



ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์
Center for Continuing Pharmaceutical Education

บทความวิชาการสำหรับการศึกษาต่อเนื่อง

รหัส 1015-1-000-002-03-2561

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง 1.5 หน่วยกิต

วันที่รับรองบทความ 16 มีนาคม พ.ศ.2561

วันที่หมดอายุ 15 มีนาคม พ.ศ.2562

เรื่อง

การบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยสิว

ผู้เขียน

ภก.อ.ดร. ณัฐวุฒิ ลีลากนก

วัตถุประสงค์

เพื่อให้เภสัชกรมีความรู้เกี่ยวกับการบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยสิว

ชื่อเรื่อง การบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยสิว

ชื่อผู้แต่ง ภก.อ.ดร. ณัฐวุฒิ ลีลาภรณ์

สาขา เภสัชกรรมปฏิบัติและการบริหาร

บทคัดย่อ

สิวเกิดจากปัจจัยหลัก ๔ ประการได้แก่ ภาวะผิวหนังอักเสบ รูขุมขนอุดตันจากการสร้างเคราตินมากเกินไป เชื้อ *Cutibacterium acnes* (เดิมคือ *Propionibacterium acnes*) และภาวะสร้างไขมันผิวหนัง (sebum) มากเกินไป ทำให้เกิดรอยโรคซึ่งอาจทำให้เกิดแผลเป็น ส่งผลต่อสภาพจิตใจของผู้ป่วยได้ แนวทางการรักษาในปัจจุบันใช้ยาทาฆ่าเชื้อ ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน ยา isotretinoin และยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน โดย การเลือกใช้ยาขึ้นกับความรุนแรงของสิว เพศของผู้ป่วย และสถานะอื่น เช่น การตั้งครรภ์

บทนำ

สิว (acne vulgaris) อาจเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น การใช้เครื่องสำอางบางชนิด ขี้ผึ้งจัดแต่งทรงผม การใช้ยา เช่น steroids, lithium, ยากันชัก และ iodides โรคของต่อมไร้ท่อที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง androgen มากเกินไป เช่น congenital adrenal hyperplasia, polycystic ovary syndrome การตั้งครรภ์ การอุดตันจากการรั่ว เช่น การใช้สายคาดศีรษะ แผ่นรองบ่า กระเป่าเป้ สิวเป็นโรคที่เกิดจากปัจจัยร่วมหลากหลายโดยมีปัจจัยสำคัญคือพันธุกรรม อย่างไรก็ตามปัจจัยสำคัญสี่ประการที่มีผลให้เป็นสิวคือ (๑)

๑) ภาวะผิวหนังอักเสบจากการสร้าง cytokine จาก $CD4^+$ T cells และ macrophages ซึ่งกระตุ้นให้เยื่อผิวหนังในรูขุมขนสร้างสารตัวกลางก่อการอักเสบ (inflammatory mediators)

๒) รูขุมขนอุดตันจากการสร้างเคราตินมากเกินไป (follicular hyperkeratinization) ร่วมกับผิวหนังหลุดลอก (desquamation) ลดลง ทำให้เกิดหัวสิว (microcomedone)

๓) เชื้อ *Cutibacterium acnes* (เดิมคือ *Propionibacterium acnes*) ซึ่งเป็นเชื้อหายากแบบไม่ใช้ออกซิเจนเพิ่มจำนวนในรอยสิว เป็นเชื้อที่กระตุ้นการอักเสบและอาจทำให้เกิดภาวะแพ้ (hypersensitivity) ได้จากการศึกษาพบว่า *C. acnes* อาจสัมพันธ์กับมะเร็งต่อมลูกหมาก

๔) ภาวะสร้างไขมันผิวหนัง (sebum) มากเกิน อาจเนื่องมาจากอิทธิพลของฮอร์โมนและสารตัวกลาง (mediator) เช่น androgen, adrenal androgen dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), growth hormone และ insulin-like growth factor

ระบาดวิทยา

รอยโรคแบบสิว (acneiform lesions) อาจพบได้ในทุกช่วงวัย เช่น ในเด็กแรกคลอดอายุไม่กี่สัปดาห์ ถึงหลายเดือนอาจมีภาวะมีตุ่มหนองที่ศีรษะ (neonatal cephalic pustulosis) เนื่องจากอิทธิพลของฮอร์โมนจากมารดา ภาวะดังกล่าวสามารถหายได้เอง สิวพบได้มากในวัยรุ่นเนื่องจากอิทธิพลของฮอร์โมนเพศ และสามารถหายได้เองเมื่อเข้าสู่วัยผู้ใหญ่ ในช่วงวัยรุ่นสิวบพบได้ในเพศชายบ่อยกว่าเพศหญิง อย่างไรก็ตาม ผู้ใหญ่ในวัย ๔๕ ปีร้อยละ ๕ ยังมีสิวยู่ โดยในวัยผู้ใหญ่จะพบสิวได้ในผู้หญิงบ่อยกว่าในผู้ชาย (๑)

อาการ

อาการของสิวมักเป็นอาการเฉพาะที่ เช่น เจ็บ บวม แดง ไม่ค่อยพบอาการทางระบบ รอยโรคของสิว ได้แก่ มีหัวสิว (comedone) อาจเป็นสิวหัวขาว (whitehead, closed comedone) หรือสิวหัวดำ (blackhead, open comedone) โดยไม่มีอาการอักเสบ หรืออาจเป็นรอยโรคแบบอักเสบ เช่น ผื่นนูน (papule) ตุ่มหนอง (pustule) ปุ่มเล็ก (nodule) ในบริเวณร่างกายที่สร้างไขมัน (sebaceous) เช่น หน้า อก ส่วนบน หลัง หรือแขนส่วนบน สิวอาจทำให้เกิดรอยแผลเป็นซึ่งมีผลต่อจิตใจ อาจทำให้ซึมเศร้าหรือเครียด (๑)

ความรุนแรงของสิวอาจแบ่งตามรอยโรคได้เป็น สิวไม่อักเสบ (comedonal acne) จะมีแค่หัวสิวแต่ไม่มีรอยโรคแบบอักเสบ สิวอักเสบแบบไม่รุนแรง (mild) จะมีหัวสิวและผื่นนูนร่วมกับตุ่มหนอง (papulopustule) เล็กน้อย สิวอักเสบปานกลาง (moderate acne) มีหัวสิว และรอยโรคแบบผื่นนูนอักเสบ และตุ่มหนอง ซึ่งรอยโรคแบบอักเสบจะมากกว่าสิวอักเสบแบบไม่รุนแรง สิวแบบรุนแรงเป็นสิวที่มีปุ่มเล็กและถุง (nodulocystic acne) โดยปุ่มเล็กมีขนาดมากกว่า ๕ มิลลิเมตร มักมีรอยแผลเป็น ในบางกรณีที่พบได้ยากมากสิวอาจพัฒนาไปเป็น acne conglobate ซึ่งเป็นภาวะที่สิวอักเสบอย่างรุนแรง มีลักษณะเป็นปุ่มเล็กและถุง (nodulocystic) เชื่อมกันและมีหนอง หรืออาจเป็น acne fulminans ซึ่งมีอาการรุนแรงมากและมีอาการทางระบบ เช่น ไข้ ปวดข้อ และ รู้สึกไม่สบายตัวร่วมด้วย (๑)

การรักษา

ในปี ๒๐๑๖ the American Academy of Dermatology (AAD) (๒) ได้ออกแนวทางการรักษาสิว ในวัยรุ่นและผู้ใหญ่โดยแนะนำให้ใช้ยา ๔ ประเภทได้แก่ ยาทาฆ่าเชื้อ ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน ยา isotretinoin และยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน โดยแนะนำการรักษาสิวอักเสบแบบไม่รุนแรงด้วย benzoyl peroxide อย่างเดียว, หรือยาทา retinoid อย่างเดียว, หรือ benzoyl peroxide และยาทา retinoid, หรือใช้ benzoyl peroxide หรือยาทา retinoid อย่างใดอย่างหนึ่งร่วมกับยาปฏิชีวนะชนิดทา สำหรับสิวชนิดอักเสบปานกลางหรือรุนแรงแนะนำให้ใช้ยาทา retinoid ร่วมกับ benzoyl peroxide เพียงอย่างเดียวหรือยาทา retinoid ร่วมกับ benzoyl peroxide และยาปฏิชีวนะชนิดทา โดยอาจพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานหากมีสิวลักษณะเป็นถุง ในกรณีของสิวอักเสบรุนแรงอาจให้ยา isotretinoin ชนิดรับประทาน ใน

กรณีสิวชนิดอักเสบปานกลางหรือรุนแรงในเพศหญิง อาจพิจารณาให้ยาคุมกำเนิดที่มีฮอร์โมนเอสโตรเจนหรือ ยา spironolactone ร่วมด้วย

ยาทา retinoids (๑)

ยา retinoids มีฤทธิ์ลดการสร้างเซลล์รูขุมขน ลดการสร้างเคราติน เพิ่มการสลายหัวสิว และต้านการอักเสบ ยา retinoids ชนิดทาสามารถใช้เป็นยาเดี่ยวสำหรับสิวไม่อักเสบซึ่งมีแค่หัวสิว หรืออาจใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะชนิดทาหรือรับประทานสำหรับสิวอักเสบ โดยสามารถใช้ลดรอยสิวดูได้กับสิวลักษณะรุนแรง ทั้งในเด็กและวัยรุ่นทุกช่วงอายุ (๓) โดยทั่วไปแนะนำให้ใช้ยาทา retinoids เป็นยาตัวแรกสำหรับการรักษาสิวลักษณะไม่อักเสบและไม่อักเสบ และใช้สำหรับการรักษาต่อเนื่องเพื่อยับยั้งการสร้างหัวสิว ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ adapalene, tazarotene และ tretinoin โดยทั่วไปใช้สำหรับทาผิวหน้าวันละครั้งแต่อาจทายาวันเว้นวันได้หากทาแล้วผิวหน้าระคายเคือง โดยให้ล้างหน้าให้สะอาดและซับหน้าให้แห้งก่อนทายา ผู้ป่วยบางรายอาจมีผิวหน้าแดงหรือมีอาการระคายเคืองซึ่งอาการจะหายไปเองภายใน ๒-๓ สัปดาห์หลังใช้ยา เนื่องจากยาทำให้ผิวหน้าชั้น stratum corneum บางลงและอาจทำให้ผิวหน้าไวต่อแสงแดด ควรแนะนำให้ผู้ที่ใช้นี้นายาทาตอนกลางคืน และใช้ผลิตภัณฑ์ป้องกันแสงแดด

ยา benzoyl peroxide ชนิดทา (๑)

ยา benzoyl peroxide ชนิดทาเป็นยาฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (*C. acnes*) ที่มีฤทธิ์สลายเคราติน สามารถใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาอื่นเพื่อรักษาสิวลักษณะเล็กน้อยได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย สามารถใช้ได้วันละ ๑-๒ ครั้ง อาการข้างเคียงที่พบได้แก่ ระคายเคืองเนื่องจากยาก่อระคายเคืองโดยตรง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่ใช้ร่วมกับยารับประทาน tretinoin หรือร่วมกับการล้างหน้าอย่างรุนแรง ควรล้างหน้าให้สะอาดและซับหน้าให้แห้งก่อนทายา ยา benzoyl peroxide ชนิดทาเป็นยารักษาสิวลักษณะที่แนะนำให้ใช้ในสตรีมีครรภ์ (๔)

ยาปฏิชีวนะชนิดทา (๑)

ยาปฏิชีวนะชนิดทา (เช่น erythromycin, clindamycin และ dapsone) มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียและต้านการอักเสบ โดยทั่วไปแนะนำให้ใช้ทาบริเวณที่รอยสิวลักษณะ ๒ ครั้ง ไม่แนะนำการใช้ยาปฏิชีวนะในรูปแบบยาทาเป็นยาเดี่ยวหรือยาปฏิชีวนะชนิดทาและรับประทานร่วมกันเพื่อรักษาสิวลักษณะเนื่องจากอาจทำให้เกิดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา ควรใช้ยาปฏิชีวนะชนิดทาพร้อมกับ benzoyl peroxide หรือใช้ benzoyl peroxide ๕-๗ วันระหว่างการใช้อาปฏิชีวนะแต่ละครั้งเพื่อลดภาวะเชื้อดื้อยา ในกรณีที่สิวกลับเป็นซ้ำหลังจากที่อาการหายไปแล้วอาจพิจารณาใช้ยาทาปฏิชีวนะที่เคยใช้ได้ผลมาก่อน

ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน (๑, ๕)

ยาปฏิชีวนะมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียและต้านการอักเสบ แนะนำการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานสำหรับสิวลักษณะปานกลางและสิวลักษณะรุนแรง หรือสิวลักษณะที่ดื้อยาปฏิชีวนะชนิดทา ไม่แนะนำการใช้ยาปฏิชีวนะในรูปแบบยาเป็นยาเดี่ยวสำหรับรักษาสิวลักษณะเนื่องจากอาจทำให้เกิดเชื้อแบคทีเรียดื้อยา โดยแนะนำให้ใช้ร่วมกับยาทา benzoyl peroxide หรือ retinoid ควรใช้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานในระยะเวลา

สั้นที่สุดเพื่อป้องกันเชื้อแบคทีเรียดื้อยา และต้องประเมินผู้ป่วยทุก ๓-๔ เดือน โดยให้เลือกใช้ยาต้านปรมาณ tetracyclines เป็นยาแรกในการรักษา doxycycline (๑๐๐ มิลลิกรัม วันละ ๑-๒ ครั้ง) และ minocycline (๑๐๐ มิลลิกรัม วันละ ๑-๒ ครั้ง) มีประสิทธิภาพการรักษาสูงกว่า tetracycline ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ยา tetracyclines ได้ เช่น ในผู้สตรีมีครรภ์ หรือเด็กอายุน้อยกว่า ๘ ปีจึงใช้ยา erythromycin (๕๐๐ มิลลิกรัม วันละ ๒-๔ ครั้ง) หรือ azithromycin ชนิดรับประทาน ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานชนิดอื่นที่อาจใช้ได้เช่น trimethoprim ร่วมกับ sulfamethoxazole (๑๖๐/๘๐๐ มิลลิกรัม วันละ ๒ ครั้ง) อาการข้างเคียงที่พบจากการใช้ยาปฏิชีวนะได้แก่ การติดเชื้อ *Candida* ในช่องคลอด ยาในกลุ่ม tetracyclines อาจทำให้ผิวหนังไวต่อแสง (โดยเฉพาะอย่างยิ่ง doxycycline) อาจทำให้ผิวหนัง เยื่อเมือก หรือฟันเปลี่ยนสี ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานที่ปลอดภัยเมื่อใช้ในระยะสั้นในสตรีมีครรภ์ได้แก่ erythromycin หรือ cephalexin (๔)

Isotretinoin ชนิดรับประทาน (๑)

ยา isotretinoin ออกฤทธิ์ทำให้การแบ่งเซลล์เยื่อบุผิวปกติ กดการสร้างไขมัน ด้านการอักเสบ และลดปริมาณ *C. acnes* แนะนำการใช้ isotretinoin ขนาดต่ำสำหรับรักษาสิวอักเสบรุนแรง รอยแผลเป็นจากสิว หรือสิวอักเสบที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจการทำงานของตับ ตรวจ cholesterol และ triglycerides ในเลือดก่อนรับการรักษาและหลังจากที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา ควรติดตามอาการของโรค inflammatory bowel disease และอาการซึมเศร้าภายหลังการใช้ยา ผู้ป่วยเพศหญิงต้องทดสอบการตั้งครรภ์และคุมกำเนิดอย่างเคร่งครัดตั้งแต่เริ่มใช้ยาจนหยุดใช้ยาไปแล้วอย่างน้อย ๑ เดือน (๖) ยา isotretinoin ไม่มีจำหน่ายในร้านยา ขนาดการใช้ยาอยู่ที่วันละ ๐.๕ mg/kg เป็นเวลา ๔ สัปดาห์และเพิ่มขนาดยาจนถึงระดับวันละ ๑๒๐-๑๕๐ mg/kg การรักษาโดยทั่วไปต่อเนื่องเป็นระยะเวลา ๖ เดือน ในระยะแรกอาจใช้ isotretinoin ร่วมกับสเตียรอยด์เพื่อป้องกันภาวะสิวแฉกหลังได้รับการรักษาในช่วงแรก โดยผู้ป่วยเพศหญิงและผู้ป่วยอายุน้อยมีแนวโน้มที่จะกลับเป็นซ้ำได้มากกว่า อาการข้างเคียง ที่อาจพบได้แก่ ผิวหนัง ปาก และตาแห้ง ปวดกล้ามเนื้อ ปวดศีรษะ และ แผลหายช้าลงและอาจมี granulation ระหว่างกระบวนการซ่อมแซมแผล ดังนั้นระหว่างการให้ยาจนถึงหลังใช้ยาไปแล้ว ๑ ปีจึงควรหลีกเลี่ยงการรักษาที่ผิวหนังในรูปแบบที่ทำให้เกิดแผลซึ่งไม่ใช่การรักษาจำเป็นเช่น dermabrasion หรือ laser resurfacing

ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน (๑)

ฮอร์โมนเอสโตรเจนทำให้ต่อมไขมันสร้างไขมันลดลง และยับยั้งการสร้างฮอร์โมน gonadotrophin จึงทำให้รังไข่สร้างฮอร์โมน androgen ลดลง นอกจากนี้ยังทำให้ตับสร้าง sex hormone-binding globulin เพิ่มขึ้นจึงทำให้ปริมาณ testosterone ในรูปแบบไม่จับกับโปรตีนในเลือดลดลง แนวทางการรักษาแนะนำการใช้ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานที่มีฮอร์โมนเอสโตรเจนสำหรับรักษาสิวอักเสบรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมากในผู้ป่วยเพศหญิง ก่อนใช้ยาเภสัชกรต้องประเมินว่าผู้ป่วยสามารถใช้ยาคุมกำเนิดได้หรือไม่ ผู้ป่วยที่ห้ามใช้ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานมีฮอร์โมนเอสโตรเจนได้แก่ สตรีให้นมบุตรหลังคลอดบุตรน้อยกว่า ๖ สัปดาห์ สตรีหลังคลอดบุตรเป็นเวลา ๒๑ วันที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism) อายุมากกว่า ๓๕ ปีและสูบบุหรี่มากกว่าวันละ ๑๕ มวน มีปัจจัยของโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่า ๑ ปัจจัย (เช่น อายุมาก เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง สูบบุหรี่) ความดัน systolic มากกว่าหรือเท่ากับ ๑๖๐ มิลลิเมตรปรอทหรือความดัน diastolic มากกว่าหรือเท่ากับ ๑๑๐

มิลลิเมตรปรอท มีโรคของหลอดเลือด มีประวัติหรือเสี่ยงต่อภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดดำหรือภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดปอด (pulmonary embolism) มีประวัติหรือเสี่ยงต่อภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease) ปวดศีรษะไมเกรนชนิดมีออรา เป็นมะเร็งเต้านม เป็นเบาหวานที่มีอาการทางตา ไตหรือระบบประสาท ตับแข็งอย่างรุนแรง (decompensated) หรือเป็นมะเร็งตับ (๗)

ยาขับปัสสาวะกลุ่ม spironolactone (๑)

ยากุ่ม spironolactone ออกฤทธิ์โดยจับกับตัวรับของ androgen และลดการสร้าง androgen แม้ว่าในทางเวชปฏิบัติจะใช้ spironolactone สำหรับรักษาสิวแต่ยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีคุณภาพสูงสนับสนุนการใช้ spironolactone เพื่อรักษาสิว อาการข้างเคียงจากการใช้ยานี้ได้แก่ มึนงง เต้านมคัดตึง และปวดประจำเดือน (dysmenorrhea) ซึ่งอาการปวดประจำเดือนสามารถบรรเทาได้ด้วยการใช้ยา spironolactone ร่วมกับยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน ห้ามใช้ในสตรีมีครรภ์เนื่องจากอาจทำให้ตัวอ่อนเพศชายมีความเป็นหญิงมากขึ้น ไม่แนะนำให้ใช้ยานี้รักษาสิวในผู้ชายเนื่องจากทำให้เต้านมมีขนาดใหญ่ (gynecomastia)

บทสรุป

การรักษาสิวอาจเริ่มต้นด้วยการใช้ยาทา benzoyl peroxide เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาทาปฏิชีวนะ หากอาการไม่ตอบสนองต่อการใช้ยาอาจเพิ่มยาทา retinoids และเพิ่มยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานสำหรับสิวอักเสบปานกลาง หากสิวอักเสบรุนแรงอาจใช้การรักษาข้างต้นร่วมกับยารับประทาน isotretinoin ไม่ควรใช้ยาปฏิชีวนะไม่ว่าจะเป็นยาทาหรือยารับประทานเป็นยาเดี่ยวสำหรับรักษาสิวเนื่องจากอาจทำให้เชื้อดื้อยาได้ ในผู้ป่วยเพศหญิงที่ไม่สามารถรับประทานยาปฏิชีวนะได้อาจใช้ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานที่มีฮอร์โมนเอสโตรเจนสำหรับรักษาสิวอักเสบปานกลางได้

ເອກສາກອ້າງອີງ

໑. Rao J. Acne Vulgaris Guidelines. Medscape. ໒໐໑໗.
໒. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. Journal of the American Academy of Dermatology. ໒໐໑໒;໗໔(໕):໙໔໕-໗໙.e໙໙.
໓. Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, Del Rosso J, Baldwin H, Friedlander SF, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. Pediatrics. ໒໐໑໓;໑໓໑ Suppl ໓:S໑໒໓-໔໒.
໔. Chien AL, Qi J, Rainer B, Sachs DL, Helfrich YR. Treatment of Acne in Pregnancy. Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM. ໒໐໑໒;໒໔(໒):໒໕໔-໒໖.
໕. Titus S, Hodge J. Diagnosis and Treatment of Acne. American Family Physician. ໒໐໑໒;໘໖(໔):໗໓໔-໔໐.
໖. Lee SM, Kim HM, Lee JS, Yoon CS, Park MS, Park KI, et al. A Case of Suspected Isotretinoin-Induced Malformation in a Baby of a Mother Who Became Pregnant One Month after Discontinuation of the Drug. Yonsei Medical Journal. ໒໐໐໙;໕໐(໓):໔໔໕-໗.
໗. Medical eligibility criteria for contraceptive use ໒໐໑໕. [Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/໑໐໖໖໕/໑໖໑໔໐໔/໑/໙໗໔໙໒໔໑໕໔໔໑໕໔_eng.pdf.]