

Effect of tamoxifen on infertile women with poor response to clomiphene citrate

T Dabbaghi* F Mardi**

*Assistant Professor of Obstetric & Gynecology, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

**Resident of Obstetric & Gynecology, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

*Abstract

Background: Clomiphene citrate is the first choice to induce ovulation in patients with infertility. In resistant cases, an alternative such as tamoxifen is administered.

Objective: To investigate the effect of tamoxifen on endometrial thickness and ovulation rate of infertile women with poor response to clomiphene citrate.

Methods: This was a clinical trial performed at Kosar hospital, affiliated to Qazvin University of Medical Sciences, in 2007. Thirty four infertile women who were treated by a maximum of 150mg clomiphene citrate for 5 days but still with endometrial thickness below 7mm or absence of dominant follicle, considered as resistant cases. The resistant patients were treated with tamoxifen citrate 10 mg for 5 days from 5th to 9th day of menstruation. In case of inadequate response, reflected through the absence of dominant follicle during next periods, the dose of drug was increased to 10-20 mg/day. At the 16th day of menstruation, vaginal sonography was applied to investigate the number and diameter of dominant follicle and endometrial thickness. Data were analyzed using chi-square test and T. test.

Findings: Using clomiphene citrate, 6 patients with improper endometrial thickness showed a distinct improvement (5 ± 1.8 mm to 12.1 ± 1 mm, $P<0.002$). Using 30 mg of tamoxifen, 8 patients (23.4%) were found to have dominant follicle ($P=0.008$) and 2 cases became pregnant.

Conclusion: Tamoxifen may be a good alternative for clomiphene resistant patients in whom it improves the endometrial thickness and in the meantime accelerates the development of dominant follicle before treatment with HMG or surgery.

Keywords: Tamoxifen, Clomiphene, Induction Ovulation, Dominant follicle, Endometrial Thickness

Corresponding Address: obstetric & Gynecology. Department, Kosar Hospital, Taleghani St., Qazvin, Iran

Email: talatdabagh@yahoo.com

Tel: +98 281 2236380

Received: 2009/05/04

Accepted: 2009/11/30

اثر تاموکسیفن بر ضخامت اندومتر و میزان تخمک‌گذاری در زنان نابارور با پاسخ ضعیف به کلومیفن سیترا

دکتر طلعت دباغ* دکتر فاطمه مردی**

*استادیار گروه زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی قزوین
**دستیار تخصصی زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی قزوین

Email: talatdabagh@yahoo.com

آدرس مکاتبه: قزوین، خیابان طالقانی، بیمارستان کوثر، بخش زنان و زایمان، تلفن ۲۲۳۶۳۸۰

تاریخ دریافت: ۸۸/۲/۱۴ تاریخ پذیرش: ۸۸/۹/۹

*چکیده

زمینه: کلومیفن سیترا اولین داروی انتخابی جهت القای تخمک‌گذاری در بیماران نازاست. به نظر می‌رسد در موارد مقاوم به درمان فوق، درمان‌های جای‌گزین از جمله تاموکسیفن مناسب باشد.

هدف: مطالعه به منظور تعیین اثر تاموکسیفن بر ضخامت اندومتر و میزان تخمک‌گذاری در زنان نابارور با پاسخ ضعیف به کلومیفن سیترا انجام شد.

مواد و روش‌ها: این کارآزمایی بالینی در سال ۱۳۸۵ در مرکز آموزشی-درمانی کوثر قزوین انجام شد. تعداد ۳۴ زن نابارور که قبلاً تحت درمان با کلومیفن سیترا قرار گرفته و به درمان مقاوم بودند (به‌علت اندومتر کم‌تر از ۷ میلی‌متر یا نداشتن فولیکول غالب با حداکثر ۱۵۰ میلی‌گرم کلومیفن سیترا روزانه به مدت ۵ روز) انتخاب شدند. بیماران تحت درمان با تاموکسیفن سیترا ۱۰ میلی‌گرم به مدت ۵ روز (از روز ۵ تا ۹ قاعدگی) قرار گرفتند، در صورت عدم پاسخ کافی از نظر ایجاد فولیکول غالب، طی دوره‌های بعدی دوز دارو به ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم در روز افزایش داده شد. روز ۱۶ قاعدگی سونوگرافی واژینال از نظر تعداد و قطر فولیکول غالب و ضخامت اندومتر به عمل آمد. داده‌ها با آزمون‌های آماری مجذور کای و تی زوج تحلیل شدند.

یافته‌ها: در ۶ بیمار با اندومتر نامناسب در سیکل کلومیفن، پس از درمان با تاموکسیفن بهبودی واضح در ضخامت اندومتر مشاهده شد (از $5 \pm 1/8$ میلی‌متر به $12/1 \pm 1$ میلی‌متر و $P < 0/002$). با دوز ۳۰ میلی‌گرم تاموکسیفن، ۸ نفر (۲۳/۴٪) فولیکول غالب داشتند ($P = 0/008$) و ۲ نفر نیز حامله شدند.

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌ها، ممکن است تاموکسیفن یک انتخاب خوب در زنان نازای مقاوم به کلومیفن باشد و می‌توان قبل از درمان با HMG و جراحی آن را مدنظر قرار داد.

کلیدواژه‌ها: کلومیفن، تاموکسیفن، فن، تحریک تخمک‌گذاری، فولیکول غالب، ضخامت اندومتر

*مقدمه:

وابستگی به دوز می‌شود. به علاوه کلومیفن در برخی از بیماران مقاوم به این دارو با حداکثر دوز نیز قادر به القای تخمک‌گذاری نیست. در شرایط فوق پزشک ناچار به استفاده از داروهایی مانند تاموکسیفن، لتروزول، مت فرمین و HMG است.^(۱) واضح است که این درمان‌ها باید علاوه بر ارزان و در دسترس بودن با حداقل عوارض و بیش‌ترین کارایی همراه باشند.

ناردو و همکاران تاموکسیفن را یک جای‌گزین مناسب برای کلومیفن در درمان نازایی ناشی از عدم تخمک‌گذاری، معرفی کردند. در مطالعه ایشان متوسط

ناباروری ۱۰ تا ۱۵ درصد زوج‌ها را درگیر می‌کند. اولین اقدام درمانی در نازایی به علت اختلال تخمک‌گذاری، عوامل مردانه و بدون علت، القای تخمک‌گذاری و تحریک بیش از حد تخمدان با کلومیفن است.^(۱) کلومیفن نوعی مشتق غیر استروئیدی تری‌فنیل اتیلن با ویژگی آگونیستی / آنتاگونیستی استروژن است. با وجود این در تمام شرایط، کلومیفن به عنوان آنتاگونیست خالص استروژن عمل می‌کند و سبب کاهش کیفیت و میزان تولید موکوس سرویکس و مهار رشد اندومتر بدون

گرفته بودند. در دوره اول دوز ۵۰ میلی گرم دارو از روز ۵ تا ۹ قاعدگی تجویز شد. سونوگرافی واژینال در روز ۱۶ قاعدگی جهت بررسی ضخامت اندومتر و فولیکول غالب انجام شد. زنانی که اندومتر کم‌تر از ۷ میلی‌متر داشتند، از ادامه درمان با این دارو حذف شدند. در بیماران باقی مانده کلومیفن با دوز ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم در دوره‌های دوم و سوم درمان تجویز شد. در سونوگرافی روز ۱۶ قاعدگی هیچ کدام از بیماران فولیکول غالب پیدا نکردند که گروه دوم بیماران مقاوم به کلومیفن را تشکیل دادند.

سپس همه بیماران تحت درمان با تاموکسیفن قرار گرفتند. دوز دارو در دوره‌های درمانی به ترتیب ۱۰، ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم روزانه از روز ۵ تا ۹ قاعدگی بود که در صورت پاسخ نامناسب افزایش داده می‌شد. تمام بیماران در روز ۱۶ قاعدگی با سونوگرافی واژینال از نظر ضخامت اندومتر و تعداد و اندازه فولیکول غالب بررسی شدند، در صورت مطلوب بودن شرایط، آمپول HCG با دوز ۱۰۰۰۰ واحد همان روز دریافت کردند و تحت حمایت فاز لوتئال با آمپول پروژسترون ۵۰ میلی‌گرم روزانه قرار گرفتند. اطلاعات فردی، داروی مصرفی و دوز آن، نتایج سونوگرافی و حاملگی در پرسش نامه ثبت شدند. داده‌ها با استفاده از آزمون مجذور کای و تی زوج تحلیل شدند.

* یافته‌ها:

میانگین سنی ۳۴ زن مورد مطالعه $24/7 \pm 5/2$ سال (با دامنه سنی ۱۹ تا ۳۹ سال) بود. میانگین شاخص توده بدنی آنها $26/7 \pm 4$ (با حداقل ۲۰ و حداکثر ۳۵) کیلوگرم بر مترمربع بود. میانگین مدت ناباروری $3/6 \pm 2/7$ (با حداقل ۱ و حداکثر ۱۰) سال بود.

پس از درمان با کلومیفن، در هیچ یک از بیماران فولیکول غالب مشاهده نشده بود. ۶ بیمار ($17/64$ درصد) با ضخامت اندومتر کم‌تر از ۷ میلی‌متر، تحت درمان با تاموکسیفن قرار گرفتند. ضخامت اندومتر در این بیماران در سیکل کلومیفن $1/8 \pm 5$ (دامنه ۳ تا ۷)

تخمک‌گذاری و تعداد حاملگی در سیکل تاموکسیفن در مقایسه با کلومیفن بالاتر بود.^(۲)

گولکلی بی و همکاران نیز تاموکسیفن را یک جای‌گزین مناسب در درمان بیماران با سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن معرفی کرده‌اند.^(۳)

طاهریان و همکاران گزارش کردند که در دوره‌های القای تخمک‌گذاری در زنان نازا، میانگین ضخامت اندومتر در گروه تاموکسیفن به طور معنی‌داری بهتر از گروه کلومیفن بود.^(۴)

پیوندی و همکاران نشان دادند که تاموکسیفن با افزایش ضخامت اندومتر و تعداد فولیکول‌های بالغ ناشی از اثرات آگونیستی استروژن، در القای تخمک‌گذاری و بارداری مؤثر است و می‌تواند قبل از درمان با HMG مد نظر قرار گیرد.^(۵)

استینر و همکاران در یک مطالعه متاآنالیز نتیجه‌گیری کردند که کلومیفن و تاموکسیفن هر دو به یک اندازه در القای تخمک‌گذاری مؤثر هستند.^(۶)

با توجه به متناقض بودن نتایج مطالعه‌های فوق، این مطالعه با هدف تعیین اثر تاموکسیفن بر ضخامت اندومتر و میزان تخمک‌گذاری در زنان نابارور با پاسخ ضعیف به کلومیفن سیترات انجام شد.

* مواد و روش‌ها:

این کارآزمایی بالینی در سال ۱۳۸۵ در دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام شد. تعداد ۳۴ زن نابارور مراجعه‌کننده به مرکز آموزشی-درمانی کوثر شهر قزوین، وارد مطالعه شدند. سطح پرولاکتین و هورمون محرک تیروئید در تمام زنان طبیعی بود و هیچ‌کدام گالاکتوره نداشتند. اگر اختلالی در موارد فوق وجود داشت، قبل از مطالعه درمان انجام شد. همه بیماران محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تخمدان فعال داشتند و بیماران دچار آمنوره هیپوتالامیک و نارسایی تخمدان، از مطالعه حذف شدند. تمام بیماران جهت القای تخمک‌گذاری یا تحریک بیش از حد تخمک‌گذاری تحت درمان با کلومیفن قرار

بالای بیماران سندرم تخمدان پلی کیستیک در ورود به مطالعه آنها باشد. (۲ و ۹)

در مطالعه طاهریان و همکاران مانند مطالعه حاضر، داروی تاموکسیفن در مقایسه با کلومیفن در سیکل‌های القای تخمک‌گذاری، اندومتر مناسب تری با اختلاف آماری معنی‌دار ایجاد کرده بود. (۴) نتایج مطالعه پیوندی نشان داد که درمان با تاموکسیفن در زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن با بهبود ضخامت اندومتر و افزایش تعداد فولیکول‌های بالغ در القای تخمک‌گذاری و ایجاد بارداری همراه بوده است و می‌تواند قبل از تجویز HMG، به عنوان خط دوم درمان، مدنظر قرار گیرد. این یافته با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد. (۵)

با توجه به نتایج پژوهش حاضر و مدنظر قرار دادن این مطلب مهم که تاموکسیفن یک داروی ارزان و در دسترس است و عوارض آن در مقایسه با درمان‌های جای‌گزین، مانند HMG، کم‌تر است؛ توصیه می‌شود در بیماران نازای کاندید القای تخمک‌گذاری که به کلومیفن مقاوم هستند، تاموکسیفن با دوز بالا به عنوان یک درمان مناسب مدنظر قرار گیرد. در دوره‌های درمانی کلومیفن اگر در دوره اول درمان، اندومتر نامناسب ایجاد شد از تکرار داروی کلومیفن اجتناب کرده و درمان‌های جای‌گزین مورد توجه قرار گیرد. همچنین مطالعه‌های بیش‌تری با تعداد نمونه بالا جهت بررسی میزان حاملگی در دوره‌های درمان با تاموکسیفن انجام شود.

*سپاس‌گزاری:

از شورای پژوهشی دانشگاه جهت تأمین هزینه‌های این پایان‌نامه دستگیری تقدیر می‌شود.

*مراجع:

1. Leonsperoff and Marc A. Fritz. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 1013, 1177-9, 1181-2, 1189

میلی متر بود. پس از درمان با ۳۰ میلی‌گرم روزانه تاموکسیفن، ضخامت اندومتر در افراد فوق بهبود یافت و میانگین آن به $1 \pm 12/1$ (دامنه ۷ تا ۱۵) میلی‌متر رسید. آزمون آماری اختلاف معنی‌داری بین میانگین ضخامت اندومتر در دو گروه نشان داد ($p < 0/002$).

تمام ۳۴ بیمار فاقد فولیکول غالب، تحت درمان با تاموکسیفن قرار گرفتند. در دوز روزانه ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم، هیچ فولیکول غالبی مشاهده نشد. میزان ضخامت اندومتر 3 ± 12 (با دامنه ۸ تا ۱۴) میلی‌متر بود. در دوز روزانه ۳۰ میلی‌گرم، در ۸ بیمار (۲۳/۴ درصد) فولیکول غالب با میانگین قطر 2 ± 22 میلی‌متر ایجاد شد. آزمون آماری اختلاف معنی‌داری بین دو گروه نشان داد ($p = 0/008$). میانگین ضخامت اندومتر در این ۸ بیمار، $5 \pm 12/1$ (با دامنه ۷ تا ۱۵) میلی‌متر بود که ۲ نفر (۲۵ درصد) حامله شدند.

*بحث و نتیجه‌گیری:

مطالعه حاضر نشان داد که تاموکسیفن در بهبود رشد اندومتر و ایجاد فولیکول غالب در زنان نابارور با پاسخ ضعیف به کلومیفن، مؤثر است. این یافته مشابه به نتایج مطالعه‌هایی است که تاموکسیفن را در القای تخمک‌گذاری در موارد مقاوم به کلومیفن جانشین مناسب معرفی کرده‌اند. (۷)

در این مطالعه از بین دوزهای روزانه ۱۰، ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم تاموکسیفن، دوز ۳۰ میلی‌گرم در القای فولیکول غالب موفق بود که از این نظر با مطالعه گولکلی بی که دوز ۴۰ میلی‌گرم را در القای تخمک‌گذاری و حاملگی موفق‌تر از دوز ۲۰ میلی‌گرم یافته بود، همخوانی دارد. (۳)

در سایر مطالعه‌ها مانند مطالعه بوستانفر، مسیریس و نارلوال جی، تاموکسیفن با میزان تخمک‌گذاری بیش‌تری نسبت به مطالعه حاضر همراه بوده است که علت آن می‌تواند متغیرهایی مانند شاخص توده بدنی بالا و تعداد

2. Nardo LG. Amnagement of anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome; tamoxifen citrate an effective alternative compared to clomiphen citrate. *Gynecol Endocrinol* 2004 Nov; 19(5): 235-8
3. Gulekli B. Tamoxifen: an alternative approach in clomiphene resistant polycystic ovarian syndrome patient. *J Pak Med Assoc* 1993 May; 43(5): 89-90
4. Taherian AA, Sedeghi AR. Comparison of effect of Clomiphene with Tamoxifen on endometrial thickness in ovulation induction. *Journal of Isfahan Medical School* 2004; 71(21): 21-3
5. Peivandi S, Moslemi Zadeh N. Ovulation and pregnancy rates with Tamoxifen in Clomifene resistant Polycystic Ovarian Syndrome patients. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences* 2006; 51(16): 1-5
6. Steiner AZ. Comparison of Tamoxifen and Clomiphen citrate for ovulation induction; a meta analysis. *Hum Reprod* 2005 Jun; 20(6): 1511-5
7. Borenstein R, Aust NZJ. Tamoxifen treatment in women with failure of clomiphen citrate therapy. *Obstet Gynecol* 1989 May; 29(2): 173-5
8. Boostanfar R. Fertil steril; A prospective randomized trial comparing clmiphen citrate with tamoxifen citrate for ovulation induction 2001 May; 75(5): 1024-6
9. Messiris IE. Comparison between tamoxifen and clomiphen for induction of ovulation. *Acta Obstet Gynecol Scand*; 1982; 61(4): 377-9