

مقایسه مفنمیک اسید و ترانس آمیک اسید در درمان هیپرمنوره در شهرستان یزد (۸۳-۱۳۸۲)

نویسندگان:

لیلی سفاوت*

استاد یار گروه زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

فاطمه زارع طرزمانی

استاد یار گروه زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

محمّد علی کریم زاده میبیدی

استاد گروه زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

تاریخ ارائه: ۸۴/۱۱/۶ تاریخ پذیرش: ۸۵/۲/۳

Comparison of Mefenamic Acid, and Tranexamic Acid in Treatment of Hypermenorrhea

Abstract

Introduction: Excessive menstrual bleeding is a common complaint and each year around 5% of 30-49 year old women have this problem. The aim of this study is to compare the efficacy and acceptability of mefenamic acid and tranexamic acid for treating menorrhagia. Attempts have been made to choose a more effective with less complications to treat hyper menorrhagia.

Materials and Methods: This study is a control trial study and the setting is Shahid Sedugh University, department of obstetrics and gynecology, Yazd in 2001-2005.

75 women with excessive uterine bleeding (hyper menorrhagia) were under treatment for five days from day 1 of menses during three consecutive menstrual periods. 36 patients were randomized to take mefenamic acid 500 mg, Tid; and 39 patients to take 500 mg tranexamic acid, Qid.

Menstrual loss was measured in three control menstrual periods and three menstrual periods during treatment. Duration of bleeding patient's estimated blood loss, sanitary towel usage and unwanted events were also taken into consideration.

Results: mefenamic acid reduced blood loss by 20% and tranexamic acid reduced blood loss by 50% (P=0.001). Duration of bleeding was not different in patients treated with mefenamic acid and tranexamic acid.

Conclusions: Tranexamic acid given during menstruation is a safe and highly effective treatment for excessive bleeding. Patients with dysfunctional uterine bleeding should be offered medical treatment with tranexamic acid before a decision is made about surgery.

Key Words: Hyper menorrhagia, Tranexamic acid, Mefenamic acid

آدرس مکاتبه:

یزد، بیمارستان آموزشی شهید صادقی، گروه زنان و زایمان

تلفن: ۰۳۵۱-۸۲۲۴۰۰۱

پست الکترونیک: l_sekhavat@yahoo.com

مقدمه

خونریزی شدید هنگام قاعدگی که به نام هیپرمنوره یا منوراژی نامیده میشود عارضه ایست که حدود ۵٪ زنان را در سن ۴۹-۲۵ سالگی مبتلا میکند و اگر خونریزی طبیعی را در حد ۸۰ میلی لیتر در هر سیکل بدانیم این میزان به ۳۰٪ افزایش می یابد (۲ و ۱).

این بیماری ۱۵٪ مراجعات به درمانگاههای ژنیکولوژی را تشکیل میدهد و تقریباً نصف تا دوسوم عملهای هیستریکتومی که در این سنین انجام میشود به این علت است در صورتیکه در ۵۰٪ موارد این هیستریکتومی هیچ یافته پاتولوژیک نیز دیده نمی شود (۳). مکانیسمی که خونریزی قاعدگی را کنترل می کند نامشخص است ولی مطالعات اخیر نشانگر دخالت پدیده فیبرینولیز و اختلال تعادل پروستاگلاندینها در خونریزی های غیر طبیعی قاعدگی است (۷-۴). بنابراین یک داروی آنتی فیبرینو لیتیک میتواند باعث کاهش خونریزی زیاد قاعدگی شود (۸ و ۹). همچنین داروهای آنتی پروستاگلاندین سنتتاز مثل مفنامیک اسید میتواند در این زمینه موثر باشد (۱۲-۱۰). ترانس امیک اسید یک داروی سنتتیک است که با بلوک سایتهای بانند شونده لیزین در روی پلاسمینوژن و جلو گیری از تشکیل فبرین خاصیت ضد فیبرینولیز دارد. (۱۴ و ۱۳): به علت اهمیت کاهش خونریزی قاعدگی و جلوگیری از اثرات نامطلوب آئمی حاصل از هیپرمنوره مطالعات متعددی انجام شده که اثرات داروهای مختلف را بر کاهش میزان خونریزی و عوارض جانبی هر کدام را مطالعه کرده است میزان کاهش خونریزی قاعدگی با مفنامیک اسید در مطالعات حدود ۴۰-۲۰٪ است (۱۱).

ترانس امیک اسید باعث کاهش خونریزی قاعدگی حدود ۴۴٪ شده که در مقایسه با مفنامیک اسید بیشتر بود (۱۳).

این مطالعه با هدف مقایسه اثر داروی ترانس امیک اسید که یک داروی آنتی فیبرینو لیتیک با

مفنامیک اسید (یک داروی آنتی پروستاگلاندین) بر روی هیپرمنوره انجام شده است.

روش کار

این مطالعه کار آزمایشی بالینی در سال ۸۳-۱۳۸۲ در زنان مراجعه کننده به درمانگاه زنان شهید صدوقی در شهر یزد انجام شده است. ۷۵ زن که در سنین ۴۹-۲۰ سال بودند و از هیپرمنوره یعنی خونریزی بیشتر از ۸۰ میلی لیتر در هر سیکل قاعدگی شکایت داشتند، مورد مطالعه قرار گرفتند. از کلیه بیماران قبل از ورود به مطالعه سونوگرافی، هیستروسکپی و پاپ اسمیر انجام شده بود که ضایعات ارگانیک نداشته باشند. بیمارانی که دارای اختلالات کبدی، کلیوی، ترومبوآمبولیک و انعقادی بودند از مطالعه حذف شدند. این بیماران به صورت تصادفی به دو گروه مورد ۳۶ نفر و شاهد ۳۹ نفر تقسیم شدند.

به گروه مورد هر ۸ ساعت ۵۰۰ میلی گرم کپسول مفنامیک اسید از روز اول تا پنجم به مدت سه دوره قاعدگی داده شد.

به گروه شاهد هر ۸ ساعت ۵۰۰ میلی گرم ترانس امیک اسید از روز اول تا پنجم به مدت سه دوره قاعدگی داده شد.

برای هر دو گروه عوارض و روش موثر درمان با داروهای فوق توضیح داده شد؛ و از آنها خواسته شد که میزان خونریزی حین درمان را با شمارش نوار بهداشتی تعیین کنند. میزان خون جذب شده توسط نوار بهداشتی ۸۰ میلی لیتر اندازه گیری شده بود. به بیماران توضیح داده شد ه از یک نوع نوار بهداشتی استفاده کنند تا تعیین میزان خونریزی برای همه یکسان باشد. مشخصات فردی و نتایج معاینات بالینی و آزمایشگاهی و نوع درمان در پرسشنامه برای هر فرد جمع آوری گردید. اطلاعات بدست آمده با استفاده از آمار توصیفی و جداول توزیع فراوانی و آزمونهای t و کای اسکور و نرم افزار SPSS پردازش شد.

نتایج

نتیجه درمان در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱ : مقایسه دو گروه با دوره های کنترل از نظر میزان کاهش خونریزی (به میلی لیتر)

درصد	ترانس آمیک اسید	مفنامیک اسید	داروی مورد استفاده
			گروه های مورد مطالعه
۲۰	۱۵۰±۱,۲	۱۸۰±۱,۸	دوره های بدون مصرف دارو
۵۰	۷۵±۲,۱	۱۶۵±۱,۹	دوره های با مصرف دارو

(P= 0.001)

در مطالعه ای دیده شد که مفنامیک اسید باعث ۲۰٪ کاهش خونریزی قاعدگی شد در مقایسه با دانازول ۷۵٪ کاهش میزان خونریزی داده بود که البته عوارض جانبی دانازول بسیار زیاد و مقبولیت آن کم است (۱۷-۱۵).

میزان کاهش خونریزی قاعدگی با مفنامیک اسید در مطالعات حدود ۴۰-۲۰٪ است. (۱۹ و ۱۸) در مطالعه ای ترانس آمیک اسید باعث کاهش خونریزی قاعدگی حدود ۴۴٪ شده که در مقایسه با مفنامیک اسید بیشتر و در مقایسه با پروژسترون بخصوص IUD های پروژسترونی مشابه بود (۲۰). در یک مطالعه مفنامیک اسید باعث کاهش مدت خونریزی قاعدگی شده بود که در بررسی اخیر این مورد دیده نشد در مورد عوارض جانبی داروها گرچه بعضی از عوارض مربوط به سیکل قاعدگی است مثل تهوع، یا سردرد ولی مطالعات قبلی نشانگر افزایش عوارض گوارشی و سردرد در ۳۰٪ استفاده کنندگان مفنامیک اسید و تهوع و سرگیجه در ۲۰٪ استفاده کنندگان ترانس آمیک اسید بود (۲۱). مقبولیت دارو و تمایل به ادامه درمان در هر دو گروه بالا بود (۷۴٪ در گروه مفنامیک اسید و ۷۸٪ در گروه ترانس آمیک اسید) که در مطالعات گذشته این مورد بررسی نشده است. در یک مطالعه دیده شد مقبولیت IUD های پروژسترونی که هم باعث کاهش منوراژی می شود و هم اثر ضد بارداری دارد بیشتر است (۱۳).

در مطالعه دیگری اثر سه داروی پروژسترون و مفنامیک اسید و ترانس آمیک اسید را بر کاهش میزان خونریزی بررسی کرده اند که پروژسترون اثر بیشتری داشته، که این می تواند به علت اثر داروهای هورمونی بر روی بیماران با علت عدم

از ۳۶ بیمار درمان شده در گروه مورد میزان خونریزی قبل از درمان به طور متوسط ۱۸۰ میلی لیتر بود که پس از درمان به حدود ۱۵۰ میلی لیتر رسیده بود؛ در صورتیکه از ۳۹ بیمار درمان شده در گروه شاهد میزان خونریزی قبل از درمان به طور متوسط ۱۶۵ میلی لیتر بود که پس از درمان به حدود ۷۵ میلی لیتر کاهش یافته بود. مفنامیک اسید میزان خونریزی را تا ۲۰٪ کاهش داده است در حالیکه ترانس آمیک اسید باعث کاهش میزان خونریزی حدود ۵۰٪ شده است (P=۰/۰۰۱). در مدت زمان خونریزی در دو گروه تفاوتی دیده نشد. در انتهای مطالعه ۲۷ نفر از گروه مورد (۷۴٪) و ۲۹ نفر از گروه شاهد (۷۸٪) تمایل به ادامه درمان به داروی قبلی را داشتند و فقط ۹ نفر از گروه مورد و ۱۰ نفر از گروه شاهد به علت عدم کفایت درمان شکایت داشتند.

عوارض دارویی در گروه مورد شامل تهوع و عوارض گوارشی، و در گروه شاهد شامل سردرد و سرگیجه بود، ولی هیچکدام باعث قطع درمان توسط بیمار نشد.

بحث

در این بررسی در زنان با خونریزی شدید قاعدگی (هیپر منوره) اثر درمانی خوب با ترانس آمیک اسید (۵۰٪ کاهش میزان خونریزی) در مقایسه با مفنامیک اسید (۲۰٪ کاهش میزان خونریزی) دیده شد. از طرفی با وجود ۲۰٪ کاهش در میزان خونریزی هنوز مقدار آن در مصرف کنندگان مفنامیک اسید تقریباً دو برابر حد طبیعی بود مقبولیت دارو توسط بیماران نیز در هر دو گروه یکسان بود.

ه گروه مطالعه در مورد اثر دارو بر هیپر منوره با اندازه گیری میزان خونریزی قاعدگی وجود دارد؛

بیشتر از ۹۰٪ خونریزی قاعدگی طی سه روز اول دوره قاعدگی اتفاق می افتد بنابراین درمانها زمانی موثر هستند که در این سه روز تجویز شوند هم چنین مطالعات اسکاندیناوی افزایش خطر ترومبوز در مصرف کنندگان ترانس امیک اسید را منفی گزارش کردند.

نتیجه گیری

ترانس امیک اسید داروی کم عارضه و بی خطر است که با دوز ۵۰۰ میلی گرم هر ۸ ساعت که در سه روز اول قاعدگی تجویز شود، می تواند خونریزی قاعدگی را به نصف مقدار قبل کاهش دهد. بنابراین میتوان این درمان دارویی را قبل از هر گونه تصمیم گیری جهت عمل جراحی امتحان کرد.

تخمک گذاری باشد که به درمان هورمونی بهتر پاسخ میدهند. زیرا مشاهده شده است که ۹۵٪ زنانی که سیکلهای قاعدگی مرتب دارند به درمان هورمونی پاسخ نمی دهند (۲۴-۲۲).

در مطالعه دیگری اثر پروژسترون را با ترانس امیک اسید مقایسه کردند که ۴۵٪ کاهش خونریزی قاعدگی با ترانس امیک اسید و فقط ۲۰٪ کاهش خونریزی قاعدگی با پروژسترون دیده شد (۲۵).
درمان طبی جهت منوراژی طیف گسترده ای دارد که این در مورد افرادی که به علت منوراژی کاندید هیستریکتومی شده اند مهم است در اسکاندیناوی که بطور گسترده از ترانس امیک اسید برای درمان منوراژی استفاده میکنند، میزان هیستریکتومی نصف کشور انگلستان است (۲۶ و ۲۷).

خلاصه

مقدمه: خونریزی شدید هنگام قاعدگی عارضه ای است که حدود ۵٪ از زنان رادر سن ۴۹-۳۰ سالگی مبتلا میکند مطالعات اخیر نشان داده پدیده فیبرینولیزو اختلال در پروستاگلاندینها در ایحاد آن نقش دارد. هدف از این مطالعه مقایسه اثر مفنامیک اسید و ترانس امیک اسید در درمان هیپرمنوره در زنان می باشد.

روش کار: این مطالعه کار آزمایشی بالینی به صورت دو سو کور در سال ۸۳-۱۳۸۲ روی مراجعین به درمانگاههای زنان شهرستان یزد با شکایت خونریزی شدید قاعدگی (هیپر منوره) انجام شده است. نمونه های مورد بررسی ۷۵ زن در سن ۴۹-۲۵ که به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شده اند به گروه اول (۳۶ نفر) از روز اول قاعدگی تا روز پنجم ۵۰۰ میلی گرم مفنامیک اسید هر ۸ ساعت و به گروه دوم (۳۹ نفر) که از روز اول تا پنجم قاعدگی ۵۰۰ میلی گرم ترانس امیک اسید هر ۶ ساعت تجویز شد درمان در هر دو گروه به مدت سه دوره ادامه یافت. مدت خونریزی تخمین میزان خونریزی (به وسیله تعداد نوارهای مصرف شده) و سایر موارد بررسی شد. اطلاعات جمع آوری شده در پرسشنامه با استفاده از آمار توصیفی و جداول توزیع فراوانی و نرم افزار آماری SPSS و توسط آزمون آماری مجذور کای اسکوتر تجزیه و تحلیل شد.

نتایج: خونریزی قاعدگی در گروه اول به میزان ۲۰٪ و در گروه دوم به میزان ۵۰٪ کاهش یافت. (P=0.001). دوره قاعدگی در هر دو گروه یکسان بود و تغییری نکرد.

نتیجه گیری: ترانس امیک اسید که در زمان قاعدگی استفاده شود بدون عارضه و موثر است و میتواند درمان دارویی هیپرمنوره قبل از تصمیم گیری جهت هیستریکتومی باشد.

کلمات کلیدی: هیپرمنوره، ترانس امیک اسید، مفنامیک اسید

References:

1. Barnard K, Frayne SM, Skinner KM, Sullivan LM. Health status among women with menstrual symptoms. *J Womens Health*. 2003 Nov;12(9):911-9.
2. Duckitt K, Menorrhagia. *Clin Evid*. 2002 Dec;(8):1934-50.
3. SOGC clinical guidelines. Hysterectomy *J Obstet Gynaecol Can*. 2002 Jan;24(1):37-61.
4. Sales KJ, Jabbour HN. Cyclooxygenase enzymes and prostaglandins in pathology of the endometrium *Reproduction*. 2003 Nov;126(5):559-67.
5. Sakara H, Ampraiwan C, Sukanya C, Anucha T, Saranya R. Coagulation defects in thai adolescents with menorrhagia. *J Thrombosis Haemostasis* 2005;3(Suppl1).
6. Ann Rosenfeld Jo. MD, Treatment Decisions in the Management of Menorrhagia *MJA (The Medical Journal of Australia)* 1996 (165) 510-514.
7. Oehler MK. Menorrhagia: an update. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2003 May;82 (5):405-22.
8. Edlund M, Blomback M, He S. On the correlation between local fibrinolytic activity in menstrual fluid and total blood loss during menstruation and effects of desmopressin. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003 Sep; 14(6):593-8.
9. Edlund M. Fibrinolysis in menstrual blood in healthy and in women with menorrhagia. *J Thrombosis Haemostasis*. 2001 Jul.
10. Jabbour HN .Cyclooxygenase enzymes and prostaglandins in pathology of the Sales. *Reproduction*. 2003 Nov; 126(5) :559-6
11. Haynes PJ, Flint AP, Hodgson H, Anderson AB, Dray F, Turnbull AC. Studies in menorrhagia: (a) mefenamic acid, (b) endometrial prostaglandin concentrations *Int J Gynecol Obstet*. 1980 May-Jun;17(6):567-72.
12. Fraser IS, McCarron G, Markham R, Robinson M, Smyth E. Long-term treatment of menorrhagia with mefenamic acid. *Obstet Gynecol*. 1983 Jan;61(1):109-12.
13. Wellington K, Wagstaff AJ. Tranexamic acid: a review of its use in the management of menorrhagia. *Drugs*, 2003;63(13):
14. Aegerter Ch, Friess D, Alberio L. Menorrhagia caused by severe hereditary factor VII deficiency. *Hamostaseologie*, 2003 Aug;23(3):99-102.
15. L Michael Kettel, MD Abnormal Uterine Bleeding *Best Practice of Medicine*. February 2002
16. Warner PE, Critchley HO, Lumsden MA, Campbell-Brown M. Menorrhagia I: measured blood loss, clinical features, and outcome in women with heavy periods: a survey with follow-up data. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 190(5):1216-23.
17. Dockeray CJ, Sheppard BL, Bonnar J. Comparison between mefenamic acid and danazol in the treatment of established menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;(96) :840-4.
18. Cameron IT, Haining R, Linsden M-A, Thomas VR, Smith SK. The effects of mefenamic acid and norethisterone on measured menstrual blood loss. *Obstet Gynecol* 1990, (76):85-8.
19. Ann Rosenfeld Jo, MD, Quillen College of Medicine Treatment Decisions in the Management of Menorrhagia *General Medicine* .1999;1(2):
20. Hall P, MacLachlin N, Thorn N. Control of menorrhagia by the cyclo-oxygenase inhibitors naproxen sodium and mefenamic acid. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987; 94:554-8.
21. Carl Wood E, Menorrhagia: a clinical update. *Med J Australia*. 1996; 165:510-514.
22. Lethaby A, Farquhar C. Treatments for heavy menstrual bleeding. *BMJ*. 2003 Nov 29; 327(7426):1243-4.



23. Kawaja M, Scully MF, Barrett B, Walsh M. An evaluation of existing measurement methods in assessing menstrual blood loss in women with hereditary bleeding disorders. *J Thrombosis Haemostasis*. 2003 Jul ;(1).
24. Reid PC, Virtanen-Kari S, Luton, Dunstable NHS, Luton, UK. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and mefenamic acid for the treatment of idiopathic menorrhagia: a multiple analysis using total menstrual fluid loss, menstrual blood loss and pictorial blood loss assessment charts. *BJOG*. 2005; 112(8):1121-5.
25. Preston JT, Cameron IT, Adams EJ, Smith SK. Comparative study of tranexamic acid and norethisterone in the treatment of ovulatory menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1995 ;(102): 401-6.
26. Rybo G. Tranexamic acid therapy is effective treatment in heavy menstrual bleeding. *Clinical Update on Safety Therapeutic Advances* 1991;(4):1-8.
27. Korsen N, Doyle LRoutine diagnostic hysteroscopy not necessary for premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *J Fam Pract*. 2002 Nov; 51(11):920.