

Postfertilizačné účinky orálnych kontraceptív a ich vzťah k informovanému súhlasu

Walter L. Larimore, MD; Joseph B. Stanford, MD, MSPH

Primárny mechanizmus účinku orálnych kontraceptív je zameraný na inhibíciu ovulácie. Tento mechanizmus však nie je vždy účinný. V určitých prípadoch dôjde k ovulácii, pričom sa následne uplatnia sekundárne mechanizmy, ktoré zabránia klinicky overiteľnému tehotenstvu /t.j. tehotenstvu, ktoré môžeme overiť objektívnymi metódami, ako je napr. sérová hladina beta-HCG či UZV, čo je možné až po implantácii oplodneného vajíčka v sliznici maternice - pozn. prekl./ Tieto sekundárne mechanizmy môžu účinkovať pred alebo po oplodnení vajíčka spermou /ďalej len "oplodnení" - pozn. prekl./ Pre niektoré pacientky môžu byť postfertilizačné účinky neprijateľné, preto by mohli mať záujem o informácie ohľadom týchto účinkov. Tento článok vyhodnocuje dostupné informácie o postfertilizačných účinkoch orálnych kontraceptív a dochádza k záveru, že existujú dostatočné dôkazy podporujúce hypotézu, že efektívnosť orálnych kontraceptív závisí do určitého stupňa na ich postfertilizačných účinkoch. Existuje však málo údajov na to, aby bolo možné kvantifikovať relatívny príspevok postfertilizačných účinkov. Napriek nedostatku kvantitatívnych údajov vzhľadom k zásadám informovaného súhlasu by pacientky s eventuálnymi námietkami voči akýmkoľvek postfertilizačným stratám mali byť informované o týchto účinkoch, aby mohli dať plne informovaný súhlas k užívaniu orálnych kontraceptív. *Arch Fam Med. 2000;9:126-133*

Orálne kontraceptíva (OK) patria medzi najviac študované a používané medikamentá na svete.¹ V niektorých krajinách sú voľne k dispozícii, zatiaľ čo inde sú prakticky nedostupné. V Amerike OK prispeli k väčšej akceptovateľnosti kontroly pôrodnosti,² hoci pre mnohé pacientky je rozhodnutie o kontracepcii stále spojené s morálnymi, etickými a náboženskými dôsledkami.^{3,4} Pre pacientky, ktoré veria že ľudský život sa začína oplodnením (konceptiou), metóda kontroly pôrodnosti, ktorá zahŕňa možnosť prerušenia vývoja po oplodnení (postfertilizačný účinok), môže byť neprijateľná.^{5,6} Posfertilizačné účinky sa prejavujú rozhodujúcim spôsobom u akútnej postkoitálnej kontracepcie (ak je podaná príliš neskoro, aby mohla zabrániť ovulácii),^{7,8} u antigestagénnych prostriedkov (látkach pôsobiacich proti účinkom progesterónu - napr. RU-486),⁹ a vnútramaternicových teliesok.⁵ Z týchto dôvodov sú tieto metódy pre niektoré pacientky neprijateľné. Hoci postfertilizačné účinky sa bežne uvádzajú ako sekundárne mechanizmy pôsobenia OK,¹⁰⁻¹² dôkazy o týchto účinkoch sa doteraz systematicky neskúmali. Cieľom tohto článku bolo preskúmať a zatriediť dostupné informácie o postfertilizačných účinkoch OK a diskutovať o dôsledkoch týchto informácií na informovaný súhlas. Vychádzame z predpokladu, že pacientky pre ktoré by postfertilizačné účinky mohli byť dôležité, majú právo rozhodovať sa na základe najlepších dostupných informácií.¹³⁻¹⁵

Komentár autora je na konci článku

Naša analýza informácií zahrňovala prieskum abstraktov všetkých štúdií OK publikovaných od roku 1970, ktoré boli dostupné na MEDLINE a týkali sa bežne používaných OK. Ide o tzv. nízкодávkové OK (<50 µg estrogénu), fázové kombinované OK (obsahujúce estrogén a gestagén), nízкодávkové monofázové kombinované OK a čisto gestagénne OK. Preskúmali sme aj príbalové letáky pre pacientky dodávané výrobcami OK a najnovšie vydania viacerých medicínskych učebníc a príručiek.

Nakoľko v reprodukčnej medicíne existuje rôznosť definícií a nejednotnosť terminológie, použili sme pre *oplodnenie*, *implantáciu*, *embryo* a *preembryo* definície Etického výboru Americkej akadémie pre gynekológiu a pôrodnictvo. *Preembryo* je všeobecný pojem zahŕňajúci vývojové štádium človeka od

From the Department of Family Medicine, University of South Florida, Kissimmee (Dr Larimore), and Department of Family and Preventive Medicine, University of Utah, Salt Lake City (Dr Stanford).

ARCH FAM MED/VOL 9, FEB 2000 WWW.ARCHFAMMED.COM 126

©2000 American Medical Association. All rights reserved.

oplodnenia až po objavenie sa primitívneho prúžku asi 14 dní po oplodnení. Od tohto okamihu až do konca ôsmeho týždňa po oplodnení sa používa pojem *embryo*. Implantácia je proces zahniezdenia preembrya do slizničnej výstelky maternice. Tento proces sa začína 5 až 7 dní po oplodnení a môže trvať niekoľko dní. Definícia *postfertilizačných účinkov* v tomto článku zahŕňa mechanizmy účinku pôsobiace po oplodnení s cieľom zabrániť implantácii oplodneného vajíčka a tým klinicky overiteľnému vnútramaternicovému tehotenstvu. Sústredili sme sa predovšetkým na štúdie referujúce o akýchkoľvek postfertilizačných účinkoch OK. V prípade podobných záverov viacerých štúdií uvádzame najčerstvejšie, alebo metodologicky najpresvedčivejšie referencie, prípadne iné systematické či všeobecné prehľady príslušných tém.

MECHANIZMUS ÚČINKU OK

Literatúra uvádza niekoľko mechanizmov účinku OK. Zatiaľ čo primárnym účinkom OK je inhibícia ovulácie prostredníctvom potlačenia sekrécie hypofyzárneho gonadotropínu (tento mechanizmus je najdôležitejší vo väčšine prípadov),^{1,10,12} sekundárne účinky sa uplatnia v prípade, že predsa dôjde k ovulácii a ich cieľom je zabrániť klinicky overiteľnému tehotenstvu.^{17,18} Sekundárne účinky sme roztriedili na účinky pred oplodnením ("prefertilizačné") a po ňom ("postfertilizačné"). Sekundárne prefertilizačné účinky zahŕňajú zmeny cervikálneho hlienu /hlien tvorený v krčku maternice - pozn. prekl./, ktoré obmedzujú prienik spermii do dutiny maternice^{2,17-20} a zmeny endometria /slizničná výstelka dutiny maternice - pozn. prekl./ a vajíčkovodov, ktoré môžu negatívne ovplyvniť normálny transport spermii.^{2,17,18,21}

Miera ovulácií ako zlyhania primárneho účinku OK závisí od druhu a dávky použitých OK.^{2,10,12,18,22} Pri užívaní OK zlyháva potlačenie ovulácie s väčšou pravdepodobnosťou pri nižších dávkach estrogénu a skôr pri nedokonalom, než pri ich bezchybnom užívaní.^{10,12,16,17,23-25} Bezchybné užívanie OK znamená ich dôsledné a správne užívanie (to znamená v správnom poradí a čase, každý deň, bez užívania ďalších medikamentov, ktoré môžu znižovať efektívnosť OK). *Typické užívanie* je výraz pre celý rozsah užívateľských zvyklostí, ktoré sa vyskytujú u užívateľiek OK.^{1,11,12,18} Zatiaľ čo niektoré menšie štúdie vyhodnocujúce malé množstvo žien v rozsahu 6 cyklov alebo menej udávajú mieru ovulácie blízku 0, štúdie vyhodnocujúce ženy s rozsahom najmenej 6 cyklov dokazujú mieru ovulácie v rozsahu od 1,7%²⁵ až po 28,6%²³ na cyklus. Pre gestagénne OK je udávaná miera ovulácie v rozsahu od 33%²⁶ až po 65%.^{20,27,28}

Je zjavné, že zlyhanie antiovulačného účinku môže mať za následok neplánované tehotenstvo,^{1,17,18} avšak počty tehotenstiev pri typickom užívaní OK veľmi kolíšu a často sú podhodnotené.²⁹ Všeobecné analýzy pri užívaní kombinovanej OK uvádzajú rozsah 0,1 až 1,0 neplánovaných otehotnení na 100 ženských rokov pri bezchybnom užívaní a 3 neplánované otehotnenia na 100 ženských rokov počas prvého roku typického užívania kombinovanej OK.^{1,10,12,17,18,20} Väčšina týchto údajov nazahŕňa ženy, ktoré sa po zlyhaní antikoncepcie rozhodnú pre umelý potrat. Jedna národná analýza, ktorá vzala do úvahy nepresné vykazovanie umelých potratov, odhadla mieru neplánovaných otehotnení počas prvého roku užívania OK na 4% v prípade "spoľahlivých užívateľiek", 8% pre "menej spoľahlivé užívateľky" a dokonca až 29% pre určité zvlášť nespoľahlivé užívateľky.²⁹ Miera tehotenstiev je vyššia u gestagénnej OK v porovnaní s kombinovanou OK.^{1,17,18} Všeobecné analýzy otehotnení pri užívaní gestagénnej OK udávajú rozsah 0,5 až 1,0 otehotnenie na 100 ženských rokov pri bezchybnom užívaní a 3 až 7 otehotnení na 100 ženských rokov v prvom roku typického užívania.^{1,10,12,17,18,20} Tieto odhady však nazahŕňajú umelé potraty a sú takmer určite podhodnotené.²⁹ Gestagénnej OK sa pripisujú výrazné účinky na cervikálny hlien i endometrium.^{19-21,30,31} Hoci táto skutočnosť viedla k špekulácii, že "základná forma účinku je ... upraviť zloženie cervikálneho hlienu na nepriateľské voči transportu spermii",¹⁷ údaje zo zvieracieho modelu³² a údaje o počte mimomaternicových tehotenstiev (uvádzané ďalej) naznačujú, že tu hrajú svoju úlohu aj postfertilizačné účinky.

Postfertilizačné účinky OK môžu teoreticky zahŕňať ktorékoľvek z troch nasledujúcich mechanizmov účinku: (1) Postfertilizačný preimplantačný účinok má za následok spomalenie transportu preembrya vajíčkovodmi, čo zabráni implantácii preembrya v maternici. Dôsledkom toho môže byť nespozorovaná strata preembrya alebo mimomaternicové, tubárne tehotenstvo /tuba uterina = vajíčkovod - pozn. prekl./, v prípade spomaleného transportu preembrya vajíčkovodom a jeho následnej implantácie v ňom. (2) Peri-implantačný účinok spôsobí zmenu sliznice maternice, takže preembryo po príchode do maternice nie je schopné zahniezdiť sa úspešne do jej slizničnej výstelky. (3) Postimplantačný účinok môže byť zapríčinený zmenou endometria, ktorá nestačí zabrániť implantácii, ale nepriaznivo pôsobí na udržanie tehotenstva - preembryo alebo embryo už zahniezdené v sliznici maternice nie je schopné vydržať do doby, keď je možné klinicky overiť tehotenstvo.

DÔKAZY POSTFERTILIZAČNÝCH ÚČINKOV

Na získanie priamych dôkazov o postfertilizačnej preimplantácii a peri-implantačných účinkoch by boli potrebné metódy, ktoré by priamo určovali frekvenciu oplodnenia a straty preembrya u žien užívajúcich OK. U žien používajúcich vnútro maternicové telieska sa používa na kvantifikáciu miery oplodnenia vajíčok transcervikálne premývanie vajíčkovodov³³, ktoré by sa teoreticky dalo použiť aj pre ženy užívajúce OK. Neexistuje však overená metóda na meranie straty preembrya pred implantáciou, hoci bolo skúmaných niekoľko potenciálnych metód zahrňujúcich kontrolu hladín hormónov matky, ktoré môžu byť produkované alebo ktorých hladina sa po oplodnení mení.³⁴⁻³⁶ Pravdepodobne najslubnejšou metódou je izolácia "včasného tehotenského faktora".³⁷⁻³⁹

Na získanie priameho dôkazu postimplantačného účinku na preembryo alebo na embryo ešte pred klinicky overiteľným tehotenstvom by bolo potrebné ultracitlivé meranie β -jednotky ľudského choriového gonadotropínu (β -HCG) alebo iných tehotenských hormónov.⁴⁰ Hoci ultracitlivé merania β -HCG boli vykonané v plodnom období ženám ktoré neužívali OK,⁴¹⁻⁴⁴ ako aj ženám používajúcim nehormonálne metódy kontracepcie,⁴⁵ nenašli sme žiadne štúdie orientované na ženy užívajúce OK. Napriek nedostatku týchto údajov existujú najmenej tri druhy dôkazov, ktoré podporujú hypotézu, že jeden alebo viac postfertilizačných účinkov sa prejaví aspoň u niektorých žien užívajúcich OK. S použitím štandardnej tabuľky kvality dôkazov⁴⁶ (tabuľka) sme dostupné dôkazy zaradili do príslušných kategórií.

Kvalita dôkazov*		
Vynikajúca	I	Dôkaz získaný najmenej z jedného dobre kontrolovaného randomizovaného /s náhodným výberom - pozn. prekl./ pokusu
Veľmi dobrá	II.1	Dôkazy získané z dobre navrhnutých kontrolovaných pokusov bez randomizácie.
Dobrá až veľmi dobrá	II.2	Dôkazy získané z dobre navrhnutých kohortových štúdií alebo z kontrolovaných štúdií, pokiaľ možno z viac ako jedného centra alebo výskumnej skupiny.
Dobrá	II.3	Dôkazy získané z prierezových štúdií s intervenciou alebo bez nej. Za takýto typ dôkazov by bolo možné považovať aj jednoznačné výsledky nekontrolovaných experimentov.
Nízka až dobrá	III	Názory rešpektovaných autorít založené na klinických skúsenostiach, popisné štúdie a kazuistiky, alebo správy expertných výborov.

* Upravené podľa Berga.⁴⁶

Endometriálne zmeny, ktoré môžu ovplyvniť endometriálnu receptivitu

Orálne kontraceptíva priamo ovplyvňujú endometrium.^{1,10,12,20,21} Predpokladá sa, že tieto účinky spôsobujú relatívnu neschopnosť endometria prijať alebo udržať preembryo resp. embryo až do času, keď je možné klinicky overiť tehotenstvo produkciou predeciduálnej či decidualizovanej /decidua - tehotensky zmenená sliznica maternice - pozn. prekl./ endometriálnej výstelky s redukovanou hrúbkou a atrofovanými, riedkymi a vyčerpanými žľazami; zmenou bunkovej štruktúry endometria, ktorá má za následok produkciu zón edému striedajúcich sa so zónami zvýšenej hustoty buniek^{18,20,21}; a zmenou biochemického a bielkovinového zloženia endometria.⁴⁷

Napriek tomu, že je možné tieto zmeny pozorovať u žien užívajúcich OK, v súčasnosti neexistuje priamy dôkaz, ktorý by ich spájal so stratami preembryí alebo embryí u žien užívajúcich OK. Zdá sa však, že tento hypotetický postfertilizačný účinok je tak všeobecne prijímaný, že v mnohých medicínskych článkoch a učebniciach sa explicitne uvádza ako tretí mechanizmus účinku OK (po potlačení ovulácie a prefertilizačných účinkoch).^{1,10,17,18} Napríklad organizáciou Food and Drug Administration (organizácia schvaľujúca lieky a potraviny v USA - pozn. prekl./ schválená výrobná informácia o OK uvádza vo *Physicians' Desk Reference*:

Hoci primárnym mechanizmom tohto účinku je zabrániť ovulácii, ďalšie alterácie zahŕňajú zmeny cervikálneho hlienu, ktoré sťažujú vnikanie spermíí do maternice a zmeny endometria znižujúce pravdepodobnosť implantácie.¹¹

Nezávislé klinicko-farmaceutické odporúčanie taktiež obsahuje toto tvrdenie.¹² Kvalitu tohto dôkazu zaradíme do úrovne kvality stupňa III (nízka až dobrá - vid' tabuľka).

Pre stanovenie klinickej závažnosti zmeny endometria bolo užitočné preskúmať údaje, ktoré porovnávali hrúbku endometria s jeho receptivitou voči preembryám v priebehu IVF /in vitro fertilizácia - oplodnenie v skúmvavke - pozn. prekl./ . Zobrazenie maternice ženy metódou magnetickej rezonancie odhaľuje, že užívatelky OK majú tenšiu endometriálnu výstelku v porovnaní s endometriálnou výstelkou neužívateliek⁴⁸⁻⁵⁰ až o 58%⁵¹. Z prvých štyroch publikovaných ultrazvukových štúdií sa v prvej nenašla súvislosť medzi hrúbkou endometria a mierou implantácie pri IVF.⁵² Ďalšie štúdie však naznačili tento trend^{53,54} a jedna demonštrovala, že znížená hrúbka endometria zmenšila pravdepodobnosť implantácie.⁵⁵ Všetky väčšie, aktuálnejšie a technicky lepšie prepracované štúdie⁵⁶⁻⁶⁵ dospeli k záveru, že hrúbka endometria má vzťah k funkčnej receptivite endometria. Okrem toho, ak sa endometriálna výstelka príliš ztenší, implantácia sa neuskutoční.^{56-58,64,65} Minimálna hrúbka sliznice vhodná na udržanie tehotenstva u pacientiek ktoré sa podrobujú IVF, sa udáva v rozsahu od 5 mm⁵⁵ cez 9 mm⁶⁵ až do 13 mm,⁵³ pričom priemerná hrúbka endometria u užívateliek OK je 1,1 mm.⁵⁰ Zdá sa, že práve tieto údaje dodávajú dôveryhodnosť prehláseniu organizácie Food and Drug Administration, že "zmeny v endometriu ... znižujú pravdepodobnosť implantácie".¹¹ Úroveň kvality tohto dôkazu zaradíme do úrovne kvality stupňa II.2 (dobrá až veľmi dobrá - vid' tabuľka).

Zmeny integrínov majú vplyv na vajíčkovody a implantačnú receptivitu endometria

Integríny sú rodina adhezívnych molekúl, ktoré sú považované za markery implantačnej receptivity maternice.^{66,67} Predpokladá sa, že časová a priestorová existencia týchto endometriálnych peptidov prispieva k zabezpečeniu a uchovaniu cyklickej receptivity endometria. Ukázalo sa, že tri od cyklu závislé integríny ($\alpha 1\beta 1$, $\alpha 4\beta 1$, $\alpha V\beta 3$) "koexistujú zjavne iba v krátkom intervale cyklu, ktorý korešponduje s predpokladanou dobou maximálnej receptivity maternice" a že "sú spoľahlivými markermi prirodzenej plodnosti".⁶⁸ Z týchto troch integrínov práve integrín $\alpha V\beta 3$ sa zdá byť "vynikajúcim markerom pre štúdium molekulárnych pochodov vedúcich k zabezpečeniu receptivity maternice a úspešnej implantácii."^{68,69} Tieto 3 integríny pozoruhodne absentujú v endometriu väčšiny pacientiek s nedostatočnosťou luteálnej fázy, endometriózou a neobjasnenou infertilitou /neplodnosťou - pozn. prekl./.⁶⁸

OK navyiac výrazne vplyvajú na expresiu /vytvorenie - pozn. prekl./ integrínov. Pomocou biopsie endometriálnych vzoriek boli porovnávané integríny u žien s prirodzenými cyklami a u užívateliek OK. U väčšiny užívateliek OK je normálna expresia integrínov výrazne alterovaná, čo priviedlo Somkutiho a kol.⁶⁸ k záveru, že zmeny integrínov indukované OK a pozorované v endometriu sú funkčne závažné a poskytujú dôkaz, že redukovaná endometriálna receptivita prispieva ku kontraceptívnej účinnosti OK. Vyslovili hypotézu, že steroidy prítomné v OK menia expresiu týchto integrínov prostredníctvom cytokínov a takto vedú k zlyhaniu implantácie, alebo k strate preembrya či embrya po implantácii. Zaradíme tento dôkaz do úrovne kvality stupňa II.3 (dobrá - vid' tabuľka).

Integríny boli identifikované aj vo vajíčkovodoch.⁶⁹ Je zaujímavé, že zložka alfaV sa nachádza v epiteli vajíčkovodov počas celého cyklu, zatiaľ čo zložka beta3 je vyjadrená iba v období endometriálnej receptivity. Z tohoto dôvodu sa predpokladá, že normálny epitel vajíčkovodu má tiež implantačné okno, ktoré "... poskytuje príležitosť pre uchytenie trofoblastu v prípade, ak sa 5 - 7 dňové preembryo stále zdržuje vo vajíčkovode."⁶⁹ Ako už bolo uvedené, jedným z predpokladaných účinkov OK je spomalenie peristaltiky vajíčkovodu (prostredníctvom relaxácie hladkého svalstva).⁷⁰ Z tohto dôvodu redukcia peristaltiky vajíčkovodu, ktorá je doprevádzaná vyjadrením integrínu $\alpha V\beta 3$ v epiteli vajíčkovodu, môže u žien užívajúcich OK teoreticky viesť k zvýšenému riziku mimomaternicového tehotenstva.

Ak nastane ovulácia napriek užívaniu kombinovanej OK, potom ovariálna a blastocistická steroidogéza /produkcia steroidných hormónov - pozn. prekl./ môže teoreticky "nastaviť" endometrium, to znamená znormalizovať v tomto ovulačnom cykle jeho vlastnosti tak, aby mohlo dôjsť k implantácii. Avšak väčšinou po vysadení užívania kombinovanej OK trvá ženám obvykle niekoľko cyklov, kým dosiahnu taký objem menštruačného krvácania ako ženy, ktoré neužívali hormonálnu kontracepciu⁷¹. To poukazuje na skutočnosť, že endometrium sa pravdepodobne pomaly regeneruje zo stavu atrofie zapríčinennej kombinovanou OK. U žien po vynechaní dvoch cyklov nízкодávkovej kombinovanej OK bolo zistené, že endometrium po ovulácii v luteálnej fáze bolo stále nesekrečného typu /za normálnych okolností je endometrium v luteálnej fáze sliznicou sekrečného typu - pozn. prekl./.²³

Zvýšený pomer extrauterínných k intrauterínnym tehotenstvám

Ak by pôsobenie OK na vajčkovody a endometrium nemalo žiadne postfertilizačné účinky, potom by zníženie frekvencie intrauterínných /vnútro maternicových – pozn. prekl./ tehotenstiev u žien užívajúcich OK muselo byť u týchto žien proporcionálne k poklesu frekvencie extrauterínných /mimomaternicových/ tehotenstiev. Ak účinkom OK narastá pomer extrauterínných k intrauterínnym tehotenstvám, vyplýva z toho, že musí byť účinný jeden alebo viac postfertilizačných účinkov. Všetky publikované údaje, ku ktorým sme mali prístup, naznačovali, že pomer extrauterínných k intrauterínnym tehotenstvám je zvýšený u žien užívajúcich OK a prevyšuje tento pomer u kontrolných skupín tehotných žien, ktoré aktuálne OK neužívajú. Tieto kontrolované štúdie pochádzajú z 33 centier umiestnených v 17 krajinách a zahŕňajú viac než 2800 prípadov a kontrol.⁷²⁻⁷⁷ Pomer pravdepodobnosti v týchto štúdiách sa nachádzal v rozsahu od 1.7 (95% interval spoľahlivosti - IS, 1.1-2.5)⁷² cez 1.8 (95% IS, 0.9-3.4)⁷³, ďalej 4.3 (95% IS, 1.5-12.6)⁷⁴, 4.5 (95% IS, 2.1-9.6)⁷⁵ až po 13.9 (95% IS, 1.8-108.3)⁷⁶. Zdá sa, že správa od Job-Spira a kol.⁷⁴ reprezentuje ten istý súbor dát 279 prípadov a kontrol, ako štúdia od Coste a kol.⁷⁶ Metaanalýza Mola a kol.⁷³ zahŕňa dve z publikácií,^{72,75} ale jedna z nich môže zahŕňať i ženy užívajúce gestagénnu OK.⁷² Z tohto dôvodu z piatich publikácií iba dve umožňujú posudzovať súvislosť medzi kombinovanou OK a ektopickým tehotenstvom.^{75,76} Tieto dve štúdie zo siedmich pôrodníc v Paríži vo Francúzsku a z troch vo Švédsku zahŕňali 484 žien s ektopickými tehotenstvami a 289 kontrol. Uvedené štúdie naznačujú, že aspoň časť mechanizmu zabránenia intrauterínného tehotenstva spočíva v postfertilizačných preimplantačných účinkoch. Štúdie, ktoré zahŕňali ako kontroly netehotné ženy, neukázali zvýšené riziko ektopickej gravidity užívateľiek kombinovanej OK. V našom prehľade sme preto obmedzili našu analýzu na štúdie používajúce ako kontroly tehotné ženy, pretože sa zhodujeme s tými autormi^{73,76} z tejto oblasti, ktorí tvrdia, že "... ak skúmame otehotnenia žien počas užívania kontraceptív, mali by sme používať ako kontroly tiež tehotné ženy."⁷³ Zdá sa teda, že užívanie kombinovanej OK súvisí so zvýšeným rizikom ektopickej implantácie alebo nerozpoznaných strát preembryí. Tento dôkaz zaraďujeme do úrovne kvality stupňa II.2 (dobrá až veľmi dobrá - vid' tabuľka).

Ektopické tehotenstvo predstavuje špecifickú formu postfertilizačných strát, ktoré znamenajú pre ženu závažné riziko. Z tohto dôvodu riziko ektopickej gravidity žien užívajúcich OK bude predmetom záujmu klinických lekárov i pacientiek. Vyjadrenie relatívneho rizika ektopického tehotenstva na absolútne riziko je sprevádzané mnohými ťažkosťami, ktoré boli viackrát popísané.⁷⁸ Akceptovanie metódy navrhovanej Franksom a kol.⁷⁸ nám umožní predpokladať, že miera ektopických tehotenstiev žien užívajúcich OK bude výsledkom troch faktorov: (1) celkového počtu tehotenstiev na 1000 ženských rokov u žien užívajúcich OK, (2) pomerom extrauterínných ku všetkým tehotenstvám v porovnateľnom kontrolnom súbore žien neužívajúcich OK, a (3) relatívneho rizika ektopického tehotenstva žien užívajúcich OK v porovnaní s kontrolným súborom žien, ktoré možno odhadnúť z pomerov pravdepodobností z kontrolovaných štúdií. Z hľadiska faktora (1) vychádza Potterovi²⁹ 40 tehotenstiev u spoľahlivých užívateľiek OK a 80 tehotenstiev u nespoľahlivých užívateľiek. Z hľadiska faktora (2) sa rozsah ektopických tehotenstiev v 90. rokoch odhaduje na 1 z každých 56⁷⁹ až 64^{80,81} tehotenstiev (0.0156 až 0.0179). Rozumný rozsah hodnôt z hľadiska faktora (3) sa na základe uvedených štúdií pohybuje v rozsahu 1.1 až 13.9, ak berieme len štúdie vyššie uvedené. Tento model by viedol k stanoveniu absolútneho rizika v rozsahu od 0.7 (40 x 0.0156 x 1.1) až k 19.9 (80 x 0.0179 x 13.9) ektopických tehotenstiev na 1000 ženských rokov. Podarilo sa nám nájsť iba jednu štúdiu zo Zimbabwe, ktorá publikovala absolútne riziko ektopických tehotenstiev u žien užívajúcich OK 0.5⁸² na 1000 ženských rokov.

Pri užívaní gestagénnych OK je riziko ektopickej gravidity vyššie a o probléme ektopických tehotenstiev sa podrobne diskutuje medzi autormi ako o klinicky dôležitej potenciálnej komplikácii gestagénnych OK.⁸²⁻⁸⁴ Pomer pravdepodobností extrauterínných tehotenstiev u žien užívajúcich gestagénne OK (v porovnaní s tehotnými kontrolami) bol uvedený iba v jednej štúdií a mal hodnotu 79.1 (pri 95% IS, 8.5-735.1).⁷⁴ Ak predpokladáme celkový počet klinicky potvrdených tehotenstiev 30-70 na 1000 ženských rokov, vedie to u žien užívajúcich gestagénne OK k predpokladanému absolútne riziku v rozsahu 4 až 99 ektopických tehotenstiev na 1000 ženských rokov ([30 až 70] x [0.0156 až 0.0179] x [8.5 až 79.1]). Tieto hodnoty sú v súlade s absolútnym počtom ektopických tehotenstiev u žien užívajúcich gestagénne OK, ktoré sú publikované v rozsahu od 3^{82,83,85} do asi 20^{84,86} na 1000 ženských rokov.

Údaje z kontrolovaných štúdií dokazujú, že u žien s klinicky overiteľným tehotenstvom neexistuje vyššia alebo nižšia pravdepodobnosť potratu v závislosti od toho, či užívali OK po klinickom potvrdení tehotenstva.⁸⁷⁻⁹⁰ Nezdá sa však, že by epidemiológia, biológia a známe rizikové faktory straty embrya alebo

fetusu v štádiu klinicky overiteľného tehotenstva (spontánny abort po klinicky potvrdenej gravidite) súviseli tiež s včasnými (klinicky nepoznanými) preembryonálnymi alebo embryonálnymi stratami. Dostupné dôkazy naznačujú, že mechanizmy zabezpečenia a udržania včasného tehotenstva a jeho ďalšieho vývoja sú kvalitatívne rozdielne.⁹⁰

KOMENTÁR

Zistili sme, že kvalita dôkazov podporujúca predpoklad postfertilizačných účinkov OK v zabránení klinicky overiteľného tehotenstva sa pohybuje od nízkej (stupeň III) až po veľmi dobrú (stupeň II.2). Najmä dôkazy založené na biochemických a histologických zmenách endometriálnej výstelky (stupeň III), dôkazy založené na hrúbke a receptivite endometria z prác študujúcich IVF (stupeň II.2) a dôkazy založené na slizničných integrínoch (stupeň II.2) podporujú možnosť periimplantačných a postimplantačných účinkov OK. Ďalej dôkazy založené na porovnaní pomerov rizika ektopického a intrauterínneho tehotenstva z mnohých kontrolovaných štúdií (stupeň II.2) podporujú možnosť postfertilizačných pre-, peri-, alebo postimplantačných účinkov. Našli sme však iba málo údajov, ktoré by mohli pomôcť pri kvantifikácii týchto postfertilizačných účinkov. Zdá sa pravdepodobné, že pri spoľahlivom užívaní kombinovanej OK postfertilizačné mechanizmy majú prijateľne malý, ale nie zanedbateľný význam. Pri gestagénnej OK, ďalej pri kombinovanej OK s nízkymi dávkami estrogénov a pri nespoľahlivom užívaní OK sa význam postfertilizačných účinkov pravdepodobne zvyšuje. V každom prípade, medicínska literatúra nepodporuje predpoklad, že by postfertilizačné účinky OK neexistovali.

Napriek dôkazom, ktoré naznačujú, že postfertilizačné účinky OK pôsobia aspoň niekedy, a napriek skutočnosti, že postfertilizačné účinky OK sú popísané v *Physicians' Desk Reference*,¹¹ v *Drug Facts and Comparisons*,¹² a vo väčšine bežných gynekologických, všeobecne medicínskych a ošetrovateľských učebniciach, je úsmevné, ako málo lekárov a pacientov vie o tejto možnosti. Z tohto dôvodu sme presvedčení, že možnosť postfertilizačných účinkov pravdepodobne nie je pacientkam bežne prezentovaná ako súčasť ich informovaného súhlasu s užívaním OK. Ďalej nás znepokojuje skutočnosť, že iba na jednom z mnohých informačných letáčikov pre pacientky o OK, ktoré sme my či ostatní⁵ skontrolovali, vrátane letákov vydaných výrobcami OK, boli prezentované možné postfertilizačné účinky. Pritom táto informácia sa nachádza takmer na všetkých odborných popisoch tých istých OK.

Keďže existujú dôkazy, ktoré podporujú jestvovanie postfertilizačných účinkov a pretože je nemožné vedieť vopred, pre ktoré pacientky bude možnosť tohoto efektu neprijateľná, domnievame sa, že chýbajúca informácia ohľadom postfertilizačných účinkov v informačných materiáloch o OK pre pacientky predstavuje potenciálne zlyhanie v zabezpečení úplného informovaného súhlasu. Navyiac, ak tento mechanizmus pôsobenia OK je v nesúlade s morálnym stanoviskom ženy, potom chýbajúce upozornenie na tento fakt vážne ohrozuje jej autonómiu. Ak je informácia o mechanizme pôsobenia OK zámerne odopieraná alebo prekrucovaná, potom sa jedná o neetický podvod. Neuverejnenie informácie, ktorá by mohla viesť pacientku k výberu iného druhu liečby, sa všeobecne považuje za neetické.^{12,13} Z týchto dôvodov sa nám zdá byť jasné, že neinformovanie pacientky o možných postfertilizačných účinkoch pôsobenia OK je zlyhaním v získaní jej informovaného súhlasu.

POSKYTNUTIE INFORMOVANÉHO SÚHLASU

Mnoho vedcov pracujúcich v oblasti reprodukcie definuje počiatok tehotenstva do okamihu implantácie alebo do nejakého okamihu po nej.^{16,91,92} Táto definícia však nič nemení na skutočnosti, že niektoré pacientky z osobných, vedeckých, morálnych, alebo náboženských dôvodov stotožňujú počiatok ľudského života s okamihom oplodnenia. Pre tieto pacientky môže byť neprijateľná forma kontracepcie, ktorá najprv umožní oplodnenie a potom spôsobí stratu preembrya alebo embrya. Bez ohľadu na osobné presvedčenie lekára alebo poskytovateľa OK o jej účinkoch je dôležité, aby boli pacientky informované odpovedajúco vzhľadom k ich vlastnému presvedčeniu a hodnotovému systému.

Objektívna informácia o potenciálnych postfertilizačných účinkoch OK však môže byť zložitá - existuje množstvo možných interpretácií postfertilizačných účinkov v závislosti na zdôrazňovanom hľadisku: (1) Možno tvrdiť, že OK významnou mierou znižujú absolútne množstvo postfertilizačných strát tým spôsobom, že znižujú absolútne množstvo tehotenstiev.⁷⁸ Týmto sa môže stať pre istú časť žien a medicínskych pracovníkov spomedzi tých, ktorí sú presvedčení, že ľudský život sa začína oplodnením,

dokonca aj pri postfertilizačných stratách, užívanie OK morálne prijateľným. (2) Môže byť zdôraznené, že ak už oplodnenie nastalo, OK môžu spôsobiť prinajmenšom občasné postfertilizačné straty, nezávisle od celkového počtu oplodnení. Pre časť žien a medicínskych pracovníkov spomedzi tých, ktorí sú presvedčení, že ľudský život sa začína oplodnením, je možnosť, že akékoľvek postfertilizačné straty pri užívaní antikoncepcie môžu byť pripisované účinkom OK a preto ich možno považovať skôr za indukované než spontánne, dostatočným dôvodom na to, aby užívanie OK považovali za morálne neprijateľné, dokonca i pri predpoklade, že absolútna frekvencia takýchto prípadov je veľmi nízka.

Niektorí kolegovia navrhujú, aby informácie o možnosti postfertilizačných strát pripisovaných účinkom OK neboli zahrňované do informovaného súhlasu, dokiaľ sa definitívne nedokáže ich existencia, alebo ich bežný výskyt. Avšak zriedkavé, ale dôležité prípady sú podstatnou časťou diskusie o informovanom súhlase i v iných oboroch medicíny, predovšetkým vtedy, keď pacient považuje i málo pravdepodobnú možnosť za dôležitú pre svoj postoj. Napríklad pri plánovaných chirurgických zákrokoch je smrť pacienta v dôsledku anesteziologických komplikácií mimoriadne zriedkavá (<1:25 000 prípadov). Napriek tomu sa však považuje za vhodné prediskutovať túto zriedkavú možnosť pred zákrokom s pacientom, pretože skutočnosť, že by mohla nastať smrť, je mimoriadne dôležitá. Preto u žien, ktoré považujú indukovanú stratu preembrya alebo embrya za dôležitú, zanedbanie diskusie o tejto možnosti, dokonca i v prípade, keď považujeme túto možnosť za veľmi málo pravdepodobnú, by bolo zlyhaním informovaného súhlasu. Mnohí sa domnievajú, že prílišné zdôrazňovanie možných postfertilizačných účinkov by mohlo viesť ženu k výberu menej účinných metód kontracepcie a tak následne zvýšiť výskyt neplánovaných tehotenstiev. Obidve tieto stanoviská zlyhávajú v priznaní práva žene samostatne sa rozhodovať na základe informovaného súhlasu. Zdôrazňovanie akéhokoľvek jednotlivého rizika počas rozhovoru o informovanom súhlase i rozhodnutie zamlčať možné riziko môže viesť k zlyhaniu skutočne adekvátneho informovaného súhlasu. Preto je nutné prediskutovať toto potencionálne riziko v rámci uvedenia dostupných medicínskych dôkazov.

Možným prístupom k tejto zložitej téme by mohla byť otázka pacientke, či požaduje takúto informáciu. Lekár by mohol napríklad povedať: "Antikoncepčná tabletky v prevažnej miere bráni vývoju vajíčka. To zabraňuje otehotneniu. Avšak stáva sa, že ženy užívajúce antikoncepčné tabletky niekedy otehotnejú. Niektorí lekári sa domnievajú, že antikoncepčná tabletky môže zapríčiniť stratu niektorého z týchto tehotenstiev vo veľmi skorom štádiu tehotenstva, skôr ako by ste mohli vôbec zistiť, že ste tehotná. Je pre vás dôležité dozvedieť sa viac o tejto možnosti pri rozhodovaní sa o užívaní hormonálnej antikoncepcie?"

Ak nasleduje odpoveď áno, malo by nasledovať ďalšie vysvetlenie tohto problému spôsobom a výrazmi, ktoré sú čo najjednoduchšie na pochopenie. Náležitý informovaný súhlas si vyžaduje pacientovo a lekárovo pochopenie informácie, jej rozobratie a vzájomné porozumenie možných interpretácií.^{14,15} Ak ktorýkoľvek účinok akejkoľvek OK uráža mravné zásady konkrétnej ženy, potom neposkytnutie tejto informácie zo strany lekára alebo iného poskytovateľa zdravotnej starostlivosti obmedzuje pravdepodobnosť, že súhlas ženy je naozaj informovaný^{13,14,93} a vážne ohrozuje jej autonómiu.¹³

Navyše je tu priestor pre negatívny psychologický účinok na ženu, ktorá je presvedčená, že ľudský život sa začína počatím, a ktorá nedala informovaný súhlas s užívaním OK a neskôr sa dozvie o možných postfertilizačných účinkoch OK.⁹⁴ Výsledkom môže byť sklamanie, hnev, pocit viny, sklúčenosť, zúrivosť, depresia, alebo pocit potupenia.⁵ K spresneniu frekvencie postfertilizačných účinkov OK je nevyhnutný ďalší výskum.

ZHRNUTIE

Dostupné dôkazy podporujú hypotézu, že v prípade ovulácie a následného oplodnenia u žien užívajúcich OK sa príležitostne prejavujú postfertilizačné účinky OK, ktoré zabránia klinicky overiteľnému tehotenstvu. Lekári by mali chápať a rešpektovať pacientky, ktoré uznávajú prítomnosť a hodnotu ľudského života od momentu počatia. Je ťažké predvídať, ktoré pacientky by mohli odmietnuť užívanie OK v prípade, že by boli upozornené na ich postfertilizačné účinky. Preto upozornenie všetkých pacientiek na postfertilizačné účinky OK a poskytnutie podrobnej informácie o dostupných dôkazoch tým pacientkam, ktoré o to majú záujem, je nevyhnutné pre primeraný informovaný súhlas.

Prijaté na publikovanie 18.marca 1999.

Ďakujeme Johnovi R. Hartmanovi, MD, Chrisovi Kahlenbornovi, MD, G. Gayle Stephensovej, MD, Williamovi Tofflerovi, MD, a Randy Alcornovi, MS, za ich pomoc s týmto článkom a za upozornenie na dôležité referencie. Reprints: Joseph B. Stanford, MD, MSPH, Department of Family and Preventive Medicine, University of Utah, 50 North Medical Dr, Salt Lake City, UT 84132 (e-mail: jstanford@dfpm.utah.edu).

LITERATURA

1. Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, et al. *Contraceptive Technology*. 17th rev ed. New York, NY: Ardent Media Inc; 1998.
2. Asbell B. *The Pill: A Biography of the Drug That Changed the World*. New York, NY: Random House; 1995.
3. Wilkinson J. Ethical problems at the beginning of life. In: Wilkinson J, ed. *Christian Ethics in Health Care: A Source Book for Christian Doctors, Nurses and Other Health Care Professionals*. Edinburgh, Scotland: Handsel Press Ltd; 1988:176-208.
4. Ryder RE. "Natural family planning": effective birth control supported by the Catholic Church. *BMJ*. 1993;307:723-726.
5. Spinnato JA. Mechanism of action of intrauterine contraceptive devices and its relation to informed consent. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176:503-506.
6. Tonti-Filippini N. The pill: abortifacient or contraceptive? a literature review. *Linacre Q*. February 1995;5-28.
7. Grou F, Rodrigues I. The morning-after pill: how long after? *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171:1529-1534.
8. Glasier A, Thong KJ, Dewar M, Mackie M, Baird DT. Mifepristone (RU 486) compared with high-dose estrogen and progestogen for emergency postcoital contraception. *N Engl J Med*. 1992;327:1041-1044.
9. Weiss BD. RU 486: the progesterone antagonist. *Arch Fam Med*. 1993;2:63-69.
10. Speroff L, Darney P. *A Clinical Guide for Contraception*. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1992.
11. *Physicians' Desk Reference*. Montvale, NJ: Medical Economics; 1998.
12. Kastrup EK, ed. *Drug Facts and Comparisons*. St Louis, Mo: Facts & Comparisons; 1997.
13. Alderson P, Goodey C. Theories of consent. *BMJ*. 1998;317:1313-1315.
14. Applebaum PS, Lidz CW, Meisel A. *Informed Consent: Legal Theory and Clinical Practice*. New York, NY: Oxford University Press; 1987:35-65.
15. Beauchamp TL. Informed consent. In: Veatch RM, ed. *Medical Ethics*. Boston, Mass: Jones & Bartlett Publishers Inc; 1989:173-200.
16. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Preembryo Research: History, Scientific Background, and Ethical Considerations*. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 1994. ACOG Committee Opinion 136.
17. Baird DT, Glasier AF. Hormonal contraception (drug therapy). *N Engl J Med*. 1993;328:1543-1549.
18. *Hormonal Contraception*. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; October 1994. ACOG Technical Bulletin 198.
19. Wolf DP, Blasco L, Khan MA, Litt M. Human cervical mucous, V: oral contraceptives and mucus rheologic properties. *Fertil Steril*. 1979;32:166-169.
20. Aref I, Hefnawi F, Kandil O, Abdel-Aziz MT. Effect of minipills on physiologic responses of human cervical mucous, endometrium, and ovary. *Fertil Steril*. 1973;24:578-583.
21. Somkuti SG, Sun J, Yowell CW, Fritz MA, Lessey BA. The effect of oral contraceptive pills on markers of endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 1996;65:484-488.
22. Steiner M, Dominik R, Trussell J, Hertz-Picciotto I. Measuring contraceptive effectiveness: a conceptual framework. *Obstet Gynecol*. 1996;88(suppl 3):24S-30S.
23. Chowdhury V, Joshi UM, Gopalkrishna K, Betrabet S, Saxena BN. 'Escape' ovulation in women due to the missing of low dose combination oral contraceptive pills. *Contraception*. 1980;22:241-247.
24. Kumar TC, Dhah RS, Chitlange CM, et al. Effects of intranasal administration of norethisterone on follicular genesis, cervical mucus, vaginal cytology, endometrial morphology and reproductive-endocrine profile in women. *Contraception*. 1991;44:245-267.
25. Grimes DA, Godwin AJ, Rubin A, Smith JA, Lacarra M. Ovulation and follicular development associated with three low-dose oral contraceptives: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 1994;83:29-34.
26. Van der Vange N. *Seven Low-dose Oral Contraceptives and Their Influence on Metabolic Pathways and Ovarian Activity* [master's thesis]. Utrecht, the Netherlands: Reijksuniversiteit te Utrecht; 1986:88.
27. Martinez-Manautou J, Giner-Velasquez J, Cortes-Gallegos V, et al. Daily progestogen for contraception: a clinical study. *BMJ*. 1967;2:730-732.
28. Chi I. The safety and efficacy issues of progestin-only oral contraceptives: an epidemiologic perspective. *Contraception*. 1993;47:1-21.
29. Potter LS. How effective are contraceptives? the determination and measurement of pregnancy rates. *Obstet Gynecol*. 1996;88(suppl 3):13S-23S.
30. Sondheimer SJ. Cervical mucus and contraception. *Semin Reprod Endocrinol*. 1986;4:383-386.
31. Fraser IS, Jansen RP. Why do inadvertent pregnancies occur in oral contraceptive users? effectiveness of oral contraceptive regimens and interfering factors. *Contraception*. 1983;27:531-551.
32. Chang MC, Hunt DM. Effects of various progestins and estrogen on the gamete transport and fertilization in the rabbit. *Fertil Steril*. 1970;21:683-686.
33. Alvarez F, Brache V, Fernandez E, et al. New insights on the mode of action of intrauterine contraceptive devices in women. *Fertil Steril*. 1998;49:768-773.
34. Baird DD, Weinberg CR, Wilcox AJ, McConaughy DR, Musey PI, Collins DC. Hormonal profiles of natural conception cycles ending in early unrecognized pregnancy loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72:793-800.
35. Stewart DR, Overstreet JW, Nakajima ST, Lasley BL. Enhanced ovarian steroid secretion before implantation in early human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:1470-1476.
36. Stewart DR, Celniker AC, Taylor CA Jr, Cragun JR, Overstreet JW, Lasley BL. Relaxin in the periimplantation period. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70:1771-1773.
37. Cavanagh AC. Identification of early pregnancy factor as chaperonin 10: implications for understanding its role. *Rev Reprod*. 1996;1:28-32.
38. Cavanagh AC. An update on the identity of early pregnancy factor and its role in early pregnancy. *J Assist Reprod Genet*. 1997;14:492-495.
39. Bose R. An update on the identity of early pregnancy factor and its role in early pregnancy. *J Assist Reprod Genet*. 1997;14:497-499.
40. Norman RJ, McLoughlin JW, Borthwick GM, et al. Inhibin and relaxin concentrations in early singleton, multiple, and failing pregnancy: relationship to gonadotropin and steroid profiles. *Fertil Steril*. 1993;59:130-137.

41. Taylor CA Jr, Overstreet JW, Samuels SJ, et al. Prospective assessment of early fetal loss using an immunoenzymometric screening assay for detection of urinary human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril.* 1992;57:1220-1224.
42. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, et al. Incidence of the early loss of pregnancy. *N Engl J Med.* 1988;319:189-194.
43. Miller JF, Williamson E, Glue J, Gordon YB, Grudzinskas JG, Sykes A. Fetal loss after implantation: a prospective study. *Lancet.* 1980;2:554-556.
44. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril.* 1996;65:503-509.
45. Eskenazi B, Gold EB, Lasley BL, et al. Prospective monitoring of early fetal loss and clinical spontaneous abortion among female semiconductor workers. *Am J Ind Med.* 1995;28:833-846.
46. Berg AO. Dimensions of evidence. *J AmBoard Fam Pract.* 1998;11:216-223.
47. Umapathysivam K, Jones WR. Effects of contraceptive agents on the biochemical and protein composition of human endometrium. *Contraception.* 1980;22:425-440.
48. Bartoli JM, Moulin G, Delannoy L, Chagnaud C, Kasbarian M. The normal uterus on magnetic resonance imaging and variations associated with the hormonal state. *Surg Radiol Anat.* 1991;13:213-220.
49. Demas BE, Hricak H, Jaffe RB. Uterine MR imaging: effects of hormonal stimulation. *Radiology.* 1986;159:123-126.
50. McCarthy S, Tauber C, Gore J. Female pelvic anatomy: MR assessment of variations during the menstrual cycle and with use of oral contraceptives. *Radiology.* 1986;160:119-123.
51. Brown HK, Stoll BS, Nicosia SV, et al. Uterine junctional zone: correlation between histologic findings and MR imaging. *Radiology.* 1991;179:409-413.
52. Fleischer AC, Herbert CM, Sacks GA, Wentz AC, Entman SS, James AE Jr. Sonography of the endometrium during conception and nonconception cycles of in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril.* 1986;46:442-447.
53. Rabinowitz R, Laufer N, Lewin A, et al. The value of ultrasonographic endometrial measurement in the prediction of pregnancy following in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1986;45:824-828.
54. Ueno J, Oehninger S, Brzyski RG, Acosta AA, Philput CB, Muasher SJ. Ultrasonographic appearance of the endometrium in natural and stimulated in-vitro fertilization cycles and its correlation with outcome. *Hum Reprod.* 1991;6:901-904.
55. Glissant A, de Mouzon J, Frydman R. Ultrasound study of the endometrium during in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 1985;44:786-790.
56. Abdalla HI, Brooks AA, Johnson MR, Kirkland A, Thomas A, Studd JW. Endometrial thickness: a predictor of implantation in ovum recipients? *Hum Reprod.* 1994;9:363-365.
57. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curolle DN, Matulich EM. Relationship of endometrial thickness and pattern to fecundity in ovulation induction cycles: effect of clomiphene citrate alone and with human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril.* 1993;59:756-760.
58. Gonen Y, Casper RF, Jacobson W, Blankier J. Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: a possible predictor of implantation in in-vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1989;52:446-450.
59. Schwartz LB, Chiu AS, Courtney M, Krey L, Schmidt-Sarosi C. The embryo versus endometrium controversy revisited as it relates to predicting pregnancy outcome in in-vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Hum Reprod.* 1997;12:45-50.
60. Shoham Z, Di Carlo C, Patel A, Conway GS, Jacobs HS. Is it possible to run a successful ovulation induction program based solely on ultrasound monitoring? the importance of endometrial measurements. *Fertil Steril.* 1991;56:836-841.
61. Noyes N, Liu HC, Sultan K, Schattman G, Rosenwaks Z. Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1995;10:919-922.
62. Vera JA, Arguello B, Crisosto CA. Predictive value of endometrial pattern and thickness in the result of in vitro fertilization and embryo transfer. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 1995;60:195-198.
63. Check JH, Nowroozi K, Choe J, Lurie D, Dietterich C. The effect of endometrial thickness and echo pattern on in vitro fertilization outcome in donor oocyte-embryo transfer cycle. *Fertil Steril.* 1993;59:72-75.
64. Oliveira JB, Baruffi RL, Mauri AL, Petersen CG, Borges MC, Franco JG Jr. Endometrial ultrasonography as a predictor of pregnancy in an in-vitro fertilization programme after ovarian stimulation and gonadotrophin-releasing hormone and gonadotrophins. *Hum Reprod.* 1997;12:2515-2518.
65. Bergh C, Hillensjo T, Nilsson L. Sonographic evaluation of the endometrium in in-vitro fertilization IVF cycles: a way to predict pregnancy? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1992;71:624-628.
66. Lessey BA. Endometrial integrins and the establishment of uterine receptivity. *Hum Reprod.* 1998;13(suppl 3):247-258.
67. Ilesanmi AO, Hawkins DA, Lessey BA. Immuno-histochemical markers of uterine receptivity in the human endometrium. *Microsc Res Tech.* 1993;25:208-222.
68. Somkuti SG, Yuan L, Fritz MA, Lessey BA. Epidermal growth factor and sex steroids dynamically regulate a marker of endometrial receptivity in Ishikawa cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2192-2197.
69. Sulz L, Valenzuela JP, Salvatierra AM, Ortiz ME, Croxatto HB. The expression of alpha(v) and beta3 integrin subunits in the normal human Fallopian tube epithelium suggests the occurrence of a tubal implantation window. *Hum Reprod.* 1998;13:2916-2920.
70. Hoshino K, Kumasaka T. Contractile responsiveness of the isolated guinea pig oviduct to autacoids at different phases of the sexual cycle or under ovarian steroid treatment [in Japanese]. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1991;43:429-436.
71. Stanford JB, Daly KD. Menstrual and mucus cycle characteristics in women discontinuing oral contraceptives [abstract]. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1995;9:A9.
72. Task Force on Intrauterine Devices for Fertility Regulation, The World Health Organization's Special Programme of Research Development and Research Training in Human Reproduction. A multinational case-control study of ectopic pregnancy. *Clin Reprod Fertil.* 1985;3:131-143.
73. Mol BW, Ankum WM, Bossuyt PM, Van der Veen F. Contraception and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Contraception.* 1995;52:337-341.
74. Job-Spira N, Fernandez H, Coste J, Papiernik E, Spira A. Risk of chlamydia, PID, and oral contraceptives. *JAMA.* 1990;264:2072-2074.
75. Thorburn J, Berntsson C, Philipson M, Lindblom B. Background factors of ectopic pregnancy, I: frequency distribution in a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1986;23:321-331.
76. Coste J, Job-Spira N, Fernandez H, Papiernik E, Spira A. Risk factors for ectopic pregnancy: a case-control study in France, with special focus on infectious

- factors. *Am J Epidemiol.* 1991;133:839-849.
77. Kalandidi A, Doulgerakis M, Tzonou A, Hsieh CC, Aravandinos D, Trichopoulos D. Induced abortions, contraceptive practices, and tobacco smoking as risk factors for ectopic pregnancy in Athens, Greece. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991;98:207-213.
78. Franks AL, Beral V, Cates W Jr, Hogue CJ. Contraception and ectopic pregnancy risk. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(4, pt 1):1120-1123.
79. Storeide O, Veholmen M, Eide M, Bergsjø P, Sandvei R. The incidence of ectopic pregnancy in Hordaland County, Norway 1976-1993. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997;76:345-349.
80. Coste J, Job-Spira N, Aublet-Cuvelier B, et al. Incidence of ectopic pregnancy: first results of a population-based register in France. *Hum Reprod.* 1994;9:742-745.
81. Aboud E. A five-year review of ectopic pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1997;24:127-129.
82. De Muyllder X. Ectopic pregnancy in Zimbabwe. *Int J Gynaecol Obstet.* 1991;35:55-60.
83. Liukko P, Erkkola R, Laakso L. Ectopic pregnancies during use of low-dose progestogens for oral contraception. *Contraception.* 1977;16:575-580.
84. Bonnar J. Progestagen-only contraception and tubal pregnancies. *Lancet.* 1974;1:170-171.
85. Lawson P. Experience with norethisterone 0.35 mg daily as an oral contraceptive. *Br J Fam Plann.* 1982;8:8.
86. Sheth A, Jain U, Sharma S, et al. A randomized double-blind study of two combined and two progestin-only oral contraceptives. *Contraception.* 1982;25:243-252.
87. Vessey M, Meisler L, Flavel R, Yeates D. Outcome of pregnancy in women using different methods of contraception. *Br J Obstet Gynaecol.* 1979; 86:548-556.
88. Lauritsen JG. The significance of oral contraceptives in causing chromosome anomalies in spontaneous abortions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1975;54:261-264.
89. Sackoff J, Kline J, Susser M. Previous use of oral contraceptives and spontaneous abortion. *Epidemiology.* 1994;5:422-428.
90. Gray RH, Pardthaisong T. In utero exposure to steroid contraceptives and survival during infancy. *Am J Epidemiol.* 1991;134:804-811.
91. Grimes DA, Cook RJ. Mifepristone (RU 486): an abortifacient to prevent abortion? *N Engl J Med.* 1992;327:1088-1089.
92. Grimes DA. Emergency contraception-expanding opportunities for primary prevention. *N Engl J Med.* 1997;337:1078-1079.
93. Katz J. *The Silent World of Doctor and Patient.* New York, NY: Free Press; 1984:130-164.
94. Cruz P. Angry over withheld information. *Life Advocate.* September/October 1998:4.

Predpisoval som hormonálnu antikoncepciu od roku 1978. Spolu s manželkou sme roky používali hormonálnu antikoncepciu bez akéhokoľvek znepokojenia ohľadom jej morálnej prípustnosti. V roku 1995 mi môj priateľ a kolega John Hartman, MD, ukázal informačnú brožúrku pre pacientky, ktorú sám dostal od priateľa, ktorá tvrdila, že hormonálna antikoncepcia má postfertilizačný účinok spôsobujúci "...nepoznané straty nenarodených detí." John sa ma spýtal, či som niekedy o týchto účinkoch počul. Nepočul som. Prečítal som si brožúrku a jej tvrdenia mi pripadali neobvyklé, prehnané a nepresné. Rozhodol som sa, že preskúmam literatúru, aby som vyvrátil tieto tvrdenia kvôli kolegovi, kvôli mne samotnému i mojim pacientkam, ktoré by sa mohli na tieto veci pýtať. Čím viac som študoval tému, tým viac vzrastal môj záujem ohľadom toho, čo som sa dozvedal. Spojil som sa s výskumnými pracovníkmi po celej krajine a diskutoval som s nimi. Počas tejto práce som stretol Joea Stanforda, MD. Joe súhlasil, že mi bude dobrovoľne pomáhať vo výskume, ktorý nakoniec vyústil do napísania tejto systematickej štúdie. Naše zistenia nás osobne veľmi zaujali rovnako ako fakt, že tak veľa našich kolegov a pacientov rovnakým spôsobom dosiaľ ignorovalo tento možný účinok OK. Predbežné výsledky nášho výskumu sme prezentovali na mnohých vedeckých fórach hlavne z toho dôvodu, aby sme si overili, či ideme správnym smerom. Väčšina kritikov naznačovala, že napriek tomu, že informácie o týchto účinkoch sú pre nich nové (rovnako ako boli aj pre nás), zdali sa im hodné výskumu. Viacerí sa dokonca vyjadrovali v tom zmysle, že sa domnievajú, že naše výsledky by mohli zmeniť spôsob, akým rodinní lekári informujú svoje pacientky o hormonálnej antikoncepcii a jej možných účinkoch.

Najťažšou časťou výskumu pre mňa bolo rozhodovanie, akým spôsobom aplikujem získané poznatky vo svojej praxi. Rozprával som o tom so svojimi kolegami, pacientkami, etikmi, ktorých poznám a rešpektujem, ako aj s pastormi našej komunity. Študoval som etický princíp dvojitého efektu a preberal som túto tému s veriacimi lekármi rôznych vyznaní. Nakoniec, po mnohých mesiacoch rozhovorov a modlitieb, som sa v roku 1998 rozhodol hormonálnu antikoncepciu viac nepredpisovať. Moja profesia rodinného lekára bola spätá so starostlivosťou o rodinu od počatia až po smrť. Nakoľko dostupné fakty jasne hovorili o tom, že hormonálna antikoncepcia môže mať postfertilizačné účinky, cítil som, že by som ju nemohol viac s čistým svedomím predpisovať - najmä keď sú k dispozícii iné vhodné alternatívy. Moji kolegovia, zamestnanci a pacientky ma nečakane podporili a povzbudili. Zdá sa, že moje pacientky ocenili informácie, ktoré som im poskytol. Mnohé boli prekvapené či dokonca šokované (rovnako ako predtým ja), keď sa dozvedeli o týchto možných účinkoch. Mnohé moje pacientky sa rozhodli pokračovať v užívaní hormonálnej antikoncepcie - pre našu klientelu a komunitu máme lekárov, ktorí im ich budú naďalej predpisovať. Pacientky, ktoré ďalej užívajú hormonálnu antikoncepciu, mi hovoria, že sú omnoho opatrnejšie pri jej užívaní. Ďalšie sa rozhodli pre iné spôsoby obmedzenia pôrodnosti - najmä pre niektorú z moderných metód prirodzeného plánovania rodičovstva. Toto je teda výskum, ktorý zmenil moju dušu i moje konanie. Problém, s ktorým som sa musel vyrovnáť, bol mimoriadne zložitý. Domnievam sa, že bude rovnako zložitým pre mnohých z tých, ktorí si pozorne prečítajú a zväžia skutočnosti obsiahnuté v tomto článku.

*Walter L. Larimore, MD
Kissimmee, Fla*

*preklad Ing. L. Fülöp
odborná korektúra MUDr. I. Wallenfels*