

ایندومتاسین در درمان دیسمنوره اولیه مطالعاتی بر ۵۴ بیمار

مجله نظام پزشکی

سال هشتم ، شماره ۲ ، صفحه ۱۲۲ ، ۱۳۶۰

دکتر محسن رکن - دکتر محسن رجبیون *

مقدمه:

تهوع ، استفراغ ، انقباضات و دردهای رحمی، اسهال و سردرد. Lundstrom و همکارانش در ۱۹۷۶ (۷) مشاهده کردند که تجزیه $PGF_2\alpha$ با بالارفتن سطح $PGF_2\alpha$ 15 Keto-13/14 Di hydro در خون همراه است که یکی از متابولیت‌های اصلی $PGF_2\alpha$ می‌باشد. این متابولیت در خون زنان مبتلا به دیسمنوره از مقدار معمولی بالاتر است و با دادن ایندومتاسین کاهش می‌یابد (۱).

آزمایش‌های دیگری روی آندومتر حیوانات و آندومتر زن نشان داده است که تولید پروستاگلاندین در آندومتر در مرحله پرولیفراسیون کم و در مرحله لوتئال بیشتر می‌شود و در مرحله قاعدگی به‌طور گسترده‌تری آزاد می‌گردد و این ظاهراً واقعه‌ایست که باعث ریزش آندومتر تحت انقباضات رحم می‌شود (۳). Vane در سال ۱۹۷۱ و Flower در سال ۱۹۷۴ مهار کردن سنتز پروستاگلاندین را توسط داروهایی شبیه آسپیرین (Aspirin like drugs) کشف و توضیحاتی درباره مکانیسم این مواد داده‌اند و نتیجه رسیدند که با مهار کننده‌های پروستاگلاندین می‌توان از آزاد شدن بیش از حد پروستاگلاندین جلوگیری کرد و در نتیجه دیسمنوره را بطور علامتی درمان کرد (۴ و ۱۰).

منظور از این تحقیق این است که اثر ایندومتاسین را روی علائم دیسمنوره اولیه مورد مطالعه قرار داده و با توجه به نوشته‌ها و

دیسمنوره اولیه یکی از شایعترین بیماری‌های زنان جوان و دختران است (۱). درباره علت و طرز درمان آن در طی سالیان متمادی عقاید متفاوتی وجود داشته است .

پس از مشاهدات Kurzrock و Lieb (۶) درباره خاصیت انقباض دهنده گی مایع منی روی ماهیچه رحم و جدا کردن پروستاگلاندین از مایع منی توسط Von Euler ، نقش پروستاگلاندین‌ها در اتیولوژی دیسمنوره مورد توجه دانشمندان قرار گرفت (۱۰).

Pickles از دیاد میزان $PGF_2\alpha$ در خون قاعدگی مبتلایان به دیسمنوره را در سال ۱۹۶۵ با اثبات رساند (۸) و قبل از آنهم نامبرده پی برده بود که در خون قاعدگی ماده‌ای وجود دارد که قادر است ماهیچه صاف را تحریک کند. بعد از آن ثابت شد که این ماده پروستاگلاندین حاصل از آندومتر است (۸ و ۹). این پروستاگلاندین‌ها می‌توانند هنگام قاعدگی داخل گردش خون شده و به این طریق اعمال سیستماتیک را بواسطه راه انجام دهند (۱).

بعقیده Karim بنظر می‌رسد که اختلال سنتز پروستاگلاندین چه از نظر از دیاد تولید یا کمی تولید نقش مهمی در بعضی از بیماری‌های زنان دارد (۵). نامبرده متوجه شد عوارضی که هنگام تجویز پروستاگلاندین $PGF_2\alpha$ مثلا در موقع ایجاد سقط یا در تحریک زایمان پیش می‌آید، در ناراحتی‌های دیسمنوره هم وجود دارد مانند

* دانشکده پزشکی ، دانشگاه مشهد .

۳۱٪، سردرد ۷/۵٪، تهوع ۲٪، استفراغ ۷/۵٪، اسهال ۲٪، میگرن ۰/۳٪، کمی اشتها ۶٪، جدول نتایج مهم و کلی اثرات دارو را نشان میدهد.

جدول

درصد	اثر کلی ایندومتاسین در ۳۴ بیمار	
۵۵٪	۱۹ تن	بهبود کامل
۲۵٪	۹	بهبود نسبتاً خوب
۸٪	۳	عدم بهبود
۸٪	۳	عدم مصرف دارو به علت عدم تحمل

بحث :

پروستاگلاندینها هورمونهای موضعی موجود در بافتها هستند که اداره و تنظیم فیزیولوژیک بعضی از اعمال حیاتی را انجام میدهند از جمله باعث انقباض ماهیچه رحم میشوند (۳). Pickles و همکارانش (۱۹۶۵) و Singh و همکارانش (۱۹۷۵) و Halbert و همکارانش (۱۹۷۵) توانستند نشان دهند که دیسمنوره با ازدیاد سنتر α PGF₂ همراه است. یک قسمت از α PGF₂ آزاد شده وارد گردش خون میشود و باعث تحریک اعضاییکه دارای ماهیچههای صاف هستند میگردد مثلاً ایجاد تهوع و استفراغ، ازدیاد حرکات دودی رودهها و همچنین سردرد میکند (۸و۹).

دیسمنوره اولیه اغلب با ازدیاد انقباضات رحم و ازدیاد تونوس بازال همراه است. Dingfelder عتیده دارد که درد رحمی یک اثر ثانویه معلول ایسکمی بافت رحمی است که در نتیجه این انقباضات پیش میآید (۲).

Lundstrom در سال ۱۹۷۶ با سنجش فشار داخل رحم در هنگام قاعدگی در زنانیکه دیسمنوره دارند، ازدیاد فشار بیش از حد معمول را در این زنان ثابت کرد بطوریکه حداکثر انقباض ۲۰۰ میلیمتر جیوه و تونوس بازال ۵۰ الی ۶۰ میلیمتر جیوه بود (۷). اگر حداکثر فشار بیش از ۵۰ میلی متر جیوه باشد، میتوان آنرا دیسمنوره دانست.

بموازات این ازدیاد فشار توانستند در این زمان ازدیاد متابولیتهای پروستاگلاندین را هم اندازه گیری کنند. اساس درمان دیسمنوره اولیه با ایندومتاسین بر اساس شناخت سنتر پروستاگلاندین و مهار کردن آن گذاشته شد (۲). مخصوصاً در زنانیکه قرصهای ضد حاملگی و مسکنهای قوی را نمیتوانند تحمل کنند، درمان با ایندومتاسین را با مقدار نسبتاً کم و با نتایج خوبیکه داردمیتوان یک پیشرفت در معالجه دیسمنوره اولیه بشمار آورد.

تحقیقات مؤلفان دیگر انتخاب دارو برای درمان دیسمنوره اولیه مورد بحث قرار گیرد.

روش کار :

۵۴ بیمار با دیسمنوره اولیه شدید مورد تشخیص و درمان و کنترل کوتاه مدت قرار گرفتند. باین بیماران تذکر داده شد که اثریک دارو روی ناراحتیهای قاعدگی آنها مورد آزمایش قرار نمیگیرد و آنها به شرکت در معاینات رضایت دادند. ۲۰ تن از این بیماران برای ۴ ماه یک دارونما (placebo) دریافت کردند و به ۳۴ بیمار دیگر ایندومتاسین داده شد. قبل از شروع درمان بیماران معاینه شدند و آنهاییکه اختلالهای عضوی رحم یا ناراحتیهای دیگر رحمی داشتند کنار گذاشته شدند. به بیماران تذکر داده شد که در این ۴ ماه نباید حامله شوند و از داروهای دیگر نیز نباید استفاده کنند. طرز مصرف دارو که به بیماران تاکید شد این بود که از ۲ روز به شروع قاعدگی تا روز سوم قاعدگی روزی ۷۵ میلیگرم ایندومتاسین یعنی سه قرص ۲۵ میلیگرمی مصرف شود و بدسته اول روزی ۳ قرص دارونما (Placebo) داده شد.

کلیه بیماران فهرستی که تمام علائم و ناراحتیهای دیسمنوره در آن نوشته شده بود، دریافت کردند و ناراحتیهایی که قبل از مصرف دارو و بعد از مصرف آن داشتند در آن علامت میگذاشتند. بعد از ۴ ماه بیماران دعوت شدند و فهرست دریافتی مورد مقایسه قرار گرفت.

نتایج :

گروه اول: فهرست ۲۰ بیماریکه دارونما دریافت کرده بودند، مورد مطالعه قرار گرفت. سن متوسط بیماران ۱۸/۲ سال بود (بین ۱۳ و ۲۲ سال) و طول مدت قاعدگی ۵/۴ روز بود (بین ۳ الی ۸ روز). ناراحتیها ضمن مصرف دارونما باین قرار بود: دردهای قولنجی (کرامپ) ۸۵٪، درد بصورت تیر کشیدن زیر شکم ۸۴٪، کمر درد ۸۱/۵٪، درد منتشر در شکم ۷۴٪، علائم مرکزی مانند خستگی ۵۸٪، سردرد ۴۹٪، اسهال ۱۹٪، میگرن ۷٪، استفراغ ۱۲/۵٪، کمی اشتها ۳۰٪.

گروه دوم: از ۳۴ بیماریکه روزانه با ۷۵ میلیگرم ایندومتاسین درمان شدند، سن متوسط ۱۸/۶ سال بود (بین ۱۵ و ۲۱ سال). مدت متوسط قاعدگی ۵/۶ روز بود (۴ الی ۸ روز). ناراحتیهای مختلف در این دسته بین ۶۲ الی ۷۵٪ کمتر بود و این کم شدن ناراحتیها در مقابل گروه اول کاملاً آشکار است. درصد ناراحتیها در این دسته با وجود مصرف ایندومتاسین بدین قرار بود: دردهای قولنجی ۲۱٪، درد بصورت تیر کشیدن زیر شکم ۳۰٪، کمر درد ۲۴/۷٪، درد منتشر در شکم ۱۴٪، علائم مرکزی مانند خستگی

است (۱۰).

خلاصه :

در این مقاله ابتدا از نقش پروستاگلاندین در ایجاد دیسمنوره اولیه بحث شد و با توجه به مهار سنتز پروستاگلاندین توسط ایندومتاسین روی ۵۴ بیمار ، درمان با ایندومتاسین و پلاسیبو آزمایش شد که نتایج رضایت بخشی از درمان با ایندومتاسین بدست آمد و علائم مختلف دیسمنوره با مصرف داروکاهش چشمگیری داشت. بطوریکه ناراحتیهای مختلف دیسمنوره با مصرف دارو بین ۶۲ الی ۷۵٪ کاهش یافت .

گرچه در بررسی موارد اندازه گیری مقدار پروستاگلاندین یا متابولیت‌های آن قبل و بعد از مصرف ایندومتاسین برای این گروه میسر نبود، ولی کلا اینطور استنباط شد که در هر حال ترکیباتی که امروز تحت عنوان مهارکنندگان پروستاگلاندین شناخته شده‌اند، اثر بالینی مناسب در درمان دیسمنوره اولیه دارند. البته ایندومتاسین اثرات فارماکولوژی مختلف دیگری هم دارد که میتواند در درمان دیسمنوره موثر باشد. شاید بتوان با مطالعات بیشتر و امکانات آزمایشگاهی وسیعتر این موضوع را روشن کرد. مؤلفان دیگر نتایج خوبی با اسیدفلوفن آمین و ناپروکین بدست آورده‌اند که مکانیسم آن مانند مکانیسم اثر ایندومتاسین روی دیسمنوره

REFERENCES:

- 1- Cornely, M., Beutnagel, P.: Symptoatische Therapie der Primären Dysmenorrhoe durch Prostaglandin synthesehemmung mit Indometacin. *Geb. u. Frauenh.* 18, 1978.
- 2- Ferreira, S. H., Vane, R.: Indometacin and aspirin abolish prostaglandin release from the spleen. *Nature New. Biol.* 231 237, 1971.
- 3- Filler, W. W. C. Hall: Dysmenorrhoea and its therapie. *auterin contractility study. Amer.. J. Obstet Gynecol.* 106; 104, 1970,
- 4- Flower, R. B.: Drugs which inhibit prostaglandin biosynthesis. *Pharm. Rev.* 26: 33, 1974.
- 5- Karim, S.: Prostaglandin and reproduction. 6 th. *Int. Congr. Pharm. Vol. 5*, pp 3, 1975.
- 6- Kurzroch, R., C. Lieb: Biochemical studies of human semen. *Biol. N. Y.* 28: 268, 1930.
- 7- Lundstrom, V.N., Wiquist, K. Green.: Prostaglandins and dysmenorrhoea. In. *Advances in Prostaglandin and thromboxane research.* B. Samuelsson and R. Paoletti. Raven Press. N: Y. pp II 996, 1976.
- 8- Pickles, V. R: Prostaglandin in endometrium and menstrual fluid from normal and dysmenorrhoeic subjects. *J. Obstet. Gynecol.* 72: 185, 1965.
- 9- Singh, E.: Levels of Prostaglandin $F_2\alpha$ human endometrium during the menstrual cycle. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 121: 1003, 1975.
- 10- Vane, J. R.: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin like drugs. *Nature. New. Biol.* 231: 232, 1971.