

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
總編輯：葉 鳳 英
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

多囊性卵巢症候群藥物治療

顏貝珊、吳玉琴

前言

多囊性卵巢症候群(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是現代女性常見的內分泌失調疾病，顧名思義就是卵巢中有很多小而成熟的卵泡，其單側卵巢之卵泡大多在二十個以上，形成「不排卵」以及「不孕症」的結果。在生育年齡的女性中有 5-10% 的女性罹患 PCOS；在不孕症病人族群中，卻有高達 70% 的女性是因為罹患 PCOS 而導致不孕。

致病原因

目前確切的致病原因尚不清楚，但是發現病人促性腺素釋放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)分泌異常、濾泡刺激激素(follicle-stimulating hormone, FSH)下降及黃體激素(luteinizing hormone, LH)上升。LH 除了影響卵巢功能以外，也會影響雄性素(androgen)的分泌，因為生育期女性體內活性雄性素 25% 由卵巢分泌，當 LH 上升，雄性素也會增加。另外，研究發現這類病人也會有胰島素阻抗的問題，當血中胰島素過多，也會導致身體可用的雄性素過多。

臨床症狀和診斷

本期要目

- 多囊性卵巢症候群藥物治療……………
……………顏貝珊、吳玉琴
- 藥物介紹：Riociguat……邱祺芬、藥品諮詢組
- 藥物介紹：Apixaban……陳彥佐、李宗達

目前有三種診斷準則，包括 NICHD Criteria、Rotterdam Criteria 及 AE-PCOS Criteria，診斷之前要先排除其他會造成雄性素過高的疾病(表一)。三個診斷標準都強調要有高雄性素血症(hyperandrogenism)的症狀；至於卵巢功能異常方面，則有不同判斷標準。

多囊性卵巢症候群的病人有以下臨床表徵，包含月經週期不規律、無法自行排卵、不孕、高雄性素血症導致的多毛症、痤瘡、高胰島素血症及肥胖等問題。

藥物治療

臨床上治療 PCOS 的藥物包括：

1. 口服避孕藥：對於不想懷孕而且經期不順的病人，口服避孕藥是優先的選擇。口服避孕藥可以調經、避孕、保護子宮內膜，有些品項還因含有抗雄性素成分，也可以治療多毛症及痤瘡。但因為有靜脈栓塞(venous thromboembolism)的風險，美國內分泌學會建議處方時須考慮病人體重、年紀等因素。

2. 抗雄激素藥物：美國內分泌學會建議需要調經或罹患多毛症的病患第一線用藥為口服避孕藥，治療六個月後，效果仍不理想時再加入抗雄激素藥物加強改善（本院品項如表二），其中 spironolactone 的治療效果理想、價格較低且安全性較其他藥物高，故常被使用。

3. 胰島素增敏劑 (insulin sensitizing agents): 在治療 PCOS 病人之高胰島素血症或是糖尿病，目前較常用的藥物是 metformin、rosiglitazone 及 pioglitazone。Metformin 可以增加胰島素敏感度、降低血中胰島素濃度，也可以間接地降低血中雄性素，在一些病人身上也可以幫助

表一、PCOS 診斷標準

NICHD Criteria ⁽¹⁾	Rotterdam Criteria ⁽²⁾	AE-PCOS Criteria ⁽³⁾
排除其它雄性素過多或其它相關的疾病後符合下列敘述者：		
符合以下兩點	三項符合兩項者	符合以下兩點
1. 臨床或/和生物檢驗相關的高雄性素血症 2. 月經週期異常	1. 臨床或/和生物檢驗相關的高雄性素血症 2. 排卵次數過少或不排卵 3. 多囊性卵巢病灶	1. 臨床或/和生物檢驗相關的高雄性素血症 2. 卵巢功能異常或/和多囊性卵巢病灶

(1) 1990, National Institutes of Health / National Institute of Child Health and Human Development (NIH / NICHD) Guideline

(2) 2003, European Society for Human Reproduction and Embryology and American Society for Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM or Rotterdam) Guidelines

(3) 2008, Androgen Excess Society (AES) Guidelines

表二、本院 Antiandrogens 比較表

學名	Spironolactone	Cyproterone	Finasteride	Flutamide
商品名	Aldactin	Androcur	Proscar	Fuprostate
劑型規格	25 mg/tab	50 mg/tab	5 mg/tab	250 mg/tab
適應症/ 劑量	痤瘡(off-labeled use)： 一天 1-8 錠 多毛症(off-labeled use)：一天 2-8 錠	多毛症： 一天 2 錠 服用 10 天	多毛症 (off-labeled use)： 一天 1 錠	多毛症 (off-labeled use): 一天 1 錠
副作用	高血鉀 腸胃道不適	肝毒性	乳房脹痛 性功能障礙	肝毒性
價格/天	20 元 (以 200mg/day 計算)	92 元	23.52 元	39.48 元

資料來源：仿單、UpToDate

排卵。使用劑量方面，目標是 1500-2250 mg/day，低於 1000 mg/day 則沒有顯著的效果。研究指出 20-30% 的病人使用 metformin 會造成腸胃不適，可能的機轉是將腸胃道的醣類轉換成乳糖，過多乳糖在短時間內累積在腸胃道，易造成腸胃不適。若病人反應腸胃不適，建議可以使用持續釋放劑型或將劑量分散在不同時間服用，亦或是飯後服用，以避免腸胃不適。Rosiglitazone、pioglitazone 的選用上，由於臨床數據較缺乏，且有潛在副作用，如：心血管疾病、體重增加，故沒有罹患糖尿病的 PCOS 病人，不建議使用。

4. Clomiphene: 此藥品會促進腦下垂體分泌促性腺激素 (gonadotropin)，為促進排卵的第一線口服用藥，用法為 50 mg/day，使用五天；如果沒有排卵，則再使用 100 mg/day 持續五天。本品不建議長期治療(超過六次以上的療程)。
5. 荷爾蒙製劑：如果病人有懷孕計畫，但經口服排卵藥治療失敗，建議實施人工生殖技術來幫助受孕。目前常見的生殖技術包含人工授精 (intrauterine insemination, IUI)、試管嬰兒 (in vitro fertilization, IVF)、顯微受精 (intracytoplasmic sperm injection, ICSI)。在實施之前須繼續施打荷爾蒙製劑幫助排卵，其原理為模仿生理機制給予女性荷爾蒙。這些荷爾蒙製劑皆可能增加多胞胎和卵巢過度刺激症候群 (OHS) 的風險。常用的藥品如下：

- (1) 基因工程製造的濾泡刺激激素 (recombinant follicle stimulating hormone, r-FSH)：目的是促進卵巢濾泡成熟。院內的品項有 follitropin α (Gonal-F[®]) 及 corifollitropin alfa

(Elonva[®])。劑量需與年齡和體重進行調整，以避免 OHS。

- (2) 促黃體激素釋放激素 (luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH) 拮抗劑：在使用促性腺激素後約第 5 天開始使用，作用是延遲 LH 分泌高峰，因而延遲排卵。目的是預防卵巢過早排出不成熟的卵。院內品項為 cetrorelix (Cetrotide[®])。
- (3) 基因重組人類絨毛膜性腺激素 (recombinant human chorionic gonadotropin, r-hCG)：作用為代替 LH 高峰期造成排卵。

結語

治療 PCOS 首要是改善生活習慣，例如多運動、減重及改變飲食習慣。藥物治療則應隨病人的症狀或有無生育計劃來選擇：月經週期不規則可使用口服避孕藥，多毛症則可使用抗雄性素來改善；高胰島素血症可以使用 metformin 控制；誘導排卵則可使用 clomiphene。

藥師應讓病人了解藥品的作用、療程及治療過程中身體的反應，使病人可以安心使用以提高其服藥順從性。有些藥品效果約需數月才會顯現出來(例如 metformin 約需使用六個月以上才會有排卵的效果)，所以必須事先告知病患，以免病人產生過度的期待。

參考資料

1. Richard S et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: An Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(12):4565–4592.
2. Yvette C et al. Insight into diagnosing and treating polycystic ovarian syndrome. US Pharm. 2015;40(9):39-44.

3. Barbieri RL et al. Metformin for treatment of the polycystic ovary syndrome. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (2014)
4. Garber AJ et al. Efficacy of metformin in Type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. Am J Med. 1997;103(6):491-7.
5. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med. 1999;131(4):281-303.