

# Porównanie skuteczności i tolerancji 80mg drotaweryny i 400mg ibuprofenu u pacjentek z pierwotnym bolesnym miesiączkowaniem – badanie DOROTA

## Comparative efficacy and tolerability of drotaverine 80mg and ibuprofen 400mg in patients with primary dysmenorrhoea – Protocol DOROTA

Dębski Romuald<sup>1</sup>, Niemiec Tomasz<sup>2</sup>, Mazurek Marzena<sup>1</sup>, Dębska Marzena<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Położnictwa i Ginekologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

<sup>2</sup> Klinika Położnictwa i Ginekologii Instytutu Matki i Dziecka, Warszawa

### Streszczenie

**Cel pracy:** Porównanie skuteczności i tolerancji drotaweryny stosowanej w dawce 80 mg oraz ibuprofenu w dawce 400mg w pierwotnym bolesnym miesiączkowaniu.

**Materiał i metody:** Badanie III fazy, randomizowane, z podwójnie ślełą próbą, trwające 9 miesięcy, prowadzone w 11 ośrodkach w Polsce, w dwóch równoległych grupach liczących łącznie 345 kobiet. Do badania włączano regularnie miesiączkujące kobiety, w wieku od 18 do 35 lat, zgłaszające przewlekłe występujące dolegliwości bólowe w trakcie miesiączki. Pacjentki stosujące w czasie miesiączki 80mg drotaweryny lub 400 mg ibuprofenu, oceniały intensywność bólu w czterostopniowej skali (0 - brak bólu, 1 - ból łagodny, 2 - ból umiarkowany, 3 - ból silny) przed zażyciem leku oraz po 0,5, 1, 2, 3, 4, 5 i 6 godzinach od przyjęcia pierwszej dawki. Po miesiączce pacjentki dokonywały oceny skuteczności oraz tolerancji stosowanego preparatu (bardzo dobra, dobra, średnia, zła).

**Wyniki:** Kryterium skuteczności zostało przedstawione w postaci sumy zmian nasilenia bólu, mierzonego przez sześć kolejnych godzin po przyjęciu pierwszej dawki badanego leku (SIPD-6). Zmniejszenie dolegliwości po 30 minutach po przyjęciu pierwszej dawki był podobne w obu grupach. W kolejnych godzinach, nieco szybsze i wyraźniejsze zmniejszenie bólu zgłaszały pacjentki z grupy przyjmującej ibuprofen. Maksymalne zmniejszenie dolegliwości u pacjentek przyjmujących ibuprofen występowało w trzeciej godzinie badania ( $-1,7 \pm 0,99$ ), a w grupie pacjentek otrzymujących drotawerynę po czterech godzinach ( $-1,2 \pm 1,18$ ). 41,8% pacjentek oceniło pozytywnie stosowanie drotaweryny (lek bardzo skuteczny / dobry), ibuprofenowi ocenę taką przyznało 68,6% badanych. Różnica pomiędzy porównywanymi grupami jest znamienne statystycznie. Pomimo, że w ogólnej ocenie pacjentek tolerancja 400mg ibuprofenu była znamienne lepsza ( $p=0,02$ ) (ocena bardzo dobra lub dobra: 86,8 %), niż 80mg drotaweryny (ocena bardzo dobra lub dobra: 78,4 %), to nie stwierdzono znaczących różnic w charakterze, częstotliwości i nasileniu zgłaszanych objawów niepożądanych.

### Adres do korespondencji:

Klinika Położnictwa i Ginekologii CMKP  
Szpital Bielański  
ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa  
e-mail: aldek@post.pl

Otrzymano: 26.04.2007

Zaakceptowano do druku: 25.11.2007

Dębski R, et al.

**Wnioski:** Ibuprofen w dawce 400mg okazał się lekiem skuteczniejszym i szybciej działającym, niż drotaweryna w dawce 80mg, w łagodzeniu dolegliwości bólowych występujących podczas miesiączki. Oba leki są dobrze tolerowane, a zgłaszane przez pacjentki działania uboczne były typowymi reakcjami na leki lub spodziewanymi dolegliwościami towarzyszące bolesnym miesiączkom.

Słowa kluczowe: **bolesne miesiączkowanie / ibuprofen / drotaweryna /**

## Abstract

**Objective:** To compare efficacy and tolerability of drotaverine 80mg and ibuprofen 400mg in patients with primary dysmenorrhoea.

**Materials and methods:** Nine-month, multicenter (11 study centers in Poland), randomised, double-blind, phase III study, conducted in two parallel groups, included 345 women between the ages of 18 and 35, suffering from primary dysmenorrhoea with presence of moderate to severe pain in each of the last 3 cycles. Patients had regular menstrual cycles and used an adequate barrier contraception method with a negative pregnancy test before randomization. Patients were given 80mg drotaverine or 400mg ibuprofen and asked to assess the pain intensity rated on a 4 point categorical scale (0 - none, 1 - mild, 2 - moderate, 3 - severe) at baseline and 0.5, 1, 2, 3, 4, 5 and 6 hours after the first intake and evaluate the efficacy (excellent, good, fair, poor) at the end of the treatment period. They were also asked to assess the tolerance of the medication (excellent, good, fair, poor).

**Results:** The weighted sum of pain intensity differences over the 6-hour observation period (SPID-6) was calculated. The pain intensity before the first intake was comparable in the two groups. At the time-points, the decrease of pain was always greater in the ibuprofen 400mg group, than in the drotaverine 80mg group and was maximum at the 4<sup>th</sup> hour in the drotaverine 80mg group (-1.2±1.18) and at the 3rd hour in the ibuprofen 400mg group (-1.7±0.99). 41,8% patients treated with drotaverine and 68,6% patients treated with ibuprofen assessed drug efficacy as excellent or good. Although the patients' global assessment of tolerability was significantly better ( $p=0.02$ ) with ibuprofen 400mg (excellent or good: 86.8%), than with drotaverine 80mg (excellent or good: 78.4%), no relevant difference between the both groups was observed for frequency, nature, intensity and causality of the reported adverse events.

**Conclusions:** After analyzing the data statistically and clinically, significant differences in favour of ibuprofen 400mg were evidenced for efficacy criteria. Ibuprofen was more efficient and the effect was faster, than drotaverine in relieving pain in dysmenorrhoea. Both drugs were well tolerated. The reported adverse events were typical drug reactions or expected events in patients suffering from dysmenorrhoea.

Key words: **dysmenorrhoea / ibuprofen / drotaverine /**

## Wstęp

Pierwotne bolesne miesiączkowanie (PBM) definiuje się jako występowanie dolegliwości bólowych w podbrzuszu i/lub okolicy krzyżowo-łędźwiowej kręgosłupa w czasie miesiączki u kobiet, u których nie stwierdza się żadnych zmian patologicznych w obrębie narządu rodniczego. [1, 2, 3].

Jest to jeden z głównych powodów absencji uczennic w zajęciach szkolnych oraz wyłączenia się kobiet z życia towarzyskiego i pracy [4, 5]. Dolegliwości związane z pierwotnym bolesnym miesiączkowaniem zaczynają się zazwyczaj po około 6-12 miesiącach od *menarche*, w okresie, kiedy pojawiają się cykle owulacyjne. Ból rozpoczyna się kilka godzin przed miesiączką lub zaraz po jej rozpoczęciu i trwa przez około 48 do 72 godzin. Zwykle jest on odczuwany przez kobiety w miednicy mniejszej oraz w części lędźwiowo-krzyżowej kręgosłupa. Objawy towarzyszące bolesnemu miesiączkowaniu mogą być bardzo różne, od nudności, wymiotów, biegunki, po bóle i zawroty głowy, zmęczenie oraz senność.

Wtórne bolesne miesiączkowanie pojawia się zwykle u starszych kobiet, po wielu latach bezbolesnych krwawień miesięcznych, a jego występowanie wiąże się ze współistnieniem nieprawidłowych zmian w obrębie narządu rodniczego [7, 8].

Przyczyną pierwotnego bolesnego miesiączkowania jest zwiększone wydzielanie prostaglandyn w obrębie *endometrium*. Głównie produkowane są prostaglandyny PGE2 i PGF2 $\alpha$ , a inne prostaglandyny obecne są w znacznie mniejszych ilościach. PGE2 i PGI (prostacyklina), powodują rozkurcz naczyń krwionośnych, podczas gdy PGF2 $\alpha$  i TXA2 (tromboksan A2) powodują ich skurcz. Prostaglandyny oddziałują również na receptory w mięśniówce gładkiej macicy. PGF2 $\alpha$  i TXA2 są bardzo silnymi stymulatorami skurczu mięśnia macicy, podczas gdy PGE2 i PGI powodują jego relaksację. Stwierdzono dwu, a nawet czterokrotne podwyższenie stężenia PGF2 $\alpha$ , a także PGE2 w wydzielinie menstruacyjnej tych pacjentek, w porównaniu z kobietami nie mającymi dolegliwości bólowych [3, 9].

Za skurcze *myometrium* i lokalnych naczyń krwionośnych w głównej mierze odpowiedzialna jest prostaglandyna PGF2 $\alpha$ . Nadmierna kurczliwość mięśnia macicy powoduje zmniejszenie przepływu krwi przez macicę, co prowadzi do niedotlenienia i jest przyczyną powstawania bólu [10, 11].

Teorię tą potwierdza fakt, że problem bolesnego miesiączkowania występuje częściej u kobiet palących papierosy, co jest spowodowane obkurczającym wpływem nikotyny na naczynia krwionośne [6].

Wydzielanie prostaglandyn jest związane z występowaniem owulacji, ponieważ do produkcji PGF<sub>2α</sub> niezbędna jest obecność progesteronu [21, 33].

W leczeniu pierwotnego bolesnego miesiączkowania stosuje się różnego rodzaju leki oraz metody nefarmakologiczne. Lekami najczęściej stosowanymi są niesteroidowe leki przeciwzapalne (ibuprofen, naproksen, kwas mefenamowy), leki przeciwbólowe (paracetamol, tramadol), spazmolityczne (drotaweryna) oraz tabletki antykoncepcyjne.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), do których należy ibuprofen, działają przyczynowo w terapii pierwotnego bolesnego miesiączkowania [20]. Stwierdzono, że u pacjentek leczonych preparatami z grupy NLPZ, w tym również ibuprofenem, stężenie prostaglandyn w wydzielinie miesiączkowej jest zmniejszone [20, 21, 22].

W terapii bolesnych miesiączek bardzo często stosuje się doustne tabletki antykoncepcyjne (DTA) [24]. Mechanizm działania tabletek antykoncepcyjnych jest wieloraki. Hamują owulację i powodując znaczne zmniejszenie grubości *endometrium*, zmniejszają lokalną biosyntezę prostaglandyn. Potwierdzono, że u pacjentek stosujących doustną antykoncepcję stężenie prostaglandyn w wydzielinie miesiączkowej jest znacznie mniejsze, niż u pacjentek jej niestosujących [25]. Ekstrom wykazał, że u pacjentek przyjmujących antykoncepcję doustną [26] ciśnienie w jamie macicy w czasie miesiączki jest zmniejszone, a dolegliwości bólowe w pierwszym dniu krwawienia mniejsze.

Lekiem powszechnie stosowanym przez pacjentki w leczeniu bolesnego miesiączkowania jest drotaweryna. Jest ona lekiem spazmolitycznym, działającym na mięśnie gładkie, nieposiadającym efektu antycholinergicznego [27, 28, 29].

Lek rzadko powoduje działania niepożądane, do najczęstszych należą: bóle i zawroty głowy, nudności oraz spadek ciśnienia krwi. W dużym badaniu, w którym poddano metaanalizie liczbę działań niepożądanych u ponad 12 000 pacjentek, częstość występowania działań niepożądanych wynosiła tylko 0,9% [34].

Wiele kobiet nad leczenie farmakologiczne przedkłada inne sposoby radzenia sobie z bólem [30]. Ważną rolę w zmniejszaniu dolegliwości bólowych odgrywa prawidłowa dieta, polegająca między innymi na eliminacji kofeiny i soli w okresie przed miesiączką, uzupełniona w preparaty wapnia, magnezu i potasu.[31] Suplementacja diety w nienasycone kwasy tłuszczowe omega-3, zmniejsza stężenie wytwarzanych prostaglandyn, może być pomocna w terapii bolesnego miesiączkowania [12, 13, 31]. Od około dziesięciu lat trwają badania nad rolą witaminy E w terapii bolesnego miesiączkowania. [32]

Różnorodność poglądów na temat przyczyn bolesnego miesiączkowania wśród pacjentek jest ogromna i wynika głównie z niewystarczającej wiedzy. Odbiór emocjonalny tego problemu może być różny, w zależności od nastawienia pacjentki, postrzegania siebie jako kobiety, płodności, chęci posiadania w przyszłości dzieci lub oczekiwania seksualnych. [14,15] Bardzo młode dziewczęta, u których pojawiają się pierwsze miesiączki, często nieświadome możliwości wystąpienia bolesnych miesiączek, mogą postrzegać siebie jako osoby chore, o zaburzonym procesie dojrzewania lub odbierać objawy bólowe jako „karę” za niewłaściwe zachowania seksualne [16, 17].

## Materiał i metody

Od marca do listopada 2004 roku 11 ośrodków badawczych w Polsce wzięło udział w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą pt.: „Porównanie skuteczności i tolerancji 80mg drotaweryny i 400mg ibuprofenu u pacjentek z pierwotnie bolesnym miesiączkowaniem”.

W badaniu udział wzięło 345 kobiet w wieku pomiędzy 18 a 35 rokiem życia, regularnie miesiączkujących co 25-35 dni, zgłaszających dolegliwości bólowe w trakcie miesiączek przez okres od co najmniej 6 miesięcy, o umiarkowanym lub silnym natężeniu przez ostatnie trzy cykle. Z następujących powodów 22 pacjentki zostały wykluczone z badania: rozpoznanie ciąży, nieakceptacja warunków badania, niemożność uzyskania pełnych danych, przyczyny losowe.

Do badania włączono 323 pacjentki. U sześciu pacjentek nie udało się uzyskać pełnej dokumentacji badania. Pełnej obserwacji dokonano zatem u 317 pacjentek. Były one losowo przydzielane przez niezależnego badacza do jednej z dwu grup: 157 kobiet przyjmowało drotawerynę a 160 ibuprofen.

Czas obserwacji obejmował jeden cykl miesiączkowy. Przed i po zakończeniu badania pacjentki miały mierzone ciśnienie tętnicze krwi oraz wykonywane oznaczenia parametrów morfologii z płytkami krwi, stężenia transaminaz alani nowej i asparginowej oraz kreatyniny.

Pacjentki zobligowane były do stosowania metod barierowych antykoncepcji i wykonania testu ciążowego z moczu przed włączeniem do badania. W trakcie wstępnej wizyty przeprowadzano badanie ginekologiczne i badanie ultrasonograficzne narządu rodnoego. Pacjentki otrzymywały blister z 9 dawkami leków podzielonymi na trzy dni. Jedna dawka leku składała się z tabletki 80mg drotaweryny lub 400mg ibuprofenu i z tabletki *placebo*. W otrzymanym dzienniczku pacjentki odnotowywały intensywność odczuwanego bólu (0 – brak, 1 – łagodny, 2 – umiarkowany, 3 – silny) przed przyjęciem pierwszej dawki i następnie po 30 minutach, 1, 2, 3, 4, 5 i 6 godzinach od przyjęcia leku.

Wśród pacjentek, które przyjęły dodatkowy lek przeciwbólowy (w protokole badania dozwolone było zastosowanie paracetamolu) w trakcie pierwszych sześciu godzin obserwacji, pod uwagę była brana ostatnia ocena bólu podana przed przyjęciem dodatkowego leku. Przyjmowano, że w trakcie dalszej obserwacji nasilenie bólu byłoby takie samo.

Pacjentki zakwalifikowane do badania zgłaszały występowanie bolesnych miesiączek przeciętnie przez 7,8±4,9 lat w grupie leczonej drotaweryną i 8,49±5,3 lat w grupie leczonej ibuprofenem. Pojawiający się w czasie miesiączki ból oceniony został jako silny przez 123 kobiety (78,3%) w pierwszej grupie i 126 kobiet (78,8%) w drugiej. Średni czas trwania bólu w czasie jednego cyklu menstruacyjnego wynosił 52,5±19,7 godziny w grupie z drotaweryną i 52,3±21,2 godziny w drugiej grupie.

Charakterystykę obu porównywanych grup przedstawiono w Tabeli I.

Analizę statystyczną przeprowadzono z zastosowaniem testu Chi kwadrat, testu Wilcozona, testu t Studenta oraz Shapiro Wilka. Za znamiennej różnicę przyjęto wartość  $p < 0,05$ .

Tabela I. Charakterystyka obu porównywanych badanych grup.

Cecha	Drotaweryna (80mg) (N=157)	Ibuprofen (400mg) (N=160)	p =
Wiek – średnia (SD)	24,7 (4,48)	24,9 (4,63)	0,676 *
BMI kg/m <sup>2</sup>	21,6 (2,77)	21,7 (3,24)	0,937 *
Nasilenie bólu – średni	21,7%	21,2%	0,93 **
– silny	78,3%	78,8%	
Czas trwania bólu (godz.)	52,2 (17,53)	52,3 (21,17)	0,886 *

\* - Dwustronny test Wilcoxon) \*\* - Test Chi<sup>2</sup>

## Wyniki

Analizę bezpieczeństwa stosowanego leku przeprowadzono na podstawie danych uzyskanych od 317 pacjentek. 27 pacjentek (17,2%) przyjmujących 80mg drotaweryny i 29 (18,1%) otrzymujących 400mg ibuprofenu zgłosiło co najmniej jeden objaw uboczny. Podane objawy zostały uznane za prawdopodobnie związane z podawaniem badanych leków u 21 pacjentek (13,4% w grupie z drotaweryną i 13,1% w grupie z ibuprofenem). W każdej grupie z kontynuacji badania zrezygnowała jedna osoba (0,6%). Nie zaobserwowano żadnego poważnego zdarzenia niepożądanego.

Najczęstszymi objawami ubocznymi zgłaszanymi przez pacjentki były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które wystąpiły u 12 pacjentek (7,6%) przyjmujących drotawerynę i u 17 pacjentek (10,6%) przyjmujących ibuprofen. 7 pacjentek (4,5%) przyjmujących drotawerynę i 6 (3,8%) przyjmujących ibuprofen zgłaszało problemy dotyczące układu nerwowego (ból i zawroty głowy, senność). 6 pacjentek (3,8%) w grupie z drotaweryną i 3 (1,9%) w grupie z ibuprofenem zgłaszały zaburzenia słuchu. Przedłużone krwawienie miesięczkowe zaobserwowały dwie pacjentki (1,3%) w każdej z obu porównywanych grup.

Tabela II. Objawy niepożądane zgłaszane przez pacjentki biorące udział w badaniu.

Lp.	Działanie niepożądane	Drotaweryna (80mg)	Ibuprofen (400mg)	Test Chi <sup>2</sup> , p =
1.	Układ pokarmowy (nudności, wymioty, wzdęcia)	12 (7,6%)	17 (10,6%)	0,357
2.	Układ nerwowy (ból i zawroty głowy, senność)	7 (4,5%)	6 (3,8%)	0,750
3.	Zaburzenia słuchu	6 (3,8%)	3 (1,9%)	0,296
4.	Przedłużenie krwawienia miesięczkowego	2 (1,3%)	2 (1,3%)	0,985

W badanej grupie pacjentek nie stwierdzono żadnych poważnych zmian w analizowanych pomiarach parametrów życiowych.

Pomimo tego, że w ogólnej ocenie pacjentek tolerancja leku była lepsza (p=0,019) dla 400mg ibuprofenu (bardzo dobry lub dobry: 86,8%), niż dla 80mg drotaweryny (bardzo dobry lub dobry: 78,4%), to porównując obie grupy nie stwierdzono

Tabela III. Ocena tolerancji badanego leku dokonana przez pacjentki.

Ocena tolerancji	Drotaweryna (80mg) (N=157)	Ibuprofen (400mg) (N=160)	Całość (N=317)
Zła {1}	5 (3,2%)	2 (1,3%)	7 (2,2%)
Średnia {2}	29 (18,5%)	19 (11,9%)	48 (15,2%)
Dobra {3}	67 (42,7%)	64 (40,3%)	131 (41,5%)
Bardzo dobra {4}	56 (35,7%)	74 (46,5%)	130 (41,1%)
Porównanie obu grup (Dwustronny test Wilcoxon)	p=0,019		

znaczącej różnicy charakteru, częstotliwości i nasilenia żądanych zgłaszanych objawów niepożądanych. Oba leki były dobrze tolerowane przez przeważającą większość pacjentek.

W badanej grupie u 123 pacjentek (78,3%) przyjmujących drotawerynę oraz u 131 pacjentek (81,9%) przyjmujących ibuprofen bolesnemu krwawieniu miesięcznemu towarzyszył co najmniej jeden dodatkowy objaw: nudności, wymioty, zmęczenie lub ból głowy.

Średnia czasu przyjmowania badanego leku przez pacjentkę wynosił 60,8±9,8 godzin w grupie otrzymującej 80mg drotaweryny i 61,4±9,5 godzin w grupie otrzymującej 400mg ibuprofenu. W grupie leczonej drotaweryną najkrótszy czas przyjmowania leku wynosił 2,5 godziny, w grupie z ibuprofenem – 6 godzin, a najdłuższy odpowiednio 84 i 87 godzin. Różnica w ilości godzin przyjmowania leku w obu grupach nie była istotna statystycznie.

Pacjentki przyjmujące badany lek w przeważającej większości prawidłowo zastosowały się do zaleceń badacza, ponieważ planowanych 9 dawek leku przyjęło 145 pacjentek (92,4%) w grupie z drotaweryną i 146 (91,3%) w grupie z ibuprofenem. Lek przyjmowany był w dniu rozpoczęcia miesiączki lub dzień wcześniej, wówczas, kiedy ból miał nasilenie umiarkowane lub znaczne.

W grupie otrzymującej drotawerynę – 42 pacjentki (26,8%), zaś w grupie z ibuprofenem – 22 pacjentki (13,8%) przyjęły dodatkowy, dopuszczony lek przeciwbólowy (paracetamol) z powodu utrzymujących się dolegliwości.

Kryterium skuteczności zostało przedstawione jako suma zmian nasilenia bólu mierzonego przez sześć kolejnych godzin po przyjęciu pierwszej dawki badanego leku (SIPD-6). Ocena skuteczności leku dokonana przez pacjentki przedstawiona została w tabeli IV.

Tabela IV. Ocena skuteczności badanego leku dokonana przez pacjentki.

Ocena skuteczności	Drotaweryna (80mg) (N=153)	Ibuprofen (400mg) (N=156)	Całość (N=309)
Niewystarczający	46 (30,1%)	11 (7,1%)	57 (18,4%)
Średni	43 (28,1%)	38 (24,4%)	81 (26,2%)
Dobry	49 (32,0%)	76 (48,7%)	125 (40,5%)
Bardzo skuteczny	15 (9,8%)	31 (19,9%)	46 (14,9%)
Porównanie obu grup (Dwustronny test Wilcoxon)	p<0,001		

## Porównanie skuteczności i tolerancji 80mg drotaweryny i 400mg ibuprofenu...

Analiza tego kryterium została przeprowadzona w grupie 145 pacjentek, które prawidłowo wypełniły w dziennikach rubryki dotyczące nasilenia bólu. Średnia wartość SIPD-6 wynosiła  $-1,0 \pm 0,99$  w grupie przyjmującej drotawerynę i  $-1,4 \pm 0,87$  w grupie stosującej ibuprofen.

Nasilenie bólu przed przyjęciem pierwszej dawki leku było porównywalne w obu grupach. Stopień zmniejszenia się dolegliwości bólowych po 30 minutach od przyjęcia pierwszej dawki także był podobny w obu grupach ( $-0,3 \pm 0,74$  w grupie z drotaweryną i  $-0,4 \pm 0,66$  w grupie z ibuprofenem). W kolejnych godzinach pomiaru nasilenia dolegliwości bólowych, szybsze i wyraźniejsze zmniejszenie bólu zgłaszały pacjentki z grupy przyjmującej ibuprofen – maksymalne zmniejszenie dolegliwości bólowych występowało w trzeciej godzinie badania ( $-1,7 \pm 0,99$ ). W grupie pacjentek otrzymujących drotawerynę maksymalne zmniejszenie dolegliwości występowało po czterech godzinach ( $-1,2 \pm 1,18$ ).

## Dyskusja

W leczeniu kobiet z pierwotnym bolesnym miesiączkowaniem stosuje się metody farmakologiczne oraz różnego typu metody fizykalne. Najlepiej udokumentowana jest skuteczność farmakoterapii, przy czym brak jest jednoznacznej odpowiedzi na temat efektywności poszczególnych metod terapeutycznych. Ze względu na patomechanizm powstawania bólu, w terapii bolesnych miesiączek za leki pierwszego rzutu uważa się niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), które są inhibitorami produkcji prostaglandyn.

Do najczęściej stosowanych NLPZ w leczeniu PBM należą ibuprofen, ketoprofen, naproksen, kwas mefenamowy i nimesulid. Brak jest wystarczających danych wskazujących na to, który z NLPZ jest najbardziej skuteczny w leczeniu pacjentek z pierwotnym bolesnym miesiączkowaniem [18]. Najmniejszym toksycznym lekiem z tej grupy wydaje się być ibuprofen.

Dawood w randomizowanym badaniu dowiódł większej skuteczności ketoprofenu w dawkach 12,5 i 25mg i ibuprofenu 200mg, niż placebo, przy wskaźniku całkowitego ustąpienia bólu w czwartej godzinie po podaniu obu badanych leków [19].

Rofecoxib, selektywny inhibitor COX-2, okazał się lekiem bardzo skutecznym w leczeniu PBM [23], jednak ze względu na zwiększone ryzyko wywoływania powikłań w obrębie układu sercowo-naczyniowego (zawału serca, udaru mózgu) został wycofany z rynku, podobnie jak inne leki z tej grupy.

Drotaweryna, oceniana w niniejszej pracy, jest lekiem bardzo powszechnie stosowanym w ginekologii, w tym również w terapii bolesnego miesiączkowania. Lek ten jest obecny na rynku od wielu lat i uważany jest przez lekarzy i pacjentki za skuteczny, a przede wszystkim bardzo bezpieczny. Praktycznie nie ma przeciwwskazań do jego przyjmowania, a działania niepożądane występują rzadko i nie są poważne.

Przeprowadzone badanie potwierdziło opisywaną niejednokrotnie w literaturze wysoką skuteczność ibuprofenu i jego szybki czas działania w terapii pierwotnego bolesnego miesiączkowania. Skuteczność powszechnie stosowanej drotaweryny okazała się być nieco mniejsza, lecz jest to lek, który również należy uznać za skuteczną alternatywę w terapii pierwotnego bolesnego miesiączkowania. Oba poddane badaniu leki cechują się podobnym profilem bezpieczeństwa i tolerancji.

Ze względu na odmienny mechanizm działania badanych leków, ich wysoką skuteczność i dobry profil tolerancji, można wstępnie wnioskować, że połączenie obydwu mogłoby okazać się najlepszym rozwiązaniem dla pacjentek z bardzo nasilonymi dolegliwościami bólowymi, przyczyniając się do zmniejszenia dawek leków dotychczas stosowanych w monoterapii.

## Wnioski

1. Ibuprofen w dawce 400mg jest lekiem skuteczniejszym i szybciej działającym niż drotaweryna w dawce 80mg w łagodzeniu dolegliwości bólowych w trakcie miesiączki.
2. Oba leki są dobrze tolerowane, działania uboczne występują rzadko i są typowymi reakcjami na podanie leku.

*Przeprowadzone badanie kliniczne sponsorowane było przez firmę Sanofi-Aventis Sp. z o. o.*

## Piśmiennictwo

1. Slap G. Menstrual disorders in adolescence. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003, 17, 75-92.
2. Harel Z. A contemporary approach to dysmenorrhea in adolescents. *Paediatr Drugs.* 2002, 4, 797-805.
3. Slap G. Menstrual disorders in adolescence. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003, 17, 75-92.
4. Barnard K, Frayne S, Skinner K, [et al.]. Health status among women with menstrual symptoms. *J Women Health.* 2003, 12, 911-929.
5. Jones G, Kennedy S, Jenkinson C. Health-related quality of life measurement in women with common benign gynecologic conditions: a systemic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2002, 187, 501-11.
6. Hornsby P, Wilcox A, Weinber C. Cigarette smoking and disturbance of menstrual function. *Epidemiology.* 1998, 9, 193-198.
7. Jamieson D, Steege J. The prevalence of dysmenorrhea, dyspareunia, pelvic pain and irritable bowel syndrome in primary care practices. *Obstet Gynecol.* 1996, 87, 55-58.
8. Zondervan K, Yudkin P, Vessey M, [et al.]. Chronic pelvic pain in the community – symptoms, investigations and diagnoses. *Am J Obstet Gynaecol.* 2001, 184, 1149-1155.
9. Rees M, Anderson A, Demers L, [et al.]. Prostaglandins in menstrual fluid in menorrhagia and dysmenorrhea. *Br J Obstet Gynecol.* 1984, 91, 673-680.
10. Lundstrom V, Green K. Endogenous levels of prostaglandin F2-alpha and its main metabolites in plasma and endometrium of normal and dysmenorrheic women. *Am J Obstet Gynecol.* 1978, 130, 640-646.
11. Bieglmayer C, Hofer G, Kainz C, [et al.]. Concentrations of various arachidonic acid metabolites in menstrual fluid are associated with menstrual pain and are influenced by hormonal contraceptives. *Gynecol Endocrinol.* 1995, 9, 307-312.
12. Simopoulos A. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr.* 1991, 54, 438-463.
13. Harel Z, Biro F, Kottenhahn R, [et al.]. Supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids in the management of dysmenorrhea in adolescents. *Am J Obstet Gynecol.* 1996, 174, 1335-1338.
14. Klein J, Litt I. Epidemiology of adolescent dysmenorrhea. *Pediatrics.* 1981, 68, 661-664.
15. Andersch B, Milsom I. An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol.* 1982, 144, 655-660.
16. Frank D, Williams T. Attitudes of menstruation among fifth-, sixth-, and seventh-grade pre- and post-menarcheal girls. *J Sch Nurs.* 1999, 15, 25-31.
17. Koff E, Rierdan J. Premenstrual expectations and postmenstrual experience of positive and negative menstrual related changes. *J Adolesc Health.* 1996, 18, 286-291.
18. Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003.
19. Dawood M. Multi-center, randomized double-blind, crossover study comparing ketoprofen 12,5 mg and 25 mg, ibuprofen 200 mg and placebo in the treatment of primary dysmenorrhea. *Miles Medical Research Report No. 1245, 1994.*
20. Chan W, Dawood M, Fuchs F. Relief of dysmenorrhea with the prostaglandin synthetase inhibitor ibuprofen: effect on prostaglandin levels in menstrual fluid. *Am J Obstet Gynecol.* 1979, 135, 102-108.
21. Chan W, Dawood Y. Prostaglandin levels in menstrual fluid of non-dysmenorrheic and of dysmenorrheic subjects with or without oral contraceptives or ibuprofen therapy. *Adv Prostaglandin Thromboxane Res.* 1980, 8, 1443-1447.
22. Chan W, Fuchs F, Powell A. Effects of naproxen sodium on menstrual prostaglandins and primary dysmenorrhea. *Obstet Gynecol.* 1983, 61, 285-291.

Dębski R, et al.

23. Morrison B, Daniels S, Kotey P, [et al.]. Rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2-inhibitor, in primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 1999, 94, 504-508.
24. Chan W, Hill J. Determination of menstrual prostaglandin levels in non-dysmenorrheic and dysmenorrheic subjects. *Prostaglandins.* 1978, 15, 365-375.
25. Milsom I, Andersch B. Effect of various oral contraceptive combinations on dysmenorrhea. *Gynecol Obstet Invest.* 1984, 17, 284-292.
26. Ekstrom P, Juchnicka E, Laudanski T, [et al.]. Effect of an oral contraceptive in primary dysmenorrhea – changes in uterine activity and reactivity to agonists. *Contraception.* 1989, 40, 3947.
27. Tenti G, Hauri D. Pain and its treatment in urology. *Urol Int.* 2004, 73, 97-109.
28. Romics I, Molnár D, Timberg G, [et al.]. The effect of drotaverine hydrochloride in acute colicky pain caused by renal and ureteric stones. *BJU Int.* 2003, 92, 92-96.
29. Pap A, Hamvas J, Filiczky I, [et al.]. Beneficial effect of drotaverine in irritable bowel syndrome (IBS). *Gastroenterology.* 1998, 114, Suppl 1, A818.
30. Akin M, Weingand K, Hengehold D, [et al.]. Continuous low-level topical heat in the treatment of dysmenorrhea. *Obstet Gynecol.* 2001, 97, 343-349.
31. Balbi C, Musone R, Menditto A, [et al.]. Influence of menstrual factors and dietary habits on menstrual pain in adolescence age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000, 91, 143-148.
32. Ziaei S, Zakeri M, Kazemnejad A. A randomized controlled trial of vitamin E in the treatment of primary dysmenorrhea. *BJOG.* 2005, 112, 466-469.
33. Johnson N. Management of dysmenorrhoea. *Reviews in gynaecological and perinatal practice.* 2006, 6, 57-62.
34. Tar A, Singer J. Safety profile of NO-SPA. *Orv Hetil.* 2002, 143, 559-562.