

بررسی تأثیر داروی ارملوکسیفن بر ماستالژی (درد پستان):

مروری نظام‌مند و متاآنالیزی از کارآزمایی‌های بالینی

دکتر معصومه غضنفرپور^۱، زری دولت‌آبادی^۲، معصومه سعیدی^۳، دکتر

محمدعلی کیانی^۴، دکتر نسیمه روزبه^۵، فرزانه اشرفی‌نیا^{۶*}

۱. استادیار گروه بهداشت باروی، دانشکده پرستاری و مامایی رازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.
۲. کارشناس ارشد آموزش مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۳. دانشجوی دکتری آموزش پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۴. دانشیار گروه گوارش اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۵. استادیار گروه بهداشت باروی، مرکز تحقیقات مادر و کودک، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران.
۶. مربی گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی رازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۴/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۷/۱۰

خلاصه

مقدمه: علی‌رغم مطالعات انجام شده به‌صورت مروری ساده یا سیستماتیک، بررسی تأثیر ارملوکسیفن بر ماستالژی به‌خوبی روشن نشده است، لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین تأثیر ارملوکسیفن بر ماستالژی در مرور کارآزمایی‌های بالینی انجام گرفت.

روش کار: جهت انجام این مطالعه مروری، منابع الکترونیکی لاتین از جمله ISI Web of Science، Scopus و PubMed و پایگاه‌های اطلاعات علمی SID و Magiran به‌صورت سیستماتیک بدون محدودیت زمانی تا تاریخ ۱ ژانویه ۲۰۲۱ با استفاده از کلید واژه‌های Mastalgia یا Mastalgias یا Mastodynia یا Mammalgia یا Mammalgias یا Breast Pain یا Breast Pains و Breast pain و Centchroman یا Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM) و Systematic Review و Meta-Analysis مورد جستجو قرار گرفتند.

یافته‌ها: ۱۲ مطالعه به مرور نظام‌مند وارد شدند و نتایج ۹ مطالعه در یک متاآنالیز ترکیب شدند. اختلاف درصد قبل و بعد از درمان با ارملوکسیفن معنی‌دار بود ($p < 0.001$) و بهبودی ۸۷ درصدی درد پستان را نشان داد ($0.90 - CI: 0.87$ ؛ Q ، ناهمگنی بین مطالعات در حد متوسط و غیرمعنی‌دار بود ($I^2 = 33\%$)، $p = 0.14$). همچنین، یافته‌های دو مطالعه اثربخشی معنی‌داری از داروی ارملوکسیفن را گزارش کردند. **نتیجه‌گیری:** نتایج این متاآنالیز از اثربخشی داروی ارملوکسیفن در تسکین درد پستان حمایت کردند. البته تحلیل یافته‌های این مطالعات در این متاآنالیز به‌دلیل ناهمگونی بالای بین مطالعات، حجم کوچک نمونه و تعداد کم آنها باید با احتیاط تفسیر گردد.

کلمات کلیدی: ارملوکسیفن، درد پستان، ماستالژی، مرور نظام‌مند

* نویسنده مسئول مکاتبات: فرزانه اشرفی‌نیا؛ دانشکده پرستاری و مامایی رازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران. تلفن: ۰۳۴-۳۱۳۲۵۲۱۹؛ پست الکترونیک: ashrafifarzaneh60@yahoo.com

مقدمه

ماستالژی یا درد پستان، یکی از شایع‌ترین اختلالات پستان در زنان است که در فعالیتهای روزانه دو سوم از زنان مبتلا تداخل ایجاد می‌کند و یک دهم از آنها به درمان نیاز خواهند داشت. یافته‌های مطالعات اخیر نشان داده است که بالغ بر ۷۰٪ از زنان زیر ۵۵ سال، درد پستان را تجربه می‌کنند. اگرچه درد پستان در ۴۵٪ موارد خفیف است، اما در حدود ۲۵٪ موارد، درد متوسط تا شدیدی تجربه می‌شود که بیش از ۵ روز طول می‌کشد. این درد در ۱۱٪ از زنان بیش از ۷ روز نیز تجربه شده است (۱).

درد پستان به دو دسته عمده درد دوره‌ای^۱ و درد غیردوره‌ای^۲ تقسیم شده است. دو سوم از زنان درد دوره‌ای پستان و یک سوم باقی‌مانده درد غیردوره‌ای پستان را تجربه می‌کنند. ماستالژی دوره‌ای یا درد دوره‌ای پستان شامل احتقان پستان، احساس سنگینی و تندرns در پستان است، که معمولاً در طی دهه سوم و چهارم زندگی شایع است. شدت این درد دوره‌ای به‌طور معمول با شروع نیمه دوم دوره قاعدگی افزایش یافته و با شروع خونریزی تسکین پیدا می‌کند. تجربه درد معمولاً به‌صورت دوطرفه و انتشار یافته به سمت فوقانی بازوها و زیر بغل می‌باشد؛ که ممکن است درد یک پستان شدیدتر از پستان دیگر باشد. با این حال، درد دوره‌ای می‌تواند بسیار دردناک و محدودکننده فعالیتهای روزانه و حتی ارتباطات جنسی باشد و همچنین با ندولاریتی مشخص پستان‌ها همراه شود. درد غیردوره‌ای، بیشتر زنان مسن‌تر با میانگین سنی حدود ۴۵ سال را درگیر می‌کند. این درد می‌تواند از جدار قفسه سینه، خود پستان و یا نسوج خارج از پستان منشأ گیرد. درد غیردوره‌ای معمولاً دائمی و اغلب موضعی است و در زمان‌های مختلف احساس می‌شود (۲).

شیوع درد دوره‌ای پستان بین ۶۹-۴۱٪ گزارش شده است (۳). مشکلات همراه با این درد سبب بروز اضطراب و نگرانی مبتلایان از احتمال وجود سرطان

پستان می‌شود (۴). تاکنون داروهای مختلفی به منظور تسکین این درد استفاده شده‌اند که از آن جمله می‌توان به مسکن‌های خوراکی، دانازول، بروموکریپتین، تاموکسیفن و اورملوکسیفن (- Centchroman C30H35NO3) اشاره نمود. همچنین بی‌اثر بودن تجویز مکمل ویتامین E در مطالعات مختلف به اثبات رسیده است. استفاده از داروها علاوه بر هزینه‌های سنگین و با وجود عوارض جانبی شایع، اغلب چندان کارآمد نبوده است (۵). از میان داروهای ذکر شده، اورملوکسیفن با توجه به اثربخشی بهتر و عوارض کمتر، مورد توجه پزشکان قرار گرفته است (۱، ۲). این دارو جزء داروهای تعدیل‌کننده انتخابی گیرنده استروژن است که تاکنون در درمان درمان خونریزی غیرطبیعی رحم و پوکی استخوان مورد استفاده قرار گرفته است (۳). این دارو با اثر بر آندومتر رحم از لانه‌گزینی جلوگیری کرده و به‌عنوان یک روش پیشگیری از بارداری مورد استفاده قرار می‌گیرد (۴). این دارو همچنین برای درمان سرطان تخمدان، پستان و لوسمی مورد استفاده قرار گرفته است (۵، ۶).

مطالعات متعددی اثربخشی این دارو را در درمان ماستالژی به اثبات رسانده‌اند (۱، ۷، ۸). این دارو فعالیت آگونیستیک استروژن را در سیستم اسکلتی و قلبی عروقی و فعالیت آنتاگونیستی استروژن را در پستان اعمال می‌کند (۹)؛ همچنین، منجر به مهار گیرنده‌های استروژن در رحم، تخمدان و پستان‌ها و تحریک گیرنده‌های استروژن در بافت استخوان می‌شود (۱۰). این دارو با فعال کردن ۱۷ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز II به‌واسطه تبدیل استرادیول به استرون، منجر به کاهش گیرنده‌های استروژن می‌شود (۱۰).

مطالعات قبلی اثربخشی راملوکسیفن در بهبود ماستالژی را بین ۷۰-۹۵٪ برآورد کرده‌اند (۹-۱۵). اما از آنجایی که به‌صورت مروری ساده یا سیستماتیک انجام شده‌اند، کمک کمی به درک اثرات راملوکسیفن بر ماستالژی می‌کنند (۱۶-۱۸).

همچنین در مرور متون پیشین، مطالعه فراتحلیلی منتشر نشده بود که برآورد کلی از اثربخشی

¹ cyclical

² Non-cyclical

راملوکسیفن گزارش کند. بنابراین، با توجه به شیوع ماستالژی و اثرات آن بر کیفیت زندگی زنان (۱۸) و فقدان مطالعه فراتحلیل که به بررسی اثرات سودمند ارمولوکسیفن بر ماستالژی پرداخته باشد؛ مطالعه حاضر با هدف بررسی مرور سیستماتیک و متآنالیز مطالعات مرتبط با اثر داروی ارمولوکسیفن بر ماستالژی صورت گرفت.

روش کار

جهت انجام این مطالعه مروری، منابع الکترونیکی لاتین از جمله ISI Web of Science، Cochrane Library و PubMed به صورت سیستماتیک بدون محدودیت زمانی تا تاریخ ۱ ژانویه ۲۰۲۱ مورد جستجو قرار گرفتند. جهت جستجوی مقالات پژوهشی مرتبط با اثر ارمولوکسیفن بر ماستالژی از کلید واژه‌های Mastalgia یا Mastalgias یا Mastodynia یا Mastodynias یا Mammalgia یا Breast Pain و Mammalgias یا Pains Selective Estrogen Receptor Modulators یا Meta-Systematic Review و (SERM) Analysis استفاده شد.

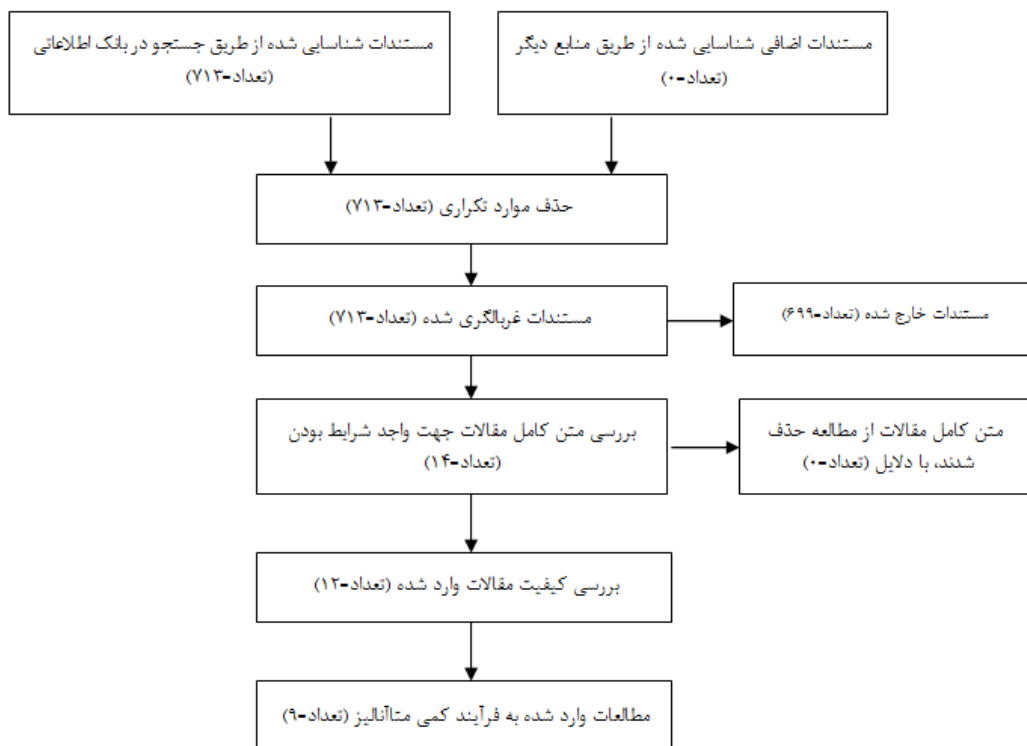
همچنین به منظور کامل بودن استراتژی جستجو، پایگاه‌های اطلاعاتی فارسی از جمله SID و

Magiran نیز مورد جستجو قرار گرفتند. با توجه به اینکه مطالعه از نوع مرور نظام‌مند بود، بر اساس دستورالعمل^۱ PRISMA انجام شد (تصویر ۱). معیارهای ورود مطالعات به این مرور نظام‌مند و متآنالیز شامل مطالعاتی از نوع کارآزمایی بالینی با یا بدون گروه کنترل به زبان انگلیسی یا فارسی که امکان دسترسی به فایل اصلی مقاله وجود داشت و جمعیت مورد مطالعه آنها زنان مبتلا به ماستالژی تحت درمان با داروی ارمولوکسیفن (Centchroman) بود. معیارهای خروج در این مطالعه شامل: خلاصه مقالات ارائه شده در کنفرانس‌ها، مقالات مروری، یادداشت‌های سردبیر، نامه‌ها، گزارش موارد و مطالعات حیوانی بود. همچنین مطالعاتی که از ترکیب داروهای گیاهی و ارمولوکسیفن یا از درمان موضعی ارمولوکسیفن استفاده کرده بودند، از مطالعه خارج شدند.

انتخاب مطالعات مرتبط

انتخاب مطالعات مرتبط توسط دو محقق به صورت مستقل در دو مرحله انجام شد. بر اساس اهداف و معیارهای مطالعه پس از غربالگری اولیه و ثانویه عنوان و چکیده مطالعات، از ۷۱۳ مقاله در نهایت ۱۲ مقاله واجد شرایط با دسترسی به متن اصلی مقاله با توجه به مشخص بودن جامعه هدف و اهداف مطالعه انتخاب شدند (تصویر ۱).

¹ Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses



شکل ۱- نحوه ورود مقالات به مطالعه

نویسنده، سال انتشار، تعداد افراد در گروه دریافت کننده راملوکسیفن، سن زنان، دوز داروی مصرفی، طول مدت درمان، ابزار ارزیابی و نتایج کلی مطالعه گزارش شدند (جدول ۱).

استخراج داده
جدول استخراج داده‌ها توسط تیم تحقیق طراحی و هر یک از مقالات این مطالعه توسط دو پژوهشگر بررسی شد. داده‌های جدول مربوط تحت عنوان: عنوان، نام

جدول ۱- مشخصات ۱۳ مطالعه وارد شده به مطالعه مرور نظامند حاضر

نویسنده / سال / رفرنس	سن افراد / تعداد افراد	دوز دارو در گروه مداخله و مدت درمان	ابزار بررسی	نتیجه‌گیری
دهار و همکاران (۲۰۱۸) (۱۵)	سن باروری / ۸۴	ارملوکسیفن به مدت ۳ ماه	سونوگرافی و پرسشنامه مقیاس دیداری درد	شدت درد به طور معنی داری در گروه ارملوکسیفن کاهش یافته بود ($p < 0.001$).
خادکا و همکاران (۲۰۱۹) (۱۹)	۲۰-۴۹ سال / ۴۲	ارملوکسیفن ۳۰ میلی گرم به مدت ۳ ماه / ۱ و ۲ و ۳ و ۶ ماه بعد درمان فالوآپ شدند.	پرسشنامه مقیاس دیداری درد	بیمارانی که به VAS کمتر از ۳ دست یافتند، در پایان ۳ ماه درمان ۵۱ نفر (۹۶/۲٪) در گروه ارملوکسیفن و ۴۹ نفر (۹۲/۵٪) در گروه تاموکسیفن بودند.
دهار و سربواستاوا (۲۰۰۷) (۱۱)	۳۵ سال / ۱۸۰	ارملوکسیفن ۳۰ میلی گرم در روزهای متناوب برای مدت ۳ ماه و پیگیری برای ۳ و ۶ ماه بعد بود.	پرسشنامه مقیاس دیداری درد	در پایان ۱۲ هفته، همه ۵۱ بیمار بدون درد بودند، اما در طی دوره پیگیری ۲ بیمار (۴٪) با درد بازگشتند که فقط با نمرات ۲ VAS و ۵ گزارش شد.
جین و همکاران (۲۰۱۵) (۱۴)	بیشتر یا مساوی ۱۸ سال / ۳۰	ارملوکسیفن ۳۰ میلی گرم و تاموکسیفن ۱۰ گرم روزانه و پیگیری برای هفته‌های ۸ و ۱۲	پرسشنامه مقیاس دیداری درد	۷۳٪ از زنان بهبودی را گزارش کردند.

و ۲۴ ماه، ۴ ماه بعد بود.				
بانسال و همکاران (۲۰۱۵) (۲۴)	۵۰-۲۰ سال / ۲۰۳	ارملوکسیفن ۳۰ میلی گرم به مدت ۳ ماه و ۱، ۲، ۳ و ۶ ماه بعد درمان فالوآپ شدند.	پرسشنامه ندولاریته و تندرست پستان	میانگین شدت درد روند کاهش را از ۵/۸ تا ۰/۸۶ نشان داد.
کومار و همکاران (۲۰۱۳) (۲۶)	۵۰-۲۰ سال / ۱۵۱	ارملوکسیفن ۳۰ میلی گرم دو بار در هفته به مدت ۳ ماه و پیگیری بعدی ۶ ماه	پرسشنامه Luck now-Cardiff	میانگین نمره درد در ارملوکسیفن به طور معنی داری کاهش یافت ($p < 0.001$).
راجسواروپ و همکاران (۲۰۱۶) (۱۰)	۳۵-۲۶ سال / ۵۱	ارملوکسیفن ۳۰ میلی گرم به مدت ۳ ماه و پیگیری هفتگی برای ۶ ماه بود.	پرسشنامه مقیاس دیداری درد	در ویزیت پنجم و ششم، ۴۶ بیمار نمره درد ۰، ۱، ۲ و ۳ نمره درد ۲ و ۴ نفر نمره درد ۶ را گزارش کردند ($p = 0.001$).
گوتالا و همکاران (۲۰۱۷) (۱۲)	۵۵-۲۱ سال / ۸۴	ارملوکسیفن ۶۰ میلی گرم ۲ بار در هفته روزهای ۱ و ۴ به مدت ۳ ماه و پیگیری ماه اول و دوم و سوم بود.	پرسشنامه مقیاس دیداری درد	۵۷/۱۴٪ در پایان یک ماه بدون درد بودند. ۸۲/۱۴٪ در پایان ماه دوم و ۹۲/۸٪ در پایان ماه سوم درد نداشتند. درد خفیف در ۴/۸٪ ادامه یافت.
نئوگی و همکاران (۲۰۱۹) (۲۳)	بیشتر یا مساوی ۲۵ سال / ۷۸	ارملوکسیفن ۳۰ میلی گرم، دانازول ۲۰۰ میلی گرم و تاموکسیفن ۲۰ میلی گرم روزانه و پیگیری به صورت هفتگی در پایان هفته اول، ۴، ۱۲ و ۲۴ بود.	پرسشنامه مقیاس دیداری درد	میانگین نمره درد در ارملوکسیفن به طور معنی داری کاهش یافت ($p < 0.001$).
شیرواستاوا و همکاران (۲۰۱۷) (۹)	۵۰-۲۰ سال / ۵۰	ارملوکسیفن ۳۰ میلی گرم روزانه و پیگیری ۳ ماه بعد بود. فالوآپ ماهانه برای ۳ ماه.	پرسشنامه مقیاس دیداری درد	۲۲ بیمار درد نداشتند. در ۲ بیمار از ۲۰ بیمار نمره مقیاس درد ۲ و در ۴ بیمار، نمره مقیاس درد ۵ و در ۳ بیمار نمره ۶ گزارش شد.
تجوانی و همکاران (۲۰۱۱) (۲۵)	سن باروری / ۸۱	رملوکسیفن ۳۰ میلی گرم یا دانازول ۱۰۰ میلی گرم در روز به مدت ۳ ماه. پس از آن بیماران در هفته های ۰، ۴، ۸، ۱۲ و ۲۴ پیگیری شدند.	پرسشنامه مقیاس دیداری درد	در هفته ۱۲ در ۸۹/۷٪ درد کم شد و نمره VAS کمتر یا مساوی ۳ برای آنها ثبت شد ($p < 0.001$).
راتی و همکاران (۲۰۱۶) (۲۷)	۵۰-۱۸ سال / ۱۰۰	ارملوکسیفن ۳۰ میلی گرم روزانه برای ۱۲ هفته و پیگیری ۱۲ هفته بعد بود.	پرسشنامه مقیاس دیداری درد	پاسخ به درمان در هفته ۱۲ ۸۸٪ و در پایان هفته ۸۵/۲۴٪ بود.

بررسی کیفیت مطالعات

کیفیت مطالعات با استفاده از مقیاس جداد (Jadad) تعدیل شده (۲۰) مورد نقد و بررسی قرار گرفت. در این مقیاس ۳ معیار تصادفی سازی، کورسازی و گزارش

موارد حذف شده یا از دست رفته برای هریک مقالات امتیازدهی می گردد. نمره کل این مقیاس بین ۳ تا ۵ نمره است (جدول ۲).

جدول ۲- جدول ارزیابی کیفیت ۱۳ مطالعه وارد شده در متآنالیز

نمونه	کورسازی			تصادفی سازی			نویسنده/ سال/ رفرنس
	گزارش تمام بیماران	روش مناسب	روش نامناسب	روش نامناسب	روش مناسب	اشاره به تصادفی سازی	
+	-	-	-	-	-	-	دهار و همکاران (۲۰۱۸) (۱۵)
+	-	-	-	?	?	+	خادکا و همکاران (۲۰۱۹) (۱۳)
+	-	-	-	-	-	-	دهار و سربو استاوا (۲۰۰۷) (۱۱)
+	?	?	?	-	+	+	جین و همکاران (۲۰۱۵) (۱۴)
+	-	-	-	-	-	-	بانسال و همکاران (۲۰۱۵) (۲۴)
+	?	?	?	-	+	+	کومار و همکاران (۲۰۱۳) (۲۶)
+	-	-	-	-	-	-	گوتالا و همکاران (۲۰۱۷) (۱۲)
+	-	-	-	-	-	-	راجسواروپ و همکاران (۲۰۱۶) (۱۰)
+	-	-	-	-	-	-	نئوگی و همکاران (۲۰۱۹) (۲۳)
+	-	-	-	-	-	-	شیرواستاوا و همکاران (۲۰۱۷) (۹)
+	-	-	-	?	?	?	بانسال و همکاران (۲۰۱۵) (۲۴)
+	-	-	-	-	-	-	راتی و همکاران (۲۰۱۶) (۲۷)
+	-	+	+	-	+	+	تجویانی و همکاران (۲۰۱۱) (۲۵)

یافته‌ها

نتایج متآنالیز اورملوکسیفن:

۱۳ مطالعه به مقایسه قبل و بعد تأثیر اورملوکسیفن پرداخته بودند که یافته‌های ۱۱ مطالعه به صوت درصد بهبودی و یافته‌های ۲ مطالعه به صورت میانگین گزارش شده بود. در مطالعه حاضر، یافته ۱۱ مطالعه در یک متآنالیز ترکیب شدند که نتایج آزمون Q، نشان‌دهنده ناهمگنی بین مطالعات در حد متوسط و معنی‌دار بود ($I^2=51\%$ ، $p=0.03$). همچنین داده‌ها با استفاده از روش متآنالیز و مدل اثرات تصادفی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. نتایج حاصل از این مدل در شرایط ناهمگنی قابلیت تعمیم یافته‌های دو مطالعه را به صورت میانگین گزارش کرد.

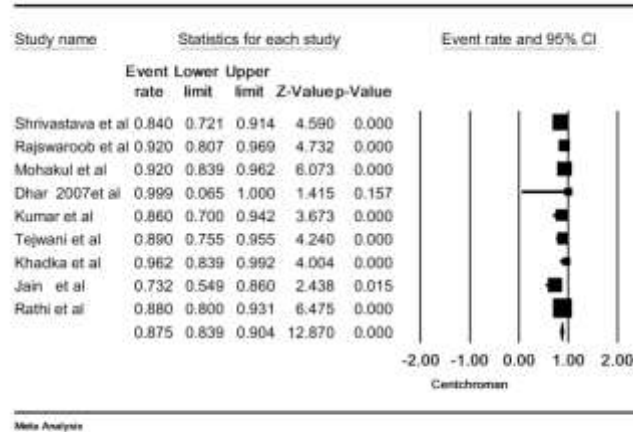
بر اساس یافته‌های متآنالیز، اختلاف درصد قبل و بعد از درمان با اورملوکسیفن معنی‌دار بود ($p<0.001$) و اورملوکسیفن سبب بهبودی ۸۸ درصدی تسکین درد پستان شده بود (CI: ۰/۸۰-۰/۹۰؛ ۰/۸۶).

نتیجه آزمون Q نشان‌دهنده ناهمگنی بین مطالعات در حد متوسط و معنی‌دار بود ($I^2=58\%$ ، $p=0.007$). همچنین بر اساس نتایج آزمون Begg، تورش انتشار قابل ملاحظه‌ای وجود نداشت ($p=0.18$ ، $\beta=1/48$)، اما به دلیل ناهمگونی بین مطالعات، حساسیت آنالیز انجام

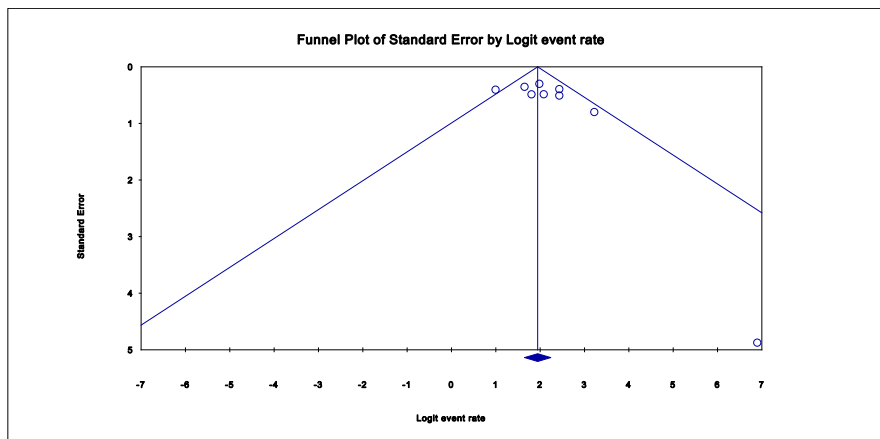
آنالیز آماری: به منظور تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار فرا تحلیل (Comprehensive Meta-Analysis) و جهت بررسی هتروژنیته از شاخص I^2 و Q-test استفاده شد. بر اساس نتایج پیشنهادی هیگینز و همکاران (۲۰۰۲) (۲۱) ارزش کمتر از ۲۵٪ نشان‌دهنده هتروژنیته پایین، ۲۵-۷۵٪ نشان‌دهنده هتروژنیته متوسط و بالای ۷۵٪ نشان‌دهنده هتروژنیته زیاد در نظر گرفته شده است. بر اساس نتایج هتروژنیته از مدل اثر تصادفی یا ثابت برای برآورد اندازه اثر آموزش‌های مذهبی با فاصله اطمینان ۹۵٪ در نمودار انباشت (forest plots) استفاده شد که در این نمودار اندازه از آنجایی که تعداد مقالات کمتر از ۱۰ مقاله است، تورش انتشار کاربردی ندارد و نمودار آن رسم نمی‌شود (۲۱). در نهایت جهت نشان دادن نتایج فراتحلیل از نمودار انباشت (Forest plot) استفاده شد که در آن اندازه مربع نشان‌دهنده تعداد نمونه در هر مطالعه و خطوط رسم شده دوطرف نشان‌دهنده فاصله اطمینان ۹۵٪ برای اندازه اثر هر مطالعه می‌باشد.

شد و اثرات تک تک مطالعات بر برآورد کلی ارزیابی گردید. مطالعه دهر و همکاران (۲۰۱۸) تأثیر قابل ملاحظه‌ای بر ناهمگونی متآنالیز داشت. پس از حذف این مطالعه

ناهمگونی به سطح غیرمعنی‌دار رسید ($I^2=۰.۳۳$)، $p=۰.۱۴$ و برآورد کلی به صورت جزئی تغییر کرد ($CI: ۰.۸۳-۰.۹۰$; 0.۸۷).



تصویر ۲- اندازه اثر بر آورده شده درصدها به صورت منفرد و کلی با فاصله اطمینان ۹۵٪ برای مطالعات بررسی کننده اثر مقایسه قبل و بعد از مصرف ارمولوکسیفن را نشان می‌دهد.



نمودار ۲- تورش انتشار داده‌ها

مطالعه بانسال و همکاران (۲۰۱۵)، با مصرف روزانه ۳۰ میلی‌گرم اورملوکسیفن خوراکی به‌طور متناوب به مدت ۳ ماه در بیماران مبتلا به ماستالژی و بیماری فیبروسیستیک پستان (بدون سرطان)، کاهش درد به صورت روند کاهشی از ۵/۸ تا ۰/۸۶ مشاهده شد ($p<۰.۰۰۱$) (۲۳).

همچنین یافته‌های دو مطالعه بانسال و نتوگی به صورت میانگین گزارش شده بود که نشان‌دهنده اثربخشی معنی‌دار داروی اورملوکسیفن بودند و قابل ترکیب شدن با یافته‌های ۹ مقاله دیگر که به صورت درصد گزارش شده بودند، در متآنالیز مشاهده نشد (۹-۱۳، ۲۷-۲۳). در مطالعه نتوگی و همکاران (۲۰۱۹)، شدت ماستالژی به‌طور معنی‌داری ($p<۰.۰۰۱$) کاهش نشان داد و از نمره ۸ به ۱ رسید (۲۲). در

بحث

یافته‌های مطالعه حاضر که اولین مطالعه مروری است که به بررسی تأثیر اثربخشی اورملوکسیفن بر تسکین ماستالژی پرداخته است، نشان داد اورملوکسیفن می‌تواند باعث بهبودی ۸۸ درصدی تسکین درد پستان شود.

اورملوکسیفن یک تعدیل‌کننده گیرنده‌های انتخابی استروژن غیراستروئیدی نسل سوم (SERM) است که اثرات آنتی‌استروژنی بر روی رحم و پستان و اثرات استروژنی بر روی واژن، استخوان‌ها سیستم‌های سیستم اعصاب محیطی) و سیستم اعصاب مرکزی دارد. اورملوکسیفن دارای فعالیت‌های استروژنیک ضعیف و فعالیت قوی آنتی‌استروژنی است، اما فعالیت پروژسترونی، آندروژنیک و ضدآندروژنیک ندارد (۱۲).

اورملوکسیفن در مقایسه با سایر گیرنده‌های انتخابی استروژن دارای مزیت سریع برگشت باروری پس از قطع مصرف است و تاکنون اثر تراژوژنیک از مصرف آن مشاهده نشده است (۱۲). اورملوکسیفن به‌صورت خوراکی به‌خوبی جذب می‌شود و تنها یک دوز منفرد ۳۰ میلی‌گرم با حداکثر غلظت سرمی (۷۸-۳۰ نانوگرم در میلی‌لیتر در مدت ۳-۸ ساعت) از آن نشان داده شده است. این دارو در مادران شیرده به‌صورت خوراکی به‌خوبی جذب می‌شود که با حداکثر غلظت سرمی ۷۹-۵۰ نانوگرم در میلی‌لیتر در ۶ ساعت قابل شناسایی بوده است؛ اورملوکسیفن با قیمت مناسب و به آسانی در دسترس است (۲۴).

سه مطالعه به مقایسه اثربخشی اورملوکسیفن با دانازول پرداخته بودند. نتایج مطالعه کومار و همکار (۲۰۱۷)، پس از گذشت هفته اول و هفته چهارم درمان با دانازول (۲۸٪ و ۵۲٪) نسبت به اورملوکسیفن (۱۳٪ و ۴۳٪) در تسکین ماستالژی اثربخش‌تر گزارش شد، اما در دوره درمان ۱۲ هفته‌ای، اورملوکسیفن (۸۶٪) در تسکین ماستالژی نسبت به دانازول (۷۱٪) اثربخشی نشان داد (۲۵). نتایج مطالعه تجوانی و همکاران (۲۰۱۱)، نشان داد که ۸۹/۷٪ زنان در گروه دریافت‌کننده داروی اورملوکسیفن نمره درد در به‌طور قابل ملاحظه نسبت به دانازول کاهش معنی‌داری نشان داد (۲۴). یافته‌های مطالعه نتوگی و همکاران (۲۰۱۹) در

چهار گروه درمانی اورملوکسیفن، دانازول، تاموکسیفن و دارونما، اثربخشی مشابهی از اورملوکسیفن و دانازول با سطح معنی‌داری در تسکین ماستالژی مشاهده شد ($p=0/10$) (۲۲).

در مطالعه جاین و همکاران (۲۰۱۵)، بیماران تحت درمان با اورملوکسیفن و تاموکسیفن کاهش درد پستان را به‌صورت تدریجی ذکر کردند و تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. با این حال درمان با اورملوکسیفن با عوارضی از قبیل سرگیجه، بی‌نظمی قاعدگی و کیست تخمدان همراه بود (۱۴). یافته‌های مطالعه راتی و همکاران (۲۰۱۶)، اثر قابل توجهی از اورملوکسیفن بر ماستالژی با حداقل عوارض جانبی نشان داد. میانگین درد در طی ویزیت‌های پی‌درپی (۱، ۴، ۱۲ و ۲۴ هفته‌ای) به‌طور قابل توجهی کاهش یافته بود. مدت زمان درد در طول زمان به‌طور قابل ملاحظه‌ای در مقایسه با قبل از درمان کاهش نشان داد ($p=0/001$). به‌طور کلی میزان پاسخ به درمان در پایان ۱۲ هفته ۸۸٪ و در پایان ۲۴ هفته ۸۵٪ گزارش شد. اورملوکسیفن با کاهش درد سریع‌تر در بیماران مبتلا به ماستالژی دوره‌ای همراه بود و بهبودی کامل در ۶۶٪ از بیماران مبتلا به ماستالژی غیردوره‌ای در پایان هفته اول درمان مشاهده شد ($p=0/001$), این بهبودی تا ۲۴ هفته ادامه داشت (۲۶).

مطالعه تجوانی و همکاران (۲۰۱۱)، تأثیر بهتری از درمان ماستالژی با اورملوکسیفن نسبت به درمان با دانازول نشان داد؛ با این حال خونریزی نامنظم در هر دو گروه، جزء عوارض جانبی بود. یافته‌های این مطالعه با توجه به هزینه و عوارض جانبی بیشتر دانازول، استفاده از اورملوکسیفن و تاموکسیفن را در درمان ماستالژی به‌عنوان داروی انتخابی پیشنهاد کرد. در حال حاضر دانازول به‌دلیل چندین عارضه جانبی معمولاً در بیشتر کلینیک‌های پستان استفاده نمی‌شود و به‌عنوان داروی خط دوم برای ماستالژی محفوظ است (۲۴).

از آنجایی که ماستالژی خفیف دوره‌ای را می‌توان با اطمینان و تغییر سبک زندگی درمان کرد، اما ماستالژی متوسط تا شدید معمولاً نیاز به درمان دارویی

دارد؛ ارملوکسیفن، تاموکسیفن و دانازول، داروهای مؤثر در تسکین ماستالژی هستند. بر اساس نتایج مطالعات به نظر می‌رسد که دانازول نسبت به تاموکسیفن و ارملوکسیفن کارایی کمتری در برابر تسکین درد دارد (۲۲). از طرفی گرگرفتگی، خشکی واژن، کاهش میل جنسی، تغییرات خلقی، حالت تهوع و به‌ندرت احتباس مایعات ممکن است در مصرف تاموکسیفن به‌وجود آید. در مقایسه اثرات تاموکسیفن و ارملوکسیفن، هیچ گزارشی از کارسینوم آندومتر یا عوارض جانبی ترومبوآمبولیک و موارد مصرف طولانی‌مدت ارملوکسیفن در مقایسه با تاموکسیفن گزارش نشده است؛ البته با توجه به هزینه کمتر و اثرگذاری بهتر، داروی ارملوکسیفن به تاموکسیفن ترجیح داده می‌شود (۲۴).

تاکنون بر اساس یافته‌های مطالعات، علت اصلی بروز ماستالژی کاملاً مشخص نیست. عوامل روانی، اختلالات خلقی، تغذیه‌ای، افزایش حساسیت گیرنده‌ها و احتباس آب در بدن، از عوامل ماستالژی محسوب می‌شوند. همچنین عملکرد ناکافی جسم زرد، با کاهش تولید پروژسترون یا فزونی تولید استروژن بیش از حد در مقایسه با پروژسترون ممکن است در ایجاد ماستالژی نقش داشته باشد. به‌نظر می‌رسد که درد پستان با سیکل‌های قاعدگی نامنظم تشدید می‌گردد، همچنین این درد در مواقعی که هورمون‌های تخمدانی آگروژن تجویز می‌گردد، بیشتر مشاهده می‌شود و علاوه بر این تغییرات فیبروکیستیک نیز ممکن است موجب درد پستان گردد (۲۷، ۲۸). ماستالژی دوره‌ای در حدود سن ۳۰ سالگی بروز می‌کند، در حالی که شروع ماستالژی غیردوره‌ای به‌طور متوسط در سن ۴۱ سالگی است. این واقعیت که ماستالژی دوره‌ای در ارتباط با تغییرات هورمونی مانند زمان رسیدن به یائسگی و در دوران بارداری و شیردهی بهبود پیدا می‌کند، می‌تواند مطرح‌کننده دلیل تغییرات هورمونی برای ماستالژی باشد (۲۹).

در مطالعه گروئن و همکاران (۲۰۱۷) بیماران مبتلا به ماستالژی دوره‌ای و غیردوره‌ای با درد مداوم یا تدریجی با تعدیل‌کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن مانند

تاموکسیفن و ارملوکسیفن (برای درد غیرچرخه‌ای) درمان شدند (۳۰). یافته‌های مطالعه خادکا و همکاران (۲۰۱۹) در ۱۰۶ زن مبتلا به ماستالژی دوره‌ای و غیردوره‌ای به‌صورت تصادفی در سه گروه تاموکسیفن و ارملوکسیفن و دارونما، ۹۶/۲٪ از بیماران گروه ارملوکسیفن و ۹۲/۵٪ از بیماران گروه تاموکسیفن در پایان ماه سوم پاسخ به درمان را نشان دادند (کاهش شدت درد نمره ۳ از نمره ۱۰). اگرچه زنان در هر دو گروه از تسکین درد قابل توجهی برخوردار بودند، با این وجود، داروی ارملوکسیفن در تسکین درد پستان از تاموکسیفن اثربخش‌تر بود ($p < 0.001$). همچنین این دو دارو از نظر هزینه اثربخشی مقایسه شدند که تسکین ماستالژی در گروه ارملوکسیفن ۳۹۳ روپیه نپال و در گروه تاموکسیفن ۳۱۱/۵ روپیه نپال هزینه داشت؛ در مجموع، مصرف ارملوکسیفن پیشنهاد شد (۱۳).

یافته‌های مطالعه مروری نظام‌مند قصای عبداللهی و همکاران (۲۰۱۹) در بررسی اثر راملوکسیفن بر ماستالژی حاکی از شواهد ناکافی جهت ارزیابی اثرات این دارو بود، لذا جهت بررسی بیشتر تأثیر داروی ارملوکسیفن بر ماستالژی توصیه گردید که در آینده مطالعات بیشتری از نوع کارآزمایی بالینی در این زمینه طراحی شوند (۱۸). یافته‌های مرور سیستماتیک حفیظ و همکاران (۲۰۱۸) نیز داروی ارملوکسیفن را از بین گیرنده‌های انتخابی استروژن، انتخاب بهتری معرفی کردند. البته مجوز تجویز ارملوکسیفن در انگلستان هنوز تأیید نشده است (۱۶).

محدودیت مطالعه و پیشنهادات برای مطالعات آینده

از جمله محدودیت اصلی این مطالعه، سطح ناهمگونی متوسط بود. این ناهمگونی می‌تواند مربوط به طول درمان و دوز متفاوت دارو در درمان ماستالژی باشد. در این مطالعه، به‌دلیل معدود بودن تعداد مطالعات انجام شده در این زمینه، امکان بررسی (ماستالژی دوره‌ای و غیر دوره‌ای) در این متاآنالیز ممکن نبود. همچنین، با وجود کاهش تعداد مطالعات وارد شده در هر زیرگروه، قدرت آماری مطالعه کاهش می‌یابد. اگرچه جستجوی

نتیجه گیری

ماستالژی خفیف دوره‌ای را می‌توان با اطمینان از انجام اقدامات اصلاح و بهبود شیوه زندگی درمان کرد، اما ماستالژی متوسط تا شدید معمولاً نیاز به درمان دارویی دارد. بر اساس یافته‌های مطالعات، داروی ارملوکسیفن در تسکین درد پستان اثربخش گزارش شده است. البته یافته‌های مطالعات این متآنالیز به دلیل ناهمگونی بالای بین مطالعات، حجم نمونه کوچک و تعداد کم آنها باید با احتیاط تفسیر گردد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی کرمان که شرایط این تحقیق را فراهم نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود. این پژوهش بدون هرگونه وابستگی به مؤسسات دولتی و خصوصی انجام گرفته است.

تعارض منافع: هیچ‌گونه تعارض منافی بین

نویسندگان مقاله وجود نداشت.

جامعی در منابع اطلاعاتی مرتبط انجام شد؛ اما به‌رغم ارسال ایمیل به یکی از نویسندگان، یک مقاله دریافت نشد. محدودیت‌های دیگر شامل عدم ورود مقالات خارجی به زبان غیرانگلیسی بود.

محدودیت‌های مطالعه حاضر عبارت از فقدان یا گزارش نامناسب توالی تخصیص تصادفی، فقدان یا گزارش نامناسب کورسازی، فقدان آنالیز، تمایل به درمان و ریزش زیاد مشارکت‌کنندگان بود. بنابراین، پیشنهاد می‌شود مطالعات آینده بر اساس کانسورت کارآزمایی‌های بالینی طراحی و گزارش گردند و داده‌های مطالعات به‌صورت میانگین و انحراف معیار قبل و بعد از مداخله دارویی گزارش شوند. همچنین پیامد درد بیماران مبتلا به ماستالژی می‌بایست توسط ابزارهای پایا و معتبری مانند مقیاس دیداری درد (VAS) یا چارت روزانه درد یا استفاده همزمان از این دو ابزار اندازه‌گیری شود (۱۸). هیچ یک از مطالعات به بررسی هزینه اثربخشی نپرداخته بودند، لذا پیشنهاد می‌شود مطالعات آینده به‌صورت طرح‌های هزینه اثربخشی طراحی شود.

منابع

- Mirghafourvand M, Ahmadpour P, Rahi P, Salehiniya H. Relationship between depression and anxiety with the severity and length of cyclic mastalgia in women. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2016; 18(179):1-7.
- Aminimoghadam Z. Mastalgia. *EBNESINA* 2006; 9(1):26-31.
- Fakhravar S, Bahrami N, Olfati F. Effect of individual counseling on pain quality in the women with cyclic mastalgia: a clinical trial. *Journal of Inflammatory Disease* 2018; 22(4):22-30.
- Sharami SH, Sobhani AR, Asgharnia M, Shabaani M. Prevalence of Cyclic Mastalgia and It's Relation With Age, Marriage and Employment Outside the House. *Journal Of Guilan University of Medical Sciences* 2000; 9(33):111-6.
- Ahmadinezhad M, Delfan B, Tarahi M, Pouria A, Hashemi SM, Taheri TM, et al. Comparison of Efficacy of Local Piroxicam and Diclofenac in Benign Mastalgia; 2007.
- Singh MM. Centchroman, a selective estrogen receptor modulator, as a contraceptive and for the management of hormone-related clinical disorders. *Medicinal research reviews* 2001; 21(4):302-47.
- Kamboj VP, Ray S, Anand N. Centchroman a safe reversible postcoital contraceptive with curative and prophylactic activity in many disorders. *Frontiers in Bioscience* 2018; 10:1-14.
- Lal J. Clinical pharmacokinetics and interaction of centchroman—a mini review. *Contraception*. 2010; 81(4):275-80.
- Shrivastava A. Efficacy and Safety of Ormeloxifene in Regression of Mastalgia Associated with Fibrocystic Disease of Breast. *Int J Sci Res* 2017;6(8):1-2
- Rajswaroob U, Kannan R, Kannan NS, Tirouaroul T. Effectiveness of centchroman on regression of fibroadenosis and mastalgia. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 2016; 10(10):PC10.
- Dhar A, Srivastava A. Role of centchroman in regression of mastalgia and fibroadenoma. *World journal of surgery* 2007; 31(6):1180-6.
- Mohakul SK, Guttala S, Tiru P. Role of ormeloxifene (centchroman) in benign mastalgia of diverse origin. *Women's Health Gynecol* 2017; 3:1-8.
- Khadka S, Adhikary S, Rajbanshi S, Khaniya S, Agrawal CS, Niraula S, et al. Effective regression of mastalgia with centchroman and tamoxifen: a randomised comparison. *Indian Journal of Surgery* 2019; 81(3):271-6.

14. Jain BK, Bansal A, Choudhary D, Garg PK, Mohanty D. Centchroman vs tamoxifen for regression of mastalgia: a randomized controlled trial. *International Journal of Surgery* 2015; 15:11-16.
15. Dhar D, Anand S, Sarkar D, kumar Paira S, Mukherjee R. A comparative study of Centchroman vs tamoxifen in the management of mastalgia and fibroadenoma. *Int J Sci Res* 2018.
16. Hafiz SP, Barnes NL, Kirwan CC. Clinical management of idiopathic mastalgia: a systematic review. *Journal of primary health care* 2018; 10(4):312-23.
17. Kataria K, Dhar A, Srivastava A, Kumar S, Goyal A. A systematic review of current understanding and management of mastalgia. *Indian Journal of Surgery* 2014; 76(3):217-22.
18. Ghassab-Abdollahi N, Mirghafourvand M, Osouli Tabrizi S. The effect of centchroman on mastalgia: a systematic review. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* 2019; 24(1):71-9.
19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS* 2009; 6(7):2-9.
20. Kumar S, Rai R, Agarwal GG, Dwivedi V, Kumar S, Das V. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ormeloxifene in breast pain and nodularity. *Natl Med J India* 2013; 26(2):69-74.
21. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. *Controlled clinical trials* 1996; 17(1):1-12.
22. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in medicine* 2002; 21(11):1539-58.
23. Neogi P, Manwatkar S, Singh SK, Kola A, Imran Q, Katyayan I, et al. A comparative study of Centchroman, Tamoxifen and Danazol in management of cyclical mastalgia. *International Surgery Journal* 2019; 6(2):365-8.
24. Bansal V, Bansal A, Bansal AK. Efficacy of Sevista (Ormeloxifene) in treatment of mastalgia and fibrocystic breast disease. *Int J Reprod Contracept Obstetr Gynecology* 2015; 4(4):1057-60.
25. Tejwani PL, Srivastava A, Nerkar H, Dhar A, Hari S, Thulkar S, et al. Centchroman regresses mastalgia: a randomized comparison with danazol. *Indian Journal of Surgery* 2011; 73(3):199-205.
26. Kumar VK, Hasan A. Observation on role of centchroman versus danazol in treatment of benign breast disorder. *Int J Sci Res* 2017; 6:683-5.
27. Rathi J, Chawla I, Singh K, Chawla A. Centchroman as First-line Treatment for Mastalgia: Results of an Open-label, Single-arm Trial. *The breast journal* 2016; 22(4):407-12.
28. Kontostolis E, Stefanidis K, Navrozoglou I, Lolis D. Comparison of tamoxifen with danazol for treatment of cyclical mastalgia. *Gynecological Endocrinology* 1997; 11(6):393-7.
29. Samami M, Bahmani N, Alae M, Honar BN. Determining the effect of mood disorders treatment as a nonsurgical approach in the elimination of mastalgia in women with breast pain 2020; 2(3):11-20.
30. Stachs A, Stubert J, Reimer T, Hartmann S. Benign breast disease in women. *Deutsches Ärzteblatt International* 2019; 116(33-34):565.
31. Groen JW, Grosfeld S, Bramer WM, Ernst MF, Mullender MM. Cyclic and non-cyclic breast-pain: A systematic review on pain reduction, side effects, and quality of life for various treatments. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2017; 219:74-93.