

تحریک تخمک‌گذاری: کلومیفن سیترات یا لتروزول

دکتر زهرا حیدر*

چکیده :

زمینه و هدف: اختلالات تخمک‌گذاری مسئول ۴۰٪ موارد نازایی با علت female بوده و سازمان جهانی بهداشت این اختلالات را به سه گروه عمده تقسیم می‌نماید شایع‌ترین فرم گروه WHO II بوده که بیماران PCOS را شامل می‌شود. شایع‌ترین، ارزان‌ترین و در دسترس‌ترین داروهای محرک تخمک‌گذاری کلومیفن و لتروزول می‌باشد. آنچه که باید قبل از شروع درمان مورد توجه قرار گیرد. بررسی semen analysis، باز بودن حداقل یک لوله در HSG و نرمال بودن PRL, TSH در بیماری است که کاندید استفاده از این داروها می‌شود. علاوه بر این پزشک باید به طور کامل از مکانیزم اثر، مقدار موثر، عوارض جانبی و طول دوره درمان با این داروها آگاهی داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: کلومیفن سیترات، لتروزول، نازایی با عامل زنانه.

زمینه و هدف

انتخاب دارویی در درمان اختلالات تخمک‌گذاری می‌باشد. این دارو یک ترکیب غیر استروئیدی با ساختمانی مشابه استروژن می‌باشد که با مهار رسپتورهای استروژن در هیپوتالاموس باعث تحریک ترشح FSH می‌شود علاوه بر آن آثار آنتی‌استروژنی آن روی آندومتر و آندوسرویکس نیز رخ می‌دهد که منجر به نازک شدن آندومتر و بروز نقص فاز لوتئال می‌شود به دلیل همین آثار مختلف احتمال بروز اولاسیون در مصرف کلومیفن ۸۰-۷۰٪ ولی میزان بارداری ۴۰-۳۰٪ می‌باشد. احتمال بروز چندقلویی و OHSS در مصرف کلومیفن ناچیز می‌باشد.^{۱و۳}

FDA مصرف کلومیفن را با دوز ۵۰ یا ۱۰۰mg برای پنج روز در هر سیکل تأیید کرده است دارو از روز ۷-۳ سیکل برای پنج روز تجویز می‌شود. ماگزیمم دوز مصرف دارو ۲۵۰ میلی‌گرم در روز ولی در صورتی که با دوز ۱۵۰mg اوولاسیون رخ ندهد.

ASRM توصیه به عدم افزایش دوز و تغییر نوع دارو می‌کند. اگر پس از سه سیکل درمان بارداری رخ نداد بهتر است بررسی مجدد صورت گرفته semen analysis, FSH, PRL, TSH و DHAS اندازه‌گیری شود. در صورت بالا بودن سطح FSH اختلال شدید سیمن و یا سن بالاتر از ۳۷ سال بهتر است از درمان‌های پیشرفته کمک باروری استفاده شود.^۴ ۲۵-۲۰٪ افراد به کلومیفن مقاومند و با مصرف کلومیفن اولاسیون در آن‌ها رخ

در تقسیم‌بندی دلایل نازایی، عامل مربوط به فاکتور اولاسیون ۴۰٪ موارد را شامل می‌شود. سازمان جهانی بهداشت اختلالات تخمک‌گذاری را به سه دسته تقسیم می‌نماید در کلاس I سطوح پایین LH, FSH (هیپوگنادوتروپیک هیپوگنادیزم). در گروه II سطوح نرمال گنادوتروپ‌ها و در گروه سه سطوح بالای این هورمون‌ها را داریم شایع‌ترین بیماری در گروه II سندرم تخمدان پلی‌کیستیک PCO بوده و شایع‌ترین داروهای که در درمان گروه II اختلالات تخمک‌گذاری کاربرد دارند کلومیفن سیترات و لتروزول می‌باشند.^۲

تحریک تخمک‌گذاری درمان اصلی برای اختلالات تخمک‌گذاری بوده، در موارد نازایی بدون توجیه، اختلال فاکتور مردانه ضعیف، اختلال Coitus و آندومتريوز ضعیف تحریک تخمک‌گذاری به همراه Intra Uterine Insemination (IUI) درمانی موثر بوده تعداد اووسیت‌ها و نیز تعداد اسپرم‌های متحرک را افزایش داده و فاکتور سرویکال را نیز برطرف می‌کند.^۲

کلومیفن سیترات دارویی است که در فرم قرص ۵۰mg در دسترس بوده به دلیل مصرف خوراکی، دسترسی آسان و قیمت ارزان و عوارض جانبی کم برای بیش‌تر از چهاردهه اولین

افزایش سطح استروژن تولید FSH کاهش یافته و رشد مونوفولیگولر رخ می‌دهد.^{۱۹،۲۰} در مقایسه با کلومیفن سطح استرادیول قبل از اولاسیون پایین‌تر، ضخامت آندومتر بیش‌تر و چندقلویی کم‌تر است.^{۵۶}

در مورد میزان بارداری نتایج متفاوت است در برخی بررسی‌ها میزان بارداری در مصرف لتروزول بالاتر بوده^{۷،۵۶} و در برخی دیگر میزان بارداری یکسان گزارش شده است.^{۱۱،۱۹}

با مصرف لتروزول به دلیل مهار تبدیل آندروژن به استروژن تجمع موقت آندروژن‌ها در داخل تخمدان باعث افزایش حساسیت فولیکول به FSH و تسریع رشد فولیکول می‌شود.^{۲۳}

این دارو جذب خوراکی داشته نیمه عمر آن ۴۵ ساعت بوده و دفع کبدی دارد عوارض جانبی آن ناچیز و شامل گرگرفتگی، تهوع، استفراغ، سردرد، درد پشت و کرامپ اندام است که البته این عوارض در مصرف کوتاه‌مدت و در خانم‌های جوان گزارش نشده‌اند.^{۲۵}

دز ایده‌آل و طول مصرف هنوز به خوبی مشخص نیست در یک بررسی RCT دوزهای ۲/۵ و ۵ و ۷ میلی‌گرم در روز از روز ۳ تا ۷ سیکل (۵ روز) تجویز شد و تأثیر دوز ۵mg/d بیش‌تر از ۲/۵ و مشابه ۷mg/d بوده است. در مطالعه دیگر تأثیر هر سه دوز مشابه بوده است. در بررسی دیگری تجویز دوز ۲/۵mg ده روز با دوز ۵mg/d پنج روز در افراد PCO مقاوم به درمان منجر به بارداری بیش‌تر شده است.^۳ به نظر می‌رسد در رژیم تجویز طولانی لتروزول سطح FSH به مدت بیش‌تری بالا مانده و رشد مولتی‌فولیگولر رخ می‌دهد در این رژیم ضخامت آندومتر نیز بالاتر است.^۳

در یک بررسی جدیدتر استفاده از دوز بالای لتروزول به میزان ۲۰mg در روز سه سیکل در مقایسه با تجویز ۵mg در روزهای ۳-۷ سطح استرادیول، ضخامت آندومتر و میزان بارداری مشابه را باعث شده است با این تفاوت که در رژیم ۲۰mg اثر درمانی حدود پنج روز باقی‌مانده و تا روز ۱۳ اثر آن به طور کامل پاک می‌شود و در زمان لانه‌گزینی نمی‌تواند باعث اثر تراژون شود.^۲

در برخی موارد لتروزول انتخاب بهتری است از جمله در بیماران PCO مقاوم به درمان تأثیر آن بیش‌تر است.^۷ در افرادی که در مصرف کلومیفن آندومتر نازک‌تر از ۵mm دارند داروی موثری است^۲ به طور کلی در زنانی که استرادیول پایه بالاتری دارند مصرف آن مفیدتر از کلومیفن می‌باشد.^۷

در بیماران با سابقه کانسر پستان که اجازه بارداری دارند به دلیل سطح استرادیول پایین‌تر انتخاب اول است.^۲ در چند

نمی‌دهد. در چنین مواقعی برخی گروه‌ها توصیه به استفاده از گونادوتروپین به تنهایی یا همراه با کلومیفن و یا جراحی لاپاراسکوپیک تخمدان می‌نمایند اما برخی مکاتب توصیه می‌کنند بهتر است ابتدا از روش‌های آسانتر و ارزان‌تر استفاده شود. یکی از این درمان‌ها توصیه به کاهش وزن است در افراد PCO به خصوص با BMI < ۲۷ مقاومت به انسولین شایع بوده و کاهش وزن حتی در حد ۱۰-۵٪ می‌تواند باعث برگشت تخمک‌گذاری شود. در افراد PCO در صورتی که همراه با مقاومت به انسولین باشد افزودن متفورمین باعث بهبود پاسخ‌دهی به کلومیفن شود.

در صورتی که آزمایشات $2\text{mcg/l} < \text{DHEAS}$ باشد افزودن دگزامتازون 2mg/day از روز ۵ تا ۱۴ سیکل همراه با کلومیفن می‌تواند میزان بارداری را افزایش دهد.^{۲۷}

عوارض کلومیفن مدتهاست مورد بحث و اختلاف نظر بوده است و به دلیل عدم امکان انجام تحقیقات RCT و نیز وجود عوامل مداخله‌گر فراوان از جمله نولی‌پاریتی و عدم اولاسیون در بیماران نابارور که خود فاکتور خطر جهت کانسر تخمدان می‌باشد امکان اظهار نظر قطعی وجود ندارد به طور کلی به نظر می‌رسد رابطه‌ای بین مصرف کلومیفن و کانسر پستان و احتمالاً تخمدان وجود نداشته باشد مواردی از کانسر تخمدان نیز که گزارش شده سابقه مصرف بیش از ۱۲ دوره کلومیفن را ذکر می‌کردند. به طور کلی باتوجه به این که در تمام بررسی‌ها عملاً میزان باروری پس از مصرف شش دوره کلومیفن افزایش چندانی نمی‌یابد. لذا توصیه می‌شود در کل دوره زندگی کم‌تر از ۱۲ دوره کلومیفن مصرف شود.^۸

مقاومت به کلومیفن همراه با عوارض جانبی نظیر ایجاد رشد مولتی‌فولیگولار و تشکیل کیست و کاهش ضخامت آندومتر باعث شده که به دنبال داروی جانشین باشند. گونادوتروپین‌ها در این موارد بهترین انتخاب هستند اما به دلیل هزینه بالا و نیز خطر OHSS و چندقلویی انتخاب این داروها در مرحله آخر انجام می‌شود.^{۱۹}

لتروزول از گروه مهارکننده‌های آروماتاز بوده از سال‌ها قبل در درمان سرطان پستان در دوره منوپوز کاربرد داشته و از سال ۲۰۰۰ به عنوان خط دوم درمان جهت تحریک تخمک‌گذاری به خصوص در افراد مقاوم به کلومیفن به کار می‌رود. مکانیسم این دارو کاهش ساخت استروژن و به دنبال آن افزایش تولید FSH می‌باشد. از آن‌جا که این دارو بر خلاف کلومیفن رسپتور استروژن را اشغال نمی‌کند مکانیسم‌های فیدبک نرمال مرکزی سالم مانده لذا با رشد فولیکول غالب و

شیوع آنومالی‌های مادرزادی نقش موثری دارد و نیز میزان چندقلویی در گروه درمان بالاتر بود (در چندقلویی شیوع برخی آنومالی‌ها افزایش می‌یابد. از طرف دیگر گروه کنترل از بیماران بستری در بخش کم‌خطر انتخاب شده بود. همه این اختلافات می‌تواند باعث مخدوش شدن نتیجه تحقیق گردد.^{۳۴} در تمام مطالعات انجام شده بعدی شیوع کلی آنومالی‌ها در گروه مصرف کننده لئروزول افزایش نیافته و در مقایسه حاملگی حاصل از مصرف لئروزول، کلومیفن و بدون درمان تفاوتی از نظر میزان اختلالات جنینی مشاهده نگردید.^{۱۹} و^{۲۰} به طور کلی می‌توان نتیجه‌گیری کرد با وجود تمام آثار مفید و تأثیر مثبت آن در میزان بارداری به دلیل عدم وجود تأییدیه FDA استفاده از این دارو بهتر است فقط در موارد خاص و با کسب رضایت‌نامه از بیمار انجام شود. بدیهی است تحقیقات فراوان در مورد safe بودن این دارو و تعیین بهترین دوز در کل جهان در دست انجام است.

مطالعه در سیکل‌های ART در افراد poor responder از لئروزول + FSH استفاده گردیده و نتایج قابل قبولی به دست آمده است.^۲ گرچه لئروزول برای بیش‌تر از یک دهه به عنوان داروی تحریک تخمک‌گذاری استفاده شده و نتایج تمام بررسی‌ها نشان داده که اگر موثرتر از کلومیفن نباشد اثری قابل مقایسه با آن دارد ولی به دلیل ترس از عوارض تراژوژن آن هنوز مصرف آن مانند کلومیفن گسترش جهانی پیدا نکرده و مصرف آن در اروپا و آمریکا به عنوان داروی تحریک تخمک‌گذاری مجاز نبوده و تنها جهت انجام تحقیقات و با کسب رضایت‌نامه مجاز می‌باشد. ASRM در سال ۲۰۰۵ نتایج تحقیقی را منتشر کرد که نشان می‌داد مالفرماسیون لوکوموتور و ناهنجاری‌های قلبی در بارداری با لئروزول شایع‌تر می‌باشد البته در این بررسی اشکالات زیادی موجود است از جمله گروه‌های مورد شاهد از جهت سن و بیماری‌های زمینه‌ی یکسان نبوده میانگین سن مادر در گروه درمان بالاتر بود و می‌دانیم که سن مادر خود در میزان

Abstract:

Induction of ovulation: clomiphen citrate Vs. letrozole

Heidar Z. MD^{*}

Introduction & Objective: Ovulation disorder is the cause of female infertility in 40% of cases. WHO divided this disorder in to 3 categories the most common form is class II then includes PCOS patients.

The most common, available and least expensive induction ovulation drugs are clomiphen & letrozole. At the beginning the physician must evaluate semen analysis, patency of at least one tube in HSG, LH, FSH, TSH & PRL levels .One has to be aware of physiology, mechanism of action, effective dose, adverse effects and duration of treatment with these drugs.

Key Words: Clomiphen citrate, letrozole, female infertility.

^{*} *Assistant Professor of Obstetrician and Gynecology, Fellowship of Infertility, Shahid Beheshti University of Medical Sciences.*

References:

1. Mohans S, Kamath George, letrozole or clomiphene citrate as first line for anovulatory infertility reproductive biology & endocrinology 2011, 9: 86.
2. Casper Robert, Mitwally FM, Ovulation induction with aromatase inhibitor, update 19.3.
3. Fouda M, Sayed M, extended letrozole regimen versus clomiphene citrate for superovulation in patients with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination” reproductive biology & endocrinology, 2011; 9:84.
4. Hornstein D, Gibbons E, Strategies for improving the efficacy of clomiphene induction of ovulation, update 19-3.
5. Bedaiwy A, Abdelaleem A, “Hormonal, follicular and endometrial dynamics in letrozole- treated versus natural cycles in patients undergoing controlled ovarian stimulation, reproductive biology & endocrinology, 2011, 9: 83.
6. Ekerhovd E “ovulation induction by means of letrozole” tidsskr Nor laegeforen, 2009 Feb 26, 129(5): 412-5.
7. Canesh A, Goswami S” comparison of letrozole with continuous gonadotropins and clomiphene-gonadotropin combination for ovulation induction in 1387 PCOS women after clomiphene citrate failure, assisted reproduction, 2009; 26: 19-24.
8. Fritz A, Speroff L, Clinical Gynecologic endocrinology & infertility, eighth edition, 2011, 1301-2.
9. Bedawy A, Abdel Aal I. “Clomiphene citrate or letrozole for ovulation induction in women with PCO syndrome fertility & sterility, 2009, 92, 3: 849-852.
10. Kaur Gill S., Moretti M., Is the use of letrozole to induce ovulation teratogenic? Motherisk update, 2008’ 54, page 4.
11. Polyzos NP, Tzioras S, Aromatase inhibitors for female infertility, reprod biomed online, 2009 Oct, 19(4); 456-71.