

Clomiphene Citrate 在不孕症患者的應用

成大醫院婦產部 許沛揚醫師 吳孟興主任

Clomiphene Citrate 這個在生殖不孕症學科運用廣泛且歷史悠久的藥物，從上市使用至今已經經過了半個世紀。目前此藥物最主要應用於治療由於無排卵 (Anovulation) 所造成的不孕症。在今年八月的 **Fertility and Sterility** 期刊中，美國生殖醫學會的臨床委員會發表了一篇有關使用 **Clomiphene Citrate** 的評論文章，對現今使用 **Clomiphene Citrate** 的使用時機和方法，提出了一些令人省思的見解，值得與讀者一同分享。以下就節錄該篇文章做出重點式的翻譯，希望對讀者達到溫故知新之效。

首先就藥理學的角度來看，**Clomiphene Citrate** 由於結構上與女性荷爾蒙相似，因此會結合身體各處之女性荷爾蒙受器競爭拮抗。當 **Clomiphene Citrate** 結合至下視丘時，會擾亂下視丘對於體內女性荷爾蒙之偵測，從而影響體內女性荷爾蒙對下視丘的回饋控制，造成促性腺激素釋放激素 (GnRH) 的上升，進一步影響腦下垂體及卵巢，刺激卵泡的成熟。對於有自發性排卵的個體，**Clomiphene Citrate** 主要是造成促性腺激素釋放激素的釋放頻次上升；而在無排卵的狀況下，則主要是使促性腺激素釋放激素的強度上升。在使用 **Clomiphene Citrate** 期間，體內之黃體刺激素 (LH) 及濾泡刺激素 (FSH) 濃度皆會上升，刺激卵泡的成熟，一般來說，黃體刺激素達到高峰 (LH surge) 的時間通常會出現在最後一劑 **Clomiphene Citrate** 使用後的五至十二天出現。

使用 **Clomiphene Citrate** 的適應症包括無排卵造成之不孕症以及無法解釋 (亦即找不到原因) 之不孕症。無排卵的原因可能包括多囊性卵巢症候群、肥胖、下視丘功能異常、體重急遽減輕、劇烈運動或其他生理壓力、高泌乳血症、腦下垂體腫瘤、甲狀腺疾患、或者不明原因之無排卵。對於無排卵或寡排卵的病患，目前常用 **Clomiphene Citrate** 做為第一線的治療。由前段探討之藥理機轉可知，**Clomiphene Citrate** 對於促性腺激素釋放激素低下之無排卵，治療效果有限。同樣的，對於促性腺激素釋放激素過高之月經異常使用 **Clomiphene Citrate** 也通常是無效的。至於上述提及相關之內分泌疾病所造成的無排卵，起始之治療方式應針對該內分泌疾病，對症下藥。值得注意的是，對於無排卵所造成之不孕症，使用人工授精與計算行房之時間理論上功效是相同的。

對於不明原因之不孕症患者，過去有一些研究顯示使用 **Clomiphene Citrate** 做嘗試性治療可能可以些微的增加懷孕率，但並非所有之研究都能顯現出此一效果，甚至有些研究顯示使用 **Clomiphene Citrate** 比起單純追蹤之懷孕率更低。除此之外，使用 **Clomiphene Citrate** 的患者有較高的機會出現噁心、腹痛、熱潮紅、

及頭痛等症狀，因此對於不明原因之不孕症患者，是否要單獨使用 **Clomiphene Citrate** 仍有待商榷。值得一提的是，對於不明原因之不孕症患者，研究顯示，若使用 **Clomiphene Citrate** 合併人工授精(IUI)，其懷孕率確實比單純追蹤來得高。一般來說，對於不明原因之不孕症患者在進入更侵入性的治療療程前，使用三個療程的 **Clomiphene Citrate** 合併人工授精是合理的。

在使用 **Clomiphene Citrate** 前，釐清不孕症的原因相當重要。排卵異常的診斷可以藉由過去病史之詢問，在可能的黃體期檢測血中黃體素的濃度，或監測尿液中之 **pregnanediol glucuronide**，或是藉由經陰道超音波的連續監測來加以佐證。值得注意的是，若月經週期狀況本身就指向無排卵(例如無月經或寡月經)，不一定需要進一步的實驗室檢查加以佐證，但對於無排卵的原因，則需要進一步之審慎評估，若有可能之系統性疾病造成無排卵，需先治療該系統性疾病。

一些內分泌或是新陳代謝相關之疾病可能可以藉由詳細的病史詢問及理學檢查看出端倪。血中促甲狀腺激素(TSH)及泌乳激素(Prolactin)的檢測也是使用 **Clomiphene Citrate** 治療前的必要檢查。對於多毛症及有男性化特徵之患者，則須進一步的檢驗血中之 **17 α -hydroxyprogesterone**、**testosterone**、及 **dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS)**。對於無月經的患者，也需要評估是否有卵巢功能低下的狀況。而對於過度肥胖之多囊性卵巢症候群患者，也需檢測其是否有糖尿病的問題。此外，由於 **Clomiphene Citrate** 對於子宮或輸卵管因素導致的不孕症並無療效，因此早期評估是否有此一方面之問題可以減少患者接受無效的治療的時間，尤其對於年紀較長(大於三十五歲)的患者，有效率的治療方式選擇更顯重要。

標準的**Clomiphene Citrate**療程，通常起始於月經(自發性或藉由黃體素引起)開始後的第二至第五日，以口服的方式連續使用五天。適當之治療劑量與體重有關，但實際的有效劑量因人而異，因此傳統的治療通常會在給定一固定劑量後再漸次調高劑量，以達到促進排卵之效果為目標。一般的起始劑量是自口服單一劑量每日 50 毫克開始，連續使用五天後，觀察排卵之情形，若效果不彰，則於次一週期開始增加劑量(每日 50 毫克)直到排卵發生。標準的有效劑量自每日 50 毫克至 250 毫克不等，惟須注意的是，超過每日 100 毫克後，對於懷孕率的增加就相當有限，並且也不在美國食品藥物管理局的核可範圍中。大約有 52% 的患者對於 50 毫克的劑量會有反應，每增加 50 毫克，其排卵比率會有些許的增加，而身體質量指數(BMI)較高的患者，需要的劑量通常也較高。即使如此，對於肥胖的無排卵患者，使用**Clomiphene Citrate**治療後成功懷孕的機會仍較體重正常的患者來得低。此外，在使用**Clomiphene Citrate**的治療下若成功懷孕，通常都在治療開始的 3 至 6 個療程中，因此目前也不建議超過六個以上的**Clomiphene Citrate**的療程。總結來說，使用傳統的漸次調高劑量的**Clomiphene Citrate**治療，其整體懷孕率約可達到 55%至 73%，而在年紀較長，體重較重，及持續不孕時

間較久之患者，使用**Clomiphene Citrate**治療失敗的機會較高。

對於單用 **Clomiphene Citrate** 治療失敗的患者，可能需要考慮其他治療方式或療程。過去曾有報告指出，使用比傳統的 5 天還長時間的 **Clomiphene Citrate**(7 至 8 天)對於治療失敗的患者可能有其效用。過去對於使用特定劑量之 **Clomiphene Citrate** 仍無排卵之患者，傳統上會給予黃體素刺激月經發生，爾後開始另一個新的 **Clomiphene Citrate** 的療程。目前有一些研究報告指出，在使用特定劑量的 **Clomiphene Citrate** 後，若追蹤患者至第 14 到 21 天仍未見排卵，可以在不用催經的狀況下，直接開始下一個更高劑量療程的 **Clomiphene Citrate**。此一治療方式的好處是可以縮短治療的時間，及早達到刺激排卵的目的。除此之外，過去也有報告顯示，在使用 **Clomiphene Citrate** 治療前若有使用黃體素刺激月經發生，其懷孕率及活產率都會下降，直接接續使用較高劑量的 **Clomiphene Citrate**，也可避免此一狀況的發生。

除了單用 **Clomiphene Citrate** 之外，對於不同類型的無排卵患者同時使用其他的輔助藥物，可能可以增加成功刺激排卵的機會。例如在多囊性卵巢症候群的患者，在使用 **Clomiphene Citrate** 的同時配合口服的 **Metformin**，可以增加排卵的機會，雖然統計上發現，同時使用 **Metformin** 並不會提高多囊性卵巢患者的活產率，但其懷孕率是有所提升的。目前有許多小型的試驗指出，對於單用 **Clomiphene Citrate** 治療無效的患者，若合併使用每日 1500 至 1700 毫克的 **Metformin**，可以顯著的增加排卵率及懷孕率。由於使用 **Metformin** 的患者可能會出現腸胃道方面的副作用，且在少數狀況下可能發生肝腎功能的毒性，因此在開始使用 **Metformin** 前應該先對肝腎功能加以檢驗，並且在開始使用後定期的監測病患的肝腎功能。

在一些無排卵的不孕症患者，在使用 **Clomiphene Citrate** 外加上類固醇(例如 **dexamethasone**)可以增加刺激排卵的成功率。此一加成作用尤其在血中 **DHEAS** 值大於 $200\ \mu\text{g/dL}$ 的患者尤其顯著。在兩個大型的臨床試驗針對單用 **Clomiphene Citrate** 後仍無排卵且血中 **DHEAS** 值正常的患者中，使用 **Clomiphene Citrate** 加之以在月經第 3 至 12 天使用 **dexamethasone**，有 75% 到 88% 的患者成功排卵，並有 40% 的患者成功懷孕。當對於未使用 **dexamethasone** 的對照組，則僅有 15% 至 20% 的患者排卵，也僅有 5% 的患者懷孕。加入類固醇的使用若有效，可以持續使用 3 至 6 個療程，但若對排卵沒有影響，則不應該持續使用，以減少類固醇可能帶來的副作用。

對於單用 **Clomiphene Citrate** 治療無效的無排卵患者，還可以考慮依序使用 **Clomiphene Citrate** 及促性腺激素的療法。過去常使用的方式是在標準的 **Clomiphene Citrate** 治療療程後，接續使用低劑量的 **hMG** 或 **FSH**(每日 75–150 單位，連續使用 3 天)。此一療程的監測相似於傳統的促性腺激素療法，需藉由

陰道超音波連續監測卵泡的狀況，並可能加之以血中 **estradiol** 的評估。此一療法的好處是可以減少促性腺激素的使用，從而減少患者的支出。對於 **Clomiphene Citrate** 治療無效的患者通常對低劑量的促性腺激素反應相當敏感，因此在使用上需注意盡量以刺激單一卵泡成熟為目標，而非如同在試管嬰兒療程中目標在同時使多顆卵泡一起成熟。

在使用 **Clomiphene Citrate** 的過程中，必須加以監測排卵的狀況。尤其在原因不明的不孕症患者同時使用 **Clomiphene Citrate** 和人工授精治療時，確實地了解排卵的時間更是重要。監測排卵的方式包括：使用預測排卵試劑盒、反覆的超音波檢驗、以及監測血中 **estradiol**、**LH**、及 **progesterone**。此外，也可使用 **hCG** 刺激排卵來控制排卵的時間，避免自發的 **LH surge**。

使用尿液排卵試紙可用於檢測 **LH surge**，從而預測最有可能受孕之時間。一般來說，**LH** 的高峰多發生於使用最後一劑 **Clomiphene Citrate** 之後的 5 至 12 天內。若於該週期的第 5 到 9 日使用 **Clomiphene Citrate**，則 **LH** 的高峰最常發生於該週期的第 16 到 17 天。曾有研究指出，對於原因不明的不孕症患者使用 **Clomiphene Citrate** 治療後，比較使用 **hCG** 控制排卵及單純監測體內 **LH** 高峰後發現，單純監測體內 **LH** 高峰的懷孕率較使用 **hCG** 來得高，因此目前 **hCG** 的使用主要僅用在當監測體內 **LH** 不可行時。若需要使用 **hCG** 控制排卵，可以利用系列性的超音波監測卵泡大小來決定使用 **hCG** 的時間，目前認為當最大的卵泡成長到 23 至 28 毫米時使用 **hCG**，可以有較高的懷孕率。

一般而言，**Clomiphene Citrate** 最常見的副作用是情緒不穩(64%-78%)，而約有 10% 的患者會有熱潮紅的症狀。這些症狀通常在療程結束後就會跟著消失，很少有長遠的影響。在少數的患者(<2%)可能出現視力模糊、視盲點、及畏光的症狀，這些副作用大多是可逆的，雖然在文獻中也曾報導過使用 **Clomiphene Citrate** 後出現視神經的病變。其他較無特異性的副作用則包括：乳房脹痛、骨盆腔不適、及噁心，這些副作用的發生率約 2% 至 5%。

使用 **Clomiphene Citrate** 仍需小心併發症的產生，首要注意的就是多胞胎妊娠。過去的統計顯示，使用 **Clomiphene Citrate** 治療若用於無排卵的患者，其多胞胎妊娠的機會約為 8%，而對於不明原因之不孕症患者，**Clomiphene Citrate** 造成的多胞胎妊娠機會則自 2.6% 至 7.4% 不等。最常見的多胞胎妊娠狀況就是雙胞胎，在少數的患者(0.08%-1.1%)則甚至可能出現三胞胎或以上的狀況。目前對於使用 **Clomiphene Citrate**，文獻中並沒有致畸胎的證據。而使用 **Clomiphene Citrate** 後若懷孕，其自發性流產的機會與自然懷孕發生流產的機會並無不同(10%-23%)。在使用 **Clomiphene Citrate** 時，還是要小心卵巢過度刺激症候群的產生。輕微的過度刺激造成卵巢腫大的狀況相當常見，但重度的卵巢過度刺激(造成卵巢異常腫大、體重增加、腹痛、噁心嘔吐、腹水、寡尿及低血中容積)的狀況則較少發

生。

過去曾有研究指出，使用各種排卵刺激藥物可能會增加卵巢癌的發生，但後續的研究並無法證實此一發現。對於使用 **Clomiphene Citrate** 有疑慮的患者，應該使其了解卵巢癌與 **Clomiphene Citrate** 的使用並無證據能夠顯示其因果關係，使患者能夠安心使用此一藥物。

總結全文，對於無排卵的不孕症患者，**Clomiphene Citrate** 是合理的第一線治療用藥。對於原因不明的不孕症患者，單獨使用 **Clomiphene Citrate** 並未明顯增加懷孕率，但若合併使用人工授精，則可能可以增加懷孕的機會。一般來說，**Clomiphene Citrate** 的副作用多是輕微且可為病患接受的，最重要要注意的併發症則是會增加多胎妊娠的機會。若使用 **Clomiphene Citrate** 治療 3 至 4 個療程後，在成功誘導排卵的狀況下仍無懷孕，須審慎評估是否有其他造成不孕症的原因。對於一些特殊的患者使用 **Clomiphene Citrate** 合併其他的輔助藥物(例如 **metformin**、**glucocorticoids**、和 **exogenous gonadotropins**)可以增加成功誘導排卵的機會。在使用 **Clomiphene Citrate** 的過程中，需監測其是否有達到誘導排卵的目的，並選擇最能被患者所接受監測的方式。

參考文獻：Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertil Steril. 2013 Aug;100(2):341-8.

作者簡介：

許沛揚 醫師

現任：成大附設醫院婦產科主治醫師

美國約翰霍普金斯大學公共衛生碩士

吳孟興 醫師

現任：成大附設醫院婦產部主任

成大附設醫院婦產科副教授

成大附設醫院婦產部醫院生殖內分泌科主任

成功大學醫學院臨床醫學研究所博士

美國休士頓貝勒醫學院博士後研究