

# Inducerea ovulației cu Clomifen Citrat- studiu pe 65 de cazuri

## Ovulation induction with Clomiphene Citrate 65 cases study

Corina Neamțu, Iuliana Gherlan, Andra Caragheorghopol, C. Dumitrache

Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”

Correspondence: fax 021.300.28.98

### Abstract

*Clomiphene citrate is the first medical agent used for ovulation induction. The aim of our study was to establish its efficiency in ovulation induction and fecundability over 65 patients with infertility of different etiologies (infertility with anovulation being the predominant one).*

**Methods.** *The study group - 65 patients with infertility of different etiologies - received clomiphene citrate (doses between 50 and 200 mg/day) until ovulation or pregnancy occurred. The ovarian morphological (ultrasound) and hormonal characteristics were compared with those of 50 healthy young patients with spontaneous ovulations.*

**Results.** *We obtained in the study group an ovulation rate of 75.39% and a fecundability rate of 21.54%. The only morpho-*

*functional parameter with proved importance in providing a good response to therapy was the ovarian volume - the patients that did not respond to CC had a significant larger ovarian volume. The serum concentration of midfollicular estradiol and the number of the follicle with a mean diameter larger than 15 mm were significant higher in the CC group compared with control group; the midfollicular endometrial thickness was significantly higher in the control group.*

**Conclusions.** *Clomiphene citrate remains one of the first line therapies for ovulation induction due to its efficiency, good tolerability and low rate of adverse events.*

**Keywords:** *clomiphene citrate, infertility, ovulation induction*

### Rezumat

Clomifenul citrat este primul agent medicamentos utilizat pe scară largă pentru inducerea ovulației.

**Scop.** Am studiat eficiența Clomifen citratului asupra ovulației și a fecundabilității într-un lot de 65 de paciente cu diverse etiologii ale infertilității, predominând însă pacientele cu infertilitate prin anovulație, comparativ cu un lot de paciente cu ovulații spontane.

**Metodă.** Grupul studiat de 65 de paciente cu infertilitate de diverse etiologii a primit tratament cu Clomifen citrat (doze între 50 și 200 mg/zi) până la obținerea ovulației sau a sarcinii. Au fost comparate caracteristicile hormonale și morfologice (ecografice) față de un lot control de 50 de paciente tinere cu ovulație spontană.

**Rezultate.** Ovulația a apărut la 75,39% din pacientele tratate cu CC și s-a concretizat în apariția sarcinii la 21,54% din paciente. Singurul parametru morfofuncțional ovarian care a avut semnificație statistică în precizarea răspunsului la tratament a fost volumul ovarian, pacientele cu rezistență la CC având volumul ovarian semnificativ mai mare decât cele care au răspuns la stimularea cu CC. Atât valoarea E2 mediociclic, cât și numărul de foliculi cu diametrul mai mare de 15 mm au fost semnificativ mai mari la pacientele tratate cu clomifen citrat comparativ cu lotul martor, în timp ce grosimea endometriului mediociclic a fost semnificativ mai redusă decât la pacientele cu ovulații spontane.

**Cuvinte-cheie:** clomifen citrat, infertilitate, inductori ovulație

### Introducere

Clomifenul citrat este primul agent terapeutic utilizat pentru inducerea ovulației, fiind sintetizat în 1956 și introdus în practica medicală pentru prima dată în 1960. Mecanismul său de acțiune se bazează pe capacitatea de a ocupa receptorii nucleari pentru estrogeni de la nivelul regiunii hipotalamo-hipofizare, împiedicând astfel realizarea feedback-ului negativ al estrogenilor asupra secreției de gonadotropi<sup>(1)</sup>; se produce în consecință o creștere a concentrației de gonadotropi care are drept efect stimularea ovariană.

La pacientele cu anovulație, dar cu estrogeni normali, administrarea CC conduce la creșterea nivelurilor LH și FSH și recrutarea foliculară; recrutarea multifoliculară este frecventă, îndeosebi în cazul pacientelor cu sindromul ovarelor polichistice. Multe paciente dezvoltă un vârf mediociclic al gonadotropilor, secreție

Tabelul 1. Caracteristicile antropometrice ale pacientelor incluse în studiu

Parametru	Lot martor	Lot tratat cu CC
Medie	22,58 ± 1,93 kg/m <sup>2</sup>	23,24 ± 1,91 kg/m <sup>2</sup>
Limite BMI	18-30 kg/m <sup>2</sup>	19-27 kg/m <sup>2</sup>
Paciente cu BMI <25 kg/m <sup>2</sup>	45 de paciente (90%)	37 de paciente (56,92%)
Paciente cu BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	5 paciente (10%)	28 de paciente (43,08%)

de progesteron și o funcție normală a corpului luteal<sup>(2,3)</sup>. Unele paciente necesită administrarea hCG mediociclic pentru inițierea ovulației. Am studiat eficiența clomifenului citrat atât asupra inducerii ovulației, cât și a obținerii de sarcini pe un lot de 65 de paciente cu diverse etiologii ale infertilității; s-a utilizat pentru comparație un lot martor de 50 de paciente cu ovulații spontane.

## Metodă.

### Caracteristicile loturilor

#### 1. Vârsta

Media vârstelor pacientelor din lotul martor la intrarea în studiu a fost de 33,02 ± 5,06 ani cu limite între 19 și 47 de ani, pacientele tratate cu clomifen citrat având vârste cuprinse între 21 și 42 de ani cu o medie de 31,96 ± 3,83 de ani.

#### 2. Durata și tipul infertilității

Durata medie a infertilității în rândul pacientelor tratate cu clomifen citrat a fost de 6,15 ± 2,66 ani, 31 din paciente (47,7%) având durata infertilității sub 5 ani, restul de 52,3% prezentându-se după o perioadă de infertilitate mai mare de 5 ani. 42 de paciente (64,6%) s-au prezentat pentru infertilitate primară, iar 23 (35,4%) paciente pentru infertilitate secundară.

Cauzele de infertilitate întâlnite au fost (figura 1):

✘ 39 de paciente (60%) cu anovulație cronică;

✘ 12 cazuri (18,46%) factorul etiologic a fost cel masculin;

✘ 1 pacientă (1,54%) cu insuficiență ovariană ocultă;

✘ 13 cazuri (20%) fără o cauză aparentă (infertilitate idiopatică).

#### 3. Caracteristicile ciclului menstrual

Din cele 65 de paciente stimulate cu clomifen citrat, 28 (43%) au avut cicluri menstruale ritmice, pentru ca restul de 37 (57%) să aibă modificări ale periodicității menstruelor de tipul:

- bradimenoree (24 paciente - 64,8%);

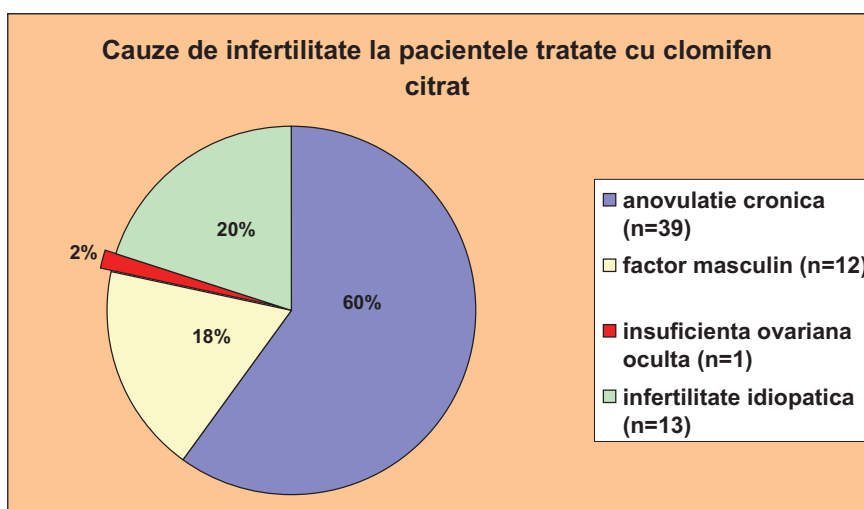


Figura 1. Etiologia infertilității la pacientele tratate cu clomifen citrat

- spaniomenoree (8 paciente - 21,6%);  
- tahimenoree (3 paciente - 8,1%);  
- amenoree secundară (2 paciente - 5,4%).

#### 4. Examenul clinic

**Armonia corporală** a fost apreciată prin indicele masei corporale (BMI) - caracteristicile celor două loturi studiate sunt prezentate în tabelul 1.

### Elementele de androgenizare

*Fenotipul android*, apreciat antropometric, a fost prezent la 5 paciente din lotul martor (8,47%) și la 18 paciente din lotul tratat cu clomifen (27,69%). *Hirsutism* cu diferite grade (clasificarea Feriman - Gallway) a fost întâlnit la 7 paciente din lotul martor (11,86%) și la 28 paciente tratate cu clomifen (23,07%). Elemente discrete de androgenizare ale organelor genitale externe au fost remarcate la 5 paciente (7,69%) din lotul tratat cu CC.

#### 5. Examenul ecografic

Examenul ecografic transvaginal a permis aprecierea dimensiunilor și ecostructurii uterine, a dinamicii endometrială și a dezvoltării foliculare.

##### 1) Modificările ecografice uterine:

✘ uter mărit de volum (peste 80 mm în

axul longitudinal și peste 40 mm în axul anteroposterior) a fost întâlnit la 8 paciente din lotul martor (16%) și la 12 paciente cu clomifen (18,46%). Dintre acestea, unele au prezentat fibromioame intramurale sau subseroase;  
✘ uter de volum redus (hipotrofic) - <45-50 mm în axul longitudinal și <22-23 mm în cel anteroposterior - s-a descris la 3 paciente din lotul martor (6%), respectiv la 6 paciente tratate cu clomifen.

2) *Dinamica endometrială* a fost urmărită în faza foliculară până la momentul ovulației (în ciclurile ovulatorii). Grosimea endometrială folosită ca referință a fost măsurată în ziua apariției foliculului preovulator cu diametrul mediu maxim și al nivelului „peak” de estradiol plasmatic.

În cazurile ciclurilor anovulatorii s-a măsurat endometrul din ziua 14-15 a ciclului menstrual.

Rezultatele obținute au fost următoarele:

✘ pacientele din lotul martor au prezentat pattern caracteristic preovulator al endometrului între zilele 9-21 ale ciclului (medie - 13,34 ± 2 zile), cu o grosime endometrială cuprinsă între 7,5 și 12 mm, în medie de 8,98 ± 0,94 mm;

Tabelul 2. Caracteristici antropometrice, hormonale și ecografice ale pacientelor cu diferite tipuri de răspuns la stimularea cu clomifen citrat

	Paciente cu ovulație	Paciente cu rezistență la CC	p
Vârsta [ani]	30,91 ± 1,95	31,21 ± 2,02	NS
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	23,84 ± 2,7	24,19 ± 2,2	NS
Durata infertilității [ani]	6,08 ± 1,2	7,15 ± 1,5	NS
Raport LH/FSH	1,89 ± 0,42	2,15 ± 0,53	NS
Volum ovarian [mm <sup>3</sup> ]	9,82 ± 1,37	11,27 ± 1,89	p<0,02

✗ în lotul tratat cu clomifen, 25 paciente (38,46%) au prezentat endometru cu pattern preovulator, cu semnul „celor 3 linii” (figura 2) în ciclul de evaluare inițială, cu grosime medie de 8,78 ± 1,11 mm în ziua 13,2 ± 1,82 a ciclului menstrual. Restul pacientelor din acest lot (61,54%) nu au prezentat pattern endometrial preovulator, având în ziua 14-15 a ciclului o grosime medie a endometrului de 6,1 ± 0,82 mm.

3) *Examinarea ecografică a ovarelor* a permis determinarea dimensiunilor, a ariei, volumului, a ecostructurii acestora, precum și a dinamicii foliculare:

a) Volumul ovarian a fost de 6,1 ± 1,4 cm<sup>3</sup> la lotul martor. În cazul pacientelor ce urma să fie tratate cu clomifen, volumul ovarian a fost crescut la 35 de paciente (53,85%), care au prezentat anovulație și caracteristici de SOP, cu o medie a volumului ovarian de 12,21 ±

0,98 cm<sup>3</sup>. Aspectul ecografic al ovarelor a fost modificat la o parte dintre paciente:

✗ 3 paciente din lotul martor cu aspect de ovar micropolichistic (6%);

✗ 35 de paciente din lotul tratat cu clomifen cu ovare micropolichistice (53,85%).

b) Monitorizarea dinamicii foliculare la pacientele din lotul martor a permis aprecierea apariției foliculului dominant, a creșterii lui și a dispariției sau transformării lui post-ovulator.

Diametrul folicular preovulator (apreciat prin coroborarea aspectului ecografic cu nivelul de estradiol plasmatic) a variat la cele 50 de paciente din lotul martor între 17,5-26 mm (cu o medie de 19,54 ± 1,77 mm), iar ziua în care s-a evidențiat foliculul preovulator cu diametrul maxim a variat între zilele 9 și 17 ale ciclului (cu o medie de 13,34 ± 2,01).

## 6. Investigații hormonale

1) *Determinarea FSH și E<sub>2</sub> în faza foliculară precoce (ziua 2-4 a ciclului) pentru aprecierea rezervei foliculare.*

La lotul martor s-a obținut o valoare medie de 8,91 ± 2,88 mUI/ml pentru FSH cu limite între 4,62-15,25 și de 61,28 ± 23,50 pg/ml pentru estradiolul plasmatic, cu valori cuprinse între 11,98 și 96,73 pg/ml. Pacientele lotului cu clomifen au prezentat o medie a valorilor FSH de 8,42±4,84 mUI/ml cu limite între 4,62 și 12,5 și de 40,48 ± 28,96 pg/ml pentru E<sub>2</sub>, cu limite între 12,79 și 91 pg/ml.

2) *Determinarea E<sub>2</sub> și LH mediociclic preovulator* pentru pacientele cu ovulație și în ziua 14-15 a ciclului pentru cele cu anovulație. Pacientele lotului martor au prezentat valori ale E<sub>2</sub> mediociclic între 177 și 447,72 pg/ml cu o valoare medie de 267,56 ± 93,63 pg/ml. Această valoare a fost determinată în momentul apariției foliculului preovulator și a endometrului cu grosime maximă. Valoarea LH mediociclic a fost determinată pentru că o valoare mai mare anunță iminența ovulației în următoarele 24 de ore. Valorile LH pentru lotul martor au fost cuprinse între 13,9-79,44 cu o medie 28,77 ± 18,85 mUI/ml.

Pentru lotul ce urma a fi tratat cu clomifen, valorile E<sub>2</sub> mediociclic au fost cuprinse între 172,9 și 398,1 pg/ml cu o medie de 301,22 ± 79,1 pg/ml la un număr de 25 de paciente (38,46%) care au prezentat ovulație în ciclul de evaluare. Restul de 40 de paciente (61,54%) cu anovulație au prezentat în ziua 14-15 a ciclului valori ale E<sub>2</sub> cuprinse între 34,29 și 102,23 pg/ml, cu o medie de 65,23 ± 15,9 pg/ml.

3) *Determinarea progesteronului plasmatic medioluteal* la pacientele din lotul martor a relevat valori cuprinse între 9,78 și 21,13 ng/ml, cu o medie de 15,61 ± 3,14 ng/ml.

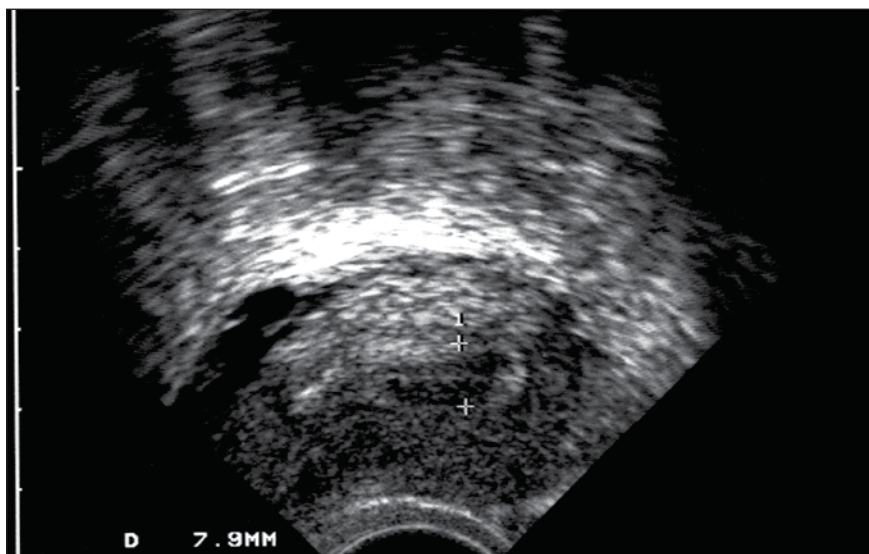


Figura 2. Pattern preovulator al endometrului, cu semnul „celor 3 linii”

Tabelul 3. Caracteristicile morfofuncționale ovariene în cele două loturi studiate

	Cicluri control	Cicluri stimulate cu CC	Valoare p
Vârsta [ani]	32,32 ± 5,23	31,96 ± 3,83	NS
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	22,51 ± 1,86	23,24 ± 1,91	NS
Nr. foliculi ≥ 15 mm	1	1,71 ± 0,87	p < 0,02
Nivel E <sub>2</sub> [pg/ml]	267,55 ± 93,63	563,85 ± 290,85	p < 0,02
Nivel E <sub>2</sub> /folicul dominant [pg/ml]	267,55 ± 93,63	348,24 ± 141,48	p < 0,02
Ziua ovulației	13,34 ± 2,00	14 ± 1,63	NS
Grosimea endometrului [mm]	8,98 ± 0,94	8,41 ± 0,86	p < 0,02
Diametrul mediu folicul dominant [mm]	19,54 ± 1,77	21,38 ± 2,68	p < 0,02

## Rezultate

Eficiența tratamentului cu CC a fost evaluată prin următorii parametri:

1. procentul de cicluri ovulatorii;
2. numărul total de sarcini per pacient și per ciclu stimulat;
3. numărul de sarcini biochimice (nivel al HCG > 50 UI/l după 17-20 zile post-ovulator), dar fără prezența ultrasonografică a sacului intra/extrauterin;
4. numărul avorturilor spontane - HCG cu valori crescute și prezența sacului ovular intrauterin, dar sarcina a dispărut spontan;
5. numărul de sarcini în evoluție: numărul de sarcini > 20 de săptămâni + numărul de copii nou-născuți.

Pacientele tratate cu clomifen citrat au prezentat ovulație în proporție de 75,38% per paciente studiate și de 60,8% per număr cicluri stimulate. Ovulația a apărut în funcție de doza de CC administrată astfel (figura 3):

✘ un număr de 39 de paciente (60%) au ovulat de la prima administrare a dozei de 50 mg CC;

✘ 8 paciente (12,31%) au ovulat la administrarea unei doze de 100 mg CC;

✘ 2 paciente (3,08%) a ovulat la doze de 150-200 mg CC;

✘ 16 paciente (24,61%) nu au prezentat ovulație documentată hormonal și imagistic deși doza de CC a fost mărită treptat cu 50 mg în fiecare lună până la 200 mg/zi.

Tabelul 2 prezintă comparativ caracteristicile pacientelor care au ovulat și ale celor care nu au ovulat la administrarea de CC. Se remarcă faptul că

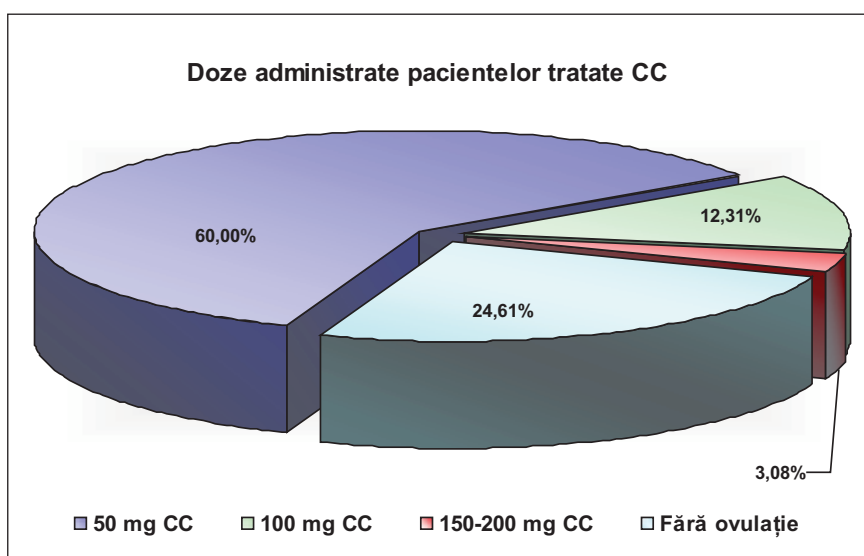


Figura 3. Eficiența diferitelor doze de clomifen citrat în inducerea ovulației

singurul parametru care pare a influența semnificativ statistic răspunsul al clomifen citrat este volumul ovarian.

Ovulația a apărut cel mai devreme în ziua a 10-a a ciclului menstrual și cel mai târziu în ziua 19 a ciclului, cu o medie 14,00 ± 1,63. Valoarea medie a estradiolului mediociclic a fost de 563,85 ± 290,85 pg/ml cu niveluri cuprinse între 165 și 1.213 pg/ml, respectiv de 165-480 pg/ml per folicul cu diametrul mediu peste 15 mm. Numărul de foliculi cu diametrul mediu peste 15 mm, determinați ecografic preovulator a fost între 1 și 5 foliculi, cu o medie de 1,71 ± 0,87.

În cele 54 de cicluri ovulatorii (la un număr de 49 de paciente stimulate), numărul de

foliculi dominanți a fost cuprins între 1 și 5, repartizat astfel (figura 4):

✘ 1 folicul dominant în 39 de cicluri (51,35%);

✘ 2 foliculi dominanți în 24 de cicluri (31,58%);

✘ 3 foliculi dominanți în 10 cicluri (13,15%);

✘ mai mult de 3 foliculi dominanți în 3 cicluri (3,95%).

Grosimea endometrului preovulator a variat între 6 și 10 mm, cu o medie de 8,41 ± 0,86 mm. Toate aceste date au fost comparate cu cele obținute la examinarea lotului martor. Valoarea E<sub>2</sub> mediociclic a fost semnificativ statistic mai mare la lotul tratat

Tabelul 4. Parametrii morfologici și funcționali ovarieni obținuți după stimularea cu clomifen citrat în funcție de indicele de masă corporală

Parametru	Paciente tratate cu CC, BMI <25	Paciente tratate cu CC, BMI ≥25	Valoare p
Vârstă [ani]	32,27 ± 3,35	31,00 ± 5,09	NS
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	22,43 ± 1,37	25,75 ± 0,86	p < 0,02
Nr. foliculi ≥15 mm	1,74 ± 0,95	1,63 ± 0,68	NS
Nivel E <sub>2</sub> [pg/ml]	577,49 ± 300,74	522,23 ± 261,42	NS
Nivel E <sub>2</sub> /folicul dominant [pg/ml]	351,29 ± 144,21	338,93 ± 136,14	NS
Ziua ovulației	13,84 ± 1,56	14,47 ± 1,77	NS
Grosimea endometrului [mm]	8,31 ± 0,78	8,68 ± 1,04	NS
Diametrul mediu folicul dominant [mm]	21,72 ± 2,73	20,34 ± 2,27	NS

cu CC (p < 0,02) față de lotul martor, în timp ce grosimea medie a endometrului a fost mai mare (p < 0,02), semnificativ statistic, la paciențele incluse în lotul martor, ceea ce corespunde cu datele din literatura de specialitate<sup>(6)</sup>.

Ziua ovulației a apărut mai tardiv, dar nesemnificativ statistic (p = 0,05) în cazul paciențelor tratate cu CC. În ceea ce privește numărul mediu de foliculi cu diametrul >15 mm, acesta a fost semnificativ statistic mai mare la lotul tratat cu CC, comparativ cu lotul martor; diametrul mediu folicular a fost, de asemenea, mai mare în cazul paciențelor tratate cu CC și această constatare a atins semnificația statistică.

În **tabelul 3** sunt prezentate și comparate statistic valorile medii ale parametrilor menționați anterior.

Parametrii urmăriți la monitorizarea ecografică endovaginală, precum și rezultatele hormonale obținute în urma stimulării cu clomifen citrat nu au depins semnificativ statistic nici de indicele de masă corporală, nici de durata infertilității (tabelele 4 și 5).

În ceea ce privește procentul de sarcini obținute, rezultatele stimulării cu CC au fost următoarele (figura 5):

a) absența concepției la un număr de 51 de paciente dintre cele 65 stimulate (78,46%);

b) au conceput 14 paciente (21,54%), dintre care:

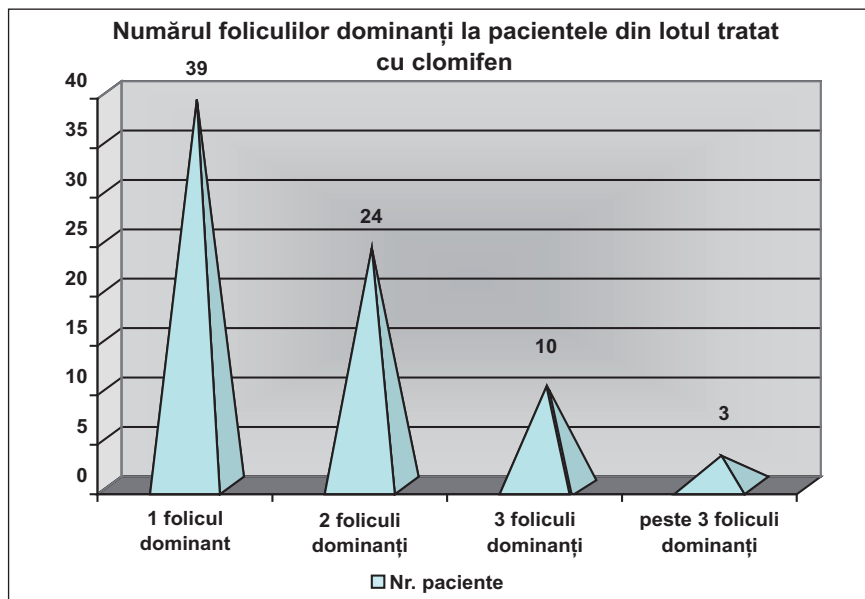


Figura 4. Repartizarea numărului de foliculi dominanți în rândul paciențelor stimulate cu clomifen citrat

- 1 sarcină biochimică (7,14%);
- 2 avorturi (14,28%);
- 11 paciente (78,57%) au avut sarcini cu evoluție normală, 10 cu sarcină monofetală (90,9%) și o sarcină gemelară (9,1%) - figura 6.

Raportat la numărul de cicluri stimulate, concepția a apărut într-un procent de 15,22% per ciclu stimulat.

În tabelul 6 sunt prezentate aceste date raportate la numărul de foliculi dominanți, analiza fiind efectuată la cele 49 de paciente care au prezentat ovulație.

Diferența între numărul de paciente stimulate (49) și 54 cât apar după numărul de foliculi dominanți provine din faptul că anumite paciente au răspuns diferit în cicluri de stimulare succesivă. Dintre paciențele care au conceput, 4 au avut BMI ≥25 kg/mp (3 dintre ele au avut sarcini cu evoluție normală), iar celelalte 10 au fost normoponderale (8 dintre ele au avut sarcini cu evoluție normală). În relație cu durata infertilității, 9 dintre paciențele care au conceput s-au încadrat în lotul cu

Tabelul 5. Parametrii morfologici și funcționali ovarieni obținuți după stimularea cu clomifen citrat în funcție de durata infertilității

Parametru	Paciente tratate cu CC, durata infertilității <5 ani	Paciente tratate cu CC, durata infertilității ≥5 ani	Valoare p
Vârstă	30,57 ± 4,64 ani	32,51 ± 3,37 ani	NS
BMI	23,21 ± 2,29 kg/m <sup>2</sup>	23,26 ± 1,79 kg/m <sup>2</sup>	NS
Durata infertilității	3,39 ± 0,83 ani	7,26 ± 2,31 ani	p < 0,05
FSH faza foliculară precoce	7,56 ± 2,05 mUI/ml	8,76 ± 5,57 mUI/ml	NS
E2 faza foliculară precoce	38,04 ± 15,51 pg/ml	41,45 ± 32,99 pg/ml	NS
Ziua producerii ovulației	13,89 ± 1,53	14,29 ± 1,87	NS
E2 mediociclic	560,66 ± 264,84 pg/ml	572,38 ± 358,41 pg/ml	NS
Număr mediu foliculi dominanți	1,73 ± 0,90	1,67 ± 0,85	NS
Grosime endometru mediociclic	8,44 ± 0,90 mm	8,33 ± 0,76 mm	NS
Diametru mediu folicul dominant	21,32 ± 1,89 mm	21,52 ± 4,17 mm	NS

infertilitate sub 5 ani, celelalte 5 având o durată a infertilității peste 5 ani (tabelul 7).

Sindromul de hiperstimulare ovariană a apărut la 2 paciente (4,08% per pacient și 2,63% per ciclu stimulat) în ambele cazuri înregistrându-se peste 3 foliculi dominanți și valori ale E<sub>2</sub> peste 1.000 pg/ml. Dintre cele 14 paciente care au obținut sarcină după tratamentul cu CC, 9 aveau diagnosticul de SOP (64,29%), 3 (21,42%) se încadrau în categoria cu infertilitate idiopatică, iar 2 cazuri (14,29%) aveau ca factor etiologic al infertilității tulburări ale spermatogenezei (figura 7).

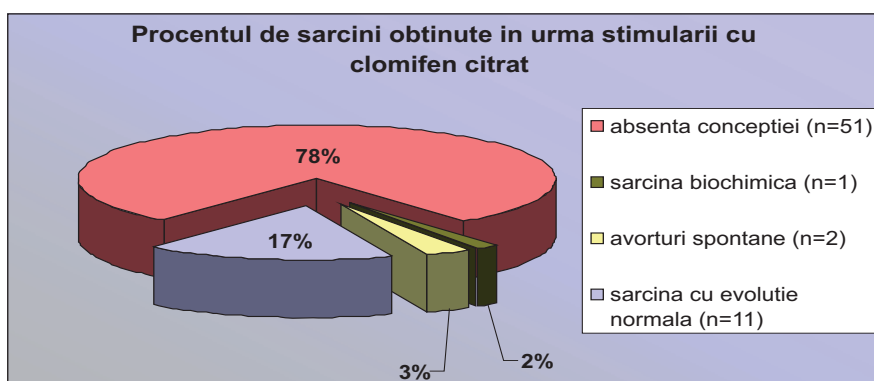


Figura 5. Rata concepției în lotul pacienților stimulate cu clomifen citrat

Tabelul 6. Datele raportate la numărul de foliculi dominanți

Nr. cicluri stimulate	Nr. foliculi dominanți	Total sarcini			Sarcini în evoluție		
		Nr.	%/cicluri	%/paciente	Nr.	%/cicluri	%/paciente
39 (51,35%)	1	7	17,94%	26,92%	6	15,38%	23,07%
24 (31,58%)	2	4	16,66%	25%	2	8,33%	12,50%
10 (13,15%)	3	3	30,00%	30%	3	30%	30%
3 (3,95%)	> 3	0	0%	0	0	0	0

Tabelul 7. Repartiția sarcinilor în funcție de BMI și durata infertilității

	BMI <25	BMI ≥25	Durata infertilității <5 ani	Durata infertilității ≥5 ani
Nr. paciente tratate cu CC	37	12	23	26
Nr. total de sarcini	10 (27,03%)	4 (33,35%)	9 (39,13%)	5 (19,23%)
Nr. sarcini în evoluție	8 (21,62%)	3 (25%)	7 (30,43%)	4 (15,38%)

## Concluzii

Clomifenul citrat s-a dovedit foarte eficient în inducerea ovulației - aceasta a apărut la 75,39% din pacientele tratate, majoritatea (60%) la doze de 50 mg/zi. Singurul parametru morfofuncțional ovarian care a avut semnificație statistică în prezicerea răspunsului la tratament a fost volumul ovarian, pacientele cu rezistență la CC având volumul ovarian semnificativ mai mare decât cele care au răspuns la stimularea cu CC. Valoarea E<sub>2</sub> mediociclic a fost semnificativ statistic mai mare la lotul tratat cu CC (p <0,02) față de lotul martor, în timp ce grosimea medie a endometrului preovulator a fost mai mare (p <0,02), semnificativ statistic, la pacientele incluse în lotul martor.

În ceea ce privește numărul mediu de foliculi cu diametrul >15 mm, acesta a fost semnificativ statistic mai mare la lotul tratat cu CC, comparativ cu lotul martor.

În urma stimulării cu clomifen citrat, s-a obținut un număr de 14 sarcini, corespunzător unei rate de fecundabilitate de 21,54% - din acestea, 11 sarcini (16,9%) au avut o evoluție normală. Atât un indice de masă corporal mai mic, cât și o durată mai mică a infertilității au valoare predictivă pentru un răspuns favorabil la stimularea cu clomifen citrat, dar constatarea nu a atins semnificație statistică. Deși primul agent terapeutic utilizat pe scară largă în inducerea ovulației, clomifenul citrat își păstrează în continuare fiabilitatea prin eficiență, facilitarea administrării și rata scăzută a efectelor adverse.

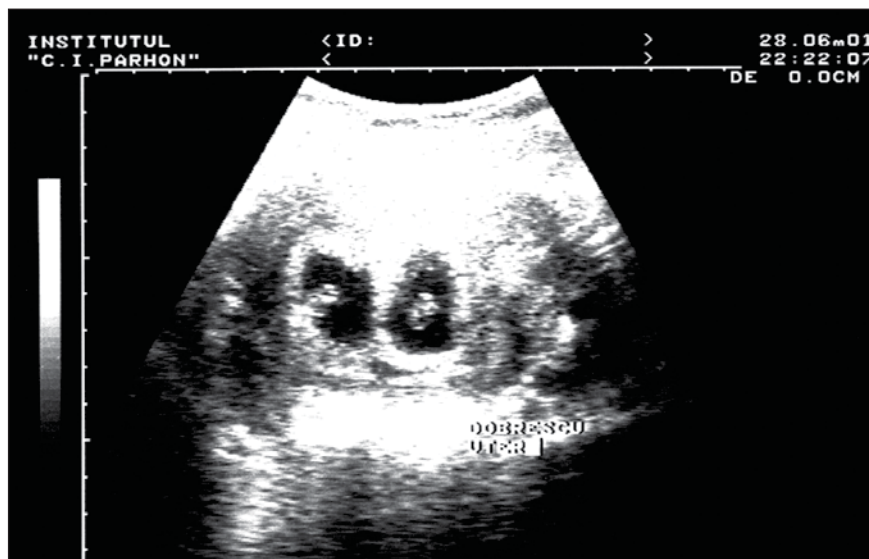


Figura 6. Aspect de sarcină gemelară cu dublu sac embrionar

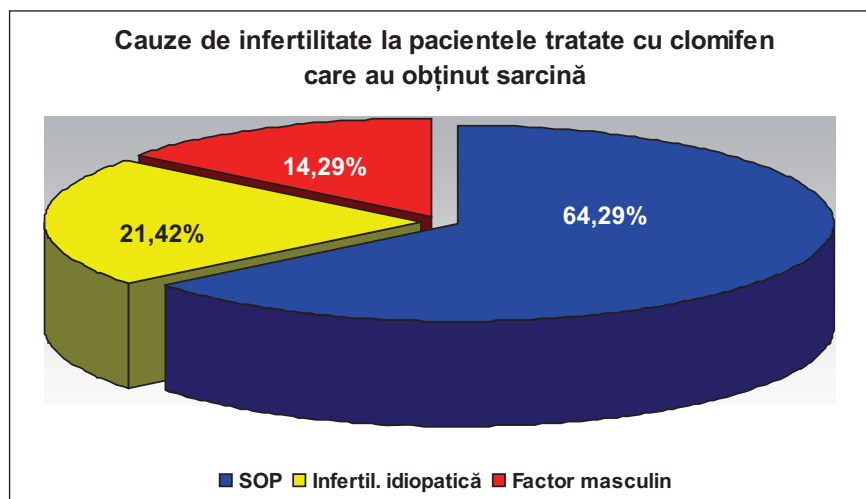


Figura 7. Cauzele de infertilitate la pacientele care au obținut sarcină în urma stimulării cu clomifen citrat

## Bibliografie

1. Kerin JF, Liu JH, Phillipou G, Yenn S.S.C. (1985) - Evidence for hypothalamic site of action of clomiphene citrate in women. - J Clin Endocrinol Metab, 61:265.
2. Downs K.A., Gibson M. (1983) - Clomiphene citrate therapy for luteal phase defect. - Fertil Steril, 39:34.
3. Gysler M., March L.M., Mishell D.R. et al (1982) - A decades experience with an individualized clomiphene treatment regimen, including its effect on the postcoital test. - Fertil Steril, 37:161.
4. Hecht B.R., Khan-Dawood ES, Dawood M.Y. (1989) - Peri-implantation phase endometrial estrogen and progesterone receptors: effects of ovulation induction with clomiphene citrate. - Am J Gynecol, 161:1688.
5. Dickey R.P., Olar T.T., Taylor S.N. et al. (1993) - Relationship of endometrial thickness and pattern to fecundity in ovulation induction cycles: effect of clomiphene citrate alone and with human menopausal gonadotropin. - Fertil Steril, 59:756.
6. Out H.J. (2001) - Should treatment with Clomiphene citrate continue? - Paris - 2nd World Congress on Controversies in Obstetrics Gynecology and Infertility.