

## لتروزول یا دانازول؛ کدام یک در درمان اندومتريوز موفق تر می باشد؟

دکتر محمد علی رقایبی<sup>۱</sup>، دکتر هتاو قاسمی طهرانی<sup>۲</sup>، دکتر علی اکبر طاهریان<sup>۳</sup>، دکتر نوید کلینی<sup>۴</sup>

### خلاصه

**مقدمه:** لتروزول یک مهار کننده ی آروماتاز می باشد که می تواند تولید استروژن در بافت های محیطی و اندومتريوز را کاهش دهد. دانازول نیز به عنوان یک آندورژن، هم تولید استروژن در تخمدان ها را مهار می کند و هم به عنوان یک مهار کننده ی آنزیم آروماتاز مطرح شده است. در این مطالعه، به مقایسه ی اثرات درمانی این دو دارو در کاهش علائم اندومتريوز پرداختیم.

**روش ها:** این کارآزمایی بالینی بر روی زنان ۱۸ تا ۳۵ سال انجام شد. پس از انجام لاپاراسکوپی و کوتر، بیماران به سه گروه تقسیم شدند؛ گروه اول روزانه ۲/۵ میلی گرم لتروزول، گروه دوم روزانه ۶۰۰ میلی گرم دانازول و گروه سوم دارونما (Placebo) دریافت کردند. دیسمنوره، دیس پارونی و درد مزمن لگنی ماهانه تا ۶ ماه و قبل از انجام لاپاروسکوپی در بیماران ارزیابی شد. برای مقایسه داده ها از آزمون های Friedman و Wilcoxon در نرم افزار SPSS نسخه ی ۱۵ استفاده شد.

**یافته ها:** پس از ۶ ماه، میزان درد مزمن لگنی، دیسمنوره و دیس پارونی در گروه لتروزول از گروه دانازول و دارونما کمتر بود. همچنین این میزان در گروه دانازول از گروه دارونما کمتر بود ( $P < 0/05$ ).

**نتیجه گیری:** لتروزول در مقایسه با دانازول و دارونما، درد مزمن لگنی، دیسمنوره و دیس پارونی را در بیماران مبتلا به اندومتريوز پس از درمان لاپاروسکوپی به میزان بیشتری کاهش می دهد.

**واژگان کلیدی:** لتروزول، دانازول، اندومتريوز، درد مزمن لگنی، دیس پارونی، دیسمنوره.

### مقدمه

استروژن در بافت های محیطی (پوست و بافت چربی) نیز تولید می شود (۴). همچنین خود بافت اندومتريوز نیز می تواند به صورت موضعی (Local) استروژن تولید کند؛ این نوع استروژن موضعی توسط آنزیم آروماتاز تولید می شود. میزان رونویسی و ترجمه ی ژن آروماتاز در بافت های مختلف بدن حداقل تحت تدبیر ۱۰ پروموتور مختلف است (۵). هر کدام از بافت های بدن، که قابلیت بروز آروماتاز را دارد، می تواند به صورت جداگانه موارد قابل توجهی از این آنزیم را تحت تأثیر فعال کننده های منحصر به فرد خود تولید

اندومتريو نوعی بیماری ارثی چند ژنی با اتیولوژی پیچیده و چند عاملی می باشد (۱). این بیماری وابسته به استروژن است و به نظر می رسد که در نبود استروژن پسرقت کند (۲)؛ ولی با وجود شواهد مبنی بر بروز این بیماری در سنین یائسگی و عود بیماری با وجود درمان با داروهایی که تولید استروژن تخمدان ها را مهار می کند (مانند آگونیست های GnRH)، به نظر می رسد که منابع دیگری نیز برای تولید استروژن وجود داشته باشد (۳). یافته های اخیر نشان می دهد که

<sup>۱</sup> استادیار، گروه زنان و مامایی، دانشکده ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۲</sup> دستیار، گروه زنان و مامایی، دانشکده ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۳</sup> استاد، گروه زنان و مامایی، دانشکده ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۴</sup> پزشک عمومی، گروه زنان و مامایی، دانشکده ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

نویسنده ی مسؤول: دکتر هتاو قاسمی طهرانی، دستیار، گروه زنان و مامایی، دانشکده ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

کند (۵-۶). بافت اندومتريوز نیز بر خلاف اندومتر سالم قابلیت بروز این ژن و تولید آروماتاز و در نهایت استروژن را دارد. پروستاگلاندین  $E_2$  باعث بروز این ژن و در نهایت تولید استروژن موضعی در بافت اندومتريوز می‌شود؛ استروژن تولید شده نیز خود باعث تولید  $PGE_2$  می‌شود (۷).

این در حالی است که داروهای آگونیست GnRH و قرص‌های ضد بارداری، تولید استروژن در تخمدان‌ها را مهار می‌کنند و تأثیری بر استروژن محیطی ندارند (۸). از طرف دیگر تولید موضعی استروژن نیز باعث ایجاد غلظت بالای آن در بافت اندومتريوز می‌گردد (۹). از این رو، داروهای مهار کننده‌ی آنزیم آروماتاز که تولید موضعی استروژن را نیز مهار می‌کنند، مورد توجه قرار گرفته‌اند. لتروزول یک مهار کننده‌ی رقابتی آنزیم آروماتاز می‌باشد که به صورت برگشت پذیر به محل فعال آنزیم (Active enzymes) می‌چسبد و مانع از فعالیت آن می‌شود (۴). این دارو در بررسی‌های اخیر مورد توجه محققین قرار گرفته و مطالعات مختلف کارایی آن را ارزیابی نموده است (۱۰-۱۱). از سوی دیگر، دانا زول که یک آندروژن صناعی است، از سال ۱۹۸۰ مورد توجه محققین برای درمان اندومتريوز بوده است. این دارو با مهار محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمدان، تولید استروژن را مهار می‌کند (۱۲). مطالعات جدید نشان داده است که دانا زول می‌تواند فعالیت آنزیم آروماتاز را نیز مهار کند (۱۳)؛ هر چند همه‌ی مطالعات این یافته را تأیید نکرده‌اند (۱۲). این دارو در طول یک دهه‌ی گذشته نیز به عنوان درمان انتخابی درمان اندومتريوز به کار رفته است (۱۲-۱۳).

در مطالعه‌ی حاضر، از یک سو با توجه به اثرات

درمانی متفاوت لتروزول و دانا زول، عوارض جانبی و قدرت تحمل متفاوت آن‌ها و همچنین هزینه‌ی کمتر درمان اندومتريوز با این داروها در مقایسه با آنالوگ‌های GnRH و از سوی دیگر فقدان مطالعه‌ای که به مقایسه‌ی این دو داروی مهم بپردازد و با توجه به این که اندومتريوز یک بیماری عود کننده است و با وجود درمان با کوتر احتمال عود بالا دارد، بر آن شدیم تا به مقایسه‌ی لتروزول و دانا زول در بهبود علائم بیماران دچار اندومتريوز پس از درمان لاپاراسکوپی (کوتر) بپردازیم.

### روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر به صورت کارآزمایی بالینی از آذرماه ۱۳۸۷ لغایت شهریور ماه ۱۳۸۸ بر روی بیماران ۱۸ تا ۳۵ ساله‌ی مراجعه کننده به درمانگاه‌های زنان و زایمان بیمارستان الزهرا (س) اصفهان انجام شد.

بیمارانی که در سن باروری بودند و سیکل خون‌ریزی ماهانه‌ی معین (۱۸ تا ۳۵ روز)، درد مزمن لگنی و دیسمنوره برای حداقل دو هفته در هر ماه در ۳ ماه گذشته داشتند، وارد مطالعه شدند. از این میان، بیماران با خون‌ریزی واژینال بدون تشخیص معین، کیست تخمدان بزرگ‌تر از ۲ سانتی‌متر، درمان با داروهای هورمونی در سه ماه گذشته، استئوپنی، استعمال دخانیات، حساسیت به داروهای لتروزول و دانا زول، سابقه‌ی تشنج، بیماری‌های ریوی، قلبی، کبدی و کلیوی، بیماری عروق مغزی و حاملگی از ابتدا وارد مطالعه نشدند. از تمامی افراد شرکت کننده در مطالعه رضایت‌نامه‌ی کتبی پیش از شروع مطالعه گرفته شد.

یک ماه قبل از شروع مطالعه شدت و مرحله بندی (Stage) بیماری توسط لاپاراسکوپی تعیین شد. اساس

مرحله بندی، میزان درگیری سطحی و عمقی پریتونن و یا تخمدان توسط اندومتریوز و میزان چسبندگی لوله‌ها و تخمدان‌ها بود.

در بیمارانی که دیسمنوره، دیس پارونی و درد مزمن لگنی داشتند و در آن‌ها شک به اندومتریوز وجود داشت، لاپاراسکوپی انجام شد. پس از تأیید اندومتریوز و Staging آن، نقاط اندومتریوزی کوتر گردید و سپس بیماران بر اساس جدول اعداد تصادفی به سه گروه تقسیم شدند. بیماران هر سه گروه از لحاظ گراویدیتی و شاخص توده‌ی بدنی همسان سازی شدند.

گروه اول یا گروه لتروزول، روزانه ۲/۵ mg لتروزول به صورت قرص، ۱۰۰۰ mg کلسیم و ۸۰۰ IU ویتامین D، گروه دوم یا گروه داناژول، روزانه ۶۰۰ mg قرص داناژول، ۱۰۰۰ mg کلسیم و ۸۰۰ IU ویتامین D و گروه سوم یا گروه دارونما (Placebo) نیز ۱۰۰۰ mg کلسیم (دو عدد قرص) و ۸۰۰ IU ویتامین D دریافت کردند. داروها از روز سوم اولین عادت ماهیانه پس از لاپاراسکوپی شروع شد.

پیش از لاپاراسکوپی، شمارش کامل سلول‌های خونی، الکترولیت‌های سرم، تست کلیوی و تست‌های کبدی در روز دوم سیکل عادت ماهانه انجام شد.

درد ناشی از خون‌ریزی ماهانه، درد مزمن لگنی و میزان درد موقع مقاربت پیش از شروع مطالعه و سپس به صورت ماهانه تا شش ماه در بیماران ارزیابی شد. بیماران ماهانه فرمی که حاوی شدت درد دیسمنوره، درد لگنی، دیس پارونی و عوارض دارویی بود را پس از دریافت توضیح کامل پر می‌کردند. میزان درد بر اساس مقیاس یازده تایی Visual Analog Scale (VAS) از ۰ (بدون درد) تا ۱۰ (شدیدترین درد)، از بیماران سؤال شد. همچنین بیماران ماهانه توسط

متخصص زنان و زایمان معاینه می‌شدند و از آن‌ها در مورد سیر بهبودی، عوارض دارویی و ... سؤال می‌شد. به بیماران فرم‌هایی نیز داده شده بود تا عوارض ناخواسته دارویی را در طول درمان یادداشت کنند.

آنالیز داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آماری  $\chi^2$  Friedman و Wilcoxon در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۵ (SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد.

### یافته‌ها

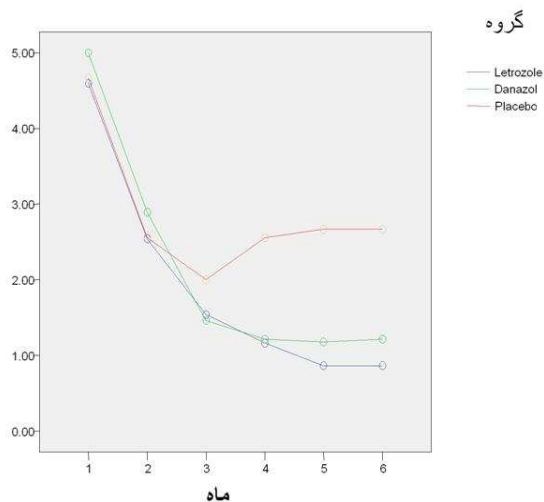
در کل ۱۰۵ نفر وارد مطالعه شدند که ۳۸ نفر در گروه لتروزول، ۳۷ نفر در گروه داناژول و ۳۱ نفر در گروه دارونما قرار گرفتند. از این میان، یک نفر از گروه لتروزول به دلیل عدم مراجعه برای معاینات ماهانه و پر کردن فرم‌ها، چهار نفر از گروه داناژول (دو نفر به دلیل عدم پی‌گیری و دو نفر به دلیل اثرات آندروژنی دارو) و ۲۲ نفر از گروه دارونما، به دلیل بروز دردهای لگنی و دیسمنوره و نارضایتی از درمان از مطالعه خارج شدند.

در نهایت، ۳۷ نفر در گروه لتروزول، ۳۳ نفر در گروه داناژول و ۹ نفر در گروه دارونما مطالعه را به پایان رساندند. میانگین و انحراف معیار سن بیماران در سه گروه لتروزول، داناژول و دارونما به ترتیب  $32/3 \pm 6/4$ ،  $31/9 \pm 5/8$  و  $32/3 \pm 5/8$  سال بود که از لحاظ آماری با یکدیگر تفاوتی نداشت.

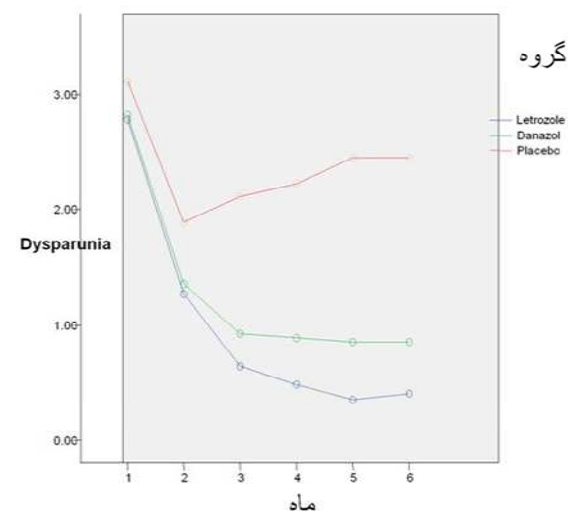
تست Kolmogorov-Smirnov توزیع نرمال داده‌ها را تأیید نکرد. آزمون آماری Friedman نشان داد که میانگین نمرات آزمون ارزیابی میزان درد (دیسمنوره، دیس پارونی و درد مزمن لگنی) در زمان‌های اندازه‌گیری شده در هر گروه، روند رو به کاهش داشته است (جدول ۱ و نمودارهای ۳-۱). میانگین، نتایج آزمون  $\chi^2$  و میزان عدد P در جدول ۲ آمده است.

جدول ۱. بررسی میزان شدت درد بر اساس Visual Analog Scale (VAS) در هر سه گروه

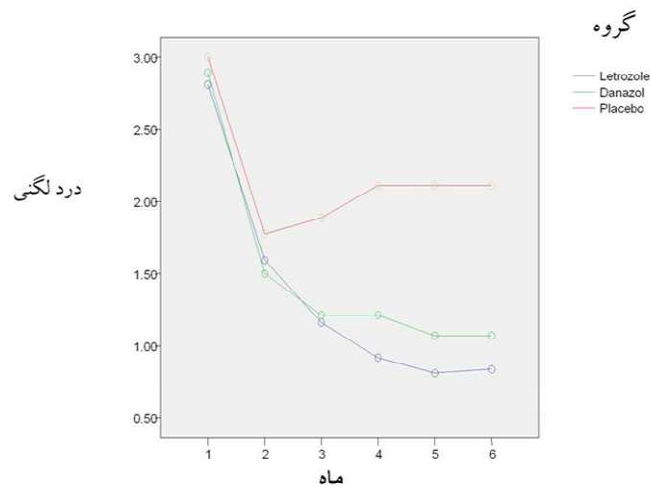
گروه	دارونما			داناژول			تتروزول		
	درد لگنی	دیس پارونی	دیسمنوره	درد لگنی	دیس پارونی	دیسمنوره	درد لگنی	دیس پارونی	دیسمنوره
پیش از لاپاراسکوپی	۲/۹۴ ± ۰/۴۸	۲/۸۸ ± ۰/۸۴	۵/۱۱ ± ۲/۰۱	۳/۰۰ ± ۰/۵۰	۳/۱۱ ± ۰/۶۰	۴/۶۶ ± ۲/۱۲	۲/۸۰ ± ۱/۱۴	۲/۷۷ ± ۱/۲۸	۴/۵۸ ± ۲/۰۸
ماه اول	۱/۵۵ ± ۰/۵۶	۱/۴۴ ± ۰/۶۱	۳/۰۰ ± ۱/۵۹	۱/۷۷ ± ۰/۶۶	۱/۸۸ ± ۰/۳۳	۲/۵۵ ± ۱/۴۲	۱/۵۸ ± ۱/۰۵	۱/۲۵ ± ۱/۰۵	۲/۵۲ ± ۲/۰۶
ماه دوم	۱/۲۹ ± ۰/۵۲	۱/۰۵ ± ۰/۶۰	۱/۶۴ ± ۱/۰۹	۱/۸۸ ± ۰/۶۰	۲/۱۱ ± ۰/۶۰	۲/۰۰ ± ۰/۸۶	۱/۱۳ ± ۰/۹۶	۰/۶۳ ± ۰/۸۹	۱/۵۲ ± ۱/۴۸
ماه سوم	۱/۲۷ ± ۰/۵۱	۰/۸۷ ± ۰/۵۹	۱/۲۷ ± ۰/۹۴	۲/۱۱ ± ۰/۶۰	۲/۲۲ ± ۰/۴۴	۲/۵۵ ± ۰/۸۸	۰/۸۸ ± ۰/۸۲	۰/۴۷ ± ۰/۷۷	۱/۱۶ ± ۱/۳۲
ماه چهارم	۱/۱۳ ± ۰/۵۰	۰/۹۰ ± ۰/۶۰	۱/۲۳ ± ۰/۸۹	۲/۱۱ ± ۰/۶۰	۲/۴۴ ± ۰/۵۲	۲/۶۶ ± ۰/۸۶	۰/۷۷ ± ۰/۷۶	۰/۳۳ ± ۰/۶۷	۰/۸۳ ± ۱/۰۸
ماه پنجم	۱/۱۰ ± ۰/۴۸	۰/۸۶ ± ۰/۵۸	۱/۲۴ ± ۰/۹۸	۲/۱۱ ± ۰/۶۰	۲/۴۴ ± ۰/۵۲	۲/۶۶ ± ۰/۸۶	۰/۸۰ ± ۰/۷۴	۰/۳۸ ± ۰/۸۰	۰/۸۳ ± ۱/۰۵
آزمون X <sup>۲</sup>	۱۱۵/۱۲	۱۱۸/۳	۱۲۷/۱۹	۳۲/۰۵	۳۰/۷۴	۲۹/۸	۱۳۶/۹۲	۱۴۶/۵۴	۱۴۸/۳
P value	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱



نمودار ۲. بررسی میزان دیسمنوره در سه گروه مورد مطالعه بر حسب زمان



نمودار ۱. بررسی میزان دیس پارونی در سه گروه مورد مطالعه بر حسب زمان



نمودار ۳. بررسی میزان درد لگنی در سه گروه مورد مطالعه بر حسب زمان

دیس پارونی در گروه‌های لتروزول و دانا زول تا پایان مطالعه روند رو به کاهش داشت.

پیش از انجام لاپاراسکوپی و یک ماه پس از آن، اختلاف معنی‌دار بین نمرات میزان درد مزمن لگنی، دیسمنوره و دیس پارونی بین سه گروه دانا زول، لتروزول و دارونما وجود نداشت.

۵ ماه پس از انجام لاپاراسکوپی، میانگین میزان درد مزمن لگنی و دیس پارونی در گروه دارونما بیشترین و در گروه لتروزول کمترین بود. اختلاف معنی‌دار بین سه گروه با آزمون Wilcoxon تأیید شد ولی دیسمنوره در پایان ماه پنجم پس از لاپاراسکوپی بین گروه‌های لتروزول و دانا زول از لحاظ آماری متفاوت نبود ( $P > 0/05$ ). این میانگین در هر کدام از گروه‌های لتروزول و دانا زول کمتر از گروه دارونما بود.

نتایج جمع آوری فرم‌های مربوط به عوارض ناخواسته‌ی داروها در جدول شماره‌ی ۴ خلاصه شده است. در معاینه‌ی ماهانه‌ی بیماران نیز نکته‌ی پاتولوژیکی مشاهده نشد.

با این که آزمون Friedman روند رو به کاهش در میانگین نمرات میزان دیسمنوره، درد مزمن لگنی و دیس پارونی را نشان می‌داد ولی پس از گذشت سه ماه از لاپاراسکوپی درمانی، میانگین نمره‌ی دیسمنوره در گروه دارونما شروع به افزایش کرد. آزمون آماری Wilcoxon افزایش میزان دیسمنوره بین ماه‌های دوم و سوم پس از لاپاراسکوپی را در این گروه تأیید نمود ( $P < 0/025$ ). این روند رو به افزایش در گروه دارونما، در میزان نمرات پرسش‌نامه‌های دیس پارونی از ماه دوم پس از لاپاراسکوپی نیز دیده شد. آزمون آماری Wilcoxon اختلاف معنی‌دار بین نمرات میزان دیس پارونی را تنها بین ماه‌های اول و پنجم پس از لاپاراسکوپی نشان داد ( $P < 0/025$ ).

با این که از ماه دوم پس از لاپاراسکوپی میانگین میزان درد لگنی در گروه دارونما روند افزایشی داشت ولی آزمون آماری Wilcoxon معنی‌دار بودن این اختلاف را تأیید نکرد. میانگین میزان درد مزمن لگنی، دیسمنوره و

جدول ۲. مقایسه‌ی میزان عوارض دارویی در هر سه گروه

گروه	دارونما		داناژول		لتروزول	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
گر گرفتگی	۳	۰/۰۹	۲۵	۰/۷۵	۳۳	۰/۸۹
سر درد	۱۲	۰/۳۸	۱۲	۰/۳۶	۲۴	۰/۶۵
لکه بینی	۱۸	۰/۵۸	۵	۰/۱۵	۳۱	۰/۸۳
ضعف	۱۰	۰/۳۰	۶	۰/۱۸	۷	۰/۱۸
پوست چرب	۴	۰/۱۲	۱۸	۰/۵۴	۲	۰/۰۵
افزایش وزن (۱۰ درصد)	۵	۰/۱۶	۱۴	۰/۴۲	۴	۰/۱۰
افزایش اشتها	۳	۰/۰۹	۹	۰/۲۷	۶	۰/۱۶
درد مفاصل و استخوان	۳	۰/۰۹	۳	۰/۰۹	۲	۰/۰۵
آکنه	۸	۰/۲۵	۱۷	۰/۵۱	۲	۰/۰۵
هیرسو تیزم	۴	۰/۱۲	۲۴	۰/۷۲	۳	۰/۰۸

## بحث

نتایج حاصل از مطالعه بیانگر آن بود که هر دو داروی لتروزول و داناژول در مقایسه با دارونما توانسته بودند دیسمنوره، دیس پارونی و درد مزمن لگنی را کاهش دهند.

در مطالعه‌ی حاضر کلیه‌ی بیماران لاپاراسکوپی درمانی نیز انجام دادند و دیس منوره، دیس پارونی و درد مزمن لگنی در هر سه گروه کاهش معنی‌داری داشت. البته در گروه دارونما پس از گذشت ۲ ماه از لاپاروسکوپی درمانی این روند رو به کاهش متوقف شد و بیماران افزایش درد مزمن لگنی، دیسمنوره و دیس پارونی را گزارش دادند. هر چند که میزان درد پس از گذشت شش ماه هیچ گاه به حد ابتدایی خود باز نگشت. مطالعه‌ی Jacobson و همکاران نیز مؤید این مطلب بود (۱۴).

نتایج بیانگر کمتر بودن دیسمنوره، دیس پارونی و درد مزمن لگنی در گروه لتروزول نسبت به گروه داناژول بود؛ هر چند این تفاوت در مورد دیسمنوره معنی‌دار نبود. تا کنون مطالعات متعددی در مورد کارایی لتروزول و داناژول انجام شده است. در مطالعه‌ی Ferrero و همکاران در ایتالیا نشان داده شد که لتروزول

می‌تواند در مدت ۶ ماه درمان، دیس پارونی و درد مزمن لگنی را به صورت معنی‌داری کاهش دهد (۱۰). وجود عوارض جانبی مانند گر گرفتگی، سردرد و لکه بینی و همچنین هزینه‌های بالای درمان از مشکلات این گروه از بیماران بوده است. Nothnick و Zhang در مطالعه‌ی مروری از داروهای مهار کننده‌ی آروماتاز و به خصوص لتروزول، به عنوان نسل جدید داروهای درمان کننده‌ی اندومتريوز نام بردند (۱۵). Verma و همکار در یک گزارش مورد، از لتروزول به عنوان دارویی کم عارضه و کارا نام بردند (۶).

Selak و همکاران در طی یک متاآنالیز بیان نمودند که داناژول در کاهش علائم اندومتريوز مؤثر است ولی بروز عوارض آندوژنیک سبب می‌شود تا استفاده از آن محدود گردد (۱۶). این دارو در دهه‌ی ۹۰ به عنوان درمان طلایی اندومتريوز مطرح بود (۱۲) ولی تا کنون مطالعه‌ی برای مقایسه‌ی داناژول و لتروزول انجام نشده است و مطالعه‌ی حاضر از این نظر منحصر به فرد می‌باشد.

پس از جمع آوری فرم عوارض داروها مشخص شد که عوارض هیپواستروژنیسم مانند گر گرفتگی و لکه بینی در گروه لتروزول بیشتر بوده است؛ عوارض

در مطالعه‌ی حاضر، از آن جایی که برای بررسی و مقایسه‌ی سه گروه بر اساس شدت و Staging آندومتریوز تعداد بیماران کافی نبود، بیماران بر اساس داروی دریافتی مقایسه شدند و نتوانستیم شدت و Stage بیماری را دقیق بررسی کنیم.

یافته‌های مطالعه نشان داد با این که درمان لاپاراسکوپیک باعث کاهش قابل ملاحظه در میزان علائم آندومتریوز می‌شود ولی در صورتی که با داناژول و یا لتروزول همراه شود، این تفاوت محسوس‌تر خواهد بود. در مطالعه‌ی حاضر میزان علائم آندومتریوز پس از قطع درمان ارزیابی نشد. در نهایت، نتایج مطالعه بیانگر آن بود که لتروزول در مقایسه با داناژول بهتر می‌تواند علائم بیماران را تخفیف دهد. از سوی دیگر با وجود این که بیماران گروه لتروزول از لکه بینی شکایت فراوان داشتند، عوارض آندوزونیک داناژول استفاده از این دارو را با مشکلات جدی برای بیماران روبرو ساخته بود. در آینده پیشنهاد می‌شود که با مطالعات گسترده‌تر و پی‌گیری‌های وسیع‌تر علایم آندومتریوز پس از قطع درمان نیز ارزیابی گردد.

آندوزونیک مانند پوست چرب، آکنه و هیرسوتیسم نیز در گروه داناژول بیشتر دیده شد. مطالعات متعدد گذشته نیز این یافته‌ها را تأیید کرده است.

برخی از مطالعات گذشته بر این باور بودند که استفاده از لتروزول به تنهایی در دراز مدت، شانس ابتلا به کیست تخمدان را افزایش می‌دهد (۲)؛ ولی در مطالعه‌ی حاضر این دارو به تنهایی مورد استفاده قرار گرفت. البته عوارض کیست تخمدانی در هیچ کدام از بیماران مشاهده نشد. این موضوع می‌تواند به این دلیل باشد که با وجود معاینه‌ی ماهانه‌ی بیماران، کیست‌های تخمدانی کوچک ممکن است در معاینه لمس نشوند.

مشکل دیگر در درمان لتروزول و داناژول کاهش دانسیته‌ی استخوانی است (۲) که البته در این مطالعه به صورت پروفیلاکسی روزانه کلسیم و ویتامین D به بیماران داده شد؛ ولی میزان دانسیته‌ی استخوانی در این افراد اندازه‌گیری نشد. در یک گزارش مورد توسط Razzi و همکاران، استفاده‌ی همزمان کلسیم و ویتامین D روزانه با لتروزول به عنوان عامل جلوگیری از کاهش دانسیته‌ی استخوانی ذکر شده است (۱۷).

## References

1. Rizner TL. Estrogen metabolism and action in endometriosis. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 307(1-2): 8-18.
2. Remorgida V, Abbamonte LH, Ragni N, Fulcheri E, Ferrero S. Letrozole and desogestrel-only contraceptive pill for the treatment of stage IV endometriosis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47(3): 222-5.
3. Howard FM. Endometriosis and mechanisms of pelvic pain. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16(5): 540-50.
4. Bilotas M, Meresman G, Stella I, Sueldo C, Baranao RI. Effect of aromatase inhibitors on ectopic endometrial growth and peritoneal environment in a mouse model of endometriosis. *Fertil Steril* 2010; 93(8): 2513-8.
5. Attar E, Bulun SE. Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis? *Fertil Steril* 2006; 85(5): 1307-18.
6. Verma A, Konje JC. Successful treatment of refractory endometriosis-related chronic pelvic pain with aromatase inhibitors in premenopausal patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 143(2): 112-5.
7. Ebert AD, Bartley J, David M, Schweppe KW. Aromatase inhibitors-theoretical concept and present experiences in the treatment of endometriosis. *Zentralbl Gynakol* 2003; 125(7-8): 247-51.
8. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Endometriosis: current therapies and new pharmacological developments. *Drugs* 2009; 69(6): 649-75.
9. Karaer O, Oruc S, Koyuncu FM. Aromatase inhibitors: possible future applications. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(8): 699-706.
10. Ferrero S, Camerini G, Seracchioli R, Ragni N, Venturini PL, Remorgida V. Letrozole combined with norethisterone acetate compared with norethisterone acetate alone in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis. *Hum*

- Reprod 2009; 24(12): 3033-41.
11. Sasson IE, Taylor HS. Aromatase inhibitor for treatment of a recurrent abdominal wall endometrioma in a postmenopausal woman. *Fertil Steril* 2009; 92(3): 1170-4.
  12. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Daguati R, Crosignani PG. Endometriosis: current and future medical therapies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22(2): 275-306.
  13. Murakami K, Nomura K, Shinohara K, Kasai T, Shozu M, Inoue M. Danazol inhibits aromatase activity of endometriosis-derived stromal cells by a competitive mechanism. *Fertil Steril* 2006; 86(2): 291-7.
  14. Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR, Olive D, Farquhar C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD001398.
  15. Nothnick WB, Zhang X. Future targets in endometriosis treatment: targeting the endometriotic implant. *Mini Rev Med Chem* 2009; 9(3): 324-8.
  16. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD000068.
  17. Razzi S, Fava A, Sartini A, De Simone S, Cobellis L, Petraglia F. Treatment of severe recurrent endometriosis with an aromatase inhibitor in a young ovariectomised woman. *BJOG* 2004; 111(2): 182-4.



## Evaluation of Effects of Letrozole Compare to Danazole in Patients Confirmed Endometriosis: A Randomized Clinical Trial

Mohammad Ali Roghaei MD<sup>1</sup>, Hataf Ghasemi Tehrani MD<sup>2</sup>, Aliakbar Taherian MD<sup>3</sup>,  
Navid Koleini MD<sup>4</sup>

### Abstract

**Background:** Letrozole is an aromatase inhibitor which can decrease estrogen production in peripheral tissues and endometriosis. Danazole, as an androgen, inhibits estrogen production in ovaries and recently has been introduced as an aromatase inhibitor; this study was designed to compare the effects of danazole with letrozole to relieve symptoms of endometriosis.

**Methods:** In this randomized clinical trial study, 105 patients confirmed endometriosis by laparoscopy. These patients were randomly assigned to three groups: group 1 received letrozole tablet (2.5 mg/day), calcium (1000 mg/day) and vitamin D (800 IU/day), group 2 received danazole tablet (600 mg/day), calcium (1000 mg/day) and vitamin D (800 IU/day) and group 3 (placebo group) received calcium (1000 mg/day) and vitamin D (800 IU/day). Pelvic pain, dysmenorrhea and dyspareunia were assessed in participants before study and monthly during the study for six months. Data were analyzed via SPSS<sub>15</sub> software with Freidman and Wilcoxon tests.

**Findings:** Mean age was not statistically different in three groups. Totally, 105 participants were enrolled in this study; 38 patients in letrozole group, 37 patients in danazole group and 31 patients in placebo group. In letrozol group, the mean of chronic pelvic pain, dysmenorrhea and dyspareunia score were less than danazole and placebo groups. The Wilcoxon test showed significant difference between mean of dysmenorrhea score at the 5<sup>th</sup> month after treatment compare to the 1<sup>st</sup> month in letrozol group (P = 0.025).

**Conclusion:** This study showed that letrozole is more effective than danazole in relief chronic pelvic pain, dyspareunia and dysmenorrhea.

**Keywords:** Letrozole, Danazole, Endometriosis, Laparoscopy.

<sup>1</sup> Associated Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>2</sup> Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>3</sup> Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>4</sup> General Practitioner, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Hataf Ghasemi Tehrani MD, Email: hataf\_aftab28@yahoo.com