

بررسی نتایج حاصل از تجویز Aromatase Inhibitor (Letrozole) جهت القای

تخمک گذاری در بیمارانی که به کلومیفن سیترا ت پاسخ ناکافی داده اند

دکتر رباب داوور^۱، دکتر عباس افلاطونیان^۲

چکیده

مقدمه: کلومیفن سیترا ت از داروهای اصلی در درمان بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (Poly Cystic Ovary Syndrome) می باشد. گروهی از این بیماران به کلومیفن مقاوم هستند که روش های درمانی مختلفی برای آنها پیشنهاد شده است. با توجه به مطالعه ای که Mitwally و همکاران در سال ۲۰۰۱ انجام دادند ما اثرات داروی Aromatase Inhibitor (Letrozole) را در گروهی از این بیماران مورد بررسی قرار دادیم.

روش بررسی: این مطالعه به صورت Clinical-Trial از فروردین لغایت شهریور ماه ۱۳۸۰ انجام شد. روش نمونه گیری به صورت آسان بود. ۲۰ بیمار PCOS که حداقل در ۳ سیکل قبلی به کلومیفن سیترا ت پاسخ کافی نداده بودند، به Letrozole میزان ۲/۵ mg از روز سوم تا هفتم سیکل داده شد و سپس از روز نهم سیکل توسط سونوگرافی واژینال و اندازه گیری استرادیول، رشد فولیکول و وضعیت تخمک گذاری ارزیابی شد.

یافته ها: فقط یک بیمار فولیکول غالب ۱۸ mm در روز ۱۲ سیکل پیدا کرد (Estradiol = 200pg/ml). I.U.I. انجام شد ولی حاملگی صورت نگرفت. در بقیه بیماران سونوگرافی های سریال از روز ۱۵ - ۹ سیکل انجام شد و در هیچیک از آنها فولیکول غالبی رشد نکرد. میزان استرادیول در تمام این بیماران کمتر از ۲۰۰ pg/ml بود بنابراین سیکل درمانی متوقف شد. همچنین ضخامت آندومتر در تمام بیماران کمتر از ۵ mm بود.

نتیجه گیری: نتایج بدست آمده در بررسی ما نظرات Mitwally را در مورد استفاده از Letrozole در اینگونه بیماران تأیید نمی کند. پیشنهاد می شود با اضافه کردن کلومیفن سیترا ت به Letrozole یا گنادوتروپین به Letrozole تاثیر آن در اینگونه بیماران ارزیابی شود.

واژه های کلیدی : PCOS (Poly Cystic Ovary Syndrome), Letrozole, شکست کلومیفن

مقدمه

اختلافی بین میزان تخمک گذاری و حاملگی وجود دارد و همچنین میزان Miscarriage بیشتر از حد مورد انتظار است^(۳،۴). این تغییرات را به مکانیزم ضد استروژنی کلومیفن نسبت می دهند که شامل Estrogen Receptor Depletion می باشد. کلومیفن به علت نیمه عمر طولانی باعث تجمع در بدن می شود که اثرات منفی روی مقدار و کیفیت ترشحات سرویکس، رشد آندومتر و عوامل شناخته نشده دیگری که در باروری دخیل هستند دارد^(۶). در صورت شکست کلومیفن از ترکیبات

در بیماران Anovulatory Infertility درمان انتخابی برای القای تخمک گذاری استفاده از Antiestrogen می باشد که متداول ترین آن کلومیفن سیترا ت است^(۱ و ۲) ولی ۲۵-۲۰ درصد این بیماران به کلومیفن سیترا ت مقاوم هستند. علاوه بر این

۱- استادیار گروه بیماریهای زنان و زایمان، فلوشیپ نازایی

۲- دانشیار گروه بیماریهای زنان و زایمان، فلوشیپ نازایی

۳ و ۴- مرکز تحقیقاتی درمانی ناباروری

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد

می‌باشد. به هر حال، گرچه تقریباً ۹۰-۷۰٪ از زنان در طی درمان با کلومیفن تخمک گذاری می‌کنند، ولی فقط نیمی از آنها حامله می‌شوند.

روش بررسی

این مطالعه به صورت Clinical-Trial از فروردین لغایت شهریور ماه ۱۳۸۰ انجام شد. روش نمونه‌گیری به صورت آسان بود ۲۰ بیمار نازا که به مرکز ناباروری و بیمارستان مادر یزد مراجعه نموده و کاندید IUI و یا Timed Intercourse بودند و حداقل در ۳ سیکل قبلی به کلومیفن سیترات پاسخ کافی نداده بودند، دو ماه بعد از اتمام کلومیفن، قرص Letrozole به میزان 2.5mg/day از روز سوم سیکل تا هفتم دریافت و سپس از روز نهم سیکل سونوگرافی واژینال جهت مانیتورینگ رشد فولیکولی انجام و زمانی که حداقل یک فولیکول > 20mm در سونوگرافی دیده شد، $HCG = 10000 \text{ unit}$ عضلانی تزریق شد. ضمناً در روز تزریق HCG، ضخامت آندومتر هم از طریق سونوگرافی واژینال اندازه‌گیری شد و ۳۶ ساعت بعد از تزریق HCG بر حسب نیاز، بیماران کاندید IUI و یا Timed Intercourse شدند و سپس حاملگی شیمیایی با اندازه‌گیری β -subunit در صورت Missed Period و حاملگی کلینیکی ۲ ماه بعد توسط سونوگرافی و مشاهده Fetal Heart Beat تأیید شد.

پس از جمع‌آوری داده‌ها آنها را کدگذاری و وارد کامپیوتر نمودیم و با استفاده از نرم‌افزارهای آماری SPSS win و آزمون‌های آماری مجذور کای و Z-test داده‌ها را مورد تجزیه و تحلیل قرار دادیم. برای محاسبه درصد و میانگین بعضی از متغیرها از آمار توصیفی استفاده شد.

نتایج

این مطالعه بر روی ۲۰ بیمار نازا که دچار سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و کاندید انجام I.U.I و یا Timed Intercourse بودند، انجام شد. تمام بیماران حداقل در ۳ سیکل قبلی به کلومیفن سیترات پاسخ ناکافی داده بودند. (پاسخ ناکافی شامل

گنادوتروپینی به عنوان خط دوم درمان استفاده می‌شود. این ترکیبات در بیماران PCOS به علت حساسیت بالای تخمدان باعث افزایش ریسک حاملگی چندقلویی و تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS) می‌شود. فرض بر این است که بتوان با استفاده از یک Aromatase Inhibitor به نام Letrozole در حالی که اثرات کلومیفن را تقلید می‌کند، اثرات ER depletion را نداشته باشد و باعث فعال شدن محور هیپوتالاموس-هیپوفیز و آزاد شدن گنادوتروپین و تحریک فولیکول‌های تخمدان شود. Nonsteroidal Aromatase Inhibitor اختصاصی و قابل برگشت است که سنتز استروژن را مهار می‌کند. این دارو هم‌اکنون به صورت خوراکی در بیماران Post Menopause که سرطان پیشرفته پستان دارند استفاده می‌شود. نیمه عمر آن 45hr است^(۱۵). فرضیه بر این است که تجویز Letrozole در ابتدای سیکل با ایجاد Estrogen Negative Feed Back باعث افزایش گنادوتروپین می‌شود (شبهه به تاثیر کلومیفن) ولی بدون ER down Regulation و اثرات منفی روی آندومتر و ترشحات سرویکس. ضخامت آندومتر در بیماران که Letrozole دریافت می‌کنند بیش از بیماران است که کلومیفن دریافت کرده‌اند و این باعث می‌شود که میزان Implantation در بیماران گروه Letrozole افزایش پیدا کند^(۱۶). فرضیه دیگر این است که Letrozole به طور موضعی روی تخمدان اثر می‌کند و باعث افزایش حساسیت فولیکول‌ها به FSH می‌شود. افزایش میزان آندروژن داخل فولیکول در Primate خاصیت Stimulatory دارد. آندروژن با افزایش Follicular FSH Expression باعث رشد فولیکول و افزایش استروژن می‌شود^(۱۷).

کلومیفن سیترات (CC) به تنهایی یا توام با کاهش وزن، هنوز هم اولین قدم درمانی ناباروری با علت عدم تخمک‌گذاری موجود در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) می‌باشد. کلومیفن به طور گسترده در دسترس بوده و تقریباً از نظر امنیت، آسانی مصرف، عوارض جانبی و هزینه مورد قبول همگان

می‌باشد. کلومیفن به علت نیمه عمر طولانی باعث تجمع در بدن می‌شود که اثرات منفی روی مقدار و کیفیت ترشحات سرویکس، روی رشد آندومتر و عوامل شناخته نشده دیگری که در باروری دخیل هستند دارد.^(۶) روش‌های درمانی مختلفی در بیماران PCOS مقاوم به کلومیفن پیشنهاد شده است.

طی مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۰، ۵۹ بیمار PCOS مقاوم به کلومیفن را به یکی از سه روش FSH تنها، Conventional IVF/ET, FSH+ Pulsatile GnRH درمان کردند. میزان حاملگی در این سه گروه به ترتیب ۳۷ درصد، ۲۲ درصد و ۵۴ درصد بود و بیشترین میزان حاملگی چند قلو در گروه IVF/ET بود. یعنی مناسب‌ترین روش، استفاده از FSH+GnRH می‌باشد و IVF فقط در موارد شکست گنادوتروپین توصیه می‌شود.^(۸)

مطالعه‌ای دیگر در سال ۱۹۹۹ با استفاده از Compound Cyproterone Acetate در بیماران PCOS مقاوم به کلومیفن انجام گرفت که ۲۹ بیمار PCOS مقاوم به کلومیفن، به مدت ۶-۴ ماه Compound Cyproterone Acetate دریافت کردند و سپس با کلومیفن یا HMG تحریک تخمک‌گذاری شدند که میزان تخمک‌گذاری و حاملگی در بیمارانی که قبل از مصرف کلومیفن از Cyproterone Acetate استفاده کرده بودند بیشتر بوده است.^(۹) همچنین استفاده از متفورمین در بیماران PCOS مقاوم به کلومیفن میزان تخمک‌گذاری و حاملگی را افزایش می‌دهد.^(۱۰،۱۱)

با توجه به pit fall هایی که مصرف کلومیفن دارد به نظر می‌رسد استفاده از دارویی که بتواند در ضمن تقلیل اثرات کلومیفن، باعث کاهش گیرنده‌های استروژن نشود نتایج بهتری بدست آورد.

Letrozole (Femara) یک Non Steroidal Competitive Inhibitor آنزیم آروماتاز است که تبدیل آندروژن به استروژن را مهار می‌کند، باعث افزایش FSH نمی‌شود و به طور انتخابی Gonadal Steroidogenesis را مهار می‌کند ولی تأثیری بر سنتز Mineralocorticoid، Glucocorticoid در آدرنال ندارد.^(۱۲)

عدم تخمک‌گذاری و ضخامت آندومتر در روز تزریق HCG کمتر از ۵mm است). میانگین سن بیماران $29/1 \pm 4/07$ سال و طول مدت نازایی $9/3 \pm 3/4$ بود (جدول ۱). علت نازایی در تمام بیماران PCOS بود.

تنها در یک بیمار فولیکول مساوی یا بیشتر از ۲۰ میلی‌متر داشتیم (۵٪) و در ۱۹ بیمار باقیمانده هیچ فولیکول مساوی یا بیشتر از ۲۰ میلی‌متر دیده نشد (۹۵٪) (جدول ۲).

هیچگونه عوارض جانبی در بیماران گزارش نشد و هیچ مورد حاملگی نداشتیم.

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار سن و طول مدت نازایی در جامعه مورد بررسی

نام متغیر	میانگین	انحراف معیار
سن بیماران	۲۹/۱	۴/۰۷
مدت نازایی	۹/۳	۳/۴

جدول ۲: توزیع فراوانی تعداد فولیکول با مصرف داروی Letrozole در جامعه مورد بررسی

اندازه فولیکول	تعداد	درصد
کمتر از ۲۰ میلی‌متر	۱۹	۹۵
بزرگتر یا مساوی ۲۰ میلی‌متر	۱	۵
جمع	۲۰	۱۰۰

بحث

در بیماران Anovulatory Infertility درمان انتخابی برای القای تخمک‌گذاری استفاده از Antiestrogen می‌باشد که متداول‌ترین آن کلومیفن سترات است^(۱۳) ولی ۲۵-۲۰٪ این بیماران به کلومیفن مقاوم هستند. علاوه بر این اختلافی بین میزان تخمک‌گذاری و حاملگی وجود دارد و هم‌چنین میزان Miscarriage بیشتر از حد مورد انتظار است^(۳،۴).

این تغییرات را به علت مکانیزم ضد استروژنی کلومیفن می‌دانند که شامل: Estrogen Receptor Depletion

نتایجی کاملاً متفاوت با Mitwally به دست آوردیم. رشد فولیکول بیشتر از ۲۰ میلیمتر فقط در یک بیمار مشاهده شد و هیچ مورد حاملگی هم نداشتیم. بنابراین Favorable Response داروی Letrozole را در بیماران PCOS همانند آنچه Mitwally ادعا می کند اصلاً نداشتیم.

نتیجه گیری و پیشنهادات

استفاده از داروی Letrozole در بیماران PCOS مقاوم به کلومید باعث تخمک گذاری و حاملگی نمی شود. بنابراین مصرف آن در این دسته از بیماران پیشنهاد نمی گردد.

استفاده وسیع این دارو در درمان Advanced Breast Cancer در بیماران Postmenopause است^(۱۳).

در مطالعه سال ۲۰۰۱، Mitwally در مورد ۲۲ بیماری که در سیکل های قبلی به کلومیفن سیترات پاسخ ناکافی داده بودند، روزانه ۲/۵ mg Letrozole از روز سوم سیکل تا هفتم تجویز کرده است و نتیجتاً ۷۵٪ تخمک گذاری و ۲۵٪ حاملگی حاصل شده است. همچنین ضخامت آندومتر در گروهی که Letrozole مصرف کردند بیشتر از کلومیفن بوده است^(۱۴).

علی رغم اینکه ما نیز بیماران خود را مشابه بیماران Mitwally انتخاب کردیم و روش اجرا نیز یکسان بود ولی

References:

- 1- هامبورگ ر. سندرم تخمدان پلی کیستیک: دکتر محمدعلی کریمزاده میدی و دکتر ربابه طاهری پناه، نشر طبیب، چاپ اول، تهران ۱۳۸۰.
- 2- Shoham Z., Weissman A, *Polycystic Ovarian disease: Obesity and insulin resistance*. Fertility and Reproductive Medicine 1998: 263-72.
- 3- Franks S. *Polycystic Ovary Syndrome*. N.Engl J Med 1995, 333 : 853-61.
- 4- Franks S., Adams J. *Ovulatory disorders in women with poly cystic ovary syndrome*. Clin Obstet Gynecol 1985, 12: 605-32.
- 5- Hull MGR. *The causes of infertility and relative effectiveness of treatment*. Infertility 1992: 33-62.
- 6- Kettel LM., Roseff SJ *Hypothalamic – pituitary – ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome* Fertil. Steril 1993, 59: 532- 8.
- 7- Adashi Ey. *Clomiphene citrate: mechanism and site of action*. Fertil Steril 1984,42: 331 –44.
- 8- Donesky, BW., Adashi , EY. *Surgical ovulation induction: the role of ovarian diathermy in poly cystic ovary syndrome*. Baillieres – Clin-Endocrinol. Metab. 1996 Apr, 10(2):293-309.
- 9- Liang X., Zhuang . G. *Treatment options of clomiphene – resistant poly cystic ovary syndrome related infertility*. Ahonghua Fu chan ke 2000 Oct, 35(10): 591-3.
- 10- Tao Y., Dai Q. *Treatment of poly cystic ovary syndrome and related infertility with clomiphene resistance by compound cyproterone acetate*. Zhonghua Fu chan Ke . 1999 . Sep, 34(9) : 528-31.
- 11- David T. Vander Molen, Valerie S.. Ratts, *Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with poly cystic ovary syndrome who are*

resistant to clomiphene citrate alone. Fertil Steril 2001 Feb ; 75(2): 310-14.

12- De leo V., Ia Marca. A; *Effects of Metformin on gonadotropin – induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome.* Fertil 1999;72:282-5.

13- *Which is the best aromatase inhibitor for postmeno pausal breast cancer ?* Drug and Therapeutic Perspect 2000, 16(8): 5-7.

14- de Cremoux P . *Aromatase inhibitors : pharmacological aspects.* Bull Cancer 2000 Dec; 87: 23-29.

15- Mohamed F. M.m Mitwally, Robert F., Casper. *Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an*

inadequate response to clomiphene citrate . Fertil Steril 2001 Feb, 75(2): 305-9.

16- Lipton A., Demers L. & et al: *Letrozole : A phase I study of a new potent oral aromatase inhibitor of breast cancer.* Cancer 1995, 75: 2132-8.

17- Shetty G..Krishnamurthy H., et al. *Effect of estrogen deprivation on the reproductive physiology of male and female primates.*J Steroid Biochem Mol Biol 1997 ; 61:157-66.

18- Weil SJ., Vendola k., et al *Androgen receptor expression in the primate ovary : Cellular localization , regulation , and functional correlations,* J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2479-85.

Archive of SID