

ยาที่ใช้ในภาวะมีบุตรยาก



รศ.นพ.ภาวิน พัวพรพงษ์

คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

Clomiphene citrate

เภสัชวิทยา

✂ มีโครงการสร้างทางเคมีคล้าย diethylstilbestrol (DES), tamoxifen และ chlorotrianisene

✂ ไม่มีฤทธิ์ estrogenic, androgenic และ progestogenic
clomiphene citrate

✂ จะอยู่ในรูปของ cis- (zuclomiphene) และ trans – (enclomiphene) isomers

Clomiphene citrate

⌘ ดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร

⌘ ถูกขับออกจากร่างกายโดยตับ ปะปนออกมากับอุจจาระ มีปริมาณ
น้อยที่ออกมาในปัสสาวะ

⌘ ประมาณครึ่งหนึ่งของยาจะถูกขับออกมาภายใน 5 วัน

Clomiphene citrate

✎ กลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญของ clomiphene citrate คือการแย่งที่ estrogen receptor ในอวัยวะต่าง ๆ ได้แก่ hypothalamus และต่อมใต้สมองจะทำให้มีการหลั่งของ GnRH, FSH และ LH เพิ่มมากขึ้น ซึ่งจะมากกระตุ้นให้ follicle ที่รังไข่เจริญเติบโตและหลั่ง estradiol มากขึ้น การเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องของระดับ estradiol อันจะชักนำไปให้เกิด LH surge และเกิดการตกไข่

Clomiphene citrate

ข้อบ่งชี้ในการใช้

- 1.สตรีที่มีบุตรยากโดยมีสาเหตุมาจากภาวะไข่ไม่ตก โดยเฉพาะอย่างยิ่ง กลุ่ม hypothalamic pituitary dysfunction และ PCOD
- 2.มีการตกไข่ไม่สม่ำเสมอ และ/หรือมีภาวะการทำงานของ corpus luteum บกพร่อง
- 3.เพื่อกำหนดระยะเวลาในการทำ artificial insemination
- 4.ใช้ในการกระตุ้นให้ follicle เจริญเติบโตในโครงการ In vitro fertilization

Clomiphene citrate

วิธีการให้ยา

- ✠ ให้เริ่มรับประทานยาในวันที่ 2 ถึง 5 ของรอบประจำเดือน
- ✠ ถ้าเริ่มเร็วเกินไปอาจทำให้ follicle เจริญเติบโตพร้อมกันหลายฟอง
- ✠ ถ้าให้ยาช้าเกินไปและในรอบประจำเดือนนั้น follicle มีการเจริญเติบโตตามปกติจะทำให้ follicle หยุดเจริญได้
- ✠ ในกรณีที่ผู้ป่วยขาดประจำเดือนควรให้โปรเจนเตอโรนเพื่อให้มีเลือดออกก่อน

Clomiphene citrate

- ✚ ขนาดของยาที่เริ่มส่วนใหญ่นิยมให้วันละ 50 มก. ติดต่อกัน 5 วัน
- ✚ ระหว่างการรักษาควรให้จุดบันทึกอุณหภูมิกายพื้นฐานทุกวัน
- ✚ ในรายที่ตอบสนองช้าจะตกประมาณวันที่ 5 ถึง 12 หลังจากยาเม็ดสุดท้าย ควรแนะนำให้มีการร่วมเพศในระยะเวลาดังกล่าว

Clomiphene citrate

การติดตามการรักษา

1. ในกรณีที่พบว่าภายหลังการรักษาแล้วไข่ไม่ตกโดยดูจากอุณหภูมิกายพื้นฐาน และระดับโปรเจสเทอโรนก็ให้เพิ่มยาในรอบต่อไปอีก 50 มก. แต่มักจะไม่เกิน 150 มก.ต่อวัน
2. ถ้าไข่ตกแต่ไม่ตั้งครรภ์ ให้ยาขนาดเดิมอีก 3 ถึง 6 รอบ และหากยังไม่ตั้งครรภ์ ควรตรวจหาสาเหตุอื่นของการมีบุตรยาก

Clomiphene citrate

3. ในบางสถาบันนิยมตรวจระดับ progesterone ประมาณ 7 วันหลังไข่ตก เพื่อดูการทำงานของ corpus luteum หากพบว่า corpus luteum ทำงานไม่ดีก็ให้เพิ่มยาในรอบต่อไป
4. บางแห่งนิยมตรวจดูมูกคอมดลูก ระหว่างการใช้ clomiphene citrate แต่ในสตรีบางรายมูกอาจจะน้อยเนื่องจาก clomiphene citrate นี้ได้

Clomiphene citrate

5. ระหว่างการรักษาด้วย clomiphene citrate บางสถาบันอาจทำการตรวจการเจริญเติบโตของ follicle ด้วย ultrasound เพื่อกะระยะไข่ตก การตรวจนี้มีความจำเป็นโดยเฉพาะอย่างยิ่งในรอบรักษาที่จะฉีด HCG ร่วมด้วย
6. การตรวจวัดระดับ LH และ estradiol ระหว่างการใช้ clomiphene citrate มีการปฏิบัติกันน้อยเนื่องจากยุ่งยากและสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายสูง

Clomiphene citrate

ข้อห้ามของการใช้ยา

1. การตั้งครรภ์ ในสตรีที่ขาดประจำเดือน ก่อนให้ยาควรตรวจดูให้แน่นอนก่อนว่าไม่ได้ตั้งครรภ์
2. โรคตับ เนื่องจากยานี้ถูกทำลายที่ตับ ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติจึงไม่ควรใช้ยานี้
3. เลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูก ควรทำการตรวจหาสาเหตุก่อนที่จะให้ยา

Clomiphene citrate

ผลสำเร็จของการรักษา

⌘ อัตราตกไข่ประมาณร้อยละ 80

⌘ มีการตั้งครรภ์ประมาณร้อยละ 40 ในจำนวนนี้ร้อยละ 5 เป็นครรภ์แฝด

⌘ การตั้งครรภ์ส่วนใหญ่มักจะเกิดภายใน 3 เดือนแรก

⌘ อัตราการแท้งบุตรนั้นไม่ต่างจากในการตั้งครรภ์ทั่วไป

⌘ ไม่พบความพิการเพิ่มขึ้น (สูตรโครงสร้างคล้าย DES)

Clomiphene citrate

ภาวะแทรกซ้อน

⌘ อาการมักเป็นเพียงเล็กน้อย และจะหายได้เมื่อหยุดยา ได้แก่ อาการ ร้อนวูบวาบ ท้องอืด ปวดท้อง เจ็บคัดเต้านม คลื่นไส้ อาเจียน ตาพร่ามัว ปวดศีรษะ ผม่วง

⌘ ในบางรายอาจเกิดภาวะ hyperstimulation ของรังไข่อย่างมากได้ โดยเฉพาะในกรณีที่ให้ยาขนาดสูงและระยะนาน ในผู้ป่วย PCOD และ ผู้ที่ได้รับยาโดยไม่ทราบว่าตั้งครรภ์

Human menopausal gonadotropins (HMG)

เภสัชวิทยา

✚ ประกอบด้วย LH และ FSH

✚ เตรียมมาจากปัสสาวะของสตรีวัยหมดประจำเดือน

✚ ไม่สามารถให้โดยการรับประทาน ภายหลังจากฉีดเข้ากล้ามเนื้อ LH และ FSH

✚ กระตุ้นให้ follicle เจริญเติบโตจนถึงระยะ preovulatory และต้องให้ HCG เพื่อเลียนแบบ LH surge

Human menopausal gonadotropins (HMG)

ข้อบ่งชี้ในการใช้

✘ ใช้ในสตรีที่มีบุตรยากที่มีสาเหตุจากภาวะไข่ไม่ตกเนื่องจากความผิดปกติของต่อมใต้สมอง และ/หรือ hypothalamus

✘ มักใช้ในรายที่มีบุตรยากเนื่องจากไข่ไม่ตกที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย clomiphene citrate

Human menopausal gonadotropins (HMG)

วิธีการใช้ยา

✚ เริ่มฉีด HMG วันละ 1 ถึง 2 หลอด ซึ่งในแต่ละหลอดจะประกอบด้วย LH 75 หน่วย และ FSH 75 หน่วย โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อวันละครั้งโดยทั่วไป จะเริ่มตั้งแต่วันที่ 2-5 ของรอบการรักษา

✚ ติดตามผลการรักษาโดยพิจารณาจากมูกคอมดลูก ระดับ estradiol และขนาดของ follicle โดย ultrasound

Human menopausal gonadotropins (HMG)

- ✘ หากไม่มีการตอบสนองต่อการรักษาก็ให้เพิ่มยาขึ้นอีก 1 หลอด ทุก 4-5 วัน จนกระทั่ง follicle เจริญเติบโตเต็มที่โดยมีขนาดมากกว่า 18 มม. หรือระดับ estradiol สูงขึ้นระหว่าง 500-1500 pg/ml ก็ให้ฉีด HCG 5,000 ถึง 10,000 หน่วยเข้ากล้ามเนื้อ 36-48 ชั่วโมงหลัง HMG เข็มสุดท้าย
- ✘ HCG จะช่วยให้เกิดการตกไข่ และช่วยการทำงานของ corpus luteum หลังจากฉีด HCG ไข่จะตกในเวลาประมาณ 30-40 ชั่วโมง ให้คู่สามีภรรยาพร้อมเพศวันเว้นวันถัดจากวันที่ฉีด HCG

Human menopausal gonadotropins (HMG)

⌘ หากพบว่าระดับ estradiol ในเลือดสูงมากเกินไป (มากกว่า 1000 pg/ml) หรือขนาดของ follicle โตเกินกว่า 5 ซม. หรือจำนวน follicle ที่มีขนาดใหญ่มากกว่า 3 ฟอง แล้วควรหยุดยาและงดการฉีด ยา HCG จะทำให้ follicle ฝ่อไป

⌘ หากพบการเกิด premature luteinization (อุบัติการณ์มากถึงร้อยละ 25) ของรอบรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มี endogenous estrogen อยู่ก่อนการรักษา อันเป็นสาเหตุสำคัญของความล้มเหลวของการรักษาด้วย HMG แนะนำการใช้ GnRH analog ร่วมด้วย

Human menopausal gonadotropins (HMG)

ผลการรักษา

- ✎ อัตราไข่ตกจะสูงกว่าร้อยละ 90 และสามารถตั้งครรภ์ได้ร้อยละ 50-70
- ✎ อัตราการแท้งสูงกว่าธรรมชาติคือประมาณร้อยละ 20-30
- ✎ การตั้งครรภ์แฝดสูงถึงร้อยละ 30 ซึ่งในกรณีนี้ร้อยละ 5 จะเป็นแฝดสามหรือมากกว่า
- ✎ ส่วนความพิการของทารกนั้นไม่แตกต่างจากในการตั้งครรภ์ทั่วไป

Human menopausal gonadotropins (HMG)

ภาวะแทรกซ้อน

⌘ ครรภ์แฝด โดยหากมากกว่าแฝด 2 ขึ้นไป จะมีภาวะแทรกซ้อนระหว่างการจัดครรภ์สูงมาก

⌘ ภาวะการกระตุ้นรังไข่มากเกินไป (ovarian hyperstimulation syndrome) อาจรุนแรงถึงแก่เสียชีวิตได้ โดยมีการเพิ่มของ capillary permeability ของเหลวจะออกจากเส้นเลือดสู่ช่องว่างต่าง ๆ ได้แก่ ช่องท้องและช่องปอด บางรายอาจเกิด hemoconcentration และ thromboembolism ได้

Pure FSH



- ✎ เกิดจากการที่ FSH จะเป็นกลไกหลักในการออกฤทธิ์กระตุ้นให้ follicle เจริญเติบโต ในทางทฤษฎีการให้ FSH อย่างเดียวน่าจะดีกว่า
- ✎ ในภาวะ PCOD ผู้ป่วยมีระดับ LH สูงกว่า FSH การชักนำให้ไข่ตกโดย HMG ซึ่งมีทั้ง LH และ FSH ในอัตราส่วน 1 ต่อ 1 จึงอาจไม่เหมาะสม

Pure FSH



ข้อบ่งชี้ วิธีการใช้ และผลการรักษา

✎ คล้ายคลึง HMG

✎ อัตราการตกไข่และตั้งครรภ์ไม่แตกต่างจากการให้ HMG

✎ พบว่าอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อน เช่น การกระตุ้นรังไข่มากเกินไป และครรภ์แฝดน้อยกว่า

✎ ราคาของ pure FSH สูงกว่า HMG

Gonadotropin releasing hormone (GnRH)

เภสัชวิทยา

- ⌘ GnRH เป็นโปรตีนฮอร์โมนประกอบด้วยกรดอะมิโน 10 ตัว คือ
pGlu – His – Trp – Ser – Tyr - Gly – Leu – Arg – Gly - CONH₂
- ⌘ ในธรรมชาตินั้น GnRH ถูกสร้างที่บริเวณ Arcuate nucleus ผ่านไปยังต่อมใต้สมองกระตุ้นให้สังเคราะห์และหลั่ง Gonadotropins
- ⌘ การหลั่งของ GnRH จะเป็นจังหวะ (pulsatile) โดยจะแตกต่างกันไปในแต่ละระยะของรอบเดือน

Gonadotropin releasing hormone (GnRH)

✂ GnRH จากธรรมชาตินั้นมี half life สั้น และถูกทำลายโดยเอนไซม์ในระบบทางเดินอาหารจึงไม่สามารถให้โดยการรับประทาน

✂ ในปัจจุบันมีการสังเคราะห์ GnRH agonist เพื่อให้มีการออกฤทธิ์ได้นานขึ้นและถูกทำลายยากขึ้น

Gonadotropin releasing hormone (GnRH)

ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา

✚ ภาวะไข่ไม่ตกเนื่องจากความผิดปกติของ hypothalamus

✚ แต่ต้องยังคงมีต่อมใต้สมองที่สามารถสังเคราะห์และหลั่ง Gonadotropin ได้

✚ มักใช้ในรายที่มีบุตรยากเนื่องจากไข่ไม่ตกที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ด้วย clomiphene citrate

Gonadotropin releasing hormone (GnRH)

วิธีการใช้ยา

✚ ฉีด GnRH ทุก ๆ 90 นาที โดยผ่านเครื่องฉีดอัตโนมัติที่สามารถควบคุมระยะห่างระหว่างการฉีดแต่ละครั้งได้ ให้ระยะห่างระหว่างการฉีดแต่ละครั้งประมาณ 90-120 นาที

✚ ฉีด GnRH จนกระทั่งมีหลักฐานว่ามีการตกไข่เกิดขึ้นจึงหยุดฉีดยา อาจกระตุ้นให้ไข่ตกโดย HCG หากไม่มีการตกไข่ภายใน 20 วัน นับจากเริ่มรักษา ให้พิจารณาว่าการรักษาในรอบนั้นล้มเหลว

Gonadotropin releasing hormone (GnRH)

ผลการรักษา

- มีอัตราการตกไข่สูงถึงกว่าร้อยละ 90 และตั้งครรภ์ได้ร้อยละ 70-90
- การแท้งบุตรประมาณร้อยละ 20
- ครรภ์แฝดสูงกว่าในคนทั่วไปแต่น้อยกว่าในการใช้ gonadotropins มาก
- ไม่พบว่ามีความผิดปกติของทารกต่างจากการตั้งครรภ์ทั่วไป

Gonadotropin releasing hormone (GnRH)

ภาวะแทรกซ้อน

✘ การอักเสบบริเวณที่ให้ยาจึงอาจต้องทำการเปลี่ยนที่ทุก 3 ถึง 5 วัน

✘ ภาวะการกระตุ้นรังไข่มากเกินไปพบได้น้อยมาก ทั้งนี้เนื่องจากระหว่างการรักษาด้วย GnRH ขบวนการ feed back ระหว่าง steroid hormone และต่อมใต้สมองยังคงทำงานได้ตามปกติ

Gonadotropin releasing hormone (GnRH)

หมายเหตุ

☞ มีการใช้ GnRH agonist ในการควบคุมการทำงานของต่อมใต้สมอง
ก่อนจะทำการกระตุ้นรังไข่ร่วมกับยาอื่น ๆ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของ
การกระตุ้นรังไข่

Bromocriptine

เภสัชวิทยา

⌘ เป็นสารสังเคราะห์พวก ergot alkaloid มีโครงสร้างโมเลกุลคล้าย dopamine

⌘ ดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร

⌘ หลังจากรับประทานระดับยาในเลือดจะสูงสุดประมาณ 3 ถึง 4 ชั่วโมง

⌘ ระยะเวลาชีวิตประมาณ 4 ถึง 8 ชั่วโมง

Bromocriptine



- ⌘ ภายหลังกการรับประทานยาครั้งหนึ่งนั้น bromocriptine จะยับยั้งการหลั่งของโปรแลคตินได้เป็นเวลานาน 20 ถึง 30 ชั่วโมง
- ⌘ ออกฤทธิ์โดยไปจับกับ dopamine receptor ที่ต่อมใต้สมองยับยั้งการหลั่งของโปรแลคติน นอกจากนี้ bromocriptine ยังทำให้ระดับ dopamine เพิ่มขึ้นโดยไปลด dopamine turnover ใน tuboinfundibular neurons

Bromocriptine

ข้อบ่งชี้ในการให้ยา

✚ สตรีที่มีระดับโปรแลคตินในเลือดสูง

วิธีการให้ยา

✚ เริ่มต้นด้วยขนาดน้อย ๆ ก่อนเพื่อป้องกันอาการคลื่นไส้ อาเจียน โดยให้ bromocriptine ขนาด 2.5 มก. ครั้งละครึ่งถึงหนึ่งเม็ดก่อนนอนพร้อมอาหารเล็กน้อย และค่อย ๆ เพิ่มขึ้นตามต้องการ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะต้องให้ยาประมาณ 1 ถึง 3 เม็ด

Bromocriptine



ผลการรักษา

- ✘ ส่วนใหญ่จะมีการตกไข่และมีประจำเดือนมาภายใน 4 ถึง 8 สัปดาห์
- ✘ อัตราการตกไข่ร้อยละ 80 และการตั้งครรภ์ร้อยละ 70 ถึง 80
- ✘ อุบัติการณ์ของการแท้งและความพิการของทารกไม่ได้เพิ่มมากขึ้นกว่าทั่วไป

Bromocriptine

ภาวะแทรกซ้อน

- ⌘ อาการข้างเคียงของยาที่พบบ่อยได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน คัดจมูกและปวดศีรษะ
- ⌘ บางรายอาจมีอาการท้องอืด ตกใจง่าย หน้ามืดเป็นลมเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถ
- ⌘ หากได้รับยาขนาดสูงและติดต่อกันนานอาจเกิดภาวะที่เส้นเลือดบริเวณปลายนิ้วมือและเท้าหดรัดตัวมากเมื่อถูกความเย็น แต่ขนาดของยาที่ใช้ในทางสูตินรีเวชมักจะไม่สูงมากนัก