

مقایسه تاثیر قرص های جلوگیری از بارداری کم دوز به روش استفاده خوراکی و واژینال در کنترل خونریزی رحمی ناشی از نقص عملکردی

دکتر فریبا عباسی*، دکتر فردوس محرابیان**

*متخصص زنان و زایمان- دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، **استادیار گروه زنان- دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

تاریخ دریافت: ۸۷/۳/۲۸ تاریخ تایید: ۸۷/۱۲/۴

چکیده:

زمینه و هدف: قرص های جلوگیری از بارداری که عموماً به صورت خوراکی مصرف می شوند عوارض جانبی همچون ایجاد حالت تهوع و استفراغ و افزایش فشار خون دارند. مصرف واژینال این قرص ها باعث کاهش این عوارض می شود. مطالعه حاضر با هدف بررسی مقایسه ای اثر قرص های ضدبارداری با دوز کم (L.D. Contraceptive) در مصرف واژینال و خوراکی در کنترل خونریزی های رحمی ناشی از نقص عملکردی (DUB) انجام شده است.

روش بررسی: در این مطالعه کارآزمایی بالینی ۱۰۰ نفر از زنانی که به علت خونریزی های رحمی ناشی از نقص عملکردی به درمانگاه های بیمارستان های شهید بهشتی و الزهرا^(س) اصفهان مراجعه کرده بودند به روش در دسترس انتخاب و به صورت تصادفی در دو گروه درمان با قرص های ضد بارداری با دوز کم از طریق خوراکی و واژینال تقسیم شدند. برای افراد هر دو گروه در ابتدا و انتهای مطالعه مقدار خونریزی و طول مدت خونریزی بر اساس چارت Pictorial bleeding assessment اندازه گیری و عوارض جانبی دارو در انتهای مطالعه در هر دو گروه بررسی و با یکدیگر مقایسه شد. داده ها با استفاده از آزمون آماری کای دو تجزیه و تحلیل گردید.

یافته ها: نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که هر دو روش خوراکی و واژینال به طور موثری باعث کاهش مدت زمان و مقدار خونریزی حاصل از نقص عملکردی پس از سه دوره درمانی می شوند، که کاهش مدت زمان خونریزی در روش واژینال به نحو معنی داری از روش خوراکی بیشتر است ($P < 0/05$). تهوع و استفراغ در گروه خوراکی بسیار بیشتر از گروه مصرف واژینال بود ($P < 0/05$). ولی در گروهی که مصرف واژینال داشتند عارضه عفونت ولوواژینیت (Vulvo Vaginitis) به نحو معنی داری بیش از گروه خوراکی بود ($P < 0/05$). نتیجه گیری: با توجه به مطالعه حاضر، تجویز واژینال کنتراسپتیو با رعایت موارد بهداشتی در درمان خونریزی رحمی ناشی از نقص عملکردی (DUB) نتایج بهتری نسبت به روش مصرف خوراکی دارد.

واژه های کلیدی: خونریزی رحمی، قرص های ضد بارداری، واژینال، نقص عملکردی.

مقدمه:

برگشت پذیر بوده و فواید بسیاری غیر از موارد پیشگیری از بارداری دارد که بعضی از آنها تا سالها پس از مصرف ادامه می یابد (۳،۲).
عوارض جانبی ناشی از مصرف این قرص ها عبارتند از اختلالات قاعدگی، افزایش وزن، تهوع، تغییر در رفتار جنسی، افزایش فشار خون، حساسیت (درد) پستان ها، تغییر ترشحات مخاطی واژن، سر گیجه، سردرد، آکنه و برخی تغییرات خلقی می باشد (۷-۴).

قرص های ضد بارداری خوراکی (OCP)، گروه دارویی هستند که از سال ۱۹۶۰ تا به حال بیشترین مطالعات بر روی آنها متمرکز است (۱). این قرص ها روزانه توسط ۵۰ میلیون خانم در سطح جهان مصرف می شوند. بیشتر این افراد در معرض عوارض جدی قرار ندارند. قرص های ضد بارداری خوراکی در پیشگیری از حاملگی ناخواسته بسیار موثر بوده و میزان تاثیر آن کمتر از ۲ درصد در سال است. اثرات آن

مورد جذب واژینال استروئیدها، با هماهنگی سازمان بهداشت جهانی انجام شد و جذب ترکیبات مختلف پروژسترون و نیز ترکیبی از استروژن و پروژسترون مورد مطالعه و بررسی قرار گرفت (۱۰،۹). بدین ترتیب، جذب استروئیدهای ضد بارداری از طریق واژن به سیستم گردش خون اثبات شد، به طوری که استروئیدها می توانند از طریق اپیتلیوم واژن جذب گردش خون سیستمیک شده و به اندام هدف برسند. Coutinho اولین محقق بود که تجویز واژینال قرص های ضد بارداری را پیشنهاد کرد. او در اولین تحقیق از قرص حاوی ۵۰۰ میکروگرم لونورجسترل و ۵۰ میکروگرم اتینیل استرادیول استفاده کرد و ثابت کرد که اگر در هر سیکل به مدت ۲۱ روز و روزانه یک قرص در واژن قرار گیرد تخمک گذاری مهار می شود. سپس از قرص های با ترکیبات دیگر قرص های ضد بارداری استفاده کرد و در همه موارد موثر بودن این ترکیبات را در مهار تخمک گذاری ثابت کرد (۱۱).

خونریزی رحمی ناشی از اختلال عملکرد به صورت تظاهرات خونریزی دهنده سیکل های فاقد تخمک گذاری در غیاب هر گونه عامل پاتولوژیک بیماری تعریف می شود و معمولاً در زنان در اواخر دهه چهارم و پنجم و یا نوجوانان به علت عدم بلوغ محور هیپوتالاموس، هیپوفیز تخمدان دیده می شود (۱۳،۱۲).

یکی از روش های موثر در درمان این خونریزی های طولانی و فراوان، استفاده از قرص های جلوگیری از حاملگی است که علاوه بر کنترل بیماری از احتمال حاملگی در این افراد که گاه دارای سیکل های دارای تخمک گذاری هستند می کاهد. علی رغم تاثیر مناسب این قرص ها در درمان این بیماری به علت عوارض این قرص ها همچون تهوع و استفراغ و سردرد و تغییرات خلقی مصرف و پذیرش این قرص ها کاهش یافته است. و خطر افزایش فشار خون و حوادث ترومبوآمبولیک که خصوصاً در زنان با سنین بالا بیشتر است مصرف این قرص ها را به صورت خوراکی کم کرده است. از آنجایی که در تجویز واژینال استروئیدها،

در مصرف خوراکی ابتدا دارو از سیستم گوارشی جذب می شود و سپس از طریق ورید باب به کبد منتقل گردیده و از آنجا وارد جریان خون سیستمیک می شود. عبور و جذب دارو در دستگاه گوارش در بعضی افراد عوارضی را مثل تهوع، استفراغ، اسهال و گاستریت ایجاد می کند. به هنگام انتقال دارو از کبد به سیستم گردش خون، آزاد شدن ناگهانی مقادیر زیادی استروئید موجب بروز سرگیجه می گردد. تجویز واژینال استروئیدهای ضد بارداری موجب کاهش عوارض جانبی فوق می گردد. در این روش استروئیدهای ضد بارداری به تدریج از مخاط واژن جذب و مستقیماً وارد جریان خون می گردد در نتیجه عوارض گوارش و سیستمیک کمتر از مواقع مصرف خوراکی بروز می کند. همچنین در کسانی که به علت نئوپلازی شیمی درمانی شده و دچار عارضه جدی ناشی از شیمی درمانی یعنی سرکوب مغز استخوان می شوند جهت کاهش حجم خون قاعدگی، قابل پیش بینی ساختن آن و در مواقع ضروری قطع قاعدگی لازم است این دارو ها به روش غیر خوراکی تجویز شود. در تجویز واژینال همان قرصی که جهت مصرف خوراکی تهیه شده به صورت واژینال تجویز می گردد. به مدت ۲۱ روز روزانه یک قرص با دست، عمیقاً در واژن نهاده می شود و بعد از گذشت ۲-۱ ساعت قرص حل و جذب می گردد (۸،۴).

جذب دارو از طریق مخاط واژن سالهاست که مشخص شده است. در سال ۱۹۱۸ اولین مقاله در ارتباط با جذب داروها و سموم از طریق واژن توسط Macht ارائه شد. بعد از آن مطالعاتی در ارتباط با جذب پنی سیلین و سایر آنتی بیوتیک ها از طریق واژن انجام شد و مشخص شد که آنتی بیوتیک ها می توانند از طریق دیواره واژن جذب سیستم گردش خون شده و به سطح درمانی برسند. در سال ۱۹۷۰، Mishell نشان داد که مدروکسی پروژسترون استات داده شده از طریق واژن می تواند به همان میزان مؤثر باشد که از طریق تزریق عضلانی مؤثر است. از آن زمان مطالعاتی در

روزه قرص بارداری با دوز کم از طریق خوراکی و در گروه دوم همین دارو از طریق واژینال تجویز گردید. در طی دوران درمان در صورت بروز مشکل بیماران ویزیت می شدند در غیر این صورت ویزیت دوم بیماران پس از پایان دوره سوم بود. در صورتی که در این بیماران در طی مطالعه خونریزی حاد و شدید رخ می داد ابتدا با استروژن و پروژستین تزریقی درمان آغاز می شد و سپس درمان نگهدارنده با استفاده از قرص بارداری با دوز کم به صورت خوراکی یا واژینال ادامه می یافت.

در این مطالعه میزان خونریزی با استفاده از چارت Pictorial bleeding assessment اندازه گیری می شد (۱۶). هر یک از بیماران این چارت را در ابتدای مطالعه با راهنمایی محقق بر اساس تعداد پد مصرفی تکمیل می کردند و مقدار خونریزی بر اساس تعداد پد مصرفی محاسبه می گردید. پس از پایان مطالعه مجدداً از بیماران خواسته می شد تا چارت فوق را تکمیل کنند و مقدار خونریزی را مشخص کنند. علاوه بر این در ابتدا و انتهای مطالعه زمان خونریزی ثبت گردید. در کنار چارت فوق پرسشنامه ای در اختیار بیماران قرار گرفت که در آن در مورد عوارض مصرف دارو که شامل عوارض گوارشی، پوستی، خلقی، سردرد، فشار خون، لکه بینی بین دوره و عفونت واژن و همچنین افزایش فشار خون بود ثبت گردید. داده های به دست آمده با استفاده از آزمون آماری کای دو تجزیه و تحلیل گردید.

یافته ها:

میانگین سنی زنان در گروهی که قرص ضد بارداری کم دوز را به صورت واژینال مصرف می کردند $43/2 \pm 8/4$ سال و در گروهی که به صورت خوراکی مصرف می کردند $40/28 \pm 7/08$ بود ($P > 0/05$).

برای اندازه گیری میانگین مقدار خونریزی از شمارش پد استفاده شد در گروه مصرف واژینال قبل از

مسیر گوارشی حذف و دارو مستقیماً جذب سیستم گردش خون می شود عوارضی مثل تهوع و استفراغ، گاستریت و اسهال که ناشی از جذب گوارشی هستند حذف و یا کمتر از زمانی است که قرص به صورت خوراکی مصرف می شود (۱۴). در افرادی که دچار مشکلات گوارشی و هضم و جذب هستند استفاده از قرص های ضد بارداری خوراکی احتمالاً باعث تشدید این مشکلات شده و احتمال جذب ناکافی وجود دارد، لذا استفاده واژینال باعث رفع این مشکلات خواهد شد (۱۴، ۱۵).

هدف از انجام این مطالعه مقایسه اثر قرص ضد بارداری کم دوز در روش مصرف خوراکی و واژینال در کاهش و بهبود خونریزی رحمی ناشی از اختلالات عملکرد تخمدانی بود تا در صورت تاثیر معادل روش واژینال این روش به عنوان آلترناتیو روش خوراکی مطرح شود.

روش بررسی:

مطالعه حاضر به صورت بالینی و آینده نگر پس از تایید در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در مدت یک سال بر روی دو گروه از زنانی که به علت خونریزی واژینال با علت نامشخص به مراکز درمانی بهشتی و الزهرا^(س) اصفهان مراجعه کرده بودند انجام شد.

این بیماران که تمامی متاهل بودند ابتدا تحت معاینه لگنی قرار گرفتند. در صورت نرمال بودن معاینه از تمامی بیماران سونوگرافی بعد از خونریزی به عمل آمد و تنها بیمارانی که ضخامت آندومتر در سونوگرافی کمتر از ۵ میلی متر، تست پاپ اسمیر طبیعی، تست حاملگی منفی (β -HCG)، عدم کنترا اندیکاسیون مطلق جهت مصرف قرص و عدم وجود خونریزی حاد داشتند در این مطالعه وارد شدند.

پس از بررسی بیماران از لحاظ موارد فوق افراد واجد شرایط (۱۰۰ نفر) به صورت تصادفی در دو گروه تقسیم بندی شدند در یک گروه در طی ۳ دوره ۲۱

شروع مطالعه میانگین مصرف پد، $19/8 \pm 4/2$ و در گروه مصرف خوراکی $18/8 \pm 4/6$ بود ($P > 0/05$). پس از پایان مطالعه در گروه مصرف واژینال این مقدار به $12/9 \pm 4/5$ و در گروه خوراکی به $12/1 \pm 2/6$ کاهش پیدا کرد که اختلاف معنی داری میان دو گروه وجود نداشت ($P > 0/05$) هر چند در هر دو گروه این کاهش نسبت به قبل از مطالعه معنی دار بود ($P < 0/05$). میانگین مدت زمان خونریزی در گروه مصرف واژینال قبل از شروع مطالعه $9/7 \pm 1/9$ روز و در گروه مصرف خوراکی $9/6 \pm 1/9$ روز بود ($P > 0/05$). پس از پایان مطالعه این مدت در گروه مصرف خوراکی به $7/6 \pm 2/1$ روز و در گروه مصرف واژینال به $6/72 \pm 1/2$ روز کاهش پیدا کرد، طول مدت خونریزی در گروه واژینال به نحو معنی داری کمتر از گروه خوراکی شده بود ($P < 0/05$).

از میان ۱۰۰ بیمار مورد بررسی در این مطالعه ۸ نفر دچار عوارض گوارشی همچون تهوع و استفراغ شدند که از میان این افراد ۷ نفر در گروه مصرف خوراکی و ۱ نفر در گروه مصرف واژینال قرار داشت ($P < 0/05$).

عارضه پوستی تنها در یک نفر از بیماران که در گروه مصرف خوراکی قرار داشت به صورت افزایش مقدار آکنه گزارش گردید. سایر بیماران شکایتی از عوارض پوستی نداشتند. سر درد در ۷ نفر از بیماران گزارش شد که در این میان یک نفر در گروه مصرف واژینال و ۶ نفر در گروه مصرف خوراکی قرار داشتند. علی رغم مقدار بیشتر بیماران مبتلا به سر درد در گروه خوراکی این اختلاف در بین دو گروه معنی دار نبود ($P > 0/05$).

از میان ۱۰۰ بیمار مورد بررسی ۷ نفر از آنها تغییرات خلقی از قبیل افسردگی، تحریک پذیری، را گزارش دادند که هر هفت نفر در گروه مصرف خوراکی قرار داشتند. عارضه لکه بینی (Spotting) در ۱۴ نفر از بیماران گزارش گردید که ۴ نفر آنها در گروه مصرف واژینال، ۱۰ نفر در گروه مصرف خوراکی قرار

داشتند. هر چند تعداد موارد لکه بینی در گروه خوراکی بیشتر از گروه واژینال بود. اما این اختلاف معنی دار نبود ($P < 0/05$). اغلب موارد لکه بینی در گروه واژینال در اواسط دوره بود (۳ مورد). در حالی که در گروه خوراکی اغلب موارد در دو یا سه روز مانده به آغاز قاعدگی و خونریزی ماهیانه بیماران لکه بینی داشتند.

عارضه عفونت ولوواژینت در بین بیماران که در صورت بروز خارش، سوزش و ترشح مورد توجه قرار می گرفت، در ۱۸ نفر از بیماران گزارش گردید که ۱۳ نفر از آنها در گروه مصرف واژینال و ۵ نفر در گروه مصرف خوراکی دارو قرار داشتند ($P < 0/05$).

سه مورد از بیماران در پرسشنامه افزایش فشار خون را ذکر کرده بودند که یک نفر در گروه مصرف واژینال و دو نفر در گروه خوراکی قرار داشتند که با توجه به عدم اندازه گیری فشار خون اولیه بیماران در این مطالعه این موارد مورد توجه قرار ننگرفت.

بحث:

نتایج حاصله در این مطالعه نشان داد که هر دو روش به طور یکسانی باعث کاهش مقدار خونریزی در میان بیماران می شوند. به طور کلی مصرف قرص های جلوگیری از بارداری از دفع خون قاعدگی می کاهد و دفع هموگلوبین را به نصف کاهش می دهد (۹)، این اثر و کاهش خونریزی در مطالعه حاضر نیز قابل توجهی است.

در این مطالعه مدت زمان خونریزی در روش واژینال به نحو معنی داری از روش خوراکی کمتر بود که این می تواند به علت افزایش تدریجی سطح هورمون در خون و رسیدن آن به یک سطح ثابت خونی باشد به این ترتیب که جذب کندتر دارو از طریق واژن در نهایت منجر به رسیدن سطح خونی پروژسترون به غلظتی ثابت می شود که این امر باعث پایداری بهتر آندومتر و در نهایت خونریزی کمتری می شود (۱۷).

نتایج حاصل از این مطالعه نشان می دهد که عوارض گوارشی داروهای جلوگیری از بارداری با دوز کم در

واژینال مصرف می کردند. (۷۲/۲٪) از بیماران مبتلا به ولوواژینیت در گروه مصرف واژینال قرار داشتند) این مساله می تواند ناشی از عدم رعایت صحیح بهداشت توسط این افراد در حین جایگذاری قرص های واژینال باشد که برای بر طرف کردن این اشکال نیازمند آموزش صحیح بیماران هستیم. نتایج مشابهی نیز در مطالعات دیگر بدست آمده است (۲۳)، این نتایج لزوم بررسی اثر مصرف واژینال بر فلور واژن را خاطر نشان می کند و لازم است بررسی شود که آیا مصرف قرص های ضد بارداری با دوز کم به طریق واژینال باعث بر هم خوردن فلور طبیعی واژن و در نتیجه مستعد شدن بیماران نسبت به ابتلا به ولوواژینیت می شود یا خیر؟

نتیجه گیری:

به طور کلی نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که مصرف واژینال همانند مصرف خوراکی آن باعث کنترل مقدار و به طور موثرتر موجب کاهش مدت زمان خونریزی می شود و عوارض جانبی آن که اغلب باعث عدم پذیرش قرص های ضد بارداری با دوز کم خوراکی به عنوان یک درمان طولانی مدت می شود در روش واژینال بسیار کم است. پیشنهاد می شود اثر کنتراسپتیو واژینال بر روی فلور واژن و همچنین اثر موضعی آن در کنترل DUB توسط محققین دیگر مطالعه شود.

تشکر و قدردانی:

بر خود لازم می دانیم که از کلیه اساتید گروه زنان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و پرسنل محترم درمانگاه های زنان و زایمان بیمارستان های الزهرا و شهید بهشتی که ما را در این مطالعه یاری و کمک نمودند کمال تشکر و قدردانی را نماییم.

مصرف واژینال به نحو قابل ملاحظه ای کمتر از روش خوراکی است که این به علت عدم تماس مستقیم دارو با جدار دستگاه گوارش و همچنین حذف اثر عبور اول کبدی است که نتایج حاصل از این مطالعه در زمینه عوارض گوارشی مشابه دیگر مطالعات است (۸، ۱۷، ۱۸). عوارض خلقی ناشی از مصرف این داروها در این مطالعه تنها در میان مصرف کنندگان خوراکی دارو مشاهده گردید که در حدود ۱۴ درصد از بیماران را در بر می گرفت در حالی که مطالعات نشان داده است که اختلالات خلقی ناشی از مصرف این قرص ها معمولاً در ۷ درصد از بیماران دیده می شود (۸)، این افزایش دو برابری در بروز اختلالات خلقی می تواند ناشی از عدم آشنایی بیماران با تعریف و ارزیابی این نوع اختلالات باشد. با این وجود لازم به ذکر است که اختلالات خلقی در هیچ یک از بیمارانی که دارو را به صورت واژینال مصرف می کردند مشاهده نگردید که این خود نکته ای مثبت و قابل توجه در مصرف واژینال است.

نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که موارد لکه بینی در مصرف کنندگان واژینال از مصرف کنندگان خوراکی کمتر است هر چند این اختلاف معنی دار نیست. نتایج حاصله در مطالعات دیگر نیز تایید شده است (۲۲-۲۰). در این مطالعات نیز بیشترین میزان لکه بینی در روش مصرف خوراکی مشاهده شد. لازم به ذکر است که در مطالعه حاضر متوجه شدیم که اغلب موارد لکه بینی در گروه مصرف واژینال در وسط دوره رخ داده است (از ۴ مورد ۳ مورد آن در وسط بوده است) در حالی که موارد لکه بینی در مصرف خوراکی در فاصله ۳ الی ۱ روز مانده به شروع قاعدگی بوده است.

یافته قابل ملاحظه ای که در این مطالعه به دست آمد شیوع فراوان موارد ولوواژینیت در میان بیمارانی بود که قرص های ضد بارداری با دوز کم را به روش

منابع:

1. Park S. Textbook of preventive and social medicine. Translated to Persian by: Shojayee H, Malekafzali H. 4th ed. Tehran: Samat Pub; 1998. p: 180-3.
2. Niromanesh Sh, Lamiyian M. [Effective route in contraception O.C.P. Tehran: Arjmand Pub. 1997. p: 24-39.]Persian
3. Family Health Faculty (IR). [Guide line of fecundity health. Tehran: Health Ministry of Iran. 1997; p: 49.]Persian
4. Mahdavian F. [Study of effective mechanism of contraception in O.C.P. Tehran: Modares University Pub; 1997. p: 114-17.]Persian
5. Bashardost N, Fadayee S, Bahadoran P. [Factors influencing selection of a contraceptive. J Isfahan Univ Med Sci. 1998; 3(1): 16-20.]Persian
6. Labbaf R, Sadri GH, Mehdizadeh M. [A Study on birth and death rates and the extent of use of contraceptive methods in Isfahan province. J Isfahan Univ Med Sci. 1998; 3(1): 52-5.]Persian
7. Kaplan Harold I. Pocket handbook of clinical psychiatry. Translated to Persian by: Samie M, Rafiye H. Tehran: Modarres University Pub; 1994. p: 32-8.
8. Ziaei S, Rajaei L, Faghihzadeh S, Lamiyian M. Comparative study and evaluation of side effects of low-dose contraceptive pills administered by the oral and vaginal route. J Contraception. 2002 May; 65(5): 329-31.
9. Speeroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical gynecologic and infertility. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1994. p: 715-48.
10. Breek JS, Adashi EY, Hillard PA. Stubble family planning. In: Jonathans B. Berek and Novak's gynecology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p: 242-53.
11. Spinillo A, Capuzzo E, Nicola S, Baltaro F, Ferrari A, Monaco A. The impact of oral contraception on vulvovaginal candidiasis. J Contraception. 1995 May; 51(5): 293-7.
12. Pul J, Hillard A. Benign disease of the female reproduction tract. In: Jonathans B. Berek and Novak's Gynecology. Philadelphia: Lippincott Williams & Walkins; 2002. p: 362.
13. Speeroff l, Fritz MA. Dysfunctional uterine bleeding. In: Speeroff L, Glass RH. Clinical gynecology and infertility. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p: 551-3.
14. Norman TR, Morse CA, Dennerstein L. Comparative bioavailability of orally and vaginally administered progesterone. J Fertil Steril. 1991 Dec; 56(6): 1034-9.
15. Coutinho EM, Coutinho EJ, Gonçalves MT, Barbosa IC. Ovulation suppression in women following vaginal administration of oral contraceptive tablets. J Fertil Steril. 1982 Sep; 38(3): 380-1.
16. Hussain A, Ahsan F. The vagina as a route for systemic drug delivery. J Control Release. 2005 Mar; 103(2): 301-13.
17. Alvarez F, Faundes A, Johansson E, Coutinho E. Blood levels of levonorgestrel in women following vaginal placement of contraceptive pills. J Fertil Steril. 1983 Jul; 40(1): 120-3.
18. Alexander NJ, Baker E, Kaptein M, Karck U, Miller L, Zampaglione E. Why consider vaginal drug administration?. J Fertil Steril. 2004 Jul; 82(1): 1-12.
19. Back DJ, Grimmer SF, Rogers S, Stevenson PJ, Orme ML. Comparative pharmacokinetics of levonorgestrel and ethinyloestradiol following intravenous, oral and vaginal administration. J Contraception. 1987 Oct; 36(4): 471-9.
20. Westhoff C, Osborne LM, Schafer JE, Morroni C. Bleeding patterns after immediate initiation of an oral compared with a vaginal hormonal contraceptive. J Obstet Gynecol. 2005 Jul; 106(1): 89-96.

21. Bjarnadottir RI, Tuppurainen M, Killick SR. Comparison of cycle control with a combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinyl estradiol. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Mar; 186(3): 389-95.
22. Roumen FJ, Apter D, Mulders TM, Dieben TO. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. *Hum Reprod.* 2001 Mar; 16(3): 469-75.
23. Coutinho EM, da Silva AR, Carreira C, Rodrigues V, Gonçalves MT. Conception control by vaginal administration of pills containing ethinyl estradiol and dl-norgestrel. *J Fertil Steril.* 1984 Sep; 42(3): 478-81.