

# مطالعات تجربی و کلینیکی با کلومیفن<sup>۱</sup>

دکتر ناصر برادران\*

## مقدمه.

کلومیفن ۴۱ - MRL یک ترکیب غیر استروئید صناعی است که بعنوان یک داروی مؤثر در تحریک تخمک‌گذاری در انسان شناخته شده است.

در ۱۹۶۰ Kistner و Smith (۱) نتایج موفقیت آمیز ایجاد تخمک‌گذاری و بالنتیجه حاملگی را با استعمال داروی غیراستروئید دیگری بنام MER-25 در ۴ بیمار اشتین لونتال منتشر کردند.

در ۱۹۶۱ Greenblatt و همکارانش (۲) در ۳۶ بیمار مبتلی به آمنوره‌های ثانوی ۷۸٪ موفقیت در تخمک‌گذاری و حاملگی با استعمال کلومیفن گزارش دادند و سایر محققین نتایج نظیر فوق را تأیید کردند.

Chlorotri anisene MER-25 و کلومیفن از لحاظ ترکیب ساختمانی شبیه به Diethylstilbestrol (TACE) و ۱۷ $\beta$ -O1-dehydrogenase (شکل ۱) در سیستم آنزیمی (۳) مکانیسم اثر با هم اختلاف دارند (شکل ۱). که مسئول تبدیل استرادیول به استرون است اثر مستقیم دارد و بیمارانی که تخدمان آنها فعالیت استروژنی دارد MER-25 با واسطه متابولیتهای واسطه‌ای که از این استروژن طبیعی بدست می‌آید باعث تحریک هیپوتalamوس و هیپوفیز می‌شود. و این حالت کاملا مشابه وضع فیزیولوژی است که قبل از تخمک‌گذاری در سیکل قاعدگی

\* - استادیار بیمارستان زنان

۱ - Clomiphène

زن بوجود می‌آید.

عمل کلومیفن ناشی از دو فعالیت مجزا و مستقل می‌باشد:

۱ - با تأثیر مستقیم روی تخمدان با کاهش Cytochrome C reductase ماده TPNH را بیشتر ساخته و بالنتیجه ترشح استرادیول و استرون زیاد خواهد شد (شکل ۲)

۲ - مانع تأثیر استروژن طبیعی در منطقه هیپو تالاموس-هیپوفیز می‌شود. در نتیجه خاصیت مهارکننده استروژن از گونادوتروپ‌ها برداشته و مقادیر بیشتری از گونادوتروپ آزاد در جریان خون قرار می‌گیرد.

### مطالعات تجربی •

۱ - در حیوانات:

الف - محرک گونادوتروپین‌ها با مقادیر کم (Estrogenic effect) کلومیفن (Roy, Mahesh, Greenblatt ۱/۰ تا ۵/۰ میلیگرم کلومیفن برای هر کیلوگرم وزن موش نارس اخته شده با محک اندازه‌گیری وزن رحم ثابت کرد که کلومیفن باعث تحریک گونادوتروپین‌ها خواهد شد.

ب - مهارکننده گونادوتروپین‌ها با مقادیر زیاد (Antiestrogenic effect) اگر به موش نارس اخته شده قبل از تزریق استرادیول بمقدار فوق تزریق نمائیم وزن رحم بتدریج کم خواهد شد. تزریق کلومیفن این کاهش وزن رحم را جبران می‌نماید. نیز ثابت شده است که کلومیفن به مقدار یک میلیگرم برای هر کیلوگرم وزن خاصیت مهارکننده گونادوتروپینها را دارد.

ب - جلوگیری از لانه‌گزینی تخم

با منتقال تخم گشتنده شده از حیوان ماده به حیوان دیگر و بکار بردن Staples کلومیفن کیفیت جلوگیری از لانه‌گزینی را نشان داده است. (۱۲)

۲ - در انسان: الف - مطالعات هرمونی:

۱ - گونادوتروپینها. اغلب محققین (۸ و ۱۰ و ۱۳) از دیاد گونادوتروپها

را در حین و یا بعد از مصرف کلو میفن نشان داده اند. ولی Smith و همکارانش (۱۱) عدم تغییر و حتی نقصان گونادو تروپها را گزارش داده اند.

۲ - استروژن. در مصرف کلو میفن ترشح استروژن بطور دائم اضافه خواهد شد (۵ و ۸ و ۱۰ و ۱۱). Morse و همکارانش (۶) این اضافه شدن را بیشتر در استرون و استرادیول نشان داده واستریول را غیر تغییر دانسته اند.

(۵) نه تنها کیفیت فوق را تأیید بلکه خاطر نشان کرده است که اضافه شدن استروژن در قطع دارو بیشتر از هنگام مصرف است.

استروژن ادراری در زنان یائسه و یا در بیماران جوانی که دو تخمدان آنها را برداشته اند اضافه نخواهد شد (۸).

کلو میفن نه تنها در بیماران دارای ژینکوماستی باعث کوچک شدن پستانها می شود (۸) بلکه در کم کردن درد در بیماران مبتلی به تومور فیبرو کیستیک پستان مؤثر می باشد (۲). کلو میفن را در بیمارانی که آتروفی آندومترداشته اند بکار برده و مرحله پرولیفراتیورا که ناشی از اثر استروژنیک آنست ایجاد کرده اند. (۱۴)

۳ - پروژسترلون. سطح پرگاناندیول در ادرار با تشکیل جسم زرد در تخمدان اضافه خواهد شد.

۴ - سایر استروئیدها. اغلب محققین هنگام استعمال کلو میفن تغییر مهمی را در ۱۷ - کتو استروئید ذکر نکرده اند مع الوصف بعضی از بیماران اضافه شدن

مختصر و یا شدید آنرا در استعمال کلو میفن نشان داده اند (بالاخص اگر دارو برای ۳ - ۴ هفته یا بیشتر مصرف شود). تغییر مهمی در متابولیتهای کور تیزول دیده نشده است. اضافه شدن مختصر پرگاناتریول در مصرف این دارو گزارش شده است (۵).

اثرات آندروژنیک کلو میفن با مقادیر ۱۰۰ - ۱۵۰ میلیگرم در روز حتی برای مدت طولانی گزارش نشده است.

ب - طولانی شدن مرحله لو تئینی در تقصی جسم زرد. بیمارانی که تخمک گذاری می کنند ولی مرحله لو تئینی آنها کوتاه یعنی ۹ - ۱۱ روز است با مصرف کلو میفن

مرحله لوئیسی آنها ۱۵ - ۱۰ و حتی ۲۰ روز طولانی میشود.

ج - خنثی کردن اثر استروژن در توقف تخمک گذاری - بدیهی است اتینیل استرادیول به مقدار ۱۰۰ میکرو گرم در روز از روز ۵ تا ۲۵ قاعده‌گی، در زن سالم، تخمک گذاری را متوقف خواهد کرد. اگر کلومیفن را به مقدار ۴۰ میلیگرم در روز برای ۱۳ روز همزمان با اتی نیل استرادیول مصرف نمائیم تخمک گذاری انجام خواهد شد. چنانچه اثر در بیماران مبتلی به آمنوره با<sup>۱</sup> آنادوتروپین بالا و اوژینال اسمیر نوع Castrate برای این منظور زنان یائسه و یا زنان جوان با آژنژی تحمدان را انتخاب و کلومیفن را به مقدار ۵۰ - ۱۰۰ میلیگرم در روز برای مدت ۳۰ - ۶۰ روز نزد آنان مصرف کرده‌اند و نتایج ذیل بدست آمده است:

۱ - گونادوتروپین‌های ادراری که معمولاً بالا است یا بدون تغییر بالا مانده‌ویا در ۰.۵٪ موادر کمتر شده ولی هرگز اضافه نشده است. ۲ - نوع سلول‌های رحم از لحاظ تأثیر هورمون بلا تغییر باقی مانده است. ۳ - در درجه حرارت بدن تغییری پیدا نشده است. ۴ - با قطع کلومیفن خون‌ریزی رحمی پیدا نمیشود.

ه - هیپرپلازی آندومتر و کلومیفن. Kistner در ۱۱ بیمار که آندومتر هیپرپلاستیک و آناپلاستیک داشته‌اند تخمک گذاری و مرحله ترشحی آندومتر را در ۴۱ سیکل از ۴۴ سیکل درمانی بدست آورده است. همچنین در بیماران قبل و بعد از منوپوز با هیپرپلازی کیستیک «آدنوماتو آناپلاستیک» و کارسینوم In situ کلومیفن را بطور دائم (نه دوره‌های کوتاه) بکاربرده‌اند. بعد از یک مرحله ترشحی موقتی که تقریباً ۶ تا ۸ هفته طول کشیده است تازمانی که بیمار تحت درمان با کلومیفن بوده است آندومتر در وضع آتروفیک با قیمانده است فقط در چند بیمار با قطع کلومیفن آندومتر هیپرپلازیک پیداشده است که با انجام پان‌هیستورکتومی ترشح استروژن داخلی را باسته به تشکیلات هیپرپلازی کورتیکال یا هیپرتکوزیس (Hyperthecosis) در تحمدان دانسته‌اند.

**موارد و مقدار استعمال . آمنوره‌های اولیه و ثانوی - نارسائی و بدکاری تخدمان - سندروم اشتین لونتال و سندروم آمنوره باگالاکتوره .**

بدیهی است در بیماران آمنوره ابتدا باید با پروژسترونهاي صناعي قاعده‌گي مصنوعي ايجاد و از روز پنجم اين قاعده‌گي کلوميفن را بدين طرز بكار برد :

معمولی : ۵۰ میلی گرم × ۵ روز  
۱۰۰ میلی گرم × ۵ روز

اشتین لونتال : ۱۰۰ میلی گرم × ۱ روز

نکته مهم اينست كه کلوميفن را نباید بيش از ۱۰۰ میلی گرم در هر سيكل بكار برد و چون حساسيت تخدمان نسبت بدارو در بیماران مختلف متفاوت است اولين سيكل درمانی را معمولاً با يك قرص در روز (۵۰ میلی گرم) توصيه كرده‌اند . تنها تغيير در اصل فوق معالجه سندروم «Chiari - Frommel» و آمنوره‌های هيپوتalamik است که باید کلوميفن را بمقدار ۱۰۰ میلی گرم در روز برای مدت ۱۰ روز بكار برد .

#### احتیاطات :

##### ۱ - انتخاب بیمار

الف - بیمار با عدم تخدمك گذاري با فونکسیون فولیکولر .

ب - طبیعی بودن و یا مختصر بالا بودن ۱۷ کتواستروئید .

پ - طبیعی بودن کارتیروئید .

ت - طبیعی بودن مقدار گونادوتروف توتال .

ث - اشتین لونتال بهترین مورد برای مصرف کلوميفن است .

۲ - امتحان فیزیکی بالاخص امتحان لگنی قبل از هر سیکل معالجه .

۳ - در صورت بالا بودن درجه حرارت بدن امتحانات حاملگی خواسته شود .

۴ - تاریخچه کیست تخدمان خیلی باید بدقت بررسی شود .

۵ - در صورت اختلال عمل کبدی کلوميفن نباید مصرف شود .

## موارد عدم استعمال :

- ۱ - کیست تخدمدان یا تخدمانهای بزرگتر از طبیعی یا سابقه جراحی در کیستهای فیزیولوژیک تخدمان
- ۲ - نارسائی هیپوفیز
- ۳ - سندروم شیهان (پان هیپوپیتوئیتاریسم)
- ۴ - یائسگی زودرس .
- ۵ - سندروم ترنر (Turner)

## عوارض :

مهمترین عوارض این دارو عبارتند از :

۰/۰۱۳/۸	بزرگ شدن تخدمان
۰/۰۱۰/۶	گرگرفتن
۰/۰ ۷	ناراحتی شکم ولگن
۰/۰ ۲/۱	تهوع واستفراغ
۰/۰ ۲	ناراحتی پستان
۰/۰ ۱/۶	اختلال دید
۰/۰ ۱	بیخوابی و فشارهای عصبی
۰/۰ ۱	سردرد
۰/۰ ۰/۹	ترس از نور - مگس پرانی
۰/۰ ۰/۸	تکرار ادرار
۰/۰ ۰/۸	زیاد شدن خون قاعدگی
۰/۰ ۰/۷	خستگی و حالت دپرسیون
۰/۰ ۰/۶	کهیر و درماتیت های جلدی
۰/۰ ۰/۴	اضافه شدن وزن
۰/۰ ۰/۴	ریزش مو

این کیست‌های تخدمان ناشی از بزرگ شدن کیست‌های فولیکولر-کیست‌های جسم زرد و یا ساختمانهای کیستیک فیزیولوژیک دیگر تخدمان است که از لحاظ میکروسکپی فونکسیونل بوده و بعد از ۲۸ - ۷ روز خودبخود و بدون معالجه بوضع قبلی برگشت کرده و احتیاج به هیچگونه دخالت جراحی ندارند. اصولاً بین مدت مصرف کلومیفن و تشکیل این کیست‌ها ارتباط نزدیکی وجود دارد و به نسبت ۲/۷٪ در مصرف سه روز و ۵/۴٪ در مصرف ۴ تا ۷ روز گزارش شده است. عده‌ای بکاربردن استروژن و یا استروژن - پروژسترون را در بیمارانی که در سیکل اول درمانی حساسیت لگنی و یا شکمی دارند برای جلوگیری از ایجاد این کیست‌ها پیشنهاد کرده‌اند. کلومیفن در بیمارانی که سابقه عمل جراحی قبلی برای کیست‌های فیزیولوژی تخدمان داشته‌اند باید با نهایت احتیاط بکار برده شود.

#### حاملگی در تعقیب مصرف کلومیفن.

شیوع سقط در یک حاملگی طبیعی ۱۰٪ است و در بیماران با مصرف کلومیفن به ۳/۲۰ درصد رسیده است. نزد بیمارانی که آمنورهای طولانی دارند توصیه شده است که در دوره اول معالجه با کلومیفن از حاملگی جلوگیری نمایند زیرا خطر سقط بیشتر است.

**حاملگی چندقولوئی:** شیوع دو قلوئی در حاملگی طبیعی یک در ۸۰ و در بیمارانی که این دارورا مصرف کرده‌اند یک در ۱۶ گزارش شده است. تابحال ناهنجاری مادرزادی بعلت کلومیفن در انسان گزارش نشده است.

#### نتیجه:

کلومیفن در بیمارانی که بفقدان تخمک گذاری مبتلا هستند بشرط آنکه استروژن آندوژن وجود داشته باشد ایجاد تخمک گذاری توأم با ازدیاد هردوجنادوتروب‌های ادراری و استروژن را مینماید و از لحاظ کلینیکی با رعایت احتیاطات لازمه داروی بسیار مؤثر بوده و در معالجه بیماران نازا نتایج درخشانی نشان داده است.

**خلاصه**

پس از یک بررسی مختصر در لیتراتور تجربی و بالینی نتایج بدست آمده از بکار بردن کلومیفن گزارش شده است. وضع کنونی این دارو و خصوص استفاده بالینی آن و عوارض و مقدار مصرف آن مورد بحث قرار گرفته است.

**Summary**

After a short review of literature, experimental and clinical results obtained after the administration of Clomiphene is presented. The present status of the drug, value, specially its clinical application, side effects and dosages are discussed.

**Résumé**

Après une courte revue de la littérature expérimentale et clinique, les résultats obtenus après l'administration du Clomiphène sont présentés les applications cliniques de ce medicament ses complications et son dosage sont discuté.

**References**

- 1 - Greenblatt, R.B., J.A.M.A. **178**: 101, 1961
- 2 - Kistner, R.W., Lewis, J.L., and Steiner, G.J. *Cancer* **19**: 115, 1966.
- 3 - Kistner, R.W.: review. *Obstet. Gyn. Survey* **20**: 873-900, 1965.
- 4 - Kistner, R.W., and Smith, O.W. *Fertil. Steril.* **12**: 121, 1961.
- 5 - Loraine, J. A., and Bell, E.T. *Lancet* **1**: 1, 1963.
- 6 - Morse, W.I., Warren, W.P., Parker, G.D., Admad, N., and Bown j.B. *Brit. Med. J.* **1**: 798, 1963.
- 7 - Naville, A.H. Kistner, R.W., Wheatley, R.E., and Rock, J. *Fertil. Steril.* **15**: 290, 1964.

سال بیست و هفتم

مجله دانشکده پزشکی تهران

۴۶۶

8 - Riley, G.M., and Evans, T.N. Amer. J. Obstet. Gynec.  
**89**:97, 1964.

9 - Roy, S., Mahesh, V.B., and Greenblatt, G.B. Acta Endocr.  
(Kobenhavn) **47**:645, 1964.

10 - Roy, S., Greenblatt, R.B., Mahesh, V.B., and Jungck,  
E.C. Fertil. Steril. **14**: 575, 1963.

11 - Smith, O.W., Smith, G.V. and Kistner, R.W. J.A.M.A **184**.  
878, 1963.

12 - Staples, R.E. Endocrinology **78**: 82, 1966.

13 - Vorys, N., Gantt, C.L., Hamwi, G.J. Copeland, W.E.,  
and Ullery, J.C. Amer. J. Obstet. Gynec. **88**, 425, 1964.

14 - Wall, J.A., Franklin, R.R., and Kaufaman, R.H. Amer.  
J. Obstet. Gynec. **88**:1, 1964.