

بررسی اثر آلپرازولام بر عمل ضد دردی ایبوپروفن در درمان دیسمنوره دختران جوان ۱۸-۲۵ سال

محمود برادران^{۱*} (Ph.D)، منوچهر اشرف پور^۱ (Ph.D)، شیوا امیر سلیمانی^۲ (M.D)، افسانه بختیاری^۳ (M.Sc)، فاطمه نصیری^۳ (M.Sc)، علی اکبر مقدم نیا^۱ (Ph.D)

۱- دانشگاه علوم پزشکی بابل، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی

۲- دانشگاه علوم پزشکی بابل، پزشک عمومی

۳- دانشگاه علوم پزشکی بابل، گروه مامائی

چکیده

سابقه و هدف: دیسمنوره شایع ترین مشکل و عارضه ژنیکولوژیک زنان جوان است. با توجه به مصرف رایج ایبوپروفن در درمان دیسمنوره، مطالعه حاضر به منظور تعیین نقش آلپرازولام در تقویت اثرات ضد درد ایبوپروفن در دیسمنوره انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دوسرکور و Cross Over طراحی و اجرا گردید. برای این منظور دختران جوان دانشجوی به دو گروه ۲۰ نفره تقسیم شدند. در ماه نخست ۲۰ نفر اول طی یک دوره ۳ روزه از زمان شروع قاعدگی قرص ایبوپروفن ۴۰۰ mg را هر ۸ ساعت و پلاسبو را هر شب دریافت نمودند و ۲۰ نفر گروه دوم یک دوره ۳ روزه قرص ایبوپروفن ۴۰۰ mg را هر ۸ ساعت و ۵ mg آلپرازولام را هر شب دریافت نمودند. در ماه دوم نیز داروهای دریافتی دو گروه مطالعه جابه‌جا شد. با استفاده از پرسش‌نامه "Cox menstrual symptom scale questionnaire" اطلاعات جمع‌آوری و ثبت شد.

یافته‌ها: میانگین امتیاز درد شکمی در هر دو روز دوم و چهارم قاعدگی در گروه ایبوپروفن و آلپرازولام کم‌تر از گروه ایبوپروفن و پلاسبو بود ($P=0/000$ در هر روز). هم‌چنین میانگین امتیاز کمردرد در هر دو روز دوم و چهارم در گروه ایبوپروفن و آلپرازولام نسبت به گروه ایبوپروفن و پلاسبو به طور معنی‌داری کم‌تر بود (به ترتیب $P=0/000$ و $P=0/005$).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج مطالعه حاضر ممکن است بتوان درمان ترکیبی ایبوپروفن-آلپرازولام را جهت تسکین درد افراد مبتلا به دیسمنوره پیشنهاد نمود تا از این طریق علاوه بر تسکین درد، اثر سوء آن بر فعالیت روزمره زندگی افراد مبتلا را به حداقل رساند.

واژه‌های کلیدی: قاعدگی دردناک، درد، ایبوپروفن، آلپرازولام، زنان

مقدمه

دیسمنوره شایع ترین عارضه ژنیکولوژیک سنین دبیرستان بوده و اغلب منجر به غیبت‌های کوتاه‌مدت دوره‌ای دانش‌آموزان دختر دبیرستانی می‌شود [۱، ۲، ۳]. در ارتباط با

مکانیسم بروز دیسمنوره نظریات گوناگونی مطرح است ولی بر اساس یک نظریه واسطه‌های شیمیایی حاصل از متابولیسم اسیدآراشیدونیک در پاتوژنز آن دخیل هستند به این صورت که با قطع ترشح پروژسترون قبل از دوره ماهانه، اسیدهای

درمان شناخته شده دیسمنوره محسوب می‌شوند ولی متاسفانه در ۲۰-۲۵٪ موارد این داروها نمی‌توانند اثر تسکینی قابل قبولی به وجود آورند [۱۸]. بنابراین استفاده ترکیبی NSAIDها با سایر داروها از جمله بنزودیازپین‌ها ممکن است موجب افزایش کارایی اثر آن‌ها گردد.

منطق استفاده ترکیبی از داروها در کنترل درد بر دو اصل مهم استوار است، نخست این‌که شیوه تک‌دارو همیشه تسکین درد رضایت‌بخشی به وجود نمی‌آورد ولی ترکیب نمودن داروها با اثر بر گیرنده‌های متفاوت، مکانیسم‌های ضد درد بیشتری را تحت تاثیر قرار داده و ممکنست تسکین درد موثرتری پدید آورد، از طرف دیگر روش تک‌دارو توأم با تسکین درد غالباً در طی زمان سبب عوارض جانبی ناخواسته می‌گردد ولی استفاده ترکیبی از داروها ضمن کاهش دادن دوز دارو، عوارض جانبی را نیز کاهش می‌دهد [۱۹]. تحقیق پیرامون ترکیب تجویز داروها می‌تواند به لحاظ هزینه، برای نظام ارائه مراقبت سلامت حائز اهمیت بوده و با اصلاح نمودن استفاده بهینه از داروها، پیامدهای مربوط به آن را کاهش و کیفیت زندگی بیماران را بهبود بخشد [۲۰]. به‌طور بالینی بنزودیازپین‌ها به‌صورت گسترده‌ای به هم‌راه مخدرها جهت تقویت اثرات آنالژزیک آن‌ها به‌کار برده می‌شوند ولی یافته‌های کمی در مورد اثربخشی آن‌ها به‌عنوان داروی کمکی درمان درد وجود دارد [۲۱]. با توجه به مصرف رایج ایبوپروفن در درمان دیسمنوره و نیز این نکته که استفاده از بنزودیازپین‌ها ممکنست موجب تقویت اثرات ضد دردی ایبوپروفن گردد، مطالعه حاضر با هدف تعیین نقش آلپرازولام در تقویت اثر ضد دردی ایبوپروفن طراحی و به‌اجرا در آمده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به‌صورت کارآزمایی بالینی و Cross Over و به صورت دو سر کور طراحی و به اجرا در آمده است. برای این منظور تعداد ۴۰ نفر داوطلب دختر دانشجوی دانشگاه علوم پزشکی بابل که دچار دردهای قاعدگی بوده‌اند و معیارهای

چرب خصوصاً اسید آراشیدونیک آزاد شده و سبب تولید پروستاگلندین‌ها و لوکوترین‌ها از سلول‌های رحمی می‌شوند. پاسخ التهابی که به‌وسیله این عوامل به‌وجود می‌آید سبب کرامپ‌ها و علائم سیستمیک مانند تهوع، استفراغ، نفخ و سردرد و نیز علائم رحمی نظیر ایسکمی و درد شدید ناشی از تنگی عروق ناحیه می‌گردند [۲، ۳، ۴]. علائم مزبور مجموعاً به‌عنوان دیسمنوره در نظر گرفته می‌شوند. معمولاً ساده‌ترین راه برای درمان و رفع این مشکلات دوره‌ای، مصرف داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs) می‌باشد که با مهار مسیر سیکلو‌اکسیژناز، سنتز پروستاگلندین‌ها و ترومبوکسان را کاهش می‌دهند. داروی ایبوپروفن از جمله NSAIDها می‌باشد که کاربرد رایج‌تری دارد [۵، ۶، ۷، ۸].

از داروهای دیگری که در مواقع درد به‌عنوان داروی کمکی می‌توان بهره گرفت، بنزودیازپین‌ها می‌باشند که ممکن است سبب تقویت اثرات آنالژزیک این داروها گردند [۹، ۱۰] بنزودیازپین‌ها از جمله آلپرازولام می‌توانند با مکانیسم‌های مختلف مانند اثرات آرامش‌بخشی- خواب‌آوری- شل‌کننده عضلانی و نیز کم نمودن تنش قبل از قاعدگی ایفاء نقش می‌کنند. آلپرازولام نوعی بنزودیازپین کوتاه اثر با مصرف متداول است که برای برطرف کردن اختلالات خلقی قبل از قاعدگی نیز توصیه می‌گردد [۱۱]. از طرف دیگر مطالعات گوناگون نشان داده‌اند که آلپرازولام و سایر بنزودیازپین‌ها به‌عنوان تعدیل‌کننده‌های مثبت و فعال‌کننده قوی GABA و گیرنده‌های GABA_A در CNS عمل می‌کنند [۱۲، ۱۳، ۱۴]. آگونیست‌های گیرنده GABA ویژگی ضد درد معنی‌داری در مدل‌های حیوانی درد نشان می‌دهند، بنابراین از طریق هدف قرار دادن این گیرنده‌ها که در تنظیم آستانه درد درگیر هستند ممکن است بتوان داروهای جدیدی را جهت کنترل و درمان درد پیشنهاد و معرفی نمود [۱۵، ۱۶]. اثر ضد استفراغ یکی دیگر از اثراتی است که برای بنزودیازپین‌ها مطرح شده است که می‌تواند به‌دلیل تسکین درد، کاهش اضطراب و احتمالاً مهار مرکز استفراغ به‌وجود آید [۱۷]. همان‌طور که گفته شد داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی مانند ایبوپروفن نخستین

Cox menstrual score برای ۱۸ آیتم محاسبه گردید [۲۷، ۲۶]. در پایان دوره با استفاده از پرسشنامه نظر کلی افراد شرکت‌کننده در تحقیق در مورد درمان به صورت بدون تاثیر، نسبتاً موثر، با تاثیر متوسط، خوب و عالی ثبت شد. مصرف داروهای کمکی نیز در صورت وجود ثبت گردید. داده‌ها جمع‌آوری و کدگذاری شد. سپس وارد نسخه‌ی ۱۶ نرم‌افزار SPSS شده و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. توصیف اطلاعات به‌دست آمده از طریق ارائه جداول فراوانی و نمودارهای مربوطه انجام شد. برای توصیف خصوصیات کیفی از فراوانی و درصد و برای خصوصیات کمی از میانگین و انحراف معیار استفاده شد. آنالیز آماری برای تعیین معنی‌داری تفاوت داده‌های گروه‌های مطالعه با کمک آزمون‌های chi-square و T-test انجام گرفت. معنی‌داری مقایسه مقادیر میانگین امتیاز درد گروه‌های درمان با مرحله پیش از درمان با استفاده از paired t test انجام شد. در تمام آزمون‌ها $P < 0.05$ به‌عنوان شاخص معنی‌داری آماری اختلاف داده‌های گروه‌ها در نظر گرفته شد.

نتایج

میانگین سن در گروهی که در ماه اول ایبوپروفن و پلاسبو و در ماه دوم ایبوپروفن و آلپرازولام مصرف کردند $21/81 \pm 2/14$ سال و در گروهی که در ماه اول ایبوپروفن و آلپرازولام و در ماه دوم ایبوپروفن و پلاسبو مصرف کردند $20/61 \pm 2/62$ سال بود، آزمون آماری سن دو گروه شرکت‌کننده در مطالعه تفاوت معنی‌داری نشان نداد ($P=0/121$). میانگین سن اولین قاعدگی دو گروه مطالعه $13/81 \pm 0/62$ سال بوده است.

فراوانی و درصد علائم همراه در دوران قاعدگی (تهوع، استفراغ، سردرد، تحریک‌پذیری و افسردگی) و مقایسه آن در دو گروه مطالعه در جدول ۱ آمده است. فراوانی موارد بروز تهوع و استفراغ قبل از مطالعه، ماه اول و ماه دوم در گروهی که ایبوپروفن - آلپرازولام دریافت نمودند با گروهی که تحت درمان با ایبوپروفن - پلاسبو قرار گرفتند تفاوت معنی‌داری

ورود به مطالعه را داشتند از مهر لغایت دی‌ماه سال ۱۳۸۷ به‌عنوان جامعه‌ی هدف پژوهش در مطالعه شرکت داده شده‌اند. ابتدا کلیه افراد برای تعیین معیارهای ورود به مطالعه از نظر سوابق قاعدگی، وضعیت سلامت جسمی و روانی و مصرف داروها مورد بررسی قرار می‌گرفتند. معیارهای ورود شامل دیسمنوره متوسط و شدید اولیه، سیکل منظم قاعدگی، تجرد و سن ۱۸ تا ۲۵ سال ولی حاملگی، مشکلات گوارشی و سابقه زخم پپتیک، مشکلات خلقی و اختلالات کبدی و کلیوی نیز به‌عنوان معیارهای خروج از مطالعه بودند. داوطلبین بر اساس زوج و فرد بودن پرسش‌نامه به طور تصادفی به دو گروه ۲۰ نفره تقسیم شدند که ۲۰ نفر اول در ماه نخست قاعدگی و در طی یک دوره ۳ روزه از زمان شروع قاعدگی قرص ایبوپروفن (۴۰۰ mg) ساخت شرکت داروسازی آریا) را به‌همراه پلاسبو هر ۸ ساعت دریافت نمودند و ۲۰ نفر گروه دوم هم در همین ماه و به‌طور هم‌زمان طی یک دوره ۳ روزه تحت درمان با قرص ایبوپروفن دوز ۴۰۰ mg [۲۲] همراه با آلپرازولام (ساخت شرکت تهران‌دارو) دوز ۰/۵ mg [۲۳] هر ۸ ساعت قرار گرفتند. برای گروه ایبوپروفن - آلپرازولام این داروها برای مصرف در یک کپسول ریخته شده و در اختیار شرکت‌کنندگان در مطالعه قرار می‌گرفت. در مورد گروه ایبوپروفن - پلاسبو نیز کپسول‌های مصرفی فقط حاوی ایبوپروفن بود.

در مرحله بعد و پس از پایان ماه اول برای ۲۰ نفر گروه اول درمان ترکیبی ایبوپروفن - آلپرازولام و برای ۲۰ نفر گروه دوم نیز روزانه ایبوپروفن - پلاسبو تجویز گردید. از تمام بیماران خواسته شد پیش از شروع درمان، روز دوم درمان و روز چهارم درمان پرسش‌نامه Cox menstrual symptom scale را تکمیل نمایند. شدت کم‌درد و درد شکم با استفاده از شاخص کمی‌سازی عددی درد (RPS) به صورت بدون درد (۰)، خفیف (۱)، متوسط (۲)، شدید (۳) درجه‌بندی و نمره‌گذاری می‌شد [۲۵، ۲۴] و علائم همراه نیز به صورت وجود یا عدم وجود مورد بررسی قرار گرفتند. هم‌چنین مجموع امتیاز علائم همراه در دوران قاعدگی بر اساس معیار

آلپرازولام به ترتیب به ۱۲/۱± و ۱۱/۱±۰/۶ رسیده است. در هر دو گروه مطالعه هم در روز دوم و هم روز چهارم ماه‌های اول و دوم پس از درمان کاهش معنی‌دار میانگین امتیاز درد شکمی نسبت به قبل از درمان به وجود آمد (به ترتیب P=۰/۰۰ و P=۰/۰۰) ولی کاهش شدیدتر میانگین نمره درد شکمی روزهای دوم و چهارم ماه‌های اول و دوم درمان در گروهی که تحت درمان ترکیبی ایبوپروفن-آلپرازولام قرار داشتند نسبت به گروه ایبوپروفن-پلاسیبو دیده شده است (به ترتیب P=۰/۰۰۰ و P=۰/۰۰۰).

جدول ۱. فراوانی و درصد فراوانی علائم همراه در دوران قاعدگی در افراد

مورد مطالعه

علائم	گروه	پیش از مطالعه		
		تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
تهوع	*A	۸ (۴۰٪)	۷ (۳۵٪)	۳ (۱۵٪)
	**B	۱۰ (۵۰٪)	۷ (۳۵٪)	۵ (۲۵٪)
	P-Value	۰/۵۶۵	۱	۰/۱۳
استفراغ	A	۲ (۱۰٪)	۴ (۲۰٪)	۲ (۱۰٪)
	B	۳ (۱۵٪)	۳ (۱۵٪)	۲ (۱۰٪)
	P-Value	۰/۱۷	۰/۰۸۱	۱
سردرد	A	۱۴ (۷۰٪)	۱۳ (۶۵٪)	۶ (۳۰٪)
	B	۱۱ (۵۵٪)	۱۰ (۵۰٪)	۸ (۴۰٪)
	P-Value	۰/۲۸۱	۰/۵۴۷	۰/۲۶۴
تحریک پذیری	A	۱۴ (۷۰٪)	۱۲ (۶۰٪)	۳ (۱۵٪)
	B	۱۲ (۶۰٪)	۷ (۳۵٪)	۶ (۳۰٪)
	P-Value	۰/۱۱۹	۰/۰۰۳	۰/۰۴۹
افسردگی	A	۱۰ (۵۰٪)	۷ (۳۵٪)	۴ (۲۰٪)
	B	۹ (۴۵٪)	۶ (۳۰٪)	۵ (۲۵٪)
	P-Value	۰/۰۸	۰/۱۹۶	۰/۱۱۵

*گروه A: بیمارانی که در ماه اول ایبوپروفن و پلاسیبو و در ماه دوم ایبوپروفن و آلپرازولام مصرف کردند. **گروه B: بیمارانی که در ماه اول ایبوپروفن و آلپرازولام و در ماه دوم ایبوپروفن و پلاسیبو مصرف کردند.

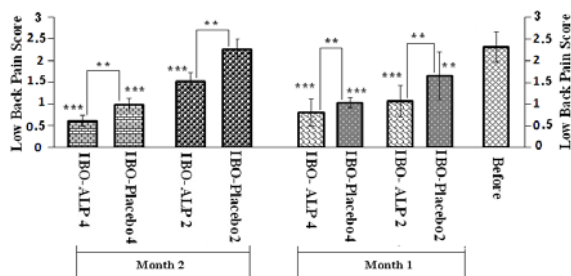
شکل ۲ مقایسه میانگین امتیاز کمردرد در گروه ایبوپروفن-آلپرازولام و گروه ایبوپروفن-پلاسیبو را نشان می‌دهد. میانگین درد کم قبل از درمان برای گروه ایبوپروفن-آلپرازولام ۴۲/۳±۰/۲ و گروه ایبوپروفن-پلاسیبو نیز

نشان نداد (P>۰/۰۵). بر اساس معیار Cox menstrual score میانگین امتیاز علائم همراه دیسمنوره در گروه ایبوپروفن-آلپرازولام در مرحله قبل از درمان ۷/۰۲±۲۰/۳، در روز دوم ۱۱/۷۷±۵/۲۱ و در روز چهارم ۴/۵±۱/۴۳ بوده است. میانگین امتیاز علائم همراه مطابق معیار فوق در گروه ایبوپروفن-پلاسیبو قبل از درمان ۶/۸۵±۲۱/۱۵، در روز دوم ۱۸/۳±۵/۱۵ و لی در روز چهارم درمان ۴/۵۱±۱۳/۲۵ بوده است. همان‌طور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود مقایسه میانگین علائم همراه قبل از درمان در دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری نداشت (P=۰/۷۰۱) ولی مقایسه میانگین امتیاز علائم همراه در دوران قاعدگی در هر دو روز دوم و چهارم در گروه ایبوپروفن-آلپرازولام کاهش معنی‌داری نسبت به گروه ایبوپروفن-پلاسیبو نشان داد (به ترتیب P=۰/۰۰۰ و P=۰/۰۰۰). در معیار Cox علاوه بر مواردی که در جدول ۱ ذکر شده‌اند پارامترهای دیگری نظیر درد شکمی، کمردرد، افسردگی، کاهش اشتها، اسهال، ضعف، سرگیجه، درد پاها، برافروختگی صورت، لکه‌های صورت (Face blemish)، بی‌خوابی نیز مورد ارزیابی قرار گرفتند که به دلیل عدم وجود یا معنی‌دار نبودن موارد وقوع از ارائه نتایج آن‌ها خودداری گردید.

شکل ۱ مقایسه میانگین امتیاز درد شکمی در گروه ایبوپروفن-آلپرازولام و گروه ایبوپروفن-پلاسیبو را نشان می‌دهد. میانگین نمره درد شکمی قبل از شروع درمان برای دو گروه ایبوپروفن-آلپرازولام و ایبوپروفن-پلاسیبو تفاوت معنی‌داری نداشت و معادل ۳۵/۱۴±۰/۲ بوده است. میانگین نمره درد شکمی ماه اول گروه ایبوپروفن-آلپرازولام در روز دوم درمان ۲۴/۱۲±۰/۱ و روز چهارم ۲۱/۴۵±۰/۴ به دست آمد. ولی میانگین امتیاز درد شکمی ماه اول در گروه ایبوپروفن-پلاسیبو در روز دوم ۳/۴۵±۰/۱ و در روز چهارم ۲۴/۰۷±۰/۱ بود. در ماه دوم درمان نیز میانگین امتیاز درد شکمی گروه ایبوپروفن-پلاسیبو در روز دوم ۱۷/۳±۰/۱ و در روز چهارم ۱±۰/۱ بوده است ولی مقادیر امتیاز درد شکمی روز دوم و چهارم درمان برای گروه ایبوپروفن-

درمان با ایبوپروفن به هم‌راه آلپرازولام قرار داشتند تغییر معنی‌دار و با اهمیتی پیدا نمود.

۶ نفر (۱۵٪) از بیماران از اثرات خواب‌آلودگی هنگام مصرف آلپرازولام شکایت داشتند. هم‌چنین ۳ نفر (۷/۵٪) از گروه پلاسبو و یک نفر از گروه آلپرازولام به عنوان درمان کمکی از مفنامیک‌اسید استفاده نمودند.

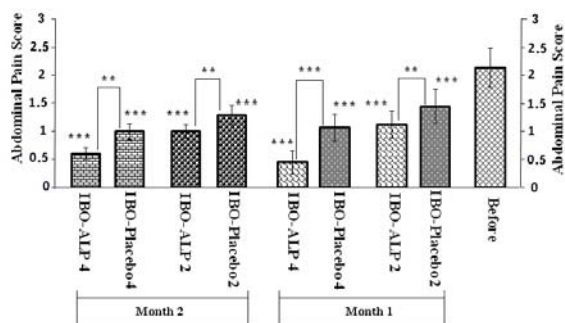


شکل ۲. مقایسه نمره کمردرد هنگام دیسمنوره گروه‌های مطالعه را در روزهای دوم و چهارم ماه‌های اول و دوم درمان نشان می‌دهد (n=۲۰). *** و ** معنی‌داری تفاوت گروه‌ها را با P=۰/۰۰۰ و P=۰/۰۵۰ نشان می‌دهد. IBO-ALP2 = گروه ایبوپروفن-آلپرازولام روز دوم، IBO-ALP4 = گروه ایبوپروفن-آلپرازولام روز چهارم، IBO-Placebo2 = گروه ایبوپروفن-پلاسبو روز دوم، IBO-Placebo4 = گروه ایبوپروفن-پلاسبو روز چهارم.

بحث و نتیجه‌گیری

مطالعات بررسی مقایسه‌ای اثر درمان ترکیبی با ضد دردها زیاد نیست و در مورد اثرات ترکیب آلپرازولام-ایبوپروفن در درمان دیسمنوره مطالعه مشابهی وجود ندارد. اما به استفاده از بنزودیازپین‌ها به عنوان داروهایی که باعث تشدید اثرات ضد دردی داروهای مخدر و غیر مخدر می‌شوند در منابع مختلف اشاره شده است [۳۰، ۲۹، ۲۸، ۱۹]. یکی از یافته‌های جالب مطالعه عدم تفاوت معنی‌دار فراوانی بروز تهوع و استفراغ ماه اول و دوم در گروه تحت درمان با ایبوپروفن-آلپرازولام در مقایسه با گروهی که ترکیب ایبوپروفن-پلاسبو دریافت کرده‌اند بود به عبارت دیگر احتمالاً مصرف آلپرازولام به هم‌راه ایبوپروفن بروز تهوع و استفراغ را در افراد مبتلا به دیسمنوره تحت تاثیر قرار نمی‌دهد. بنزودیازپین‌ها از جمله آلپرازولام دارای اثر ضد تهوع بوده و استفاده از آن سبب کاهش تهوع ناشی از انفوزیون مداوم مرفین می‌شود [۳۱، ۲۱] علاوه بر این

۲/۳۲±۰/۳ بوده است (P=۱) که جهت نمایش برای دو گروه مقدار آن به طور متوسط ۲/۳۱±۰/۳۵ ذکر شده است. میانگین دردکمتر در گروه ایبوپروفن-آلپرازولام در روز دوم و نیز روز چهارم ماه اول درمان به ترتیب ۱/۰۶±۰/۳۶ و ۰/۸۱±۰/۲۲ و لی در ماه نخست میانگین امتیاز کمردرد در گروه ایبوپروفن-پلاسبو در روز دوم ۱/۶۵±۰/۴۵ و در روز چهارم ۱/۰۳±۰/۱۲ بود که همان‌طور که در شکل مشاهده می‌شود مقادیر مربوط به امتیاز کمردرد ماه اول درمان نسبت به قبل از درمان کاهش معنی‌دار نشان دادند ولی در مقایسه میانگین امتیاز دردکمتر روزهای دوم و چهارم ماه نخست در گروه ایبوپروفن-آلپرازولام به مقدار قابل ملاحظه‌ای کم‌تر از گروه ایبوپروفن-پلاسبو بود (P<۰/۰۵). در ماه دوم درمان نیز میانگین امتیاز کمردرد روز چهارم برای گروه ایبوپروفن-پلاسبو و نیز در هر دو روز دوم و چهارم ماه دوم درمان برای گروه‌های ایبوپروفن-آلپرازولام نسبت به قبل از قاعدگی کاهش قابل توجهی نشاد داد (P<۰/۰۵).



شکل ۱. مقایسه نمره درد شکمی هنگام دیسمنوره را برای گروه ایبوپروفن-پلاسبو و ایبوپروفن-آلپرازولام در روزهای دوم و چهارم ماه اول و دوم درمان نشان می‌دهد (n=۲۰). *** و ** معنی‌داری تفاوت گروه‌ها را با P=0.000 و P=0.05 نشان می‌دهد. IBO-ALP2 = گروه ایبوپروفن-آلپرازولام روز دوم، IBO-ALP4 = گروه ایبوپروفن-آلپرازولام روز چهارم، IBO-Placebo2 = گروه ایبوپروفن-پلاسبو روز دوم، IBO-Placebo4 = گروه ایبوپروفن-پلاسبو روز چهارم. متوسط شاخص دردکمتر در روز دوم ماه دوم درمان در مقایسه با پیش از درمان به‌طور معنی‌داری تغییر نیافت (P>۰/۰۵). همان‌طور که در این نمودار می‌توان مشاهده نمود در هر دو ماه درمان میانگین نرخ درد در گروه‌هایی که تحت

ایبوپروفن - پلاسبو دلالت داشت [۳۰]، که نتایج آن‌ها مشابه نتایجی است که از تحقیق حاضر به دست آمده است.

در مورد اثربخشی بیش‌تر رژیم آلپرازولام - ایبوپروفن اطلاعات دقیقی وجود ندارد ولی ممکن است اثر تقویت‌کننده آلپرازولام بر عمل ضد دردی ایبوپروفن را بتوان به تقویت اثر گیرنده‌های گابائرتزیک توسط آلپرازولام و نقش احتمالی آن در درک درد نسبت داد. اگر چه در پاره‌ای از موارد ایجاد اثر هیپرالژزی برای بنزودیازپین‌ها نیز مطرح شده است [۳۵] ولی گروهی از صاحب‌نظران عمل آنالژزیک برای بنزودیازپین‌ها پیشنهاد کرده‌اند که احتمالاً اثر ضد دردی آن‌ها از طریق تقویت عمل GABA بر گیرنده‌های GABA_A نورون‌های شاخ پستی نخاع به وجود می‌آید [۳۴، ۲۸]. درگیر بودن GABA در پردازش اطلاعات نوسی سپتو در سطح نخاع محرز و ثابت شده است [۳۶]. بنابراین تقویت اثر ضد دردی ایبوپروفن توسط آلپرازولام در مطالعه حاضر را ممکن است بتوان به اثرات احتمالی آن بر گیرنده‌های GABA_A در CNS نسبت داد. در همین راستا Enna و McCarson معتقدند آگونیست‌های گیرنده GABA و نیز مهارکننده‌های متابولیسم و بازجذب GABA از نظر بالینی در درمان درد موثر هستند به‌ویژه وقتی به صورت ترکیب با سایر داروها به کار برده می‌شوند اثربخشی بیش‌تری در درمان درد به وجود می‌آورند [۱۶]. مکانیسم احتمالی دیگر عمل آلپرازولام در تحریک آزادسازی ایپویدهای درون‌زا است، بنزودیازپین‌ها می‌توانند رهایش انکفالین‌ها از نواحی مغزی درگیر در پردازش درد را تحت تاثیر قرار دهند [۲۱].

در این مطالعه نظر افراد شرکت‌کننده در مورد درمان در پایان هر ماه نیز بررسی شد که نتایج نشان داد در گروه ایبوپروفن - آلپرازولام در پایان ماه اول ۳۰٪ آن را خوب و ۱۵٪ آن را عالی ارزیابی نمودند. در پایان ماه دوم هم ۶۰٪ آن را خوب و ۱۰٪ نیز عالی ارزیابی کردند که نشان‌دهنده موفقیت درمان ترکیبی است. بر اساس نتایج این مطالعه به نظر می‌رسد استفاده از ترکیب آلپرازولام - ایبوپروفن در درمان

یافته‌ها نشان می‌دهند که مصرف آلپرازولام می‌تواند به طور موثر و معنی‌داری بروز تهوع و استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی با سیس‌پلاتین را کاهش دهد [۳۲]. شاید این اثربخشی آلپرازولام در کنترل تهوع و استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی و درمان با اپیات‌ها و عدم تاثیر معنی‌دار آن در کاهش تهوع و استفراغ هنگام دیسمنوره را بتوان به تفاوت در مکانیسم پایه‌ای به وجودآورنده آن‌ها نسبت داد.

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که ترکیب ایبوپروفن - آلپرازولام در درمان افراد مبتلا به دیسمنوره از درمان با ایبوپروفن و پلاسبو در کاهش درد اثربخشی بیش‌تری به هم‌راه دارد. میانگین امتیاز درد شکم در هر دو روز دوم و چهارم در گروه ایبوپروفن - آلپرازولام کم‌تر از گروه ایبوپروفن - پلاسبو بود. هم‌چنین میانگین امتیاز کم‌رود در هر دو روز دوم و چهارم در گروه ایبوپروفن - آلپرازولام نسبت به گروه ایبوپروفن و پلاسبو به طور معنی‌داری کم‌تر بود.

با وجودی که اثرات ضد دردی مستقیم بنزودیازپین‌ها نامشخص است اما به نظر می‌رسد که این ترکیبات از طریق کاهش عوارض مربوط به اضطراب، بی‌خوابی و اسپاسم عضلانی، درد را کاهش می‌دهند [۳۳]. دردهای قاعدگی عموماً با اختلالات خلقی نیز هم‌راه هستند. لذا به نظر می‌رسد که استفاده توأم از داروها در کنترل آن اثربخشی بیش‌تری نشان دهد. در مطالعه مشابهی که توسط Dolezal و هم‌کاران انجام شد اثر ترکیب ایبوپروفن - آلپرازولام در درمان مدل‌های آزمایش‌گاهی درد مورد بررسی قرار گرفت. نتایج مطالعه نشان داد که آلپرازولام اثر تقویت‌کنندگی بر عمل ضد دردی ایبوپروفن پدید آورده و مدت زمان بی‌دردی، هنگام استفاده از شکل ترکیبی آلپرازولام - ایبوپروفن به مراتب طولانی‌تر از زمانی بود که ایبوپروفن به تنهایی مورد استفاده قرار می‌گرفت [۳۴]. در مطالعه دیگر، Russell و هم‌کاران در یک مطالعه دوسرکور اثر ترکیب ایبوپروفن - آلپرازولام در درمان سندرم فیبرومیالژی را با ایبوپروفن - پلاسبو مورد مقایسه قرار دادند. نتایج مطالعه مزبور بر بهبود بالینی قابل ملاحظه شدت درد در بیماران گروه آلپرازولام - ایبوپروفن نسبت به گروه

[17] Perwitasari DA, Gelderblom H, Atthobari J, Mustofa M., Dwiprahasto I, Nortier JW, Guchelaar HJ. Anti-emetic drugs in oncology: pharmacology and individualization by pharmacogenetics. *Int J Clin Pharm* 2011; 33: 33-43.

[18] Park JS, Park S, Cheon CH, Go HY, Sun SH, Shin YC, et al. Effects of Gyejibongnyeong-hwan on dysmenorrhea caused by blood stagnation: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2012; 13: 3.

[19] Curatolo M, sveticic G. Drug combinations in pain treatment: a review of the published evidence and a method for finding an optimal combination. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2002; 16: 507-519.

[20] Pit SW, Byles JE, Henry DA, Holt L, Hansen V, Bowman DA. A quality use of medicines program for general practitioners and older people: a cluster randomised controlled trial. *Med J Aust* 2007; 187: 23-30.

[21] Coda BA, Mackie A, Hill HF. Influence of alprazolam on opioid analgesia and side effects during steady-state morphine. *Pain* 1992; 50: 309-316.

[22] Mehlisch DR, Aspley S, Daniels SE, Southerden KA, Christensen KS. A single-tablet fixed-dose combination of racemic ibuprofen/paracetamol in the management of moderate to severe postoperative dental pain in adult and adolescent patients: a multicenter, two-stage, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, factorial study. *Clin Ther* 2010; 32: 1033-1049.

[23] Anwar MJ, Pillai KK, Khanam R, Akhtar M, Vohora D. Effect of alprazolam on anxiety and cardiomyopathy induced by doxorubicin in mice. *Fundam Clin Pharmacol* 2012; 26: 356-362.

[24] Hartrick CT, Kovan JP, Shapiro S. The numeric rating scale for clinical pain measurement: a ratio measure? *Pain Pract* 2003; 3: 310-316.

[25] Krebs EE, Carey TS, Weinberger M. Accuracy of the pain numeric rating scale as a screening test in primary care. *J Gen Intern Med* 2007; 22: 1453-1458.

[26] Hardo PG, Kennedy TD. Night sedation and arthritic pain. *J R Soc Med* 1991; 84: 73-75.

[27] Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: etiology and management. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006; 19: 363-371.

[28] Luger TJ, Hayashi T, Lorenz IH, Hill HF. Mechanisms of the influence of midazolam on morphine antinociception at spinal and supraspinal levels in rats. *Eur J Pharmacol* 1994; 271: 421-431.

[29] Luger TJ, Hayashi T, Weiss CG, Hill HF. The spinal potentiating effect and the supraspinal inhibitory effect of midazolam on opioid-induced analgesia in rats. *Eur J Pharmacol* 1995; 275: 153-162.

[30] Russell JJ, Fletcher EM, Michalek JE, McBroom PC, Hester GG. Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 552-560.

[31] Huh BK, Jung S, White W, Jeon Y. Anti-emetic effect of midazolam added to morphine patient-controlled analgesia after total abdominal hysterectomy. *Anaesth Intensive Care* 2010; 38: 481-485.

[32] Tsavaris N, Charalambidis G, Pagou M, Karabelis A, Mylonakis N, Bacoyiannis C, Kosmidis P. Comparison of ondansetron (GR 38032F) versus ondansetron plus alprazolam as antiemetic prophylaxis during cisplatin-containing chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1994; 17: 516-521.

[33] Katon W. Panic disorder: epidemiology, diagnosis, and treatment in primary care. *J Clin Psychiatry* 1986; 47 suppl: 21-30.

[34] Dolezal T, Krsiak M. Augmentation of analgesic effect of ibuprofen by alprazolam in experimental model of pain. *Physiol Res* 2002; 51: 179-184.

[35] Tatsuo MA, Yokoro CM, Salgado JV, Pesquero SM, Santana MA, Francischi JN. Hyperalgesic effect induced by barbiturates, midazolam and ethanol: pharmacological evidence for GABA-A receptor involvement. *Braz J Med Biol Res* 1997; 30: 251-256.

[36] Dickenson AH, Chapman V, Green GM. The pharmacology of excitatory and inhibitory amino acid-mediated events in the transmission and modulation of pain in the spinal cord. *Gen Pharmacol* 1997; 28: 633-638.

دیسمنوره تسکین درد بهتر و موثرتری از ایبوپروفن پدید آورده و سطح راحتی بالاتری برای افراد مبتلا ایجاد می نماید.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر بر اساس مصوبه کمیته اخلاق دانشگاه

به شماره ۵۲۲۴ اجرا شده است. بدین وسیله از تمامی همکاران

محترم که نهایت همکاری را در اجرای طرح داشتند تشکر و

قدردانی می گردد.

منابع

[1] Agarwal AK, Agarwal A. Study of dysmenorrhea during menstruation in adolescent girls. *Indian J Community Med* 2010; 35: 159-164.

[2] Dawood MY. primary Dysmenorrhea advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 428-441.

[3] Manmix LK, Martin VT, Cady RK, Diamond ML, Lener SE, White JD et al. Combination treatment for menstrual migraine and dysmenorrhea using sumatriptan-naproxen. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 106-113.

[4] Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: etiology and management. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006; 19: 363-371.

[5] Batlouni M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cardiovascular, cerebrovascular and renal effects. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94: 556-563.

[6] Schaeffer AJ. Dysmenorrhea repaired from Australian family physician. *J Pediatr* 2005; 35: 2741-2748.

[7] Marjoribanks J, Proctor ML, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: 1751.

[8] Milsom I, Minic M, Dawood MY, Akin MD, Spann J, Niland NF, Squire RA. Comparison of the efficacy and safety of non-prescription doses of naproxen and naproxen sodium with ibuprofen, acetaminophen and placebo in the treatment of primary dysmenorrhea. *Clin ther* 2002; 24: 1384-1400.

[9] Dawood MY. Nonsteroidalanti-inflammatory drugs and changing attitudes towards dysmenorrhea. *Am J Med* 1988; 84: 23-29.

[10] Milsom I, Andersch B. Effect of various oral contraceptive combination on dysmenorrhea. *Gynecol obstet invest* 1984; 17: 284-292.

[11] Richtsmeier AJ, Barkin RL, Alexander M. The benzodiazepines for acute pain in children. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: 492-495.

[12] Van Vugt DA, Washburn DL, Farley AE, Reid RL. Hypoglycemia-induced inhibition of LH and stimulation of ACTH secretion in the rhesus monkey is blocked by alprazolam. *Neuroendocrinology* 1997; 65: 344-352.

[13] Weerts EM, Froestl W, Griffiths RR. Effects of GABAergic modulators on food and cocaine self-administration in baboons. *Drug Alcohol Depend* 2005; 80: 369-376.

[14] Hedrington MS, Farmerie S, Ertl AC, Wang Z, Tate DB, Davis SN. Effects of antecedent GABA activation with alprazolam on counterregulatory responses to hypoglycemia in healthy humans. *Diabetes* 2010; 59: 1074-1081.

[15] Hama AT, Borsook D. The effect of antinociceptive drugs tested at different times after nerve injury in rats. *Anesth Analg* 2005; 101: 175-179.

[16] Enna SJ, McCarron KE. The role of GABA in the mediation and perception of pain. *Adv Pharmacol* 2006; 54: 1-27.

Effect of alprazolam on analgesic action of ibuprofen in treatment of dysmenorrhea in 18-25 years old girls

Mahmoud Baradaran(Ph.D)^{*1}, Manouchehr Ashrafpour (Ph.D)¹, Shiva Amirsoleimani(M.D)², Afsane Bakhtiari (M.Sc)³, Fateme Nasiri (M.Sc)³, Ali Akbar Moghadamnia (Ph.D.)¹

1- Dept. of Pharmacology and Physiology, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

2- Dept. of Obstetrics, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

3 - General Practitioner Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

(Received: 8 Feb 2012 Accepted: 1 Dec 2012)

Introduction: Dysmenorrhea is one of the most common gynecologic complications in young women. Given the widespread use of ibuprofen in the treatment of dysmenorrhea, the purpose of present study was to determine the analgesic effect of ibuprofen by alprazolam in treatment of dysmenorrhea.

Materials and Methods: The study was designed as a double blind clinical trial and cross-over study. 40 young female students with dysmenorrhea were randomly divided into two groups of 20. In the first month, the first 20 persons were received ibuprofen (400mg) every 8 hours and received placebo nightly from the time of menarche and the second group were received ibuprofen (400mg) every 8 hours and a single dose of alprazolam (0.5mg) every night for a period of 3 days. Then for the second month, the medicine regime was swiped between two groups. Data were collected using Cox menstrual symptom scale questionnaires.

Results: The mean scores of abdominal pain for the day 2 and 4 after treatment in ibuprofen-alprazolam group were lower than those one were observed for ibuprofen- placebo group (both, $P=0.000$). Also, the mean scores of low back pain in both day 2 and 4 after treatment with ibuprofen-alprazolam group were significantly lower than those one were observed in the group, which was given ibuprofen- placebo ($P=0.000$, $P=0.005$, respectively).

Conclusion: According to these findings, it might be proposed ibuprofen-alprazolam compound for relief of dysmenorrheal symptoms, which results in minimum adverse effects of pain on daily living activities as well as pain relief.

Keywords: Dysmenorrhea, Pain, Ibuprofen, Alprazolam, Women

* Corresponding author: Fax: +98 111 2229936; Tel: +98 111 2229591
baradaran81@yahoo.com