



Indukcija ovulacije Klomifenom u primarnoj zdravstvenoj zaštiti



Zdenko Matas

Služba za ginekologiju i opstetriciju

Opća bolnica Zadar

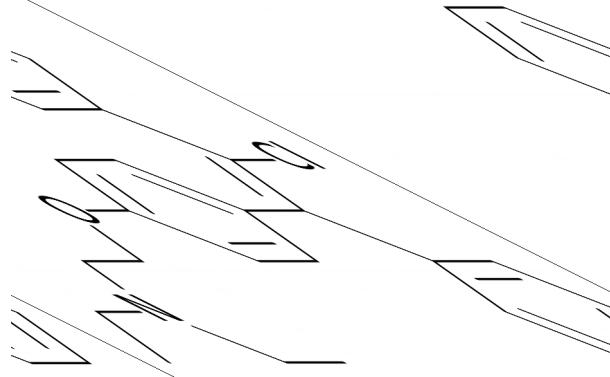
Povijest

- prvi poznati lijek za liječenje anovulacija
- 1956. sintetiziran
- 1960. započeta klinička istraživanja
- 1967. odobren za kliničku upotrebu u USA



Farmakološka svojstva

- nesteroidni derivat trifeniletilena koji se sastoji od dva stereoizomea: en-klomifena i zu-klomifena
- premda je farmakološki efekt liječena kratak (85% doze lijeka je eliminirano nakon 6 dana), tragovi lijeka u cirkulaciji ostaju mnogo duže (tjednima)
- klomifen nema gestagenski, kortikotropni, androgeni ili antiandrogeni učinak
- klomifen ne utječe na adrenalnu ili tiroidnu funkciju

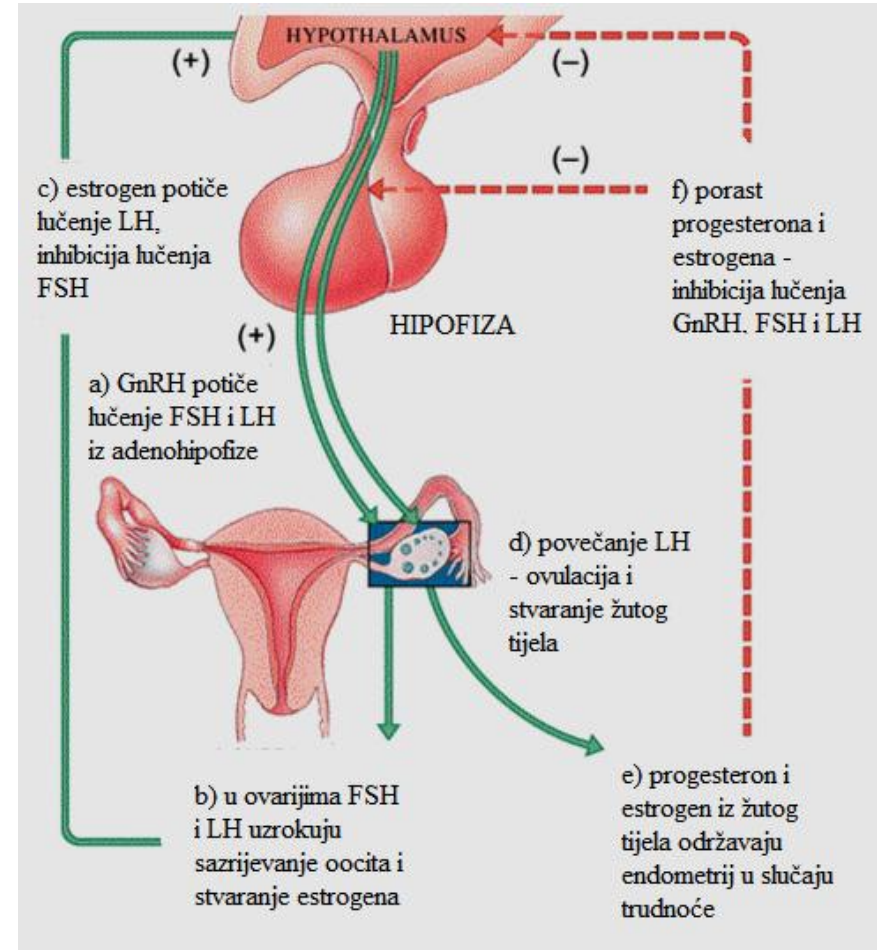


Farmakološka svojstva-nast.

- djeluje kao antagonist estrogena (uglavnom), a može djelovati i kao agonist estrogena (rijetko, kod jako niskih vrijednosti endogenog estrogena)
- djeluje kao selektivni modulator estrogenskih receptora (SERM)
- iako se veže za nuklearne receptore mnogo duže nego estrogen (tjednima), pokazuje slab biološki efekt estrogena
- smanjuje koncentraciju estrogenskih receptora inhibirajući proces *receptor replenishment*

Princip djelovanja

- vezivajući se za estrogenske receptore (i smanjujući njihov broj) u hipotalamusu, blokira negativnu povratnu spregu endogenog estrogena što dovodi do povećanja izlučivanja GnRh, a posljedično FSH i LH

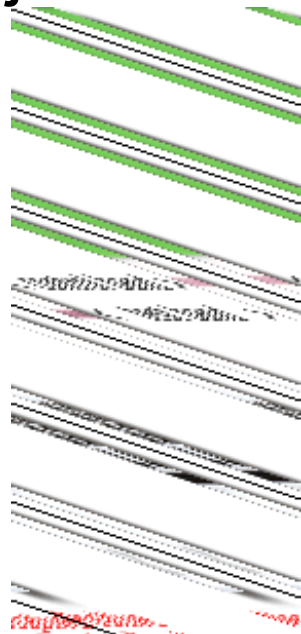


Indikacije za primjenu klomifena

- neplodnost uzrokovana anovulacijom
- nerazjašnjena - idiopatska neplodnost
- disfunkcija žutog tijela
- liječenje neplodnosti muškarca s oligozoospermijom

Anovulacija

- Anovulacija je izostanak ovulacije.
- Dijagnoza se postavlja:
 - a) mjerenjem bazalne temperature
 - b) mjerenjem razine progesterona u drugoj fazi ciklusa
 - c) serijskim određivanjem urinarnog LH
 - d) transvaginalnim UZV



Anovulacije – uzroci

1. Anovulacije zbog centralnih poremećaja na nivou hipotalamusa i hipofize
 - a) Fiziološke anovulacije: prije puberteta, poslije poroda, faza dojenja
 - b) Funkcionalne hipotalamičke anovulacije: prekomjerna tjelovježba, nutritivski faktori, psihogeni ili stresni faktori
 - c) Farmakološki uzrokovana anovulacija: agonisti opijata, dopaminergički agonisti

Anovulacije – uzroci-nast.

- d) Psihijatrijski povezani poremećaji: pseudocijezis, anoreksija nervoza, bulimija
- e) Organski defekti na nivou hipotalamusa ili hipofize: Kallmanov sindrom, izolirani deficit gonadotropina, Sheehanov sindrom, inzult hipofize, sindrom prazne sele, neodgovarajuća sekrecija prolaktina (hiperprolaktinemija), trauma, infekcija (HIV, tuberkuloza), zračenje

Anovulacije – uzroci-nast.

2. Anovulacije zbog perifernih endokrinopatija: poremećaj štitne žlijezde (hipotiroidizam, hipertiroidizam), poremećaj nadbubrežne žlijezde (Cushingov sindrom), hormonski aktivni tumori (tumori jajnika, adrenalni tumori, tumori koji ektopično proizvode hormone)
3. PCOS (*polycystic ovary syndrome*)

Anovulacije – uzroci-nast.

4. Pacijentice s ovarijskom amenorejom:
 - a) primarnom (ageneza gonada, disgeneza gonada)
 - b) sekundarnom (genetski poremećaji, kromosomski poremećaji, kirurški zahvati, zračenje, kemoterapija)

WHO klasifikacija neplodnih žena s anovulacijom

- WHO I-hipogonadotropni hipogonadizam
- WHO II-normogonadotropne anovulacije (PCOS)
- WHO III-hipergonadotropni hipogonadizam
- Hiperprolaktinemija (naknadno dodana)

Insler et al. 1973.

- WHO grupa I
 - Žene s primarnom ili sekundarnom amenorejom, niskim ili normalnim razinama gonadotropina i niskom razinom estrogena.

- WHO grupa II
 - Žene s anovulacijom povezane s različitim menstrualnim poremećajima (uključujući amenoreju) s normalnom razinom estrogena i normalnom razinom gonadotropina (razina LH može biti povišena).

- WHO grupa III
 - Žene s primarnom ili sekundarnom amenorejom zbog insuficijencije jajnika, s niskom razinom estrogena i visokim razinama gonadotropina.

- Zašto je važno klasificirati anovulacije?
- Da li je kod svih žena s anovulacijom klomifen lijek izbora?

Nije!

Liječenje anovulacija

- Klomifen nije indiciran kod pacijentica koje smo svrstali u:
 - WHO grupa I-hipogonadotropni tip (Terapija: GnRh pumpa, gonadotropini)
 - WHO grupa III (Terapija: donacija jajnih stanica, hormonsko nadomjesno liječenje)

Liječenje anovulacija

- Klomifen je indiciran u liječenju pacijentica koje smo svrstali u:
 - WHO grupa II (navjeći broj otpada na pacijentice s PCOS)
 - WHO grupa I - uvjetno (kod pacijentica s blago sniženim estradiolom i blago sniženim ili urednim gonadotropinima)
 - Hiperprolaktinemija - uvjetno (kod pacijentica koje ne reagiraju na terapiju bromokriptinom ili karbelogolinom)

Obrada prije početka liječenja

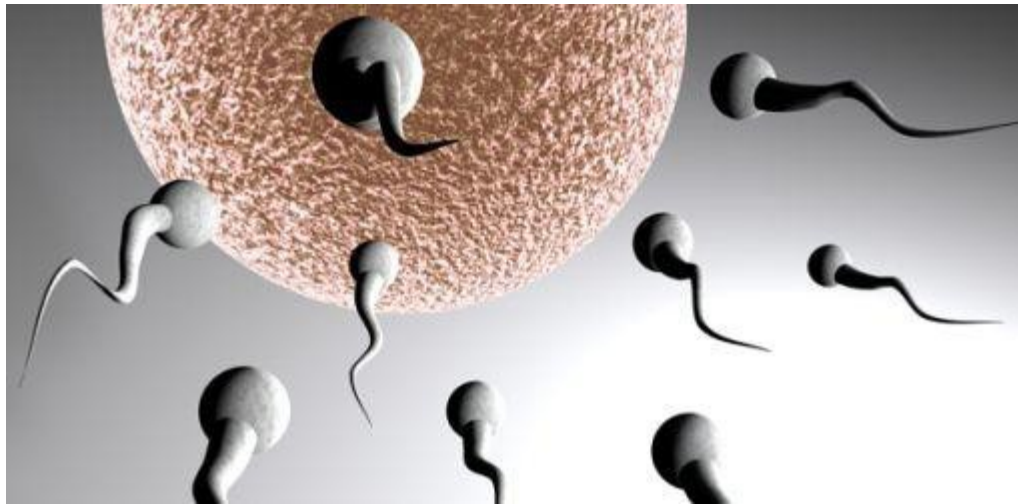
- detaljna anamneza
- ginekološki pregled i UZV
- laboratorijske pretrage
 - a) Beta HCG (urin)
 - b) FSH, LH, estradiol, prolaktin, TSH, testosteron 3.d.c.
 - c) kortizol, 17-hidroksiprogesteron
 - d) OGTT, inzulin
 - e) AMH (kod pacijentica iznad 35 godina ili kod onih sa sumnjom na sniženu ovarijsku rezervu)
- HSG (kod pacijentica sa sumnjom na kronično oštećenje jajovoda ili kod izostanka trudnoće u 3 ovulacijska ciklusa)
- spermogram

Doziranje

- od 2. do 5. d.c. tijekom 5 dana
- početna doza je 50 mg koja se može povisiti do maksimalno 250 mg (FDA do maks. 100 mg)
- kada se jednom postigne ovulacija nema koristi od povećanja doze u slijedećem ciklusu
- doza od 25 mg kod prejakog odgovora (3 ili više folikula) ili uzastopnog razvoja ovarisjkih cista

Ovulacija

- pacijentica ovulira 5 do 12 dana nakon što je terapija klomifenom završena
- ovulacija se dokazuje LH trakicama za urin i TV UZV
- primjena HCG nema prednosti pred spontanim porastom LH



Liječenje

- Koliko dugo uzimati klomifen?
- Ako ne dođe do postizanja ovulacije tijekom 3 ciklusa (klomifen rezistentne pacijentice) ili do postizanja trudnoće tijekom 6 ovulacijskih ciklusa daljnja terapija klomifenom se ne preporučuje.

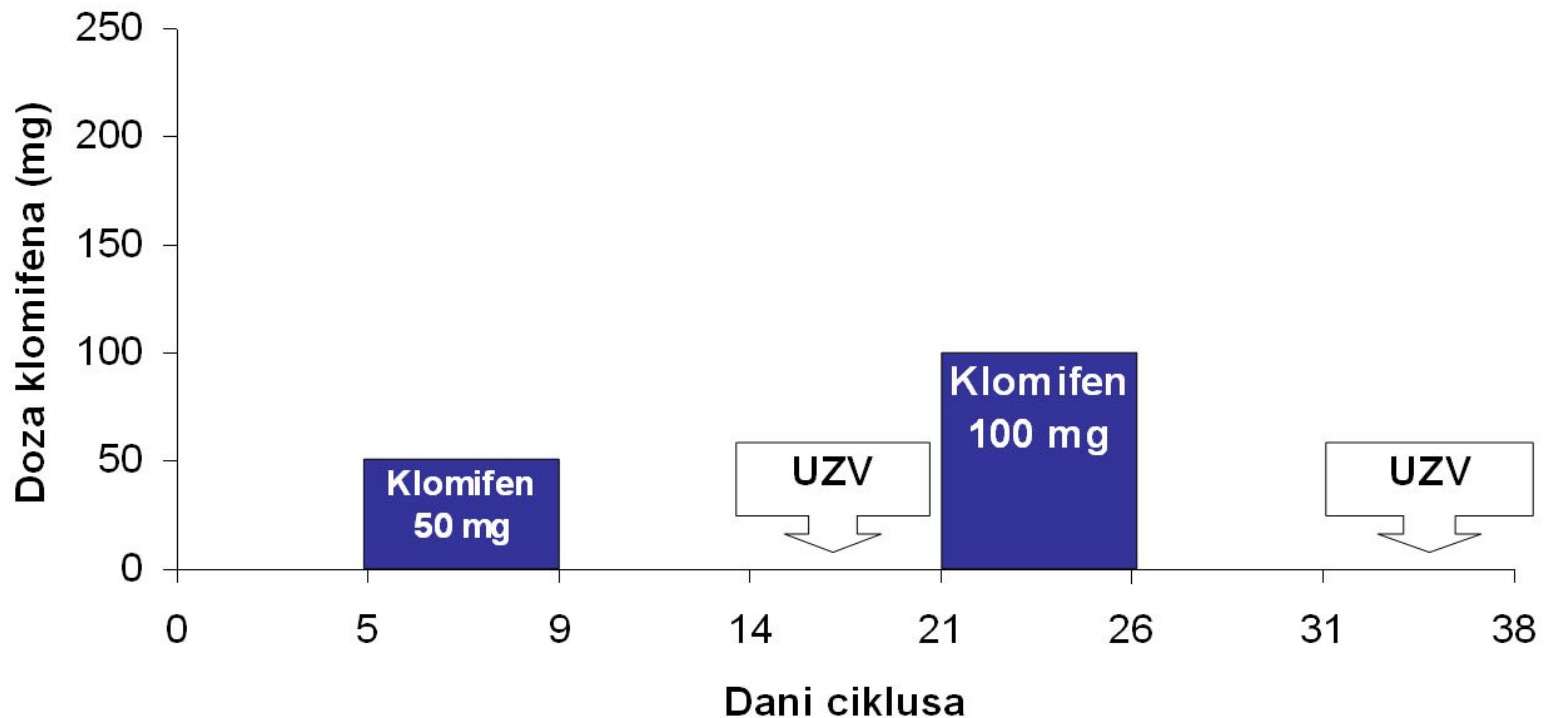
Liječenje

- Mogućnosti liječenja kod klomifen rezistentnih pacijentica (pacijentice koje ne reagiraju na standardne doze klomifena u tri uzastopna ciklusa stimulacije klomifenom):
 1. Alternativni tretman s klomifenom
 2. Kombinirani tretman
 3. Alternativni tretman bez klomifena

1. Alternativni tretman s klomifenom

- a) produljeno davanje klomifena 7-10 dana
umjesto petodnevne terapije
- b) "stair step" protokol

“Stair step” protokol



Hurts BS. Am J Obstet Gynecol, 2009

2. Kombinirani tretman

- a) klomifen i metformin (predtretman s 1500 mg do 1700 mg metformina)
- b) klomifen i deksametazon (0,5 mg-2 mg deksametazona od 3.-12. d.c.)
- c) klomifen i gonadotropini (75 do 150 j. FSH od zadnjeg dana terapije klomifenom tijekom slijedeća 2-3 dana)

3. Alternativni tretman bez klomifena

- a) inhibitori aromataze
- b) metformin
- c) "drilling" jajnika
- d) gonadotropini
- e) gonadotropini + IVF

Rezultati liječenja

- stopa ovulacije kod žena s PCOS 80%
- stopa trudnoća po ciklusu 5%-7%
- kumulativna stopa trudnoća 30%-40%
- višeplođnih trudnoća 7%-8%



Nuspojave

- valovi vročine 10%-20%
- abdominalna bol 5%
- mučnina i povračanje 2%
- napetost dojki 2%
- smetnje vida 1%-2%

Nuspojave na nivou uterusa

- tanki endometrij
- oskudna cervikalna sluz



Kontraindikacije

- preosjetljivost na klomifen citrat ili na neki od pomoćnih sastojaka lijeka
- trudnoća
- bolest jetre ili oštećenje jetrene funkcije u anamnezi
- vaginalno krvarenje nerazjašnjene etiologije
- karcinom endometrija
- aktivni tromboflebitis
- mentalna depresija

Komplikacije liječenja I

- Ovarijski hiperstimulacijski sindrom (OHSS)
 - ako se pojavi onda uglavnom blagi oblik OHSS s umjerenim povećanjem jajnika
 - teški oblik OHSS iznimno rijedak



Komplikacije liječenja II

- Višeploidne trudnoće
 - blizanci 7%-8%
 - trojke i ostale višeploidne trudnoće 0,08%-1,1%



Rizici liječenja

- Klomifen ne povišuje rizik:
 - kongenitalnih anomalija 10-23%
 - spontanog pobačaja 2-3%

Rizici liječenja

- Upotreba lijekova za indukciju ovulacije (uključujući klomifen), kao ni njihova upotreba duže od 12 mjeseci ne povećava rizik za karcinom jajnika.

Silva Idios S. Br J Cancer 2009.

Zaključci

- Klomifen je jednostavan, jeftin i uspješan lijek koji se koristi kao prva linija terapije kod većine žena s anovulacijom.
- Nuspojave, komplikacije i rizici terapije klomifenom relativno su blagi i rijetki.



Zaključci-nast.

- Ako ne dođe do postizanja ovulacije klomifenom tijekom 3 ciklusa (ili do postizanja trudnoće tijekom 6 ovulacijskih ciklusa), potrebna je promjena terapije i eventualno daljnja obrada.
- Kombinacija klomifena i drugih lijekova (metformin, glukokortikoidi, gonadotropini) može biti uspješna alternativa kada liječenje samim klomifenom ne dovede do uspjeha.



Hvala na pozornosti!

