

不孕症用藥簡介

前言

許多人往往因為學習以及生活、工作或經濟壓力，越來越晚婚，因而錯過了最佳受孕時機。雖然現代社會趨近少子化，仍有許多夫妻渴望擁有孩子，卻始終無法如願。不孕的夫妻較以往更多，不孕症治療的需求也日漸增加，本篇將針對不孕症原因及用藥做簡短介紹。

外用定義

不孕症是一種較特殊的醫療情況，因其涉及到的是一對夫妻，而非單一個體。不孕症（infertility）的定義為：一對夫妻在正常的性生活之下，並未採取任何避孕措施，12個月後仍未受孕。若女性年齡大於35歲，正常性生活後6個月未受孕，應及早接受相關評估與治療。受孕率（fecundability）是一個評估受孕機率較精準的詞，其定義為一個月經週期中可能達到受孕的機率。

原因

可能造成不孕症的原因很多，大致上可分類如下：

1. 女性因素，包含排卵異常、輸卵管疾病及子宮內膜異位等。
2. 男性因素，包含精子數量稀少、精子品質不良、性功能障礙等。
3. 不明原因。

針對排卵異常，世界衛生組織（World Health Organization, WHO）有下列分級及定義：

- **WHO class 1**：低性腺激素、低雌激素的無排卵（hypogonadotropic hypogonadal anovulation）。約占5至10%，可能引起原因為壓力或運動相關的無月經症、神經性厭食症或先天性下視丘功能低下。
- **WHO class 2**：正常性腺激素、正常雌激素的無排卵（normogonadotropic normoestrogenic anovulation）。最常見的一類，約占排卵異常的70至80%，其中大部分是因多囊性卵巢症（polycystic ovary syndrome, PCOS），有可能會月經過少或偶爾排卵。

- **WHO class 3**：高性腺激素、低雌激素的無排卵（hypergonadotropic hypoestrogenic anovulation）。約占 10 至 30%，主要原因是原發性卵巢功能不全或卵巢早衰。而這類女性對於刺激排卵的藥物效果不彰。
- 高泌乳素導致的無排卵，約占 5 至 10%。過多的泌乳素會抑制促性腺激素的釋放，進而抑制雌激素，也會造成不規則的排卵。這類女性可能月經過少或無月經。

藥物治療

排卵異常是不孕症中最常見的原因，因此藥物治療多著重於促進排卵。如下所述：

1. 口服排卵藥(Clomiphene)

Clomiphene 是選擇性雌激素受體的調節者，在不同的組織中，對於雌激素的影響是不一樣的。在下視丘可刺激促性腺激素的釋放，引起更多濾泡刺激素（follicle stimulating hormone, FSH）分泌而增進卵巢中含卵濾泡的成熟。對於 WHO class 2 的排卵異常最有效，也可使用於不明原因的不孕症治療。

在月經週期開始的 3 至 5 天開始服用，每天劑量 50 mg，連續 5 天。使用後，應合併監測基礎體溫，以檢測排卵的效果。若效果不彰，可提高劑量至每天 100 mg。給藥六個週期後未受孕，則應做更深入的評估，或改變藥物療法。

有文獻指出 clomiphene 會減少子宮頸的黏液、使子宮內膜變薄而不利於受精、著床，但證據仍是具有爭議的。其他副作用有熱潮紅、卵巢過度刺激、多胞胎、乳房壓痛、視覺障礙、噁心及嘔吐等。

2. 口服輔助療法(Metformin)

在不孕症女性中，有一部分是因為多囊性卵巢症，身體組織對胰島素產生抗性，導致高胰島素血症，影響排卵或月經。因此，這類女性在使用排卵藥的同時，可輔助使用 metformin 提高組織對胰島素的敏感度，使體內胰島素濃度下降，增加正常排卵的機率，讓月經規則。

常見用法為 500 mg，1 天 3 次飯後服用。主要副作用為噁心、嘔吐等腸胃不適。

3. 注射排卵藥

促性腺激素療法（Gonadotropin therapy）

主要針對 WHO class 2 與 class 1 之排卵異常導致的不孕，在使用 clomiphene 後仍未

排卵或受孕；以及 WHO class 3 無排卵的女性。臨床上使用的藥物來源是由停經婦女尿液中提煉或基因工程重組製造而得。主要成分含下列幾種：

- 濾泡刺激素（follicle stimulating hormone, FSH）：
正常生理情況由腦下垂體分泌，可促進濾泡成熟，目前多為基因工程製劑。
- 黃體刺激素（luteinizing hormone, LH）：
正常生理情況由腦下垂體分泌，與 FSH 共同促進濾泡成熟，目前也多為基因工程製劑。
- 人類停經後促性腺激素（human menopausal gonadotropins, hMG）：
由停經後婦女尿中萃取而得，FSH 與 LH 的比例為 1：1。作用為促進濾泡成熟。
- 人類絨毛膜促性腺激素（human chorionic gonadotropins, hCG）：
結構類似 LH，由人類胎盤產生，可經由懷孕婦女尿液中萃取或基因工程製造而得。作用為刺激排卵及黃體素的生成。

一般而言，FSH 起始劑量為每天皮下注射 37.5~150 IU，視情況調整劑量。若是實施人工協助生殖技術（Assisted Reproductive Technique），則 FSH 應給予較高劑量，每天 150 至 225 IU，或配合 75 IU 的 LH。在給予最後一劑 FSH 後，給予 hCG 誘發排卵。因每位婦女對於 FSH 刺激的敏感度不盡相同，為了達到最佳效果，治療劑量與用法應個人化且搭配密集的監測。主要的副作用為注射部位紅腫、頭痛、卵巢過度刺激及多胞胎等。

促性腺激素釋放激素（Gonadotropin-releasing hormone, GnRH）

GnRH 與其類似物的長期使用會讓腦下垂體減少 FSH 及 LH 的分泌，因而停止排卵，因此可以減少提早排出未成熟卵的機率。

促性腺激素釋放激素拮抗劑（GnRH antagonist）

可降低 FSH 及 LH 分泌，也可以減少提早排出未成熟卵的機率。

4. 多巴胺類似物（dopamine agonists）

主要用於高泌乳素導致的無排卵造成的不孕。多巴胺類似物可抑制泌乳素的合成與釋放，泌乳素濃度在 2 至 3 週內會明顯下降。常見副作用如頭昏、口乾、噁心、嘔

吐、嗜睡與姿勢性低血壓等。

Bromocriptine：起始劑量 1.25 mg 睡前服用，一週後改爲 1 天服用 2 次，持續 1 個月。
若泌乳素濃度仍未下降，可增加劑量至 5 mg。

Cabergoline：較專一於多巴胺 D2 受體，副作用較 bromocriptine 少。起始劑量爲 0.25 mg
一週服用 2 次，最高劑量爲 1 mg 一週 2 次。

結語

不孕症是複雜的醫療情況，除了生理因素外，還有許多原因可能導致一對夫妻的不孕。在面對一連串的治疗過程，需金錢、時間、體力的花費，同時也須面對外在和心理的壓力，以及藥物治療帶來的副作用。在不孕症的治疗，藥物只是小部分，而排卵異常是最常見的原因，因此治療不孕症的藥物著重於促進排卵。藥物的劑量及用法會因個人對於激素療法的反應、先前使用過的治疗藥物而有差別，因此治療計畫應個別化，且須密集監測，以確保治療效果與減少副作用。

參考資料

1. Smith S, Pfeifer SM, Collins JA : Diagnosis and management of female infertility. JAMA 2003; 290 : 1767-1770.
2. Micromedex DRUGDEX® System [Internet database]. Greenwood Village, Colo : Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically. (cited : 03/2014)
3. Fauser B CJM. Overview of ovulation induction. In : UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (cited : 03/2014)
4. Kuohung W, Hornstein MD. Overview of treatment of female infertility. In : UpToDate, Post TW (Ed) , UpToDate, Waltham, MA. (cited : 03/2014)
5. 臺大醫院藥劑部網站 Available at : <http://140.112.125.99/phar/intranet/druginfo/index.asp> (cited : 03/2014)