

A prospective randomized trial comparing clomiphene citrate with Letrozole for ovulation induction in poly cystic ovarian Syndrome

Dr. Sahar Taher Hasan*

(Received 4 / 6 / 2017. Accepted 15 / 8 / 2017)

□ ABSTRACT □

The anovulatory is 30% of infertility causes, and the Poly cystic ovarian syndrome (PCOD) forms 73% from it .The oral treatment with ovulation induction is the choice in this case , the important drug is Clomiphene cetrate (CC) anti-estrogen, and recently Letrozole who shows more efficacy in ovulation induction. Other wise the studies onLetrozole is less than (CC).

Objective ; To compare the rates of ovulation and pregnancy after clomiphene citrate or Letrozole among anovulatory women with (PCOS)..

Design : Prospective randomized trial.

Setting : in gynecology clinic in Tishreen university hospital inter 2015-2016

Methods ;

Patient(s) hundred anovulatory women under 40 years of age who has chronic anovulation a cause of (PCOS) as only cause of infirtility , undergoing ovulation induction.

Intervention(s): The women were assigned randomly to receive either Letrozole or CC on cycle days 5–9.

Main Outcome Measure(s): Rates of ovulation and pregnancy for the two treatment modalities.

Result(s): The overall rate of ovulation in the Letrozole group was 49.8% ,and in the CC group 42.8 % . The cycle fecundity per ovulatory cycle was 30,76% in the Letrozole group and 21.42% in the CC group.

Conclusion(s): The overall rates of ovulation and pregnancy were higher with Letrozole than (CC) , and Letrozole is a better alternative agent to CC in the management of anovulatory infertility.

Keywords: Letrozole , clomiphene citrate, ovulation, pregnancy

*Assistant Professor, Faculty of Medicine,

دراسة ميدانية مقارنة بين سيترات الكلوميفين وليتروزول لتحريض الإباضة عند مريضات متلازمة المبيض عديد الكيسات

الدكتورة سحر ظاهر حسن*

(تاريخ الإيداع 4 / 6 / 2017. قُبل للنشر في 15 / 8 / 2017)

□ ملخص □

الخلاصة: تشكل اللاباضة المزمنة السبب الأكثر شيوعاً للعقم 30% من الحالات، وتمثل متلازمة المبيض عديد الكيسات 73% من هذه الحالات. وتعتبر المعالجة الفموية بمحضرات الإباضة بمضادات الإستروجين هي الخط الأول في معالجة العقم عند هؤلاء السيدات. وأهم هذه المركبات السيترات كلوميفين (CC). ومؤخراً ظهرت. منشطات الأروماتاز أشهرها الليتروزول، أعطت نتائج أفضل في تحريض الإباضة وزيادة فرص حدوث الحمل.

هدف الدراسة: مقارنة فعالية ستترات كلوميفين وليتروزول 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 للكلوميفين في تحريض الإباضة ولكن يوجد مقاومة له عند اخريات، ولذلك ظهرت دراسات لدواء آخر هو الليتروزول أظهرت بعض الدراسات فعاليته المهمة في حدوث الإباضة والحمل بعد استخدامه في تحريض الإباضة.

مكان البحث: المريضات المراجعات للعيادة النسائية في مشفى تشرين الجامعي بين عامي 2015-2016 طرائق البحث: تجربة معمهة تشمل 100 مريضة لديها لا إباضة مزمنة مصابة بمتلازمة المبيض عديد الكيسات كسبب معزول للعقم، تم تشخيص المتلازمة على أسس معايير روتردام وهي: (لا إباضة مزمنة و/ أو فرط أندروجينية و/ أو مظهر صدوي مميز للمبيض عديد الكيسات) قسمت المريضات إلى مجموعتين وأعطيت المريضات بطريقة عشوائية ستترات كلوميفين أو ليتروزول، لتحريض الإباضة من اليوم 5_9 من الدورة الطمثية. يتم إجراء ايكو عبر المهبل لمتابعة الاباضة لجميع المريضات و في حال تأخر الطمث يجرى معايرة BHCG.

النتائج: معدل حدوث الإباضة في المجموعة الأولى (CC) 42.8 %، معدل حدوث الإباضة في المجموعة الثانية) ليتروزول 49.8%. معدل حدوث الحمل في المجموعة الأولى: 21.42% معدل حدوث الحمل في المجموعة الثانية: 30.76% كما نلاحظ من النتائج فإن معدل حدث الإباضة والحمل كان أعلى بشكل واضح لدى المريضات اللواتي تمت معالجتهم بليتروزول مع فروق إحصائية هامة. وهكذا يشكل ليتروزول عاملاً أقوى في تحريض الإباضة من الكلوميفين وفقاً لدراستنا. الدراسة الإحصائية: دراسة لنتيجة تحريض الإباضة كل دورة تكون بحساب معدل حدوث الإباضة ومعدل حدوث الحمل في كل من المجموعتين والعلاقة الإحصائية بينهما هي القيمة (Probability Value) وتعتبر هذه القيمة هامة إحصائياً في حال كانت $P < 0.05$.

الكلمات المفتاحية: الليتروزول- كلوميفين ستترات - تحريض الإباضة - الحمل.

* مدرسة- قسم التوليد وأمراض النساء - كلية الطب البشري

مقدمة :

تمثل اللاإباضة المزمدة 30% من حالات العقم المعزول ، وأكثر الآليات شيوعا هي متلازمة المبيض عديد الكيسات (PCOS) حيث يمثل 73% من حالات العقم (6,5,7) .
يتظاهر (PCOS) بأعراض وعلامات متعددة ، تم عام 2003 في روتردام وضع معيار لتشخيصه واعتبار وجود 2 من 3 من المظاهر التالية كافية لوضع التشخيص :

- اللاإباضة المزمدة .
- فرط الأندروجينية سريريا و / أو مخبريا .
- مظهر مبيض عديد الكيسات على الإيكو غرافي .

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

والمعالجة المختارة في هذه الحالات هي الفموية وأدوية الخط الأول في حالة العقم الناتج عن (PCOS) هي مضادات الاستروجين .

مضادات الاستروجين :

آلية عمل مضادات الإستروجين (1,3,5) هي كبح عمل الاستروجين بواسطة شغل مستقبلاته على مستوى الوطاء و النخامى مما يؤدي إلى كبح تأثير التقييم 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 الأكثر استخداما لهذا الغرض (3,2,4) تاريخيا هو سترات الكلوميفين (CC) وذلك منذ عام 1956 معدل حدوث الحمل عند استخدامه حوالي 30-40% وهو ليس جيدا كمعدل حدوث الإباضة 70-80% ، 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 استطباب استخدام مضادات الاستروجين كمحرض للإباضة (8.4.1) :

- انقطاع طمث ناقص الاستروجين .
 - وجود مضاد استطباب مطلق للحمل .
 - حدوث تأثيرات جانبية شديدة للدواء .
 - الفشل بعد عدة دورات من التحريض
- التأثيرات الجانبية لمضادات الإستروجين :**
- تشوش الرؤية 2% من الحالات .
 - صداع شديد
 - انتفاخ البطن 14%
 - حمل متعدد 5-10%

- ذكرت دراسات عالمية حدوث سرطان مبيض حدي او غازي بعد استخدام هذه المحرضات لاكثر من 12 دورة .

مثبطات الأروماتاز: (9.10)

إن تطوير معالجة فعالة وبأعراض جانبية أقل ما يمكن وبأقل تكلفة هو هدف هام للمنظمات الطبية ، وباعتبار وجود عامل استقلابي هام في متلازمة المبيض عديد الكيسات ظهرت دراسات بحثية حديثة وجدت أن مثبطات الأروماتاز تمنع تصنيع الأندروجينات بعملية التعطير في الخلايا القرابية في المبيض ، كما أنها تؤدي إلى نقص اصطناع الإستروجين في جميع الأنسجة عن طريق تثبيط أنزيم الأروماتاز بالإرتباط التنافسي مع السيبتوكروم P450 للأنزيم ، مما يؤدي لانخفاض (الإسترون -الإسترايول - سلفات الإسترون) في المصل وتؤثر مباشرة على المحور الوطائي - النخامي - المبيضي ، تزيد معدل الإباضة وبالتالي تزيد من فرص حدوث الحمل .

الفوائد المحتملة لمثبطات الأروماتاز عن مضادات الإستروجين تتضمن تحسين نوعية بطانة الرحم عن طريق حث هرموني فيزيولوجي ، ومعدل حدوث حمل متعدد منخفض وأعراض جانبية أقل (خاصة الهبات الساخنة وسوء المزاج) .

طريقة المعالجة (7 ، 2 ، 1) :

- بالنسبة للكلوميدين الجرعة ابتداء من 50 مغ / اليوم لمدة 5 ايام من اليوم الخامس من الدورة لمدة خمسة أيام و تزداد الجرعة تدريجيا كل دورة حسب الاستجابة على ان لا تزيد عن 200 مغ / اليوم .

- المعالجة بلبيتروزول 2,5 مع يوميا لمدة خمسة أيام من اليوم الخامس للدورة لمدة خمسة أيام . الجرعة القصوى 7,5 مع 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 100مريضة مشخص لديها للإباضة المزمناة بسبب PCOS وتم استبعاد وجود أي سبب آخر مرافق للعقم ومشخص حسب معايير روتردام

تم تقسيم المريضات إلى مجموعتين الأولى 48 مريضة تلقى معالجة بالكلوميدين 50 مع يوميا ، والمجموعة الثانية 52 مريضة عولجت بلبيتروزول 2,5 مع يوميا لخمسة أيام ، ولثلاث دورات متتالية الجرعة القصوى 150 مع و 7,5 مع . وتم إعطاء الدواء بعد طمث نظامي أو نرف سحب باستخدام ميدروكسي بروجسترون أسيتات . كما تم إعطاء الدواء بطريقة عشوائية . كان عمر المريضات متقاربا في المجموعتين

متوسط العمر في المجموعة الأولى والثانية مبين في الجدول :

جدول (1) متوسط عمر المريضات

$P < 0.05$

متوسط العمر	عدد المريضات	
26 -1+ 4	48	مجموعة 1
26 -1+ 8	52	مجموعة 2

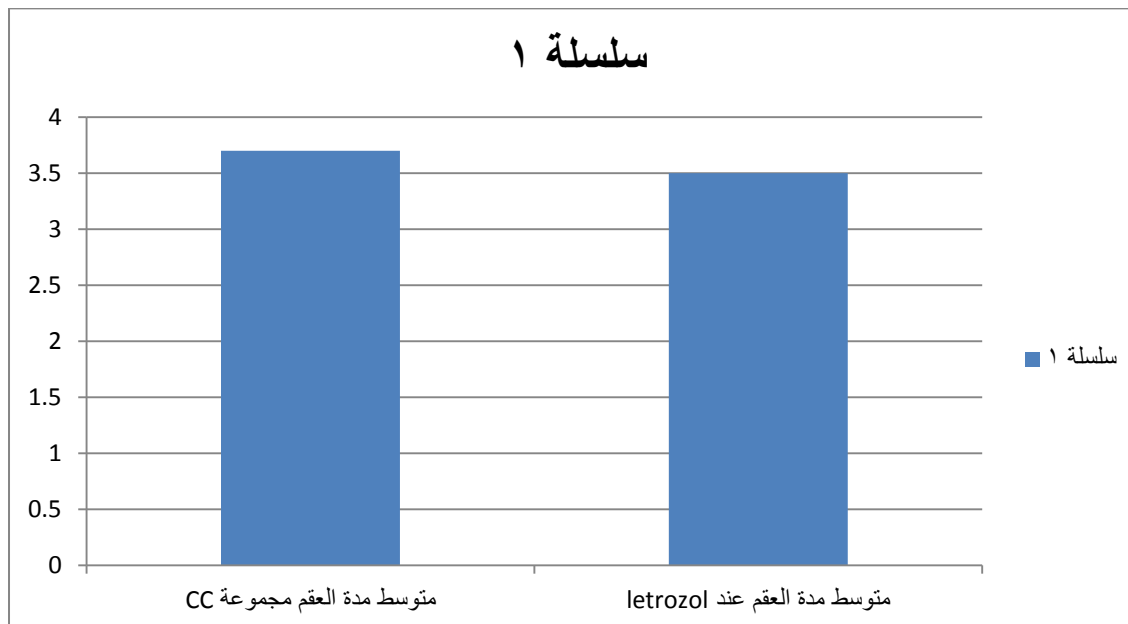
تمت دراسة مدة العقم لدى المريضات في المجموعتين

متوسط مدة العقم في المجموعتين مبين في الجدول التالي :

جدول (2)

مدة العقم	عدد المريضات	
3,3 - 2,5	48	مجموعة 1
4,2 - 2,9	52	مجموعة 2

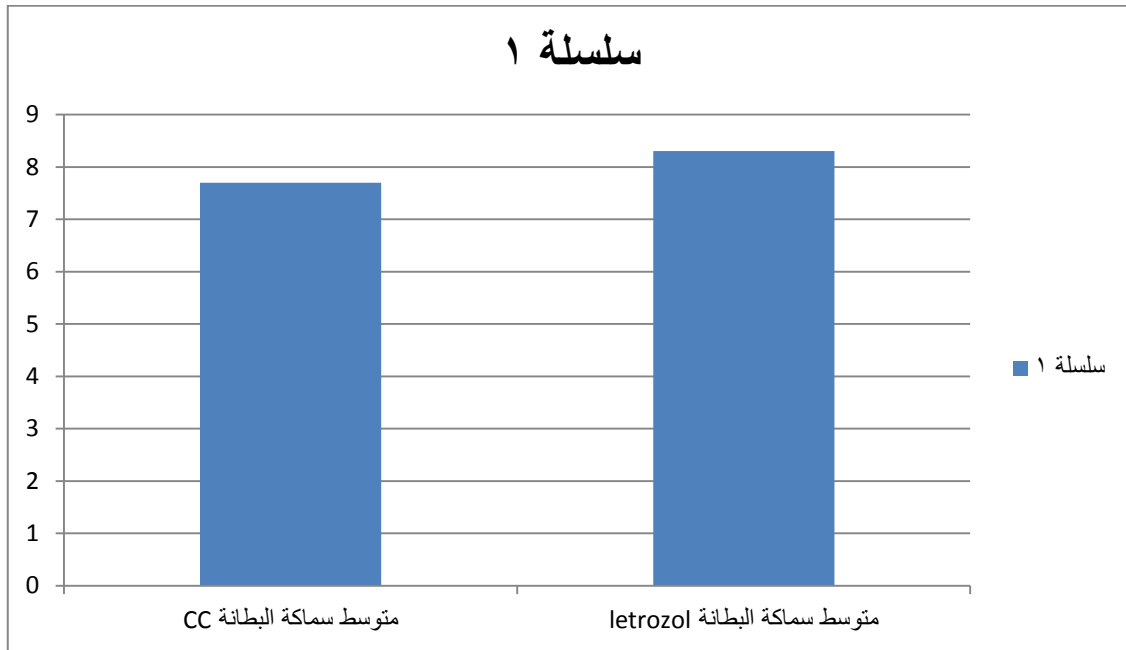
لا فارق إحصائي هام في متوسط مدة العقم في المجموعتين كما يبين الجدول $P < 0.05$



سماكة البطانة الرحمية كانت أفضل في مجموعة ليتروزول ولكن ليست ذات أهمية إحصائية كما يظهر في الجدول التالي :

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

متوسط سماكة البطانة الرحمية	عدد المريضات	مجموعة
0,4 - ١+2 سم	48	مجموعة 1
0,8 - ١+2 سم	52	مجموعة 2

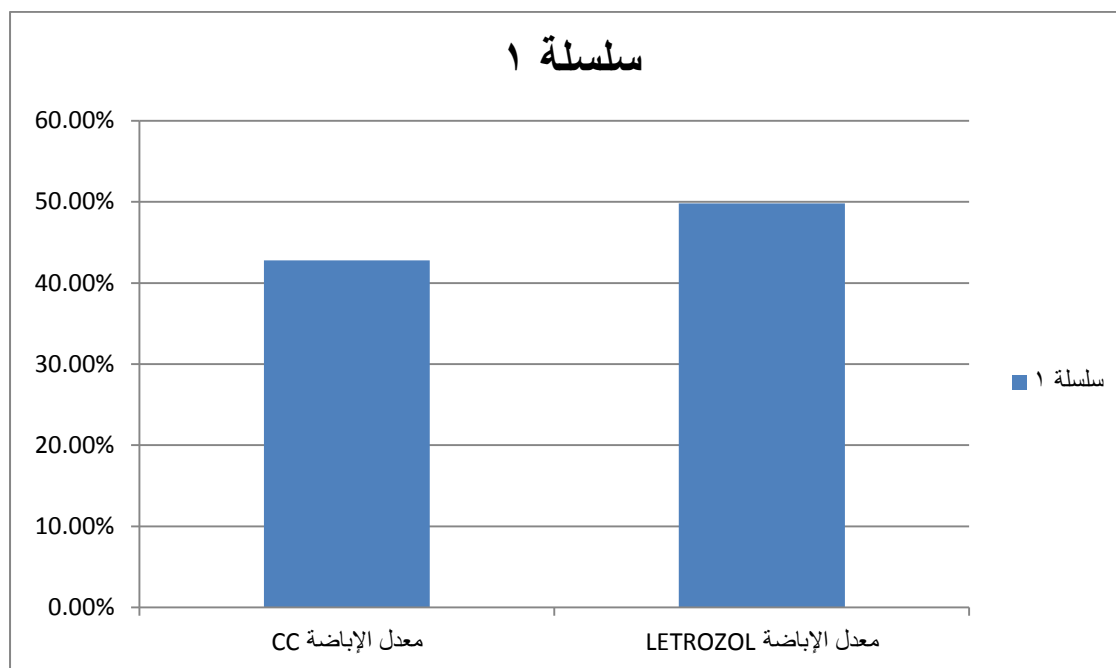


المعدل العام لحدوث الإباضة في المجموعة الأولى 21 مريضات من 48 مريضة بنسبة 42.8% ، و في المجموعة الثانية كانت 20 من أصل 52 مريضة بمعدل 37,6% كما يبين الجدول التالي :

جدول(4) معدل حصول الإباضة في كلتا المجموعتين

المعدل	عدد المريضات	مجموعة
42.8%	21	مجموعة أولى
49,8%	26	مجموعة ثانية

كما يظهر الجدول يوجد فرق إحصائي هام لحدوث الإباضة في كلتا المجموعتين P<0,001.

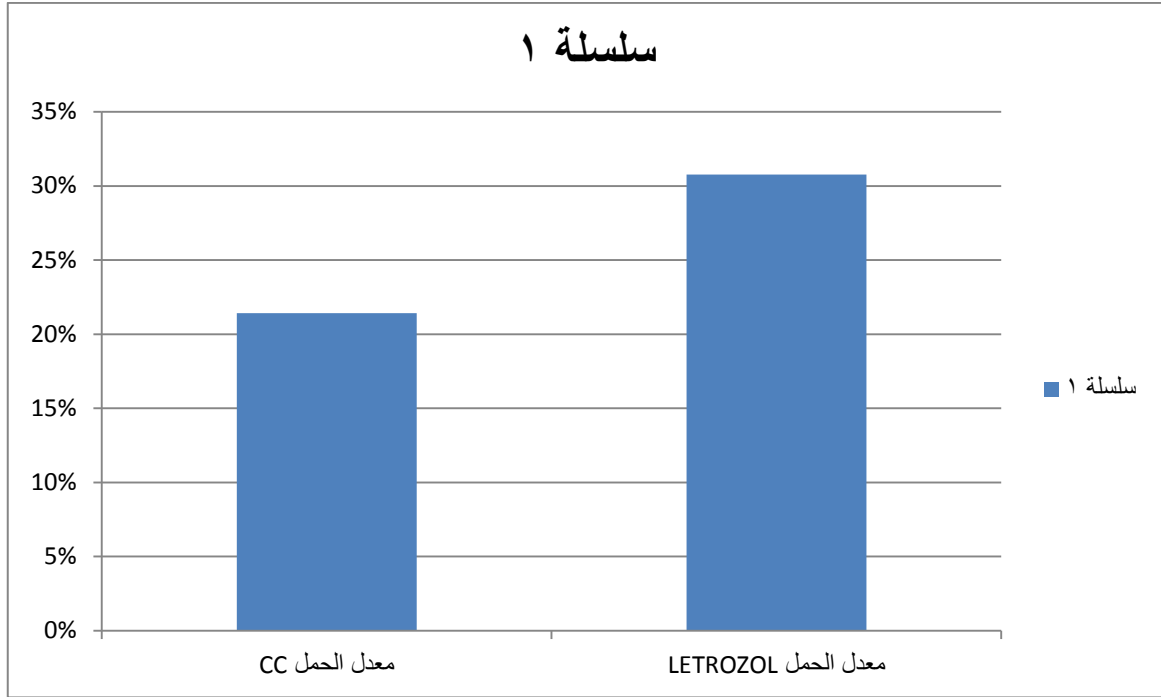


حدث 9 حمل في المجموعة الأولى بنسبة 21,42% و 16 حمل في المجموعة الثانية بنسبة 30,76% كما يظهر الجدول التالي:

جدول (5) معدل حدوث الحمل

المعدل	عدد المريضات	
21,42%	9	مجموعة أولى
30,76%	16	مجموعة ثانية

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



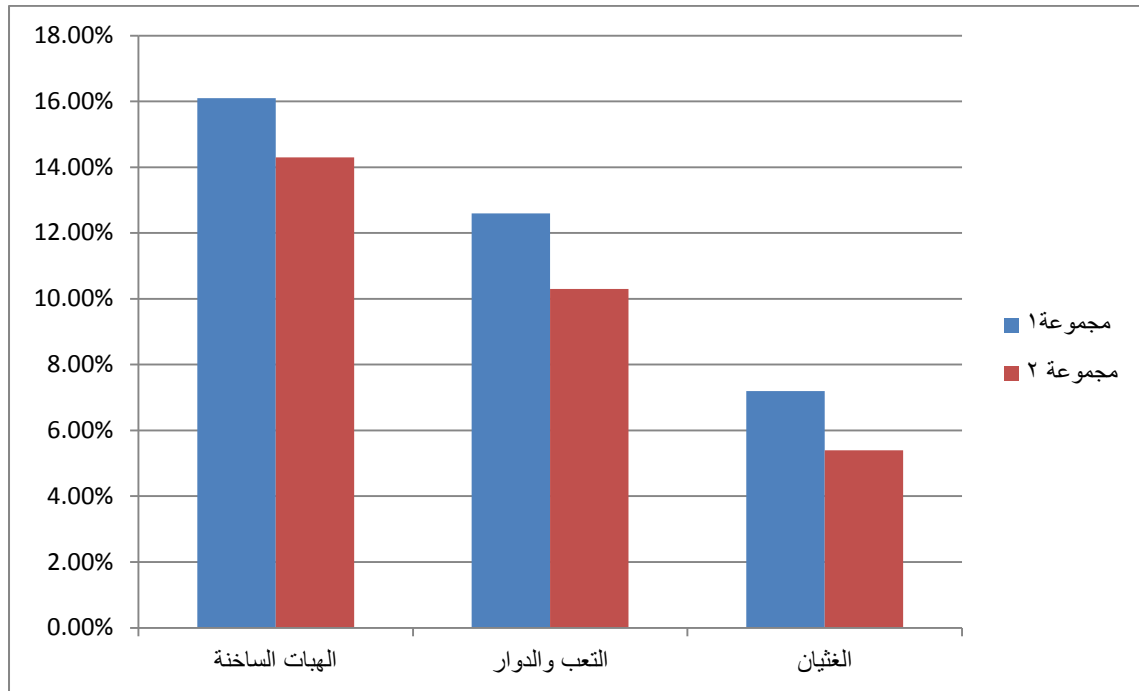
تمت دراسة الأعراض الجانبية (الهبات الساخنة ، التعب ، الغثيان) في كلتا المجموعتين ، النتائج موضحة في

الجدول التالي :

مجموعة تانية	مجموعة أولى	
%14,3	%16,1	الهبات الساخنة
%10,3	%12,6	التعب والدوار
%5,4	%7,2	الغثيان

كما يظهر الجدول الأعراض الجانبية كانت أقل في مجموعة ليتروزول ولكن 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 للقم حيث تم اجراء تحريض للمريضات باستخدام الكلوميفين أو لينروزول أظهرت النتائج فروق احصائية هامة في معدل حدوث الاباضة و الحمل عند استخدام ليتروزول في معالجة القم 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 (7) وكانت 42,2% . وعند مجموعة ليتروزول كان المعدل 49,8% وهذه النتيجة تتناسب مع دراسة سابقة والنسبة كانت 47% ، والنتيجة أنه يوجد فارق إحصائي هام في معدل حدوث الإباضة عند $P < 0,001$ كلا المجموعتين وهذا يتناسب مع نتائج دراسات عالمية (1,4,6) .

كما أظهرت دراستنا أن معدل حدوث الحمل عند استخدام ال (CC) كانت 21,42% وفي دراسة كاليفورنيا 2008 كانت 24% . وعند استخدام الليتروزول كانت النسبة 30,76% وفي الدراسة المقارنة كانت النسبة 29% . (1) في دراستنا ظهرت أعراض جانبية لدى المجموعتين وكانت أقل بفارق إحصائي مهم . ونتيجة دراستنا فإنه لا فارق إحصائي هام بين المجموعتين بالنسبة لسماكة البطانة الرحمية . وبنسبة دراستنا هذه نلاحظ أن ليتروزول أكثر فعالية عند مريضات القم بسبب اللاباضة المزمنة لدى المريضات المصابات بمتلازمة المبيض عديد الكيسات ، حيث أن معدل حدوث الإباضة والحمل كان أعلى بشكل واضح عند المريضات اللواتي خضعن للعلاج به ، كما أن الأعراض الجانبية كانت أقل عند استخدامه .

المراجع:

1. KAMPHUIS EI, BHATTACHARYA S, VAN DER VEEN F, MOL BW, TEMPLETON A. *Are we overusing IVF?* BMJ 2014;348:g252.
2. CASPER RF, MITWALLY MF. *Review: aromataseinhibitors for ovulation induction.* J ClinEndocrinolMetab2006;91:760-71.
3. MALLOCH L, RHOTON-VLASAK A. *An assessment of current clinical attitudes toward letrozole use in reproductive endocrinology practices.* Fertil Steril 2013;100:1740-4.
4. LEGRO RS, KUNSELMAN AR, BRZYSKI RG, et al. *The Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome II (PPCOS II) trial: rationale and design of a double-blind randomized trial of clomiphene citrate and letrozole for the treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome.* Contemp Clin Trials 2012;33:470-81.
5. LEGRO RS, BRZYSKI RG, DIAMOND MP, et al. *The Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome II study :baseline characteristics and effects of obesity from a multicenter randomized clinical trial.* Fertil Steril 2014;101:258-69.
6. MISSO ML, WONG JL, TEEDE HJ, et al. *Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis.* Hum Reprod Update 2012;18:301-12.
7. TREDWAY D, SCHERTZ JC, BOCK D, HEMSEY G, DIAMOND MP. *Anastrozole vs. clomiphene citrate in infertile women with ovulatory dysfunction: a phase II, randomized, dose-finding study.* Fertil Steril 2011;95: 1720-4.
8. GEISLER J. *Differences between the nonsteroidal aromatase inhibitors anastrozole and letrozole of clinical importance?* Br Cancer2011;104:1059-66.
9. AZIM AA, COSTANTINI-FERRANDO M, LOSTRITTO K, OKTAY K. *Relative potencies of anastrozole and letrozole to suppress estradiol in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation before in vitro fertilization.* J Clin Endocrinol Metab 2007;92: 2197-200.
10. MOLL E, BOSSUYT PM, KOREVAAR JC, LAMBALK CB, VAN DER VEEN F. *Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial.* BMJ 2006;332:1485.