مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره سیزدهم، شمارهٔ ۶، آبان ۱۳۹۰، صفحه ۲۰-۱۴

شاخص های فارماکوکینتیکس کلومیفن سیترات در خانمهای نازای مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک

ناهید میرحسینی(MD) [۱]، نسیم نجفی(MD) [۲]، محمدرضا شیران(Pharm D, PhD) [۳]، علی اکبر مقدم نیا (Pharm D, PhD) * [۲و۴]

۱- مرکز تخصصی و فوق تخصصی گروه پزشکی مهرگان بابل
۲- گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل
۲- گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۴- مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: ۸۹/۱۲/۲۲، اصلاح: ۹۰/۲/۷، پذیرش: ۹۰/۴/۸

خلاصه

سابقه و هدف: برخی از بیماران به کلومیفن سیترات ([clomiphene citrate [CC) پاسخ مناسب نمی دهند. این ممکن است ناشی از تغییرات متابولیسم و غلظت دارو و ایزومرهای آن باشد. در این مطالعه فارماکوکینتیکس دو ایزومر معروف کلومیفن یعنی Zuclomiphene (Zu) و Enclomiphene (En) پس از تجویز یک دوز واحد ۵۰ میلیگرمی در خانمهای نازا و مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک بررسی شد.

مواد و روشها: این مطالعه فارماکوکینتیکس بر روی ۹ نفر از خانمهایی که به دلیل نازایی و ابتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک به کلینیک زنان و نازایی مراجعه کرده بودند، انجام شد. بیماران پس از امضاء آگاهانه فرم رضایتنامه و کسب مجوز از کمیته اخلاق دانشگاه، در روز اول سیکل پس از خونگیری اولیه یک قرص کلومیفن سیترات ۵۰ میلیگرمی دریافت کردند. سطح LH، FSH، پرولاکتین قبل و بعد از دارو اندازه گیری شد. غلظت پلاسمایی Zu و En به عنوان شاخصی از غلظت داروی CC از روز دوم سیکل بیماران تا روز ۲۱ (با فاصله بین روز ۱۴ تا ۲۱) به روش LC-Mass اندازه گیری شدند.

یافته ها: میانگین (± ضریب تغییرات) C_{max}، t_{max} و AUC برای ایزومر Zu به ترتیب ng/mL ۱۵±۴۱، ۷±۸۷ ساعت و ng/mL·h(AUC0-456 h) ۱۲۸۹±۳۴ و برای En ng/mL ۱۵±۱۸، ۳±۶۸ ساعت و ng/ml·h(AUC0-72 h) ۶۵±۳۵ بدست آمد.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که پارامترهای Zu در افراد سالم متفاوت بود اما پارامترهای فارماکوکینتیکی En در بیماران مبتلا به PCOS تفاوت چندانی با افراد سالم نداشت.

واژه های کلیدی: نازایی، سندرم تخمدان پلی کیستیک، کلومیفن سیترات (CC)، زوکلومیفن (Zu)، انکلومیفن (En).

مقدمه

معرفی کلومیفن سیترات به پزشکی بالینی در سال ۱۹۶۷ انقلابی در درمان ناباروری به طور عام و سندرم تخمدان پلی کیستیک (Polycystic Ovary Syndrome, PCOS) به طور خاص ایجاد کرد. اولین بار این دارو برای درمان PCOS بکار رفت (۱). در حال حاضر کلومیفن اغلب به تنهایی یا در ترکیب با HMG و FSH برای افزایش تعداد فولیکولها قبل از تخمک گذاری در بیمارانیکه علت نازایی در آنها تشخیص داده نشده و یا بیمارانیکه نیاز به Natural or Artificial Insemination دارند، استفاده میشود (۳و۲). کلومیفن یک آگونیست نسبی گیرنده های استروژن است که یک ساختار غیر استروئیدی دارد و همچنین به عنوان یک آنتاگونیست رقابتی برای ۱۷ – بتا استرادیول است و به طور موثری اثر استروژنهای قویتر را مهار می کند (۴). به علاوه کلومیفن حساسیت هیپوفیز به GnRH را با روشی مشابه استرادیول افزایش می دهد (۴). در رابطه با فارماکوکینتیکس کلومیفن سیترات باید گفت، کلومیفن موجود در بازار ترکیب راسمیک از دو ایزومر آن است. این ترکیب حاوی تقریبا ۳۸٪ از زوکلومیفن (Zu) و تقریبا ۶۲٪ انکلومیفن (En) است (۵). زوکلومیفن اثرات استروژنی و آنتی استروژنی ضعیفی دارد در حالیکه انکلومیفن خواص آنتی استروژنی مطلق دارد (۶). زوکلومیفن در تحریک تخمک گذاری پنج بار قویتر از انکلومیفن عمل می کند. تغییرات فردی در متابولیسم کلومیفن وجود دارد. این تغییرات به عوامل مختلف از جمله وزن مرتبط است (۷). به همین دلیل

▣ این مقاله حاصل پایان نامه نسیم نجفی دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بابل می باشد.

* مسئول مقاله:
آدرس: بابل، دانشگاه علوم پزشکی، گروه فارماکولوژی، تلفن: ۴-۲۱۹۹۵۹۱-۰۱۱۱
e-mail: a.moghadamnia@mubabol.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.13.6.2.1]

نیاز است که دوز کلومیفن براساس وزن بدن تنظیم گردد. دوز تام روزانه آن باید یکجا داده شود تا به مقدار قابل قبولی به مغز وارد شود (۸). غلظت حداکثر پلاسمایی زوکلومیفن ۶ ساعت پس از مصرف خوراکی ۵۰ میلیگرمی آن ایجاد می شود. غلظت ثابت و یکنواخت آن (Css) یا ۲۵٪ غلظت حداکثر آن در ساعت ۴۸ پس از مصرف ایجاد میشود و تا ۱۴ روز ثابت می ماند (۸). غلظت سرمی زوکلومیفن تا ۲۸ روز پس از مصرف خوراکی ۵۰ میلیگرم در حد ۱۰٪ غلظت حداکثر باقی می ماند. اثر تجویز مکرر یک دوز واحد ۵۰ میلیگرم در فواصل هر ۲۸ روز تراکمی است و این در شرائطی است که ۵۰٪ به غلظت اولیه در هر ماه اضافه می شود. بنابراین، ممکن است کلومیفن در سیکلهای بعدی در تحریک تخمک گذاری موفق تر عمل کند. حتی ممکن است که همان دوز مشابه در سیکلهای بعدی استفاده شود. حتی گاهی پس از قطع مصرف آن در یک سیکل، تخمک گذاری در سیکل بعدی دیده میشود. چون دارو در بدن در یک حد قابل قبولی تجمع پیدا کرده است (۶).

سندرم تخمدان پلی کیستیک (poly cystic ovaries syndrome, PCOS) شایعترین علت ناباروری خانم ها در آمریکاست که ۱۰-۶ درصد خانمهای سن باروری به آن مبتلا بوده و منجر به عدم تخمک گذاری می شود (۱۰و۹). معیارهای تشخیص PCOS طبق گروه اجماع بین المللی، بر اساس داشتن دو معیار از سه معیار زیر است:

کاهش یا عدم تخمک گذاری، علائم بالینی و یا بیوشیمیایی از هیپرآندروژنیسم، تخمدان های پلی کیستیک. با این توضیح که هیپرآندوژنیسم می تواند با یافته های بیوشیمیایی و یا بالینی در نظر گرفته شود. درمان PCOS باعث بهبود کیفیت زندگی و نیز باروری می گردد. درمانها به طور کلی شامل: سبک زندگی سالم، مصرف داروهایی که هورمونهای آندروژنیک و مردانه را کاهش میدهند مثل اسپیرنولاکتون و قرص های ضد بارداری و همچنین از داروهائی که عملکرد انسولین را بهتر می کنند مثل گلوکوفاژ (glucophage) می باشد. به طور کلی برای درمان نازایی ناشی از این سندرم از تزریق مکرر و روزانه FSH، HMG یا HCG استفاده میشود که این داروها سبب تحریک تخمک گذاری می شوند. با توجه به اینکه در مورد داروی CC هنوز مطالعه دقیقی در مورد فارماکوکینتیکس آن در بیماران مبتلا به PCOS که از نظر WHO در رده normogonadotropic oligo/amenorrheic infertility یا در رده ۲ قرار می گیرند (۱۱)، صورت نگرفته است. این مطالعه به رفتار کینتیکی CC و ایزومرهای معروف آن در بیماران مبتلا به PCOS می پردازد.

مواد و روشها

این یک مطالعه فارماکوکینتیکس بر روی بیماران نازای مبتلا به PCOS داوطلب می باشد. پس از ادای توضیح کامل در مورد نوع مطالعه و تستهایی که باید انجام شود، پس از اخذ رضایت نامه کتبی بابت شرکت در مطالعه مبلغ توافقی به بیماران یا شرکت کنندگان پرداخت گردید. لذا، ملاحظات اخلاقی (Ethical Review) شامل؛ اجراء Inform consent، پرداخت حق شرکت و رعایت سایر نکات اخلاقی از زمان خونگیری تا دریافت گزارشات رعایت گردید. افراد دارای الیگومنوره (فاصله خونریزی بین ۳۵ روز و ۶ ماه) یا آمنوره (فاصله خونریزی بالاتر از ۶ ماه)، غلظت FSH در محدوده محیطی (IU/L ۱۰-۱)، غلظت پرولاکتین و TSH طبیعی، mense خودبخودی، پاسخ خونریزی مثبت به قطع مصرف پروژسترون، BMI بزرگتر از $18\ kg/m^2$، سن بین ۱۹ تا ۴۰ وارد مطالعه شدند. معیار تشخیص PCOS بر مبنای Rotterdam ESHRE/ASRM,Consensus on PCOS (۳و۲) به عنوان ملاکهای شرکت دادن داوطلبین به این تحقیق در نظر گرفته شد.

افرادی که علائم بیماری کبدی و کلیوی، بیماری توبولی، عدم تحمل به CC، حاملگی، اختلال کار تیروئید و پرولاکتین بالا، مصرف قبلی CC (۱۴ روز قبل) داشتند، از ابتدا وارد مطالعه نشدند.

اجراء این مطالعه در دو بخش خلاصه می شود:

- انتخاب بیماران، ورود به مطالعه، تجویز یک دوز، نمونه گیری های در مقاطع زمانی مشخص شده، اندازه گیری غلظت cc، اندازه گیری FSH و LH
- ورود داده های بدست آمده از تعداد کوچک نمونه ها به نرم افزار Excel و بدست آوردن پارامترهای فارماکوکینتیکس و آنالیز داده ها.

همه بیماران به صورت نمونه گیری آسان انتخاب شده و در روز اول پریود خود به کلینیک مراجعه کردند. در روز دوم نمونه های خونی برای تعیین FSH ، LH گرفته شد، سپس یک قرص ۵۰ میلی گرمی CC با یک لیوان آب در ساعت ۸ صبح به صورت ناشتا تجویز گردید. یک ساعت بعد، صبحانه معمولی مصرف شد. خونگیری در ساعات ۱، ۲ و ۴ و ۶ پس از مصرف انجام شد. از افراد در روزهای سوم، تا چهاردهم و در روز بیست و یکم هم نمونه گیری شد. بنابراین از هر بیمار ۱۷ نمونه گرفته شد. سپس غلظت های پلاسمایی CC، FSH و LH در همه نمونه ها تعیین شد. تمامی مراحل اندازه گیری غلظت پلاسمایی کلومیفن و متابولیتهای آن با استفاده از روش LC-Mass در آزمایشگاه فارماکولوژی بالینی دانشگاه شفیلد انگلستان انجام گردید. در این تحقیق تنها از قرصهای کلومیفن سیترات ۵۰ میلی گرمی (شرکت ایران دارو، ایران) استفاده شد.

آزمایشات مرحله اول با استفاده از کیت های موجود در بازار و روشهای آزمایشگاهی استاندارد انجام شد و برای اندازه گیری غلظت ایزومرهای مختلف کلومیفن از روش LC-Mass استفاده گردید. ضرائب تغییرات (coefficient variation, CV) برای غلظت های Zu و En در بیماران با افراد سالم مقایسه گردید. همچنین سطح زیر منحنی غلظت در مقابل زمان مقایسه شد. مقایسه پارامترهای کینتیکس بین افراد چاق و غیر چاق با کمک تست Mann-Whitney U test صورت گرفت. تست Z برای تفاوت بین میانگین مقادیر در داوطلبین سالم گزارش شده در مطالعات قبلی و بیماران مبتلا به PCOS (مطالعه حاضر) انجام شد. آزمون همبستگی Pearson برای تحلیل ارتباط بین متغیرهای کینتیکس و مولفه های مختلف نشان دهنده سایز بدن مثل (درصد IBW، IBW و TBW) به عمل آمد و $p<0/05$ معنی دار تلقی شد.

یافته ها

همه ۹ نفر افراد شرکت کننده پروتوکل اجرایی این مطالعه را به اتمام رساندند. در طی این دوره ۱۴۴ نمونه پلاسما جمع آوری گردید. ایزومر Zu در تمام نمونه ها تا ساعت ۴۵۶ قابل اندازه گیری بود ولی En در تمام نمونه ها در ۷۲ ساعت اول قابل اندازه گیری بود. ۶ بیمار سابقه پریودهای نا منظم (الیگومنوره یا خونریزی بین ۳۵ روز تا ۶ ماه) را داشتند. ۵ بیمار BMI طبیعی داشتند یعنی

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.13.6.2.1]

۱۲±۲۲. این افراد دارای IBW بین ۹۸ تـا ۱۲۴٪ بودنـد و ۴ نفـر چـاق و دارای BMI مساوی ۳۵±۳۵ با IBW بین ۱۲۵ تـا ۲۰۶٪ بودنـد (جـدول ۱). مقـادیر فارماکوکینتیکس برای Zu و En در بیماران مبتلا به PCOS و مقایسه با افراد سالم نشان داده شد (جداول ۳و۲).

جدول ۱. مشخصات پایه ۹ شرکت کننده در مطالعه شاخصهای فارماکوکینتیکس کلومیفن سیترات در خانمهای نازای مبتلا سندمی تخمدان پلی کیستیک

دموگرافیک				بیوشیمیایی				
شماره شرکت کننده	سن بر حسب سال	قد بر حسب سانتیمتر	TBW	IBW%	BMI, kg/m^2	FSH,IU/L	LH,IU/L	PRL,n mol/L	TSH
۱	۳۳	۱۶۰	۹۹	۱۹۴	۳۸/۷	۴/۹	۹/۱	-[a]	-[a]
۲	۲۷	۱۵۷	۶۰	۱۲۴	۲۴/۳	۶/۰	۳/۶	۵/۳	۳/۹
۳	۳۲	۱۶۷	۷۳	۱۲۷	۲۶/۲	۵/۶	۲/۰	۱۲/۳	۱/۳
۴	۲۹	۱۶۸	۱۲۰	۲۰۶	۴۲/۵	۷/۱	۲/۸	۱۱/۱	۴/۴
۵	۲۰	۱۶۰	۵۱,۵	۱۰۰	۲۰/۱	۹/۲	۸/۹	۲۴/۸	۳/۱
۶	۲۲	۱۵۴	۴۵	۹۸	۱۹/۰	۴/۰	۳/۷	۱۵/۲	۲/۸
۷	۲۲	۱۷۰	۷۵	۱۲۵	۲۶/۰	۸/۱	۱۱/۸	۱۱/۰	۳/۲
۸	۳۲	۱۵۶	۷۸	۱۶۴	۳۲/۱	۷/۰	۵/۶	۲۰/۰	۰/۷
۹	۲۶	۱۵۰	۵۰	۱۱۸	۲۲/۲	۶/۶	۶/۸	۱۰/۷	۲/۱
میانگین	۲۷	۱۶۰	۷۲/۴		۲۷/۹	۶/۵	۶/۰	۱۳/۸	۲/۷
CV%	۱۸	۴	۳۴		۲۹	۳۰	۵۰	۴۶	۳۷

PCOS با وجود ۲ تا از ۳ معیار زیر تعریف می شود؛ ۱.الیگومنوره (فاصله خونریزی بین ۳۵ روز و ۶ ماه) و آمنوره (فاصله بالاتر از ۶ ماه) و ۲.یافته های سونوگرافیک از تخمدان های پلی کیستیک و یا ۳. یافته های بالینی از هیپرآندروژنیسم (هیرسوتیسم). شرکت کننده ها دارای معیارهای زیر بودند: ۶ نفر معیارهای ۱و۲و۳ را داشتند، ۲ نفر معیارهای ۱و۳ ویک نفر هم معیارهای ۱و۲.
FSH: هورمون محرک فولیکولی، BMI: شاخص توده بدن، CV: ضریب تغییرات، IBW: وزن بدن ایده آل، LH: هورمون لوتیینی کننده، PRL: پرولاکتین، TBW: وزن بدن تام، TSH: هورمون محرک تیروییید، a: داده ای به دست نیامد. CV: ضریب تغییرات. [a]- داده ها در دسترس نبودند.

جدول ۲. پارامترهای فارماکوکینتیکس Zu و En کلومیفن در ۹ بیمار بدون تخمک گذاری بعد از دریافت دوز واحد ۵۰ میلیگرم خوراکی از کلومیفن سیترات

C_{max}(ng/ml)		t_{max}(h)		AUC_{0-last}(ng h/ml[a])	
شماره شرکت کننده	Zu	En	Zu	En[b]	Zu
۱	۱۲/۷	۵/۰	۴	۴	۹۶۰	۵۰
۲	۲۳/۷	۴/۹	۶	۶	۱۱۴۴	۷۴
۳	۱۱/۳	۵/۳	۶	۴	۱۲۹۳	۶۹
۴	۶/۰	۴/۸	۲۴	۱	۹۳۹	۶۱
۵	۱۵/۸	۵/۶	۶	۱	۱۲۵۷	۲۰
۶	۱۹/۶	۵/۶	۶	۲	۲۱۶۲	۷۱
۷	۱۸/۹	۷/۵	۶	۲	۱۷۳۳	۱۰۴
۸	۷/۳	۴/۲	۲	۲	۷۱۳	۶۰
۹	۲۱/۹	۶/۰	۶	۱	۱۳۹۹	۷۶
میانگین	۱۵/۰	[c]۵/۰	۷	[c] ۳	۱۲۸۹	[c] ۶۵
CV%	۴۱	۱۸	۸۷	۶۸	۳۴	۳۵

a. سطح زیر منحنی. b. اگرچه ایزومر En در بعضی از بیماران بعد از ۷۲ ساعت همچنان قابل ارزیابی بود(حتی بیشتر از ۴۵۶ ساعت در یک بیمـار)، همـه مقـادیر فارمـاکوکینتیکس En در ایـن جدول بر پایه ۷۲ ساعت می باشد. آخرین نقطه زمانی که سطوح دارویی در همه بیماران قابل ارزیابی بود. c. به طور واضحی متفاوت از Zu ($p<0.001$)

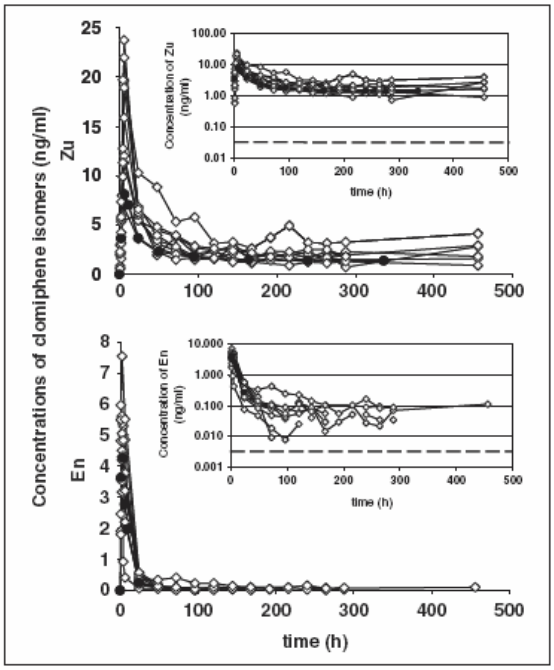
[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.13.6.2.1]

جدول ۳. پارامترهای فارماکوکینتیکس Zu و En کلومیفن در شرکت کننده های سالم و بیماران بدون تخمک گذاری بعداز دریافت دوز واحد ۵۰ میلیگرم خوراکی از کلومیفن سیترات

پارامترهای فارماکوکینتیکس	جمعیت ها: شرکت کننده های سالم	بیماران بدون تخمک گذاری	ضریب تغییرات[a]	P Value
Zu				
AUC_{288},ng h/ml[b]	۶۶۲	۹۳۱	۳۱	۰/۰۱۹
C_{max},ng/ml	۸	۱۵	۴۱	۰/۰۰۳
t_{max},h	۶/۸	۷	۸۷	NS
En				
AUC_{24},ng h/ml[b]	۴۲	۵۶	۳۴	NS
C_{max},ng/ml	۸	۵	۱۸	< ۰/۰۰۱
t_{max},h	۳/۷	۳	۶۸	NS

a. وسعت تغییرات در شرکت کننده های سالم توسط Mikkelson و همکارانش گزارش نشده است[۸]. بنابراین فرض می کنیم که این شرکت کننده ها انحراف معیار مشابه با بیماران ما جهت انجام آنالیز آماری داشتند. b. منحنی غلظت–زمان افراد سالم توسط Mikkelson و همکارانش [۸] به میزان ۲۸۸ ساعت برای Zu و ۲۴ ساعت برای En در دسترس است. بنابراین مقادیر زیر منحنی برای بیماران مبتلا به PCOS برای دوره مربوطه (سطح زیر منحنی ۲۸۸ برای Zu و ۲۴ ساعت برای En) جهت انجام آنالیز آماری کوتاه شد. NS: تفاوت معنی دار نیست.

میانگین C_{max} برای En به طور قابل توجهی کمتر از Zu است (۱۸±۵ در مقابل ۴۱±۱۵ نانوگرم/ میلیلیتر با p< ۰،۰۰۱). در حالیکه t_{max} برای En به طور قابل توجهی کوتاه تر است (۳ در مقابل ۷ با p<۰/۰۰۱) (جدول ۲). C_{max} برای Zu به طور قابل توجهی در بیماران مبتلا به PCOS بزرگتر از مقدار مربوط برای En بود (جدول ۳). منحنی غلظت در مقابل زمان برای دو ایزومر تفاوت بین فردی نشان داد. این تفاوت برای Zu بین ۲۰ تا ۶۰ ٪ و برای En بین ۳۵ تا ۱۰۰٪ بوده است (شکل ۱).



شکل ۱. منحنی زمان–غلظت Zu و En بعد از دریافت دوز واحد ۵۰ میلیگرم خوراکی از کلومیفن سیترات در شرکت کننده های سالم و بیماران بدون تخمک گذاری. داده های مربوط به شرکت کننده های سالم از مطالعه Mikkelson و همکارانش گرفته شده است (گراف در کادرهای کوچک) [۸].

پارامترهای کینتیکی مربوط به En و Zu بر اساس وضعیت چاقی استاندارد سازی گردید. مقادیر وزن طبیعی ۵ داوطلب (میانگین TBW=۵۶kg، ۱۱۳٪ مقدار IBW) با مقادیر بدست آمده از ۴ بیمار چاق (میانگین TBW=۹۰kg، ۱۷۳٪ مقدار IBW) مقایسه گردید (جدول ۴). سطح زیر منحنی Zu به طور قابل توجهی در گروه چاق پائینتر از افراد غیر چاق بود (p<۰/۰۵، جدول ۴). در مورد En تفاوت معنی داری با سطح زیر منحنی دیده نشد. بررسی غلظت های LH در همه ۹ نفر نشان دادکه تنها دو نفر در وسط سیکل افزایش چشمگیری در ترشح LH یا LH surge نشان دادند، علی رغم اینکه فقط یک دوز ۵۰ میلی گرمی تجویز شده بود. این افزایش در وسط سیکل برای دو نفر کاملا مشهود بود (۸۰IU/L و ۱۱۰؛ بقیه در محدوده ۰ تا ۲۰) که نشانی از تخمک گذاری زودرس است.

جدول ۴. پارامترهای فارماکوکینتیکس Zu و En کلومیفن در بیماران بدون تخمک گذاری چاق و غیر چاق بعد از دریافت دوز واحد ۵۰ میلیگرم خوراکی از کلومیفن سیترات

پارامترهای فارماکوکینتیکس	بیماران مبتلا به PCOS: غیر چاق(۵) Mean±SD	چاق(۴) Mean±SD	P Value
Zu			
AUC_{288},ng h/ml	۱۵۴۰±۴۱۲	۹۷۶±۲۴۰	۰/۰۵
C_{max},ng/ml	۲۰±۳	۹/۴±۳/۲	۰/۰۱۴
t_{max},h	۶±۰/۱	۹±۸	NS
En			
AUC_{288},ng h/ml	۶۹±۳۰	۶۰±۷/۶	NS
C_{max},ng/ml	۶±۱	۴/۸±۰/۵	NS
t_{max},h	۲/۴±۲/۱	۲/۸±۱/۵	NS

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.13.6.2.1]

بحث و نتیجه گیری

این اولین مطالعه از این دست است که پارامترهای کینتیکی ایزومر های کلومیفن سیترات به صورت تک دوز در خانمهای بدون تخمک گذاری مبتلا به PCOS مورد بررسی قرار گرفته است. Zu و En هر دو کاهش تک نمایی (monoexponential) از حداکثر غلظت پلاسمایی خود نشان دادند، که نشان میدهد در جذب و متابولیسم باهم تفاوت دارند. ایزومر En زودتر به C_{max} می رسد ولی این غلظت به طور قابل توجهی کمتر از Zu است. این یافته با روش تخمین بالا برای نسبت استخراج کبدی En که در یک مطالعه انجام شده است، مطابقت دارد (۱۲). رفتار فارماکوکینتیکی ایزومرهای کلومیفن سیترات خصوصا Zu، در بیماران فاقد تخمک گذاری به طور قابل توجهی با نتایج قبلی گزارش شده در افراد سالم تفاوت دارد (۸). علاوه بر این، روش سریع و حساس و انتخابی ما برای اندازه گیری ایزومرهای کلومیفن، اندازه گیری ایزومرها را در یک مدت طولانی تر هم ممکن ساخته است. البته Zu نسبت به ایزومر En در همه نمونه ها بیشتر به طور کمی قابل اندازه گیری بود. درحالیکه En فقط تا ۷۲ ساعت اول مطالعه اندازه گیری میگردد. هرچند تعداد نمونه های حاوی En که زیر محدوده شناسایی باشند، بعدا بیشتر شد، ولی در یک داوطلب حتی پس از ۴۵۶ ساعت قابل اندازه گیری بود. داده های ما همچنین نشان دادند که در افراد در مورد غلظتهای ایزومرها تفاوت های بین فردی وجود دارد، که این مسئله تفاوتهای زیاد در پاسخدهی بالینی را توجیه می کند (۱۳و۱۲). چنین تغییراتی از اواسط سیکل در دو نفر کاملا مشهود است. این یعنی که حتی در دوزهای پائینتر از دوز درمانی (۵۰ میلی گرم تک دوز در مقابل ۵ دوز مکرر ۵۰ میلی گرمی که در پروتوکل های رایج استفاده می شود) از نظر فیزیولوژیک تفاوت هایی وجود دارد. امکان پاسخ به چنین دوز کمی (معادل ۱۰ میلی گرم در روز در یک دوره درمان ۵ روزه)، را میتوان از روشهای مدلینگ متا آنالیز پیش بینی نمود (۱۴). بسیاری از بیماران مبتلا به PCOS معمولا چاق هستند. چاقی به تنهایی نمی تواند طبیعت تولید مثل و نتیجه درمان نازایی را تغییر دهد (۱۸-۱۵)، اما فارماکوکینتیکس ایزومرهای CC را تحت تاثیر قرار می دهد. در این مطالعه نشان داده شد که کینتیکس جذب Zu (با کمک معیار t_{max}) در بیماران چاق و لاغر تفاوتی ندارد. با همه این ها، میزان C_{max} در گروه En خیلی کمتر از گروه Zu است. این یافته مربوط به ترکیب نقش توزیع و کلیرانس در بیماران چاق می باشد. اثر چاقی بر فارماکوکینتیکی En متفاوت از اثر مزبور بر فارماکوکینتیکس Zu است. هیچ یک از متغیرهای فارماکوکینتیکی برای En از نظر آماری در گروه چاق همراه با چاقی معنی دار نبود. این مطالعه همچنین نشان داد که En بر خلاف انتظار در محدوده وسیعی از بدن توزیع یافته است. علاوه بر این، بر خلاف انتظار، چاقی اثری روی کلیرانس ندارد. اخیرا نشان داده شد که En عمدتا به وسیله آنزیم CYP2D6 متابولیزه می شود (۱۲). هنوز مدارک کافی وجود ندارد که تائید کند که این فعالیت تحت تاثیر چاقی قرار می گیرد (۱۹) تا با آن مطالعه ما تائید شود. علاوه بر این، تفاوت قابل توجه در نسبت استخراج کبدی تخمین زده شده در گذر اول کبدی En میتواند هر اثر اعمال شده از طرف چاقی را بر فارماکوکینتیکس بپوشاند. ممکن است متابولیسم و تغییرات داروها تحت تاثیر چاقی قرار گیرد چون در پارامترهای کینتیکی مثل حجم توزیع یا کلیرانس تغییراتی اتفاق می افتد. به خوبی ثابت شده است که تفاوت در ترکیب بدن، سرعت جریان خون بافت یا تمایل داروها به پروتئینهای پلاسمایی و یا اجزاء بافتی، به طور قابل توجهی میتواند اثرات فارماکولوژیک یک دارو را تغییر دهد (۲۲-۲۰)، خصوصا وقتیکه سایر علت ها مثل دلائل ژنتیکی نقش کمتری را بازی نمایند. با وجود این، توجه به یافته های این مطالعه در ارتباط با چاقی همراه با PCOS حائز اهمیت است. هرچند ممکن است در حال حاضر نیاز به بررسی دقیق کینتیکی وضعیت کلومیفن در افراد سالم نسبت به بیماران نباشد. در این مطالعه، امکان تخمین زدن مقادیر کلیرانس ظاهری، حجم توزیع و میانگین زمان تماس وجود نداشت چون محاسبه مقادیر تکرارپذیر نیمه عمر در فاز انتهایی و با داده های موجود امکانپذیر نبود. نفوذ و عبور و مرور این داروی چربی دوست به داخل بافت چرب، منجر به آهسته شدن قابل توجه سرعت حذف میشود. لذا سبب نوسانات تاخیری (در فاز لوتئال) شده و نتایج آنالیزهای معمولی را مخدوش میکند. این مسئله میتواند توجیه کند که هم Zu و هم En (در یکی از ۹ نفر افراد شرکت کننده در این مطالعه) ۴۵۶ ساعت پس از تجویز یک دوز تنها ۵۰ میلیگرمی کلومیفن قابل اندازه گیری است. مشکل ما با طول اثر فوق العاده زیاد را قبلا در مورد داروی دیگری، آمیودارون، گزارش کردند (۲۳). در این صورت نمی توان فارماکوکینتیکس دارو را با تئوری های رایج توضیح داد. اگر این مسئله برای ایزومرهای کلومیفن هم صادق باشد، هنوز جا برای کار بر روی آن زیاد است.

پارامترهای بدست آمده برای Zu با داده های گزارش شده قبلی از افراد سالم متفاوت بود البته به غیر از داده های مربوط به t_{max}. پارامترهای فارماکوکینتیکس En در بیماران مبتلا به PCOS به طور کلی تفاوت چندانی با افراد سالم نداشتند. چاقی بر کینتیکس Zu قویتر اثر نمود. چون در بیماران چاق و مبتلا به PCOS به دلیل بافت چربی و توزیع گسترده دارو در بافتها، نیمه عمر انتهایی ایزومرها طولانی میشود. بنا براین، تعیین فارماکوکینتیکس CC با استفاده از مدلهای مرسوم، عملی نخواهد بود. پیشنهاد میگردد که این کار با تعداد بیشتری از بیماران ادامه یابد تا داده ها بهتر مورد ارزیابی قرار گیرند. ضمنا مطالعه جدیدی طراحی گردد تا علت پاسخهای تاخیری روشن گردد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از همکاری صمیمانه کارکنان کلینیک خصوصی زنان و نازایی به دلیل مشاوره در انتخاب بیماران و تحویل نمونه های ارزشمند خونی و آقایان دکتر امین رستمی و دکتر سیروس قبادی و پروفسور ویلیام لجر (W. Ledger) از دانشگاه شفیلد انگلستان به دلیل همکاری در اندازه گیری و تنظیم نهایی داده های خونی تقدیر می گردد. همچنین از خانم دکتر آذرمیدخت قهاری مسئول آزمایشگاه تشخیص طبی و پاتولوژی و دکتر قهاری که در این خصوص نهایت همکاری را داشتند، تشکر و قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.13.6.2.1]

Pharmacokinetics Characteristics of Clomiphene Citrate in Patients with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)

N. Mirhosseini (MD) [1], N. Najafi (MD) [2], M.R. Shiran (PharmD, PhD) [3], A.A. Moghadamnia (PharmD, PhD) [2, 4*]

1. Obstetric and Gynecology Ward, Mehregan Clinic, Amirkola, Babol, Iran
2. Department of Pharmacology, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
3. Department of Pharmacology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
4. Cellular and Molecular Biology Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

J Babol Univ Med Sci; 13(6); Nov 2011

Received: Mar 12th 2011, Revised: Apr 27th 2011, Accepted: Jun 29th 2011.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: There are no pharmacokinetic data on CC isomers zuclomiphene (Zu) and enclomiphene (En) in patients receiving the drug, mainly women with polycystic ovary disease (PCOS). Thus, the main purpose of this study was to characterize the pharmacokinetics of Zu and En isomers and their intersubject variability, for the first time, in anovular patients with PCOS after a single oral administration of CC.

METHODS: Nine women with infertility and PCOS who referred to the infertility clinic were included in this study. After getting consent of patients and ethical approval from the University ethics committee, they received clomiphene citrate 50 mg on the first day of their menstrual cycle. LH, FSH and prolactin levels were measured before and after medication. Plasma concentrations of Zu and En were measured in the patients from the second day of their menstrual cycle (day 1 of dosing) up to 21 days.

FINDINGS: The mean (± coefficient of variation) of Cmax, tmax, and AUC of Zu was 15±41 ng/mL, 7±87 h, and 1289±34 ng/mL·h (AUC0-456 h), and that of En was 15±18 ng/mL, 3±68 h, and 65±35 ng/ml·h (AUC0-72 h), respectively.

CONCLUSION: These parameters appeared to be different for Zu from those reported previously in healthy participant; the pharmacokinetic parameters of En in patients with polycystic ovary syndrome were not generally different from the healthy subjects.

KEY WORDS: *Infertility, Polycystic ovary disease, Clomiphene citrate, Zuclomiphene, Enclomiphene.*

*Corresponding Author;
Address: Department of Pharmacology, Babol University of Medical Sciences, 4717641367, Babol, Iran
Tel: +98 111 2199591-4
E-mail: a.moghadamnia@mubabol.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.13.6.2.1]

References

1. Macgregor AH, Johnson JE, Bunde CA. Further clinical experience with clomiphene citrate. Fertil Steril 1968;19(4): 616-22.
2. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Rye PH. Relationship of follicle number and other factors to fecundability and multiple pregnancy in clomiphene citrate-induced intrauterine insemination cycles. Fertil Steril 1992; 57:613-9.
3. Shalev J, Goldenberg M, Kukia E, et al. Comparison of five clomiphene citrate dosage regimens: follicular recruitment and distribution in the human ovary. Fertil Steril 1989;52(4):560-3.
4. Hsueh AJ, Erickson GF, Yen SS. Sensitisation of pituitary cells to luteinising hormone releasing hormone by clomiphene citrate in vitro. Nature 1978;273(5657):57-9.
5. Holtkamp DE. Research and development of clomiphene citrate. Italy Publication 1987; pp:17-27.
6. Dickey RP, Holtkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. Hum Reprod Update 1996;2(6):483-506.
7. Shepard MK, Balmaceda JP, Leija CG. Relationship of weight to successful induction of ovulation with clomiphene citrate. Fertil Steril 1979;32(6):641-5.
8. Mikkelson TJ, Kroboth PD, Cameron WJ, Dittert LW, Chungi V, Manberg PJ. Single-dose pharmacokinetics of clomiphene citrate in normal volunteers. Fertil Steril 1986;46(3):392-6.
9. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab 1998;83(9):3078-82.
10. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. J Clin Endocrinol Metab 2000;85(7):2434-8.
11. Burley DM. Clinical trials, in pharmaceutical medicine. Burley Editor 1993; pp: 65-106.
12. Ghobadi C, Gregory A, Crewe HK, Rostami-Hodjegan A, Lennard MS. CYP2D6 is primarily responsible for the metabolism of clomiphene. Drug Metab Pharmacokinet 2008;23(2):101-5.
13. Ghobadi C, Amer S, Lashen H, Lennard MS, Ledger WL, Rostami-Hodjegan A. Evaluation of the relationship between plasma concentrations of en- and zuclomiphene and induction of ovulation in anovulatory women being treated with clomiphene citrate. Fertil Steril 2009;91(4):1135-40.
14. Rostami-Hodjegan A, Lennard MS, Tucker GT, Ledger WL. Monitoring plasma concentrations to individualize treatment with clomiphene citrate. Fertil Steril 2004;81(5):1187-93.
15. Al-Azemi M, Omu FE, Omu AE. The effect of obesity on the outcome of infertility management in women with polycystic ovary syndrome. Arch Gynecol Obstet 2004;270(4):205-10.
16. Diamanti-Kandarakis E, Bergiele A. The influence of obesity on hyperandrogenism and infertility in the female. Obes Rev 2001;2(4):231-8.
17. Pasquali R. Obesity, fat distribution and infertility. Maturitas 2006;54(4):363-71.
18. Pasquali R, Patton L, Gambineri A. Obesity and infertility. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2007;14(6):482-7.
19. Kotlyar M, Carson SW. Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system. Int J Clin Pharmacol Ther 1999; 37(1):8-19.
20. Abernethy DR, Greenblatt DJ. Drug disposition in obese humans. An update. Clin Pharmacokinet 1986;11(3):199-213.
21. Blouin RA, Kolpek JH, Mann HJ. Influence of obesity on drug disposition. Clin Pharm 1987;6(9):706-14.
22. Cheymol G. Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity. An update. Clin Pharmacokinet 1993;25(2):103-14.
23. Weiss M. The anomalous pharmacokinetics of amiodarone explained by nonexponential tissue trapping. J Pharmacokinet Biopharm 1999;27(4):383-96.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.13.6.2.1]