

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

Khooshideh M¹, Mirzarahimi T^{2*}

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: mirzarahimyiba@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 مفnamیک اسید و پماد گلیسریل تری نیترات در درمان دیسمنوره اولیه

مریم خوشیده^۱, تبیا میرزاهیمی^{۲*}

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: ۰۴۵۳۳۲۳۵۸۶ پست الکترونیک: mirzarahimyiba@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: هدف از درمان دیسمنوره بازگشت زنان به وضعیت عادی است. در این مطالعه داروی ضد التهابی غیراستروئیدی کپسول مفnamیک اسید با پماد گلیسریل تری نیترات بعنوان توکولیتیک در درمان درد قاعده‌گی 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 قاعده‌گی 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 مفnamیک اسید ابتدا ۵۰ 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 ۰/۰٪ داده شد که بر روی پوست شکم زیر ناف مالیده می‌شد و درمان تا ۸ 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 مفnamیک اسید کمتر از گروه گلیسریل تری نیترات بود ($p=0.1$) و در روز دوم میانگین شدت درد در دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت. میانگین شدت درد در تمامی روزها در گروه مفnamیک اسید کمتر از گروه گلیسریل تری نیترات بود. ولی تنها در روز دوم از سیکل دوم ($p<0.01$) 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 مفnamیک اسید بود. ولی این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود. شایع‌ترین عارضه در گروه دریافت کننده گلیسریل تری نیترات سردرد (۱۸/۷۵٪) و در گروه دریافت کننده مفnamیک اسید تبعو (۲۶/۲۵٪) بود. از نظر میزان رضایتمندی بیماران در گروه دریافت کننده گلیسریل تری نیترات ۴۲/۵ درصد عالی و خوب و در گروه دریافت کننده مفnamیک اسید میزان رضایت ۷۸/۵ درصد عالی و خوب بود و بیماران در گروه مفnamیک اسید از دارو رضایت بیشتر داشتند ($p=0.004$).

نتیجه گیری: اثر بی‌دردی کپسول مفnamیک 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، مفnamیک اسید

دربافت: ۱۳۹۶/۰۲/۱۵

پذیرش: ۱۳۹۶/۰۶/۱۰

فعالیت‌های معمول پردازد [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

مقدمه

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 گلیسریل تری نیترات را در درمان دیسمونوره 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 ۲۰۱۶۱۲۱۳۱۱-۰۹۲۰ در درمانگاه زنان بیمارستان علی ابن ابیطالب زاهدان و بیمارستان آرش تهران در سال ۱۳۹۴-۱۳۹۳ انجام شده است. از میان زنان مراجعه کننده به درمانگاه زنان، خانم‌هایی که از دیسمونوره شکایت داشتند مورد بررسی قرار می‌گرفتند. در صورت تایید دیسمونوره اولیه بر اساس شرح حال، معاینات و با داشتن سونوگرافی رحم و ضمائم نرم‌ال و بر اساس دارابودن معیار ورود به مطالعه وارد مطالعه می‌شدند. شرایط ورود به مطالعه شامل خانم‌های ۳۰-۱۸ ساله نولی پار با نمایه توده بدنی بین ۲۵-۱۹ و دیسمونوره اولیه متوسط و شدید با نمره شدت درد بر اساس خط کش^۲ مساوی یا بیشتر از ۵ که از ابتدایاً 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 می‌شدند. 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 می‌شدند. 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

سوژنی [۴] و جراحی قطع اعصاب [۵] و درمان‌های دارویی شامل استفاده از داروهای ضدالتیابی غیراستروئیدی (NSAID)^۱. قرص‌های ضدبارداری و داروهای ضد انقباض یا آرامش دهنده رحم می‌باشد [۶]. اساس استفاده از داروهای ضدالتیابی غیراستروئیدی مهار پروستاگلاندین‌ها بعنوان عامل ایجاد کننده دیسمونوره اولیه می‌باشد. مطالعاتی موثر بودن NSAID‌ها بخصوص فنامات‌ها را در درمان دیسمونوره اولیه نشان داده اند [۷-۹] و بعضی مطالعات دیگر تفاوتی در کارایی انواع داروهای ضدالتیابی غیراستروئیدی مختلف ندیده اند [۱۰-۱۱]. عامل محدود کننده استفاده از NSAID‌ها عوارض آنها بخصوص عوارض گوارشی می‌باشد [۱۰]. همچنین NSAID‌ها حتی اگر در اول سیکل استفاده شوند، می‌توانند با مهار پروستاگلاندین‌ها تخمک گذاری را به تعویق بیندازند [۱۱-۱۲]. از آنجا که انقباضات شدید رحمی نیز در اتیولوژی دیسمونوره اولیه مطرح شده اند، لذا توکولیتیک‌هایی مانند نیتریک اکسید و گلیسریل تری نیترات بعنوان مهار دیسمونوره مورد استفاده قرار گرفته اند. در یک مطالعه چند ملیتی پماد گلیسریل تری نیترات نسبت به دارونما داروی موثر در درمان دیسمونوره بیان شده است [۱۲]. در مطالعه ای دیگر اثر گلیسریل تری نیترات در درمان دیسمونوره اولیه کمتر از NSAID‌ها بیان شده است [۱۴]. از آجا که درمان دیسمونوره بدليل راجعه بودن و مختل کردن فعالیت‌های روزانه در هر ماه هنوز محور تعداد زیادی از مطالعات است و داروهای مختلف پیشنهاد شده مورد مقایسه قرار می‌گیرند و با وجود مطالعات محدودی که جهت مقایسه داروی نیترو گلیسرین با داروهای متعدد در درمان دیسمونوره اولیه انجام شده است، هنوز میزان تاثیر آن بخصوص در دوزاژ و اشکال مختلف دارویی مورد بحث است. به علاوه جهت مقایسه نیترو گلیسرین با کپسول مغنامیک اسید مطالعات

² Numerical Rating Scale (NRS)

^۱ Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID)

دریافت می‌شد. در پیامد اولیه میانگین شدت درد بعد از مصرف دارو در دو روز اول هر سیکل در سه سیکل متواالی و پیامد ثانیوبه میزان عوارض جانبی نظیر سردرد و اختلالات گوارشی نظیر تهوع و استفراغ و درد سردنل و بیوست یا اسهال بود. روایی پرسشنامه با استفاده از منابع معتبر و نظرخواهی از صاحبینظران تعیین شد. برای این منظور ۱۰ نفر از اعضاء 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 خواهی معادل با $\rho = 0.78$ محسوبه 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^۱ استفاده شد، همچین جهت تغییر همبستگی بین متغیرهای کمی ضریب همبستگی پیرسون و جهت تعیین ارتباط بین متغیرهای کیفی از تست مرربع کای^۲ استفاده شد. آنالیز داده‌های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS-17 انجام گرفت. لازم به ذکر است مقادیر $5 / 0 < p < 0.05$ از لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شده، جهت کنترل عوامل مخدوش کننده احتمالی میزان اثر متغیرهای مستقل در مدل رگرسیون نیز بررسی شد.

¹ Student's T-Distribution

² Chi-Square Test

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 پریود به گروه A کپسول مفnamیک 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 گلیسریل تری نیترات 0.2% هر ۱۲ ساعت داده می‌شد که بر روی پوست شکم و زیر ناف بمالند. درمان تا ۴ ساعت پس از شروع ادامه داده می‌شد. سپس شدت درد بر اساس خط کش به بیمار آموختش داده می‌شد و بیمار شدت درد خود را از ۰ (عدم درد) تا ۱۰ (شدیدترین درد) تعیین می‌کرد و هر ۴ ساعت در ۴ ساعت اول هر سیکل قاعده‌گی در پرسشنامه ثبت می‌کرد و چون درمان در سه سیکل متواالی (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 مراجuge از طریق تلفن و فکس اطلاعات

نیترات بیشتر از گروه مفnamیک اسید بود، ولی این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود ($p=0.625$) (جدول ۱). از نظر عوارض جانبی، در گروه دریافت کننده گلیسریل تری نیترات، ۷۲/۵٪ بدون عارضه و در گروه دریافت کننده مفnamیک اسید ۶۷/۵٪ بدون عارضه بودند. شایع‌ترین عارضه در گروه دریافت کننده گلیسریل تری نیترات سردرد (۱۸/۷۵٪) و تهوع (۸/۷۵٪) بود و شایع‌ترین عارضه در گروه دریافت کننده مفnamیک اسید تهوع (۲۶/۲۵٪) و درد اپیگاستر (۶/۲۵٪) بود (جدول ۱). از نظر میزان رضایتمندی بیماران از درمان در گروه دریافت کننده گلیسریل تری نیترات ۴۲/۵ درصد عالی و خوب و در گروه دریافت کننده مفnamیک اسید میزان رضایت ۷۸/۵ درصد عالی و خوب بود. از نظر رضایتمندی تفاوت معنی دار آماری در دو گروه مشاهده شد و بیماران در گروه مفnamیک اسید از دارو رضایت بیشتر داشتند ($p=0.0004$).

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک بیماران

P-value**	گروه مفnamیک اسید		گروه متغیر	
	(n=۸۰)	گلیسریل تری نیترات	(n=۸۰)	سن (سال)
۰/۳۴	۲۱/۵۴±۵/۶۰	۲۱/۳۲±۶/۵۱		
۰/۵۲	۲۲/۴۵±۱/۶	۲۲/۲۶±۲/۸	نمایه توده	بدنی

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

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۶۰ بیمار مبتلا به دیسمونوره اولیه شامل ۸۰ بیمار دریافت کننده گلیسریل تری نیترات و ۸۰ بیمار دریافت کننده مفnamیک اسید به ترتیب با میانگین سنی ۳۲±۶/۵۱ و ۳۴±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 مفnamیک اسید کمتر از گروه گلیسریل تری نیترات بود و این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($p=0.012$) (۳۳±۲/۲۲٪ در مقابل ۴/۵۵±۳/۵۱٪). در روز دوم میانگین شدت درد در دو گروه اختلاف معنی دار نداشت. در سیکل دوم در روز دوم ($p=0.001$) و در سیکل سوم در روز اول ($p=0.0001$) میانگین شدت درد در گروه اختلاف معنی دار آماری داشت و در روز اول سیکل دوم ($p=0.007$) و روز دوم سیکل سوم ($p=0.006$) اختلاف معنی دار آماری در میانگین شدت درد بر اساس NRS در دو گروه مشاهده نشد ولی در تمامی روزها در گروه مفnamیک اسید میانگین شدت درد کمتر از گروه گلیسریل تری نیترات بود. عوارض جانبی نیز در گروه گلیسریل تری

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

نوبت	قبل از درمان	ماه اول بعد از درمان	ماه دوم بعد از درمان	ماه سوم بعد از درمان	گروه	
					گروه مفnamیک اسید (n=۸۰)	گلیسریل تری نیترات (n=۸۰)
	روز اول	روز دوم	روز اول	روز دوم	روز اول	روز دوم
۳/۸۸±۱/۰۱	۶/۲۲±۲/۲۲	۳/۹۵±۱/۰۲	۴/۴۴±۱/۰۲	۴/۴۵±۱/۳۲	۵/۵۵±۳/۵۱	۸/۷۲±۱/۳۳*
۴/۳۲±۱/۷۷	۷/۶۳±۲/۳۵	۴/۲۲±۰/۸۹	۶/۶۱±۱/۰۱	۴/۳۳±۱/۸۷	۴/۳۳±۲/۲۲	۸/۳۱±۱/۷۱
۰/۰۶	۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	۰/۰۴	۰/۰۶۲	۰/۰۱۲	۰/۰۴۱
					P-value **	

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

جدول ۳. مقایسه عوارض دارو در گروه

P-value *	گلیسریل تری نیترات (n=۸۰)	مفnamیک اسید (n=۸۰)	گروه	
			نوع عارضه	
<۰.۰۰۱	۱۵(٪۱۸/۷۵)	۰(٪)**	سردرد	
۰.۰۴	۷(٪۸/۷۵)	۲۱(٪۲۶/۲۵)	تهوع و استفراغ	
۰.۰۲۳	۰(٪۰)	۵(٪۶/۲۵)	درد اپی گاستر	
۰.۶۵	۲۶(٪۳۲/۵۰)	۲۲(٪۲۷/۵۰)	بروز عارضه در کل جمعیت	

* مقادیر بدست آمده با استفاده از تست تی می‌باشد. ** مقادیر بر حسب تعداد افراد (%) می‌باشد.

جدول ۴. مقایسه میزان رضایتمندی بیماران در گروه.

P-value *	گلیسریل تری نیترات (n=۸۰)	مفnamیک اسید (n=۸۰)	گروه	
			میزان رضایتمندی	
	۱۱(٪۱۳/۷۵)	۴۱(٪۵۱/۲۵)**	عالی	
۰.۰۰۴	۲۳(٪۲۸/۷۵)	۲۲(٪۲۷/۵)	خوب	
	۲۸(٪۳۵)	۱۰(٪۱۲/۵)	متوسط	
	۱۸(٪۲۲/۵)	۷(٪۸/۷۵)	ضعیف	

* مقادیر بدست آمده با استفاده از آزمون مریع کای می‌باشد. ** مقادیر بر حسب تعداد افراد (%) می‌باشد.

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

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

بحث

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

در مطالعات قبلی داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی در مقایسه با دارونما در درمان دیسمنوره اولیه تاثیر بسزایی داشته اند [۹-۷]. 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 مفnamیک اسید جزء دسته فنامانها و از گروه داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی است. فنامات‌ها علاوه بر اینکه

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

همچنین عوارض جانبی در این مطالعه در گروه گلیسیریل تری نیترات 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 گلیسیریل تری نیترات تاثیر بیشتری در کنترل درد داشته است، اما در مطالعاتی دیگر که گلیسیریل تری نیترات با داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی‌ها مقایسه شده است، اثر کمتری نسبت به داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی‌ها در کنترل درد داشته است. در مطالعه‌ای شیاف دیکلوفناک رکتال با پچ پوستی گلیسیریل تری نیترات ۲/۵ میلیگرم در ۲۴ ساعت در کنترل درد دیسمونوره مقایسه شد و در این مطالعه گلیسیریل تری نیترات در ابتدای درمان تاثیر مشابه با دیکلوفناک رکتال داشته ولی با ادامه درمان اثر کمتر از دیکلوفناک رکتال در کاهش درد دیسمونوره داشت و همچنین در این مطالعه سردرد به میزان قابل توجهی در گروه دریافت کننده گلیسیریل تری نیترات 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 گلیسیریل تری نیترات با کپسول مفnamیک اسید مقایسه شد و تاثیر کمتری در کاهش درد نسبت به مفnamیک اسید داشت و بیشترین عارضه نیز در گروه گلیسیریل تری نیترات سردرد بود. البته در مجموع فراوانی عوارض جانبی در دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی دار آماری نداشت ولی نوع عوارض متفاوت بود. محققین در مطالعه حاضر از پماد بجای پچ گلیسیریل تری نیترات استفاده کرده و دوز مورد استفاده در مطالعه حاضر دو برابر مطالعه فوق بود. همچنین در مطالعه حاضر میزان رضایتمندی بیماران از مفnamیک

آنان خلی ایجاد نشود، گلیسیریل تری نیترات می‌تواند گزینه مناسبی برای درمان دیسمونوره اولیه باشد. گلیسیریل تری نیترات جزو توکولیتیک‌ها است و از آنجا که انقباضات رحم بخاطر افزایش فشار داخل رحم در پاتوژنز دیسمونوره نقش مهمی دارد، لذا گلیسیریل تری نیترات به عنوان منبع نیتریک اکسید و کاهش انقباضات و آرامش رحم می‌تواند در درمان دیسمونوره اولیه موثر باشد [۱۲].

یکی از مزایای گلیسیریل تری نیترات 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 گلیسیریل تری نیترات 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 مطالعه‌ای گلیسیریل تری نیترات با دارونما مقایسه و دارای تاثیر قابل ملاحظه در کاهش درد دیسمونوره اولیه عنوان شده است. در این مطالعه گلیسیریل تری نیترات بصورت پچ پوستی ۱/۰ 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 گلیسیریل تری نیترات استفاده شد و بنابراین رهایش دارو با پچ متفاوت است ولی بروز سردرد در مطالعه حاضر کمتر بود.

در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۸۷ در تهران انجام شد، گلیسیریل تری نیترات با پلاسبو مقایسه و ۱۵ دقیقه بعد از تجویز، شدت درد در گروه گلیسیریل تری نیترات با گروه پلاسبو اختلاف معنی دار آماری نداشت ولی از ۳۰ دقیقه تا ۴ ساعت بعد از مصرف دارو درد به میزان قابل توجه در گروه گلیسیریل تری نیترات نسبت به پلاسبو کمتر بود. در این مطالعه پماد ۰/۱٪ گلیسیریل تری نیترات 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٪ گلیسیریل تری

نتیجه گیری و پیشنهادات

مطالعه حاضر نشان داد که کپسول مفnamیک اسید در مهار درد دیسمنوره اولیه موثرتر از پماد گلیسریل تری نیترات می باشد. ولی با توجه به میزان مشابه فراوانی عوارض و با تفاوت نوع عوارض می توان در بعضی بیماران خاص نظریه بیماران با مشکلات گوارشی پماد گلیسریل تری نیترات را بعنوان جایگزین کپسول مفnamیک اسید در نظر داشت. مطالعات وسیعتر با حجم نمونه بیشتر و با نمونه بیماران اختصاصی تر نظریه بیماران گوارشی و نازایی و نیز مقایسه پماد یا پچ گلیسریل تری نیترات با داروهای دیگر موثر بر درد دیسمنوره اولیه پیشنهاد می شود.

اسید بیشتر از گلیسریل تری نیترات بود و ۸۷/۷۵ درصد در گروه مفnamیک 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 می شود [۱۶]. همچنین در مطالعه حاضر در روزهایی که اختلاف درد معنی دار نبود، p -value از مقدار معنی دار فاصله زیادی نداشت. بنابراین ممکن است با حجم نمونه بالاتر به اختلاف معنی دار 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, Zusani 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- Mehlisch 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.