

Dysmenorrhea – problem kliniczny i terapeutyczny

Dysmenorrhea – a clinical and therapeutic problem

Agata Karowicz-Bilińska

Klinika Patologii Ciąży, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Bolesne miesiączkowanie (*dysmenorrhea*) dotyczy znacznej części kobiet, szczególnie często młodszych grup wiekowych. Dolegliwości mogą powodować nieobecność w pracy czy szkole, pomimo stosowanego leczenia. Zarówno w przypadku pierwotnej, jak i wtórnej postaci *dysmenorrhea* pacjentki najczęściej podejmują leczenie preparatami dostępnymi bez recepty, bez konsultacji lekarskiej. Ze względu na nasilenie dolegliwości stosowane mogą być równolegle preparaty z różnych grup, które mają różne mechanizmy działania. Może to powodować wzrost ryzyka wystąpienia objawów ubocznych. Połączenie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, hamujących produkcję prostaglandyn, leków działających na mięśniówkę gładką oraz adjuwanta zwiększającego siłę działania przeciwbólowego jest obiecującą alternatywą niekontrolowanej polipragmazji.

Słowa kluczowe: bolesne miesiączkowanie; leczenie; skuteczność; działania niepożądane

Gin. Perinat. Prakt. 2020; 5, 1: 20–25

Wstęp

Bolesne miesiączkowanie (*dysmenorrhea*) jest często występującym zjawiskiem towarzyszącym cyklowi miesiączkowemu, polegającym na boleśnie odczuwanych skurczach mięśnia macicy podczas krwawienia miesiączkowego. Częstość występowania tych dolegliwości w ogólnej populacji jest różna w zależności od przyjętej definicji i waha się od 45% do 95% ogółu kobiet miesiączkujących. U kobiet z nasilonymi objawami bólowymi prowadzenie aktywnego trybu życia staje się w tym czasie niemożliwe, a u wielu wiąże się z nieobecnością w pracy czy przerwą w nauce. Szacuje się, że dotyczy to sporadycznie nawet do 50% kobiet, a z dużą częstością występowania do 14% z nich [1]. Przyczyną bólu menstruacyjnego jest aktywność skurczowa mięśni gładkich macicy spowodowana prostaglandynami. Często jednak pomimo bólu ograniczającego zwykłą aktywność kobiet, samodzielne poszukiwania skutecznej metody znoszącej dolegliwości bólowe nie przynoszą spodziewanego efektu terapeutycznego.

Podział

Ze względu na powód wystąpienia *dysmenorrhoea* przyjęto podział tych dolegliwości na dwie kategorie: pierwotną, która nie jest związana ze zmianami organicznymi oraz wtórna – zależną od współistniejących patologii. W drugiej grupie znajdują się między innymi kobiety z endometriozą zewnętrzną lub adenomiozą, mięśniakami, polipami endometrialnymi, stanami zapalnymi miednicy. Jako jedną z przyczyn dolegliwości podaje się również obecność wkładki wewnątrzmacicznej [2].

Cechami, które charakteryzują pierwotną przyczynę bolesnych miesiączek są: początek dolegliwości w krótkim okresie od *menarche*, ból trwający od 8 do 72 godzin i rozpoczynający się tuż przed lub podczas krwawienia miesiączkowego.

Wystąpienie dolegliwości bólowych pojawia się zwykle od 6 do 12 miesięcy od pierwszej miesiączki, najprawdopodobniej wraz z pojawieniem się cykli owulacyjnych. Towarzyszyć mogą również takie objawy jak: ból podbrzusza, ból okolicy lędźwiowej, migrenowe bóle

głowy, mdłości, a nawet wymioty. Często objawy zmniejszają się lub ustępują w czwartej dekadzie życia czy po odbyciu porodu. Największą liczbę kobiet podających występowanie dolegliwości stwierdza się tuż po pokwitaniu aż do około 25. roku życia [3]. W różnicowaniu z postacią wtórną *dysmenorrhea* bierze się również pod uwagę brak zmian w badaniu ginekologicznym [4].

W przypadku występowania dolegliwości bólowych w postaci wtórnej, dolegliwości mogą pojawić się również już w pierwszych cyklach miesiączkowych, co może sugerować pierwotny ich charakter. Bardziej charakterystyczne dla tej postaci jest późne wystąpienie dolegliwości — po 25. roku życia. Może współistnieć niepłodność, podejrzenie endometriozy, przebyte lub aktywne stany zapalne w obrębie miednicy mniejszej, nieprawidłowości w badaniu ginekologicznym, nadmierne krwawienia miesiączkowe sugerujące obecność adenomiozy, polipów endometrialnych czy mięśniaków, dyspareunia oraz niewielka skuteczność lub jej brak po zastosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i/lub antykoncepcji hormonalnej [5].

Mechanizm powstawania i czynniki ryzyka

Skurcz mięśni gładkich będący przyczyną dolegliwości bólowych, jest bezpośrednio zależny od stężenia jonów wapnia i ich napływu do przestrzeni wewnątrzkomórkowej. Połączenie jonów wapnia z kalmoduliną jest czynnikiem inicjującym skurcz mięśnia — przyłączenie czterech jonów wapnia powoduje zmianę konformacji kalmoduliny, aktywującą kinazę lekkich łańcuchów miozyny. Powoduje to uaktywnienie adenylozotrifosfatazy (ATPazy) i uwolnienie energii potrzebnej do skurczu mięśnia.

Przyczyną nasilonych dolegliwości bólowych podczas miesiączek jest obecność podwyższonego stężenia prostaglandyn produkowanych w macicy i powodujących silne skurcze. Podczas skurczów dochodzi do zjawiska niedokrwienia endometrium i w następstwie jego odizolowania się od warstwy podstawnej [6].

Częstość występowania pierwotnej *dysmenorrhea* może zmniejszać się z wiekiem i rodnością kobiet, przebyte poronień nie ma jednak wpływu na częstość występowania tych dolegliwości [7]. Według badań Kleina i wsp. w najmłodszej grupie wiekowej miesiączkujących kobiet (do 17 r.ż.) u prawie 60% z nich występują dolegliwości, jednakże jedynie w 14% tych przypadków wiąże się to z nieobecnością w szkole, a więc nasilonymi objawami bólowymi [8]. Również według innych źródeł literaturowych najwięcej przypadków dotyczy najmłodszej grupy wiekowej kobiet miesiączkujących [9]. W tej grupie również częściej obserwuje się zwiększoną częstotliwość występowania objawów depresji, agresji, bezsenności, senności, bezdechu nocnego [10].

Wyodrębniono czynniki ryzyka wystąpienia bolesnego miesiączkowania o dużym nasileniu bólu. Są nimi: wczesny wiek wystąpienia pierwszej miesiączki, nadmierna masa ciała, wydłużony czas trwania krwawienia, krótsze cykle, spożywanie alkoholu, nikotynizm. Nasilać dolegliwości bólowe może również depresja, wysoki poziom stresu czy problemy z kontaktami międzyludzkimi [11].

Wiele badań udowodniło wpływ nikotynizmu na występowanie *dysmenorrhea*. Postuluje się, że rozpoczęcie palenia papierosów w wieku 13 lat wiąże się z najwyższym ryzykiem wystąpienia *dysmenorrhea* u ok. 59% z nich. Aktualne palaczki w porównywanych tych samych grupach wiekowych również częściej cierpią z tego powodu, a co ciekawe nawet były palaczki mają wyższe ryzyko niż kobiety nigdy niepalące [12].

Najważniejszym kryterium występowania *dysmenorrhea* jest wiek kobiety. Obserwowana częstość w poszczególnych grupach wiekowych waha się od 90% w wieku młodzieńczym, spadając do 25% w kobiet starszych [13].

Leczenie

Spośród ogólnej liczby około 85% kobiet, u których stwierdzone jest bolesne miesiączkowanie tylko nieco ponad połowa z nich sięga po leki. Znaczne nasilenie bólu u około 30% kobiet jest przyczyną nieobecności w pracy. W ¼ ogółu przypadków *dysmenorrhea* zastosowanie farmakoterapii jest na tyle mało skuteczne, że pomimo jej przyjęcia konieczne staje się pozostanie w domu przez 1–2 dni [14].

Farmakoterapia w przypadku pierwotnej *dysmenorrhea* jest jak dotąd najskuteczniejszą metodą terapii. Jej zadaniem jest zniesienie nie tylko bólu wynikającego ze skurczów macicy i czasem promieniującego do pleców, ale również objawów temu towarzyszących, jak nudności, wymioty, bóle głowy, objawy dyspeptyczne.

Pamiętając, że ból pojawia się jako efekt obkurczania naczyń i następującego w jego efekcie niedotlenienia tkankowego, co jest spowodowane wydzielaniem prostaglandyn, można spodziewać się dobrego efektu terapeutycznego po zastosowaniu leków hamujących wytwarzanie prostaglandyn oraz działających przeciwzapalnie i przeciwbólowo [15]. Niesteroidowe leki przeciwzapalne stanowią grupę leków pierwszego wyboru. W wielu przypadkach stosowane są hormonalne leki antykoncepcyjne. Często również te dwie grupy leków stosowane są w połączeniu, ze względu na różne mechanizmy działania, co zwiększa szanse na skuteczne leczenie. Brak reakcji na zastosowanie jednej z tych metod lub ich połączenia może wskazywać na wtórny charakter dolegliwości bólowych.

Potwierdzenie wtórnej *dysmenorrhea* powinno skutkować podjęciem niezbędnych procedur diagnostycznych i leczniczych. Stosowanie leków przeciwzapalnych

i przeciwbólowych w tych przypadkach jest zalecane, jako leczenie wspomagające poprawiające jakość życia pacjentki.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Niesteroidowe leki przeciwzapalne są najczęściej stosowane zarówno w pierwotnej, jak i wtórnej postaci *dysmenorrhea*. Głównym mechanizmem działania jest obniżenie napięcia podstawowego włókien mięśni gładkich mięśnia macicy oraz obniżenie produkcji i wydzielania przez endometrium prostaglandyn F2 α (PGF2 α) [16].

Te z preparatów, których mechanizmem jest hamowanie enzymu syntazy prostaglandyn typu I, zmniejszają produkcję cyklicznych endoperoksydów. Są to związki o budowie heterocyklicznej, zawierające atomy węgla w układzie wiązań pierścieniowych, które występują głównie w syntezie prostaglandyn. Zmniejszenie ich produkcji daje w efekcie zmniejszenie objawów bólowych i obniżenie stężenia prostaglandyn obecnych w wydzielinie miesięczkowej.

Do substancji obniżających produkcję endoperoksydów należą między innymi kwas propionowy, selektywne blokery cyklooksygenazy COX-2, fenamaty i kwasy indolilooctowy.

O skuteczności zastosowania NLPZ decyduje odpowiednio wczesne ich zastosowanie oraz właściwa dawka. Ze względu na to, że w przypadku *dysmenorrhea* leki te stosowane są u młodych kobiet i nie w sposób ciągły, tego typu leczenie jest dobrze tolerowane i ma niewiele działań ubocznych. Nie można jednak lekceważyć możliwości wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego włącznie z krwawieniem oraz nerek w postaci zaburzenia ich funkcji [17].

Osoby przyjmujące NLPZ powinny być również świadome mogących wystąpić interakcji z innymi lekami oraz wpływu tych leków na agregację płytek. Bezpieczne rozpoczęcie przyjmowania leku powinno nastąpić podczas krwawienia miesięczkowego, aby wykluczyć możliwość przyjmowania leku we wczesnej ciąży. Przeciwwskazaniami do terapii NLPZ jest przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka, choroba wrzodowa żołądka, nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy, niewydolność nerek.

W obrębie nerek występują obydwie formy cyklooksygenazy, stąd leki hamujące syntezę prostaglandyn powodują obniżenie przepływu krwi przez nerki, zwiększają wchłanianie zwrotne sodu i wpływają na układ renina-angiotensyna-aldosteron.

Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w przypadku leczenia objawów *dysmenorrhea* dopuszcza stosowanie NLPZ w postaci: diclofenaku, ibuprofenu, ketoprofenu, kwasu mefenamowego, naproxenu, kwasu meclofenamowego.

Ocenia się, że najlepszy efekt terapeutyczny można osiągnąć stosując te z preparatów, które osiągają najwyższe stężenie w czasie 30 minut do godziny od podania. Trzeba jednakże wziąć pod uwagę odmienną reakcję pacjentek na różne substancje i różniącą się w związku z tym ich skuteczność. Może to stanowić konieczność wypróbowania działania kilku preparatów i wybrania najsukuteczniejszego z nich. Należy również rozważyć zastosowanie leków o możliwie najniższym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych [18].

W przypadku nietolerancji NLPZ zastosować można kwas acetylosalicylowy, przy czym jego skuteczność jest niższa. Z tego powodu zarówno kwas acetylosalicylowy, jak i paracetamol z powodzeniem mogą być stosowane jedynie w bólach miesięczkowych o umiarkowanym nasileniu [19].

Paracetamol – *acetaminophen*, dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie we krwi po około 30–60 minutach, spełnia więc wymagania stawiane środkom przeciwbólowym. Unieczynniany jest w wątrobie, gdzie może tworzyć toksycznie działający na nią metabolit. Dostępny jest bez recepty pod wieloma nazwami handlowymi, wchodząc również w skład złożonych preparatów. Może to prowadzić do braku świadomości co do możliwości przekroczenia dawki terapeutycznej – dawka wyższa niż 10 g na dobę lub wyczerpanie szlaków metabolizujących w wątrobie grożą dysfunkcją wątroby, nerek, trzustki i mięśnia sercowego [20].

Specyficzne inhibitory cyklooksygenazy-2 (COX-2) stanowią dobrą alternatywę terapeutyczną *dysmenorrhea*, choć nie udowodniono ich lepszego działania niż klasycznych NLPZ. Cyklooksygenaza-2 jest enzymem prozapalnym, który pojawia się w komórkach pod wpływem mediatorów stanu zapalnego. Bierze udział w syntezie mediatorów bólu, gorączki oraz stanu zapalnego. Dzięki selektywnemu działaniu hamując receptor COX, obniża się odczuwanie bólu. O ile większość stosowanych leków przeciwzapalnych blokuje obydwie formy cyklooksygenazy (COX-1 i COX-2), to selektywne blokery blokują jedynie COX-2. Zwiększanie dawek tych leków podczas terapii powoduje zmniejszenie ich selektywności [21].

Oprócz szeroko stosowanego paracetamolu i diclofenaku, wśród leków blokujących receptory COX od lat na rynku farmaceutycznym znany jest metamizol. Czynne farmakologicznie produkty jego rozpadu hamują aktywność cyklooksygenazy typu 1., 2. i 3. Spadek aktywności COX zapobiega wytwarzaniu prostaglandyn w odpowiedzi na odczyn zapalny oraz hamuje stymulację aferentną bodźcami nocyceptywnymi, szczególnie w odniesieniu do COX-3, stąd tak silne działanie przeciwbólowe. Ten dwutorowy mechanizm działania powoduje, że zastosowanie metamizolu w leczeniu *dysmenorrhea* jest bardzo skuteczne [22].

Prostaglandyny PGE2 i PGI2 ułatwiają przewodnictwo w nerwach czuciowych przez zwiększenie pobudliwości

receptorów. Spowodowanie zahamowania COX-3 znosi działanie tych prostaglandyn, dając silny efekt przeciwbólowy [23]. Co ciekawe działanie hamujące na COX-3 jest kilkakrotnie wyższe niż na COX-1 i COX-2, co tłumaczy efektywność w działaniu przeciwbólowym. Sugeruje się również, że metamizol indukuje wytwarzanie endogennej substancji o działaniu przeciwbólowym [24].

Mechanizmem umożliwiającym działanie przeciwbólowe zarówno ośrodkowe, jak i obwodowe może być wpływ na oba receptory μ , co powoduje skuteczne leczenie nim bólu trzewnego [25].

Udowodniono, że metamizol wykazuje działanie przeciwdrgawkowe, którego nie mają inne NLPZ, co wynika z hamowania zwrotnego adenozyiny. Przekłada się to na wygaszenie gotowości drgawkowej i zmniejszenie napięcia mięśni gładkich, co ma również znaczenie w leczeniu bólów miesiączkowych [26]. Ze względu na potwierdzoną skuteczność w znoszeniu bólu trzewnego i działanie spazmolityczne zalecany jest także w leczeniu bólów spastycznych nawet u dzieci (w formie kropli czy czopków) oraz tam, gdzie inne preparaty nienarkotyczne były nieskuteczne [27].

Niedawnym odkryciem dotyczącym metamizolu jest jego działanie cytoprotekcyjne wobec leukocytów, które tłumaczone jest hamującym wpływem na aktywność kaspazy i cytochromu C. Działanie to jest unikalne w grupie NLPZ — pozostałe leki nie mają takiego działania, a wręcz odwrotnie — przez hamowanie syntezy prostaglandyn znoszą ich działanie antyapoptotyczne [28]. Badania na liniach komórkowych oceniające wpływ metamizolu na metabolizm promielocytów i dojrzałe granulocyty obojęt-nochłonne, nie wykazały jego toksycznego wpływu [29].

Krótkotrwałe podawanie tego leku w *dysmenorrhea*, pomimo sugerowanego w literaturze depresyjnego wpływu na produkcję leukocytów, nie powinno skutkować zmianami we krwi obwodowej, a toksyczność metamizolu jest porównywalna z paracetamolem [25]. Nie powinno się jednak przekraczać dopuszczalnej dobowej dawki wynoszącej 5 g ani stosować go przewlekle.

Stosowany jest w terapii stanów zapalnych z dominującym objawem bólu, a szczególnie bólu trzewnego o podłożu spastycznym. Ma również silne działanie przeciwgorączkowe przez hamowanie syntezy prostaglandyn i blokowanie ich wpływu na ośrodek termoregulacji w podwzgórzu, co również wyróżnia go wśród innych NLPZ [30].

W bólach głowy, migrenie i bólach nowotworowych sugerowane jest stosowanie metamizolu, propyfenazonu czy paracetamolu, w ostrych i przewlekłych silnych bólach metamizolu i propyfenazonu, a w bólach kolkowych tylko metamizolu [25]. Daje to rozszerzenie wskazań na przykład o kolkę nerkową, jelitową czy pęcherzyka żółciowego. Wykazuje również dużą skuteczność w leczeniu bólów migrenowych u dzieci [31]. Można więc przyjąć,

że może być bezpiecznie krótkotrwałe stosowany we wszystkich grupach wiekowych.

Pamiętając, że jednym z mechanizmów dolegliwości bólowych w *dysmenorrhea* jest reaktywność mięśni gładkich, w przypadku dolegliwości bólowych związanych z miesiączką uzasadnione jest zastosowanie w terapii również leków spazmolitycznych.

Leki spazmolityczne

Zadaniem leków spazmolitycznych jest między innymi działanie relaksacyjne na włókna mięśni gładkich. Efekt ten osiągnięty zostaje na drodze działania na receptory błonowe, wpływie na procesy wewnątrzkomórkowe oraz przekaźnictwo neuronalne. Istnieją dwa rodzaje działania spazmolitycznego — bezpośrednie i pośrednie. Mechanizm pośredni to działanie na receptory błonowe, bezpośredni zaś zachodzi za pośrednictwem metabolitów fosfatydyloinozytolu, jonów wapnia i cyklicznych nukleotydów, co umożliwia działanie na wszystkie grupy mięśni gładkich. W mechanizmie bezpośrednim reakcja jest wybiórcza, zależna od obecności receptorów i wpływa na określone grupy mięśni.

Grupę spazmolityków bezpośrednich stanowią: alkaloidy izochinolinowe, antagoniści kanałów wapniowych, inhibitory konwertazy angiotensyny, inhibitory receptorów angiotensyny, azotyny, pochodne metyloksantyn i pochodne kwasu nikotynowego. Ze względu na ich zróżnicowany mechanizm działania, wpływają one spazmolitycznie na mięśnie gładkie jamy brzusznej i naczyń krwionośnych. Z tego powodu zalecane są w leczeniu kolki nerkowej i wątrobowej, stanach spastycznych przewodu pokarmowego oraz w nadciśnieniu tętniczym.

Grupę alkaloidów izochinolinowych tworzą związki chemiczne pochodzenia roślinnego. Mechanizm ich działania polega na hamowaniu fosfodiesterazy i zwiększania na tej drodze stężenia cyklicznego adenozyno-3',5'-monofosforanu (cAMP), inaktywacji łańcucha lekkiego miozyny, co skutkuje skurczem mięśnia gładkiego [32]. Pozyskiwanym w sposób naturalny lekiem tej grupy jest papaweryna, uzyskiwana z opium. Działa ona na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego i stosowana jest w kamicy nerkowej i pęcherzyka żółciowego oraz kolce wątrobowej i jelitowej. Jediną formą jej stosowania jest podawanie parenteralne, co ogranicza jej możliwości samodzielnego przyjmowania.

Syntetyczną pochodną papaweryny, skuteczną w leczeniu skurczów mięśni gładkich jest drotaweryna, która ma silniejsze i dłuższe działanie. Jest ono niezależne od rodzaju unerwienia anatomicznego, w związku z czym jest skuteczna w leczeniu dolegliwości bólowych związanych ze skurczem mięśni gładkich w zakresie układu pokarmowego, moczowego i krążenia, narządu rodowego oraz dróg żółciowych. Działanie rozszerzające na na-

czynia powoduje poprawę przepływu krwi w tkankach, obniżając w ten sposób ryzyko niedotlenienia tkankowego. Stosowana może być nie tylko parenteralnie, ale i doustnie.

Hioscyjamina, dicykloweryna, propanthelina, mebeveryna, będące silnymi lekami spazmolitycznymi, mają silne działanie antycholinergiczne, co znacznie ogranicza ich zastosowanie. Jedynie w przypadku drotaweryny nie obserwuje się tego efektu, co umożliwia jej bardzo szerokie i bezpieczne zastosowanie [32]. Zarówno ze względu na profil, jak i skuteczność działania oraz bezpieczeństwo może ona być stosowana w leczeniu *dysmenorrhea* we wszystkich grupach wiekowych, włączając w to nastolatki, wśród których obserwuje się największą częstość występowania dolegliwości i to tych o dużym nasileniu [32].

Działanie przeciwbólowe powszechnie stosowanych leków nienarkotycznych często nie jest wystarczające i stąd poszukiwania metod poprawy uzyskiwanego efektu terapeutycznego. W wielu preparatach o działaniu przeciwbólowym stosuje się w tym celu dodatek w formie kofeiny. Analiza danych bazy Cochrane z 2014 roku potwierdza, że w przypadku bólów miesiączkowych większą skuteczność działania przeciwbólowego można osiągnąć dodając co najmniej 100 mg kofeiny do podawanego analgetyku. Jest to równoważne zawartości kofeiny w jednej porcji kawy. Stwierdzono również, że istotne zmniejszenie dolegliwości bólowych obserwuje się dodatkowo u około 10% pacjentek, gdy dodano kofeinę do stosowanych NLPZ. Występujące objawy uboczne wiązano raczej z działaniem NLPZ niż z kofeiną, a poważnych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono. W tych badaniach dawki kofeiny wahały się od 100 do 130 mg. Adjuwantowe podawanie kofeiny, wzmacniające

działanie analgetyczne NLPZ może być prowadzone aż do dobowej dawki wynoszącej 500 mg, która jak udowodniono jest bezpieczna dla zdrowia [33].

Podsumowanie

Ponieważ żaden z analizowanych sposobów leczenia nie jest w 100% skuteczny, w każdym przypadku *dysmenorrhea* pacjentki sięgające po dostępne bez recepty leki na własną rękę (tzw. metodą „prób i błędów”), starają się znaleźć najskuteczniejszą dla siebie kombinację leków.

Stosując różnego rodzaju niesterydowe leki przeciwzapalne pacjentki często nie zwracają uwagi na profil ich działania, potencjalną toksyczność ani zalecaną dopuszczalną dawkę dobową, gdyż opierają się głównie na osiągniętym efekcie analgetycznym. Również nie każde połączenie leków jest bezpieczne i nie powoduje nasilania się efektów ubocznych na skutek interakcji związków chemicznych.

Podsumowując różne metody znoszenia bólu podczas krwawienia miesiączkowego bardzo obiecujące jest zastosowanie nowego połączenia leku przeciwzapalnego, rozkurczowego oraz kofeiny, jako adjuwanta podnoszącego skuteczność działania analgetycznego. Zastosowanie metamizolu w połączeniu z drotaweryną i kofeiną, ze względu na połączenie działania przeciwbólowego oraz działanie spazmolityczne jest obiecującą alternatywą niekontrolowanej polipragmazji przyjmowanej przez pacjentki. Połączenie to stosowane może być również w innych ostrych zespołach bólowych z dominującą komponentą bólu kolkowego, jak na przykład kolka nerkowa, jelitowa czy pęcherzyka żółciowego.

Artykuł sponsorowany przez firmę Adamed.

Abstract

Painful period – dysmenorrhea is present in many women, particularly in the group of younger women. Pain and other symptoms of dysmenorrhea could cause absence at work or in school despite of taken medication. In primary as well as in secondary form of dysmenorrhea patients suffering from pain most frequently start to use treatment available over the counter, without medical advice or consultation. Because of pain intensity patient could use different formulas from different groups of pharmaceuticals that act using different mechanisms. That kind of treatment could cause increased risk of side effects presence. Combination of non-steroids anti-inflammatory medication, substances that diminish prostaglandins production, smooth muscles relaxants and adjuvants that increase the power of analgetic action is very promising alternative of uncontrolled use of many preparations at the same time.

Key words: dysmenorrhea; treatment; effectiveness; side effects

Gin. Perinat. Prakt. 2020; 5, 1: 20–25

Piśmiennictwo

- Proctor M, Farquhar C. Diagnosis and management of dysmenorrhoea. *BMJ*. 2006; 332(7550): 1134–1138, doi: [10.1136/bmj.332.7550.1134](https://doi.org/10.1136/bmj.332.7550.1134), indexed in Pubmed: [16690671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16690671/).
- Oladosu FA, Tu FF, Hellman KM. Nonsteroidal antiinflammatory drug resistance in dysmenorrhea: epidemiology, causes, and treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 218(4): 390–400, doi: [10.1016/j.ajog.2017.08.108](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.08.108), indexed in Pubmed: [28888592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28888592/).
- Durain D. Primary dysmenorrhea: assessment and management update. *J Midwifery Womens Health*. 2004; 49(6): 520–528, doi: [10.1016/j.jmwh.2004.08.013](https://doi.org/10.1016/j.jmwh.2004.08.013), indexed in Pubmed: [15544981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15544981/).
- Baines PA, Allen GM. Pelvic pain and menstrual related illnesses. *Emerg Med Clin North Am*. 2001; 19(3): 763–780, doi: [10.1016/s0733-8627\(05\)70214-5](https://doi.org/10.1016/s0733-8627(05)70214-5), indexed in Pubmed: [11554286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11554286/).
- Proctor M, Farquhar C. Dysmenorrhoea. In: *Clinical evidence*. Issue 11. BMJ Publishing, London 2004.
- Weissman AM, Hartz AJ, Hansen MD, et al. The natural history of primary dysmenorrhoea: a longitudinal study. *BJOG*. 2004; 111(4): 345–352, doi: [10.1111/j.1471-0528.2004.00090.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00090.x), indexed in Pubmed: [15008771](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15008771/).
- Latthe P, Mignini L, Gray R, et al. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review. *BMJ*. 2006; 332(7544): 749–755, doi: [10.1136/bmj.38748.697465.55](https://doi.org/10.1136/bmj.38748.697465.55), indexed in Pubmed: [16484239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16484239/).
- Klein JR, Litt IF. Epidemiology of adolescent dysmenorrhea. *Pediatrics*. 1981; 68(5): 661–664, indexed in Pubmed: [7312467](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7312467/).
- Sharma P, Malhotra C, Taneja DK, et al. Problems related to menstruation amongst adolescent girls. *Indian J Pediatr*. 2008; 75(2): 125–129, doi: [10.1007/s12098-008-0018-5](https://doi.org/10.1007/s12098-008-0018-5), indexed in Pubmed: [18334791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18334791/).
- Bahrami A, Sadeghnia H, Avan A, et al. Neuropsychological function in relation to dysmenorrhea in adolescents. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 215: 224–229, doi: [10.1016/j.ejogrb.2017.06.030](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.06.030), indexed in Pubmed: [28666132](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28666132/).
- Harlow SD, Park M. A longitudinal study of risk factors for the occurrence, duration and severity of menstrual cramps in a cohort of college women. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996; 103(11): 1134–1142, doi: [10.1111/j.1471-0528.1996.tb09597.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1996.tb09597.x), indexed in Pubmed: [8917003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8917003/).
- Ju H, Jones M, Mishra G. Smoking and trajectories of dysmenorrhoea among young Australian women. *Tobacco Control*. 2014; 25(2): 195–202, doi: [10.1136/tobaccocontrol-2014-051920](https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2014-051920).
- Grandi G, Ferrari S, Xholli A, et al. Prevalence of menstrual pain in young women: what is dysmenorrhea? *J Pain Res*. 2012; 5: 169–174, doi: [10.2147/JPR.S30602](https://doi.org/10.2147/JPR.S30602), indexed in Pubmed: [22792003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22792003/).
- Ryan SA. The Treatment of Dysmenorrhea. *Pediatr Clin North Am*. 2017; 64(2): 331–342, doi: [10.1016/j.pcl.2016.11.004](https://doi.org/10.1016/j.pcl.2016.11.004), indexed in Pubmed: [28292449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28292449/).
- Fraser IS. Prostaglandins, prostaglandin inhibitors and their roles in gynaecological disorders. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1992; 6(4): 829–857, doi: [10.1016/s0950-3552\(05\)80191-9](https://doi.org/10.1016/s0950-3552(05)80191-9), indexed in Pubmed: [1478000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1478000/).
- Dawood MY, Khan-Dawood FS. Clinical efficacy and differential inhibition of menstrual fluid prostaglandin F2alpha in a randomized, double-blind, crossover treatment with placebo, acetaminophen, and ibuprofen in primary dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196(1): 35.e1–35.e5, doi: [10.1016/j.ajog.2006.06.091](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.06.091), indexed in Pubmed: [17240224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17240224/).
- Melnikova I. Future of COX2 inhibitors. *Nat Rev Drug Discov*. 2005; 4(6): 453–454, doi: [10.1038/nrd1755](https://doi.org/10.1038/nrd1755), indexed in Pubmed: [15959950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15959950/).
- Marjoribanks J, Proctor ML, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(4): CD001751, doi: [10.1002/14651858.CD001751](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001751), indexed in Pubmed: [14583938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14583938/).
- Pendergrass PB, Scott JN, Ream LJ, et al. Effect of small doses of aspirin and acetaminophen on total menstrual loss and pain of cramps and headache. *Gynecol Obstet Invest*. 1985; 19(1): 32–37, doi: [10.1159/000299005](https://doi.org/10.1159/000299005), indexed in Pubmed: [3886498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3886498/).
- Stopiński M, Mrozińska M. Paracetamol (acetaminofen) — dawki skuteczne i bezpieczne. *Przew Lek*. 2003; 6: 88–95.
- Bertolini A, Ottani A, Sandrini M. Selective COX-2 inhibitors and dual acting anti-inflammatory drugs: critical remarks. *Curr Med Chem*. 2002; 9(10): 1033–1043, doi: [10.2174/0929867024606650](https://doi.org/10.2174/0929867024606650), indexed in Pubmed: [12733982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12733982/).
- Andrade S, Bartels DB, Lange R, et al. Safety of metamizole: a systematic review of the literature. *J Clin Pharm Ther*. 2016; 41(5): 459–477, doi: [10.1111/jcpt.12422](https://doi.org/10.1111/jcpt.12422), indexed in Pubmed: [27422768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27422768/).
- Brune K, Yaksh TL. Antipyretic-analgesic drugs. In: Yaksh TL. ed. *Anesthesia. Biologic foundations*. Lippincott-Raven, Philadelphia 1998.
- Walker JS. NSAID: an update on their analgesic effects. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1995; 22(11): 855–860, doi: [10.1111/j.1440-1681.1995.tb01950.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.1995.tb01950.x), indexed in Pubmed: [8593744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8593744/).
- Drobnik L. Metamizol w uśmierzeniu bólu okołopooperacyjnego - współczesne spojrzenie na tradycyjny lek. *Anestezjologia i Ratownictwo*. 2010; 4: 40–48.
- Link WA, Kauselmann G, Mellström B, et al. Induction of glycerol phosphate dehydrogenase gene expression during seizure and analgesia. *J Neurochem*. 2000; 75(4): 1419–1428, doi: [10.1046/j.1471-4159.2000.0751419.x](https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0751419.x), indexed in Pubmed: [10987821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10987821/).
- Misiolek H, Cettler M, Woron J. Zalecenia postępowania w bólu pooperacyjnym — 2014. *Anestezjologia Intensywna Terapia*. 2014; 46(4): 235–260.
- Pompeia C, Boaventura MC, Curi R. Antiapoptotic effect of dipyrone on HL-60, Jurkat and Raji cell lines submitted to UV irradiation, arachidonic acid and cycloheximide treatments. *International Immunopharmacology*. 2001; 1(12): 2173–2182, doi: [10.1016/s1567-5769\(01\)00144-8](https://doi.org/10.1016/s1567-5769(01)00144-8).
- García-Martínez JM, Fresno Vara JA, Lastres P, et al. Effect of metamizol on promyelocytic and terminally differentiated granulocytic cells. Comparative analysis with acetylsalicylic acid and diclofenac. *Biochem Pharmacol*. 2003; 65(2): 209–217, doi: [10.1016/s0006-2952\(02\)01511-3](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(02)01511-3), indexed in Pubmed: [12504796](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12504796/).
- Iacovides S, Avidon I, Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum Reprod Update*. 2015; 21(6): 762–778, doi: [10.1093/humupd/dmw039](https://doi.org/10.1093/humupd/dmw039), indexed in Pubmed: [26346058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26346058/).
- Ramacciotti AS, Soares BGD, Atalla AH. Dipyrone for acute primary headache (review). *Int J Clin Pharm*. 2007; 28(2): 149–154.
- Tripti N, Jyoti J. To compare and evaluate the efficacy and safety of drotaverine and valethamate bromide. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of India*. 2009; 59(4): 324–331.
- Derry CJ, Derry S, Moore RA. Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(3): CD009281, doi: [10.1002/14651858.CD009281.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009281.pub2), indexed in Pubmed: [22419343](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22419343/).