

1-1-1981

ประสิทธิภาพและอาการข้างเคียงของยาคุมกำเนิด Megestrol acetate

ประมวล วิจิตรมเสน

ดำรง เจริญสุขประยูร

อารี สมบูรณ์สุข

นิกร คุตติสิน

บรรยต บุญศิริ

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

Recommended Citation

วิจิตรมเสน, ประมวล; เจริญสุขประยูร, ดำรง; สมบูรณ์สุข, อารี; คุตติสิน, นิกร; and บุญศิริ, บรรยต (1981) "ประสิทธิภาพและอาการข้างเคียงของยาคุมกำเนิด Megestrol acetate," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 25: Iss. 1, Article 5.

DOI: 10.58837/CHULA.CMJ.25.1.4

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal/vol25/iss1/5>

This Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

ประสิทธิภาพและอาการข้างเคียงของยาคุมกำเนิด Megestrol acetate

ประมวล วีรุตมเสน*
ดำรง เจริญประยูร*
อารี สมบูรณ์สุข*
นิกร ดุสิตสิน*
บรรพต บุญศิริ*

A clinical study of the antifertility effectiveness and side effects of megestrol acetate was conducted with one hundred and forty four presumably healthy Thai women. These women daily ingested a pill composed of megestrol acetate 0.5 mg in oil solution. They all started taking the pill at the beginning of their menstrual cycles and were observed for a period of two years equivalent to 3842 menstrual cycles. Two accidental pregnancies occurred within the first 6 months of use. One case of carcinoma of the breast was detected after using this pill for 18 months. The most commonly encountered side effects were headache, irregular bleeding, weakness and weight gain. After using megestrol acetate for 1 year, the endometrium was found to be atrophic in 38.1%, proliferative in 42.8%, and secretory in 19.1%.

ภายหลังจากที่ Rude! และคณะ (16) รายงานไว้ในปี 1965 ถึงการใช้ progestogen ปริมาณน้อยอย่างเดียวกัน รับประทานทุกวัน สามารถป้องกันการตั้งครรภ์ได้ ต่อมา มีรายงาน

อีกหลายฉบับสนับสนุนในเรื่องนี้ (2,3,4) Megestrol acetate เป็นโปรเจสเตอโรนตัวหนึ่งที่ได้มีผู้ทำการศึกษาลายท่าน และพบว่าเป็นยาคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพดี ไม่ก่อให้เกิด

* ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อาการข้างเคียงมากนัก นอกจากการมีประจำเดือนไม่สม่ำเสมอ หลังจากที่มีผู้นำ megestrol acetate มาใช้เป็นยาเม็ดคุมกำเนิดเป็นครั้งแรก สารสังเคราะห์โปรเจสเตอโรนตัวอื่น ๆ ได้แก่ norgestrel norethisterone ได้เริ่มใช้เป็นที่แพร่หลาย (6,8,9) ยาคุมกำเนิดเหล่านี้มีข้อดีที่ว่า มีผลกระทบต่อกลไกการตกไข่ในน้อย แต่กระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุปากมดลูก เยื่อบุโพรง มดลูกและของเหลวในโพรงมดลูก ซึ่งเป็นผลให้การเคลื่อนตัวของอสุจิถูกขัดขวาง (6,8,13) อย่างไรก็ตามมีหลายท่านเชื่อว่า ยาเม็ดคุมกำเนิดหลายตัวในกลุ่มนี้มีผลรบกวนต่อ hypothalamic pituitary ovarian axis (10,12,13,14)

คณะวิจัยได้ทำการศึกษารวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพและข้างเคียงจากการใช้ยาคุมกำเนิด Megestrol acetate หรือ 17α acetoxy progesterone acetate ขนาดวันละ 0.5 มก. ทุกวัน (microdose) โดยใช้เพื่อการคุมกำเนิดในสตรีไทย 144 คน นอกจากนี้ยังได้ศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุโพรงมดลูกร่วมด้วย

สตรีอาสาสมัครและวิธีการ

ได้ทำการศึกษาและรวบรวมข้อมูลของสตรีไทยที่มีสุขภาพแข็งแรงดี 144 ราย ซึ่งมา

ขอรับบริการยาเม็ดคุมกำเนิด ที่หน่วยวางแผนครอบครัว ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นเวลา 2 ปี สตรีทุกคนมีประวัติประจำเดือนสม่ำเสมอและปกติตลอดมา เมื่ออายุระหว่าง 15-40 ปี และอย่างน้อยต้องเคยตั้งครรภ์มา 1 ครั้ง ตารางที่ 1 และ 2 แสดงอายุและจำนวนบุตรของสตรีทั้งหมด ค่าเฉลี่ยของอายุ 27.1 ปี ค่าเฉลี่ยของจำนวนบุตร 2 คน สตรีแต่ละคนได้รับการแนะนำให้รับประทาน Megestrol acetate ขนาด 0.5 มก. ซึ่งเป็น oil solution เติร์ยมไว้ในรูปของยาเม็ด รับประทานครั้งละ 1 เม็ด เริ่มตั้งแต่วันที่แรกที่ประจำเดือนมาติดต่อกันทุกคืนในเวลาใกล้เคียงกัน

ก่อนทำการศึกษาสตรีทุกคนได้รับการตรวจร่างกายทั่วไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งเต้านม ตรวจภายใน และตรวจช่องมดลูกที่ปากมดลูก (Papanicolaou's Smear) หลังจากนั้นทุก 3 เดือนที่คนไข้กลับมารับยาได้สอบถามและบันทึกเกี่ยวกับความเปลี่ยนแปลงที่อาจเกิดขึ้นเกี่ยวกับเลือดประจำเดือนกับอาการแทรกซ้อนอื่น ๆ และชั่งน้ำหนักไว้ นอกจากนี้ทุก ๆ 6 เดือนได้ทำการตรวจร่างกายซ้ำ

ผล

สตรีทั้งหมด 144 ราย เมื่อต้นปีที่ 1 มีผู้ที่เลิกการใช้ยา 10 ราย (อัตราการเลิกใช้ 6.9)

และหลังปีที่ 2 อีก 36 ราย รวมเป็น 46 ราย
เหลือผู้ที่ใช้ยาเกิน 2 ปี 98 ราย คิดเป็นร้อยละ
68.06 ของผู้ที่ใช้ยาทั้งหมด สาเหตุของการเลิก
ใช้ยา แสดงไว้ในตารางที่ 3 ในจำนวนสตรี
46 รายที่ได้ออกจากการศึกษาไป (drop out)
พบว่า 9 รายต้องการมีบุตรใหม่ 3 ราย ต้อง
การเปลี่ยนไปใช้ห้วงคุมกำเนิดอีก 3 รายไม่มี
เลือดระดู และ 24 รายไม่ได้รับการติดต่อโดย
ไม่ทราบสาเหตุ

ประสิทธิภาพในการคุมกำเนิด

มีสตรี 2 ราย ตั้งครรภ์ในขณะที่ใช้ยาทั้ง
2 คนตั้งครรภ์ในปีแรกคือเดือนที่ 3 และเดือน
ที่ 6 หลังจากเริ่มใช้ยา และยืนยันว่าได้กินยา
ทุกเม็ดสม่ำเสมอก่อนหน้าการตั้งครรภ์ ส่วนใน
ช่วงปีที่ 2 ของการศึกษาไม่พบว่ามิมีผู้ใดตั้งครรภ์
เลย

อาการแทรกซ้อน

ตารางที่ 4 แสดงอาการแทรกซ้อนต่างๆ
ซึ่งเกิดขึ้นในสตรี 69 คน สตรี 21 รายหรือ
ร้อยละ 14.6 อาการปวดศีรษะ 16 รายหรือ
ร้อยละ 11.1 มีเลือดออกกะปริดกะปรอยทาง
ช่องคลอด

พบว่าสตรี 1 ราย เป็นมะเร็งของเต้านม
ตรวจพบเมื่อเดือนที่ 18 ภายหลังการใช้ยาและ
ได้รับการผ่าตัด radical mastectomy

เกี่ยวกับการมีรอบระดูไม่ปกติและ/หรือ
การมีเลือดออกกะปริดกะปรอยได้ทำการ
วิเคราะห์ข้อมูลที่ได้ตามวิธีของ Rodriguez และ
คณะ (15) ซึ่งใช้ช่วงเวลา 90 วันเป็นเกณฑ์
พบว่าในช่วง 90 วันแรกร้อยละ 3 ของสตรี
อาสาสมัครประสบปัญหาเลือดออกกะปริดกะ-
ปรอยเป็นเวลา 22 วัน หรือมากกว่าร้อยละ 8.4
ไม่มีเลือดระดูในช่วง 90 วันที่ 4 (1 ปี) และที่
8 (2 ปี) มีผู้ที่เลือดออกเช่นนี้อกร้อยละ 8.3 และ
ร้อยละ 2.0 ตามลำดับ ดังตารางที่ 5 แสดง
การกระจายของเปอร์เซ็นต์ของผู้ที่มีเลือดใน 1
และ 2 ปี

สำหรับการมีประจำเดือนร้อยละ 60-70
ของสตรีอาสาสมัครมีประจำเดือน 1-3 ครั้งใน
แต่ละช่วง 90 วัน ในระหว่าง 2 ปีของการใช้
ยา Megestrol acetate มีสตรี 3 คนหรือร้อยละ
6.5 ไม่มีเลือดระดู

ตารางที่ 7 แสดงการเปลี่ยนแปลงของ
น้ำหนักหลังจากใช้ยา 1 และ 2 ปี จะเห็นได้
ว่าน้ำหนักเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ลักษณะเยื่อบุโพรงมดลูก

ได้ตรวจชั้นเนื้อเยื่อบุโพรงมดลูกในสตรี
40 ราย โดยครั้งแรกทำเมื่อเดือนที่ 1 (first
cycle) หลังจากนั้นทำซ้ำในเดือนที่ 6 และ 12
จากตารางที่ 8 แสดงผลของเนื้อเยื่อ จะเห็นว่า

รอบเดือนแรกร้อยละ 85 เยื่อโพรงมดลูกมีลักษณะเป็น proliferative เมื่อถึงรอบเดือนที่ 6 มีลักษณะ proliferative เพียงร้อยละ 40 และมีร้อยละ 38.1 มีลักษณะฝ่อเมื่อครบ 1 ปี มีเพียงร้อยละ 19.1 เป็น secretory แสดงว่ายังมีการตกไข่อยู่ในรอบเดือนนั้น ๆ

วิจารณ์

ผลของการศึกษาทางคลินิกนี้ได้แสดงถึงประสิทธิภาพของ Megestrol acetate 0.5 มก. ชนิด oil solution ในการคุมกำเนิดจากสตรี 144 คน ซึ่งได้ทำการศึกษาคัดตาม 3842 รอบเดือน พบว่ามี 2 รายเท่านั้นที่ตั้งครรภ์ สตรีทั้งสองยืนยันการรับประทานยาสม่ำเสมอทุกวัน จึงอาจสรุปได้ว่าการตั้งครรภ์นี้เป็นผลจาก "method failure" เมื่อเทียบกับการศึกษาของผู้อื่น Casavilla และคณะ ได้ศึกษาสตรี 335 คน ใน 2938 รอบเดือน พบว่ามีการตั้งครรภ์ 3 ราย (4) อย่างไรก็ตามถ้าจะหาประสิทธิภาพของ megestrol acetate โดยนับการตั้งครรภ์จาก method failure รวมกับ "patient failure" ซึ่งเป็นจริงในทางปฏิบัติ พบว่าอุบัติการณ์การตั้งครรภ์จะสูงถึง 6.1/100 women-years และเมื่อใช้ขนาดเดียวกัน แต่ทำเป็น tablet แทนที่จะเป็น oil solution พบว่าอุบัติการณ์การตั้งครรภ์จะเป็น 4.42/100 women-years (1,2,11)

มีการศึกษาใช้ progestogens ตัวอื่น เช่น Foss และคณะ (6) ใช้ 50 ไมโครกรัม norgestrel พบอุบัติการณ์การตั้งครรภ์ 1.1/100 women-year Kessaru ใช้ norgestrel เช่นกัน แต่ขนาดเพียง 30 ไมโครกรัม ศึกษามากกว่า 5000 รอบเดือนหาค่า Pearl Index ได้ 1.05/100 women-years (8)

ถ้าจะเปรียบเทียบ progestogen แต่ละชนิดคำนวณจาก Pearl Index ของการตั้งครรภ์ทั้งหมด (method + patient failures) เมื่อใช้ norethisterone acetate และ norgestrel จะเท่ากับ 2/100 woman-year แต่ถ้าใช้ Chlormadinone acetate จะเท่ากับ 4/100 woman-year และเมื่อใช้ megestrol acetate จะสูงถึง 13/100 woman-years ซึ่งแสดงว่า megestrol acetate เป็นฮอร์โมนคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพต่ำสุด เมื่อเทียบกับ progestogen ตัวอื่นๆ ในกลุ่มเดียวกัน (17)

จากการศึกษานี้พบว่าอุบัติการณ์การตั้งครรภ์ที่เกิดขึ้นทั้งสองรายเกิดในช่วงแรกๆ ของการใช้ยา megestrol acetate คือเมื่อ 3 เดือนและ 6 เดือน ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิจัยอื่น จะเห็นได้ว่าโอกาสที่จะเกิดการตั้งครรภ์นั้นลดลงอย่างชัดเจนหลังเดือนที่ 7 (4)

สำหรับสตรี 1 รายที่เกิด ductal carcinoma ของเต้านม ซึ่งตรวจพบเมื่อเดือนที่ 18 นั้น จะมีสาเหตุสัมพันธ์กับการใช้ megestrol acetate หรือไม่เป็นการยากที่จะพิสูจน์ในผู้ป่วยรายนี้ แม้จะเป็นที่ทราบกันอยู่แล้วว่ายาคูมกำเนิด depo-medroxyprogesterone acetate (DMPA) ทำให้เกิดเนื้องอกของเต้านมในสุนัขเพศเมียพันธุ์ Beagle (7) แต่การเกิดเนื้องอกของเต้านมในคนจากยาคูม DMPA นั้นยังไม่สามารถพิสูจน์ได้และข้อเท็จจริงหลายประการสนับสนุนว่าสตรีวัยวัยและร่างกายของมนุษย์มีปฏิกิริยาต่อ DMPA และ 17-acetoxy progesterogen โดยทั่วไปในเชิงที่แตกต่างจากสุนัข (5)

เกี่ยวกับการยอมรับของสตรีต่อยาคุมกำเนิด Megestrol acetate ซึ่งพบว่าหลังจากเริ่มใช้ยา 2 ปี 46 ใน 144 ราย เลิกใช้ยานี้ในจำนวนนี้เป็นผู้ขาดการติดต่อโดยไม่ทราบสาเหตุ "lost follow-up" เสีย 24 ราย (16.67%) ซึ่งการศึกษาทางคลินิกในหลายๆ ที่ก็จะพบเปอร์เซ็นต์ของ drop-out แตกต่างกันไป ขึ้นอยู่กับการกระตุ้นให้เห็นความสำคัญของการคุมกำเนิด วัฒนธรรม และเศรษฐกิจของประชาชนในที่นั้นๆ

แม้ว่าภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับประจำเดือนคือ เลือดระดูออกหรือมาไม่สม่ำเสมอและไม่มีระดูมาเลย จะพบค่อนข้างมาก แต่ที่จริงแล้วภาวะเหล่านี้เกิดเพียงช่วงสั้นๆ แล้วก็หายไป การศึกษาอันหนึ่งพบว่าร้อยละ 69.9 ของระยะรอบเดือน อยู่ในเกณฑ์ปกติร้อยละ 14.1 สั้นกว่า 23 วัน (4) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาหนึ่งซึ่งพบว่าร้อยละ 72.4 ของรอบระดูอยู่ในช่วง 25-30 วัน (3)

การวิเคราะห์เกี่ยวกับ "Bleeding days" ในรายงานฉบับนี้ถึงแม้ว่าจะแตกต่างจากวิธีเดิมที่ใช้กันอยู่ แต่ก็พอจะบอกได้ว่า "Bleeding episode" ที่เกิดขึ้นแต่ละครั้งคล้ายคลึงกับประจำเดือนปกติ

หลังจากใช้ megestrol acetate 24 เดือน ร้อยละ 5.1 ของสตรีไม่มีเลือดระดูร้อยละ 79.6 มี bleeding episodes 1-3 ครั้งในช่วง 90 วัน

ส่วนอาการแทรกซ้อนอื่น ๆ ซึ่งได้แก่ อ่อนเพลีย ปวดหลัง คลื่นไส้ และกระวนกระวายใจนั้นเชื่อว่าการศึกษาแต่ละอันแตกต่างกันไป ขึ้นอยู่กับวิธีการเก็บข้อมูล ถ้าหากว่ายังใช้คำถามซักไ้รายละเอียดมากก็จะได้คำตอบว่ามีอาการต่างๆ มาก

ผลของเนื้อเยื่อจากโพรงมดลูก พบว่าหลังเดือนแรกมีร้อยละ 2.5 ที่เป็นชนิด atro-

phic พอสันปีที่ 1 เพิ่มเป็นร้อยละ 38.1 ซึ่ง ที่มีเนื้อเยื่อบุโพรงมดลูกเปลี่ยนแปลงเช่นนี้ แสดงว่าไม่มีไข่ตกในรอบเดือนเหล่านั้น การ อาจจะเป็นสาเหตุไม่ให้อไข่ที่ถูกผสมฝังตัวก็ได้

ตารางที่ 1 แสดงการกระจายอายุของสตรีอาสาสมัคร

อายุ	จำนวน	ร้อยละ
15-19	7	4.9
20-24	45	31.2
25-29	51	35.4
30-34	34	23.6
35-39	7	4.9
รวม	144	100

อายุเฉลี่ย 27.1

ตารางที่ 2 แสดงจำนวนบุตรของสตรีอาสาสมัคร

จำนวนบุตร	จำนวนสตรี	ร้อยละ
1	44	30.6
2	55	38.2
3	17	11.8
4	10	6.9
5	18	12.5
รวม	144	100

จำนวนบุตรเฉลี่ย 2

วันที่ 25 ฉบับที่ 7
มกราคม 2524

ประสิทธิภาพและอาการข้างเคียงของยาคุมกำเนิด
Megestrol acetate

885

ตารางที่ 3

เหตุผล	จำนวน	ร้อยละ
ต้องการมีบุตร	9	19.6
ไม่มีเลือดตก	3	6.5
ต้องการใส่ห่วงอนามัย	3	6.5
ตั้งครรภ์ขณะรับประทานยา	2	4.3
น้ำหนักตัวเพิ่ม	1	2.2
เหตุผลส่วนตัว	4	8.7
ไม่สามารถติดตามได้	24	52.2

ตารางที่ 4 อาการข้างเคียง

อาการข้างเคียง	จำนวน	ร้อยละ
ปวดศีรษะ	21	14.6
เลือดออกกะปริดกะปรอย	16	11.1
อ่อนเพลีย	9	6.2
ปวดหลัง	6	4.2
ตกขาว	5	3.5
คลื่นไส้	4	2.8
กระวนกระวาย	3	2.1
มีน้ศีรษะ	2	1.4
เท้าบวมคัด	1	0.7
มะเร็งเท้าบวม	1	0.7
ตับอักเสบ	1	0.7
ไม่มีอาการข้างเคียง	75	51.7
รวม	144	100

ตารางที่ 5 แสดงจำนวนร้อยละของผู้มีเลือดออกในช่วงเวลา 90 วัน

ระยะเวลาที่มี เลือดออก (วัน)	เดือน							
	3	6	9	12	15	18	21	24
ไม่มีเลือดตก	8.4	10.6	6.7	4.6	1.6	0.8	4.5	2.0
1-3	2.6	3.8	3.7	0.8	3.2	7.6	5.4	7.1
4-6	16.0	10.6	11.1	12.2	13.7	13.4	19.1	12.2
7-9	19.1	25.0	21.5	25.2	21.0	26.0	22.7	17.4
10-12	21.4	18.9	23.7	22.9	29.8	21.0	20.0	30.6
13-15	11.4	15.2	14.8	19.8	21.0	16.0	18.2	18.4
16-18	10.7	10.6	10.4	9.2	4.8	10.9	7.3	7.1
19-21	2.3	3.8	4.4	3.0	2.4	0.8	1.8	3.1
> 22	3.0	1.5	3.7	2.3	2.4	3.4	0.9	2.0
จำนวน	131	132	135	131	124	119	110	98

ตารางที่ 6 แสดงอัตราการกระจายของเลือดออก (ครั้ง) ใน 90 วัน

เลือดออก ใน 90 วัน (ครั้ง)	เดือน							
	3	6	9	12	15	18	21	24
0	12.2	11.4	6.7	5.3	2.4	2.5	7.3	5.1
1	16.0	10.6	8.1	7.6	8.9	10.9	12.7	10.2
2	34.4	22.7	25.9	23.7	29.0	28.6	24.5	27.6
3	24.4	39.4	37.8	46.6	43.5	42.8	40.0	41.8
4	9.2	10.6	17.8	13.0	12.9	11.8	12.7	13.3
5	3.0	5.3	3.0	2.3	3.2	1.7	2.7	2.0
6	0.8	—	0.7	1.5	—	1.7	—	—
จำนวน	131	132	135	131	124	119	110	98

ตารางที่ 7 แสดงการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัว (ก.ก.)

	ก่อนใช้ยา	หลังใช้ยา 1 ปี	หลังใช้ยา 2 ปี
จำนวนผู้ใช้ยา	144	128	91
Mean \pm SD	48.3 \pm 7.2	49.4 \pm 7.8	51.0 \pm 7.8
Paired t-test		3.19	6.44
p-value		p < .01	p < .001

ตารางที่ 8 แสดงการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุโพรงมดลูก

ลักษณะเยื่อบุโพรงมดลูก	เดือนที่					
	1		6		12	
	จำนวน	%	จำนวน	%	จำนวน	%
Proliferative	34	85.0	15	40.5	9	42.8
Endometrial hyperplasia	2	5.0	—	—	—	—
Atrophic	1	2.5	14	37.9	8	38.1
Secretory	3	7.5	8	21.6	4	19.1
Total	40	100.0	37	100.0	21	100.0

ขอบคุน

คณะผู้เขียนขอขอบคุณแพทย์หญิงจันทน์สุตา วงศ์ศรีชนาลัย คุณยุพา อ่อนท้วม และคุณวินัส อุดมประเสริฐกุล สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ ที่ให้ความช่วยเหลือในการตรวจเตรียมรายงานตลอดจนการวิเคราะห์ข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

1. Apelo R., Veloso I., : Clinical experience with microdose D-norgestrel as an oral contraceptive. *Fertil. Steril.* 24: 191-197, 1973.
2. Asbjorn O., Lebech P.E. : New method for administration of low-dose gestagen as a contraceptive. Megestrol acetate 0.350 mg twice daily. *Dan. Med. Bull.* 19 : 154-156, 1972.
3. Avendano S., Tatum H.J., Rudel H.W. et al : A clinical study with continuous low doses of megestrol acetate for fertility control. Oil solution versus tablet formulation. *Am. J. Obstet. & Gynec.* 106 : 122-127, 1970.
4. Casavilla F., Studrin J., Maruffo C, et al: Daily megestrol acetate for fertility control-a clinical study. *Contraception* 6 : 361-372, 1972.
5. Finkel N.C. and Berliner V.R. : The Extrapolation of Experimental Findings (Animal to man). The Dilemma of Systemically Administered Contraceptives. (Presented before the 62nd Annual Meeting. International Academy of Pathology, 1973).
6. Foss, G.L., Svendsen, E.K. Fotherby K. et al : Contraceptive action of continuous low doses of norgestrel. *Br. M. J.* 4: 489-491, 1968.
7. Hill R., Dumas K. : The use of dogs for studies of toxicity of contraceptive hormones. *Acta Endocr. (Kbh) Suppl.* 185 : 74-89, 1974.
8. Kesseru. E., Larranaga. A. Hurtado H. et al: Fertility control by continuous administration of d-norgestrel, 0.03 mg. *Int. J. Fertil.* 17: 17-27, 1972.
9. Lawson J.P., Bradshaw F.R. : Experience with norethisterone 0.35 mg as an oral contraceptive-a preliminary report. *Curr Med Res Opin* 1 : 53-61, 1972.
10. Martinex-Manautou J. : Low level progestogens. Control of Fertility In *Diczfalusy E. and Borell U. Eds. Nobel symposium No. 15. New York Wily Interscience, 1971, p 53.*
11. Mears E., Vessey, M.P. Andolsek L. et al: Preliminary evaluation of four oral contraceptives containing only progestogens. *Br. M. J.* 2 : 730-734, 1969.
12. Mishell, D.R. Jr. and Odell W.D. : Effect of varying dosages of ethynodiol diacetate upon serum luteinizing hormone. *Am. J. Obstet. Gynec.* 109 : 140-149, 1971.
13. Moghissi K.S. and Marks C. : Effects of microdose norgestrel on endogenous gonadotropic and steroid hormones, cervical mucus properties, vaginal cytology and endometrium. *Fertil. Steril.* 22 : 424-434, 1971.

14. Moghissi K.S., Syner F.N. and McBride L.C.: Contraceptive mechanism of microdose norethindrone. *Obstet. Gynecol.* 41 : 585-594, 1973.
15. Rodriguez G., Faundes-Latham, A. and Atkinson L.E.: An approach to the analysis of menstrual patterns in the critical evaluation to contraceptives. *Stud. Fam. Plann* 7 : 42-51, 1976.
16. Rudel H.W., Martinex,-Manautou J. and Maqueo-Topete M.: The role of progestogens in the hormonal control of fertility. *Fertil. Steril.* 16 : 158-169, 1965.
17. Vessey, M.P.: Randomised double-blind trial of four oral progestagen only contraceptives. *Lancet* 1 : 915-924, 1972.