

Sử dụng các Progesterons mới trong phụ khoa và ngừa thai

*Ds. Nguyễn Thị Thúy Anh
Khoa Dược - Bv Từ Dũ*

Giới thiệu

Nhiều thuốc mới chứa hormone dùng trong phụ khoa được giới thiệu trong vài năm gần đây. Một số chế phẩm thuận tiện đối với người sử dụng nhờ hệ thống phóng thích thuốc được cải tiến, đổi mới như que cấy, miếng dán, dụng cụ trong tử cung và vòng âm đạo. Tuy nhiên, chỉ vài progestogens mới sẵn có trên thị trường trong 5 đến 10 năm vừa qua. Các thuốc trên có thật sự khác biệt và mang lại nhiều lợi ích đối với phụ nữ cần tránh thai hiệu quả, điều trị các rối loạn phụ khoa, làm giảm triệu chứng vận mạch thời kỳ mãn kinh. Vấn đề này sẽ được bàn sâu hơn trong bài này với các thông tin liên quan trên lâm sàng, nhưng không nhằm mô tả chi tiết các phân tử steroid khác nhau.

Tác dụng của progestogens

Progesterone chuyển hóa nhanh chóng và các liều được lặp lại thường xuyên nếu dùng đường tiêm, đặt âm đạo hay uống. Các progestogens tổng hợp có ưu điểm dùng ít lần hơn, nhưng cũng giống như progesterone, các progestogens tổng hợp sau khi gắn kết với các thụ thể progesterone nội bào, có tác động bảo vệ nội mạc tử cung và ức chế rụng trứng tùy theo loại progestogen. Cơ chế tác dụng tại mô đích rất phức tạp, các công thức hóa học khác nhau có khả năng tác động (kích thích hay ức chế) lên các thụ thể khác như thụ thể androgen, oestrogen, glucocorticoid và mineralocorticoid.

Phân loại các progestogens

Đa số các progestogens đều là dẫn xuất của testosterone hay progesterone, mặc dù drospirenone, một progestogen mới ra đời, có nguồn gốc từ 17 alpha-spirolactone. Mỗi progestogen (nhất là hoạt chất trong viên tránh thai phối hợp đường uống) thường được sắp xếp theo năm/thập niên giới thiệu – đó là các hợp chất thế hệ thứ nhất, thứ hai và thứ ba (Bảng 1). Điều này không hữu ích vì có thể dẫn đến hàm ý các hoạt chất cùng thế hệ có cấu trúc hóa học tương tự và có các đặc tính liên quan với nhau. Một chọn lựa khác là phân loại các progestogens theo nhóm sinh hóa (Bảng 2). Phương pháp này cũng không ưu việt vì chỉ cần vài thay đổi nhỏ ở phân tử steroid có thể gây những biến đổi lớn về chuyển hóa đối với ái lực gắn kết thụ thể steroid, dẫn đến các tác động khác nhau đáng kể. Các nhà sản xuất đang trên đường phát triển các progestogens “tinh khiết hơn” và gắn chuyên biệt với thụ thể progesterone nhằm tăng cường những đặc tính có lợi và giảm thiểu các tác dụng phụ như hoạt tính androgen (Bảng 3).

Bảng 1 Ví dụ về các thế hệ progestogens

Progestogen	Năm giới thiệu	Thế hệ	Biệt dược
Norethynodrel	Thập niên 1950	Thứ nhất	Enovid (150µg mestranol + 9.58mg norethynodrel) vào năm 1959
Norethisterone	Đầu thập niên 1960	Thứ hai	Anovlar (50µg ethinylestradiol + 4mg norethisterone) vào năm 1961
Levonorgestrel	Đầu thập niên 1970	Thứ hai	Microgynon vào năm 1973
Norgestimate	Cuối thập niên 1980	Thứ hai/ba	Cilest vào cuối thập niên 1980

Gestodene	Giữa thập niên 1980	Thứ ba	Femodene vào thập niên 1980
Desogestrel	Giữa thập niên 1980	Thứ ba	Marvelon vào đầu thập niên 1980
Drospirenone	Đầu năm 2000	Thứ tư	Yasmin vào năm 2001

Các progestogens mới

Vài progestogens mới đã được tổng hợp trong hai thập kỷ vừa qua bao gồm dienogest, drospirenone, nesterone, nomegestrol acetate và trimegestone. Các progestogens này không có tác dụng androgen hay oestrogen và có hoạt tính gần giống với progesterone tự nhiên. Trimegestone và nesterone được xem có hoạt tính progesterone cao nhất, tiếp theo là 3-keto-desogestrel và levonorgestrel. Khả năng ức chế rụng trứng của các progestogens cũng khác nhau. Các progestogens này có thể mang lại lợi ích cho phụ nữ nếu được sử dụng trong các chế phẩm tránh thai phối hợp, điều trị thay thế hormone (HRT) hay điều trị các rối loạn trong phụ khoa như lạc nội mạc tử cung. Ví dụ như dienogest, drospirenone và trimegestone có hoạt tính kháng androgen. Các lĩnh vực điều trị trên sẽ được khảo sát kỹ hơn nhằm xem xét khuynh hướng chỉ định các progestogens mới dựa trên các dữ liệu đã được công bố.

Bảng 2 Phân loại các progestogens

Progestogen	Ví dụ
Progesterone	Progesterone tự nhiên
Retroprogesterone	Dydrogesterone
Dẫn xuất progesterone	Medrogestone
Dẫn xuất 17 α -hydroxyprogesterone (pregnanes)	Medroxyprogesterone acetate Megestrol acetate Chlormadinone acetate Cyproterone acetate
Dẫn xuất 17 α -hydroxynorprogesterone (norpregnanes)	Gestonorone caproate Nomegestrol acetate
Dẫn xuất 19-norprogesterone (norpregnanes)	Demegestone Promegestone Nesterone Trimegestone
Dẫn xuất 19-nortestosterone (estrans)	Norethisterone Norethisterone acetate Lynestrenol Etinodiol diacetate
Dẫn xuất 19-nortestosterone (gonanes)	Norgestrel Levonorgestrel Desogestrel Etonogestrel (3-keto-desogestrel) Gestodene Norgestimate Norelgestromin (17-deacetyl-norgestimate) Dienogest
Dẫn xuất spiro lactone	Drospirenone

Bảng 3 Tác dụng chuyển hóa của các progestogens (dựa trên ái lực gắn kết với các thụ thể steroid sinh dục)						
	Hoạt tính progesteron	Hoạt tính androgen	Kháng androgen	Kháng mineralocorticoid	Hoạt tính glucocorticoid	SHBG ↓
Progesterone	1	-	(+)	+	-	-
Cyproterone acetate	4	-	+++	-	(+)	-
Norethisterone	4	+	-	-	-	-
Medroxyprogesterone	4	+	-	-	(+)	+
Levonorgestrel	6	++	-	-	-	++
Desogestrel	8	+	-	-	-	-
Gestodene	9	+	-	(+)	-	+
Norgestimate	4	+	-	-	-	-
Drospirenone	4	-	+	+	-	-
Dienogest	4	-	+	-	-	-
Nomegestrol	5	-	+	-	-	-
Nestorone	10	-	-	-	-	-
Trimegestone	10	-	(+)	(+)	-	?

Hoạt tính progesterone 1-10 : 10 là mạnh nhất

- không tác dụng, (+) tác dụng yếu, + trung bình, ++ mạnh, +++ rất mạnh

SHBG = sex hormone binding globulin

Vai trò của các progestogens mới trong thuốc tránh thai phối hợp

Viên tránh thai phối hợp đường uống hiện nay chứa thành phần oestrogen là ethinylestradiol, một dẫn xuất tổng hợp của estradiol, thay thế cho mestranol đảm bảo kiểm soát được chu kỳ. Hơn nữa, các progestogens được phối hợp với oestrogen để ức chế rụng trứng và ngăn ngừa sự tăng sinh nội mạc tử cung.

Các progestogen mới có hoạt tính mạnh hơn và có thêm một số tác dụng khác, như hoạt tính kháng androgen và kháng mineralocorticoid. Việc kết hợp các progestogens này với ethinylestradiol giúp tạo ra các đặc tính riêng biệt cho mỗi chế phẩm tránh thai phối hợp đường uống. Các phân tử 19-norprogesterone, drospirenone và dienogest không có tính androgen và, do đó, không tác động trên chuyển hóa lipid. Không giống như các dẫn xuất 19-nortestosterone, các progestogens mới ít gây ra nguy cơ về mạch máu và chuyển hóa nhưng cần có thêm nghiên cứu để khẳng định điều này. Một số công ty dược phẩm đang khảo sát việc sử dụng kết hợp các oestrogens “tự nhiên” với các progestogens mới để bào chế viên ngừa thai có tính dung nạp tốt hơn.

Viên tránh thai phối hợp chứa drospirenone

Drospirenone, dẫn xuất của 17 alpha-spirolactone, có tác dụng dược lực tương tự progesterone tự nhiên, với hoạt tính kháng mineralocorticoid, làm tăng vừa phải sự đào thải nước và natri.

Drospirenone có hiệu quả gấp 8-10 lần spironolactone (Bảng 3). Hoạt tính kháng androgen của drospirenone bằng 1/3 cyproterone acetate.

Tại Anh Quốc hiện có viên tránh thai phối hợp đường uống chứa 30 µg ethinylestradiol/3 mg drospirenone (Yasmin®, Schering Health Care, Burgess Hill, West Sussex). Yasmin ngừa thai hiệu quả và có tính dung nạp tốt. Nếu so sánh với viên tránh thai phối hợp đường uống chứa 30 µg ethinylestradiol/150 µg levonorgestrel (Microgynon®, Schering Health Care), nhóm sử dụng Yasmin có tỷ lệ tăng huyết áp và tăng cân thấp hơn trong thời gian 6 tháng.

Hoạt tính kháng androgen của Yasmin đã được chứng tỏ qua một thử nghiệm trong 9 tháng và tác dụng làm giảm mụn tương tự khi so sánh với viên chứa 35 µg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate (Dianette®, Schering Health Care). Đa số các thuốc tránh thai phối hợp đường uống (ngay cả đối với viên chứa 20µg ethinylestradiol) đều cho thấy tác dụng giảm mụn, giảm bài tiết chất nhờn và lợi ích của các progestogens có tính kháng androgen chỉ biểu hiện rõ ràng khi sử dụng thuốc trong thời gian dài.

Một số triệu chứng tiền kinh nguyệt được cải thiện khi dùng Yasmin theo chu kỳ. Một nghiên cứu đã chứng minh viên tránh thai phối hợp đường uống chứa 20 µg ethinylestradiol/3 mg drospirenone, được sử dụng trong 24 ngày đối với chu kỳ kinh 28 ngày, cải thiện các triệu chứng có liên quan đến rối loạn tâm thần tiền kinh nguyệt so với giả dược.

Viên tránh thai phối hợp chứa dienogest

Dienogest thường được gọi là progestogen ngoại lai, vì nó có tác dụng dược lực kết hợp các đặc tính của dẫn xuất 19-nortestosterone và dẫn xuất progesterone. Dienogest có tác động progestogen rõ ràng trên nội mạc tử cung, ái lực gắn kết thấp với các thụ thể oestrogen, glucocorticoid và mineralocorticoid. Hoạt tính kháng androgen của dienogest bằng khoảng 30% cyproterone acetate.

Từ đầu thập niên 1990, thuốc tránh thai phối hợp đường uống đã xuất hiện ở Châu Âu (nhưng không có tại Anh quốc) với thành phần 30 µg ethinylestradiol/2 mg dienogest (Valette®). Theo một nghiên cứu, viên thuốc chứa 35 µg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate (Dianette®, Schering Health) làm giảm 70% testosterone tự do, tăng 250-300% globulin gắn hormone sinh dục (SHBG) và có tác dụng giảm mụn tương tự.

Vòng tránh thai đặt âm đạo chứa nestorone

Nestorone là dẫn xuất 19-norprogesterone, chỉ có hoạt tính khi dùng đường tiêm do bị chuyển hóa nhanh chóng tại gan. Hoạt chất này có ái lực gắn kết cao với thụ thể progesterone nhưng ít gắn kết với các thụ thể androgen và oestrogen, vì vậy gây ức chế rụng trứng mạnh. Nestorone có tiềm lực cao và chỉ cần dùng các liều rất thấp, được giải phóng từ từ qua hệ thống phóng thích chậm.

Vòng âm đạo phóng thích 15 µg ethinylestradiol/150 µg nestorone mỗi ngày, có thể ức chế rụng trứng một cách hiệu quả và tạo chu kỳ chảy máu phù hợp cho người sử dụng. Chưa có nghiên cứu so sánh vòng đặt âm đạo này với sản phẩm đã được cấp phép chứa 15 µg ethinylestradiol/120 µg etonogestrel (NuvaRing®, Organon, Cambridge, Cambs)

Vai trò của các progestogens mới trong chế phẩm tránh thai chỉ chứa progestogen

Viên tránh thai đường uống chứa liều thấp norethisterone và levonorgestrel vẫn có hiệu quả mặc dù các progestogens này có thể ức chế rụng trứng không hoàn toàn (đã được ghi nhận với khoảng ½ số chu kỳ điều trị với các progestogens này). Cơ chế tác động có thể dựa trên sự thay đổi chất nhầy cổ tử cung làm giảm khả năng thâm nhập của tinh trùng. Desogestrel dùng đường uống (Cerazette®, Organon), chuyển hóa thành 3-keto-desogestrel (etonogestrel), có ái lực gắn

kết mạnh với thụ thể progesterone, vì vậy ức chế rụng trứng đến 99% số chu kỳ và có tác dụng ngừa thai ở mức độ đáng tin cậy hơn.

Chế phẩm Norplant được phát triển với sự kiểm soát các steroids khuếch tán qua màng silicone với tốc độ hằng định (rút khỏi thị trường Anh quốc vào năm 1999), đó là hệ thống gồm 6 viên nang cấy dưới da chứa levonorgestrel. Các nghiên cứu về dạng thuốc cấy dưới da đã mở rộng cho hệ thống chứa một hoặc hai rods silicone : Implanon® (Organon) và Jadelle® (Schering AG). Implanon sẵn có trên thị trường Anh quốc và một số nước Châu Âu, trong khi Jadelle không có trên thị trường Anh quốc nhưng có mặt ở các nước Châu Âu.

Que cấy tránh thai chỉ chứa progestogen (nestorone)

Hội đồng Dân số tại Mỹ đang khảo sát que cấy dưới da 1 nang, chứa nestorone có hiệu quả trong 2 năm. Vì nestorone không có hoạt tính khi dùng đường uống nên có thể sử dụng ở phụ nữ cho con bú sữa mẹ. Các nghiên cứu ban đầu cho thấy que cấy này khá hiệu quả và có tính dung nạp mặc dù có thể gặp phải vài tác dụng phụ như rối loạn kinh nguyệt, nhức đầu và tăng cân. Cần tiến hành thêm nghiên cứu có thay đổi thiết kế với hy vọng cải thiện tính hiệu quả.

Que cấy tránh thai chỉ chứa progestogen (nomegestrol acetate)

Nomegestrol acetate là progestogen có tác dụng mạnh trên nội mạc tử cung. Nomegestrol acetate nếu dùng đường uống tác động mạnh gấp 4 lần so với medroxyprogesterone acetate và có ái lực gắn kết với thụ thể progesterone cao gấp 2.5 lần progesterone tự nhiên. Nomegestrol acetate có tính kháng androgen nhưng không mạnh bằng cyproterone acetate. Hoạt chất này không gắn kết với các thụ thể của oestrogen, aldosterone hay glucocorticoid.

Các nghiên cứu đã chứng minh rằng que cấy tránh thai 1 nang chứa nomegestrol acetate (Uniplant®), được nghiên cứu rất nhiều nhưng chưa có trên thị trường hiện nay, có hiệu quả ngừa thai trong vòng 1 năm, không gây nổi mụn như que cấy chứa levonorgestrel. 56% phụ nữ sử dụng que cấy này có kinh nguyệt giống như chu kỳ bình thường và 16% ngưng dùng thuốc này sau 1 năm. Que cấy chứa nomegestrol acetate ít có tác dụng trên chuyển hóa carbohydrate, lipid hoặc chuyển hóa tại gan.

Thuốc xịt tránh thai chỉ chứa progestogen (nestorone)

Hội đồng Dân số và Acrux Ltd đã bắt đầu các nghiên cứu giai đoạn I khảo sát thuốc xịt ngừa thai chứa nestorone dành cho phụ nữ. Kết quả cho thấy các liều nestorone định trước được xịt lên cánh tay, ngấm qua da, vào trong máu, và đạt được nồng độ cần thiết trong huyết tương để ức chế rụng trứng. Liều đơn nestorone không hấp thu hoàn toàn trong 24 giờ, vì vậy có thể linh hoạt hơn trong việc định thời điểm sử dụng các liều thuốc.

Vai trò của các progestogens mới trong phụ khoa

Các hợp chất progestogens đầu tiên được sử dụng trong viên tránh thai đường uống nhưng đã sớm có vai trò quan trọng trong điều trị các rối loạn kinh nguyệt, ung thư nội mạc tử cung, lạc nội mạc tử cung, hỗ trợ thai kỳ trong điều trị hỗ trợ sinh sản và hội chứng tiền kinh nguyệt.

Progestogens trong điều trị rối loạn kinh nguyệt

Các progestogens thường được sử dụng định kỳ để điều hòa chu kỳ kinh hay dùng liên tục (ví dụ, dụng cụ tử cung chứa levonorgestrel) để điều trị rong kinh. Chế độ liều dùng và loại progestogen sử dụng khác nhau rất nhiều, chưa nhất trí hoàn toàn về phác đồ điều trị tối ưu. Cho đến nay, không có bằng chứng cho thấy các progestogens mới mang lại các ưu điểm gì.

Progestogens trong điều trị lạc nội mạc tử cung

Lạc nội mạc tử cung là bệnh lý tiến triển chiếm tỷ lệ 5-10% phụ nữ, có thể gây thống kinh, giao hợp khó, đau dưới lưng và vô sinh. Bệnh có tỷ lệ tái phát cao (khoảng 50% trường hợp điều trị nội khoa bị tái phát sau 5 năm). Progestogens liều cao (thuốc tránh thai phối hợp đường uống) ức chế bài tiết FSH và LH, làm teo nội mạc tử cung và giảm lượng máu kinh. Các nghiên cứu cho rằng progestogens có hiệu quả tương tự các thuốc khác nhưng chi phí thấp hơn đáng kể và có tính dung nạp tốt hơn danazol hay các chất đồng vận gonadotrophin-releasing hormone (GnRH). Một khi có hiệu quả trị liệu, các thuốc này có thể dùng an toàn trong thời gian dài. Một số nghiên cứu gần đây đã chứng tỏ rằng 1 mg dienogest mỗi ngày có hiệu quả bằng 3.75 mg triptorelin, tiêm bắp mỗi 4 tuần trong thời gian 16 tuần sau điều trị phẫu thuật lạc nội mạc tử cung. Vì vậy, đây có thể là một thay thế trị liệu cho các chất đồng vận GnRH.

Progestogens trong điều trị hội chứng tiền kinh nguyệt

Việc sử dụng progesterone và các progestogens trong điều trị hội chứng tiền kinh nguyệt dựa trên nguyên nhân thiếu hụt progesterone. Chưa có bằng chứng về quan điểm này. Hơn nữa, nhiều kết quả của các phân tích tổng hợp gần đây không khuyến cáo sử dụng progesterone hay progestogens (mới hay cũ) trong điều trị hội chứng trước kinh.

Vai trò của progestogens trong điều trị thay thế hormone (ĐTTTH)

Progestogens được kết hợp với oestrogen trong điều trị thay thế hormone nhằm bảo vệ nội mạc tử cung, kiểm soát chảy máu kinh và giảm nguy cơ ung thư nội mạc tử cung. Nếu phối hợp với progestogens có tính androgen có thể gây tác dụng có hại trên chuyển hóa (ví dụ, đối với lipoproteins) do làm giảm HDL cholesterol. Dữ liệu được công bố từ nghiên cứu Womens Health Initiative cho rằng progestogens có liên quan đến tăng nguy cơ ung thư vú ở những người điều trị thay thế hormon, có nhiều giả thuyết về các progestogens khác nhau và tác động của chúng tại các mô đích.

Điều trị thay thế hormone với drospirenone

Sản phẩm phối hợp liên tục 2 mg drospirenone và 1 mg 17 β -estradiol đang sẵn có trên thị trường của Anh quốc (Angeliq®, Schering Health). Thuốc kiểm soát các triệu chứng vận mạch thời kỳ mãn kinh và có thể có tác động tốt trên huyết áp. Dữ liệu từ hai cuộc nghiên cứu gần đây đã chứng minh điều này. Một nhóm phụ nữ bị cao huyết áp nhẹ với huyết áp ban đầu trên 140/90 mmHg, huyết áp tâm thu giảm trung bình 9 mmHg sau 28 tuần trị liệu và huyết áp tâm trương giảm trung bình 5.7 mmHg. Cần có thêm nghiên cứu để khẳng định kết quả này với số lượng bệnh nhân lớn hơn trong thời gian nghiên cứu dài hơn.

Điều trị thay thế hormone với dienogest

Chế phẩm phối hợp liên tục đường uống chứa 2 mg estradiol valerate/2 mg dienogest (Climodien®, Schering AG; có trên thị trường một số nước Châu Âu, không có ở Anh quốc) đã chứng tỏ làm giảm các triệu chứng mãn kinh. Một thử nghiệm ngẫu nhiên, có kiểm soát với giả dược đã cho thấy rằng thuốc có tác dụng hỗ trợ cho phụ nữ bị trầm cảm mức độ nhẹ đến trung bình.

Điều trị thay thế hormone với nomegestrol acetate

Hệ thống trị liệu qua da chứa 50 μ g/ngày 17 estradiol / 5 mg/ngày nomegestrol acetate đã được khảo sát và so sánh với các chế phẩm điều trị thay thế hormone khác. Phụ nữ sử dụng thuốc điều

trị thay thế hormone chứa nomegestrol acetate có chu kỳ kinh đều hơn so với những người dùng miếng dán chứa medroxyprogesterone acetate hay progesterone tự nhiên. Các chế phẩm điều trị thay thế hormone chứa nomegestrol kiểm soát các triệu chứng vận mạch thời kỳ mãn kinh, nhưng vẫn chưa rõ các thuốc này có mang lại ưu điểm gì khác cho người sử dụng.

Điều trị thay thế hormone với trimegestone

Trimegestone là progestogen mạnh có tính kháng androgen và kháng mineralocorticoid ở liều cao. Nếu so sánh với các phối hợp điều trị thay thế hormone, trimegestone có hiệu quả tương đương làm giảm các triệu chứng mãn kinh. Các nghiên cứu trong 12 tháng đã chứng tỏ phối hợp liên tục chứa trimegestone có tác dụng bảo vệ nội mạc tử cung và tạo chu kỳ kinh phù hợp hơn so với thuốc chứa norethisterone acetate. Progestogen mới này có thể tạo tác dụng có lợi trên chuyển hóa, tăng HDL và apolipoprotein A1, so với chế phẩm điều trị thay thế hormone chứa norethisterone.

Kết luận

Bài báo này tập trung đề cập đến vai trò trị liệu của các progestogens trong tránh thai và phụ khoa, với năm progestogens mới : dienogest, drospirenone, nomegestrol acetate, nesterone và trimegestone. Rõ ràng là các progestogens có các đặc tính riêng, nhưng liệu các hoạt chất này có mang lại thêm lợi ích gì đối với trường hợp cần ngừa thai hiệu quả, điều trị các rối loạn phụ khoa và giảm triệu chứng thời kỳ mãn kinh hay không? Điều này vẫn không chắc chắn với các bằng chứng được công bố cho đến nay. Drospirenone dù trong viên tránh thai phối hợp đường uống hay trong chế phẩm điều trị thay thế hormone đều có tác dụng tốt và hoạt tính kháng androgen và kháng mineralocorticoid có thể giúp bệnh nhân tuân thủ việc dùng thuốc. Dienogest cũng có tính kháng androgen, nhưng nó có ưu điểm gì so với các chế phẩm chứa drospirenone không? Nestorone, nomegestrol acetate và trimegestone là những progestogens mạnh tạo một số thay đổi có lợi về chuyển hóa, nhưng chưa có nhiều thông tin liên quan đến chảy máu kinh.

Một điều cần nhấn mạnh là liều lượng, đường dùng của progestogen và phối hợp với estrogen sẽ ảnh hưởng đến khả năng dung nạp của mỗi bệnh nhân và không thể điều chỉnh các phân tử steroid này. Các progestogens mới giúp có nhiều chọn lựa hơn trong trị liệu, nhưng cần tiếp tục phát triển và đưa các hoạt chất này vào các dạng bào chế mới.

Tài liệu tham khảo

Mansour D. Use of the new progestogens in contraception and gynaecology. The Obstetrician & Gynaecologist 2006;8:229-234