסים נפגעת. חדירת מומסים אל שכבת התת-רירית (Submucosa) מגרה את קצוות העצבים וגורמת לייצור מוגבר של מתווכי דלקת (Vasoactive intestinal peptide, Substance P, Acetylcholine) המשפעלים את תאי הפיטום. תאי הפיטום מפרישים היסטאמין הגורם להרחבת כלי דם ולהתהוות דלקת מקומית. הדלקת מגרה את עצבי הכאב (C-fibers) וגורמת לשחרור מוגבר של מתווכי דלקת נוספים; אלה האחרונים גורמים לנזק נוסף לרירית ולהתהוות לייפת (Fibrosis) בדפנות שלפוחית השתן [1,13].

קביעת אבחנה

האבחון של תסמונת IC/PBS נעשה בדרך השלילה, משמע – שלילת מחלות ומצבים שונים בדרכי השתן והמין היכולים להיות עם תסמינים זהים (טבלה 2). לעומת זאת, נוכחות של אחת האבחנות המבדלות אינה שוללת על הסף את קיום התסמונת ויתכן ששתיהן תתפתחנה באותה חולה.

הבירור הראשוני כולל אנמנזה מדוקדקת עם דגש על תסמינים של דרכי השתן התחתונה, בדיקה גופנית, שתן כללית ותרביית. בדיקות דימות של דרכי השתן, שתן לציטולוגיה, ציסטוסקופיה (עם או ללא ביופסיה) ולאפרוסקופיה-חוקרת, מהוות בדיקות השלמה. הבדיקה הגופנית לרוב תקינה ומטרתה העיקרית לשלול מחלות אחרות הגורמות לכאב, כגון דלקות בלדן. לעיתים, ניתן למצוא בבדיקה של חולות אלה רגישות באזור העל-חיקי או באזור צוואר השלפוחית/ הדופן הקדמי של הלדן [1]. בבדיקת שתן, שליש מהחולות לוקות בהמטוריה מיקרוסקופית ו-45% לוקות בפיוריה (Pyuria) [14]. יומני השתנה ושאלונים סגוליים להערכת התסמינים של המחלה, מהווים בדיקות עזר המאפשרות ניטור הטיפול ומדד לחומרת התסמינים. בדיקות אפשריות נוספות כוללות ביופסיה של השלפוחית ואורודינמיקה.

- **שאלונים** – קיימים מספר שאלונים שתוכננו להעריך את התסמינים ואיכות החיים של חולות עם תסמונת IC/PBS. השאלונים אינם בעלי ערך אבחוני, ורק אחד מהם הוא בעל תוקף (Validation) בשפה האנגלית – ה-IC Symptom Index (O'Leary-Sant) [15]. שאלון זה הוא המוכר והמקובל ביותר להערכת התסמינים וניטור הצלחת הטיפול.
- **אורודינמיקה** – ההגדרה הראשונית של המחלה על ידי ה-NIDDK כללה מספר משתנים אורודינמיים. אולם ביצוע בדיקת

טבלה 1:

הגדרת IC לפי ה-National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases - 1987

הוריות להכללה

- נוכחות Glomerulations או Hunner's ulcer בציסטוסקופיה
- כאב באגן הקשור לשלפוחית השתן או דחיפות בהטלת שתן

הוריות לאי-הכללה

- נפח שלפוחית גדול מ-350 סמ"ק באורודינמיקה
- העדר תחושת דחיפות עזה בנפח של 150 סמ"ק בשלב מילוי השלפוחית באורודינמיקה
- נוכחות התכווצויות לא רצונית של שריר השלפוחית
- משך התסמינים קצר מ-9 חודשים
- היעדר השתנה לילית
- הקלה בתסמינים במתן אנטיביוטיקה או תרופות אנטי-כולינרגיות
- תכיפות השתנה יומית פחות מ-8 פעמים בזמן ערות
- אבחנה של זיהום בשלפוחית או דלקת בערמונית במהלך שלושת החודשים האחרונים
- הימצאות אבן בשלפוחית השתן או בשופכן
- זיהום שלבוקת (הרפס) פעילה באיברי המין
- נוכחות ממאיות בשלפוחית השתן, בשופכה, בערמונית, ברחם או בלדן (נרתיק)
- סעיף של השופכה
- דלקת כימית של שלפוחית השתן (דוגמא - ציקלופוספמיד)
- שחפת בדרכי השתן
- דלקת בשלפוחית השתן על רקע הקרנות
- דלקת בלדן (נרתיק)
- גיל צעיר מ-18 שנים

תסמינים

חולות עם תסמונת IC/PBS סובלות ממשלב של כאב כרוני באגן ותסמינים הקשורים לדרכי השתן, כגון דחיפות ותכיפות. התיאור הקלאסי של המחלה היה כאב באזור העל-חיקי (Suprapubic), המוחמר כשהשלפוחית מלאה ומוקל בהתרוקנותה. אולם חלק נכבד מהחולות סובלות מכאב כרוני באזורים שונים באגן ולא רק באזור העל-חיקי. בקרב 80% מהחולות הכאב הוא על-חיקי, ב-74% הכאב ממוקם בעיקר באזור השופכה, ב-65% בגו התחתון וב-60% בלדן [1].

לעיתים קרובות, התכיפות הניכרת גורמת לפגיעה בתפקוד – חלק מהנשים חוששות לצאת מהבית וחלקן מתכננות מראש כל יציאה לפי מסלול הימצאות של חדרי נוחות. התכיפות הלילית פוגעת באיכות השינה, וגורמת לעייפות כרונית ולדיכאון [1]. במחקרים שונים הודגם, כי הפגיעה באיכות חיי החולות עם IC/PBS קשה אף יותר מהפגיעה בחולי דיאליזה [8]. שכיחות התסמינים בסדר יורד הם: תכיפות בהטלת שתן (92%), דחיפות (92%), כאב באגן (80%) וכאב בעת קיום יחסי מין (50%). מחצית מהחולות חוות חמרה בכאב בעקבות אכילת מאכלים חריפים, שתיית אלכוהול, קפה, ומשקאות מוגזים או חומציים. שישים אחוזים (60%) מהחולות חוות חמרה בתסמינים לאחר קיום יחסי מין, 50% עקב דחק נפשי ו-40% לאחר פעילות גופנית [9].

אפידמיולוגיה

בשל הבעיה האבחונית, השכיחות המדויקת של התסמונת אינה ידועה. שכיחות המחלה נעה בין 100,000 ל-230:100,000 [10]. המחלה שכיחה יותר בנשים (נשים 1:9 גברים) [11]. חלק ניכר מהגברים הסובלים מכאב כרוני באגן ומתסמינים הקשורים לדרכי השתן, מאובחנים כחולי דלקת כרונית של הערמונית. אי לכך, סביר להניח ששכיחות התסמונת בגברים גבוהה מהמדווח. הגיל הממוצע להופעת התסמינים הוא 42 שנה, ושליש מהחולות צעירות מגיל

טבלה 2:

אבחנה מבדלת של תסמונת IC/PBS

מחלה	הבדיקות הנחוצה לשלילה
שאת בשלפוחית השתן (כולל Carcinoma in situ)	ציסטוסקופיה ± ביופסיה, שתן לציטולוגיה
זיהום בשלפוחית השתן:	תרבית שתן
• חיידקיי מעי נפוצים	תרביות סגוליות
• Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium, Candida	במידה ויש פיוריה בבדיקת שתן כללית - תרבית סגולית לשחפת או PCR (Polymerase chain reaction)
• שחפת	בדיקה גופנית
• Herpes simplex / human papilloma virus	אנמנזה רפואית
הקרנה לאגן בעבר (Radiation cystitis)	אנמנזה רפואית
כמותרפיה (Chemical cystitis)	אנמנזה רפואית
חסימת מוצא השלפוחית	בדיקה גופנית, על שמע (US), אורודינמיקה
אבן או גוף זר בשלפוחית	ציסטוסקופיה / בדיקות דימות
אבן בשופכן הרחיקני (distal ureterolithiasis)	בדיקות דימות (על שמע, IVP או CT)
סעיף של השופכה	בדיקה גופנית, בדיקות דימות
צניחת איברי האגן (pelvic organ prolapse)	היסטוריה רפואית ובדיקה גופנית
Endometriosis	אנמנזה רפואית, בדיקה גופנית, לפרוסקופיה
זיהום פטרייתי בלדן	אנמנזה רפואית ובדיקה גופנית
שאת בצוואר הרחם, ברחם או בשחלה	בדיקה גופנית, בדיקות דימות
תסמונת שלפוחית רגישה	היסטוריה רפואית, אורודינמיקה
שאת בערמונית	בדיקה גופנית, PSA, ביופסיה של הערמונית
הגדלה טבה של הערמונית (Benign Prostatic Hyperplasia - BPH)	בדיקה גופנית, PSA
דלקת כרונית של הערמונית	אנמנזה רפואית, בדיקה גופנית, תרביות
Pudendal Neuralgia	אנמנזה רפואית, בדיקה גופנית, בדיקות נירופיזיולוגיות, חסם עצבי

שתי הקבוצות מבחינת המאפיינים הקליניים, אופי התסמינים, חומרתם ודרכי הטיפול [14].

- **תבחין הזלפת אשלגן** – בתבחין זה מוזלפים 40 סמ"ק של מים סטריליים לשלפוחית השתן. בשלב הבא מוזלפים מים בתוספת אשלגן-כלוריד (KCL) והחולות מתבקשות לדווח על מידת הדחיפות או הכאב (סולם אנלוגי-חזותי 0-5) שהן חוות במהלך שתי ההזלפות. תבחין חיובי נחשב כאשר החולה מדווחת על ציון של 2 או יותר בהזלפת האשלגן-כלוריד בהשוואה להזלפת המים בלבד. ההסבר להפקת התסמינים הוא הספיגה המוגברת והלא תקינה של יוני האשלגן אל התת-רירית וגירוי קצוות עצבי כאב הממוקמים בשכבה זו. מכיוון שרגישות וסגוליות הבדיקה נמוכות מ-80% ומכיוון שהיא גורמת לכאב – יישומה אינו נפוץ [19].
- **סמנים ביולוגיים** – עד כה נבחנו 14 סמנים שונים לאבחון התסמונת. הסמן שנחקר בצורה הנרחבת ביותר הוא APF (Antiproliferative Factor) שדווח לראשונה על ידי Keay ו'חב' [20] בשנת 1996. סמן זה הוא חלבון המדכא שגשוג תאי אפיתל השלפוחית, ונוכחות רמה גבוהה שלו בשתן מהווה סמן לתסמונת עם רגישות וסגוליות הגבוהות מ-94%. בנוסף הודגם, כי טיפול בחולות מפחית את רמות הסמן בשתן לתקין [20]. על מנת 'להכריז' עליו כסמן יעיל לאבחון התסמונת או לניטור הטיפול בתסמונת – יש לחזור על המחקר במספר מעבדות שונות.
- **ביופסיה של רירית השלפוחית** – הממצאים ההיסטולוגיים השכיחים ביותר הם סדקים ברירית, הסננה דלקתית, בצקת ונוכחות רקמת גירעון בשכבת המשתית. בשכבת הרירית (Detrusor) ניתן למצוא לייפת. ריבוי תאי פיטום ניתן למצוא בשכבת הרירית, המשתית ובשכבת הרירית [21]. בשלבים ראשונים של המחלה,

אורודינמיקה אינו הכרחי לאבחון חולה הלוכה בתסמונת. התכונות בלתי רצונית של שריר שלפוחית השתן נכללו בהגדרת ה-NIDDK, על מנת לסנן חולות עם תסמונת שלפוחית רגישה (Overactive bladder) לצורכי מחקר. אולם במחקרים הודגם, כי ב-14% מהחולות הלוכות בתסמונת ניתן למצוא התכונות בלתי רצונית של שריר השלפוחית באורודינמיקה [16]. מבחינה מעשית, המידע המושג בבדיקת אורודינמיקה אינו תורם הרבה לגישה האבחונית או הטיפולית של רופאים בבואם לטפל בחולות הלוכות בתסמונת. בנוסף, בדיקה חודרנית זו גורמת כאב עז למרבית החולות הלוכות בתסמונת.

- **ציסטוסקופיה** – הסימן הציסטוסקופי הקלאסי נקרא Hunner's ulcer והוא תואר לראשונה בשנת 1915 [2]: אזור אדמומי ברירית, מרובה בכלי דם, ובמרכזו אזור מוגבל וחיוור של הצטלקות או בקע ברירית השלפוחית (תמונה 1). סימן זה ניתן להדגמה רק ב-6% מהחולות [17]. מכיוון שלא מדובר בכיב אמיתי, השם המקובל היום הוא Hunner's lesion. דימומים זעירים מרירית השלפוחית (Glomerulations) הם הסימן הטיפוסי השני וניתן להדגימם ב-90% מהחולות (תמונה 2). דימומים אלה מופיעים בשלב ריקון השלפוחית לאחר מילוייה בלחץ של 80-100 ס"מ מים (Hydrodistention) [3]. סימן זה אינו סגולי למחלה, לא ניתן להדגימו בכל החולות (8%) ולא כל החולות עם דימומים אלה לוקות בתסמונת IC/PBS [5]. אין התאמה בין חומרת הסימנים בציסטוסקופיה לבין חומרת התסמינים הקליניים [18]. בעבר סווגו החולות לשתי קבוצות: אלה עם Hunner's lesion (Classic IC) ואלה עם Glomerulations בלבד (Non-classic/ Non Ulcer IC). לסיווג זה אין ככל הנראה ערך קליני, מאחר שאין הבדל בין

תמונה 1:
נגע על שם Hunner



תמונה 2:

דימומים זעירים מדפנות שלפוחית השתן - Glomerulations



ההיסטולוגיה יכולה להיות תקינה. המטרה העיקרית של הביופסיה היא לשלול ממאירות של שלפוחית השתן (TCC – Transitional Cell Carcinoma) היכולה להציג תסמינים זהים ואף להיראות כתקינה בציסטוסקופיה (בעיקר – Carcinoma in situ). ביופסיה של שלפוחית השתן אינה מהווה חלק הכרחי מהבירור של חולות עם תסמונת IC/PBS, אך מומלץ לבצע בנשים הנמצאות בקבוצת סיכון לממאירות זו.

יותר בחולות עם תסמין עיקרי של כאב בהשוואה לחולות עם מרכיב שולט של תכיפות [22]. הטיפול ההתנהגותי כולל גם הימנעות ממאכלים חריפים או מתובלנים, שתיית אלכוהול, משקאות חומציים, משקאות מוגזים וקפה, היכולים להחמיר את התסמינים. מאידך, באף מחקר מבוקר לא הוכחה היעילות של הימנעות מאותם מאכלים ומשקאות בשליטה בתכיפות.

ב' פיזיותרפיה – פיזיותרפיה של רצפת האגן מהווה נדבך טיפולי חשוב בתחלואת רצפת האגן. טיפול זה הוכח כיעיל בחולות הסובלות מצניחת איברי האגן (Pelvic organ prolapse) ואי נקיטת שתן (Urinary incontinence). אולם טרם פורסמו מחקרים אקראיים ומבוקרים שבדקו את יעילות הטיפול בחולות הלוקות בתסמונת IC/PBS.

ג' תרופות – מכיוון שהתסמונת מתאפיינת בעליות ובמורדות מבחינת התסמינים, קשה לבצע הערכה רציפה ומדויקת של הצלחת טיפול מסוים. מרבית התרופות שנחקרו בחולות עם תסמונת IC/PBS הראו תוצאות קצרות-טווח טובות. אולם מיעוטן נמצא יעיל במחקרים מבוקרים ארוכי-טווח.

ד' Sodium pentosanpolysulfate (PPS)/Elmiron® – חומר זה דומה בהרכבו הכימי להפרין. מנגנון הפעולה מיוחס ליכולתו לתקן את הנזק שבשכבת ה-GAG, לעכב שחרור היסטאמין מתאי פיטום וקישור למתווכי דלקת בשתן. התרופה אושרה לשיווק על ידי ה-FDA (Food and Drug Administration) כטיפול בחולות הלוקות בתסמונת. נמצא שהחומר הפחית משמעותית את התסמינים ב-38% מהמטופלות בהשוואה ל-18% בקבוצת הבקרה שטופלה באינבו (Placebo) [23]. במחקר אחר הודגם, כי החולות חוות שיפור בתסמינים רק לאחר 3-6 חודשי טיפול, וכי השיפור זמני בלבד ונמשך עד שנתיים [24].

ה' Amitriptyline – התרופה שייכת למשפחת התרופות נוגדות הדיכאון התלת-ציקליות (Tricyclic antidepressant). לתרופה תכונה נוגדת כאב (במנגנון Serotonin or Noradrenaline reuptake inhibition) ומייצבת תאי פיטום. בספרות פורסם מחקר אקראי, מבוקר וכפול-סמיות יחיד שנבדקו בה יעילות התרופה בחולות עם תסמונת IC/PBS. נמצא, כי התרופה מפחיתה משמעותית את הציון בשאלון O'Leary-Sant ב-42% מהמטופלות לעומת 13% בקבוצת האינבו [25].

טיפול

טיפול מוקדם מניב תוצאות טובות ובמהירות רבה יותר. במחקר רטרוספקטיבי נמצא, שחולות שלקו בתסמינים במשך תקופה קצרה משנתיים, השיגו 75% שיפור במידת התסמינים תוך שלושה חודשי טיפול, לעומת 64% שיפור לאחר שישה חודשי טיפול בחולות שלקו בתסמונת יותר מארבע שנים [1].

השלב הראשוני בטיפול הם חינוך החולה והרגעתו. חשוב להסביר שאין מדובר במחלה ממארת, שמצבן של חלק מהחולות משתפר עצמונית גם ללא טיפול, ושקיים מגוון של טיפולים יעילים במחלה. כמו כן, יש לספק לחולה מידע רחב ככל שניתן לגבי אפשרויות הטיפול.

למעלה מ-180 טיפולים שונים דווחו בספרות, אך מיעוטם נבדקו במחקרים פרוספקטיביים, מבוקרים ואקראיים. ניתן לסווג את הטיפולים השונים לקבוצות: טיפול שמרני, התנהגותי, משלים (דיקור סיני, הומיאופתיה), פיזיותרפיה, תרופות וניתוחים. את מרבית המידע על המחלה, קבוצות דיון ותמיכה ניתן למצוא גם באינטרנט <http://www.ichelp.org>.

א' טיפול התנהגותי – 'אימון השלפוחית' (Bladder training) הוא הטיפול ההתנהגותי המרכזי. במסגרתו, מוקנות 'יכולות חדשות' לשלפוחית השתן: לאגור שתן בנפחים גדולים יותר ולתקופה ארוכה יותר. מלמדים את החולה להאריך את פרקי הזמן בין השתנה להשתנה, תוך נקיטת שיטות הסחה שונות. יומן השתנה מקנה הערכה אובייקטיבית מסוימת של חומרת התסמינים הן לחולה והן לרופא, ומאפשר ניטור של הצלחת הטיפול. הוכח, כי 'אימון השלפוחית' מעלה את נפחי ההשתנה ומפחית את מידת התכיפות. יעילות 'אימון השלפוחית' נמוכה

שנה ול-30% כעבור שנתיים [34]. רעלן הבוטוליניום מעכב שחרור אצטיל-כולין מקצוות העצבים ובכך גורם לשיתוק שרירים. בנוסף, נמצא כי הוא מעכב שחרור Substance P ו-nerve Growth factor מעצבים הנמצאים בשלפוחית השתן. **6. ציסטוסקופיה ומילוי השלפוחית בלחץ מים** – מילוי שלפוחית השתן בנוזל בלחץ של 80–100 ס"מ מים הוא חלק מתהליך האבחון של התסמונת. אולם כמחצית מהחולות מדווחות על שיפור זמני (~חודשיים) בתסמינים [35]. מנגנוני הפעולה האפשריים הם כדלקמן: (1) נמק של קצוות עצבי הכאב הממוקמים בתת-רירית; (2) שפעול נרחב (מסיבי) של תאי הפיטום, המוביל למיצוי ולתשישות של מתווכי הכאב והדלקת [36].

ח' ניתוחים – ניתוח שמור אך ורק לחולות אשר עברו טיפול שמרני שכל. יש לדון עם החולה על סיבוכי הניתוחים, על האפשרות כי הכאב לא יחלוף חרף הניתוח ועל האפשרות של ניתוח נשנה.

ט' Sacral neuromodulation – החדרת אלקטרודות בגישה מלעורית לעצם הצולב (Sacrum) בגובה S3 או S4. האלקטרודות מחוברות למתמר חשמלי המושתל בתת-עור ומעבירות גירוי חשמלי ישיר לשורשי העצבים. במחקר שנערך ב-26 חולות הודגמה ירידה של 50% בתדירות ההשתנה. שני שלישים מהחולות דיווחו על שיפור משמעותי במידת הדחיפות ובכאב, ו-96% מהחולות היו מרוצות מתוצאות הפעולה [37].

במחקר אחר, שהוכללו בו 23 חולות הלוקות בתסמונת, הודגם שיפור משמעותי בתסמינים ב-42% מהחולות לאורך תקופת מעקב של 15 חודשים [38]. טיפול זה נראה מבטיח, אך נדרשים מעקב ארוך טווח יחד עם הערכה מדויקת של השפעות הלוואי ושיעור הניתוחים הנשנים.

י' Laser / electrofulguration or endoscopic resection of Hunner's lesion – מכיוון ש-Hunner's lesion הוא ממצא נדיר יחסית, ומאחר שהמחקרים בנושא הם תיאוריים בלבד – אין הוכחה מספקת ליעילותו של טיפול זה [39].

יא' Cystolysis/Supratrigonal denervation – ניתוחים שבהם מבוצע ניתוק/הרס של עצבי השלפוחית. מכיוון שבמעקב ארוך-טווח נמצא כי התסמינים נשנים ומרבית החולות סובלות מקושי ניכר בהשתנה – ניתוחים אלה אינם מהווים היום טיפול בחולות הלוקות בתסמונת IC/PBS [39].

יב' Bladder augmentation/ enterocystoplasty – בנייתווחים אלה מגדילים בשיטות שונות את נפח השלפוחית והיענותה. במרבית החולות נלקח המעי הכרוך (Ileum) כתוספת מובנת על שלפוחית השתן. התוצאות הראשונות נראו מבטיחות, אך במחקרים חדשים עם זמן מעקב ארוך יותר הודגם שיפור בתסמינים רק ב-25%–50% מהחולות [39].

יג' Partial or total cystectomy – הגורם היחיד שנמצא כמנבא הצלחה של ניתוחים אלה הוא נפח שלפוחית קטן מ-400 סמ"ק [39]. מאחר שניתוחים אלו הם רחבי היקף ועם סיבוכים פוטנציאליים משמעותיים, יש לשקול אפשרות זאת ביתר זהירות, ורק לאחר הסבר ודיון מפורט עם החולה.

יד' טיפולים נוספים שתוארו בספרות כוללים – טיפול בתא לחץ מחומצן (Hyperbaric therapy); הזלפת הפריז, תרופות אנטי-כולינרגיות (Oxybutynine); תרופות חוסמות קולטן אלפא; אנטי-היסטמינים (Hydroxyzine); חוסמי תעלות סידן (Nifedipine); סטרואידים; אנטיביוטיקה; הורמונים וכימותרפיה (Methotrexate). אולם יעילותם שרויה במחלוקת בגלל תוצאות סותרות, היעדר תימוכין ו/או מעקב קצר-טווח.

ו' הבסת השתן – במחקר אקראי מוצלב (Cross-over) וכפול סמיות נבדקו התסמינים ב-26 חולות כאשר השתן היה בדרגת חומציות פיזיולוגית (pH 5) ולאחר הבסתו (pH 7.5). לא נמצא הבדל בין הקבוצות מבחינת תסמיני הדחיפות, התכיפות והכאב [26]. בהתאם לכך, הבסת שתן אינה מהווה היום טיפול בחולות עם IC/PBS.

ז' הזלפת/הזרקת תרופות לשלפוחית השתן – מספר רב של חומרים ותרופות הוזלפו/הוזרקו לשלפוחית השתן במטרה לטפל בחולות עם IC/PBS. רובן נמצאו בלתי יעילות במחקרים ארוכי טווח.

נציג את הטיפולים העיקריים שנחקרו:

1. Dimethyl Sulfoxide (DMSO) – מנגנון הפעולה של החומר אינו ברור, אך מיוחסות לו מספר תכונות, ביניהן שיכוך כאב, מניעת דלקת, הרפיית שרירים ודיכוי תאי פיטום [27]. הזלפת DMSO לתוך השלפוחית יכולה להינתן כטיפול יחיד או במשלב עם חומרים אחרים (קוקטייל של DMSO, הפריז, סטרואידים וליגנוקאין). קיימים מספר פרוטוקולים טיפוליים, אך המקובל ביותר הוא הזלפת החומר פעם או פעמיים בשבוע למשך 6–12 שבועות. שיעור של 50%–90% מהחולות מדווחות על שיפור בתסמינים [28]. השפעות הלוואי של החומר – טעם וריח מהפה של שום והחמרה זמנית של התסמינים עקב דלקת כימית (10% מהחולות). התרופה אושרה לשיעור על ידי ה-FDA.

2. הזלפת Hyaluronic acid ו-Chondroitin sulphate – GAG הם גליקוזאמינוגליקאנים, המהווים חלק משכבת ההגנה הטבעית של רירית שלפוחית השתן. במחקר פרוספקטיבי רב-מרכזי על 53 חולות הלוקות בתסמונת, הודגם שיפור ב-60% כ-10 שבועות עד שנתיים לאחר הזלפת Chondroitin sulphate [29]. במחקר אחר הודגם שיפור משמעותי בתסמינים ב-17 מתוך 23 חולות (74%) לאחר טיפול ב-Hyaluronic acid [30]. משלב של שני החומרים הניב שיפור משמעותי בתסמינים ובניקוד שאלונים סגוליים (O'Leary-Sant index) במהלך תקופת מעקב של חמישה חודשים [31]. בשלב זה, לא פורסם בספרות מחקר שנבדקה בו היעילות של GAG בצורה מבוקרת ואקראית.

3. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) – במחקר רב-מרכזי, אקראי ומבוקר, נבדקה יעילות BCG ב-265 חולות הלוקות בתסמונת. שיפור בתסמינים הודגם ב-21% מהחולות שטופלו ב-BCG לעומת 12% מהחולות בקבוצת הבקרה (לא משמעותי סטטיסטית) [32]. אי לכך, בשלב זה BCG אינו מומלץ כטיפול בתסמונת.

4. Capsaicin ו-Resiniferatoxin – תרופות אלה נקשרות לקולטן מסוג Vanilloid הנמצא בקצוות העצבים בשלפוחית, ובאופן זה הן גורמות לריגוש יתר (Desensitization) של עצבי הכאב (C-fibers). פורסמו שישה מחקרים פרוספקטיביים שנבדקה בהם יעילות החומרים בחולות עם IC/PBS. אולם התוצאות סותרות ואינן מבטיחות, ולכן בשלב זה חומרים אלה אינם מומלצים כטיפול במחלה [33].

5. הזרקת רעלן הבוטוליניום (Botulinum toxin A) לדופן שלפוחית השתן – במחקר פרוספקטיבי אקראי נבדקה ב-67 חולות היעילות של הזרקת החומר לתת-רירית בהשוואה לציסטוסקופיה ומילוי השלפוחית בלחץ. שישה חודשים לאחר ההזרקה דיווחו 71% מהחולות על שיפור משמעותי בתסמינים, ובנוסף הודגמה עלייה אובייקטיבית בנפח השלפוחית באורודינמיקה. שיעור ההצלחה ירד ל-55% כעבור

הטיפולים האפשריים הוא רחב, אך מיעוטו הוכח כיעיל במחקרים מבוקרים ואקראיים. ●

מחבר מכותב: קובי סתיו

מחלקת אורולוגיה, מרכז רפואי אסף הרופא
טלפון: 08-9449409, פקס: 08-9449407
דוא"ל: stavkobi@yahoo.com.au

לסיכום

שכיחות תסמונת IC/PBS ככל הנראה גבוהה יותר מדיווחי העבר, ונשים רבות לוקות בתסמינים לאורך זמן רב בגלל אבחון מאוחר או לא נכון. השפעת התסמונת על איכות חיי החולות עצומה, ויכולה לגרום להפרעה בתפקוד ולדיכאון. מטרות הטיפול העיקריות הן שבירת 'מעגל הכאב', והקניית איכות חיים טובים ופעילים. מגוון

ביבליוגרפיה

1. Forrest JB & Mishell DR, Breaking the cycle of pain in interstitial cystitis/painful bladder syndrome: toward standardization of early diagnosis and treatment: consensus panel recommendations. *J Reprod Med*, 2009; 54: 3-14.
2. Hunner GL, A rare type of bladder ulcer in women: report of cases. *Boston Med Surg J*, 1915; 172: 660-4.
3. Messing EM & Stamey TA, Interstitial cystitis, early diagnosis, pathology and treatment. *Urology*, 1978; 12: 381-92.
4. Gillenwater JY & Wein AJ, Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, August 28 -29, 1987. *J Urol*, 1988; 140: 203-6.
5. Hanno PM, Landis JR, Matthews-Cook Y & al, The diagnosis of interstitial cystitis revisited: lessons learned from the national institutes of health interstitial cystitis database study. *J Urol*, 1999; 161: 553-7.
6. Waxman JA, Sulac PJ & Kuehl TJ, Cystoscopic findings consistent with interstitial cystitis in normal women undergoing tubal ligation. *J Urol*, 1998; 160: 1663-7.
7. Abrams PH, Cardozo L, Fall M & al, The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the international continence society. *Neurourol Urodyn*, 2002; 21: 167-78.
8. Henderson LJ, Diagnosis, treatment, and lifestyle changes of interstitial cystitis. *Aorn J*, 2000; 71: 525-30.
9. Koziol JA, Epidemiology of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am*, 1994; 21: 7-20.
10. Leppilahti M, Sairanen J, Tammela TL & al, Prevalence of clinically confirmed interstitial cystitis in women: a population based study in Finland. *J Urol*, 2005; 174: 581-3.
11. Jones CA & Nyberg L, Epidemiology of interstitial cystitis. *Urology*, 1997; 49: 2-9.
12. Clauw DJ, Schmidt M, Radulovic D & al, The relationship between fibromyalgia and interstitial cystitis. *J Psychiatr Res*, 1997; 31: 125-31.
13. Niku SD, Stein PC, Scherz HC & Parsons CL, A new method for cytodestruction of bladder epithelium using protamine sulfate and urea. *J Urol*, 1994; 152: 1025-8.
14. Braunstein R, Shapiro E, Kaye J & Moldwin R, The role of cystoscopy in the diagnosis of Hunner's ulcer disease. *J Urol*, 2008; 180: 1383-6.
15. O'Leary MP, Sant GR, Fowler Jr FJ & al, The interstitial cystitis symptom index and problem index. *Urology*, 1997; 49: 58-63.
16. Propert KJ, Schaeffer A, Brensinger CM & al, A prospective study of interstitial cystitis: results of longitudinal followup of the interstitial cystitis data base cohort. The interstitial cystitis data base study group. *J Urol*, 2000; 163: 1434-9.
17. Tomaszewski JE, Landis J, Russack V & al, Biopsy features are associated with primary symptoms in interstitial cystitis: results from the interstitial cystitis database study. *Urology*, 2001; 57: 67-81.
18. Chancellor MB, A Multidisciplinary Consensus Meeting on IC/PBS: Outcome of the Consensus Meeting on Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome, February 10, 2007, Washington, DC. *Rev Urol*, 2007; 9: 81-3.
19. Hanno PM, Is the potassium sensitivity test a valid and useful test for the diagnosis of interstitial cystitis? *Int Urogynecol J*, 2005; 16: 428-9.
20. Keay S, Zhang CO, Trifillis AL & al, Decreased 3H-thymidine incorporation by human bladder epithelial cells following exposure to urine from interstitial cystitis patients. *J Urol*, 1996; 156: 2073-8.
21. Johansson SL & Fall M, Clinical features and spectrum of light microscopic changes in interstitial cystitis. *J Urol*, 1990; 143: 1118-24.
22. Parsons CL & Koprowski PF, Interstitial cystitis: successful management by increasing urinary voiding intervals. *Urology*, 1991; 37: 207-12.
23. Parsons CL, Benson G, Childs SJ & al, A quantitatively controlled method to study prospectively interstitial cystitis and demonstrate the efficacy of pentosanpolysulfate. *J Urol*, 1993; 150: 845-8.
24. Hanno PM, Analysis of long-term Elmiron therapy for interstitial cystitis. *Urology*, 1997; 49: 93-9.
25. Van Ophoven A, Pokupic S, Heinecke A & al, A prospective, randomized, placebo controlled, doubleblind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol*, 2004; 172: 533-6.
26. Nguan C, Franciosi LG, Butterfield NN & al, A prospective, double-blind, randomized cross-over study evaluating changes in urinary pH for relieving the symptoms of interstitial cystitis. *BJU Int*, 2005; 95: 91-4.
27. Sant GR & LaRock DR, Standard intravesical therapies for interstitial cystitis. *Urol Clin North Am*, 1994; 21: 73-83.
28. Perez-Marrero R, Emerson LE & Feltis JT, A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. *J Urol*, 1988; 140: 36-9.
29. Nickel JC, Egerdie B, Downey J & al, A real-life multicentre clinical practice study to evaluate the efficacy and safety of intravesical chondroitin sulphate for the treatment of interstitial cystitis. *BJU Int*, 2009; 103: 56-60.

30. *Ahmad I, Sarath Krishna N & Meddings RN, Sequential hydrodistension and intravesical instillation of hyaluronic acid under general anaesthesia for treatment of refractory interstitial cystitis: a pilot study. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2008; 19: 543-6.*
31. *Cervigni M, Natale F, Nasta L & al, A combined intravesical therapy with hyaluronic acid and chondroitin for refractory painful bladder syndrome/interstitial cystitis. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2008; 19: 943-7.*
32. *Mayer R, Propert KJ, Peters KM & al, A randomised controlled trial of intravesical bacillus Calmette-Guerin for treatment of refractory interstitial cystitis. J Urol, 2005; 173: 1186-91.*
33. *Mourtzoukou EG, Iavazzo C & Falagas ME, Resiniferatoxin in the treatment of interstitial cystitis: a systematic review. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2008; 19: 1571-6.*
34. *Kuo HC & Chancellor MB, Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. BJU Int, 2009, in press.*
35. *Ottewill DP & Teichman JM, What is the value of cystoscopy with hydrodistension for interstitial cystitis? Urology, 2005; 66: 494-9.*
36. *LaRock DR & Sant GR, Intravesical therapies for interstitial cystitis. In: Sant GR, editor. Interstitial cystitis. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997, pp 247-55.*
37. *Peters KM, Carey JM & Konstantin DB, Sacral neuromodulation for the treatment of refractory interstitial cystitis: outcomes based on technique. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2003; 14: 223-8.*
38. *Zabih N, Mourtzinos A, Maher MG & al, Short-term results of bilateral S2-S4 sacral neuromodulation for the treatment of refractory interstitial cystitis, painful bladder syndrome, and chronic pelvic pain. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2008; 19: 553-7.*
39. *Hohenfellner M, Black P, Linn JF & al, Surgical treatment of interstitial cystitis in women. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2000; 11: 113-9.*