

# Zastosowanie cytrynianu klomifenu w indukcji jajczkowania: kiedy, jak i dlaczego?

GERALDINE EKPO, MD, IRENE MOY, MD, MARY ELLEN PAVONE, MD, MAGDY P. MILAD, MD

Od ponad 40 lat cytrynian klomifenu jest lekiem pierwszego rzutu w celu wywołania jajczkowania lub zwiększenia liczby owulujących pęcherzyków u kobiet w wieku rozrodczym z niepłodnością lub ograniczoną płodnością. W niniejszym artykule dokonano przeglądu wskazań do zastosowania cytrynianu klomifenu, danych na temat jego skuteczności w zakresie odsetka uzyskiwanych owulacji i ciąży, powikłań, działań niepożądanych oraz alternatywnych opcji farmakologicznych.

**Z**aburzenia jajczkowania stanowią częstą przyczynę ograniczenia płodności lub niepłodności u kobiet w wieku rozrodczym. Na rynku dostępnych jest kilka preparatów stosowanych do indukcji lub wzmacniania owulacji, charakteryzujących się różną skutecznością. Leki te obejmują cytrynian klomifenu (selektywny modulator receptora estrogenowego), inhibitory aromatazy, gonadotropiny rekombinowane lub uzyskiwane z moczu i oczyszczane, analogi hormonu uwalniającego gonadotropiny (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) oraz leki zwiększające insulinowrażliwość. Ze względu na niski koszt, względną łatwość stosowania oraz minimalne działania niepożądane cytrynian klomifenu uważany jest za lek pierwszego rzutu. Mija właśnie 50 lat od ukazania się wyników pierwszego badania klinicznego, w którym wykazano, że podawanie cytrynianu klomifenu wywołuje owulację u ponad 75% niemiesiączkujących kobiet.<sup>1</sup>

## W jaki sposób cytrynian klomifenu indukuje owulację?

Początkowo uznawany za antyestrogen, cytrynian klomifenu został ostatnio przeklasyfikowany do grupy selektywnych modulatorów receptora estrogenowego.<sup>2</sup> Wiadomo, że ta substancja może być zarówno agonistą, jak i antagonistą tego receptora, chociaż właściwości agonistyczne cytrynianu klomifenu ujawniają się wyłącznie wtedy, kiedy stężenie endogennego estradiolu jest skrajnie małe. Ogólnie przewagę mają właściwości antagonistyczne leku. Stosowanie cytrynianu klomifenu prowadzi do zmniejszenia liczby receptorów estrogenowych w przysadce i podwzgórze, zaburzając ujemne sprzężenie zwrotne, jakie w normalnej sytuacji współtworzy estradiol. W rezultacie zwiększa się wydzielanie GnRH, a wraz z nim stymulacja przysadki i wytwarzanie folikulotropiny (follicle-stimulating hormone, FSH), która z kolei pobudza wzrost i dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych oraz prowadzi do pojawienia się jednego lub więcej pęcherzyków dominujących.<sup>3</sup>

## Kiedy należy stosować cytrynian klomifenu?

Podstawowe wskazania do stosowania cytrynianu klomifenu obejmują brak owulacji lub rzadkie jajczkowania oraz niewydolność fazy lutealnej. Cytrynian klomifenu jest także stosowany u kobiet z niepłodnością niewyjaśnionego pochodzenia, jednak dane uzasadniające takie zastosowanie są ograniczone.<sup>4</sup>

Dr Ekpo, resident, Northwestern McGaw Medical Center, Chicago, Illinois,

Dr Moy, fellow in reproductive endocrinology and infertility, Northwestern McGaw Medical Center, Chicago, Illinois.

Dr Pavone, assistant professor, reproductive endocrinology and infertility, Northwestern University, Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois,

Dr Milad, professor of obstetrics and gynecology, Northwestern University, Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois.

Doktorzy Ekpo, Moy i Milad nie zgłaszają żadnego konfliktu interesów w związku z artykułem.

Dr Pavone jest członkiem komitetu doradczego Ferring Pharmaceuticals i otrzymuje za to honoraria.

## Brak lub rzadkie jajczkowanie

Około 25% przypadków niepłodności kobiecej przypisuje się zaburzeniom jajczkowania w postaci jego całkowitego braku lub rzadkich owulacji.<sup>5</sup> Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zaburzenia owulacji sklasyfikowane są do jednej z trzech grup: grupa I obejmuje zaburzenia wtórne do niewydolności podwzgórzowo-przysadkowej, grupa II czynnościowe zaburzenia osi podwzgórze-przysadka, natomiast grupa III to zaburzenia wynikające z niewydolności jajników.<sup>6</sup> Cytrynian klomifenu jest stosowany przede wszystkim u pacjentek z zaburzeniami należącymi do grupy II.<sup>7</sup> Grupa ta obejmuje kobiety z brakiem lub rzadkim jajczkowaniem z prawidłowymi podstawowymi stężeniami endogennej estradiolu, włączając w to pacjentki z zespołem policystycznych jajników (policystic ovary syndrome, PCOS), patologią o niejasnej etiologii, występującą u 6-7% kobiet w wieku rozrodczym.<sup>8</sup> Do grupy II zaliczane są także kobiety z hiperprolaktynemią oraz brakiem owulacji niewyjaśnionego pochodzenia.<sup>6</sup> Pacjentki z niskim endogennym stężeniem estradiolu wtórnym do stanu hip- lub hipergonadotropizmu odpowiadają bardzo słabo na cytrynian klomifenu lub nie odpowiadają w ogóle na to leczenie.<sup>9</sup>

Rozpoznanie braku jajczkowania lub rzadkich owulacji można często ustalić już na podstawie wywiadu dotyczącego miesiączkowania, chociaż jeśli rozpoznanie to nie jest pewne, można wspomóc się kilkoma badaniami. Badania diagnostyczne potwierdzające owulację obejmują pomiar stężenia progesteronu w surowicy w środku fazy lutealnej, codzienny pomiar podstawowej temperatury ciała oraz monitoring stężenia hormonu luteinizującego (luteinizing hormone, LH) w moczu w celu wykrycia piku LH.<sup>10</sup> Przed podjęciem decyzji o leczeniu cytrynianem klomifenu powinno się dążyć do leczenia każdej możliwej przyczyny leżącej u podłoża braku lub rzadkich owulacji, włączając otyłość, cukrzycę, zaburzenia czynności tarczycy czy inne endokrynopatie. Wiadomo, że indukcja owulacji nie przyniesie oczekiwanych rezultatów w przypadku niepłodności spowodowanej czynnikiem jajowodowym, macicznym czy męskim, dlatego też przed rozpoczęciem terapii cytrynianem klomifenu powinno się przeprowadzić odpowiednią diagnostykę pary, włączając analizę parametrów nasienia oraz histerosalpingografię.<sup>10</sup>

W najnowszym przeglądzie zamieszczonym w bazie Cochrane dokonany przez Brown i wsp.,<sup>11</sup> obejmującym 15 kontrolowanych badań randomizowanych (randomized controlled trial, RCT) wykazano, że cytrynian klomifenu był skuteczniejszy od placebo w zwiększeniu odsetka ciąży u pacjentek z brakiem owulacji i możliwym PCOS (iloraz szans [odds ratio, OR] 5,8; 95% przedział ufności [PU] 1,6-21,5). Co więcej, w badaniu randomizowanym autorstwa Legro i wsp.,<sup>12</sup> do którego włączono 626 pacjentek z PCOS, po zastosowaniu cytrynianu klomifenu uzyskano wskaźnik 22,5% vs 7,2% ciąży w grupie, w której zastosowano metforminę ( $p < 0,001$ ), należy jednak zaznaczyć, że

w grupie otrzymującej cytrynian klomifenu obserwowano większy odsetek ciąży wielopłodowych.

## Niewydolność fazy lutealnej

Określenie niewydolności fazy lutealnej odnosi się do sytuacji, w której ciałko żółte wydziela niewystarczającą ilość progesteronu lub okres jego wydzielania jest zbyt krótki. Skutkiem tego jest nieprawidłowy rozwój endometrium, co z kolei upośledza proces zagnieżdżenia zarodka. Biorąc pod uwagę brak ogólnie akceptowanej definicji niewydolności fazy lutealnej oraz standaryzowanych metod diagnostyki, częstość występowania tej patologii jest trudna do ustalenia. Historycznie niewydolność fazy lutealnej rozpoznawano na podstawie biopsji endometrium, w której stwierdzano dwudniowe opóźnienie w histologicznym rozwoju błony śluzowej macicy w stosunku do dnia cyklu miesiączkowego. Po stwierdzeniu, że u płodnych kobiet często występuje rozbieżność między dojrzałością endometrium a fazą cyklu, zakwestionowano jednak rolę niewydolności lutealnej jako przyczyny niepłodności.<sup>13</sup> Innym sposobem rozpoznania niewydolności fazy lutealnej jest pomiar stężenia progesteronu w środku fazy lutealnej, jednak jego nierównomierne wydzielanie także czyni tę metodę mało wiarygodną.

Uważa się, że niepłodne kobiety z podejrzeniem niewydolności lutealnej mogą odnieść korzyść ze stosowania cytrynianu klomifenu dzięki zwiększeniu liczby pęcherzyków przedowulacyjnych. Większe stężenia progesteronu obserwowane po zastosowaniu cytrynianu klomifenu przypisuje się lepiej rozwiniętemu ciałku żółtemu i wytworzeniu więcej niż jednego ciałka żółtego.<sup>14,15</sup> W badaniu 47 pacjentek, u których niewydolność fazy lutealnej zdiagnozowano na podstawie biopsji endometrium i dodatkowo nie stwierdzono innych czynników mogących odpowiadać za problemy z zajściem w ciążę, zastosowanie klomifenu pozwoliło uzyskać sumaryczny wskaźnik ciąży 41%.<sup>15</sup>

## Niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia

W innych przypadkach niż rozpoznany brak jajczkowania lub rzadkie owulacje zastosowanie cytrynianu klomifenu jest kontrowersyjne. Po szczegółowej diagnostyce niepłodności i niestwierdzeniu jej konkretnej przyczyny (sytuacja opisywana jako niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia) cytrynian klomifenu stosowany jest jako leczenie empiryczne, sam lub w połączeniu z inseminacją domaciczną (intrauterine insemination, IUI). Proponowany mechanizm działania cytrynianu klomifenu w tej grupie kobiet obejmuje korektę subtelnych zaburzeń owulacji lub wywołanie jajczkowania więcej niż jednej komórki jajowej.<sup>16</sup>

W badaniu naprzemiennym kontrolowanym placebo Glazener i wsp.<sup>16</sup> zaobserwowali u kobiet z niewyjaśnioną niepłodnością leczonych cytrynianem klomifenu zwiększenie

szenie skumulowanego trzymiesięcznego wskaźnika ciąży z 14,6% do 22,3%. Z kolei w ostatniej metaanalizie siedmiu prac randomizowanych zawartej w bazie Cochrane, nie wykazało różnicy statystycznej między wskaźnikami ciąży klinicznych w grupach leczonych cytrynianem klomifenu, placebo lub nieotrzymującej leczenia, niezależnie od tego, czy stosowano IUI (OR 2,40; 95% PU 0,70-8,19), czy też nie (OR 1,03; 95% PU 0,64-1,66).<sup>4</sup> (Może OR 2,40 z PU 0,70-8,19 to wzrost nieistotny statystycznie, ale jednak jest to prawie dwa i pół razy większa szansa – RD). Nie udowodniono również, aby cytrynian klomifenu poprawiał wskaźnik żywych urodzeń u kobiet z niepłodnością o niewyjaśnionej przyczynie w porównaniu z grupą otrzymującą placebo lub nieleczoną w ogóle (OR 0,79; 95% PU 0,45-1,38).<sup>4</sup> Autorzy zastrzegli jednak, że heterogenność populacji objętych tymi badaniami stanowiła zasadnicze ograniczenie analizy.

### Jak należy stosować cytrynian klomifenu?

Cytrynian klomifenu może być stosowany sam lub w połączeniu z innymi rodzajami leczenia. United States Food and Drug Administration (FDA) zaakceptowała wstępne leczenie w dawce 50 mg leku na dobę przez 5 kolejnych dni cyklu. Jeżeli pacjentka nie odpowiada na leczenie, dawka może być zwiększona do 100 mg/24 h (2 tabletki po 50 mg przyjmowane razem, jako pojedyncza dawka) przez 5 dni w cyklu. Według informacji zawartej w ulotce producenta zalecane jest rozpoczynanie terapii 5 dni po wystąpieniu samoistnej lub wywołanej miesiączki lub w dowolnym momencie, jeśli pacjentka nie miesiączkuje.<sup>17</sup> Należy jednak zauważyć, że Wu i wsp.<sup>18</sup> wykazali podobne wskaźniki owulacji i ciąży przy rozpoczynaniu leczenia już w drugim dniu cyklu.

Oczekuje się, że owulacja powinna nastąpić 5-10 dni po ostatniej dawce cytrynianu klomifenu.<sup>17</sup> Wykazano, w populacji ogólnej, że planowanie współżycia na podstawie spodziewanej owulacji wpływa na szansę zajścia w ciążę.<sup>19</sup> Część lekarzy zaleca parom współżycie dwa razy na tydzień lub co drugi dzień w tygodniu, w którym ma nastąpić owulacja, chociaż nie ma danych dokumentujących zasadność stosowania jakiegokolwiek schematów współżycia u kobiet leczonych cytrynianem klomifenu. Idealnie czas odbywania stosunku powinien pokrywać się ze spodziewanym momentem owulacji.<sup>17,19</sup> W odpowiednio dobranych grupach pacjentek u około 46% jajczkowanie wystąpi przy leczeniu dawką dobową 50 mg, u kolejnych 21% do owulacji dojdzie po zwiększeniu dawki dobowej do 100 mg.<sup>20</sup>

Chociaż według ulotki informacyjnej dawki powyżej 100 mg/24 h nie są zalecane,<sup>17</sup> część lekarzy zwiększa ją o kolejne 50 mg aż do uzyskania owulacji. Po ustaleniu minimalnej skutecznej dawki pacjentka może podejmować próby zajścia w ciążę przez 6-9 cykli.<sup>21</sup> Zwiększanie dawki w kolejnych cyklach powyżej minimalnej, przy której uzyskano jajczkowanie, nie przynosi korzyści. Jeśli pomimo

stosowania maksymalnej dawki 150 mg/24 h nie dochodzi do owulacji, należy rozważyć alternatywne metody indukcji owulacji. Stwierdzono, że wskaźniki skuteczności terapeutycznej przy zwiększaniu dawki cytrynianu klomifenu powyżej 150 mg wzrastają minimalnie.<sup>22</sup>

Niektóre niejajczkujące kobiety są odporne na cytrynian klomifenu i mogą wymagać stosowania większych dawek – 200-250 mg na dobę podawanych przez dłuższy czas, zwykle 8-10 dni.<sup>23</sup> Takie postępowanie można rozważyć przed włączeniem leczenia drugiego rzutu, jakim jest stosowanie egzogennych gonadotropin, jednak może to wydłużyć czas do uzyskania owulacji i poczęcia. Przy dużych dawkach cytrynianu klomifenu silniej wyrażone są jego efekty antyestrogenne.

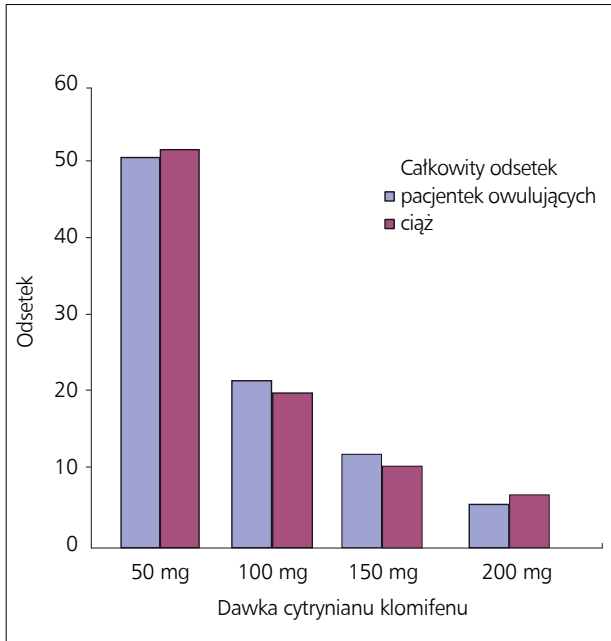
Według zaleceń American Society of Reproductive Medicine (ASRM) leczenie cytrynianem klomifenu powinno być ograniczone do dawki minimalnej skutecznej i nie powinno trwać dłużej niż 6 cykli owulacyjnych.<sup>10</sup>

Po rozpoczęciu leczenia można monitorować odpowiedź, mierząc codzienną podstawową temperaturę ciała, stężenie LH w moczu, stosując dostępne zestawy komercyjne lub wykonując seryjne badanie ultrasonograficzne sondą przezpochwową. Dane wskazujące na poprawę wskaźników poczęcia przy monitorowaniu jajczkowania są nieliczne. Zastosowanie zaawansowanych technologicznie metod monitorowania, takich jak ultrasonografia, podczas wstępnych prób indukcji owulacji cytrynianem klomifenu zwiększa jedynie koszty i nie wydaje się, aby przynosiło więcej korzyści w poprawie odsetka ciąży niż tańsze metody diagnostyki jajczkowania.<sup>24</sup>

### Jakie są wskaźniki owulacji i ciąży przy stosowaniu cytrynianu klomifenu?

Odpowiedź na cytrynian klomifenu w postaci owulacji zależy od wskaźnika masy ciała (body mass index, BMI), wskaźnika wolnych androgenów oraz przyczyny zaburzeń jajczkowania.<sup>22</sup> Rostami-Hodjegan i wsp. w swojej metaanalizie poświęconej ocenie zależności skuteczności leku od jego dawki, w której przeanalizowali 13 opublikowanych doniesień, wykazali, że skumulowany wskaźnik owulacji wyniósł 46% przy dobowej dawce cytrynianu klomifenu 50 mg, owulację uzyskano u kolejnych 21% kobiet przy dawce 100 mg/24 h oraz dodatkowo u 8% przy zastosowaniu 150 mg/24 h.<sup>20</sup> Podobne wskaźniki owulacji i ciąży pokazano na rycinie 1, opartej na danych z lat 1970-1980 pochodzących z jednej z klinik w Kalifornii, zajmujących się endokrynologią i niepłodnością.<sup>25</sup> Wśród kobiet, u których doszło do jajczkowania po leczeniu cytrynianem klomifenu, skumulowany wskaźnik ciąży w ciąży 3-9 cykli sięga 45-75%, natomiast skumulowany wskaźnik żywych urodzeń wynosi 56% w ciąży 12 miesięcy.<sup>21,26</sup>

Szacowany średni wskaźnik ciąży na cykl owulacyjny (fecundability) stymulowany cytrynianem klomifenu u kobiet nieowulujących, które odpowiedziały na leczenie, wynosi



**RYCINA 1** Odpowiedź na cytrynian klomifenu zależna od dawki.

Zaadaptowane za Gysler i wsp.<sup>25</sup>

około 15% i może sięgać nawet 22% w przypadku braku innych czynników ograniczających płodność. Wartości te są porównywalne ze wskaźnikiem ciąży na cykl rzędu 13-30% obserwowanym wśród płodnych par niestosujących żadnej metody regulacji poczęć oraz u kobiet, które zaprzestały stosowania doustnych lub mechanicznych środków antykoncepcyjnych.<sup>28,29</sup>

Rozbieżność między wskaźnikami owulacji i ciąży może być częściowo wytłumaczona obwodowym antyestrogenowym działaniem cytrynianu klomifenu w postaci wpływu na przenikalność śluzu szyjkowego oraz stan endometrium, co może zaburzać proces penetracji śluzu przez plemniki i implantację.<sup>30</sup> Zwłaszcza w porównaniu z naturalnym cyklem, cykl stymulowany cytrynianem klomifenu cechuje cieńsze endometrium i gorsza jakość śluzu szyjkowego.<sup>31</sup> Brak ciąży w ciągu maksimum sześciu cykli owulacyjnych stymulowanych cytrynianem klomifenu jest wskazaniem do rozszerzenia diagnostyki w celu wykluczenia innych przyczyn niepłodności, a w przypadku, kiedy taką diagnostykę przeprowadzono wcześniej – do zintensyfikowania strategii terapeutycznej.<sup>10</sup>

Już przy wstępnej ocenie widać, że kobiety, którym udaje się zająć w ciążę w trakcie leczenia cytrynianem klomifenu, są młodsze i zwykle ich problemem jest brak miesiączek (w przeciwieństwie do pacjentek z oligomenorrhoea). Jak w przypadku kobiet prawidłowo owulujących, płodność maleje wraz z wiekiem, nawet przy stosowaniu cytrynianu klomifenu.<sup>21</sup> Wytłumaczeniem różnic we wskaźnikach poczęć przy stosowaniu cytrynianu klomifenu u kobiet z amenorrhoea vs oligomenorrhoea może być obecność

współistniejących czynników zmniejszających płodność. Z definicji u kobiet z oligomenorrhoea, choć rzadko, zdarzają się cykle owulacyjne. Pacjentka z rzadko występującymi miesiączkami, zgłaszająca się z długim wywiadem niepłodności, jest w grupie ryzyka współistnienia również innych czynników trwale zaburzających płodność pomimo skutecznego stosowania cytrynianu klomifenu i uzyskiwania owulacji. W przeciwieństwie do nich czynnościowe zaburzenia jajeczkowania u pacjentek z amenorrhoea z reguły dobrze reagują na cytrynian klomifenu i istnieje mniejsze prawdopodobieństwo, że dodatkowo obciąża je inny czynnik niepłodności. Stąd wskaźniki uzyskiwanych ciąży w tej grupie są większe w przypadku wydukowania owulacji.<sup>26</sup> U niepłodnych kobiet z podejrzeniem niewydolności fazy lutealnej leczenie cytrynianem klomifenu powoduje zwiększenie stężenia progesteronu w fazie lutealnej, co poprawia płodność.<sup>32</sup>

W przypadkach niepłodności niewyjaśnionego pochodzenia przy stosowaniu cytrynianu klomifenu płodność na cykl szacowana jest na około 8% w porównaniu z 1-4% u pacjentek nieleczonych.<sup>16,30,33</sup> Zwiększenie odsetka ciąży po leczeniu cytrynianem klomifenu było wyraźniej widoczne u kobiet z niepłodnością trwającą ponad 3 lata.<sup>16</sup> Wspomniana już metaanaliza danych bazy Cochrane, obejmująca 7 prac randomizowanych, nie wykazała poprawy wskaźnika żywych urodzeń przy stosowaniu cytrynianu klomifenu u owulujących kobiet, u których nie udało się określić przyczyny ograniczenia płodności (OR 0,79; 95% PU 0,45-1,38).<sup>4</sup> Biorąc jednak pod uwagę zwiększenie wskaźnika płodności na cykl, łatwość stosowania i względnie niewielkie działania niepożądane, autorzy niniejszego opracowania uważają, że cytrynian klomifenu wciąż może stanowić leczenie pierwszego rzutu w tej grupie pacjentek.

### Jakie działania niepożądane związane są ze stosowaniem cytrynianu klomifenu?

Cytrynian klomifenu jest lekiem ogólnie dobrze tolerowanym. Działania niepożądane obejmują zaburzenia wazomotoryczne w postaci uderzeń gorąca (częstość 13,6%), dyskomfort/wzdęcia brzucha i podbrzusza (5,5%), nudności i wymioty (2,2%), bóle głowy (1,3%) oraz zaburzenia widzenia w postaci zamazanego obrazu (<1%). Okres półtrwania cytrynianu klomifenu wynosi 5 dni, zatem objawy mogą się utrzymywać przez dłuższy czas od podania ostatniej dawki, chociaż zwykle ustępują wraz z końcem stymulowanego cyklu.<sup>17</sup> U kobiet leczonych cytrynianem klomifenu, u których wystąpią działania niepożądane w postaci zaburzeń widzenia, należy odstawić leczenie i rozważyć inne metody indukcji owulacji.

Głównymi przeciwwskazaniami do stosowania cytrynianu klomifenu są ciąża, nadwrażliwość na lek oraz występowanie torbieli jajnika. Jak już zaznaczono, działanie antyestrogenne cytrynianu klomifenu w obrębie endometrium i kanału szyjki macicy może wpływać na

czas przeżycia plemników i ich transport oraz upośledzać implantację.

### Jakie są powikłania i ryzyko związane ze stosowaniem cytrynianu kломifenu?

Przy stosowaniu cytrynianu kломifenu istnieje nieznacznie zwiększone ryzyko ciąży wielopłodowej, w większości bliźniaczej (6-9%), bardzo rzadko trojaczej (0,3-0,5%).<sup>17,34</sup> Nie udowodniono, aby ciąży uzyskane w wyniku leczenia cytrynianem kломifenu były bardziej zagrożone poronieniem samoistnym.<sup>35,36</sup> Znany powikłaniem stosowania cytrynianu kломifenu jest zespół hiperstymulacji jajników, chociaż większość przypadków przebiega zwykle łagodnie i rzadko u pacjentek występują poważne objawy, w tym bóle brzucha, hipowolemia, nudności, wymioty i skąpomocz.<sup>10</sup>

W kilku badaniach leczenie niepłodności powiązane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworu, zwłaszcza guzów jajnika. Rossing i wsp. zbadali ryzyko guza jajnika w populacji niepłodnych kobiet. W grupie przyjmującej cytrynian kломifenu, w porównaniu z niepłodnymi kobietami nieprzyjmującymi leku, skorygowane ryzyko względne rozwoju guza jajnika wyniosło 2,3 (95% PU 0,5-11,4). Warto zauważyć, że większość pacjentek, u których rozwinął się guz jajnika, przyjmowała lek przez 12 cykli miesięczkowych lub dłużej, co sugeruje zwiększenie ryzyka wraz z wydłużeniem czasu stosowania cytrynianu kломifenu.<sup>37</sup>

Kolejne badania nie potwierdziły zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworu. W metaanalizie 3 badań kohortowych i 7 kliniczno-kontrolnych Kashyap i wsp.<sup>38</sup> nie stwierdzili, aby przypadki raka jajnika pojawiały się częściej w grupie pacjentek leczonych z powodu niepłodności w porównaniu z kobietami niepłodnymi, nieleczonymi (OR 0,99; 95% PU 0,67-1,45). Omawiana metaanaliza poświęcona była leczeniu niepłodności cytrynianem kломifenu, gonadotropinami, ludzką gonadotropiną kosmówkową oraz agonistami GnRH. Ness i wsp.<sup>39</sup> na podstawie analizy 8 badań kliniczno-kontrolnych stwierdzili, że ani leki wykorzystywane w leczeniu niepłodności, ani ich stosowanie przez okres dłuższy niż 12 miesięcy nie było związane z większym ryzykiem rozpoznania zaawansowanego raka jajnika. Niepłodność sama w sobie okazała się niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju raka jajnika.

### Czy w celu zwiększenia skuteczności można łączyć cytrynian kломifenu z innymi rodzajami terapii?

W przypadku kobiet nieodpowiadających na standardowe protokoły leczenia cytrynianem kломifenu zaproponowano schematy obejmujące połączenie różnych metod leczenia. Cytrynian kломifenu stosowany jest wraz z lekami poprawiającymi insulinowrażliwość (np. metforminą),

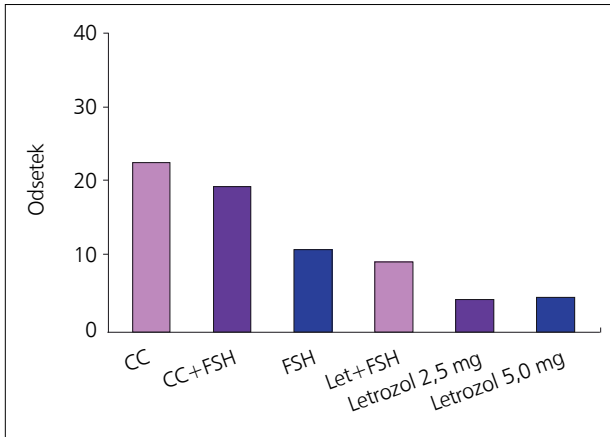
glikokortykosteroidami, egzogennymi gonadotropinami i inseminacją domaciczną.

Uważa się, że dzięki ominięciu przeszkody, jaką może być kanał szyjki macicy, inseminacja w połączeniu z cytrynianem kломifenu zwiększa odsetek ciąż u kobiet z niewyjaśnioną niepłodnością oraz endometriozą leczoną operacyjnie, prawdopodobnie dzięki korekcie niewykrytych zaburzeń owulacji lub mechanizmów transportu plemników oraz zwiększeniu gęstości ruchomych plemników w pobliżu uwolnionych komórek jajowych.<sup>40</sup> Rutynowe zastosowanie inseminacji domacicznych w celu poprawy wskaźników ciąż u kobiet przyjmujących cytrynian kломifenu nie zostało jednak szczegółowo zbadane. Wyniki badania Dickeya i wsp.<sup>34</sup> sugerują, że zastosowanie inseminacji może poprawiać odsetek ciąż na cykl nawet u par, u których parametry nasienia u partnera są prawidłowe. Chociaż w żadnym z badań nie porównano bezpośrednio skuteczności samego cytrynianu kломifenu z leczeniem nim w połączeniu z inseminacją wewnątrzmaciczną, według retrospektywnej, połączonej analizy badań dokonanej przez Guzicka i wsp.<sup>33</sup> szacowana płodność na cykl w przypadku stosowania samego cytrynianu kломifenu wynosi 5,6 vs 8,3% przy połączeniu stymulacji z inseminacją.

Wykazano, że u kobiet nieodpowiadających na sam cytrynian kломifenu można uzyskać owulację, stosując cytrynian kломifenu w połączeniu z glikokortykosteroidami.<sup>41</sup> W randomizowanym badaniu autorstwa Persanezhada i wsp. wykazano, że u kobiet z PCOS opornym na cytrynian kломifenu i prawidłowymi stężeniami siarczanu dehydroepiandrosteronu uzyskiwano istotnie większe wskaźniki owulacji w przypadku włączenia do leczenia deksametazonu w porównaniu z grupą otrzymującą cytrynian kломifenu i placebo (75 vs 15%,  $p < 0,001$ ).<sup>42</sup>

### Alternatywy dla cytrynianu kломifenu

U pacjentek, u których nie udaje się uzyskać adekwatnej odpowiedzi na cytrynian kломifenu w postaci owulacji, można stosować inne terapie oparte na schematach jednolekowych. Inhibitory aromatazy, takie jak letrozol i anastrozol, skutecznie indukują owulację, przy jednocześnie mniejszym odsetku ciąż wielopłodowych w porównaniu z cytrynianem kломifenu (ryc. 2).<sup>43</sup> Letrozol powoduje mniej działań niepożądanych i ma krótszy okres półtrwania w stosunku do cytrynianu kломifenu, nie wykazuje też niekorzystnego wpływu na receptywność endometrium.<sup>44</sup> W ostatnio przeprowadzonym szeroko zakrojonym RCT dotyczącym kobiet z brakiem owulacji po leczeniu letrozolem uzyskano większy wskaźnik ciąż w porównaniu z cytrynianem kломifenu stosowanym łącznie z FSH u pacjentek z PCOS, które nie odpowiedziały na leczenie samym cytrynianem kломifenu (23,9 vs 14,3%,  $p < 0,0001$ ).<sup>45</sup> Stosowanie letrozolu w dawkach 2,5-7,5 mg przez 5 dni w fazie folikularnej cyklu jest porównywalne z dobową dawką 100 mg kломifenu u pacjentek z niepłod-



**RYCINA 2** Odszetki ciąż wielopłodowych związanych ze stymulacją owulacji.

CC – cytrynian klomifenu, FSH – folikulotropina, Let – letrozol.

Dane za Mitwally i wsp.<sup>44</sup>

nością niewyjaśnionego pochodzenia, chociaż uzyskiwana liczba dojrzałych pęcherzyków w niektórych badaniach była mniejsza w grupie stymulowanej letrozolem.<sup>46</sup>

U kobiet z podejrzeniem PCOS w celu indukcji owulacji można stosować metforminę, chociaż wskaźnik żywych urodzeń jest mniejszy w porównaniu z samym cytrynianem klomifenu (7,2 vs 22,5%,  $p < 0,001$ ),<sup>12</sup> a działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego – bardziej nasilone. Pacjentki z patologią predysponującą do wystąpienia kwasicy mleczanowej, taką jak choroby wątroby i nerek, nie powinny przyjmować metforminy.<sup>41</sup> Ze względu na wysokie koszty innych alternatywnych metod leczenia, takich jak stosowanie gonadotropin, a także konieczność szczegółowego monitorowania owulacji i większe ryzyko powikłań, tego rodzaju leczenie powinno być prowadzone przez lekarzy z odpowiednim doświadczeniem (np. przez endokrynologów, specjalistów medycyny rozrodu).

## Podsumowanie

Cytrynian klomifenu stanowi bezpieczne, dobrze tolerowane leczenie pierwszego rzutu u niepłodnych kobiet niejajczkujących lub z rzadkimi owulacjami. Podstawowym ryzykiem leczenia cytrynianem klomifenu jest wzrost ryzyka ciąż wielopłodowych (<10%), w tym na szczęście głównie ciąż bliźniaczych. Chociaż cytrynian klomifenu stosowany jest również u owulujących kobiet o płodności ograniczonej z niewyjaśnionej przyczyny, przegląd opublikowany w 2010 roku w bazie Cochrane przez Hughesa i wsp.<sup>4</sup> sugeruje, że zastosowanie samego cytrynianu klomifenu nie zwiększa odsetka ciąż w tej grupie, korzystne natomiast może być połączenie stymulacji owulacji z IUI. W przypadkach, kiedy nie udaje się wywołać owulacji samym cytrynianem klomifenu, skuteczne mogą się okazać protokoły stymulacji łączące cytrynian klomifenu

## Kluczowe zagadnienia

- Leczenie cytrynianem klomifenu należy rozpoczynać około 5 dni po rozpoczęciu miesiączki lub w dowolnym momencie, jeśli u pacjentki ostatnio nie występowały krwawienia miesięczne.
- Owulacja zwykle następuje w ciągu 5-10 dni po ostatniej dawce cytrynianu klomifenu.
- Działanie antyestrogenne jest silniej wyrażone przy dużych dawkach cytrynianu klomifenu.
- Hiperstymulacja jajników jest powikłaniem stosowania cytrynianu klomifenu, ale większość przypadków ma łagodny przebieg.
- U kobiet nieodpowiadających na sam cytrynian klomifenu następną opcją jest terapia łączona.
- W przypadku nieskutecznego leczenia cytrynianem klomifenu owulację można uzyskać, stosując leczenie inhibitorami aromatazy.

z innymi lekami (np. zwiększającymi insulinowrażliwość, glikokortykosteroidami czy egzogennymi gonadotropinami). Zastosowanie cytrynianu klomifenu powinno być ograniczone do najmniejszej skutecznej dawki podawanej nie dłużej niż przez 6 cykli owulacyjnych. Pacjentki przyjmujące cytrynian klomifenu mogą być monitorowane za pomocą codziennego pomiaru podstawowej temperatury ciała, wydzielania LH w moczu lub wielokrotnie wykonywanych przezpochwowych badań ultrasonograficznych. Żadna z tych metod nie wykazuje wyższości nad pozostałymi, należy zatem wziąć pod uwagę ich koszty.

Contemporary OB/GYN, Vol. 57, No. 4, April 2011, p. 42. The use of clomiphene citrate for ovulation induction: When, why, and how?

## PIŚMIENICTWO

1. Greenblatt RB. Chemical induction of ovulation. *Fertil Steril.* 1961;12:402-404.
2. Shelly W, Draper MW, Krishnan V, Wong M, Jaffe RB. Selective estrogen receptor modulators: an update on recent clinical findings. *Obstet Gynecol Survey.* 2008;63(3):163-181.
3. Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG. Treatment of the Infertile Couple. In: Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG, eds. *Williams Gynecology.* 1st ed. New York, New York: McGraw-Hill Professional;2008:450-451.
4. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Vanderkerchove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD000057.
5. World Health Organization. Recent advances in medically assisted conception. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1992;820:1-111
6. World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press;1993.
7. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. *Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems.* London, United Kingdom: RCOG Press;2004.
8. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2745-2749.
9. Barbieri RL. Female Infertility. In: Strauss JF III, Barbieri RL, eds. *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management.* 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Saunders;2009:523.
10. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in women. *Fertil Steril.* 2003;80(5):1302-1308.

11. Brown J, Farquhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD002249.
12. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2007;356(6):551-566.
13. Coutifaris C, Myers ER, Guzick DS, et al. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertil Steril*. 2004;82(5):1264-1272.
14. Guzick DS, Zeleznik A. Efficacy of clomiphene citrate in the treatment of luteal phase deficiency: quantity versus quality of preovulatory follicles. *Fertil Steril*. 1990;54(2):206-210.
15. Downs KA, Gibson M. Clomiphene citrate therapy for luteal phase defect. *Fertil Steril*. 1983;39(1):34-38.
16. Glazener CM, Coulson C, Lambert PA, et al. Clomiphene treatment for women with unexplained infertility: placebocontrolled study of hormonal responses and conception rates. *Gynecol Endocrinol*. 1990;4(2):75-83.
17. Clomid [package insert]. Bridgewater, New Jersey: sanofi-aventis;2006.
18. Wu CH, Winkel CA. The effect of therapy initiation day on clomiphene citrate therapy. *Fertil Steril*. 1989;52(4):564-568.
19. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med*. 1995;333(23):1517-1521.
20. Rostami-Hodjegan A, Lennard MS, Tucker GT, Ledger WL. Monitoring plasma concentrations to individualize treatment with clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 2004;81(5):1187-1193.
21. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of chances to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(5):1617-1622.
22. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(7):2361-2365.
23. Lobo RA, Granger LR, Davajan V, Mishell DR Jr. An extended regimen of clomiphene citrate in women unresponsive to standard therapy. *Fertil Steril*. 1982;37(6):762-766.
24. Smith YR, Randolph JF Jr, Christman GM, Ansbacher R, Howe DM, Hurd WW. Comparison of low-technology and high-technology monitoring of clomiphene citrate ovulation induction. *Fertil Steril*. 1998;70(1):165-168.
25. Gysler M, March CM, Mishell DR Jr, Bailey EJ. A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test. *Fertil Steril*. 1982;37(2):161-167.
26. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility. *Fertil Steril*. 2002;77(1):91-97.
27. Hammond MG, Halmek JM, Talbert LM. Factors affecting the pregnancy rate in clomiphene citrate induction of ovulation. *Obstet Gynecol*. 1983;62(2):196-202.
28. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril*. 1996;65(3):503-509.
29. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med*. 1988;319(4):189-194.
30. Homburg R. Clomiphene citrate—end of an era? A mini-review. *Hum Reprod*. 2005;20(8):2043-2051.
31. Randall JM, Templeton AT. Transvaginal sonographic assessment of follicular and endometrial growth in spontaneous and clomiphene citrate cycles. *Fertil Steril*. 1991;56(2):208-212.
32. Hammond MG, Talbert LM. Clomiphene citrate therapy of infertile women with low luteal phase progesterone levels. *Obstet Gynecol*. 1982;59(3):275-279.
33. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril*. 1998;70(2):207-213.
34. Dickey RP, Holtkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. *Hum Reprod Update*. 1996;2(6):483-506.
35. Dickey RP, Taylor SN, Curole DN, Rye PH, Pyrzak R. Incidence of spontaneous abortion in clomiphene pregnancies. *Hum Reprod*. 1996;11(12):2623-2628.
36. Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update*. 1997;3(4):359-365.
37. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med*. 1994;331(12):771-776.
38. Kashyap S, Moher D, Fung MF, Rosenwaks Z. Assisted reproductive technology and the incidence of ovarian cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2004;103(4):785-794.
39. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of casecontrol studies. *Am J Epidemiol*. 2002;155(3):217-224.
40. Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, Nakajima ST, Badger GJ, Brumsted JR. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril*. 1990;54(6):1083-1088.
41. Guzick DS. Ovulation induction management of PCOS. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(1):255-267.
42. Parsanezhad ME, Alborzi S, Motazedian S, Omrani G. Use of dexamethasone and clomiphene citrate in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome and normal dehydroepiandrosterone sulfate levels: a prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2002;78(5):1001-1004.
43. Mitwally MF, Biljan MM, Casper RF. Pregnancy outcome after the use of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(2):381-386.
44. Pritts EA. Letrozole for ovulation induction and controlled ovarian hyperstimulation. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010;22(4):289-294.
45. Ganesh A, Goswami SK, Chattopadhyay R, Chaudhury K, Chakravarty B. Comparison of letrozole with continuous gonadotropins and clomiphene-gonadotropin combination for ovulation induction in 1387 PCOS women after clomiphene citrate failure: a randomized prospective clinical trial. *J Assist Reprod Genet*. 2009;26(1):19-24.
46. Polyzos NP, Tzioras S, Badawy AM, Valachis A, Dritsas C, Mauri D. Aromatase inhibitors for female infertility: a systematic review of the literature. *Reprod BioMed Online*. 2009;19(4):456-471.

## KOMENTARZ

**Prof. dr hab. n. med. Romuald Dębski**  
Redaktor naczelny *Ginekologii po Dyplomie*

Cytrynian klomifenu to podstawowy, a w gruncie rzeczy jedyny, preparat służący *per se* do indukcji jajeczkowania, wykorzystywany przez większość ginekologów. Podstawowymi zaletami klomifenu są: prostota przyjmowania, relatywnie duża skuteczność, dobra tolerancja, małe ryzyko, rzadkie powikłania. Nie wiem, czy Państwo to zauważyli, ale producent dostępnego w Polsce Clostylbegytu, tak samo jak producenci Clomidu, Stimovulu i jeszcze kilku pochodnych nie prowadzą żadnych akcji promocyjnych dla swoich produktów – to są leki, które mają swoje miejsce w terapii niepłodności, nie można ich nie używać, a żadna akcja promocyjna nie zwiększy już ich sprzedaży. Brak promocji to brak wiedzy, który doprowadził do totalnego schematyzmu: 5-9 dzień cyklu, po jednej lub dwie tabletki, często w ciemno, miesiącami, czasami latami. Oto kilka dodatkowych uwag do bardzo ciekawego artykułu poglądowego.

Kiedy nie stosować:

1. Nie indukować jajeczkowania dla samego jajeczkowania u kobiet jajczkujących. (Nie dotyczy cykli z planową inseminacją wewnątrzmaciczną, szczególnie przy IUI dokonywanych ze względu na ograniczenie zdolności zapładniających nasienia; połączenie IUI z klomifenem zwiększa szansę na uzyskanie ciąży.)
2. U kobiet z dwucyfrowym FSH – u nich już sam organizm stymuluje nadprodukcję FSH.
3. Bez znajomości wyniku badania nasienia. Jakikolwiek leczenie kobiety bez oceny spermogramu (bo partner się boi, brzydzi, wstydzi, już ma dzieci itd.) jest nieuczciwością partnera w stosunku do jego partnerki.
4. Przed oceną drożności jajowodów u pacjentek z realnym ryzykiem niedrożności jajowodów – po przebytych operacjach (np. rozlany wyrostek), po zapaleniach przydatków, po bujnej przeszłości z okresu młodości, po usunięciu torbieli endometrialnych ...
5. Nie podawać przez kolejnych sześć miesięcy dlatego, że nie wiemy, czy nasz poprzednik leczący pacjentkę przez rok stosował ten lek prawidłowo. Limit liczby stymulacji dotyczy nie lekarza, tylko pacjentki.

Niedopuszczalne jest zapisanie pacjentce recept z informacją, jak ma stosować leki, i polecenie jej zgłoszenia się w ciąży albo za pół roku. Warunkiem efektywności terapii jest określenie skutecznej dawki, a pierwszy, czasami drugi czy trzeci cykl stymulacji powinien być monitorowany. W polskich warunkach najprościej wykonać 2-3 razy USG i podać progesteron w środku fazy lutealnej. Jeżeli udokumentujemy, że dany schemat jest skuteczny i bezpieczny, a nie ma wskazań do wykonywania inseminacji wewnątrzmacicznych, to rzeczy-

wiście można na jakiś czas odstąpić od monitorowania terapii. Niektórzy zalecają, aby nie stymulować cyklu po cyklu, tylko robić w tym jednomiesięczne przerwy. Można spotkać się z takimi schematami, nie spotkałem się natomiast z dowodami wskazującymi na ich zasadność.

Od lat u pacjentek z PCOS (zespołem, a nie tylko obrazem ultrasonograficznym jajników) powszechnie stosuję metforminę. Oczywiście znam opracowania wskazujące na większą skuteczność cytrynianu klomifenu w indukcji jajeczkowania nad metforminą. Nie zmienia to faktu, że kobiety z zespołem PCO mają cały szereg innych problemów typowych dla zespołu metabolicznego i podanie leku zwiększającego insulinowrażliwość ma wpływać nie tylko na płodność. *Nota bene* nawet w pracach Legro najszybsze było połączenie metforminy z klomifenem. Metformina ma służyć poprawie statusu metabolicznego, klomifen indukcji jajeczkowania. U pacjentek z prawdziwym zespołem PCO wdrażam terapię metforminą i po 3-4 miesiącach dołączam do tego stymulację cytrynianem klomifenu. Początkowo w małych dawkach, poczynając od 50 mg na dobę przez pięć dni, a w przypadkach opornych kończąc na dziesięciodniowej stymulacji 200 mg klomifenu wraz z 1-2 mg deksametazonu. Taki schemat jest skuteczny w PCOS, ale nigdy nie wolno od niego zaczynać.

Przy słabej reakcji na klomifen możliwe jest połączenie terapii antyestrogenami z gonadotropinami, schematy takie ze względów oszczędnościowych stosowane są w niektórych ośrodkach stosujących zapłodnienie pozaustrojowe. Ale od lat sugeruję wszystkim kolegom, abyśmy gonadotropiny zostawili już tym, którzy zawodowo parają się leczeniem niepłodności, posiadają doskonały warsztat diagnostyczny, odpowiednie zaplecze laboratoryjne, a przede wszystkim doświadczenie praktyczne w stosowaniu gonadotropin, leków ogromnie skutecznych, ale również niebezpiecznych w niedoświadczonych rękach.

Podstawowym ograniczeniem stosowania inhibitorów aromatazy do indukcji jajeczkowania jest to, że są lekami o rejestracji wyłącznie onkologicznej. Chociaż wydaje się, że są zupełnie bezpieczne, ba, nawet bezpieczniejsze od klomifenu, mimo że są skuteczne, a w niektórych przypadkach oporności na klomifen są od niego skuteczniejsze, chociaż wiążą się z mniejszym ryzykiem ciąży wielopłodowych, z minimalnym, praktycznie żadnym ryzykiem hiperstymulacji, są bardzo proste w stosowaniu, brak rejestracji tych leków w terapii niepłodności zwiększa ryzyko dla ordynującego terapię. Coraz więcej ośrodków leczenia niepłodności stosuje jednak inhibitory aromatazy, ukazuje się też więcej prac naukowych świadczących o skuteczności i bezpieczeństwie terapii, mam zatem nadzieję że niedługo doczekamy się rejestracji nowych wskazań do stosowania preparatów z tej grupy.