

Original Article

Efficacy and Safety of Adjunctive Nifedipine with Acetaminophen in Primary Dysmenorrhea: A Randomized Clinical Trial

Farnaz Rezaie¹ , Zainab Hemati^{2*} , Roya Mardani³ , Mostafa Majidnia³ , Yousef Moradi^{4*} 

¹ MD, Student Research Committee, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

² Assistant Professor, Department of Gynecology and Obstetrics, School of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

³ Ph.D. Student, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

⁴ Assistant Professor, Health Metrics and Evaluation Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

Article history:

Received: 10 October 2025

Revised: 12 April 2026

Accepted: 23 May 2026

ePublished: 23 May 2026



***Corresponding author:** Yousef Moradi, Health Metrics and Evaluation Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

E-mail: YousefMoradi211@yahoo.com

#Co-Corresponding author: Zainab Hemati, Department of Gynecology and Obstetrics, School of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

E-mail: Zianab-hemati@yahoo.com

Abstract

Background and Aim: Primary dysmenorrhea is a common gynecological condition characterized by recurrent cramping menstrual pain in the absence of pelvic pathology. Although nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used, inadequate pain relief in some patients highlights the need for adjunctive therapies. This study aimed to evaluate the efficacy and safety of nifedipine as an adjunct to acetaminophen in women with primary dysmenorrhea.

Materials and Methods: In this randomized, double-blind clinical trial conducted in Sanandaj, Iran (2024), 110 women aged 18–35 years with primary dysmenorrhea were randomly assigned in a 1:1 ratio to either the intervention or control group. The intervention group received nifedipine (10 mg) plus acetaminophen (325 mg), while the control group received acetaminophen (325 mg) alone. At the onset of menstrual pain, participants took one dose of the assigned regimen. If adequate relief was not achieved after 30 minutes or if pain recurred, the same dose was repeated every 12 hours for up to 48 hours during each menstrual cycle. The intervention was continued for three consecutive cycles. Primary outcomes included pain intensity (VAS), quality of life (SF-12), physical activity (PPAQ), and adverse events. Data were analyzed using repeated-measures ANCOVA adjusted for baseline covariates.

Results: All participants completed the study. Pain intensity was significantly lower in the nifedipine plus acetaminophen group, compared to the acetaminophen-only group across all three cycles (Cycle 1: $P=0.017$; Cycle 2: $P=0.007$; Cycle 3: $P<0.0001$). Quality of life and physical activity levels improved significantly in the intervention group ($P<0.0001$). Adverse events were more frequent in the nifedipine group (OR=10.02; 95%CI: 2.91–34.50; $P<0.001$); however, they were mild and transient.

Conclusion: Adjunctive nifedipine combined with acetaminophen significantly reduced menstrual pain and improved functional outcomes, compared to acetaminophen alone. Although mild adverse events were more common in the combination group, the treatment was generally well tolerated. For patients with contraindications to NSAIDs, acetaminophen combined with nifedipine may be a variable alternative.

Keywords: Nifedipine, Pain intensity, Primary dysmenorrhea, Quality of life

Please cite this article as follows: Rezaie F, Hemati Z, Mardani R, Majidnia M, Moradi Y. Efficacy and Safety of Adjunctive Nifedipine with Acetaminophen in Primary Dysmenorrhea: A Randomized Clinical Trial. SJKUMS. 2026;31(1):26-37. DOI: 10.22034/31.1.26.

اثربخشی و ایمنی نیفدپین به عنوان درمان کمکی در کنار استامینوفن در دیسمنوره اولیه: یک کار آزمایی بالینی تصادفی

فرناز رضایی^۱ ID، زینب همتی^۲ ID، رویا مردانی^۳ ID، مصطفی مجیدنیا^۳ ID، یوسف مرادی^۴ ID

۱. پزشک عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران
۲. استادیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران
۳. دانشجوی دکتری، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران
۴. استادیار، مرکز تحقیقات سلامت سنجی و ارزشیابی، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

چکیده

زمینه و هدف: دیسمنوره اولیه یکی از شایع ترین اختلالات زنان در سنین باروری است که با دردهای کرامپی راجعه قاعدگی در غیاب پاتولوژی لگنی مشخص می شود. اگرچه داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی به طور گسترده استفاده می شوند، پاسخ ناکافی در برخی بیماران لزوم بررسی درمان های کمکی را مطرح می کند. این مطالعه با هدف بررسی اثربخشی و ایمنی نیفدپین به عنوان درمان کمکی در کنار استامینوفن در زنان مبتلا به دیسمنوره اولیه انجام شد.

مواد و روش ها: در این کار آزمایی بالینی تصادفی دوسوکور، که در سال ۱۴۰۳ در سنندج انجام شد، ۱۱۰ زن ۱۸ تا ۳۵ ساله مبتلا به دیسمنوره اولیه به صورت تصادفی با نسبت ۱:۱ به دو گروه تقسیم شدند. گروه مداخله نیفدپین ۱۰ میلی گرم را به همراه استامینوفن ۳۲۵ میلی گرم و گروه کنترل استامینوفن ۳۲۵ میلی گرم را به تنهایی دریافت کردند. در شروع درد قاعدگی، یک دوز از رژیم تخصیص یافته مصرف شد و در صورت عدم تسکین کافی پس از سی دقیقه یا عود درد، همان دوز هر ۱۲ ساعت تا حداکثر ۴۸ ساعت در هر سیکل قاعدگی تکرار شد. این روند طی سه سیکل متوالی ادامه یافت. پیامدهای اصلی شامل شدت درد (VAS)، کیفیت زندگی (SF-12)، سطح فعالیت جسمانی (PPAQ) و عوارض جانبی بود. تحلیل داده ها با استفاده از مدل ANCOVA با اندازه گیری مکرر و با تعدیل متغیرهای پایه انجام شد.

یافته ها: تمام شرکت کنندگان مطالعه را تکمیل کردند. شدت درد در گروه نیفدپین به همراه استامینوفن در مقایسه با گروه استامینوفن تنها در هر سه سیکل به طور معنی داری کمتر بود (چرخه اول: $P=0/017$ ؛ چرخه دوم: $P=0/007$ ؛ چرخه سوم: $P<0/001$). کیفیت زندگی و سطح فعالیت جسمانی نیز در گروه مداخله به طور معنی داری بهبود یافت ($P<0/001$). بروز عوارض جانبی در گروه ترکیبی بیشتر بود ($OR=1/02$ ؛ $95\% CI: 2/91$ ؛ $P<0/001$)، اما این عوارض خفیف و گذرا بودند.

نتیجه گیری: افزودن نیفدپین به استامینوفن در مقایسه با استامینوفن تنها موجب کاهش معنی دار شدت درد و بهبود پیامدهای عملکردی شد. با وجود افزایش بروز عوارض خفیف، این درمان به طور کلی قابل تحمل بود. با توجه به محدودیت های استفاده از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی یا NSAIDs در برخی از زنان مبتلا به دیسمنوره اولیه، ترکیب استامینوفن و نیفدپین می تواند به عنوان گزینه جایگزین موثر و ایمن استفاده شود.

واژگان کلیدی: نیفدپین، دیسمنوره اولیه، شدت درد، کیفیت زندگی

استناد: رضایی، فرناز؛ همتی، زینب؛ مردانی، رویا؛ مجیدنیا، مصطفی؛ مرادی، یوسف. اثربخشی و ایمنی نیفدپین به عنوان درمان کمکی در کنار استامینوفن در دیسمنوره اولیه: یک کار آزمایی بالینی تصادفی. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان، بهار ۱۴۰۵ (۱) ۳۱-۳۷.

مقدمه

پاتولوژی لگنی رخ می دهد [۱، ۲]. برآوردها نشان می دهد که این اختلال بین ۵۰ تا ۹۰ درصد از زنان را در سنین باروری در سراسر جهان درگیر می کند و شیوع آن در ایران حدود ۷۱ درصد گزارش شده است [۳، ۴] در حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد از مبتلایان، شدت درد

دیسمنوره اولیه یکی از شایع ترین اختلالات زنان در سنین باروری است و با دردهای کرامپی، عودکننده و ناتوان کننده در ناحیه تحتانی شکم مشخص می شود. این درد معمولاً همزمان با شروع قاعدگی یا اندکی پیش از آن بروز می کند و در غیاب هرگونه

درمان‌های جایگزین ایمن و مؤثر را، به‌ویژه برای بیماران با علائم شدید یا مقاوم، برجسته می‌کند [۲].

نیفدیپین، بلوک‌کننده کانال کلسیم از خانواده دی‌هیدروپیریدین، به دلیل توانایی در مهار کانال‌های کلسیمی نوع L و در نتیجه شل کردن عضلات صاف و گشاد کردن عروق، به عنوان گزینه درمانی بالقوه مطرح شده است [۱۷]. این دارو با کاهش انقباضات رحم و بهبود جریان خون می‌تواند درد ایسکمیک مرتبط با دیسمنوره اولیه را کاهش دهد [۱۸]. سابقه اثبات‌شده استفاده از نیفدیپین در مدیریت زایمان زودرس، جایی که با مهار انقباضات رحمی مؤثر واقع می‌شود، پشتوانه‌ای برای کاربرد آن در دیسمنوره فراهم می‌آورد [۱۹]. مطالعات مقدماتی، از جمله کارآزمایی‌های بالینی کوچک دهه ۱۹۹۰ نشان داده‌اند که نیفدیپین می‌تواند درد قاعدگی را به‌طور معناداری در مقایسه با دارونما کاهش دهد و برخی بیماران طی پانزده تا شصت دقیقه پس از مصرف، تسکین قابل توجهی گزارش کرده‌اند [۲۰، ۲۱]. هرچند این مطالعات به بروز عوارض خفیفی مانند تاکی‌کاردی گذرا و برافروختگی اشاره کرده‌اند، بر ضرورت انجام پژوهش‌های بزرگ‌تر و با طراحی دقیق‌تر برای تأیید کارایی و ایمنی تأکید کرده‌اند [۱۸].

در مطالعات بین‌المللی نیز شواهد اولیه از اثربخشی نیفدیپین در کاهش درد قاعدگی گزارش شده است [۱۲، ۲۲]. برای مثال، در کارآزمایی بالینی رینولدز و همکاران، نیفدیپین در مقایسه با دارونما موجب کاهش سریع‌تر و قابل‌توجه‌تر درد شد [۲۳]. همچنین، مطالعه سانچز و همکاران نشان داد که این دارو می‌تواند طی سی تا شصت دقیقه پس از مصرف، انقباضات رحمی را کاهش دهد [۲۴]. مرور سیستماتیک گریول در سال ۲۰۲۱ نیز بیان می‌کند که شواهد اولیه امیدوارکننده است، اما از نظر کیفیت و کمیت برای تعیین جایگاه قطعی نیفدیپین در درمان کافی نیست [۲۱].

با توجه به شیوع زیاد دیسمنوره اولیه و محدودیت‌های درمان‌های رایج، بررسی گزینه‌های جایگزین غیرهورمونی و ایمن مانند نیفدیپین ضرورت دارد. از طرفی دیگر، در افرادی که به علت عدم پاسخ مناسب یا ممنوعیت ناشی از بیماری گوارشی، آسم و مشکلات کلیوی، قادر به استفاده از درمان استاندارد NSAID نیستند، لازم است داروهای دیگری مانند استامینوفن و نیفدیپین جایگزین شود. از آنجا که مصرف استامینوفن به عنوان درمان روتین درد در هر دو گروه مجاز است، این کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور کنترل‌شده با هدف ارزیابی اثربخشی و ایمنی نیفدیپین به عنوان درمان کمکی در کنار استامینوفن در کاهش شدت درد دیسمنوره اولیه طی سه چرخه قاعدگی متوالی طراحی و اجرا شد. نتایج این مطالعه می‌تواند برای استفاده از نیفدیپین در مدیریت دیسمنوره اولیه و ارتقای کیفیت زندگی زنان شواهد علمی ارائه کند.

به حدی است که فعالیت‌های روزمره، از جمله کار، تحصیل، روابط اجتماعی، کیفیت خواب و حتی سلامت روان را مختل می‌کند [۵]. باوجود شیوع زیاد این اختلال، دیسمنوره اولیه اغلب کمتر از حد واقعی تشخیص داده یا درمان می‌شود که بخشی از این موضوع به هنجارهای فرهنگی بازمی‌گردد که درد قاعدگی را پدیده‌ای طبیعی و اجتناب‌ناپذیر تلقی می‌کنند [۲، ۷]. این نگرش‌ها، همراه با آگاهی محدود از گزینه‌های درمانی مؤثر، مانع از مراجعه به پزشک می‌شوند و چرخه‌ای از رنج بدون درمان را به همراه پیامدهای فردی و اجتماعی گسترده تداوم می‌بخشد [۶، ۷].

پاتوفیزیولوژی دیسمنوره اولیه عمدتاً به تولید بیش از حد پروستاگلاندین‌ها، به‌ویژه PGE_2 و $\text{PGF}_{2\alpha}$ ، در اندومتر طی قاعدگی نسبت داده می‌شود [۸]. این پروستاگلاندین‌ها موجب انقباضات شدید رحم، کاهش جریان خون میومتر و ایجاد ایسکمی می‌شوند که در نهایت، گیرنده‌های درد را تحریک می‌کنند [۹]. واسطه‌های التهابی دیگری همچون فاکتور نکروز توموری آلفا ($\text{TNF-}\alpha$) و اینترلوکین-۶ (IL-6) نیز در تشدید درد، به‌ویژه در فاز لوتئال چرخه قاعدگی، نقش دارند [۱۰]. افزون بر درد لگنی، بیماران اغلب علائم سیستمیک، از جمله تهوع، استفراغ، سردرد و خستگی، را تجربه می‌کنند که شدت و ابعاد اختلال را افزایش می‌دهد (۲). چندی‌جویی بودن دیسمنوره اولیه، شامل ابعاد جسمی، روانی و اجتماعی، ضرورت مداخلات درمانی مؤثر و در دسترس را برجسته می‌کند [۱].

راهکارهای درمانی موجود برای دیسمنوره اولیه عمدتاً شامل داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) مانند ایبوپروفن و مفنمیک اسید است که با مهار آنزیم سیکلواکسیژناز تولید پروستاگلاندین را کاهش می‌دهند [۸]. اگرچه این داروها برای بسیاری از بیماران مؤثرند، حدود ۲۰ تا ۲۵ درصد از بیماران پاسخ کافی دریافت نمی‌کنند و مصرف آن‌ها با عوارض جانبی، مانند تحریک دستگاه گوارش، اختلال عملکرد کلیوی و تشدید آسم در افراد مستعد، همراه است [۱۱].

مطالعات متعددی در داخل و خارج کشور به بررسی اثربخشی درمان‌های دارویی و غیردارویی در دیسمنوره اولیه پرداخته‌اند. در ایران، پژوهش‌هایی مانند مطالعه احمدی و همکاران نشان داده‌اند که اگرچه NSAIDها همچنان درمان خط اول محسوب می‌شوند، حدود یک‌سوم بیماران پاسخ ناکافی دریافت می‌کنند. همچنین، در کارآزمایی بالینی کریمی و همکاران استفاده از داروهای شل‌کننده عضلات صاف به کاهش متوسط شدت درد منجر شد، اما عوارض جانبی مصرف طولانی‌مدت محدودیت‌هایی ایجاد کرد [۱۲-۱۴]. داروهای هورمونی ضدبارداری نیز یکی دیگر از گزینه‌های درمانی هستند که با مهار تخمک‌گذاری، تولید پروستاگلاندین اندومتر را کاهش می‌دهند [۱۵]. اما برای زنانی که قصد بارداری دارند یا از عوارض هورمونی، نظیر افزایش وزن، تغییرات خلقی یا افزایش خطر ترومبوز، نگران‌اند، مناسب نیستند [۱۶]. این محدودیت‌ها نیاز به

پیگیری بیماران پس از پایان هر سه چرخه به صورت حضوری و در صورت حضور نداشتن از طریق تماس تلفنی انجام شد.

پیامدها

پیامد اصلی مطالعه شدت درد قاعدگی بود که با استفاده از مقیاس دیداری - خطی (VAS) از ۰ (بدون درد) تا ۱۰ (شدیدترین درد) قبل از مداخله و طی سه چرخه قاعدگی متوالی ثبت شد [۲۵]. پیامدهای ثانویه شامل کیفیت زندگی (براساس پرسشنامه معتبر SF-12 در ابعاد جسمی و روانی) [۲۶] و سطح فعالیت بدنی (با استفاده از پرسشنامه فعالیت بدنی PPAQ برحسب واحدهای معادل متابولیک (MET) بود) [۲۷] که قبل از مداخله و پس از مداخله ارزیابی شدند. همچنین، عوارض جانبی با استفاده از چک لیستی ثبت شد که پژوهشگران طراحی کرده بودند. هیچ تغییری در پیامدها در طول مطالعه ایجاد نشد.

حجم نمونه

حجم نمونه براساس مرور سیستماتیک و متاآنالیز کلش رشتا، با هدف دستیابی به توان ۹۰ درصد و سطح معنی داری ۰/۰۵ برای تشخیص تفاوت بالینی معنادار در نمرات VAS بین گروه‌ها، محاسبه شد [۲۸]. حداقل تعداد مورد نیاز ۵۶ نفر در هر گروه برآورد شد که برای افزایش توان آماری و در نظر گرفتن احتمال ریزش نمونه، به ۶۰ نفر در هر گروه (مجموع ۱۲۰ نفر) افزایش یافت.

تصادفی سازی و کورسازی

شرکت کنندگان با استفاده از تصادفی سازی ساده و تابع تخصیص تصادفی در نرم افزار Excel و با نسبت ۱:۱ در دو گروه، شامل گروه مداخله (نیفدپین ۱۰ میلی گرم همراه با استامینوفن ۳۲۵ میلی گرم) و گروه کنترل (استامینوفن ۳۲۵ میلی گرم تنها) قرار گرفتند. با توجه به همگنی نسبی جمعیت مورد مطالعه و محدود بودن متغیرهای مخدوش کننده کلیدی، تصادفی سازی ساده برای ایجاد توازن کافی تشخیص داده شد. باین حال، برای کاهش احتمال عدم توازن پایه، شدت درد اولیه پیش از تصادفی سازی بررسی شد تا از توزیع مشابه این متغیر مهم در دو گروه اطمینان حاصل شود. تخصیص از طریق پاکت های مهر و موم شده، در بسته، شماره گذاری شده و متوالی انجام شد که متخصص آمار مستقل آماده کرده بود. پاکت ها تنها در زمان ورود شرکت کننده به مطالعه باز می شدند. پژوهشگر مستقل، توالی تصادفی را تولید و بسته های دارویی کدگذاری شده را آماده کرده بود. کارکنان کلینیک مسئول جذب شرکت کنندگان و تخصیص آن ها براساس کد تخصیص بودند. این کار آزمایی دوسوکور بود؛ به گونه ای که شرکت کنندگان و ارزیابان پیامدها از تخصیص گروهی بی اطلاع بودند. داروها شامل نیفدپین به همراه استامینوفن برای گروه مداخله و استامینوفن تنها برای گروه کنترل بودند که به طور یکسان بسته بندی و با کدهای A و B برچسب گذاری شدند و داروساز مستقل آن ها را آماده کرد. کورسازی در تمام مراحل جمع آوری و تحلیل داده ها حفظ شد و پروتکل رفع کورسازی تنها برای شرایط اضطراری پیش بینی شده

روش کار

روش کار آزمایی

این مطالعه نوعی کار آزمایی بالینی دوسوکور، تصادفی، موازی و کنترل شده بود که با هدف بررسی اثربخشی و ایمنی نیفدپین به عنوان درمان کمکی در کنار استامینوفن در زنان مبتلا به دیسمنوره اولیه انجام شد. پژوهش در کلینیک بعثت، وابسته به دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران، در سال ۱۴۰۳ اجرا شد. شرکت کنندگان به صورت تصادفی و با نسبت ۱:۱ به دو گروه مداخله (نیفدپین+استامینوفن) و کنترل (استامینوفن تنها) تقسیم شدند.

نمونه گیری

معیارهای ورود و خروج

شرکت کنندگان زنان ۱۸ تا ۳۵ سال مراجعه کننده به کلینیک زنان بعثت در سال ۱۴۰۳ بودند که متخصص زنان براساس ارزیابی بالینی و مقیاس دیداری - خطی (VAS)، آنان را مبتلا به دیسمنوره اولیه تشخیص داد. معیارهای ورود شامل چرخه های منظم قاعدگی (۲۱ تا ۳۵ روز)، نداشتن خونریزی شدید (براساس میزان استفاده از نوار بهداشتی) و نداشتن بیماری های مزمن (مانند میگرن، صرع، فشار خون، دیابت، بیماری های کبدی یا کلیوی، بیماری های قلبی - عروقی، سرطان ها یا اختلالات روان پزشکی) بود. همچنین، شرکت کنندگان نباید سابقه بیماری های التهابی لگن، فیبروم یا تومور، افت فشار خون، یا علائمی مانند خارش، سوزش و ترشحات غیرطبیعی واژینال داشته باشند. استفاده از داروهای مسکن تا ۴۸ ساعت پیش از مصرف داروهای مطالعه ممنوع بود. معیارهای خروج شامل ثبت ناقص داده ها، تمایل نداشتن به ادامه، بروز عوارض شدید، ابتلا به بیماری های جدید، تداخل دارویی با نیفدپین، نیاز به مصرف داروهای دیگر، عوامل استرس زای شدید در شش ماه گذشته، چرخه های نامنظم قاعدگی یا دیسمنوره خفیف بود.

مکان مطالعه

مطالعه در کلینیک زنان بعثت، یک مرکز درمانی سطح سوم در سنندج، انجام شد که طیف متنوعی از بیماران زن را پوشش می دهد.

مداخله

شرکت کنندگان به دو گروه تقسیم شدند. گروه مداخله نیفدپین ۱۰ میلی گرم به همراه استامینوفن ۳۲۵ میلی گرم دریافت کردند. در شروع درد قاعدگی، یک دوز از دارو مصرف شد و در صورت عدم تسکین کافی پس از سی دقیقه یا بازگشت درد، همان دوز هر ۱۲ ساعت تا حداکثر ۴۸ ساعت در طول چرخه قاعدگی تکرار شد. گروه کنترل استامینوفن ۳۲۵ میلی گرم تنها دریافت کرد و الگوریتم مصرف، مشابه گروه مداخله بود. داروها به طور یکسان بسته بندی و کدگذاری شدند تا کورسازی (A یا B) حفظ شود. تمامی شرکت کنندگان چک لیستی برای ثبت آثار درمان و عوارض جانبی دریافت کردند و آموزش های لازم درباره نحوه مصرف دارو و تکمیل فرم داده شد.

بود که نیازی به اجرای آن پیش نیامد.

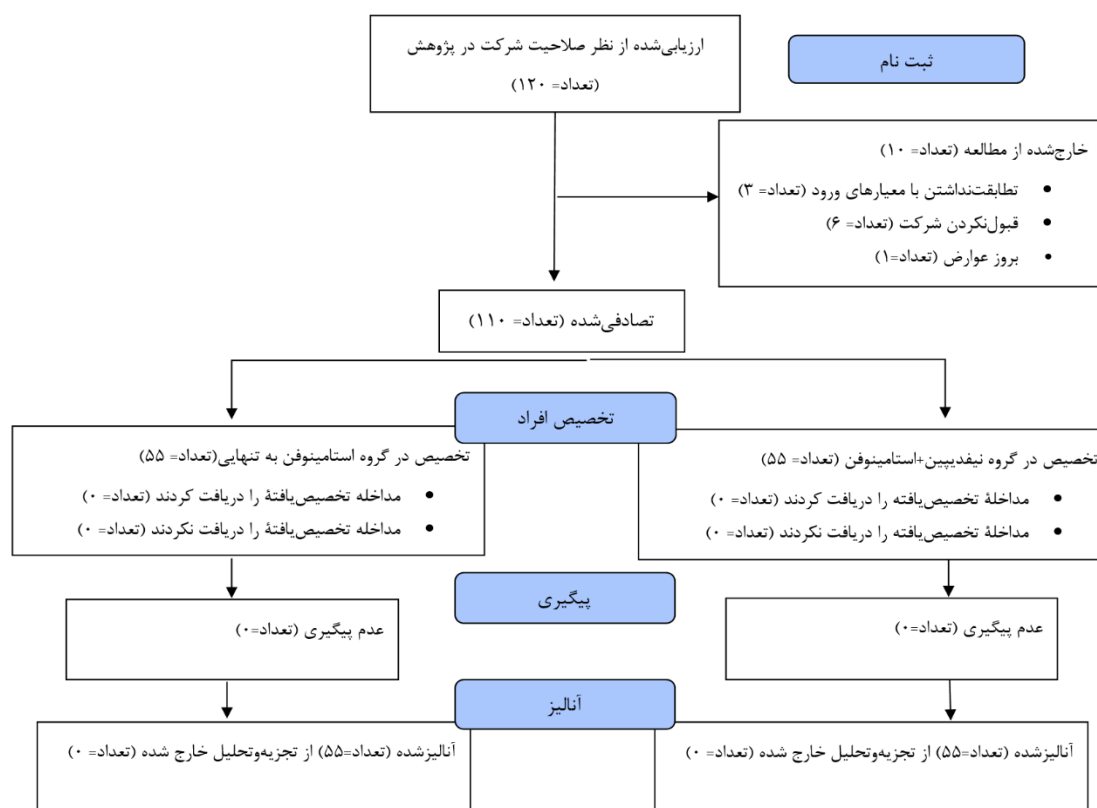
نتایج

در مجموع، ۱۲۰ زن مبتلابه دیسمنوره اولیه در سال ۱۴۰۳ در درمانگاه بعثت سنندج، از نظر واجد شرایط بودن غربالگری شدند. از این تعداد، ده نفر از مطالعه کنار گذاشته شدند؛ زیرا شش نفر معیارهای ورود را نداشتند و چهار نفر از ادامه مشارکت انصراف دادند. در نهایت، ۱۱۰ شرکت کننده واجد شرایط به صورت تصادفی و با نسبت برابر در دو گروه تخصیص یافتند: ۵۵ نفر در گروه مداخله (نیفدیپین ۱۰ میلی گرم همراه با استامینوفن) و ۵۵ نفر در گروه مقایسه (استامینوفن تنها). تمامی شرکت کنندگان مداخله تخصیص یافته را دریافت و دوره پیگیری سه ماهه را کامل کردند و در تحلیل نهایی وارد شدند. هیچ موردی از ریزش نمونه یا حذف از تحلیل گزارش نشد (شکل ۱).

ویژگی‌های جمعیت شناختی، باروری و بالینی شرکت کنندگان در جدول ۱ ارائه شده است. نتایج آزمون کای دو نشان داد که بین دو گروه از نظر وضعیت تأهل تفاوت آماری معناداری وجود داشت ($\chi^2=7/29$; $P=0/026$)، به طوری که توزیع وضعیت تأهل در دو گروه یکسان نبود. همچنین، سابقه بارداری بین دو گروه تفاوت معناداری نشان داد ($\chi^2=7/44$; $P=0/024$). بالین حال، دو گروه از نظر متغیرهای پیوسته، شامل سن، سن منارک و شاخص توده بدنی (BMI)، تفاوت آماری معناداری نداشتند ($P>0/05$) که نشان دهنده همگنی نسبی گروه‌ها در متغیرهای پایه اصلی بود.

روش‌های آماری

تحلیل داده‌ها با استفاده از نسخه ۱۷ نرم افزار Stata انجام شد. آزمون کولموگروف - اسمیرنوف برای بررسی نرمال بودن توزیع متغیرها به کار رفت. برای داده‌های دارای توزیع نرمال، میانگین و انحراف معیار، برای متغیرهای کمی و فراوانی یا درصد برای متغیرهای کیفی گزارش شد. برای داده‌های کمی مقایسه بین گروهی پیامدهای اولیه و ثانویه با آزمون t مستقل و برای داده‌های کیفی آزمون کای دو انجام گرفت. تغییرات درون گروهی در طول زمان با آزمون t زوجی بررسی شد. برای مقایسه روند تغییرات پیامدها در سه چرخه متوالی، از آنالیز واریانس با اندازه گیری مکرر (Repeated Measures ANOVA) استفاده شد. در مواردی که توزیع داده‌ها نرمال نبود، از آزمون‌های ناپارامتریک معادل مانند Mann-Whitney U و Wilcoxon بهره گرفته شد. برای تحلیل عوارض جانبی از رگرسیون لجستیک چندمتغیره با تعدیل متغیرهای دموگرافیک و بالینی استفاده شد تا اثر مستقل مداخله بر احتمال بروز عوارض برآورد شود. داده‌های گمشده با روش تکمیل چندگانه (Multiple Imputation) و با فرض گم‌شدگی تصادفی مدیریت شد. تمام تحلیل‌ها براساس روش intention-to-treat و با سطح معنی داری ۰/۰۵ انجام شد. هیچ تحلیل میان‌ای پیش‌بینی یا اجرا نشد.



نمودار ۱. فرایند کانسورت پژوهش

جدول ۱. ویژگی‌های جمعیت‌شناختی شرکت‌کنندگان مطالعه

متغیرها	گروه مداخله (نیفدپیین+استامینوفن) تعداد (درصد)	گروه کنترل (استامینوفن) تعداد (درصد)	χ^2 (P-value)
وضعیت ازدواج	مجرد متاهل مطلقه	۳۹ (۷۰/۹۱) ۱۶ (۲۹/۰۹) ۰ (۰)	۷/۲۹ (۰/۰۲۶)
تعداد بارداری قبلی	بدون سابقه یک دو	۵۴ (۹۸/۱۸) ۱ (۱/۸۲) ۰ (۰)	۷/۴۴ (۰/۰۲۴)
سن	میانگین و انحراف معیار	۲۵/۵۴ (۰/۶۲)	(P-value) t*
سن منارک	۲۵/۵۱ (۰/۳۶)	۱۲/۷۳ (۰/۱۶)	۰/۰۵ (۰/۹۶)
BMI	۲۳/۹۹ (۰/۴۵)	۲۴/۹۸ (۰/۴۸)	-۰/۵۸ (۰/۵۶)
			۱/۴۹ (۰/۱۴)

*Independent T test

توجه: مقادیر برای متغیرهای دسته‌ای به صورت (%) n و برای متغیرهای پیوسته به صورت میانگین (انحراف معیار) ارائه شده‌اند. برای متغیرهای دسته‌ای از آزمون‌های کای دو χ^2 و برای متغیرهای پیوسته از آزمون‌های t مستقل استفاده شد.

شدت درد

(نیفدپیین+استامینوفن) در مقایسه با گروه کنترل (استامینوفن تنها) در هر سه چرخه پیگیری کاهش مداوم و معناداری در شدت درد نشان داد ($P=0/017$, $P=0/007$ و $P<0/001$ به ترتیب برای چرخه‌های اول، دوم و سوم). روند کاهشی پیش‌رونده شدت درد در طول زمان بیانگر اثربخشی پایدار نیفدپیین به عنوان درمان کمکی در کاهش درد قاعدگی است (جدول ۲).

امتیازات پایه شدت درد، که با استفاده از مقیاس دیداری - آنالوگ (VAS) اندازه‌گیری شد، بین گروه مداخله (نیفدپیین+استامینوفن) و گروه کنترل (استامینوفن تنها) تفاوت آماری معناداری نداشت ($P=0/192$) که نشان‌دهنده همگنی دو گروه در شروع مطالعه بود. پس از مداخله، گروه مداخله

جدول ۲. مقایسه نمره متغیرهای پایه در دو گروه مداخله و کنترل

متغیرها	گروه مداخله (نیفدپیین+استامینوفن) میانگین (انحراف معیار)	گروه کنترل (استامینوفن) میانگین (انحراف معیار)	(P-value) *
درد	قبل از مداخله اندازه‌گیری اول اندازه‌گیری دوم اندازه‌گیری سوم	۵/۸۹ (۱/۶۹) ۳/۷۸ (۱/۷۶) ۳/۱۵ (۱/۴۱) ۲/۸۷ (۱/۵۶)	۵/۴۷ (۱/۶۵) ۴/۵۶ (۱/۶۴) ۳/۹۳ (۱/۵۹) ۳/۸۹ (۱/۶۴)
کیفیت زندگی	قبل از مداخله اندازه‌گیری اول اندازه‌گیری دوم اندازه‌گیری سوم	۳۱/۸۷ (۴/۸۹) ۳۳/۱۵ (۴/۲۴) ۳۴/۳۷ (۳/۷۱) ۳۵/۹۸ (۳/۱۱)	۳۲/۴۵ (۳/۸۸) ۳۲/۹۶ (۴/۰۲) ۳۳/۰۲ (۳/۷) ۳۳/۵۱ (۳/۴۳)
فعالیت فیزیکی	قبل از مداخله اندازه‌گیری اول اندازه‌گیری دوم اندازه‌گیری سوم	۲۵۲/۳۶ (۱۵۲/۲) ۲۶۳/۴۹ (۱۴۳/۹۳) ۲۵۷/۵۷ (۱۳۶/۸۵) ۲۶۴/۲ (۱۳۱/۹۳)	۱۷۸/۳۹ (۹۳/۱۹) ۱۷۲/۰۷ (۸۸/۱) ۱۷۳/۵۱ (۸۱/۶۷) ۱۶۷/۶ (۷۱/۲۳)

* Independent t test

توجه: مقادیر P از آزمون‌های t مستقل برای مقایسه گروه‌ها در هر نقطه زمانی به دست آمده‌اند.

کیفیت زندگی

امتیازات پایه کیفیت زندگی، که با پرسش‌نامه SF-12 ارزیابی شد، بین دو گروه تفاوت معناداری نداشت ($P=0/491$). در چرخه نخست پیگیری، گروه مداخله (نیفدپیین+استامینوفن) در مقایسه با گروه کنترل (استامینوفن تنها) بهبود خفیف، اما غیرمعناداری نشان داد ($P=0/818$). در چرخه دوم، این تفاوت به سطح نزدیک به معناداری رسید ($P=0/059$). در چرخه سوم، تفاوت بین دو گروه از نظر آماری معنادار شد ($P<0/001$)، به‌طوری‌که گروه مداخله (نیفدپیین+استامینوفن) افزایش بیشتری در نمره کیفیت زندگی نشان داد. این یافته‌ها حاکی از تأثیر تدریجی و تجمعی مداخله در بهبود کیفیت زندگی در طول زمان است (جدول ۲).

فعالیت بدنی

سطوح پایه فعالیت بدنی، که با پرسش‌نامه PPAQ و برحسب واحدهای معادل متابولیک (MET) اندازه‌گیری شد، در گروه مداخله (نیفدپیین+استامینوفن) به‌طور معناداری بالاتر از گروه کنترل (استامینوفن تنها) بود ($P=0/003$) که نشان‌دهنده وجود بی‌توانی اولیه بین دو گروه است. پس از مداخله، گروه مداخله (نیفدپیین+استامینوفن) در هر سه چرخه پیگیری افزایش معناداری در سطح فعالیت بدنی نشان داد ($P<0/001$) برای هر سه چرخه،

درحالی‌که در گروه کنترل (استامینوفن تنها) تغییر محسوسی مشاهده نشد یا روندی ثابت تا کاهش خفیف وجود داشت. باوجود تفاوت اولیه، نتایج نشان می‌دهد که مداخله با نیفدپیین با افزایش معنی‌دار سطح فعالیت بدنی همراه بوده است (جدول ۲).

نتایج تحلیلی

برای بررسی تغییرات شدت درد در طول زمان، تحلیل کوواریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر (Repeated Measures ANCOVA) با تعدیل متغیرهای مخدوشگر (شامل شدت درد پایه، وضعیت تأهل، سن، سن منارک، BMI، سابقه بارداری، دوز اولیه دارو و فعالیت بدنی) استفاده شد. نتایج (جدول ۳) تعامل معنادار گروه - زمان را نشان داد ($P<0/001$; $\eta^2=0/305$) که نشان‌دهنده تأثیر چشمگیر نیفدپیین در کاهش شدت درد طی سه چرخه است. شدت درد پایه قوی‌ترین پیش‌بینی‌کننده شدت دردهای بعدی بود و ۴/۶۴ درصد از واریانس را توضیح داد ($\eta^2=0/644$; $F=193/87$; $P<0/001$). متغیرهای دیگر، مانند وضعیت تأهل ($P=0/52$)، سن ($P=0/88$)، سن منارک ($P=0/20$)، شاخص توده بدنی ($P=0/39$)، سابقه بارداری ($P=0/89$)، دوز اولیه دارو ($P=0/12$) و فعالیت بدنی ($P=0/89$)، به‌طور مستقل در روند درد تأثیرگذار نبودند، هرچند تفاوت‌های بین گروهی همچنان معنادار باقی ماندند ($P\leq 0/004$ برای اکثر متغیرها).

جدول ۳. آنالیز داده‌های تکراری مقایسه میانگین درد در دیسمنوره اولیه در دو گروه مداخله و کنترل براساس کواریت‌ها

Partial Eta Squared	P-value	F	Mean Square	df	Sum of Squares	Source	Covariates
0/008	0/410	0/89	0/55	2	1/10	زمان	درد اولیه
0/008	0/438	0/83	0/51	2	1/02	گروه * زمان	
0/305	<0/001	47/02	108/24	1	108/24	گروه	
0/644	<0/001	193/87	446/28	1	446/28	درد اولیه	
0/045	0/007	5/01	3/14	2	6/28	زمان	وضعیت ازدواج
0/007	0/46	0/79	0/49	2	0/99	گروه * زمان	
0/077	0/004	8/89	57/29	1	57/29	گروه	
0/004	0/52	0/42	2/73	1	2/73	وضعیت ازدواج	
0/018	0/15	1/91	1/19	2	2/38	زمان	سن
0/006	0/49	0/66	0/41	2	0/82	گروه * زمان	
0/081	0/003	9/45	61/13	1	61/13	گروه	
0/00	0/88	0/02	0/14	1	0/14	سن	
0/006	0/55	0/60	0/37	2	0/75	زمان	سن قاعدگی
0/004	0/65	0/43	0/27	2	0/54	گروه * زمان	
0/079	0/003	9/12	58/14	1	58/14	گروه	
0/015	0/20	1/63	10/39	1	10/39	سن قاعدگی	
0/005	0/58	0/54	0/33	2	0/67	زمان	BMI
0/007	0/47	0/75	0/47	2	0/94	گروه * زمان	
0/074	0/004	8/58	55/16	1	55/16	گروه	
0/007	0/39	0/74	4/75	1	4/75	BMI	
0/194	<0/001	25/78	16/08	2	32/16	زمان	سابقه بارداری
0/010	0/34	1/06	0/66	2	1/32	گروه * زمان	

گروه	۵۵/۶۳	۱	۵۵/۶۳	۸/۶۰	۰/۰۰۴	۰/۰۷۴
سابقه بارداری	۰/۱۳	۱	۰/۱۳	۰/۰۲	۰/۸۹	۰/۰
زمان	۱۶/۵۶	۲	۸/۲۸	۱۳/۶۰	<۰/۰۰۱	۰/۱۱۳
گروه * زمان	۰/۶۲	۲	۰/۱۳	۰/۵۱	۰/۶۰	۰/۰۰۵
گروه	۴۲/۵۸	۱	۴۲/۵۸	۶/۷۳	۰/۰۱	۰/۰۵۹
مصرف قرص در اولین بار	۱۵/۶۷	۱	۱۵/۶۷	۲/۴۸	۰/۱۲	۰/۰۲۳
زمان	۴/۵۴	۲	۲/۲۷	۳/۶۸	۰/۰۳	۰/۰۳۳
گروه * زمان	۱/۰۲	۲	۰/۵۱	۰/۸۲	۰/۴۴	۰/۰۰۸
گروه	۵۴/۷۵	۱	۵۴/۷۵	۸/۴۶	۰/۰۰۴	۰/۰۷۳
فعالیت فیزیکی	۰/۱۲	۱	۰/۱۲	۰/۰۲	۰/۸۹	۰/۰

همچنین، برای ارزیابی تغییرات کیفیت زندگی، با ANCOVA اندازه‌گیری‌های مکرر و تعدیل همان متغیرها به کار رفت (جدول ۴). نتایج نشان‌دهنده تعامل معنادار گروه - زمان بود ($P=0/001$; $\eta^2=0/226$). به دنبال آن، شدت درد پایه ($P=0/006$; $\eta^2=0/069$) و شاخص توده بدنی ($P=0/001$; $\eta^2=0/38$) تأثیرگذار بودند. وضعیت تأهل ($P=0/34$)، سن ($P=0/35$)، سن منارک ($P>0/17$)، دوز اولیه دارو ($P=0/11$) و فعالیت بدنی ($P=0/36$) اثر مستقل معناداری در کیفیت زندگی نداشتند (جدول ۴).

همچنین، برای ارزیابی تغییرات کیفیت زندگی، با ANCOVA اندازه‌گیری‌های مکرر و تعدیل همان متغیرها به کار رفت (جدول ۴). نتایج نشان‌دهنده تعامل معنادار گروه - زمان بود ($P=0/001$; $\eta^2=0/226$). به دنبال آن، شدت درد پایه ($P=0/006$; $\eta^2=0/069$) و شاخص توده بدنی ($P=0/001$; $\eta^2=0/38$) تأثیرگذار بودند. وضعیت تأهل ($P=0/34$)، سن ($P=0/35$)، سن منارک ($P>0/17$)، دوز اولیه دارو ($P=0/11$) و فعالیت بدنی ($P=0/36$) اثر مستقل معناداری در کیفیت زندگی نداشتند (جدول ۴).

جدول ۴. آنالیز داده‌های تکراری مقایسه میانگین کیفیت زندگی مرتبط با سلامت در دیسمنوره اولیه در دو گروه مداخله و کنترل براساس کووریت‌ها

Covariates	Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F	P-value	Partial Eta Squared
درد اولیه	زمان	۲۰/۸۳	۳	۶/۹۴	۱/۹۰	۰/۱۳	۰/۰۱۸
	گروه * زمان	۱۳۲/۱۷	۳	۴۴/۰۶	۱۲/۰۳	<۰/۰۰۱	۰/۱۰۲
	گروه	۱۲۶/۳۵	۱	۱۲۶/۳۵	۲/۶۸	۰/۱۰	۰/۰۲۵
	درد اولیه	۳۷۲/۱۶	۱	۳۷۲/۱۶	۷/۹۱	۰/۰۰۶	۰/۰۶۹
وضعیت ازدواج	زمان	۵۳/۵۴	۳	۱۷/۸۵	۴/۸۶	۰/۰۰۳	۰/۰۴۴
	گروه * زمان	۱۴۱/۲۳	۳	۴۷/۰۷	۱۲/۸۲	<۰/۰۰۱	۰/۱۰۸
	گروه	۶۹/۷۹	۱	۶۹/۷۹	۱/۳۹	۰/۲۴۱	۰/۰۱۳
	وضعیت ازدواج	۴۶/۰۱	۱	۴۶/۰۱	۰/۹۲	۰/۳۴	۰/۰۰۹
سن	زمان	۳۰/۶۵	۳	۱۰/۲۱	۲/۷۷	۰/۰۴۲	۰/۰۲۵
	گروه * زمان	۱۴۰/۷۰	۳	۴۳/۸۷	۱۲/۷۰	<۰/۰۰۱	۰/۱۰۷
	گروه	۸۵/۰۳	۱	۸۵/۰۳	۱/۷۰	۰/۱۹	۰/۰۱۶
	سن	۴۴/۸۵	۱	۴۴/۸۵	۰/۸۹	۰/۳۵	۰/۰۰۲
سن قاعدگی	زمان	۱۸/۵۴	۳	۶/۱۸	۱/۶۷	۰/۱۷۳	۰/۰۱۶
	گروه * زمان	۱۴۳/۲۳	۳	۴۷/۸۱	۱۲/۹۳	<۰/۰۰۱	۰/۱۰۹
	گروه	۷۴/۶۴	۱	۷۴/۶۴	۱/۵۰	۰/۲۲	۰/۰۱۴
	سن قاعدگی	۷۴/۴۷	۱	۷۴/۴۷	۱/۴۹	۰/۲۲	۰/۰۱۴
BMI	زمان	۲۷/۳۳	۳	۹/۱۱	۲/۴۷	۰/۰۶۲	۰/۰۲۳
	گروه * زمان	۱۳۲/۸۰	۳	۴۴/۲۷	۱۱/۹۸	<۰/۰۰۱	۰/۱۰۲
	گروه	۵۰/۷۹	۱	۵۰/۷۹	۱/۰۴	۰/۳۱	۰/۰۱۰
	BMI	۲۰۲/۶۶	۱	۲۰۲/۶۶	۴/۱۶	۰/۰۴۴	۰/۰۳۸
سابقه بارداری	زمان	۳۴۱/۵۴	۳	۱۱۳/۸۴	۳۰/۹۷	<۰/۰۰۱	۰/۲۲۶
	گروه * زمان	۱۳۴/۹۹	۳	۴۵/۰۰	۱۲/۲۴	<۰/۰۰۱	۰/۱۰۴
	گروه	۳۴/۸۸	۱	۳۴/۸۸	۰/۷۱	۰/۴۰	۰/۰۰۷
	سابقه بارداری	۱۳۲/۸۹	۱	۱۳۲/۸۹	۲/۶۹	۰/۱۰۴	۰/۰۲۵
مصرف قرص در اولین بار	زمان	۳۳/۲۵	۳	۱۱/۰۸	۲/۹۹	۰/۰۳۱	۰/۰۲۷
	گروه * زمان	۱۳۹/۹۱	۳	۴۶/۶۴	۱۲/۵۶	<۰/۰۰۱	۰/۱۰۶

گروه	۳۳/۸۵	۱	۳۳/۸۵	۰/۶۹	۰/۴۱	۰/۰۰۶
مصرف قرص در اولین بار	۱۲۹/۸۷	۱	۱۲۹/۸۷	۲/۶۳	۰/۱۱	۰/۰۲۴
زمان	۱۳۰/۲۰	۳	۴۳/۴۰	۱۱/۷۱	<۰/۰۰۱	۰/۱۰۰
گروه * زمان	۱۴۰/۷۵	۳	۴۶/۹۲	۱۲/۶۶	<۰/۰۰۱	۰/۱۰۷
فعالیت فیزیکی	۴۹/۷۷	۱	۴۹/۷۷	۰/۹۹	۰/۳۲	۰/۰۰۹
فعالیت فیزیکی	۴۱/۵۸	۱	۴۱/۵۸	۰/۸۳	۰/۳۶	۰/۰۰۸

۵. نتایج نشان داد که احتمال بروز عوارض جانبی در گروه مداخله به‌طور معناداری بیشتر از گروه دارونما بود ($OR=10/02$; $OR=34/50$ ؛ $95\% CI: 2/91$ ؛ $P<0/001$). این یافته نشان می‌دهد که شرکت‌کنندگانی که نیفدیپین به‌همراه استامینوفن دریافت کردند، تقریباً ده برابر بیشتر از دریافت‌کنندگان استامینوفن به‌تنهایی احتمال داشت که عوارض جانبی را گزارش کنند. با این حال، تمام عوارض گزارش‌شده خفیف و قابل تحمل بودند. متغیرهای مخدوشگر، شامل سن ($P=0/59$)، شاخص توده بدنی ($P=0/94$)، سن منارک ($P=0/71$)، وضعیت تأهل ($P=0/96$)، سابقه بارداری ($P=0/71$)، دوز اولیه دارو ($P=0/53$)، شدت درد پایه ($P=0/94$) و فعالیت بدنی ($P=0/48$) تأثیر معناداری در احتمال بروز عوارض جانبی نداشتند.

تعامل معنادار گروه - زمان نشان داد که روند بهبود کیفیت زندگی در گروه نیفدیپین به‌همراه استامینوفن مستقل از تغییرات طبیعی طی زمان بوده و اثر درمانی دارو نقش اصلی را ایفا کرده است. سابقه بارداری به‌عنوان قوی‌ترین متغیر مخدوشگر در کیفیت زندگی اثر گذاشت، درحالی‌که شدت درد پایه و نمایه توده بدنی آثار خفیف‌تری داشتند. متغیرهای دیگر، شامل سن، وضعیت تأهل، سن منارک و فعالیت بدنی، اثر مستقلی نداشتند. بنابراین، تغییرات مشاهده‌شده عمدتاً به مداخله نسبت داده می‌شود.

عوارض جانبی

برای ارزیابی عوارض جانبی از رگرسیون لجستیک چندمتغیره با تعدیل متغیرهای دموگرافیک و بالینی استفاده شد (جدول ۴ و

جدول ۵. بررسی عوارض جانبی در بین دو گروه مداخله و کنترل با تعدیل متغیرها

OR	Std. error	Z	P-value	95% CI	
				UI	LL
گروه مداخله (نیفدیپین+استامینوفن)	۱/۰۲	۶/۳۲	<۰/۰۰۱	۳۴/۵۰	۲/۹۱
سن	۰/۹۵	۰/۰۸	۰/۵۹	۱/۱۳	۰/۸۰
BMI	۱/۰۰	۰/۸	۰/۹۴	۱/۱۷	۰/۸۶
سن قاعدگی	۰/۹۲	۰/۱۹	۰/۷۱	۱/۴۰	۰/۶۱
وضعیت ازدواج	۱/۰۳	۰/۶۰	۰/۹۶	۳/۲۳	۰/۳۳
سابقه بارداری	۱/۳۴	۱/۰۶	۰/۷۱	۶/۳۴	۰/۲۸
مقدار مصرف دارو	۱/۱۹	۰/۳۳	۰/۵۳	۲/۰۶	۰/۶۹
درد اولیه	۰/۹۹	۰/۱۴	۰/۹۴	۱/۳۱	۰/۷۴
فعالیت فیزیکی	۱/۰۰	۰/۰۱	۰/۴۸	۱/۰۱	۰/۹۹

می‌دهد. مطالعه حاضر کاهش قابل‌توجه شدت درد را در گروه نیفدیپین نشان داد؛ موضوعی که با نتایج کارآزمایی‌های اولمستن، موندرو و ارل هم‌خوانی دارد. در مطالعه اولمستن، کاهش سریع درد طی سی تا شصت دقیقه پس از مصرف گزارش شد و موندرو نیز اثربخشی نیفدیپین را در مقایسه با دارونما تأیید کرد. مرور سیستماتیک گریول نیز نشان داد که اگرچه شواهد موجود محدود است، نیفدیپین در اغلب مطالعات کاهش درد را در مقایسه با دارونما نشان داده است. هم‌سویی نتایج مطالعه حاضر با این شواهد، اعتبار بیشتری برای نقش درمانی نیفدیپین فراهم می‌کند. کاهش شدت درد مشاهده‌شده در این مطالعه با یافته‌های پیشین، از جمله مطالعات اولمستن [۲۹]، موندرو [۳۰]، ارل و گریول [۲۱] همسو

بحث

با توجه به محدودیت‌های استفاده از داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی یا NSAIDs در برخی از زنان مبتلا به دیسمنوره اولیه، ترکیب استامینوفن و نیفدیپین می‌تواند به‌عنوان گزینه جایگزین موثر و ایمن استفاده شود. این کارآزمایی بالینی دوسوکور و کنترل‌شده با دارونما نشان داد که نیفدیپین ۱۰ میلی‌گرم می‌تواند شدت درد دیسمنوره اولیه را در طول سه چرخه متوالی به‌طور معناداری کاهش دهد و هم‌زمان، موجب بهبود کیفیت زندگی و افزایش سطح فعالیت بدنی شود. این یافته‌ها با نتایج مطالعات پیشین همسو است و شواهد جدیدی درباره نقش بالقوه نیفدیپین به‌عنوان درمان غیرهورمونی و ایمن برای دیسمنوره اولیه ارائه

است، به گونه‌ای که همگی کاهش قابل توجه درد با نیفدیپین را گزارش کرده بودند.

مکانیسم احتمالی اثرگذاری دارو، مهار کانال‌های کلسیم نوع L و در نتیجه کاهش انقباضات عضلات صاف رحم است که عمدتاً با پروستاگلاندین‌های بیش از حد تولیدشده تحریک می‌شوند [۳۱-۳۳]. این فرایند از طریق کاهش انقباضات میومتر و بهبود خون‌رسانی رحمی، جنبه ایسکمیک درد را هدف قرار می‌دهد و بدین ترتیب، رویکردی متفاوت از NSAID ها و قرص‌های ضدبارداری خوراکی ارائه می‌دهد [۳۴-۳۶]. یافته‌های مطالعه حاضر که نشان‌دهنده کاهش معنادار شدت درد با مصرف نیفدیپین است، با نتایج کارآزمایی‌های بالینی پیشین همسو است. در مطالعه وسال و همکاران، نیفدیپین در مقایسه با دارونما موجب کاهش سریع و قابل توجه درد طی سی تا شصت دقیقه شد و این اثر در چرخه‌های بعدی نیز پایدار بود [۳۵، ۳۷، ۳۸]. همچنین، دیمیتروویک و همکاران در کارآزمایی دوسوکوربی نشان دادند که نیفدیپین در مقایسه با دارونما، می‌تواند شدت درد دیسمنوره را تا ۴۰ درصد کاهش دهد. مرور نظام‌مند گریول نیز تأیید می‌کند که اگرچه تعداد مطالعات محدود است، اغلب آن‌ها اثر مثبت نیفدیپین را گزارش کرده‌اند [۳۹]. هم‌سویی نتایج مطالعه حاضر با این شواهد، اعتبار بیشتری برای نقش درمانی نیفدیپین فراهم می‌کند. تبیین مکانیسم اثر نیفدیپین در کاهش درد دیسمنوره اولیه، یافته‌های این مطالعه را از نظر فیزیولوژیک قابل قبول تر می‌کند. دیسمنوره اولیه عمدتاً ناشی از افزایش پروستاگلاندین‌ها و انقباضات شدید میومتر است که موجب ایسکمی و تحریک گیرنده‌های درد می‌شود [۴۰]. نیفدیپین با مهار کانال‌های کلسیم نوع L، انقباضات عضلات صاف رحم را کاهش می‌دهد و جریان خون رحمی را بهبود می‌بخشد. این مکانیسم، برخلاف NSAID ها که تولید پروستاگلاندین را مهار می‌کنند، مستقیماً در انقباضات رحمی اثر می‌گذارد. بنابراین، نیفدیپین می‌تواند برای زنانی که به NSAID ها پاسخ ناکافی می‌دهند یا منع مصرف دارند، گزینه‌ای مکمل یا جایگزین محسوب شود [۴۱].

علاوه بر یافته‌های مطالعه حاضر، برخی شواهد جدیدتر نیز نشان می‌دهند که افزودن نیفدیپین به درمان روتین می‌تواند در کاهش درد و بهبود عملکرد مؤثر باشد. اگرچه مرور کارکرین اخیر درباره نیفدیپین در دیسمنوره اولیه کیفیت شواهد را پایین توصیف می‌کند و نتایج را براساس کارآزمایی‌های کوچک می‌داند، این مرور نشان داده است که مصرف نیفدیپین ممکن است احتمال تسکین درد کلی و رسیدن به تسکین «خوب» یا «عالی» را در مقایسه با دیگر داروهای روتین افزایش دهد (OR: ۹/۰۴، ۹۵٪ CI: ۳/۳۱-۲/۶۱) و شرکت‌کنندگان دریافت‌کننده نیفدیپین تمایل بیشتری به ادامه درمان داشته‌اند [۴۲، ۴۳]. اگرچه این یافته‌ها براساس تعداد کم شرکت‌کننده و شواهد با کیفیت پایین است، نشان می‌دهد که اثر نیفدیپین در تسکین درد قاعدگی در مطالعه‌های قبلی نیز مشاهده شده است. مطالعات دیگر نشان

داده‌اند که درمان‌های رایج، مانند NSAID ها، در مقایسه با استامینوفن، کارایی بیشتری در کاهش درد قاعدگی دارند، که این موضوع تأکید می‌کند مقایسه نیفدیپین با استامینوفن تنها در چهارچوب افزوده شدن به درمان روتین و نه به عنوان جایگزین کامل اهمیت دارد [۴۱]. در مطالعه حاضر، گروه دریافت‌کننده نیفدیپین همراه با استامینوفن، در مقایسه با گروه استامینوفن تنها، کاهش معنادار و پیش‌رونده شدت درد را نشان داد که نشان‌دهنده اثربخشی افزوده نیفدیپین در زمینه بالینی واقعی است. همچنین، تأثیر مثبت نیفدیپین در بهبود کیفیت زندگی و سطح فعالیت بدنی بیش از گروه مقایسه، با مفهوم همراه شدن موفقیت‌آمیز کاهش درد با بهبود عملکرد زندگی، که در تحقیقات زمینه‌ای دیگر نیز گزارش شده، سازگار است.

نتایج این مطالعه، در کنار شواهد موجود، نشان می‌دهد که نیفدیپین می‌تواند جایگاه بالقوه‌ای در مدیریت دیسمنوره اولیه داشته باشد، به ویژه برای بیمارانی که به درمان‌های استاندارد پاسخ نمی‌دهند. پروفایل ایمنی مطلوب نیفدیپین در دوزهای پایین، که در مطالعات قبلی نیز گزارش شده است، آن را به گزینه‌ای مناسب برای زنانی تبدیل می‌کند که به دلیل مشکلات گوارشی، کلیوی یا آسم قادر به مصرف NSAID ها نیستند [۴۴]. علاوه بر این، آثار مثبت مشاهده شده در کیفیت زندگی و فعالیت بدنی در مطالعه حاضر، اهمیت بالینی استفاده از نیفدیپین را تقویت می‌کند. با این حال، برای تعیین جایگاه قطعی این دارو در دستورالعمل‌های درمانی، انجام کارآزمایی‌های بزرگ‌تر و چندمرکزی ضروری است. مطالعه حاضر چندین نقطه قوت مهم دارد که اعتبار نتایج آن را افزایش می‌دهد. نخست، بروز نکردن عوارض جدی و گزارش تنها عوارض خفیف و گذرا، مانند برافروختگی یا تاکی کاردی خفیف، نشان‌دهنده پروفایل ایمنی مطلوب نیفدیپین در دوز پایین است؛ این موضوع به ویژه برای زنانی که به دلیل مشکلات گوارشی، کلیوی یا آسم امکان مصرف NSAID ها را ندارند، اهمیت دارد. دوم، حفظ کامل شرکت‌کنندگان طی سه چرخه متوالی بدون هیچ گونه ریزش نمونه، از نقاط قوت نادر کارآزمایی‌های دیسمنوره است و خطر بایاس ناشی از ریزش را به حداقل رسانده است. سوم، طراحی دقیق مطالعه، شامل کورسازی دوسوکور، بسته‌بندی یکسان داروها و استفاده از ابزارهای معتبر مانند SF-12، VAS و PPAQ، کیفیت جمع‌آوری داده‌ها را تضمین کرده و تحلیل آماری مبتنی بر ANCOVA با اندازه‌گیری مکرر و تعدیل متغیرهای پایه‌ای، دقت و قابلیت اتکای نتایج را افزایش داده است.

با وجود این نقاط قوت، مطالعه محدودیت‌هایی نیز دارد. در ابتدای مطالعه، برخی متغیرهای پایه‌ای مانند وضعیت تأهل و سابقه بارداری بین دو گروه کاملاً متوازن نبودند. همچنین سطح فعالیت بدنی پایه بین گروه‌ها تفاوت داشت که می‌تواند به عنوان عوامل مخدوش‌کننده بالقوه مطرح شود. با این حال، این متغیرها در تحلیل‌های آماری تعدیل شده‌اند تا اثر مداخله مستقل از این عدم توازن اولیه تفسیر شود. علاوه بر این، ممکن است به دلیل برخی آثار

سنندج، استان کردستان، که در به انجام رساندن این پایان نامه نقش داشتند، نهایت تشکر را داریم.

ملاحظات اخلاقی

این مقاله، نتیجه استخراج شده از پایان نامه مقطع پزشکی عمومی در دانشگاه علوم پزشکی کردستان است. پروپوزال این پایان نامه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کردستان با کد IR.MUK.REC.1403.160 ثبت شده است. همچنین در سامانه کارآزمایی های بالینی ایران نیز ثبت شده است (IRCT20240910062996N1). پس از شروع، هیچ تغییری در طراحی مطالعه اعمال نشد.

مطالعه مطابق با اعلامیه هلسینکی و دستورالعمل های ملی اخلاق در پژوهش های زیست پزشکی اجرا شد. پس از توضیح کامل اهداف، روش ها، خطرها و منافع احتمالی و حق انصراف در هر زمان بدون تأثیر در خدمات درمانی، رضایت آگاهانه کتبی از همه شرکت کنندگان اخذ شد. برای حفظ محرمانگی، تمامی داده های شرکت کنندگان با کدگذاری ناشناس شده و در پایگاه الکترونیک حفاظت شده با رمز عبور ذخیره شدند. عوارض جانبی در طول مطالعه به دقت پایش شد و در صورت بروز موارد جدی، پروتکل پاسخ سریع پزشکی و اطلاع رسانی به کمیته اخلاق در نظر گرفته شد.

تضاد منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافی با یکدیگر ندارند.

نتیجه گیری

این کارآزمایی بالینی دوسوکور و تصادفی شواهد قوی ارائه می دهد مبنی بر اینکه نیفدپین (۱۰ میلی گرم) به همراه استامینوفن، شدت درد دیسمنوره اولیه را طی سه چرخه متوالی در مقایسه با استامینوفن به تنهایی به طور معناداری کاهش می دهد. همچنین، کیفیت زندگی و سطح فعالیت بدنی بهبود یافت، بدون اینکه عوارض جدی گزارش شود. این نتایج نشان می دهد که نیفدپین گزینه ای ایمن، غیرهورمونی و مقرون به صرفه برای زنانی است که به درمان های استاندارد پاسخ نمی دهند یا امکان استفاده از آنها را ندارند.

تشکر و قدردانی

از تمامی همکاران و کادر درمانی بیمارستان بعثت، شهر

REFERENCES

- Ju H, Jones M, Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol Rev.* 2014;36(1):104-13. [DOI: 10.1093/epirev/mxt009] [PMID: 24284871]
- Iacovides S, Avidon I, Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum Reprod Update.* 2015;21(6):762-78. [DOI: 10.1093/humupd/dmv039] [PMID: 26346058]
- Dorjee K, Sadoff RC, Mansour FR, Dorjee S, Binder EM, Stetson M, Yuen R, Kim H. Menstrual disturbance associated with COVID-19 vaccines: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2025;20(5):e0320162. [DOI: 10.1371/journal.pone.0320162] [PMID: 40378132]
- Samani RO, Hashiani AA, Razavi M, Vesali S, Rezaeinejad M, Maroufizadeh S, et al. The prevalence of menstrual disorders in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed.* 2018;16(11):665-678. [PMID: 30775681]
- Unsal A, Ayranci U, Tozun M, Arslan G, Calik E. Prevalence of dysmenorrhea and its effect on quality of life among a group of female university students. *Ups J Med Sci.* 2010;115(2):138-45. [DOI: 10.3109/03009730903457218] [PMID: 20074018]
- Armour M, Parry K, Manohar N, Holmes K, Ferfolja T, Curry C, et al. The prevalence and academic impact of dysmenorrhea in 21,573 young women: a systematic review and meta-analysis. *J Women's Health.* 2019;28(8):1161-71. [PMID: 31170024]
- Vincenzo De Sanctis M, Soliman A, Bernasconi S, Bianchin L, Bona G, Bozzola M, et al. Primary dysmenorrhea in adolescents: prevalence, impact, and recent knowledge. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2015;13(2):465-73. [PMID: 26841639]
- Dawood MY. Dysmenorrhea. *Clin Obstet Gynecol.* 1990;33(1):168-78. [DOI: 10.1097/00003081-199003000-00023] [PMID: 2178834]
- Lundström V, Green K. Endogenous levels of prostaglandin F2α and its main metabolites in plasma and endometrium of normal and dysmenorrheic women. *Am J Obstet Gynecol.* 1978;130(6):640-6. [DOI: 0.1016/0002-9378(78)90320-4] [PMID: 637076]
- Hewitt GD, Gerancher KR. ACOG committee opinion number 760: Dysmenorrhea and endometriosis in the adolescent. *Obstet Gynecol.* 2018;132(6):E249-E58. [DOI: 10.1097/AOG.0000000000002978] [PMID: 30461694]
- Zhu D, Xiao Y, Zhong G, Wei X, Wu J, Chen R, Jiao L. A Bibliometric Analysis of Acupuncture Therapy in the Treatment of Primary Dysmenorrhea from 2001 to 2021. *J Pain Res.* 2022;15:3043-3057. [DOI: 10.2147/JPR.S384757] [PMID: 36193164]
- Borghi L, Meschi T, Amato F, Novarini A, Giannini A, Quarantelli C, et al. Nifedipine and methylprednisolone in facilitating ureteral stone passage: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Urol.* 1994;152(4):1095-8. [DOI: 10.1016/s0022-5347(17)32511-9] [PMID: 8072071]
- Habibi N, Huang MS, Gan WY, Zulida R, Safavi SM. Prevalence of primary dysmenorrhea and factors associated with its intensity among undergraduate

- students: a cross-sectional study. *Pain Manag Nurs*. 2015;16(6):855-61. [DOI: [10.1016/j.pmn.2015.07.001](https://doi.org/10.1016/j.pmn.2015.07.001)] [PMID: [26328887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26328887/)]
14. Amiri Farahani E L, Hasanpoor-Azghdy SB, Kasraei H, Heidari T. Comparison of the effect of honey and mefenamic acid on the severity of pain in women with primary dysmenorrhea. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(2):277-83. [DOI: [10.1007/s00404-017-4409-6](https://doi.org/10.1007/s00404-017-4409-6)] [PMID: [28623433](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28623433/)]
 15. Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill as treatment for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2): CD002120. [DOI: [10.1002/14651858.CD002120.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002120.pub2)] [PMID: [19370576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19370576/)]
 16. Dragoman MV. The combined oral contraceptive pill: recent developments, risks and benefits. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(6):825-34. [DOI: [10.1016/j.bpobgyn.2014.06.003](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.06.003)] [PMID: [25028259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25028259/)]
 17. Triggie DJ. Calcium channel antagonists: clinical uses—past, present and future. *Biochem Pharmacol*. 2007;74(1):1-9. [DOI: [10.1016/j.bcp.2007.01.016](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.01.016)] [PMID: [17276408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17276408/)]
 18. Dawood MY. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol*. 2006;108(2):428-41. [DOI: [10.1097/01.AOG.0000230214.26638.0c](https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000230214.26638.0c)] [PMID: [16880317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16880317/)]
 19. Papatsonis D, Van Geijn H, Ader H, Lange F, Bleker O, Dekker G. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol*. 1997;90(2):230-4. [DOI: [10.1016/S0029-7844\(97\)00182-8](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(97)00182-8)] [PMID: [9241299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9241299/)]
 20. Ulmsten U, Andersson K, Forman A. Relaxing effects of nifedipine on the nonpregnant human uterus in vitro and in vivo. *Obstet Gynecol*. 1978;52(4):436-41. [PMID: [714325](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/714325/)]
 21. Fu L, Lv H, Li Z. Research trends of acupuncture therapy on dysmenorrhea from 2002 to 2022: A bibliometric analysis. *Biotechnol Genet Eng Rev*. 2024;40(3):2842-2861. [DOI: [10.1080/02648725.2023.2202539](https://doi.org/10.1080/02648725.2023.2202539)]
 22. Shirvani MA, Motahari-Tabari N, Alipour A. The effect of mefenamic acid and ginger on pain relief in primary dysmenorrhea: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(6):1277-81. [DOI: [10.1007/s00404-014-3548-2](https://doi.org/10.1007/s00404-014-3548-2)] [PMID: [25399316](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25399316/)]
 23. Fenakel K, Lurie S. The use of calcium channel blockers in obstetrics and gynecology: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1990;37(3):199-203. [DOI: [10.1016/0028-2243\(90\)90025-v](https://doi.org/10.1016/0028-2243(90)90025-v)] [PMID: [2227064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2227064/)]
 24. Vahedi M, Hasanpoor-Azghady SB, Amiri-Farahani L, Khaki I. Comparison of the effect of auriculotherapy and mefenamic acid on the severity and systemic symptoms of primary dysmenorrhea: a randomized clinical trial. *Trials*. 2021;22(1):655. [DOI: [10.1186/s13063-021-05622-w](https://doi.org/10.1186/s13063-021-05622-w)] [PMID: [34565433](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34565433/)]
 25. Mousavi F, Golmakani N. Comparison and correlation between visual analogue scale and different dimensions of the short form of McGill pain questionnaire in post-cesarean pain evaluation. *Nursing and Midwifery Journal*. 2018;16(9):622-630. [Link: <https://doi.org/10.1016/j.nmj.2018.09.001>]
 26. Shahidi H, Rezaeean SM, Zakeri Ostad A, Saadat M, Abasi Z, Taherpour M, et al. Investigating the relationship between quality of life and pregnancy outcomes in women referring to health centers in Bojnurd. *Beyhagh*. 2021;25(2):37-53. [Link: <https://doi.org/10.1016/j.beyhagh.2021.02.001>]
 27. Ghaderpanah N, Vahabzadeh D, Khalkhali H, Mohaddesi H. Evaluation of nutritional status and physical activity level in overweight pregnant women. *Nursing and Midwifery Journal*. 2018;16(9):686-693. [Link: <https://doi.org/10.1016/j.nmj.2018.09.001>]
 28. Kulshreshtha S, Sharma P, Sharma A, Agrawal S. Clinical trial of nifedipine in primary dysmenorrhoea. *Indian J Pharmacol*. 1993;25(2):88-90. [Link: <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2015.07.001>]
 29. Ulmsten U. Calcium blockade as a rapid pharmacological test to evaluate primary dysmenorrhea. *Gynecol Obstet Invest*. 1985;20(2):78-83. [DOI: [10.1159/000298977](https://doi.org/10.1159/000298977)] [PMID: [4054731](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4054731/)]
 30. Mondero NA. Nifedipine in the treatment of dysmenorrhea. *J Am Osteopathic Assoc*. 1983;83 (Supplement):19-24. [PMID: [6863047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6863047/)]
 31. Park KS, Park KI, Hwang DS, Lee JM, Jang JB, Lee CH. A review of in vitro and in vivo studies on the efficacy of herbal medicines for primary dysmenorrhea. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;2014:296860. [DOI: [10.1155/2014/296860](https://doi.org/10.1155/2014/296860)] [PMID: [25431607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25431607/)]
 32. Athbhaya G, Tiwari A, Choudhary R, Samal PK. Pharmacological and toxicological effects of paracetamol: current knowledge and a review. *Drug Chem Toxicol*. 2026;49(2):404-427. [DOI: [10.1080/01480545.2025.2604674](https://doi.org/10.1080/01480545.2025.2604674)] [PMID: [41492720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41492720/)]
 33. Choonara BF, Mobasher A, Hamdy A, Jensen MG. Holistic approach to dysmenorrhea management: Integrating pharmacological and non-pharmacological interventions for improved women's health in the Middle East and Africa. *BMC Women's Health*. 2025;25(1):566. [DOI: [10.1186/s12905-025-04081-8](https://doi.org/10.1186/s12905-025-04081-8)] [PMID: [41257808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41257808/)]
 34. Zahradnik HP, Hanjalic-Beck A, Groth K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: a review. *Contraception*. 2010;81(3):185-96. [DOI: [10.1016/j.contraception.2009.09.014](https://doi.org/10.1016/j.contraception.2009.09.014)] [PMID: [20159173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20159173/)]
 35. van Wessel S, Rombaut J, Vanhulle A, Emanuel MH, Hamerlynck T, Weyers S. Efficacy of oral nifedipine, naproxen, or placebo for pain relief during diagnostic hysteroscopy in an office setting: a randomized pilot study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2023;30(6):473-9. [DOI: [10.1016/j.jmig.2023.02.010](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2023.02.010)] [PMID: [36804576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36804576/)]
 36. Krzemińska P, Kołodziej J, Biniewicz A. Primary and secondary dysmenorrhea: symptoms, risk factors, diagnosis, and treatment—review. *Quality in Sport*. 2024;21:53346. [DOI: [10.12775/QS.2024.21.53346](https://doi.org/10.12775/QS.2024.21.53346)]
 37. Bansal K, Sharma S, Bajpai M. Herbal Medicines-A Fruitful Approach to Periodic Illness Dysmenorrhoea: Evidence-based Review. *Curr Pharm Biotechnol*. 2024;25(2):179-95. [DOI: [10.2174/1389201024666230623161113](https://doi.org/10.2174/1389201024666230623161113)] [PMID: [37357517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37357517/)]
 38. Nagy H, Carlson K, Khan MA. Dysmenorrhea. *StatPearls [Internet]*: StatPearls Publishing; 2023. [PMID: [32809669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809669/)]
 39. Dmitrovic R, Kunselman A, Legro R. Sildenafil citrate in the treatment of pain in primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2013;28(11):2958-65. [DOI: [10.1093/humrep/det324](https://doi.org/10.1093/humrep/det324)] [PMID: [23925396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23925396/)]
 40. Akerlund M. Pathophysiology of dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 1979;87:27-32. [PMID: [380250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/380250/)]
 41. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M, Gynaecology C, Group F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7): CD001751.
 42. Earl RA, Grivell RM. Nifedipine for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021(12): CD012912.
 43. Wal A, Wal P, Gupta D, Kumar A, Sharma P, Jain N. Natural products: a rising star for treating primary dysmenorrhea. *Tradit Med Res*. 2022;7(6):55. [DOI: [10.53388/TMR20220410001](https://doi.org/10.53388/TMR20220410001)]
 44. Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: etiology and management. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2006;19(6):363-71. [DOI: [10.1016/j.jpag.2006.09.001](https://doi.org/10.1016/j.jpag.2006.09.001)] [PMID: [17174824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17174824/)]