

A prospective randomized trial comparing clomiphene citrate with metformin or a combination of both for ovulation induction in poly cystic ovarian Syndrome

Dr. Sahar Taher Hasan*

(Received 4 / 6 / 2017. Accepted 5 / 8 / 2017)

□ ABSTRACT □

AIM:

To compare clomiphene citrate (CC), metformin or the combination of CC and metformin as the first line ovulation induction drug in infertility women with polycystic ovary syndrome (PCOS).

METHODS:

One hundred diagnosed, treatment naive PCOS women were recruited. They were randomized into any of the three groups: Group I (CC 50–150 mg/day), Group II (metformin 1700 mg/day), and Group III (CC + metformin in similar dosage to Groups I and II). Patients underwent follicular monitoring and advice on timed intercourse.. Secondary outcomes were ovulation rate, pregnancy rate. The study period was in (2016-2017) Tishreen University Hospital .

RESULTS:

There was no significant difference among the groups in baseline characteristics and. Group III (CC + metformin) had the highest ovulation (75.76%), pregnancy (45.46%),. Group II (metformin) was as good as Group I (CC) in all the outcomes. CC + metformin (Group III) had statistically significantly higher ovulation rate as compared to CC alone (Group I) ($P = 0.03$)

CONCLUSION:

Thus, our study shows that metformin was as good as CC in terms of ovulation and pregnancy rate , the combination of CC and metformin gave the highest ovulation and pregnancyrate .

Keywords: Clomiphene Citrate – Metformin – Ovulation Induction - Pregnancy

*Assistant Professor, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

دراسة ميدانية مقارنة بين سيترات الكلوميدين وميتفورمين ومشاركة المركبين معا في تحريض الإباضة عند مريضات متلازمة المبيض عديد الكيسات

الدكتورة سحر ظاهر حسن*

(تاريخ الإيداع 4 / 6 / 2017. قُبِلَ للنشر في 5 / 8 / 2017)

□ ملخص □

هدف الدراسة: مقارنة فعالية سترات كلوميدين وميتفورمين والمشاركة بين المركبين في تحريض الإباضة من حيث معدل حدوث الإباضة والحمل في حالات العقم المعزول الناتج عن اللاباضة المزمنة عند المصابات بمتلازمة المبيض عديد الكيسات . أهمية الدراسة : أظهرت عديد من الدراسات فعالية عالية للكلوميدين في تحريض الإباضة ولكن يوجد مقاومة له عند اخريات ،ولذلك ظهرت دراسات حول فعالية الميتفورمين للعلاج وحديثا أخرى أظهرت فعالية مهمة عند مشاركة المركبين معا في حدوث الإباضة والحمل بعد استخدامه في تحريض الإباضة .

مكان البحث: المريضات المراجعات للعيادة النسائية في مشفى تشرين الجامعي بين عامي 2016-2017 طرائق البحث : تجربة معممة تشمل 100 مريضة لديها لا إباضة مزمنة مصابة بمتلازمة المبيض عديد الكيسات كسبب معزول للعقم |،

قسمت المريضات إلى ثلاث مجموعات وأعطيت المريضات بطريقة عشوائية سترات كلوميدين (50-150 مع / اليوم) أو ميتفورمين (1700 مع/اليوم) أو الإثنين معا (بنفس الجرعة)، لتحريض الإباضة من اليوم 5_9 من الدورة الطمثية . يتم إجراء ايكو عبر المهبل لمتابعة الإباضة لجميع المريضات وفي حال تأخر الطمث يجرى معايرة BHCG . استمرت المعالجة لست دورات أو حصول الحمل .

النتائج : معدل حدوث الإباضة في المجموعة الأولى (CC) 42.8 % ،معدل حدوث الإباضة في المجموعة الثانية ميتفورمين 41.2% . عند المجموعة الثالثة التي عولجت بالمركبين معا كانت نسبة حدوث الإباضة 75.67% . معدل حدوث الحمل في المجموعة الأولى : 28.58% . معدل حدوث الحمل في المجموعة الثانية: 27.81 % . وفي المجموعة الثالثة 45.46% .

الخلاصة : كما نلاحظ من النتائج فإن معدل حدث الإباضة والحمل كان أعلى بشكل واضح لدى المريضات اللواتي تمت معالجتهم بالمشاركة بين ميتفورمين وكلوميدين سترات مع فروق إحصائية هامة . وهكذا تشكل المشاركة بين المركبين لعلاج العقم عاملا أقوى في تحريض الإباضة من استخدام كل مركب على حده ، وفقا لدراستنا .

الدراسة الإحصائية : دراسة لنتيجة تحريض الإباضة كل دورة تكون بحساب معدل حدوث الإباضة ومعدل حدوث الحمل في كل من المجموعات الثلاث والعلاقة الإحصائية بينهم هي القيمة (P Probability Value) وتعتبر هذه القيمة هامة إحصائيا في حال كانت $P < 0.05$.

الكلمات المفتاحية : ميتفورمين - كلوميدين سترات - تحريض الإباضة - الحمل .

* مدرسة- قسم التوليد وأمراض النساء - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

مقدمة:

متلازمة المبيض عديد الكيسات هي واحدة من أكثر الإضطرابات الغدية الصماوية التي تصيب النساء في سن النشاط التناسلي بنسبة 5-20% (11) وهي ذات تظاهرات سريرية مختلفة ، ومخاطر استقلابية عديدة على المدى الطويل، كنقص الخصوبة ، لا أباضة مزمنة (1,2,3) . يعتبر تحريض الإباضة لديهن تحدي كبير ، وتحديد أفضل محرض للإباضة ما زال مثارا للجدل (4,5,6) .

يعتبر سيترات الكلوميدين الخط الأول في لتحريض الإباضة في حالة اللإباضة المزمنة عند مريضات (PCOS) (7,1) ، لكن مساوئه عديدة أيضا : حيث لا تحدث الإباضة عند 25-30% من المعالجات به ، التأثيرات المحيطة المضادة للإستروجين على مستوى بطانة الرحم ، مخاط عنق الرحم ، إباضة متعددة ، نصف عمره الطويل (8,7) . العوامل الرئيسية التي تحدد نتيجة العلاج هي البدانة ، فرط الإندروجينية ، فرط الأنسولينية، المقاومة للأنسولين والعمر (1,6) ، في حال المقاومة على كلوميدين قد نلجأ للغونادوروفين أو الجراحة التنظيرية (تنقيب المبيضين) كخط ثاني للعلاج ، ولكن كلا الإجراءين غالي الثمن ، وله آثار جانبية عديدة كما أنهما غير متوفرين دائما (9) . لهذه الأسباب تم اختبار مركبات دوائية مختلفة لتحريض الإباضة ومقارنتها مع كلوميدين سترات، و باعتبار أن الآلية الرئيسية التي تقود إلى اللإباضة المزمنة في (PCOS) هي مقاومة الأنسولين وفرط الأنسولينية، لذلك فإن المركبات التي تزيد الحساسية للأنسولين تعتبر خيارا دوائيا جيدا لتحريض الإباضة ، والميتفورمين هو أكثر المركبات التي تمت دراستها في هذا المجال (10) ، حيث يزيد وبشكل واضح حساسية المستقبلات للأنسولين .

التوصيات الحديثة تعتبر أن الإستجابة للمعالجة بين مريضات (PCOS) مختلفة ، لذلك فإن استخدام ميتفورمين يخضع حاليا لتجارب وأبحاث عديدة لدى مجموعة العقم الناجم عن اللإباضة المزمنة في (PCOS) ، والتي قد تقود لعلاج مثالي لأمثالهن . إن دراسة فعالية كل من كلوميدين وميتفورمين على حده وكذلك المشاركة بينهما موضوع جدير بالاهتمام والدراسة .

تمثل اللإباضة المزمنة 30% من حالات العقم المعزول ، وأكثر الآليات شيوعا هي متلازمة المبيض عديد الكيسات (PCOS) حيث يمثل 73% من حالات العقم (2) . يتظاهر (PCOS) بأعراض وعلامات متعددة ، تم عام 2003 في روتردام وضع معيار لتشخيصه واعتبار وجود 2من 3 من المظاهر التالية كافية لوضع التشخيص :

- اللإباضة المزمنة .
- فرط الأندروجينية سريريا و ١ أو مخبريا .
- مظهر مبيض عديد الكيسات على الإيكو غرافي .

وفي معظم الحالات تكون المعالجة المفضلة لحالة العقم عند السيدات المشخص لديهن (PCOS) هي تحريض الاباضة والذي هو بالتعريف ضمان نمو واحد او أكثر من الجريبات حتى الوصول لمرحلة الجريب الناضج الذي يحوي بويضة قابلة للإلقاح بواسطة مركبات هرمونية مختلفة .

و المعالجة المختارة في هذه الحالات هي الفموية وأدوية الخط الأول في حالة العقم الناتج عن (PCOS) هي مضادات الاستروجين (8، 9).

مضادات الإستروجين :

آلية عمل مضادات الإستروجين (1,3,5) هي كبح عمل الاستروجين بواسطة شغل مستقبلاته على مستوى الوطاء و النخامى مما يؤدي إلى كبح تأثير التلقيح الراجع السلبي للاسترايول و تكون النتيجة ارتفاع عيار هرموني LH-FSH خلال بضعة ايام من بدأ استخدام الدواء ، و بعد ذلك يرتفع مستوى الاسترايول تدريجيا خلال الطور الجريبي و يصل الى الذروة قبل الإباضة محدثا ذروة LH و من ثم حدوث الإباضة .

الدواء الاكثر استخداما لهذا الغرض (4,2,3) تاريخيا هو سترات الكلوميفين (CC) وذلك منذ عام 1956 معدل حدوث الحمل عند استخدامه حوالي 30-40% وهو ليس جيدا كمعدل لحدوث الحمل 20-27% ، هذا الإفتراق النسبي بين المعدلين يعود على الأغلب للتأثير المضاد للإستروجين الذي يؤثر في نوعية مخاط عنق الرحم فيصبح لزجا ويشكل نسبيا عائقا أمام مرور النطاف .

مضاد استتباب استخدام مضادات الاستروجين كمعرض للإباضة (8.4.1) :

- انقطاع طمث ناقص الاستروجين .
- وجود مضاد استتباب مطلق للحمل.
- حدوث تأثيرات جانبية شديدة للدواء .
- الفشل بعد عدة دورات من التحريض

آلية عمل المتفورمين :

يستخدم متفورمين على نطاق واسع كخافض فموي لسكر الدم ، فهو يثبط استهلاك الكبد للسكر ، ويحسن تحمل السكر ، ويخفض مستويات الأنسولين المحيطي بزيادة حساسية المستقبلات للإنسولين مؤديا لخفض مستويات السكر في الدم. ينقص متفورمين بشكل مباشر إنتاج أندروجينات المبيض (6,10,12) . وبالتالي فإن تأثيراته الإستقلابية كخافض للأندروجينات و سكر الدم تلعب دورا هاما في تحسين فرص حدوث الإباضة عند مريضات (PCOS) ، لذلك تمت دراسته كمعرض للإباضة ، ولكن فعاليته ما تزال مثارا للجدل .

طريقة المعالجة (1,2, 5) :

- بالنسبة للكلوميفين الجرعة ابتداء من 50 مغ / اليوم لمدة 5 ايام من اليوم الخامس من الدورة لمدة خمسة ايام و تزداد الجرعة تدريجيا كل دورة حسب الاستجابة على ان لا تزيد عن 150 مغ / اليوم .
- المعالجة بمتفورمين 1700مغ يوميا .

متابعة المعالجة :

- إجراء الايكوغرافي عبر المهبل الغاية من اجرائه متابعة حدوث الإباضة :
- متابعة عدد الجريبات المتطورة .
- تطور الجريب المسيطر بقياس < 17 مم .
- اختفاء الجريب المسيطر أو نقص حجمه بمقدار 5 مم .
- تغير الصدى ضمنه .
- ظهور سائل في رتج دوغلاس .
- قياس سماكة البطانة الرحمية .
- إجراء BHCG في حال تأخر الطمث .

الدراسة العملية :

تمت هذه الدراسة على 100 مريضة مشخص لديها اللإباضة المزمنة بسبب PCOS وتم استبعاد وجود أي سبب آخر مرافق للعقم ومشخص حسب معايير روتردام
تم تقسيم المريضات إلى ثلاث مجموعات الأولى 35 مريضة تلقت معالجة بالكوميفين 50 مع يوميا ، والمجموعة الثانية 32 مريضة عولجت بمتفورمين 1700 مع يوميا، المجموعة الثالثة 33 مريضة تمت معالجتها بكلا الدوائين وبنفس الجرعة ولست دورات متتالية أو حصول الحمل الجرعة القصوى 150 مع و 1700 مع . وتم إعطاء الدواء بعد طمث نظامي أو نذف سحب باستخدام ميدروكسي بروجسترون أسينات . كما تم إعطاء الدواء بطريقة عشوائية . كان عمر المريضات متقاربا في المجموعات الثلاث .
متوسط العمر في المجموعة الأولى والثانية والثالثة مبين في الجدول :

جدول (1) متوسط عمر المريضات**P<0.05**

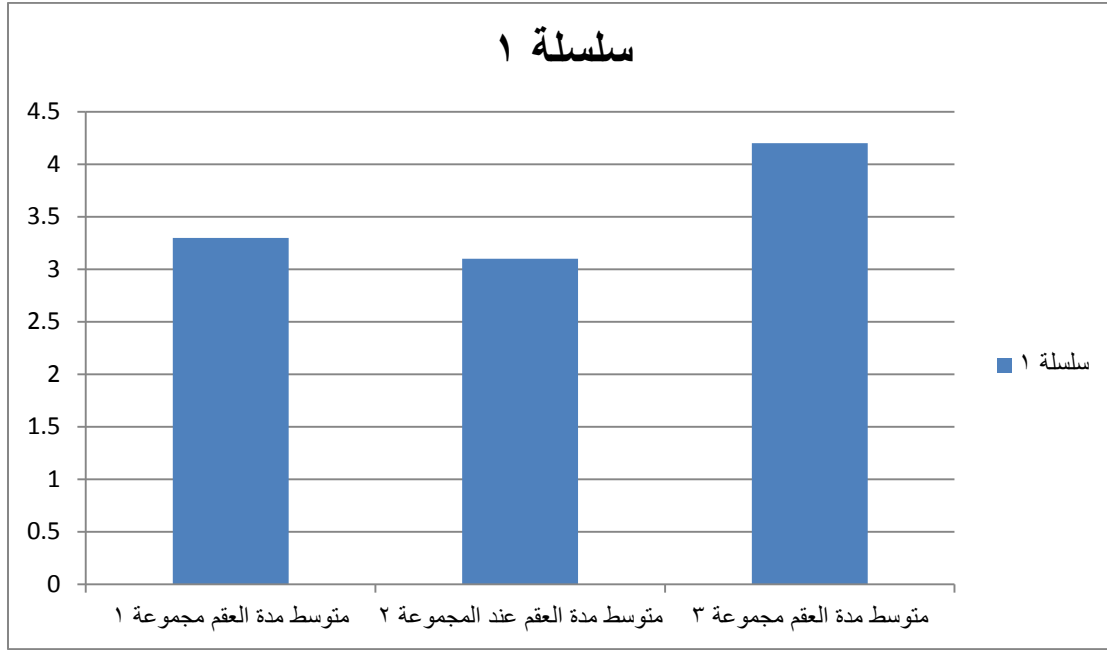
متوسط العمر	عدد المريضات	
26 -\+ 4	35	مجموعة 1
25 /+6	32	مجموعة 2
26 -\+ 8	33	مجموعة 3

تمت دراسة مدة العقم لدى المريضات في المجموعات الثلاث
متوسط مدة العقم في دراستنا مبين في الجدول التالي :

جدول (2)

مدة العقم	عدد المريضات	
3,3 -+ 2	35	مجموعة 1
3,1 -+2	32	مجموعة 2
4,2 -+ 2	33	مجموعة 3

لا فارق إحصائي هام في متوسط مدة العقم بين المريضات كما يبين الجدول P<0.05



تمت دراسة سماكة البطانة أثناء المعالجة عند المريضات في المجموعات الثلاث
لا فروق إحصائية هامة في سماكة البطانة الرحمية كما يظهر في الجدول التالي :

جدول (3) متوسط سماكة البطانة الرحمية
P<0.05 لا فارق إحصائي هام بين المجموعات

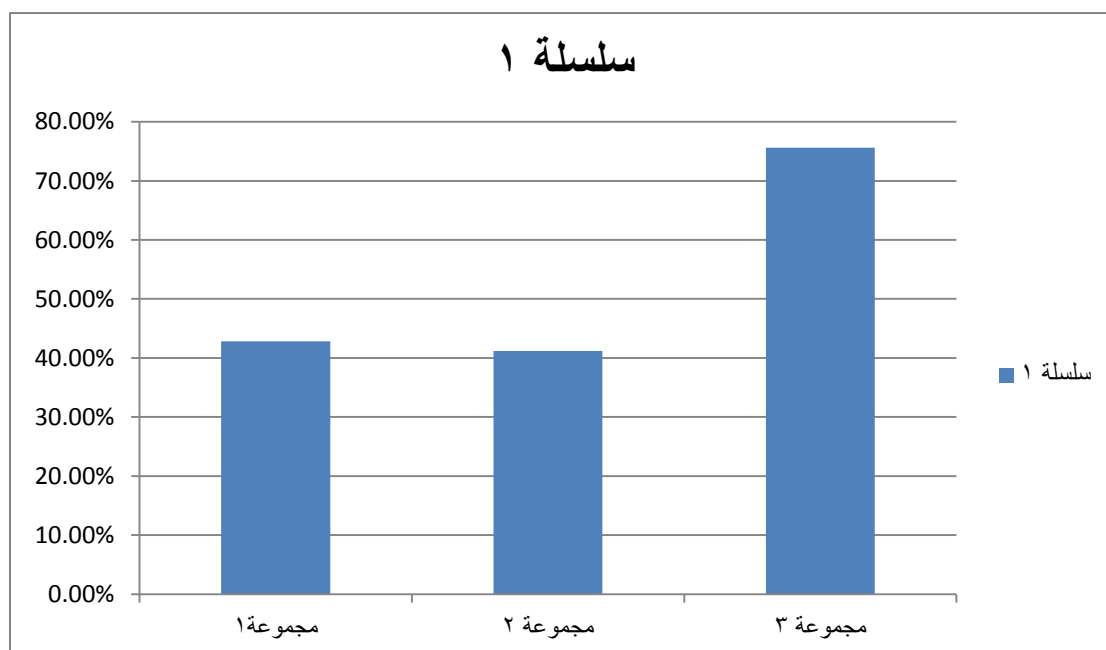
متوسط سماكة البطانة الرحمية	عدد المريضات	مجموعة
١+2 - 0,4سم	35	مجموعة 1
2- - 0,5سم	32	مجموعة 2
١+2 - 0,8سم	33	مجموعة 3

المعدل العام لحدوث الإباضة في المجموعة الاولى 15 مريضات من 35 مريضة بنسبة 42.8% ، و في
المجموعة الثانية كانت 13 من أصل 32 مريضة بمعدل 41.2% أما في المجموعة الثالثة فحدثت الإباضة عن 25
مريضة من أصل 33 بنسبة 75.76%
كما يبين الجدول التالي

جدول(4) معدل حصول الإباضة في المجموعة 3

المعدل	عدد المريضات	مجموعة
42,8%	15	مجموعة 1
41,2%	13	مجموعة 2
75.76%	25	مجموعة 3

كما يظهر الجدول يوجد فرق احصائي هام لحدوث الاباضة في المجموعة 3 $P < 0,001$.

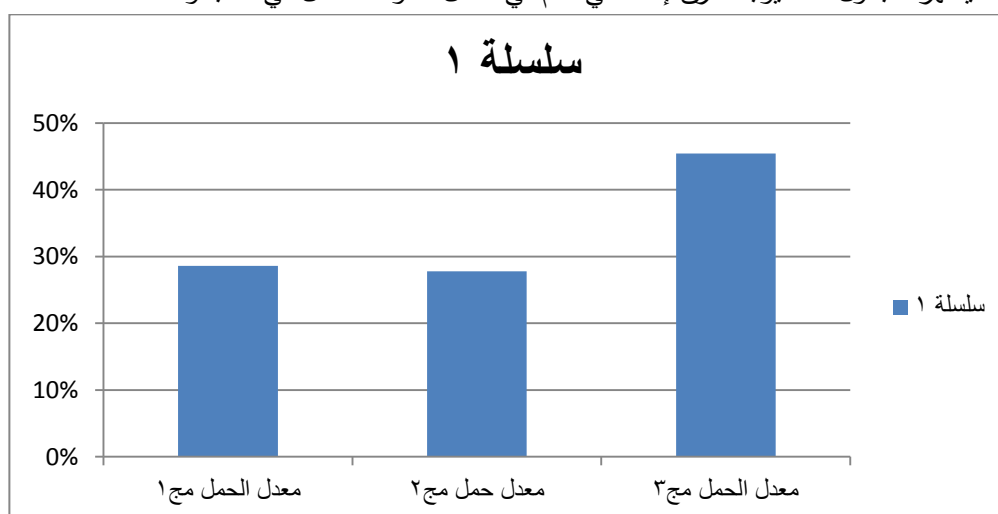


حدث 10 حمل في المجموعة الاولى بنسبة 28.58% و 9 حمل في المجموعة الثانية بنسبة 27.81% كما حدث 15 حمل في المجموعة الثالثة بنسبة 45.46% يظهر الجدول التالي:

جدول (5) معدل حدوث الحمل

المعدل	عدد المريضات	
28.58%	10	مجموعة أولى
27.81%	9	مجموعة ثانية
45.46%	15	مجموعة ثالثة

كما يظهر الجدول أنه يوجد فارق إحصائي هام في معدل حدوث الحمل في المجموعة الثالثة. $P < 0.003$.



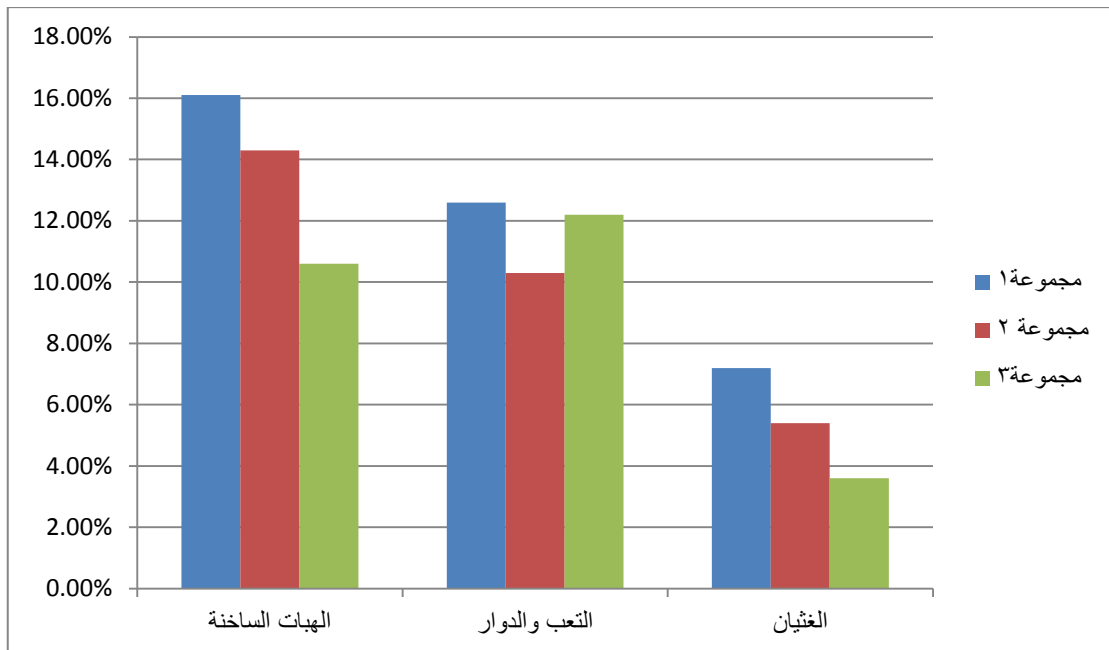
تمت دراسة الأعراض الجانبية (الهبات الساخنة ، التعب ، الغثيان) في المجموعات الثلاث ، في الجدول

التالي :

مجموعة أولى	مجموعة ثانية	مجموعة ثالثة	
%16,1	%14,3	%14.82	الهبات الساخنة
%12,6	%10,3	%12.7	التعب والدوار
%7,2	%5,4	%3.5	الغثيان

كما يظهر الجدول الأعراض الجانبية دون فروق إحصائية هامة

$P < 0.05$



مناقشة النتائج

هذه الدراسة عشوائية اجريت على مريضات متلازمة مبيض عديد الكيسات و لديهن لا اباضة مزمنة كسبب معزول للحقم حيث تم اجراء تحريض للمريضات اللواتي قسمن لثلاث مجموعات باستخدام الكلوميدين أو متفورمين أو كلا المركبين معا، أظهرت النتائج فروق احصائية هامة في معدل حدوث الاباضة و الحمل عند استخدام كلوميدين و متفورمين معا في معالجة العقم لدى هؤلاء السيدات . (1,2,3,4) .

أظهرت دراستنا أن معدل حدوث الإباضة عند مجموعة المريضات اللواتي تلقين معالجة ب (CC) كانت %42,8 ، وهي متقاربة مع نتائج دراسة تمت في كاليفورنيا عام 2005 (15) وكانت %42,2 .

وعند مجموعة متفورمين كان المعدل %41.2 وهذه النتيجة تتناسب مع دراسة سابقة (16) والنسبة كانت %43.1 ، أما عند استخدام كلوميدين و متفورمين معا فقد كان معدل حدوث الإباضة %75.76

والنتيجة أنه يوجد فارق إحصائي هام في معدل حدوث الإباضة عند $P < 0,001$ عند المجموعة التي عولجت

بالمركبين معا . وهذا يتناسب مع نتائج دراسات عالمية (14,15,16) .

كما أظهرت دراستنا أن معدل حدوث الحمل عند استخدام ال (CC) كانت 28.58% . وعند استخدام مفورمين كانت النسبة 27.81% وفي الدراسة المقارنة كانت النسبة 29% . (17)

أما عند استخدام كلوميفين ومفورمين معا فكانت نسبة الحمل 45.46% وهذه يتناسب مع نتائج دراسات عالمية حديثة (16,17)

بالنتيجة يوجد فارق إحصائي هام لحدوث الحمل عند استخدام ال (CC) مع لتحرير الإياضة في دراستنا ظهرت أعراض جانبية لدى المريضات في المجموعات الثلاث وكانت نسب الحدوث متقاربة بفارق إحصائي مهم .

ونتيجة دراستنا فإنه لا فارق إحصائي هام بين المجموعات الثلاث بالنسبة لسماكة البطانة الرحمية .

وبنتيجة دراستنا هذه نلاحظ أن المشاركة بين الكلوميفين سترات والمفورمين أكثر فعالية عند مريضات العقم بسبب اللإياضة المزمدة لدى المريضات المصابات بمتلازمة المبيض عديد الكيسات ، حيث أن معدل حدوث الإياضة والحمل كان أعلى بشكل واضح عند المريضات اللواتي خضعن للعلاج بالمركبين معا ، كما أن الأعراض الجانبية كانت متشابهة .

المراجع:

1. MARCH W, MOORE V, WILLSON K, PHILLIPS D, NORMAN R, DAVIES M. *The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria*. Hum Reprod. 2010;2:544–51. [PubMed]
2. HULL MG. *Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: Endocrinological and demographic studies*. Gynecol Endocrinol. 1987;1:235–45. [PubMed]
3. BOOMSMA CM, EIJKEMANS MJ, HUGHES EG, VISSER GH, FAUSER BC, MACKLON NS. *A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome*. Hum Reprod Update. 2006;12:673–83. [PubMed]
4. IMANI B, EIJKEMANS MJ, TE VELDE ER, HABBEMA JD, FAUSER BC. *A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligomenorrheic infertility*. Fertil Steril. 2002;77:91–7. [PubMed]
5. KIM LH, TAYLOR AE, BARBIERI RL. *Insulin sensitizers and polycystic ovary syndrome: Can a diabetes medication treat infertility?* Fertil Steril. 2000;73:1097–8. [PubMed]
6. MOGHETTI P, CASTELLO R, NEGRI C, TOSI F, PERRONE F, CAPUTO M, et al. *Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation*. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:139–46. [PubMed]
7. FLEMING R, HOPKINSON ZE, WALLACE AM, GREER IA, SATTAR N. *Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial*. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:569–74. [PubMed]
8. LEGRO RS, BARNHART HX, SCHLAFF WD, CARR BR, DIAMOND MP, CARSON SA, et al. *Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome*. N Engl J Med. 2007;356:551–66. [PubMed]

9. COSTELLO MF, EDEN JA. *A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril. 2003;79:1–13. [[PubMed](#)]
 10. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) Hum Reprod. 2004;19:41–7. [[PubMed](#)]
 11. Kar S. Anthropometric, clinical, and metabolic comparisons of the four Rotterdam PCOS phenotypes: A prospective study of PCOS women. J Hum Reprod Sci. 2013;6:194–200. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
 12. ATTIA GR, RAINEY WE, CARR BR. *Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells*. Fertil Steril. 2001;76:517–24. [[PubMed](#)]
 13. SAHIN Y, YIRMIBES U, KELESTIMUR F, AYGEM E. *The effects of metformin on insulin resistance, clomiphene-induced ovulation and pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004;113:214–20. [[PubMed](#)]
 14. ZAIN MM, JAMALUDDIN R, IBRAHIM A, NORMAN RJ. *Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial*. Fertil Steril. 2009;91:514–21. [[PubMed](#)]
 15. PALOMBA S, ORIO F, JR, FALBO A, MANGUSO F, RUSSO T, CASCELLA T, et al. *Prospective parallel randomized, double blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first line treatment for ovulation induction in non obese anovulatory women with polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:4068–74. [[PubMed](#)]
 16. NEVEU N, GRANGER L, ST-MICHEL P, LAVOIE HB. *Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction and achievement of pregnancy in 154 women with polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril. 2007;87:113–20. [[PubMed](#)]
 17. AYAZ A, ALWAN Y, FAROOQ MU. *Efficacy of combined metformin-clomiphene citrate in comparison with clomiphene citrate alone in infertile women with polycystic ovarian syndrome (PCOS)* J Med Life. 2013;6:199–201. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- induction with clomiphene citrate and metformin in women with polycystic ovary