

مقایسه کارآیی و عوارض زودرس قرص‌های پیشگیری از بارداری نوع ال دی با تری فازیک

دکتر فاطمه توسلی* - جمیله شریفیان عطار* - سیدرضا مظلوم*

در دنیا بیش از ۷۰ میلیون خانم از قرص ضد بارداری استفاده می‌کنند. بر اساس مطالعات قبلی، عوارضی مانند افزایش فشارخون، لکه‌بینی و... با نوع ال.دی گزارش شده است. برخی محققین معتقدند بدلیل کمتر بودن دوز پروژستین در قرص‌های تری فازیک (سه مرحله‌ای) اثرات متابولیک ناخواسته ناشی از آنها نیز کمتر است. به نظر می‌رسد تحقیقی به منظور مقایسه کارآیی و عوارض این دو نوع قرص در یک کارآزمایی بالینی راه‌گشای خوبی جهت ارائه دهندگان خدمات بهداشتی باشد. نوع مطالعه کارآزمایی بالینی، تصادفی و نمونه پژوهش ۴۸۲ نفر (خانم ۴۹-۱۵ ساله) می‌باشند که در دو گروه (گروه اول مصرف کنندگان قرص پیش‌گیری از بارداری نوع ال.دی و گروه دوم نوع تری فازیک) قرار گرفتند. روش نمونه‌گیری به شیوه خوشه‌ای، تصادفی و مبتنی بر هدف می‌باشد. ابتدا از مراکز بهداشت شهر مشهد ۲۶ مرکز بهداشت به صورت خوشه انتخاب و از هر مرکز ۲۰ خانم مراجعه کننده به مراکز بهداشتی متقاضی قرص با استفاده از جدول اعداد تصادفی انتخاب و یکی از دو نوع قرص تجویز شد. افراد مورد پژوهش برای مدت یک سال ماهانه مورد مطالعه قرار گرفتند. آزمون مجذور کای بین دو نوع قرص پیش‌گیری از بارداری از نظر میزان تداوم مصرف، بروز حاملگی ناخواسته، افزایش فشارخون، لکه‌بینی و مشکلات گوارشی برحسب سن و مدت زمان مصرف تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌دهد، ولی بین بروز ملامسا و آکنه، افزایش وزن و مشکلات عصبی و خلقی و نوع قرص ارتباط معنی‌داری وجود دارد و این مشکلات در مصرف کنندگان قرص ال.دی بیشتر از قرص تری فازیک می‌باشد. بررسی نتایج نشان داد بعد از یک سال پی‌گیری، میزان رضایت‌مندی مصرف کنندگان قرص تری فازیک بیش از قرص ال.دی بوده و عوارض قرص‌های تری فازیک کمتر است. انجام تحقیق بیشتر برای بررسی عوارض دیررس این دو نوع قرص پیش‌گیری از بارداری توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: قرص ال دی؛ تری فازیک؛ عوارض؛ اثربخشی.

* - متخصص بیماریهای زنان و استادیار دانشگاه علوم پزشکی مشهد

* - کارشناس ارشد مامایی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

* - کارشناس ارشد پرستاری و عضو هیأت علمی دانشکده پرستاری و مامایی مشهد

مقدمه

باتوجه به خطرات سوء رشد جمعیت، نخستین گام برای کنترل جمعیت، تنظیم خانواده می‌باشد. در شرایط فعلی کشور ما قرص‌های خوراکی ضد بارداری، یکی از عملی‌ترین و مؤثرترین روش‌های پیش‌گیری از حاملگی است که توسط بسیاری از زوجین انتخاب می‌شود. در دنیای بیش از ۷۰ میلیون زن از قرص ضد بارداری استفاده می‌کنند (۳ و ۴). میزان خطا و باروری در صورت استفاده صحیح از قرص‌های ضد بارداری زیر یک درصد خواهد بود (۶).

مهم‌ترین مسأله‌ای که امروزه مطرح است، تعیین کمترین دوز مؤثر برای جلوگیری از بارداری است که در این راستا، قرص‌های دو و سه مرحله‌ای دارای مقادیر مشابه فیزیولوژیک هورمونی در یک سیکل قاعدگی بوده و مقدار هورمون پروژستین آنها کمتر از قرص‌های ال.دی می‌باشد (۳). هدف از این ترکیبات جدید تغییر سطوح استروئید برای کاستن عوارض متابولیک و کاهش وقوع خون‌ریزی‌ها و آمنوره می‌باشد (۳ و ۶). بر اساس مطالعات قبلی، عوارضی، چون افزایش فشارخون، لکه بینی و... با نوع ال.دی گزارش گردیده است. برخی محققین معتقدند که به دلیل کمتر بودن دوز پروژستین در قرص‌های تری‌فازیک، اثرات متابولیک ناخواسته ناشی از آنها نیز کمتر می‌باشد (۲۱). با توجه به اینکه قرص‌تری‌فازیک در چند سال اخیر وارد بازار دارویی ایران گردیده، به نظر می‌رسد که مقایسه کارآیی و عوارض این دو نوع قرص در یک کارآزمایی بالینی راه‌گشای خوبی جهت ارائه دهندگان خدمات بهداشتی باشد.

روش پژوهش

نوع مطالعه، کارآزمایی بالینی تصادفی می‌باشد و نمونه‌های این پژوهش ۴۸۲ نفر بودند که در دو گروه قرار گرفته و مداخله درمانی وجود داشته است. روش نمونه‌گیری به شیوه خوشه‌ای، تصادفی و مبتنی بر هدف می‌باشد. ابتدا از مراکز بهداشت شهر مشهد، ۲۶ مرکز بهداشت به صورت خوشه انتخاب و در هر مرکز ۲۰ خانم متقاضی قرص (مصرف کنندگان جدید قرص یا حداقل یک سال قرص نخورده باشند) با استفاده از جدول اعداد تصادفی انتخاب و یکی از دو نوع قرص تجویز شد. از مجموع ۲۶ مرکز بهداشت، تعداد ۵۲۰ نفر (خانم ۴۹-۱۵ ساله) برای مدت یک سال ماهانه مورد مطالعه قرار گرفتند.

افراد به طور تصادفی در دو گروه، گروه اول مصرف کنندگان قرص ال.دی و گروه دوم قرص تری‌فازیک تقسیم بندی شدند. اطلاعات اولیه شامل مشخصات فردی، نوع قرص مصرفی، مرکز بهداشتی درمانی در فرم شماره ۱ ثبت گردید و قرص اختصاص یافته تجویز گردید. فرد باید قرص را از روز پنجم سیکل قاعدگی به مدت ۲۱ روز مصرف و پس از ۷ روز بدون قرص، مجدداً قرص بعدی شروع شود؛ و در طی این ۷ روز فرد مورد پژوهش جهت گرفتن قرص بعدی و ارزیابی‌های لازم به مرکز مراجعه نموده و در هر مراجعه، فرم پی‌گیری تکمیل شد. در صورتی که خانمی فشارخون بیشتر از $\frac{140}{90}$ و تست حاملگی مثبت داشته باشد، مصرف قرص قطع می‌شود. افراد مورد مطالعه به مدت ۱۲ ماه پس از شروع ماهی یکبار مراجعه نمودند. به واحد پژوهش توضیحاتی در زمینه چگونگی مصرف صحیح قرص پیش‌گیری از بارداری، تداخلات دارویی و... داده شد و در نهایت فرم نهایی پرسشنامه تکمیل گردید.

یافته‌ها

بررسی یافته‌ها نشان می‌دهد اکثر افراد مصرف کننده قرص ال.دی و تری‌فازیک در سنین ۲۹-۲۰ سالگی هستند (۵۳/۵ درصد و ۵۵/۹ درصد) (جدول ۱) و در هر دو گروه، بیشترین افرادی که از قرص پیشگیری استفاده می‌کنند میزان تحصیلاتشان در سطح ابتدایی می‌باشد. شاخص توده بدنی (BMI) در اکثر افراد دو گروه مصرف کننده قرص ال.دی و تری‌فازیک نرمال بوده و به ترتیب ۶۵/۸ درصد و ۶۱/۴ درصد می‌باشد.

جدول ۱: توزیع فراوانی و نسبی سن افراد مورد پژوهش بر حسب نوع قرص پیشگیری از بارداری

گروه سن (سال)	ال.دی		تری‌فازیک		کل	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
< ۲۰	۳	۱/۳	۱۰	۳/۹	۱۳	۲/۷
۲۰-۲۹	۱۲۲	۵۳/۵	۱۴۲	۵۵/۹	۲۶۴	۵۴/۸
۳۰-۳۹	۸۰	۳۵/۱	۹۴	۳۷	۱۷۴	۳۶/۱
۴۰-۵۰	۲۳	۱۰/۱	۸	۳/۱	۳۱	۶/۴
کل	۲۲۸	۱۰۰	۲۵۴	۱۰۰	۴۸۲	۱۰۰

جدول ۲:

سن	قرص ال.دی		قرص تری‌فازیک		نتیجه آزمون χ^2
	بلی	خیر	بلی	خیر	
< ۲۰	۰(۰)	۳(۱/۴)	۰(۰)	۱۰(۴)	$\chi^2 = ۰.۷۵۴$ $df = ۳$ $P > ۰.۸۶۰$
۲۰-۲۹	۳(۱۸/۸)	۱۱۹(۵۶/۱)	۳(۵۰)	۱۳۹(۵۶)	
۲۰-۳۹	۳(۶۸/۸)	۶۹(۳۲/۵)	۳(۵۰)	۹۱(۳۶/۷)	
۴۰-۵۰	۲(۱۲/۵)	۲۱(۹/۹)	۰(۰)	۸(۳/۲)	
کل	۱۶(۱۰۰)	۲۱۲(۱۰۰)	۶(۱۰۰)	۲۸۴(۱۰۰)	
		$\chi^2 = ۷.۶۸$ $df = ۳$ $P < ۰.۰۲$			

آزمون مجذور کای بین میزان بروز افزایش وزن با مصرف قرص ال.دی بر حسب مدت زمان مصرف ارتباط معنی‌داری را نشان می‌دهد، در حالی که در مصرف کنندگان قرص تری‌فازیک تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد و میزان بروز افزایش وزن در افراد استفاده کننده از قرص ال.دی بر حسب مدت زمان مصرف نسبت به قرص تری‌فازیک بیشتر است.

مطابق جدول شماره (۳) بین میزان بروز مشکلات عصبی و خلقی و نوع قرص پیشگیری از بارداری ارتباط معنی‌داری وجود دارد و در گروه مصرف کننده قرص ال.دی، میزان بروز مشکلات عصبی و خلقی (اضطراب، افسردگی، پرخاشگری) نسبت به گروه تری‌فازیک بیشتر است. همچنین آزمون کندال، بین دو گروه مصرف کننده قرص از نظر عوارضی مانند سردرد، سرگیجه، بی‌حوصلگی، تپش قلب و اولیگومنوره تفاوت معنی‌داری را نشان داد ($P < 0.01$) بروز سرگیجه،

اولیگومنوره و تپش قلب در مصرف کنندگان قرص ال.دی بیشتر است در حالیکه وقوع سردرد و بی‌حوصلگی در افراد مصرف‌کننده قرص‌تری فزایک بیشتر است.

جدول ۳: توزیع فراوانی مطلق و نسبی بروز مشکلات عصبی و خلقی افراد مورد پژوهش بر حسب نوع قرص پیشگیری از بارداری

نتیجه آزمون X^2	نتیجه P	کل	تری فزایک	ال . دی	گروه
					عارضه
sig	./۰۰۰	۶۲(۱۱/۹)	۱۴(۵/۵)	۴۸(۲۱/۱)	پرخاشگری
sig	./۰۰۰۲	۵۶(۱۰/۶)	۱۶(۶/۳)	۴۰(۱۷/۵)	اضطراب
sig	./۰۰۲	۴۱(۸۰/۵)	۱۴(۵/۵)	۲۷(۱۱/۸)	افسردگی

بحث

بررسی یافته‌ها نشان داد اکثر افراد مورد مطالعه (۵۳/۵ درصد و ۵۵/۹ درصد) در سنین ۲۹-۲۰ سالگی می‌باشند (۱۵).

مطالعه محمدزاده (۷۱-۱۳۶۸) نیز بیانگر آن بود که میانگین سنی افراد مصرف‌کننده قرص پیش‌گیری از بارداری ۲۸/۳۳ سال بود. نتایج مطالعه نشان داد بین میزان تداوم مصرف قرص، بروز حاملگی ناخواسته، افزایش فشارخون و مشکلات گوارشی در دو گروه بر حسب سن و مدت زمان مصرف قرص، ارتباط معنی‌داری وجود ندارد. سولاک و همکاران (۱۹۹۹) نیز نتیجه گرفتند که بین میزان تداوم مصرف و نوع قرص (منوفازیک نوراتیندرون و تری‌فازیک نورژستیمات) تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (۲۱). همچنین در تحقیق استیفن و همکاران (۱۹۹۴) در دو گروه مصرف‌کننده قرص پیش‌گیری از بارداری (منوفازیک و تری‌فازیک) از نظر حاملگی ناخواسته، تفاوت معناداری مشاهده نشد و میزان حاملگی ناخواسته در پایان سال اول کمتر از ۰/۲ درصد بود (۲۰). نتایج مطالعه کامپاراتو (۱۹۹۸) نیز بین افزایش فشارخون و نوع قرص پیش‌گیری از بارداری (منوفازیک و تری‌فازیک) بر حسب سن و مدت زمان مصرف در دو گروه، تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (۹). نتایج مطالعه بیانگر آن است که بین میزان بروز لکه‌بینی در دو گروه بر حسب سن و مدت زمان مصرف در دو گروه تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (۹). نتایج مطالعه بیانگر آن است که بین میزان بروز لکه‌بینی در دو گروه بر حسب سن و مدت زمان مصرف قرص ارتباط معنی‌داری وجود ندارد در حالی که نتایج تحقیق استیفن (۱۹۹۴) نشان داد میزان بروز لکه‌بینی در گروه منوفازیک بیشتر از گروه تری‌فازیک بود ($P < 0.001$) (۲۰).

در این پژوهش، بین میزان بروز ملاسما و آکنه با مصرف قرص ال.دی بر حسب سن ارتباط معنی‌داری وجود دارد ($P = 0.02$)، در حالی که در مصرف کنندگان قرص تری‌فازیک ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد و میزان بروز ملاسما و آکنه در گروه استفاده‌کننده از قرص ال.دی بر حسب سن نسبت به قرص تری‌فازیک، بیشتر می‌باشد. در این زمینه، سازمان امور دارویی و غذایی (F. D. A) اظهار می‌دارد قرص پیش‌گیری از بارداری نوع تری‌فازیک محتوی ۳۵ میکروگرم اتینیل استرادیول و نورژستیمات درمان مناسبی برای آکنه می‌باشد (۱۱).

یافته‌های این پژوهش بین افزایش وزن افراد مورد پژوهش بر حسب سن، تفاوت آماری معنی‌داری را نشان نمی‌دهد ولی بین میزان بروز افزایش وزن با مصرف قرص ال.دی بر حسب مدت زمان مصرف قرص ارتباط معنی‌داری مشاهده می‌شود؛ افزایش وزن افراد مورد پژوهش نیز بر حسب سن تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده می‌شود؛ افزایش وزن افراد مورد پژوهش نیز بر حسب سن تفاوت آماری معنی‌داری را نشان نمی‌دهد ولی بین میزان بروز افزایش وزن با مصرف قرص ال.دی بر حسب مدت زمان مصرف قرص، ارتباط معنی‌داری مشاهده می‌شود که افزایش وزن در مصرف کنندگان قرص ال.دی بر حسب مدت زمان مصرف نسبت به قرص تری‌فازیک بیشتر است ($P=0.008$). در حالی که مطالعه استیفن و همکاران (۱۹۹۴) بین افزایش وزن افراد مورد پژوهش و نوع قرص جلوگیری از بارداری (منوفازیک و تری‌فازیک) ارتباط معنی‌داری را نشان نداد (۲۰).

در این مطالعه، بین بروز مشکلات عصبی و خلقی و نوع قرص پیشگیری از بارداری، ارتباط معنی‌داری وجود دارد ($P<0.002$) و در گروه مصرف کننده قرص ال.دی، میزان بروز مشکلات عصبی و خلقی (اضطراب، افسردگی و پرخاشگری) نسبت به گروه تری‌فازیک بیشتر است. نتایج تحقیق روزنبرگ و همکاران (۱۹۹۵) نیز نشان داد یکی از عواملی که سبب قطع زودرس قرص‌های ضد بارداری شد تغییرات خلق و خو (افزایش اضطراب و پرخاشگری) بود (۱۵).

نتایج تحقیق نشان داد بعد از پایان ۱۲ سیکل قاعدگی میزان رضایت‌مندی گروه دوم (تری‌فازیک) از مصرف قرص بیشتر از گروه اول (منوفازیک) بود. مطالعه سولاک و همکاران (۱۹۹۱) نیز نشان داد میزان رضایت‌مندی گروه مصرف کننده قرص تری‌فازیک بعد از پایان ۶ سیکل بیشتر از گروه منوفازیک بود ($P<0.001$) (۲۱) همچنین، دو گروه از نظر عوارضی مانند سردرد، سرگیجه، بی‌حوصلگی، تپش قلب و اولیگومنوره و تپش قلب و اولیگومنوره تفاوت معنی‌داری را نشان دادند که بروز سرگیجه، اولیگومنوره و تپش قلب در مصرف کنندگان قرص ال.دی بیشتر بود. در حالی که متغیرهایی مانند سردرد و بی‌حوصلگی در افراد مصرف کننده قرص تری‌فازیک بیشتر مشاهده شد. تحقیق گارنرو و همکاران (۱۹۹۸) نشان داد در مدت ۱۸ ماه پی‌گیری، افرادی که قرص منوفازیک مصرف نمودند ۸/۵ درصد آنها دچار سردرد شدند.

با توجه به اهمیت تعیین کمترین دوز مؤثر برای پیشگیری از بارداری و اینکه قرص‌های تی‌فازیک دارای مقادیر هورمون پروژستین کمتر از قرص‌های ال.دی می‌باشند و طبق نتایج کسب شده در این مطالعه، عوارضی مانند ملامسا و آکنه، افزایش وزن و مشکلات عصبی و خلقی در مصرف کنندگان قرص ال.دی بیشتر بوده و میزان رضایت‌مندی مصرف کنندگان قرص تری‌فازیک بیشتر از قرص منوفازیک می‌باشد. لذا جهت بررسی اثرات متابولیک قرص تری‌فازیک، نیاز به مطالعات بیشتری است تا در صورت تأیید، قرص‌های تری‌فازیک به میزان بیشتری در دسترس مصرف کنندگان قرص‌های پیشگیری از بارداری قرار گیرد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد جهت تأمین هزینه طرح و مسئولین توزیع قرص مراکز بهداشت شهر مشهد قدردانی می‌شود.

Abstract

A Comparison of the Effectiveness and Early Complications of Low Dose (LD) and Triphasic Oral Contraceptives in Mashad Health Centers in Mashad (2000-2002)

Over 70 million women use oral contraceptives. Previous studies have reported hyper tension and break through bleeding as complications of oral contraceptive (Oc) LD. Some investigators believe that triphasic formulations are associated with minimal effects on metabolic parameters. This study is meant to present an objective comparison of the two. This randomized clinical trial was prospectively conducted involving 482 women (5-49 years old). They were purposely selected through cluster sampling and divided in to two groups and studied for 12 months. The first group was given OC LD and the second group triphasic. The obtained data were put into statistical analysis. No significant difference was observed between the two groups in unintended pregnancy, spotting, hyper tension and gastrointestinal complications; however, a significant difference existed in acne ($p=0.02$), weight gain ($P=0.008$) and mood complications ($p=0.000$) between the two groups. Finally, it was concluded that. The ratio of satisfaction among the triphasic group was greater than those who used monophasic LD; also, triphasic formulation had minimal complications.

Key Words: Oral Contraceptive LD; Triphasic; Complication; Effectiveness.

منابع

- ۱ - اس. برگ، جانانان. بیماریهای زنان نوک. ترجمه وحید دستجردی، مرضیه و گروه مترجمین. جلد اول. تهران، انتشارات اشتیاق، ۱۳۷۵، ص ۲۳۸.
- ۲ - خوشبین، سهیلا. بخشنامه‌ها و دستورالعملها. فصلنامه بهورز. دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی خراسان، مرکز بهداشت استان، سال دوازدهم، شماره ۱، ۱۳۸۰، ص ۲۶.
- ۳- ریان، کنت جی و همکاران. اصول بیماریها و بهداشت زنان کیسترن. ترجمه قاضی جهانی، بهرام. ویراست هفتم. تهران، انتشارات اندیشه روشن، ۱۳۷۹، ص ۳۵۴-۳۴۶.
- ۴- شریفیان، جمیله. بررسی دانش، نگرش و عملکرد کارکنان مراکز بهداشت شهر مشهد در مورد قرص‌های پیشگیری از بارداری. پایان نامه کارشناسی ارشد مامایی گرایش بهداشت مادر و کودک. دانشگاه علوم پزشکی مشهد، تیرماه ۱۳۷۶.

- ۵- محمدزاده، زهرا. بررسی کارایی مصرف قرص‌های پیشگیری از بارداری خوراکی در مراجعین خانه‌های بهداشت شبکه بهداشت و درمان شهرضا. پژوهشنامه، شماره سوم ۷۱-۱۳۶۸، ص ۳۲-۳۵.
- ۶- مک دانلد، کانینگهام و همکاران. بارداری و زایمان ویلیامز. ترجمه گروه مترجمین. ویرایش و نظارت وحید دستجردی، مرضیه، منصور اقصی، ملک جلد سوم، ویرایش بیستم. تهران، انتشارات اشتیاق ۱۳۷۶، ص ۴۰۴-۳۸۷.
- 7- Bruni V, et al. A comparison of cycle control and effect on well-being of monophasic gestodene - triphasic gestodene and monophasic desogestrel - containing oral contraceptives. Gestodene study group. Gynecol-Endocrinol . 2000 ; 14 (2) : 90-8 .
- 8- Castelo - Branco - C. et al . "Effects on bone mass of two oral contraceptives containing ethinyestradiol and cyproterone acetate or desogestrel : results of a 2- year follow - up " . Eur j contracept reprod health care.1998, 3 (2) , 79-84.
- 9- Comparato MR. etal . Contraceptive efficacy and acceptability of a monophasic oral contraceptive containing 30 microg ethinylestradiol and 150 microg desogestrel in latin - American women. Adv contracept 1998 , 14(1) : 15-26 .
- 10 - Garnero - P. etal . An open label , multicenter , non comparative safety and efficacy study of mircette , a low dose estrogen - progestin oral contraceptive. Am j obstet gynecol. 1998 ; 179(1) : 52-8 .
- 11- Kaunitz AM. "Oral contraceptive health benefits; Perception versus reality " . Contraception 1999 ; 59 (1 supp 1) ; 29s - 33s .
- 12- Malcolm symonds, E. etal . "Contraception and sterilization". Essential obstet and Gynecol. 4th ed . Churcill livingstone 1998 ; 208.
- 13- Rimpela , A. etal "Use of oral contraceptives by adolescents and consequences in finland " 1981 - 91 . B M J 305 (31) : 1992 , 1053-92.
- 14- Ronald , T. etal . "Lipid and carbohydrate effects of a new triphasic oral contraceptive containing norgestimate " . Acta obstet Gynecol Scand. 71 (156) ; 5 - 89 , 1992.
- 15- Rosenberg etal . Use and misuse of oral contraceptive risk indicators for poor pill taking and discontinuation. Contraception; 51 (5), 1995.
- 16- Sandor , A. "Contraceptive services for the post partum and post abortion woman " in Sciarra john-g. Sciarra gynecology and obsterics. Philadelphia. J. B. Lippincot . 5(15) , 1995.
- 17- Speroff, L. etal . Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 6 th ed. Lippincott Williams & Wilkins 1999: 867 - 934.
- 18- Stabile, Isable etal. "Hormonal contraception". Clinical obstet and Gynecol . 7thed . Springer 2000: 196-197.
- 19- Stan williams R. etal " Benefits and risks of oral contraceptive use " . Postgraduate Medicine. 92 (7), 1999 ; 35-37.
- 20- Stephen corson, MD . "Efficacy and safety of a monophasic and a triphasic oral contraceptive contraceptive containing norgestimate". Am j obstet gynecol 170(5) . 1994 ; 1556 - 1561.
- 21- Sulak, P. etal "Clinical comparison of triphasic norgestimate / 35 micrograms ethinyl estradiol cycle control, lipid effects, and user satisfaction " . Contraception 59 (3) 1999; 161 - 6.

22 - World health organization . Scientific group. Oral contraceptives and neoplasia. Who Distribution sales. Ch- 1211 Geneva 27. switzerland 1997, P. 6.