**辅助生殖围手术期用药医药护专家指引**

（广东省药学会2022年12月26日发布）

辅助生殖技术（assisted reproductive technology，ART）是指采用医学的辅助手段帮助不育夫妇妊娠的技术，主要包括人工授精（artificial insemination，AI）和体外受精‑胚胎移植（in vitro fertilization and embryo transfer，IVF‑ET）及其衍生技术两大类 。经过数十年的发展，我国ART已经达到了国际先进水平，而随着ART不断发展，寻求ART助孕的人群急剧增加。但是IVF‑ET及其衍生技术涉及复杂的多个环节，临床患者病因和病情变化多样，辅助生殖药物用法复杂，对患者自我管理要求较高，需要患者良好的配合。然而目前很多患者无法获取专业的咨询途径，而且接受咨询的医务人员对生殖专科用药认识程度不同，回复咨询亦无统一标准可供参考。所以针对辅助生殖中大家困惑的问题，我们召集生殖医学相关的医生、药师和护士建立多学科团队(Multidisciplinary Team MDT），就辅助生殖手术前后药物使用注意事项，可能需要咨询的药物相关问题及回答进行了梳理并达成共识，希望能为接受ART的患者提供更加全面的药学服务。同时，本指引也作为广东省药学会外科药学建设的配套文件。

**一、意义和目的**

IVF‑ET是ART中的重要环节，主要过程包括获得卵子和精子，在体外完成受精，卵裂过程形成胚胎，以及胚胎移植到子宫的过程。本指引主要就ART中IVF‑ET及其衍生技术的围手术期用药相关问题达成共识，主要包括取卵术和胚胎移植术前后的用药，IVF‑ET药物的使用主要涉及垂体降调、控制性卵巢刺激（Controlled ovarian stimulation, COS)、胚胎的移植、黄体支持以及其他相关治疗，这是一个多步骤，环环相扣的过程。比如控制性促排卵方案和黄体支持方案多种，药物种类和剂型繁多，最重要的是和月经周期相关性比较强。如果药物使用不当或保存不当将会导致药物失效减效，如果患者漏用药物等将会影响整个周期的成功率，甚至会取消取卵或者移植周期。因此需要严格控制各个环节的药物使用，患者也需要严格自我管理。特别是有基础疾病，需要长期服药的备孕患者，则更需要专业的药学方面的指引。本指引的目的是为药师、医生、护理人员提供ART围手术期合理用药同质化指导标准，为患者普及药物储存以及合理使用等相关药学知识，提高患者用药依从性，降低用药错误发生率，最终提高IVF‑ET成功率，保障医疗质量和医疗安全，同时促进医、药和护服务的用药教育的同质化和标准化。

**二、服务模式**

**1.服务人员**

医疗机构应当对从事辅助生殖咨询服务的医务人员资质进行审核，医师、药师和护理人员应当具有初级及以上专业技术职务任职资格，并经过相关知识的培训并考核合格后才能胜任该职务，

**2．服务对象**

本指引为医务人员为预备实施ART，围手术期对用药有疑问的备孕女性进行用药指导，服务对象可以包括（但不限于）：

（1）正在使用特定药物的患者，包括：降调节药物、促排卵药物、诱发排卵药物、黄体支持类药物以及促生长激素等。

（2）合并有一种或多种疾病，接受多专科治疗的患者；

（3）同时使用服用多种药物，包括：西药和中药、处方药和非处方药以及保健品的患者；

（4）特殊人群：肝肾功能不全患者等；

（5）疑似发生药品不良反应的患者；

（6）其他有服务需求的患者。

**3．服务方式**

鼓励医务人员以拟行辅助生殖围手术期的备孕人群为中心，根据临床治疗实际情况，结合患者需求、围手术期的不同的时期、所用的不同药物，通过电话、微信、公众号、其他媒体和APP等方式为患者提供药物相关用药教育和咨询服务，可以是图文、视频、语音等教育形式，从而满足患者个体化的药物治疗需求。

**4．服务流程**

****

1. **辅助生殖围手术药物治疗目录及注意事项**

**1.** **垂体抑制药物**

为提高IVF-ET的成功率，很多生殖中心采用大剂量促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂以造成垂体脱敏状态（即垂体“降调节”技术），使垂体分泌促性腺激素（Gn）处于低水平（这种脱敏状态在停药一段时间后可恢复），而后再用Gn治疗[1]，目的在于避免内源性黄体生成素（LH）提前升高或过早出现内源性LH峰，防止卵泡过早黄素化，从而避免影响卵子质量，减少周期取消率，提高IVF-ET的成功率[2-4]。

COS周期中，使用Gn促进多个卵泡发育，雌激素水平明显升高，有可能触发正反馈诱发垂体释放LH，出现内源性LH峰致使卵泡过早黄素化，影响卵母细胞质量和子宫内膜容受性，从而导致临床妊娠率下降，流产率增高，GnRH拮抗剂抑制内源性LH峰，避免在卵泡成熟前出现LH峰所引发的提前排卵[5]。拮抗剂方案自2014年在我国开始应用，因其疗程简化、减少治疗用药量、缩短治疗周期、安全有效的特点愈发受到国内各生殖中心的关注与青睐。

临床常见的垂体抑制药物及相关资料见表1：

|  |
| --- |
| 表1临床常见的垂体抑制药物 |
| 药品名称 | 注射用醋酸西曲瑞克 | 醋酸加尼瑞克注射液 | 醋酸曲普瑞林注射液 | 注射用醋酸曲普瑞林 | 注射用醋酸亮丙瑞林微球 | 醋酸戈舍瑞林缓释植入剂 |
| 剂型 | 注射剂 |
| 规格 | 0.25mg（以西曲瑞克计）/瓶 | 0.5ml：0.25mg（以加尼瑞克计） | 1ml: 0.1mg/支 | 3.75mg/支(月缓释制剂） | 3.75mg/支1.88mg/支 | 3.6mg/支 |
| 常规用法用量 | 皮下（脐周较好）注射，每日一次,每次0.25 mg | 皮下注射，每日一次，每次0.25 mg | IVF: 每天一次皮下注射0.1mg，7至10天；随后每天1次皮下注射0.05-0.1mg。 | 肌肉注射，每4周一次，每次3.75mg | 皮下注射，每4周一次，每次3.75mg | 皮下注射，每28天一次，每次3.6mg |
| 溶媒 | 专用溶媒 | / | / | 专用溶媒 | 注射用溶媒 | / |
| 使用时机 | 1. 早晨用药：自进行促卵泡激素（FSH ）卵巢刺激的第5或第6天开始给予本品，持续整个FSH治疗过程至诱发排卵的当日。
2. 晚间用药：自进行卵巢刺激的第5天开始给予本品，持续整个FSH治疗过程至诱发排卵的前一夜。
 | 1. 长期方案:在开始外源性Gn刺激前使用。
2. 短期方案：每日皮下注射曲普瑞林0.1mg，在给予诱导排卵(HCG)的前一天停止。
 | 月经周期的第2-5天或者第21-23天开始使用，必要时4周后重复。 |
| 药品配置 | 配制的溶液澄清、无微粒，避免振荡，现用现配。 | 配制的溶液澄清、无微粒。 | 轻轻摇动小瓶，确保摇动时间应足够长，以获得均质、乳状的混悬液。 | 配制的溶液澄清、无微粒，避免振荡，现用现配。 |
| 保存条件 | 25℃以下密封避光保存于原包装内，避光存放于2-8°C冰箱，不得冷冻；未开封前可原包装中室温下（不超过30°C）保存3个月（思则凯） | 2-30℃避光保存，不可冷冻。 | 2-8℃避光保存 | 25℃以下贮存 | 10-30℃密封保存 | 25℃以下贮存 |
| 药理作用 | GnRH拮抗剂，与垂体细胞膜受体结合控制垂体促性腺细胞释放LH和FSH。 | GnRH相似物，长期使用可抑制Gn的分泌，从而抑制卵巢的功能。 |
| 适应症 | 用于预防提前排卵。 | 用于预防过早出现LH峰。 | 用于垂体降调节、无垂体降调节的促卵泡成熟等。 | 与促性腺激素(HMG，FSH，HCG)联合使用。 | 超说明书适应症[6]：用于需要降调的女性。 |
| 禁忌症 | 1. 对本品任何成份、GnRH及其类似物过敏者禁用。
2. 中度或重度肝、肾功能损害者禁用；
 | 1. 对本品任何成份、GnRH及其类似物过敏者禁用。
2. 不明原因阴道出血者禁用。
 | 对本品任何成份、GnRH及其类似物过敏者禁用。 | 1. 对本制剂成分、合成的黄体激素释放激素或其衍生物有过敏史者，
2. 有不明原因阴道出血者禁止使用。
 | 已知对本品活性成分或其他LHRH类似物，及本品其他任一辅料过敏者禁用。 |
| 药物相互作用 | 不能与肠外溶液配伍使用。 | 本品与常规药物（包括组胺释放药物）可能存在相互作用。 | 与影响垂体分泌Gn的药物应用时应注意患者激素水平变化，建议定期检测。由于雄激素剥夺治疗可能延长 QT 间期，同时使用已知能延长 QT 间期的药物或能诱发扭转性室速的药物，应仔细地进行评估。 | 与雌激素及其衍生物变化的化合物、雌激素和黄体酮的组合化合物以及性激素及其类似物等联用，将降低本品疗效。 | 与已知可延长QT间期的药物或可能诱导尖端扭转型室性心动过速的药物合用应谨慎评估。 |
| 不良反应 | 1. 常见卵巢过度刺激综合征（OHSS）、过敏反应、恶心、头痛以及局部注射部位轻微而短暂的反应（如红斑、瘙痒及肿胀）。
2. 严重不良反应包括死胎和先天畸形。
 | 1. 常见抑郁、潮热、高血压、头痛、头晕、失眠、无力、情绪不稳、腹泻、呕吐、骨骼痛、贫血、皮疹和瘙痒等。
2. 严重不良反应包括呼吸困难。
 | 常见潮热、食欲减退、疲劳、乏力、失眠、头晕、头痛、恶心、腹泻、多汗症、尿频、尿急、尿痛以及局部注射反应等。 | 常见性欲下降、潮红、外阴阴道干燥、乳房增大、情绪变化（如抑郁）、头痛、血压异常、骨密度下降、体重增加以及局部注射反应等。 |
| 注意事项 | 1. 有过敏性疾病的症状和体征的妇女, 或已知过敏体质的妇女, 应慎用本品。严重过敏的妇女禁用本品。
2. 在卵巢刺激过程中可能出现OHSS。
 | 1. 在缺少临床经验的情况下, 不建议对有严重过敏情况的妇女给予本品治疗。
2. 在卵巢刺激期间或之后可能会发生OHSS，
3. 早期超声证实宫内孕是很重要的。
 | 1. 使用抗凝剂的患者需特别注意避免注射部位血肿。
2. 阴道出血患者应该在原因査明后才使用曲普瑞林。
3. 使用本品治疗时可能会发生OHSS的危险。
4. 需在怀孕早期（前4周）进行超声波检测。
 | 1. 应用本品可致骨密度降低。
2. 使用本品治疗可能会发生OHSS的危险。
 | 本品只作为皮下给药（静脉注射可能会引起血栓形成）。 | 1. 应用本品可致骨密度降低。
2. 对有QT延长病史或具有QT延长危险因素的患者以及正在使用延长QT间期药物的患者，在启动治疗前，应评估获益风险比。
 |

**2．促排卵药物**

下丘脑GnRH的分泌，对垂体促性腺激素的分泌是非常重要的先决条件；但调节促性腺激素水平的反馈机制则为卵巢激素所控制。雌激素和孕酮需要通过儿茶酚胺系统影响下丘脑，但对垂体前叶可产生直接作用。儿茶酚胺系统具有双重功能：去甲肾上腺素促进GnRH的分泌，而多巴胺抑制GnRH的分泌。促排卵药主要通过对“下丘脑—垂体—卵巢”轴的调节而达到促进排卵的目的。常用的排卵药有氯米芬、Gn、GnRH及其类似物、GnRH拮抗剂、芳香化酶抑制剂等[7-8]。

临床常见的促排卵药物及相关资料见表2：

|  |
| --- |
| 表2 临床常见的促排卵药物 |
| 药品名称 | 枸橼酸氯米芬 | 来曲唑 | 重组人促卵泡激素α | 注射用重组人促卵泡激素α | 注射用重组人促黄体激素ɑ | 注射用尿促卵泡素 | 注射用尿促性素 | 注射用高纯度尿促性素 |
| 剂型 | 片剂，胶囊 | 片剂 | 注射液 | 冻干粉 | 冻干粉 | 冻干粉 | 粉针剂 | 粉针剂 |
| 规格 | 50mg | 2.5mg | 22μg（300IU）33μg（450IU）66μg（900IU） | 75IU | 75IU | 75IU | 75IU、150IU | 75IU FSH +75IU LH |
| 常规用法用量 | 口服。推荐起始剂量为50mg/d，连用5日。如卵巢无反应，第二周期逐渐增加剂量（递增剂量50mg/d），最大剂量为150mg/d。 | 口服。推荐起始剂量为2.5mg/d口服，连用5日。如卵巢无反应，第二周期逐渐增加剂量（递增剂量2.5mg/d)，最大剂量为7.5mg/d。 | 皮下注射。治疗应根据患者反应的不同而实行个体化方案。每日注射本品11-16.5μg（150-225U）。以血清雌激素浓度和/或超声波监测，直到卵泡发育充分为止。根据患者反应调整剂量，日剂量通常不高于33μg（450IU） | 皮下注射。推荐的起始剂量为每天75IU促黄体激素α，联合使用75-150IU的FSH。可根据患者反应调整剂量。 | 肌肉注射。根据患者的反应来调节治疗方案，通常的治疗方案开始是每天注射FSH达75~150IU如果必要的话，间隔7天或14天每天可增加或减少75IU。根据卵巢的治疗反应调节剂量。 | 肌肉注射。起始75~150IU，一日1次。7日后根据患者雌激素水平和卵泡发育情况调整剂量，增加至每日 150~225u。 | 肌肉注射、皮下注射。通常初始剂量为每日75-150IU(1-2支)。科根据患者反应逐步增加剂量 |
| 溶媒 | / | / | / | 灭菌注射用水 | 专用溶媒 | 无菌生理盐水 | 专用氯化钠溶液 | 专用溶媒 |
| 使用时机 | 自月经周期第2-6日开始服用。 | 通常超排卵方案从治疗周期第2或第3天开始。 | 根据卵泡的大小及雌激素水平使用。 | 本品可在一个疗程内每日注射，在有月经的患者，治疗应在月经周期的头7天内开始。 | 自月经周期第2~6日开始。 |
| 药品配置 | / | / | / | 现用现溶 | 现用现配 | / | 溶于1-2ml氯化钠注射液 | / |
| 保存条件 | 20-25℃室温保存 | 2-8℃避光保存（冰箱冷藏），不得冷冻。开启后，本品在有效期内可于25℃或以下最多放置28天，不用应予丢弃。 | 于原包装中贮于不高于25°环境中 | 于原包装25℃以下避光保存。 | 遮光，密闭，阴凉处（不超过20℃保存） | 遮光密闭，阴凉（≤20℃）处保存。 | 25℃以下避光保存。 |
| 药理作用 | OI促排卵药物：雌激素受体调节剂 | OI促排卵药物：芳香酶抑制剂 | COS促排卵药物：促卵泡激素（FSH）类 | COS促排卵药物：促黄体生成素（LH）类 | COS促排卵药物：HMG人绝经后促性腺激素 |
| 适应症 | 治疗无排卵的女性不育症；黄体功能不足。 | 超说明书适应症[8-10]：用于诱发排卵，多囊卵巢综合征和子宫内膜异位症患者促进排卵。 | 1. 无排卵（包括多囊卵巢综合征）且对枸橼酸克罗米酚治疗无反应的妇女。
2. 对于进行超排卵或ART，配子输卵管内转移和合子输卵管内移植的患者，用本品可刺激多卵泡发育
3. 严重缺乏LH和FSH的患者，即内源性的血清LH水平<1.2IU/L的患者，推荐LH与FSH联合使用以刺激卵泡的发育。
 | 严重缺乏LH和FSH的患者，即内源性的血清LH水平＜1.2 IU/L的患者。推荐本品与FSH联合使用以刺激卵泡的发育。 | 1.用于不排卵(包括多囊卵巢综合征)且对枸橼酸克罗米芬治疗无效者。2.用于ART超促排卵者。 | 与绒促性素合用，用于促性腺激素分泌不足所致的原发性或继发性闭经、无排卵性稀发月经所致的不孕症等。 | 1. 用于正常或低促性腺激素性的卵巢功能不足所致的女性不孕症。
2. ART中诱导多卵泡发育。
 |
| 禁忌症 | 1. 对本品过敏者。
2. 严重或新发肝脏疾病。
3. 病因不明的妇科出血。
4. 激素依赖性肿瘤、卵巢器质性囊肿。
5. 既往或当前治疗期间出现视觉障碍者。
 | 1. 对活性成份或任一辅料成分过敏。
2. 禁用于妊娠期、哺乳期妇女。
 | 1. 对活性成份促卵泡激素α，FSH或任一辅料成份过敏
2. 下丘脑或垂体肿瘤
3. 非多囊卵巢综合征所引起的卵巢增大或囊肿
4. 不明原因的妇科出血
5. 卵巢，子宫，或乳腺癌
6. 当不能达到有效反应时，禁用本品。
 | 1. 对活性物质或任一辅料过敏者。
2. 下丘脑和垂体肿瘤。
3. 不明病因的或非多囊卵巢疾病引起的卵巢增大或囊肿。
4. 不明病因的生殖道出血。
5. 卵巢、子宫或乳腺的癌症。
6. 原发性卵巢功能衰竭。
7. 生殖器官畸形所致的不孕。
8. 子宫肌瘤所致的不孕
 | 1. 对本品以及任一成份过敏者。
2. 卵巢、乳腺、子宫、下丘脑或垂体肿瘤。
3. 尚未诊断明确的阴道出血。
4. 原发性卵巢功能衰竭；与多囊卵巢无关的卵巢囊肿或卵巢增大；性器官畸形、子宫纤维瘤不宜妊娠者。。
 | 不明原因的异常阴道出血﹑子宫肌瘤﹑卵巢囊肿，卵巢增大﹑肾上腺功能不全﹑甲状腺功能不全及原发性卵巢功能衰竭患者禁用。 | 1. 对本品中的任一成份过敏。
2. 非多囊卵巢综合症所产生的卵巢增大或囊肿；子宫、卵巢或乳腺肿瘤。
3. 不明原因的妇科出血；甲状腺或肾上腺皮质功能异常、高泌乳素血症、垂体或下丘脑肿瘤。
 |
| 药物相互作用 | / | 主要经肝代谢，受CYP3A4代谢酶影响较大。他莫昔芬可能会降低来曲唑的血清浓度。 | 使用本品和其他促排卵药物（如绒促性素，枸橼酸克罗米酚）可能会提高卵泡的反应，而同时使用GnRH激动剂或抑制剂诱导垂体脱敏时，可能需要增加本品的剂量以促使卵巢充分反应。 | / | 与枸橼酸克罗米芬合用可增加卵泡反应；与GnRH激动剂合用时，需要增加本品的剂量以达到适当的卵泡反应。 | / | / |
| 不良反应 | 1OHSS、月经过多、经间期出血、乳房胀痛、骨盆不适、子宫内膜厚度变薄；心动过速、心悸；头痛、头晕、潮热、恶心呕吐等。 | 潮热，盗汗，疲劳，不适，乏力，体重增加/减轻；恶心，水肿，呕吐，便秘，厌食。 | 轻度全身性过敏反应，头痛，血栓栓塞，哮喘恶化或加重，腹痛及恶心，呕吐，腹泻，腹部痉挛，腹胀等胃肠道症状，卵巢囊肿，OHSS，注射部位反应。 | 轻度全身性过敏反应，头痛，血栓栓塞，哮喘恶化或加重，腹痛及恶心，呕吐，腹泻，腹部痉挛，腹胀等胃肠道症状，卵巢囊肿，OHSS，注射部位反应。 | 过敏反应和休克、头痛血栓栓塞，通常与严重的OHSS有关、腹痛、腹部不适、恶心、呕吐、腹泻、轻度至中度的OHSS（包括相关的症状）、卵巢囊肿、乳房疼痛、盆腔痛、注射部位反应。 | 腹部绞痛、恶心；头痛；阴道异常出血、更年期皮肤潮红、多胎、取卵后疼痛、骨盆疼痛；呼吸系统疾病。 | 头痛；注射部位疼痛不适、炎症，OHSS，多胎；腹部绞痛、饱胀、恶心，可增加发生动脉栓塞的危险性。 | OHSS；多胎；恶心、呕吐。 |
| 注意事项 | 使用前确保未怀孕。 | 1. 避免与他莫昔芬、其它抗雌激素药物或含雌激素的药物同时使用。
2. 建议在治疗期间监测全身骨骼健康。
 | 1. 需要定期超声监测卵巢的反应。
2. 最好同时进行血清雌激素水平的检测。
3. 本品首次注射应在医疗监护下进行。
 | 1. 运动员慎用。
2. 对甲状腺功能低下，肾上腺皮质功能不全、高催乳素血症和垂体或下丘脑肿瘤的患者应进行评估，并给予相应的治疗。
3. 卟啉症。
4. 进行卵巢刺激的患者应考虑到可能出现雄激素的过度反应及多个卵泡发育，OHSS的危险性增加。
5. OHSS。
 | 1. 如果出现骨盆疼痛、腹胀、卵巢增大、雌激素反应过度，应终止本品的治疗。
2. 卵巢的过度刺激可能出现如腹水、心包液渗出、胸膜积水、血液浓缩、继发性醛固酮增多症，高凝状态等。
3. 本品含有乳糖，有乳糖过敏史者需注意。
 | 1. 用药期间应定期进行全面检查：B 型超声波（监测卵泡发育）、宫颈粘液检查、雌激素水平测定和每日基础体温测量。
2. 哮喘、心脏病、癫痫、肾功能不全、垂体肿瘤或肥大、甲状腺或肾上腺皮质功能减退患者慎用。
 | 1. 卵巢受到过度刺激的病人，不应该再给予HCG诱导排卵。
2. 治疗不孕女性时，给予HMG前应检查卵巢活性。
3. 治疗过程中应每1-2天检查卵巢活性，直到发生卵巢刺激。
 |

**3．诱发排卵药物**

诱导排卵是指对成熟卵泡的触发排卵，或对排卵障碍患者应用药物或手术方法诱发排卵, 一般以诱导单卵泡或少数卵泡发育为目的。诱导已发育卵泡中卵子的成熟, 尽可能地减少发生多胎妊娠和OHSS的风险。抗雌激素类和芳香化酶抑制剂因口服方便而广泛应用, 但单独使用妊娠率较低。绒促性素与垂体分泌的促黄体素作用极相似，对女性能促进和维持黄体功能，使黄体合成孕激素：与具有FSH成分的尿促性素合用，可促进卵泡生成和成熟，并可模拟生理性的促黄体素的高峰而触发排卵。曲普瑞林系合成的GnRH的类似物，具有刺激垂体分泌LH及FSH，从而诱发排卵。

临床常见的诱发排卵药物及相关资料见表3：

|  |
| --- |
| 表3 临床常见的诱发排卵药物 |
| 药品名称 | 重组人绒促性素注射液 | 注射用绒促性素 | 注射用醋酸曲普瑞林（短效） |
| 剂型 | 注射剂 |
| 规格 | 250ug:0.5ml | 500IU、1000IU、2000IU、5000IU | 0.1mg（以曲普瑞林计） |
| 常规用法用量 | 皮下注射250μg | 肌肉或皮下注射5000-10000IU | 皮下注射0.1-0.2mg |
| 溶媒 | / | 专用溶媒 | / |
| 使用时机 | 1. 接受ART之前进行超促排卵的妇女:在取得卵泡生长的最佳刺激时，注射一支(250ug)预充注射液。
2. 无排卵或稀发排卵妇女:在取得卵泡生长的最佳刺激24到48小时后注射一支(250ug)预充注射液。
 | 用于促排卵：为女性无排卵性不孕或体外受精，卵泡生长达标后肌内注射一次，连续治疗3-6周期，如无效 应停药。 | 1. 联合使用促性腺激素。
2. 或遵医嘱。
 |
| 药品配置 | / | 本品专用溶媒溶解，现用现配。 | / |
| 保存条件 | 2-8℃贮存，不可冷冻。 | 密闭，20℃以下避光保存。 | 2-8℃贮存，不可冷冻。 |
| 药理作用 | 绒促性素，可促进卵泡生成和成熟，促进黄体形成并产生孕酮和雌二醇，触发排卵。 | 合成的 GnRH类似物。 |
| 适应症 | 1. 接受辅助生殖技术前进行超排卵的妇女。
2. 无排卵或稀发排卵妇女。
 | 1. 因停止排卵或卵泡成熟不良而导致的低生育力的诱导排卵。
2. 控制OHSS过程中卵泡穿刺制剂。
3. 使用GnRH类似物进行控制OHSS的妇女的黄体阶段支持或因缺乏内源性雌激素活性的停止排卵不孕的诱导排卵后。
 | 在IVF-ET中，与促性腺激素（HMG， FSH， HCG）联合使用，诱导排卵。 |
| 禁忌症 | 1. 对本品任何成份过敏。
2. 下丘脑或垂体肿瘤；非多囊卵巢所引起的卵巢增大或囊肿；不明病因的妇科出血；卵巢、子宫或乳腺的恶性肿瘤；既往三个月以内的宫外孕活动性的血栓栓塞性疾病；原发性卵巢衰竭；生殖器官畸形所致的不孕症；子宫肌瘤所致的不孕症。
 | 1. 对本品任何成份过敏。对性腺刺激激素有过敏史患者禁用。
2. 怀疑有垂体增生或肿痛瘤。
3. 性早熟者、诊断未明的阴道流血、子宫肌瘤、卵巢囊肿或卵巢肿大、血栓性静脉炎。
 | 对GnRH及其类似物或本品任何成份过敏者禁用。 |
| 药物相互作用 | 在HCG治疗过程中尚未见有临床意义的药物间相互作用的报道。 | 与脑下垂体促性腺激素合并用药时(如HMG)，可能使不良反应增加，应慎用。 | 与影响垂体分泌促性腺激素的药物同时应用时应予以注意，并且建议监测患者的激素水平。由于雄激素剥夺治疗可能延长 QT 间期，同时使用已知能延长 QT 间期的药物或能诱发扭转性室速的药物，应仔细地进行评估。 |
| 常见不良反应 | 注射部位不适；疲累；头痛；呕吐，恶心，腹痛；腹泻；轻度到中度的OHSS；偶见抑郁、易激惹、躁动。 | 诱发卵巢囊肿或轻到中度的卵巢肿大，伴轻度胃胀、胃痛、盆腔痛；严重的OHSS；较少见乳房肿大、头痛、易激动、精神抑郁、易疲劳；偶有注射局部疼痛、过敏性皮疹。 | 常见头痛，性欲降低，睡眠障碍，情绪改变，性交困难，痛经，生殖器出血，卵巢肥大，骨盆痛，腹痛，外阴阴道干涩，多汗，潮热；OHSS；长期使用GnRH类似物能导致骨丢失，引起骨质疏松。 |
| 注意事项 | 1. 特别要注意甲状腺功能低下、肾上腺皮质功能不全、高泌乳素血症和垂体或下丘脑肿瘤患者。
2. 建议对所有患者在卵巢刺激治疗前及治疗过程中严密监测雌二醇水平并超声监测卵巢反应。
 | 1. 在用促性腺激素诱导排卵后发生的妊娠中，多胎妊娠的危险增加。
2. 对于输卵管畸形的妇女，异位妊娠的发生率可能增加。
3. 应排除未控制的非性腺内分泌疾病（如甲状腺、肾腺或垂体病症）。
4. 对卵泡成熟的超声评估和雌二醇水平的测定应在 FSH 治疗前进行，并在 FSH 治疗期间定期进行。
 | 1. 使用GnRH激动剂可能导致骨密度降低。GnRH激动剂可能发现以前未知的促性腺激素细胞垂体瘤的存在。
2. 使用GnRH激动剂如曲普瑞林治疗的患者罹患抑郁的风险增加(有可能为重度抑郁)。
3. 接受抗凝血药治疗的患者应注意，因为在注射部位可能会出现血肿。

4.应用GnRH激动剂可能导致骨密度降低、OHSS。5.诱导排卵应在严格的、定期的生物检测和临床检查下进行。 |

**4．黄体支持类药物**

黄体功能对于维持妊娠状态具有重要的作用。黄体功能不足会导致排卵后孕激素分泌不足、黄体过早萎缩、子宫内膜对孕酮反应性降低等一系列变化，阻碍受精卵着床，并导致孕妇发生早期流产。黄体支持是ART中常用的治疗方法，即在黄体期补充外源性黄体酮，以减少因黄体功能受损造成的不良影响。目前黄体支持广泛用于体外受精/卵胞浆内单精子显微注射(in vitro fertilization /intracytoplasmic sperm injection，IVF/ICSI)技术中，以提高IVF/ICSI成功率，优化助孕结局。临床上黄体支持常用的药物有孕激素、GnRH或人绒毛膜促性腺激素等。

临床常见的黄体支持药物及相关资料见表4：

|  |
| --- |
| 表4 临床常见的黄体支持药物 |
| 药品名称 | 地屈孕酮片 | 黄体酮胶囊（国产） | 黄体酮胶囊（进口） | 黄体酮阴道缓释凝胶（8%） | 黄体酮注射液 | 戊酸雌二醇片 | 人绒毛膜促性腺素（HCG） |
| 剂型 | 片剂 | 胶囊剂 | 软胶囊剂 | 凝胶剂 | 注射剂 | 片剂 | 粉针剂 |
| 规格 | 10mg | 50mg 、100mg | 200mg | 90mg | 10mg、20mg | 1mg | 500U、1000U、2000U、3000U、5000U |
| 常规用法用量 | 每天3次，每次1片，日剂量20-40mg。  | 口服每天1-2次，每次不超过200mg，每日200-300mg；口服温开水吞服，远离进餐时间，建议晚上睡前服用。 | 口服给药：每日200~300 mg，分1次或2次服用，单次不超过200 mg；阴道给药：将药物塞至阴道深部，每日600 mg，分3次，单次不超过200mg。 | 阴道给药，每天一次，每次90mg。 | 肌内注射，每日20-40 mg。 | 与孕酮一起给药，剂量同内膜准备。 | 与孕酮一起给药，每次1000~5000IU，qod。 |
| 溶媒 | / | / | / | / | / | / | 灭菌注射用水 |
| 使用时机 | 从取卵当天开始，如果确认怀孕继续使用，逐渐减量至怀孕12周（取卵当日起10周）停药。 | 从取卵当天开始，如果妊娠，持续治疗至胎盘具有自主功能为止，达到10-12周停药。 | 从取卵当天开始，如果确认怀孕继续使用并逐渐减量至怀孕12周（取卵当日起10周）停药。 | 从取卵当天开始，如果确认怀孕继续使用至孕6-7周开始逐渐减量至怀孕10-12周（取卵当日起8-10周）停药。 | 从取卵当天开始，如果确认怀孕用至怀孕7-10周（取卵当日起至5-8周。 |
| 保存条件 | 15-30°C干燥处贮存。　 | 遮光、密封、20°C以下干燥处保存。 | 遮光、密封、20°C以下干燥处保存。 | 密闭、25°C以下保存。 | 遮光、密闭保存。　 | 30°C以下保存。　 | 密闭、凉暗处（避光不超过20°C）保存。　 |
| 药理作用 | 与孕激素受体选择性结合，达到补充黄体孕激素作用。 | 通过补充天然黄体酮达到黄体支持作用。 | 与孕酮一起给药，防止晚期黄体阴道出血。 | 持续刺激黄体分泌雌、孕激素。 |
| 适应症 | 用于ART中的黄体支持。 | 用于ART中的黄体支持。 | 用于黄体支持：主要用于冷冻胚胎移植的激素替代周期方案。 | 用于黄体支持：主要用于冷冻胚胎移植促排周期或自然周期。 |
| 禁忌症 | 1. 对有效成分工、辅料（乳糖）过敏者。
2. 已知或疑有孕激素依赖性肿瘤、性激素相关的恶性肿瘤、不明原因阴道出血。
3. 黄疸、严重肝功能障碍或严重肝脏病史肝功能尚未恢复者。
 | 1. 对黄体酮或该药其他成分过敏者。
2. 乳腺肿瘤或生殖器肿瘤、阴道不明原因出血。
3. 血栓性静脉炎、血栓栓塞、脑中风或有既往病史者。
 | 严重肝脏疾病者，对药品任何成分（辅料含胡葵花籽油和大豆磷酯）过敏者。 | 1. 对黄体酮或其中任何成分过敏（辅料含有山梨酸）者。
2. 不明原因阴道出血、肝功能障碍或肝脏疾病。
3. 已知或可能的黄体酮敏感性恶性肿瘤、急性卟啉症、血栓静脉炎、血栓栓塞性疾病、或与激素相关的血栓静脉炎病史。
 | 严重肝损伤者，对药品任何成分（辅料含芝麻油）过敏者。 | 1. 对活性成分和任何辅料过敏。
2. 已知或可疑激素影响的癌前病变或恶性肿瘤、乳腺癌。
3. 不明原因阴道出血、重度肝脏疾病。
4. 急性动脉血栓栓塞，活动性深静脉血栓形成，血栓栓塞疾病史，血栓栓塞高危因素。
 | 1. 对本药或任何成分辅料过敏。
2. 性早熟患者。
3. 下丘脑或垂体肿瘤患者。
4. 非PCOS引起的卵巢肿大。
5. .原因不明的阴道出血。
6. 活动性血栓栓塞患者，非排卵原因引起的不孕症。
 |
| 药物相互作用 | / | 苯巴比妥、苯妥英钠、利福平等具有P450酶诱导作用的药物，可以降低黄体酮的药效；酮康唑抑制P450酶，可能增加黄体酮的血药浓度。 | 不应与其他局部阴道制剂同时使用，必要时间隔6小时。 | / | 1. 雌激素影响糖耐量和胰岛素应答，口服降糖药或胰岛素剂量可能需要调整。
2. P450酶诱导剂如巴比妥类、苯妥英、卡马西平、利福平等可通过增加激素清除率除低疗效。
3. 如氟康唑、红霉素、葡萄柚汁等强效或中度CYP3A4酶抑制剂可降低激素清除率增加雌二醇血药浓度。
 | 与尿促性素合用可能增加不良反应，谨慎合用。 |
| 不良反应 | 1. 常见阴道出血、乳房疼痛/压痛、恶心、腹痛、月经失调、偏头痛/头痛。
2. 不常见有：抑郁情绪、眩晕、肝功能损伤、过敏性皮炎、体重增加等。
 | 1. 突破性出血，阴道点滴出血，体重增加或减少；
2. 宫颈分泌物性状改变；
3. 乳房肿胀，恶心，头晕头痛，倦怠感，发热，失眠，过敏伴或不伴瘙痒的皮疹，黑斑病，黄褐斑，肝功能异常。
 | 1. 口服常见不良反应：服药1-3小时可能会出现短暂的嗜睡和眩晕感，
2. 月经周期改变。
 | 常见腹痛、会阴部疼痛、超敏反应、头痛、恶心呕吐、腹痛或便秘、关节疼痛、抑郁、性欲减退、性交困难、阴道刺激或瘙痒或灼烧感、情绪紧张、嗜睡、乳房增大、乳房压痛、经间期点滴出血、夜尿症等。 | 1. 注射部位皮疹、瘙痒、疼痛、刺激、红肿，可形成局部硬结，严重可发生局部无菌脓肿。
2. 偶见恶心、头晕头痛、倦怠、荨麻疹、乳房肿胀，长期连续使用可引起月经减少或闭经、肝功能异常、浮肿、体重增加等。
 | 1. 常见体重增加或减轻、头痛、恶心、腹痛、皮疹、瘙痒；
2. 月经出血变化：如经间期出血、点滴出血或突破性出血（继续用药后不规则出血会消失）。
 | 血栓栓塞，乳房疼痛、乳房肿大、卵巢囊肿、卵巢肿大、OHSS、超敏反应、头痛、抑郁、燥动、恶心呕吐、腹痛腹泻。 |
| 注意事项 | 1. 若在治疗一段时间后可能发生突破性出血或点滴出血，或终止治疗后仍持续出血，应查找原因；
2. 若治疗期间出现严重肝损害时应停药；
3. 若出现特别严重的头痛、偏头痛、血压显著上升、出现静脉栓塞应停药。
 | 1. 口服出现不良反应，可经医生评估后考虑降低每次服药剂量或改变服药频率；
2. 治疗期间出现瘙痒、黄疸或肝功能异常，建议停药处理。
 | 1. 治疗期间出现瘙痒、黄疸或肝功能异常，建议停药处理；
2. 若口服出现不良反应，咨询医生评估是否需要降低服药剂量或改变服药频率或改为阴道给药。
 | 1. 治疗期间出现血栓栓塞疾病或早期症状，立即停药；
2. 治疗期间出现肝功能异常，抑郁病史的患者抑郁症复发应停药处理；
3. 黄体酮治疗可能会引起一定程度的体液潴留；
4. 如出现或由此引起的症状如癫痫、偏头痛、哮喘、心或肾功能不全，应停药处理。
 | 1. 肾病、心脏病、水肿、高血压慎用；
2. 注射部位形成局部硬结或无菌脓肿，其吸收恢复需较长时间。
 | 雌激素用于黄体支持作用存在争议，对于高龄患者有血栓形成风险，大剂量使用有肝功能异常的报道。 | HCG可与黄体酮联合使用或单独用于黄体期支持，但并不比单独使用黄体酮更有效，并且会增加OHSS的风险。 |

**5．其他类药物[5]**

（1）（聚乙二醇）重组人生长激素（GH）

GH作为旁分泌激素在卵巢甾体激素合成和卵泡发育中起重要作用。在不良卵巢反应（POR）患者中添加GH协同Gn可增加颗粒细胞上的LH受体水平和刺激卵巢芳香化酶的活性，从而改善卵巢对Gn的反应性，促进患者卵泡的募集，并且增加子宫内膜容受性，有利于胚胎着床。

（2）雄激素

雄激素在卵泡微环境的适量积聚，可促进颗粒细胞的增殖，增加窦前和窦卵泡的数量，刺激早期卵泡的生长。在POR患者中增加卵泡微环境雄激素浓度的治疗可能增加IVF患者卵巢刺激的卵泡数和成熟度，这些治疗包括DHEA、经皮给药睾酮、添加芳香化酶抑制剂、添加LH、添加HCG等。

（3）雌激素

POR患者卵巢储备低下，前一月经周期黄体末期FSH上升过早，促使卵泡募集提前，月经第3日促排卵后主导卵泡过早出现，卵泡发育不均衡，获得成熟卵子数目减少。在前一周期黄体期应用雌激素可以抑制过早升高的上升型FSH，抑制黄体期过早募集卵泡。同时外源性雌激素治疗上调颗粒细胞FSH受体增加颗粒细胞对FSH的敏感性。

（4）口服避孕药

在POR患者中，因为晚黄体期上升型FSH过早升高，促使卵泡提早发育，在早卵泡期卵泡大小差异很大，黄体期使用雌激素、避孕药或者GnRH拮抗剂抑制FSH，都能改善早卵泡期卵泡发育的同步性，改善短方案的卵巢反应性

（5）左旋精氨酸

左旋精氨酸是很多细胞内和细胞间生物活动的调节器。体内一氧化氮（NO）的来源是左旋精氨酸. 而NO与卵泡发育和子宫内膜容受性相关。

（6）二甲双胍

用于治疗多囊卵巢综合征（PCOS）的胰岛素抵抗。对于无排卵的PCOS患者，采用二甲双胍治疗可使月经周期性增加和自发排卵增强。

1. 多胺受体激动剂

对于高催乳素血症的无排卵女性，多巴胺受体激动剂(如溴隐亭)是首选治疗药物。

1. 中医中药疗法

“POR”是现代医学的病名，在中医古籍中并无记载。根据其临床症状归属于中医“不孕”、“月经不调”、“经断前后诸证”、“闭经”、“血枯”等病证。根据不同病因制定相应的治疗原则∶补肾养血、活血化瘀、疏肝理气，以补肾为主。

**四、用药教育**

**1. 用药教育意义和形式**

用药教育是指对患者提供合理用药指导、普及合理用药知识等药学服务的过程，以提高患者用药知识水平，提高用药依从性，降低用药错误发生率，保障医疗质量和医疗安全。对于发药窗口的患者，以口头、书面材料、实物演示、视频音频、用药注意事项标签等适宜方式提供用药交代；对于社区患者，可采取集中宣教讲座、科普视频宣教、电话或互联网等方式进行用药教育。

**2. 用药教育内容**

（1）药物（或药物装置）的通用名、商品名或其他常用名称，以及药物的分类、用途及预期疗效。

（2）药物剂型、给药途径、剂量、用药时间和疗程，主要的用药注意事项。

（3）药物的特殊剂型、特殊装置、特殊配制方法的给药说明。

（4）用药期间应当监测的症状体征、检验指标及监测频率，解释药物可能对相关临床检验结果的干扰以及对排泄物颜色可能造成的改变。

（5）可能出现的常见和严重不良反应，可采取的预防措施及发生不良反应后应当采取的应急措施，发生用药错误（如漏服药物）时可能产生的结果以及应对措施。

（6）潜在的药物-药物、药物-食物/保健品、药物-疾病及药物-环境相互作用或禁忌。

（7）药品的适宜贮存条件，过期药或废弃装置的处理。

（8）患者对药物和疾病的认知，提高患者的依从性。

（9）饮食、运动等健康生活方式指导。

（10）患者如何做好用药记录和自我监测，以及如何及时联系到医师、药师。

对特殊人群，如肝肾功能不全者、多重用药患者以及认知、听力或视力受损的患者等，应当根据其病理、生理特点及药物代谢动力学、药效学等情况，制定个体化的用药教育方案，保障患者用药安全、有效。

1. **用药教育记录**

（1）患者基本信息及药物治疗相关信息；

（2）用药教育的药品信息；

（3）主要的用药教育内容；

（4）患者对用药教育的结果是否理解并接受；

（5）签名并标注用药教育的时间。

**4. 手术前后用药教育内容**

如表5所示。

|  |
| --- |
| **表5 手术前/后患者用药教育表** |
| 单位名称： | 记录时间： | 地点： |
| 姓名： 年龄： 性别： 科室： |
| 当前诊断 |  |
| 分类 | 药品名称 | 用法用量（剂量、频次、时间、途径） | 指导事项（药物配置、用药时间、用药顺序） | 药物注意事项（特殊储存条件、使用注意事项、效期管理） | 用药监测指标（症状体征、检验指标及监测频率） |
| 手术前用药 | 1. |  |  |  |  |
| 2. |  |  |  |  |
| 3. |  |  |  |  |
| 手术后用药 | 1. |  |  |  |  |
| 2. |  |  |  |  |
| 3. |  |  |  |  |
| 患者对药物依从性（修改版 Morisky 用药依从性量表） |
| 1. 您是否有时忘记服用抗真菌药（内服和外用）? 否（1） 是（0）
2. 在用药治疗的2周内，是否有一天或几天您忘记用药? 否（1） 是（0）
3. 用药期间当您觉得症状加重时，您是否未咨询医生而自行减药或停药? 否（1） 是（0）
4. 当您外出时，您是否有时忘记随身携带药物? 否（1） 是（0）
5. 当您觉得自己的皮肤病已经得到控制时，您是否停止继续用药? 否（1） 是（0）
6. 您是否觉得要坚持治疗计划有困难? 否（1） 是（0）
7. 您觉得按时按量用药很难吗? 从不（1）、偶尔（0.75）、有时（0.5）、经常（0.25）、总是（0）
 |
| 健康管理建议（饮食、运动、生活方式） |
| 1.饮食：多吃蛋白质高的食物、补充铁元素、多吃抗氧化食物等2.生活方式：要保证规律的睡眠、戒掉不良生活习惯、体重控制等；3.运动：保持适量健康的运动4心理：保持良好的心态 |
| 随访/复诊计划和建议（复诊时间、建议） |
| 1.定期复诊2.有需要是复诊 |
| 联系方式： 签名： |

**五、辅助生殖常见问题及回答**

1.黄体酮阴道凝胶用后流出会不会影响药效？

答：不会影响药效。黄体酮阴道缓释凝胶是一种凝胶剂，有效药物成分分散在缓释凝胶上，当阴道给药后，药物从凝胶中释放出来被阴道黏膜吸收，未被吸收的凝胶颗粒会随着脱落的阴道上皮或阴道分泌物一起排出体外，表现为褐色、黑色、粉色豆腐渣样的排出物均为正常，不用特殊处理，不影响药物疗效。

因凝胶可粘附于阴道壁上，因此阴道给药后平躺5-10分钟就可以自由活动，适当活动有利于药物的吸收，

久卧容易导致药渣积聚不易排出；若药渣蓄积引起不适，可进行阴道清洗或者尽快复诊。

2.黄体酮阴道缓释凝胶使用时有部分药没有挤出来，是不是剂量不准？需要再开一支补充吗？

答：如果您已经按照标准使用步骤操作，无须担心残留在给药器中的残留凝胶，因为您已经接受正确的设定剂量，无须再开一支补充。

黄体酮阴道缓释凝胶的正确使用方法如下：首先从密封袋中取出给药器，手握给药器的粗端，将药物甩至给药器的细顶端（一甩），拧断细顶端的盖帽（二拧），丢弃；然后取坐姿或背卧姿势，将给药器的细顶端插入阴道（三插），插入深度要超过细端管子的一半；最后按压给药器粗端，将凝胶挤入阴道内（四挤），取出给药器并将其丢弃。

3.黄体酮凝胶昨天忘记用药，今天的已经用了，要不要再补一次？

答：不需要。黄体酮凝胶使用不能超过推荐的日剂量。如果昨天漏用，今天已用了当日剂量，无需叠加补充。

4.漏服黄体酮胶囊，如果已经自行加倍补充，是否有影响？

答：黄体酮漏服后，不要过于紧张，可以在漏服后的12小时内，再补服上就可以了。不要自行加倍服用，黄体酮胶囊加倍服用，会出现过量的情况，药效加大，不良反应如嗜睡、头晕等发生率将会增加，也可能出现不规则阴道出血。患者如果已经加倍服用药物，建议咨询医生或药师评估可能的影响并做好监护。

5.请问黄体酮阴道缓释凝胶要放冰箱吗？

答：黄体酮阴道缓释凝胶的储存条件为25℃以下，如外界环境温度低于25℃，则无需放冰箱，高于25℃，则建议放在冰箱（2-8℃）保存。

6.现在孕10周，有出血，黄体酮还能塞吗？

答：在怀孕早期，孕妇阴道内有出血的现象提示“先兆性流产”。这时不建议擅自向下体部位塞药进行治疗，避免出现生殖道感染，需尽快到医院复诊，确认出血原因，并医嘱进行治疗。

7.早上要做B超，请问早上还需要阴道给黄体酮吗？

答：需要正常使用，用药与B超检查互不影响。

8.请问黄体酮阴道给药后，可以小便吗，需要间隔多久？

答：可以的，黄体酮阴道给药后粘附在阴道内壁上、可长时间释放黄体，用药后休息15min，即可正常的工作和生活，不会因为小便等导致药物排出。

9.请问口服黄体酮胶囊后感觉头晕是正常的吗？

答：正常，这是黄体酮口服剂型的常见不良反应。口服黄体酮经过肝脏代谢后的产物，会导致头晕、嗜睡、恶心等症状，如果不能耐受可咨询医生调整给药方式。

10.注射黄体酮后，注射部位出现硬块/疼痛/瘙痒，是什么原因引起的？可以用什么方法缓解？

答：引起原因包括药物因素和注射因素，其中药物因素是因为黄体酮注射液是无色或淡黄色的澄明油状液体，它不溶于水而且黏稠度大，而易产生注射部位疼痛、硬结、瘙痒等[14]；因此，注射时双侧交替进行，避免在同一注射部位注射，出现注射部位硬结，可采用温热敷，并局部轻轻按揉，情形严重者需尽快复诊。

11.黄体酮注射液要什么时候打？

答：在ART过程中，降调节方案需要使用黄体酮，在新鲜胚胎移植中，黄体支持最佳的开始时间在取卵后当日至取卵后3 天内，可提高妊娠率[15]。黄体酮注射液最好在每天的同一时间注射（任一时段都可以），保持血液浓度的稳定，达到最佳的治疗效果。

12.注射黄体酮和黄体酮阴道给药有什么区别？

答：在ART黄体支持中，黄体酮肌注和黄体酮阴道给药这两种给药途径在新鲜胚胎黄体支持中的有效性无差异，患者可以根据医生的评估和建议，结合实际情况进行选择。

13.请问注射黄体酮与阴道塞黄体酮阴道缓释凝胶同时使用需要间隔多长时间？

答：根据孕激素的水平决定，一般建议两者间隔8h左右，黄体酮注射液肌肉注射后6-8小时血药浓度达峰值，以后逐渐下降，可持续48小时，72小时消失。黄体酮阴道缓释凝胶每天给药1次，该药使用后约6.8小时左右在体内的浓度达到最高，然后缓慢下降。

14.使用阴道黄体酮的时候，发现阴道有分泌物增多还伴有瘙痒，怎么处理？

答：阴道用黄体酮制剂常见不良反应包括引起阴道局部刺激和阴道分泌物增多，阴道出血或乳房触痛，疲劳，瘙痒，易怒和局部发热等。但阴道炎也会导致阴道分泌物增多伴瘙痒，因此发现该情况最好到医院就诊，查找原因看是否需要处理。

15.使用醋酸曲普瑞林注射液后阴道少量出血正常吗？

答：属于正常情况。注射曲普瑞林后，导致雌孕激素水平下降，已经增殖的子宫内膜失去激素支持脱落，出现点滴出血或不规则出血，一般小于月经量，可不做特殊处理，之后将不再有出血，月经量超过正常时，建议您及时复诊。

16.不同规格的注射用重组人促卵泡激素和不同厂家的注射用尿促性素是否有不同的储存要求？

答：是的，有不同的储存要求，具体根据说明书中的要求贮存。

17.肝素、低分子肝素、阿司匹林等药物是否可以自己购买使用？

答：肝素和低分子肝素为抗凝药物，阿司匹林为抗血小板药物，这三种药物不是辅助生殖的常规用药，有引起出血的风险，一般适用于复发性流产或诊断为抗磷脂综合征等患者，需要经过医生诊断有需要的患者才可使用[12-13]。

18.ART中为什么会使用生长激素？什么时间开始使用生长激素治疗效果好？生长激素治疗疗程？

答：短效生长激素可每天晚上睡前0.5-1h注射，建议22:30前入睡，更贴合生理脉冲；针对长效制剂，由于药物的半衰期大大延长，一天的任何时间注射都可以，但是每周的给药时间要相对固定，如周一早上注射第一次生长激素，下次注射也在周一早上最佳。

19.生长激素治疗期间生病是否需要停药？月经期是否需要停药？

**否**

**是**

答：遵医嘱用药。如果患轻度感冒无发热，一般无需停药，但如果发热38℃以上，需要暂停用药。月经期不影响药物使用，可以正常使用生长激素。如患有其他疾病要治疗、需要使用皮质激素治疗或需用大剂量抗生素等情况时需严格遵医嘱用药。

20.生长激素治疗期间能接种疫苗吗？

答：需了解接种的疫苗是否有药物配伍禁忌，除生长激素说明书上标注的用药配伍禁忌外，其他均没有特殊要求停药，生长激素是正常人体本身就分泌的，只要国家计划内免疫的可以接种，不影响使用生长激素。如不放心建议咨询医生。但需观察预防接种可能引起的反应，如患者是过敏体质或既往有注射疫苗过敏史，预防接种时，可暂停注射生长激素。

针对助孕患者，生长激素可改善卵子的质量，根据卵子的发育周期，建议用药3个月再进行助孕治疗，但是跟进临床助孕方案的不同，通常建议促排前1个月的月经第1天开始使用，直至扳机日停止，时长达到6周，或遵医嘱；如果是早卵泡期长方案患者，建议从降调节当天同步使用生长激素，直至扳机日。

21.生长激素用药后有哪些注意事项？

答：（1）一般不需要特别注意，用药期间需要根据医嘱定期复查，养成良好的生活习惯。调整良好的饮食、睡眠、运动及心理状态，效果更佳。如果用药过程中遇到实际的问题，请及时复诊，药师可根据实际情况给予用药指导。

（2）少数病人在生长激素治疗过程中可能发生甲状腺功能低下，应及时纠正，以避免影响生长激素的疗效，因此应定期进行甲状腺功能的检查，必要时给予甲状腺素片补充，按照注射指导更换注射部位以防皮下硬结或脂肪萎缩。

22.为什么要用促排卵药物？

答：在自然月经周期中每次有多个卵泡发育，但最终只有一个能发育成熟，其它的则闭锁凋亡。使用促排卵药物可以促使更多的卵泡一起发育和成熟，可以取到较多的卵子，形成多一些胚胎以供选择。促排卵使原本在自然周期中不能长大将要凋亡的卵子也发育成熟，因而不会消耗额外的卵子。

23.使用促排卵药物后第8天，有肚子胀的现象，正常吗？

答：使用促排卵药物的中、后期，由于卵巢内发育的卵泡数增多，卵泡体积增大，卵巢也会相应变大，这时您可能会出现轻微腹胀、腹痛的现象，此时需注意避免剧烈活动，如果腹胀较严重则可能需要用药，若出现以上情况，建议您及时咨询您的主诊医生尽快复诊。

24.促排针晚上打可以吗？自己打没有问题吧？

答：如果您已经掌握注射的方法，可以晚上自行注射或者咨询医生，建议您在每日相对固定的同一时间段内注射。

25.一般促排多少天可以打夜针？夜针可以拿回家打吗？打了夜针多久后取卵？

答：一般在使用促排卵药物8-12天后打夜针，夜针通常为肌肉注射或皮下注射药物，可以返回就诊医院或者就近的诊所注射；一般注射夜针后35-38小时后取卵，不同促排卵方案时间会有差异。

26.应用促排卵药物会影响乳腺吗？

答：乳腺肿瘤的发生发展与雌激素有千丝万缕的联系，普遍认为与家族遗传、月经初潮和绝经年龄、不良生活方式等有关。但简单认为“雌激素”是乳腺肿瘤的罪魁祸首并不正确。前者指女性的“内源性”雌激素水平，应用促排卵治疗的雌激素水平的增加是“外源性”的。所以，促排卵药物不会增加乳腺肿瘤的风险。但女性应该提升乳腺的自我保健意识，定期体检。

27.促排卵药物有国产药和进口药，它们之间有啥区别？应该如何选择？

答：不管是进口药还是国产药，主要作用都一样。不同的是药物的纯度、杂质的含量以及价格，进口药和国产药之间的各项结果没有明显差异，在促排药物选择时，医生会根据患者的综合情况以及患者经济状况来选择国产和进口的促排卵药[17]。

28.促排用药需要每天固定时间注射吗？能否自己注射？

答：在治疗期间，促排药物是需要每天注射的，建议每天上午相对固定时间注射。如果您已经掌握注射的方法，在规范的操作下是可以自己注射。

参考文献

[1] 中华医学会生殖医学.促性腺激素释放激素拮抗剂方案在辅助生殖领域中使用的专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(11):805-809.

[2] Copperman A B , Benadiva C . Optimal usage of the GnRH antagonists: A review of the literature[J]. Reproductive Biology and Endocrinology, 2013, 11(1):20.

[3] Al-Inany H G , Youssef M A , Ayeleke R O , et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology[J]. Cochrane database of systematic reviews (Online), 2016, 4(4):CD001750.

[4] Qiao J , Lu G , Zhang H W , et al. A randomized controlled trial of the GnRH antagonist ganirelix in Chinese normal responders: high efficacy and pregnancy rates[J]. Gynecological Endocrinology, 2012, 28(10):800-804.

[5] 中国女医师协会生殖医学专业委员会专家共识编写组. 辅助生殖领域拮抗剂方案标准化应用专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志. 2022,42(2): 109-116.

[6] Tapanainen JS, Hovatta O. Pituitary down-regulation with goserelin (Zoladex) for in vitro fertilization[J]. Br J Obstet Gynecol.1994,101(suppl 10): 27-28.

[7] 胡琳莉,黄国宁,孙海翔,等. 促排卵药物使用规范(2016)[J]. 生殖医学杂志,2017,26(4):302-307.

[8] 乔杰,马彩虹,刘嘉茵,等. 辅助生殖促排卵药物治疗专家共识[J]. 生殖与避孕,2015,35(4):211-223.

[9] Requena A, Herrero J, Landeras J, et al. Use of letrozole in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update 2008,14(6):571-582.

[10] Misso ML, Wong JL, Teede HJ, et al. Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update 2012,18(3):301-312

[11] Abu Hashim H, El Rakhawy M, & Abd Elaal L. Randomized comparison of superovulation with letrozole vs. clomiphene citrate in an IUI program for women with recently surgically treated minimal to mild endometriosis[J]. Acta Obstet Gynecol Scand 2012,91(3):338-345.

[12] 国家妇幼健康研究会生殖免疫学专业委员会专家共识编写组. 复发性流产合并血栓前状态诊治中国专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志,2021,41(10):861-875.

[13] 中华医学会围产医学分会. 产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识[J]. 中华围产医学杂志，2020,23(8): 517-522.

[14] 黄体酮注射液说明书.批准文号：国药准字H33020828, 浙江仙琚制药股份有效公司.

[15] 中国医师协会生殖医学专业委员会. 孕激素维持妊娠与黄体支持临床实践指南[J]. 中华生殖与避孕杂志,2021,41(2):95-105.

[16] 黄体酮阴道缓释凝胶说明书.批准文号：进口药品注册证号：H20140552,默克雪兰诺有限公司.

[17] 李湛军, 梁成罡, 杨化新. 重组人促卵泡激素质量控制中理化测定代替生物测定简介[J]. 药物分析杂志, 2014, 34(9):1524-1529.

**起草专家组**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **顾问** |  |  |
| 梁晓燕 | 中山大学附属第六医院 | 主任医师 |
| 赖伟华 | 广东省人民医院 | 主任药师 |
| 伍俊妍 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | 主任药师 |
| 郑志华 | 广东省药学会 | 副理事长兼秘书长、主任药师 |
| 曾海涛 | 中山大学附属第六医院 | 主任医师 |
| 梅清华 | 广东省第二人民医院 | 主任药师 |
| 严鹏科 | 广州医科大学附属第三医院 | 主任药师 |
| 王穗琼 | 广东省妇幼保健院 | 主任药师 |
| 李俐琳 | 中山大学附属第六医院 | 副主任护师 |
| 张二红 | 中山大学附属第三医院 | 副主任医师 |
| **执笔** |  |  |
| 黎小妍 | 中山大学附属第六医院 | 主任药师 |
| 曾泗宇 | 广东省第二人民医院 | 主任药师 |
| 梅峥嵘 | 广州医科大学附属第三医院 | 副主任药师 |
| 余晓霞 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | 副主任药师 |
| 方瑞 | 广东省妇幼保健院 | 副主任药师 |
| **成员（以姓氏拼音排序）** |  |
| 蔡德 | 汕头大学医学院第一附属医院 | 主任药师 |
| 陈吉生 | 广东药科大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 陈杰 | 中山大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 陈文瑛 | 南方医科大学第三附属医院 | 主任药师 |
| 陈晓莉 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | 副主任医师 |
| 黄红兵 | 中山大学肿瘤防治中心 | 主任药师 |
| 季波 | 南部战区总医院 | 主任药师 |
| 简晓顺 | 广州医科大学附属肿瘤医院 | 主任药师 |
| 金伟军 | 暨南大学附属第一医院 | 副主任药师 |
| 李国成 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | 主任药师 |
| 李健 | 南部战区总医院 | 主任医师 |
| 李亚冰 | 广东省妇幼保健院 | 副主任药师 |
| 李亦蕾 | 南方医科大学南方医院 | 主任药师 |
| 李咏梅 | 广州医科大学附属第五医院 | 主任药师 |
| 李玉珍 | 中山大学附属第八医院 | 主任药师 |
| 林谦 | 潮州市中心医院 | 主任药师 |
| 林燕珊 | 广州医科大学附属第三医院 | 副主任护师 |
| 林茵 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | 副主任药师 |
| 刘启兵 | 海南医学院第一附属医院 | 主任药师 |
| 刘韬 | 中山大学肿瘤防治中心 | 主任药师 |
| 刘振国 | 西北妇女儿童医院 | 副主任药师 |
| 罗崇彬 | 花都区人民医院 | 主任药师 |
| 罗文基 | 中山大学附属第五医院 | 副主任药师 |
| 马玲 | 武汉大学中南医院 | 主任医师 |
| 马黔红 | 四川大学华西第二医院 | 主任医师 |
| 麦海燕 | 中山大学附属第三医院 | 副主任药师 |
| 孟昱时 | 昆明医科大学附属第二医院 | 主任医师 |
| 莫小兰 | 广州市妇儿医院 | 主任药师 |
| 乔宠 | 中国医科大学附属盛京医院 | 主任医师 |
| 王洁 | 香港大学深圳医院 | 主任医师 |
| 王景浩 | 暨南大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 王若伦 | 广州医科大学附属第二医院 | 主任药师 |
| 王天任 | 香港大学深圳医院 | 副主任医师 |
| 王乙璇 | 广州医科大学附属第三医院 | 副主任医师 |
| 王勇 | 广东省药学会 | 学术部主任 |
| 王勇 | 南方医科大学珠江医院 | 主任药师 |
| 魏理 | 广州医科大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 文娟 | 广东省第二人民医院 | 副主任护师 |
| 吴雪 | 解放军第九二四医院 | 副主任药师 |
| 谢春英 | 中山大学附属第六医院 | 主任药师 |
| 谢守霞 | 深圳市人民医院 | 主任药师 |
| 杨帆 | 郴州市第一人民医院 | 主任医师 |
| 杨娜 | 沈阳菁华医院 | 主任医师 |
| 杨学舟 | 襄阳市中心医院 | 主任医师 |
| 杨妍 | 广东省第二人民医院 | 副主任药师 |
| 姚元庆 | 香港大学深圳医院 | 主任医师 |
| 叶新梅 | 中山大学附属第六医院 | 主任护师 |
| 余兴华 | 厦门大学附属中山医院 | 主任药师 |
| 喻珊珊 | 南方医科大学珠江医院 | 副主任药师 |
| 张利 | 香港大学深圳医院 | 主任医师 |
| 张茂玲  | 广东省妇幼保健院  | 副主任护师 |
| 张述耀 | 广州市红十字会医院 | 主任药师 |
| 张亚杰 | 济南妇幼保健院 | 主任医师 |
| 郑锦坤 | 粤北人民医院 | 主任药师 |
| 周本杰 | 中山大学附属第七医院 | 主任药师 |
| 周志凌 | 珠海市人民医院 | 主任药师 |
| **秘书** |
| 谢静文 | 中山大学附属第六医院 | 主管药师 |
| 黄成翠 | 中山大学附属第六医院 | 药师 |
| 黄利宏 | 中山大学附属第六医院 | 药师 |
| 孙德娟 | 中山大学附属第六医院 | 主管护师 |