

## Comparison of Oral Mefenamic Acid with Transdermal Glyceryl Trinitrate in the Management of Primary Dysmenorrhea

Khooshideh M<sup>1</sup>, Mirzarahimi T<sup>2\*</sup>

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Arash Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2. Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

\*Corresponding author. Tel: +984533731114, Fax: +984533235862, E-mail: mirzarahimytiba@yahoo.com

received: May 5, 2017

accepted: Sep 1, 2017

### ABSTRACT

**Background & objectives:** Treatment of dysmenorrhea in women is aimed to bring them to their normal condition. In the present study, the effect of mefenamic acid, a non-steroidal anti-inflammatory drug, was compared with that of transdermal glyceryl trinitrate (GTN) as a tocolytic drug in the management of primary dysmenorrhea.

**Methods:** A total of 160 nulliparous women aged 18-30 years with primary dysmenorrhea were included in this single blind, clinical trial, which was carried out from 2014 to 2015. The patients were randomly divided into two equal groups. At the beginning of menstruation cycle, the patients in group A received 500 mg oral mefenamic acid, followed by 250 mg mefenamic acid every 6 hours. The patients in group B initially were administered 2.5 mg transdermal glyceryl trinitrate 0.2% every 12 hours to the abdominal skin under the umbilical cord. Treatment was continued for up to 48 hours and repeated for three cycles. Pain scores were assessed by Numerical Rating Scale (NRS) every 4 hours. Adverse effects such as headache and gastrointestinal disorders were recorded. The decrease of pain scale was the primary outcome and adverse effects were the secondary outcome.

**Results:** The mean pain severity score in the first 24-hours in mefenamic acid group was lower than that of the glyceryl trinitrate group ( $p=0.01$ ). On the second day, the mean pain severity scores were not significantly different between the two groups. The mean pain severity scores in the second day of second cycle ( $p<0.001$ ) and in the first day of third cycle ( $p=0.001$ ) were significantly lower in mefenamic acid group than in glyceryl trinitrate group. The side effects were also higher in the glyceryl trinitrate group than in the mefenamic acid group, but this difference was not statistically significant. The most common complication was headache in the group receiving glyceryl trinitrate (18.75%) and nausea in the group receiving mefenamic acid (26.25%). The satisfaction rate was 42.2% in the patients receiving transdermal glyceryl trinitrate, while it was 78.5% in patients receiving mefenamic acid; therefore, the patients in the mefenamic acid group were more satisfied ( $p=0.004$ ).

**Conclusion:** The analgesic effects of oral mefenamic acid were better than transdermal glyceryl trinitrate in the management of primary dysmenorrhea. The adverse effects of these two drugs were not significantly different, but the type of complications was different in both groups.

**Keywords:** Mefenamic Acid; Glyceryl Trinitrate; Primary Dysmenorrhea.

# مقایسه اثر کپسول مغنامیک اسید و پماد گلیسریل تری نیترات در درمان دیسمنوره اولیه

مریم خوشیده<sup>۱</sup>، تیبیا میرزارحیمی<sup>۲\*</sup>

۱. گروه زنان و زایمان، بیمارستان آرش، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲. گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

\* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۴۵۳۳۷۳۱۱۱۴ فاکس: ۰۴۵۳۳۳۵۸۶ پست الکترونیک: mirzarahimytiba@yahoo.com

## چکیده

**زمینه و هدف:** هدف از درمان دیسمنوره بازگشت زنان به وضعیت عادی است. در این مطالعه داروی ضد التهابی غیراستروئیدی کپسول مغنامیک اسید با پماد گلیسریل تری نیترات بعنوان توکولیتیک در درمان درد قاعدگی اولیه مقایسه شده است.

**روش کار:** این مطالعه کارآزمایی بالینی یک سویه کور در سال ۱۳۹۴-۱۳۹۳ بر روی ۱۶۰ خانم ۱۸-۳۰ ساله اول زا که با درد قاعدگی اولیه به درمانگاه زنان مراجعه کرده بودند انجام شد. بیماران بصورت تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شدند. از زمان شروع پریود به گروه A کپسول مغنامیک اسید ابتدا ۵۰۰ میلیگرم سپس یک عدد کپسول ۲۵۰ میلیگرمی هر ۶ ساعت و به گروه B در ابتدا ۲/۵ میلیگرم و سپس هر ۱۲ ساعت یک بار پماد گلیسریل تری نیترات ۰/۲٪ داده شد که بر روی پوست شکم زیر ناف مالیده می‌شد و درمان تا ۴۸ ساعت ادامه یافت. درجه درد هر ۴ ساعت یکبار براساس مقیاس رتبه بندی عددی ارزیابی شد. پیامد اولیه میانگین شدت درد بعد از مصرف دارو و پیامد ثانویه میزان و نوع عوارض جانبی نظیر سردرد و اختلالات گوارشی بود.

**یافته ها:** میانگین شدت درد در سیکل اول بعد از مصرف دارو در ۲۴ ساعت اول در گروه مغنامیک اسید کمتر از گروه گلیسریل تری نیترات بود ( $p=0/01$ ) و در روز دوم میانگین شدت درد در دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت. میانگین شدت درد در تمامی روزها در گروه مغنامیک اسید کمتر از گروه گلیسریل تری نیترات بود، ولی تنها در روز دوم از سیکل دوم ( $p<0/001$ ) و در سیکل سوم نیز در روز اول ( $p=0/001$ ) در دو گروه تفاوت معنی دار بود. عوارض جانبی نیز در گروه گلیسریل تری نیترات بیشتر از گروه مغنامیک اسید بود. ولی این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود. شایع‌ترین عارضه در گروه دریافت کننده گلیسریل تری نیترات سردرد ( $18/75\%$ ) و در گروه دریافت کننده مغنامیک اسید تهوع ( $26/25\%$ ) بود. از نظر میزان رضایتمندی بیماران در گروه دریافت کننده گلیسریل تری نیترات  $42/5\%$  درصد عالی و خوب و در گروه دریافت کننده مغنامیک اسید میزان رضایت  $78/5\%$  درصد عالی و خوب بود و بیماران در گروه مغنامیک اسید از دارو رضایت بیشتر داشتند ( $p=0/004$ ).

**نتیجه گیری:** اثر بی‌دردی کپسول مغنامیک اسید در درمان دیسمنوره اولیه بیشتر از پماد گلیسریل تری نیترات و میزان عوارض جانبی این دو دارو تفاوت قابل توجهی نداشت، ولی نوع عوارض در دو دارو متفاوت بود.

**واژه های کلیدی:** دیسمنوره اولیه، گلیسریل تری نیترات، مغنامیک اسید

پذیرش: ۱۳۹۶/۰۶/۱۰

دریافت: ۱۳۹۶/۰۲/۱۵

## مقدمه

فعالیت‌های معمول بپردازد [۲،۳]. درمان دیسمنوره اولیه می‌تواند بر اساس شرح حال و معاینه شروع شود و نیاز به رد علل دیسمنوره ثانویه ندارد [۱]. درمان شامل درمان‌های غیردارویی و دارویی می‌باشد. روش‌های غیردارویی روش‌هایی نظیر طب

دیسمنوره اولیه به درد کرامپی و راجعه زیر شکم در حین پریود و در غیاب هر نوع بیماری اطلاق می‌شود [۱]. هدف درمان در دیسمنوره اولیه رهایی از درد به صورتی است که به خانم اجازه دهد به راحتی به

چندانی انجام نشده است. لذا در این مطالعه محققین بر آن شدند اثر کپسول مغنامیک اسید و پماد گلیسرین تری نیترات را در درمان دیسمنوره اولیه مقایسه نمایند.

### روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی یک سو کور بعد از تایید در کمیته اخلاق و ثبت در IRCT با شماره ثبت 20N9 ۲۰۱۶۱۲۱۳۱۱۰ در درمانگاه زنان بیمارستان علی ابن ابیطالب زاهدان و بیمارستان آرشد تهران در سال ۱۳۹۴-۱۳۹۳ انجام شده است. از میان زنان مراجعه کننده به درمانگاه زنان، خانمهایی که از دیسمنوره شکایت داشتند مورد بررسی قرار می گرفتند. در صورت تایید دیسمنوره اولیه بر اساس شرح حال، معاینات و با داشتن سونوگرافی رحم و ضمامت نرمال و بر اساس دارا بودن معیار ورود به مطالعه وارد مطالعه می شدند. شرایط ورود به مطالعه شامل خانمهای ۱۸-۳۰ ساله نولی پار با نمایه توده بدنی بین ۱۹-۲۵ و دیسمنوره اولیه متوسط و شدید با نمره شدت درد بر اساس خط کش<sup>۲</sup> مساوی یا بیشتر از ۵ که از ابتدا یا بعد از مدت کوتاهی از شروع پریودهای بیمار شروع شده باشد، بود. همچنین خانمهای با بیماری زمینه طبی، جراحی شکمی قبلی و مصرف دارو و دارای اعتیاد و همچنین آنها که حساسیت دارویی داشتند از مطالعه حذف می شدند. همچنین خانمهایی که در تمام طول قاعدگی درد داشتند و عدم پاسخ به مسکنهای معمول داشتند و یا پاتولوژی لگن داشتند و یا در شرایط غیر قاعدگی نیز درد داشتند، از مطالعه خارج می شدند. بر این اساس ۱۶۰ شرکت کننده وارد مطالعه شدند. بعد از امضای رضایت نامه کتبی و شفاهی توسط شرکت کنندگان، بیماران بصورت تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شدند. روش تخصیص تصادفی بلوکی بود که با استفاده از نرم افزار Stata ورژن ۱۳ توسط همکار

سوزنی [۴] و جراحی قطع اعصاب [۵] و درمانهای دارویی شامل استفاده از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAID)<sup>۱</sup>، قرصهای ضدبارداری و داروهای ضد انقباض یا آرامش دهنده رحم می باشد [۶]. اساس استفاده از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی مهار پروستاگلاندینها بعنوان عامل ایجادکننده دیسمنوره اولیه می باشد. مطالعاتی موثر بودن NSAIDها بخصوص فناناتها را در درمان دیسمنوره اولیه نشان داده اند [۷-۹] و بعضی مطالعات دیگر تفاوتی در کارایی انواع داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی مختلف ندیده اند [۷، ۱۰]. عامل محدودکننده استفاده از NSAIDها عوارض آنها بخصوص عوارض گوارشی می باشد [۱۰]. همچنین NSAIDها حتی اگر در اول سیکل استفاده شوند، می توانند با مهار پروستاگلاندینها تخمک گذاری را به تعویق بیندازند [۱۱-۱۳]. از آنجا که انقباضات شدید رحمی نیز در اتیولوژی دیسمنوره اولیه مطرح شده اند، لذا توکولیتیکهایی مانند نیتریک اکسید و گلیسرین تری نیترات بعنوان مهار دیسمنوره مورد استفاده قرار گرفته اند. در یک مطالعه چند ملیتی پماد گلیسرین تری نیترات نسبت به دارونما داروی موثر در درمان دیسمنوره بیان شده است [۱۲]. در مطالعه ای دیگر اثر گلیسرین تری نیترات در درمان دیسمنوره اولیه کمتر از NSAIDها بیان شده است [۱۴]. از آنجا که درمان دیسمنوره بدلیل راجعه بودن و مختل کردن فعالیت های روزانه در هر ماه هنوز محور تعداد زیادی از مطالعات است و داروهای مختلف پیشنهاد شده مورد مقایسه قرار می گیرند و با وجود مطالعات محدودی که جهت مقایسه داروی نیتروگلیسرین با داروهای متعدد در درمان دیسمنوره اولیه انجام شده است، هنوز میزان تاثیر آن بخصوص در دوزها و اشکال مختلف دارویی مورد بحث است. به علاوه جهت مقایسه نیتروگلیسرین با کپسول مغنامیک اسید مطالعات

<sup>2</sup> Numerical Rating Scale (NRS)

<sup>1</sup> Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID)

اپیدمیولوژیست طراحی شد. تعداد بلوک‌ها ۶ تایی در نظر گرفته شد. لیست تخصیص تصادفی بیماران صرفاً در اختیار اپیدمیولوژیست طرح قرار گرفت. جهت پنهان‌سازی فرایند تخصیص تصادفی، بر روی ۱۶۰ کارت توالی درمان‌ها به ترتیب نوشته شد، سپس کارت‌ها در درون پاکت‌های نامه مهر و موم شده گذاشته شدند. بر روی هر پاکت کد ۱۰ رقمی تصادفی بدون ترتیب و چارچوبی نوشته شد که شماره شناسایی بیمار مربوطه بوده و صرفاً متدولوژیست طرح از کد مربوطه آگاه بود. هنگامی که پزشک واجد شرایط بودن یک بیمار را اعلام می‌کرد متدولوژیست طرح پاکت نامه را در اختیار پزشک قرار داده و درمان مورد نظر براساس نوع ذکر شده در پاکت نامه انتخاب می‌شد. بیماران بدلیل مختلف بودن روش مصرف دارو نمی‌توانستند از نوع و فرایند درمانی مورد نظر مطلع نباشند ولی محقق و متخصص آماری که مسئول آنالیز داده‌ها بود از تمامی فرایندهای انجام شده بی‌خبر بودند.

از زمان شروع پی‌یود به گروه A کپسول مگنامیک اسید ابتدا ۵۰۰ میلی‌گرم دوز اولیه و سپس کپسول ۲۵۰ میلی‌گرمی هر ۶ ساعت یک عدد داده می‌شد و به گروه B، ۲/۵ میلی‌گرم پماد گلیسرین تری نترات ۰/۲٪ هر ۱۲ ساعت داده می‌شد که بر روی پوست شکم و زیر ناف بمالند. درمان تا ۴۸ ساعت پس از شروع ادامه داده می‌شد. سپس شدت درد بر اساس خط کش به بیمار آموزش داده می‌شد و بیمار شدت درد خود را از ۰ (عدم درد) تا ۱۰ (شدیدترین درد) تعیین می‌کرد و هر ۴ ساعت در ۴۸ ساعت اول هر سیکل قاعدگی در پرسشنامه ثبت می‌کرد و چون درمان در سه سیکل متوالی (سه ماه) ادامه پیدا می‌کرد بیمار نیز اطلاعات فوق را در سه سیکل در پرسشنامه ثبت می‌کرد. عوارض جانبی نظیر سردرد و اختلالات گوارشی را نیز ثبت می‌کردند. بیماران هر ماه برای پیگیری به درمانگاه مراجعه می‌نمودند و در صورت عدم مراجعه از طریق تلفن و فکس اطلاعات

دریافت می‌شد. در پیامد اولیه میانگین شدت درد بعد از مصرف دارو در دو روز اول هر سیکل در سه سیکل متوالی و پیامد ثانویه میزان عوارض جانبی نظیر سردرد و اختلالات گوارشی نظیر تهوع و استفراغ و درد سردل و یبوست یا اسهال بود. روایی پرسشنامه با استفاده از منابع معتبر و نظرخواهی از صاحب‌نظران تعیین شد. برای این منظور ۱۰ نفر از اعضای هیأت علمی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران انتخاب شدند و از آنان خواسته شد تا در مورد میزان تناسب (روایی) هر یک از سؤالات پرسشنامه مربوط به شدت درد و عوارض داروها قضاوت نمایند. سپس بر اساس نظر اساتید، اصلاحات لازم در پرسشنامه اعمال گردید. پرسشنامه نهایی توسط ۲۵ خانم مبتلا به دیسمنوره اولیه در فاصله زمانی دو هفته کامل شد. همبستگی پرسشنامه در دو بازه زمانی محاسبه شد. شاخص همبستگی درون خوشه‌ای معادل با ۰/۷۸ محاسبه گردید. میزان رضایتمندی بیماران در آخر درمان بر اساس اظهار بیمار در پرسشنامه شامل ضعیف از شماره صفر تا ۱۲، متوسط ۱۲ تا ۱۵، خوب ۱۶ تا ۱۹ و عالی ۲۰ ثبت می‌شد.

#### روش تجزیه و تحلیل اطلاعات

بعد از ثبت اطلاعات در فرم اطلاعاتی از تکنیک‌های آنالیز توصیفی (شامل: میانگین و انحراف معیار) استفاده شد. جهت مقایسه میانگین متغیرهای کمی در گروه‌های مختلف از آزمون تی<sup>۱</sup> استفاده شد، همچنین جهت تغییر همبستگی بین متغیرهای کمی ضریب همبستگی پیرسون و جهت تعیین ارتباط بین متغیرهای کیفی از تست مربع کای<sup>۲</sup> استفاده شد. آنالیز داده‌های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS-17 انجام گرفت. لازم به ذکر است مقادیر  $p < 0/05$  از لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شده، جهت کنترل عوامل مخدوش کننده احتمالی میزان اثر متغیرهای مستقل در مدل رگرسیون نیز بررسی شد.

<sup>1</sup> Student's T-Distribution

<sup>2</sup> Chi-Square Test

**یافته‌ها**

در این مطالعه ۱۶۰ بیمار مبتلا به دیسمنوره اولیه شامل ۸۰ بیمار دریافت کننده گلیسریل تری نیترات و ۸۰ بیمار دریافت کننده مگنامیک اسید به ترتیب با میانگین سنی ۲۱/۳۲±۶/۵۱ و ۲۱/۵۴±۵/۰۶ سال مورد ارزیابی قرار گرفتند. جدول ۱ نمایانگر خصوصیات دموگرافیک بیماران است. بیماران در دو گروه از نظر سن، نمایه توده بدنی، شدت درد قبل از درمان یکسان سازی شدند. نتایج بدست آمده بیماران نیز در جدول ۱ آورده شده است. میانگین شدت درد در سیکل اول بعد از مصرف دارو در ۲۴ ساعت اول در گروه مگنامیک اسید کمتر از گروه گلیسریل تری نیترات بود و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ( $p=0/012$ ) در روز دوم میانگین شدت درد در دو گروه اختلاف معنی‌دار آماری نداشت. در سیکل دوم در روز دوم ( $p<0/001$ ) و در سیکل سوم در روز اول ( $p=0/001$ ) میانگین شدت درد در دو گروه اختلاف معنی‌دار آماری داشت و در روز اول سیکل دوم  $p=0/07$  و روز دوم سیکل سوم  $p=0/06$  اختلاف معنی‌دار آماری در میانگین شدت درد بر اساس NRS در دو گروه مشاهده نشد ولی در تمامی روزها در گروه مگنامیک اسید میانگین شدت درد کمتر از گروه گلیسریل تری نیترات بود. عوارض جانبی نیز در گروه گلیسریل تری

نیترات بیشتر از گروه مگنامیک اسید بود، ولی این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $p=0/625$ ) (جدول ۱). از نظر عوارض جانبی، در گروه دریافت کننده گلیسریل تری نیترات، ۵/۷۲٪ بدون عارضه و در گروه دریافت کننده مگنامیک اسید ۵/۶۷٪ بدون عارضه بودند. شایع‌ترین عارضه در گروه دریافت کننده گلیسریل تری نیترات سردرد (۵/۱۸٪) و تهوع (۵/۸٪) بود و شایع‌ترین عارضه در گروه دریافت کننده مگنامیک اسید تهوع (۵/۲۶٪) و درد اپیگاستر (۵/۶٪) بود (جدول ۱). از نظر میزان رضایتمندی بیماران از درمان در گروه دریافت کننده گلیسریل تری نیترات ۵/۴۲ درصد عالی و خوب و در گروه دریافت کننده مگنامیک اسید میزان رضایت ۵/۷۸ درصد عالی و خوب بود. از نظر رضایتمندی تفاوت معنی‌دار آماری در دو گروه مشاهده شد و بیماران در گروه مگنامیک اسید از دارو رضایت بیشتر داشتند ( $p=0/004$ ).

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک بیماران

P-value**	گروه	
	گلیسریل تری نیترات (n=۸۰)	مگنامیک اسید (n=۸۰)
۰/۳۴	۲۱/۵۴±۵/۰۶	۲۱/۳۲±۶/۵۱
۰/۵۲	۲۲/۴۵±۱/۶	۲۲/۲۶±۲/۸

\* مقادیر بر حسب میانگین ± انحراف معیار. \*\* مقادیر بدست آمده با استفاده از تست تی می‌باشد

جدول ۲. مقایسه میانگین ± انحراف معیار شدت درد در دو گروه قبل و بعد از مداخله

گروه	نوبت	ماه اول بعد از درمان					
		روز اول	روز دوم	روز اول	روز دوم	روز اول	روز دوم
مگنامیک اسید (n=۸۰)	قبل از درمان	۸/۷۲±۱/۳۳*	۵/۵۵±۳/۵۱	۴/۴۵±۱/۳۲	۴/۴۴±۱/۲	۳/۹۵±۱/۰۲	۶/۲۲±۲/۲۲
	ماه سوم بعد از درمان	۳/۸۸±۱/۰۱	۴/۳۳±۱/۷۷	۴/۳۳±۱/۸۷	۴/۶۱±۱/۰۱	۴/۲۲±۰/۸۹	۷/۶۳±۲/۳۵
گلیسریل تری نیترات (n=۸۰)	قبل از درمان	۸/۳۱±۱/۷۱	۴/۳۳±۲/۲۲	۴/۳۳±۱/۸۷	۴/۳۳±۱/۸۷	۴/۳۳±۱/۸۷	۴/۳۳±۱/۷۷
	ماه سوم بعد از درمان	۰/۴۱	۰/۱۲	۰/۶۲	۰/۰۴	<۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۱
P-value **		۰/۴۱	۰/۱۲	۰/۶۲	۰/۰۴	<۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۱

\* مقادیر بر حسب میانگین ± انحراف معیار. \*\* مقادیر بدست آمده با استفاده از تست تی می‌باشد.

جدول ۳. مقایسه عوارض دارو در دو گروه

P-value *	گروه		نوع عارضه
	مغنامیک اسید (n=۸۰)	گلیسرین تری نیترات (n=۸۰)	
<۰/۰۰۱	۰(٪۰)**	۱۵(٪۱۸/۷۵)	سردرد
۰/۰۰۴	۲۱(٪۲۶/۲۵)	۷(٪۸/۷۵)	تهوع و استفراغ
۰/۰۲۳	۵(٪۶/۲۵)	۰(٪۰)	درد اپی گاستر
۰/۶۵	۲۲(۲۷/۵٪)	۲۶(۳۲/۵٪)	بروز عارضه در کل جمعیت

\* مقادیر بدست آمده با استفاده از تست تی می باشد. \*\* مقادیر بر حسب تعداد افراد (٪) می باشد

جدول ۴. مقایسه میزان رضایتمندی بیماران در دو گروه.

P-value *	گروه		میزان رضایتمندی
	مغنامیک اسید (n=۸۰)	گلیسرین تری نیترات (n=۸۰)	
۰/۰۰۴	۴۱(٪۵۱/۲۵)**	۱۱(٪۱۳/۷۵)	عالی
	۲۲(٪۲۷/۵)	۲۳(٪۲۸/۷۵)	خوب
	۱۰(٪۱۲/۵)	۲۸(٪۳۵)	متوسط
	۷(٪۸/۷۵)	۱۸(٪۲۲/۵)	ضعیف

\* مقادیر بدست آمده با استفاده از آزمون مربع کای می باشد. \*\* مقادیر بر حسب تعداد افراد (٪) می باشد.

## بحث

در مطالعه حاضر مصرف مغنامیک اسید در مقایسه با مصرف گلیسرین تری نیترات اثر بیشتر بر کاهش دیسمنوره داشت که از نظر آماری در تعدادی از روزها معنی دار بود. همچنین تفاوت معناداری در میزان عوارض جانبی مشاهده نشد. در گروه دریافت کننده مغنامیک اسید بیشترین عارضه جانبی تهوع و در گروه دریافت کننده گلیسرین تری نیترات سردرد بود. علاوه بر این میزان رضایتمندی در گروه دریافت کننده مغنامیک اسید بیشتر بود.

در مطالعات قبلی داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی در مقایسه با دارونما در درمان دیسمنوره اولیه تاثیر بسزایی داشته اند [۷-۹]. در تعداد دیگری از مطالعات اثرات انواع داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی در درمان دیسمنوره اولیه با هم مقایسه و تاثیر آنها متفاوت عنوان شده است [۷، ۱۵]. در پاره ای از مطالعات تفاوت قابل توجهی بین داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی مختلف در درمان دیسمنوره دیده نشده است [۷، ۱۰، ۱۶]. داروی مغنامیک اسید جزء دسته فنا مان ها و از گروه داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی است. فنا مان ها علاوه بر اینکه

آنتاگونیست گیرنده پروستاگلاندین هستند، ساخت پروستاگلاندین ها را نیز مهار می کنند [۱۷]. در مطالعاتی اثر عسل [۸] و زنجبیل [۱۸] با کپسول مغنامیک اسید در درمان دیسمنوره اولیه مقایسه و تفاوت قابل توجه آماری در کاهش دیسمنوره نشان داده نشده است و با توجه به کمتر بودن عوارض جانبی؛ عسل و زنجبیل بعنوان درمان جایگزین پیشنهاد شد. نکته مهم در مورد داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی عوارض جانبی آنها بخصوص عوارض گوارشی می باشد که عامل محدود کننده مصرف آنها است [۱۶، ۱۷]. در مطالعه ما نیز عوارض گوارشی نظیر تهوع و درد اپی گاستر در مصرف کنندگان مغنامیک اسید به میزان قابل توجهی بیشتر از گروه گلیسرین تری نیترات بود.

از طرفی مطالعاتی نشان داده اند که داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی ها حتی اگر در اول سیکل استفاده شوند، می توانند با مهار پروستاگلاندین ها تخمک گذاری را به تعویق بیندازند [۱۱، ۱۳]. بنابراین در بیماران خاص نظیر بیماران با مشکلات گوارشی و یا در آنان که خواهان بارداری باشند و یا تحت درمان نازایی می باشند و نیاز است که در روند تخمک گذاری

نیترا ۲/۵ میلی گرم هر ۱۲ ساعت استفاده شد و طول اثر طولانی تر بود.

همچنین عوارض جانبی در این مطالعه در گروه گلیسریل تری نیترا بیشتر از پلاسبو و سردرد بیشترین عارضه بود و بروز آن ۴۸/۳ درصد بود، در مطالعه حاضر نیز سردرد بیشترین عارضه و بروز آن ۱۸/۷۵ درصد بود که بسیار کمتر از مطالعه فوق می‌باشد.

هر چند در مقایسه با پلاسبو گلیسریل تری نیترا تاثیر بیشتری در کنترل درد داشته است، اما در مطالعاتی دیگر که گلیسریل تری نیترا با داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی‌ها مقایسه شده است، اثر کمتری نسبت به داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی‌ها در کنترل درد داشته است. در مطالعه ای شیاف دیکلوفناک رکتال با پچ پوستی گلیسریل تری نیترا ۲/۵ میلیگرم در ۲۴ ساعت در کنترل درد دیسمنوره مقایسه شد و در این مطالعه گلیسریل تری نیترا در ابتدای درمان تاثیر مشابه با دیکلوفناک رکتال داشته ولی با ادامه درمان اثر کمتر از دیکلوفناک رکتال در کاهش درد دیسمنوره داشت و همچنین در این مطالعه سردرد به میزان قابل توجهی در گروه دریافت کننده گلیسریل تری نیترا بیشتر بود [۱۲]. نتایج این مطالعه مشابه مطالعه حاضر بود ولی جمعیت مورد مطالعه در مطالعه فوق کوچکتر از مطالعه حاضر بوده و در مطالعه حاضر گلیسریل تری نیترا با کپسول مگنامیک اسید مقایسه شد و تاثیر کمتری در کاهش درد نسبت به مگنامیک اسید داشت و بیشترین عارضه نیز در گروه گلیسریل تری نیترا سردرد بود. البته در مجموع فراوانی عوارض جانبی در دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‌دار آماری نداشت ولی نوع عوارض متفاوت بود. محققین در مطالعه حاضر از پماد بجای پچ گلیسریل تری نیترا استفاده کرده و دوز مورد استفاده در مطالعه حاضر دو برابر مطالعه فوق بود. همچنین در مطالعه حاضر میزان رضایتمندی بیماران از مگنامیک

آنان خللی ایجاد نشود، گلیسریل تری نیترا می‌تواند گزینه مناسبی برای درمان دیسمنوره اولیه باشد.

گلیسریل تری نیترا جزو توکولیتیک‌ها است و از آنجا که انقباضات رحم بخاطر افزایش فشار داخل رحم در پاتورنر دیسمنوره نقش مهمی دارد، لذا گلیسریل تری نیترا به عنوان منبع نیتریک اکسید و کاهش انقباضات و آرامش رحم می‌تواند در درمان دیسمنوره اولیه موثر باشد [۱۲].

یکی از مزایای گلیسریل تری نیترا سهولت مصرف و تناوب کمتر دفعات مورد نیاز مصرف در ۲۴ ساعت است و یکی از معایب آن بروز سردرد و برافروختگی است. البته ایجاد سردرد در مصرف گلیسریل تری نیترا وابسته به دوز معرفی شده است و معمولاً ملایم بوده و ۳۰ دقیقه طول می‌کشد و با گذشت زمان از شروع مصرف دارو رفته رفته تخفیف می‌یابد [۱۲]. در مطالعه ای گلیسریل تری نیترا با دارونما مقایسه و دارای تاثیر قابل ملاحظه در کاهش درد دیسمنوره اولیه عنوان شده است. در این مطالعه گلیسریل تری نیترا بصورت پچ پوستی ۰/۱ میلیگرم هر ساعت استفاده می‌شد و بنابراین رهایش دارو بطور منظم و طولانی بود و در این مطالعه باعث کاهش درد شده و از طرفی بروز سردرد ۲۶ درصد بود [۱۲]. در مطالعه حاضر پماد گلیسریل تری نیترا استفاده شد و بنابراین رهایش دارو با پچ متفاوت است ولی بروز سردرد در مطالعه حاضر کمتر بود.

در مطالعه ای که در سال ۱۳۸۷ در تهران انجام شد، گلیسریل تری نیترا با پلاسبو مقایسه و ۱۵ دقیقه بعد از تجویز، شدت درد در گروه گلیسریل تری نیترا با گروه پلاسبو اختلاف معنی‌دار آماری نداشت ولی از ۳۰ دقیقه تا ۴ ساعت بعد از مصرف دارو درد به میزان قابل توجه در گروه گلیسریل تری نیترا نسبت به پلاسبو کمتر بود. در این مطالعه پماد ۰/۱٪ گلیسریل تری نیترا ۵ میلی گرم و فقط یک بار استفاده شده بود و طول اثر دارو تا ۴ ساعت باقی بود [۱۵]. در مطالعه حاضر پماد ۰/۰۲٪ گلیسریل تری

**نتیجه گیری و پیشنهادات**

مطالعه حاضر نشان داد که کپسول مگنامیک اسید در مهار درد دیسمنوره اولیه موثرتر از پماد گلیسریل تری نیترات می‌باشد. ولی با توجه به میزان مشابه فراوانی عوارض و با تفاوت نوع عوارض می‌توان در بعضی بیماران خاص نظیر بیماران با مشکلات گوارشی پماد گلیسریل تری نیترات را بعنوان جایگزین کپسول مگنامیک اسید در نظر داشت. مطالعات وسیعتر با حجم نمونه بیشتر و با نمونه بیماران اختصاصی‌تر نظیر بیماران گوارشی و نازایی و نیز مقایسه پماد یا پچ گلیسریل تری نیترات با داروهای دیگر موثر بر درد دیسمنوره اولیه پیشنهاد می‌شود.

اسید بیشتر از گلیسریل تری نیترات بود و ۸۷/۷۵ درصد در گروه مگنامیک اسید رضایت عالی و خوب از دارو داشتند و در گروه گلیسریل تری نیترات فقط ۴۲/۵ درصد عالی و خوب بود. باید توجه داشت که وجود سردرد باعث کاهش سودمندی و عدم رضایت و کاهش میزان تحمل پذیری آن توسط بیماران می‌شود [۱۶]. همچنین در مطالعه حاضر در روزهایی که اختلاف درد معنی‌دار نبود،  $p$ -value از مقدار معنی‌دار فاصله زیادی نداشت. بنابراین ممکن است با حجم نمونه بالاتر به اختلاف معنی‌دار رسید.

**References**

- 1- Oladosu FA, Tu FF, Hellman KM. NSAID resistance in dysmenorrhea: epidemiology, causes, and treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Sep 6. [Epub ahead of print]
- 2- Chen HM, Chen CH. Effects of acupressure on menstrual distress in adolescent girls: a comparison between Hegu-Sanyinjiao matched points and Hegu, Zusanli single point. *J Clin Nurs*. 2010 Apr;19(7-8):998-1007.
- 3- Lefebvre G, Pinsonneault O, Antao V, Black A, Burnett M, Feldman K, et al. Primary dysmenorrhea consensus guideline. *J Obstet Gynaecol Can*. 2005 Dec;27(12):1117-46.
- 4- Armour M, Smith CA. Treating primary dysmenorrhoea with acupuncture: a narrative review of the relationship between acupuncture 'dose' and menstrual pain outcomes. *Acupunct Med*. 2016 Dec;34(6):416-424.
- 5- Ramirez C, Donnellan N. Pelvic denervation procedures for dysmenorrhea. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017 Aug;29(4):225-230.
- 6-Mehlich DR. Comparison of bromfenac and naproxen sodium in the management of primary dysmenorrhea. *Prim Care Update Ob Gyns*. 1998 Jul;5(4):195.
- 7- De Sanctis V, Soliman A, Bernasconi S, Bianchin L, Bona G, Bozzola M. primary dysmenorrhea in adolescents: prevalence, impact and recent knowledge. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2015 Dec;13(2):512-20.
- 8- Amiri Farahani EL, Hasanpoor-Azghdy SB, Kasraei H, Heidari T. Comparison of the effect of honey and mefenamic acid on the severity of pain in women with primary dysmenorrhea. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Aug;296(2):277-283.
- 9- Masoumi SZ, Asl HR, Poorolajal J, Panah MH, Oliaei SR. Evaluation of mint efficacy regarding dysmenorrhea in comparison with mefenamic acid: A double blinded randomized crossover study. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2016 Jul-Aug;21(4):363-7.
- 10- Daniels S, Robbins J, West CR, Nemeth MA. Celecoxib in the treatment of primary dysmenorrhea: results from two randomized, double-blind, active- and placebo-controlled, crossover studies. *Clin Ther*. 2009 Jun;31(6):1192-208.
- 11- Harel Z. Cyclooxygenase-2 specific inhibitors in the treatment of dysmenorrhea. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2004 Apr;17(2):75-9.



- 12- Jesam C, Salvatierra AM, Schwartz JL, Croxatto HB. Suppression of follicular rupture with meloxicam, a cyclooxygenase-2 inhibitor: potential for emergency contraception. *Hum Reprod.* 2010 Feb;25(2):368-73.
- 13- Pall M, Fridén BE, Brännström M. Induction of delayed follicular rupture in the human by the selective COX-2 inhibitor rofecoxib: a randomized double-blind study. *Hum Reprod.* 2001 Jul;16(7):1323-8.
- 14- Moya RA, Moisa CF, Morales F, Wynter H, Ali A, Narancio E. Transdermal glyceryltrinitrate in the management of primary dysmenorrhea. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000 May;69(2):113-8
- 15- Ghazizadeh S, Dadkhah T, Modarres M. Local application of glyceriltrinitrate ointment for primary dysmenorrhea. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002 Oct;79(1):43-4
- 16- Eccles R, Holbrook A, Jawad M. A double-blind, randomized, crossover study of two doses of a single-tablet combination of ibuprofen/paracetamol and placebo for primary dysmenorrhea. *Curr Med Res Opin.* 2010 Nov;26(11):2689-99.
- 17- Milsom I, Minic M, Dawood MY, Akin MD, Spann J, Niland NF. Comparison of the efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen and naproxen sodium with ibuprofen, acetaminophen, and placebo in the treatment of primary dysmenorrhea: a pooled analysis of five studies. *Clin Ther.* 2002 Sep;24(9):1384-400.
- 18- Shirvani MA, Motahari-Tabari N, Alipour A. The effect of mefenamic acid and ginger on pain relief in primary dysmenorrhea: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Jun;291(6):1277-81.