

Постфертилизационный эффект срочной гормональной контрацепции

Доктора Chris Kahlenborn, Joseph B. Stanford y Walter L. Larimore

ЦЕЛИ: Оценить возможность эффектов после фертилизации при наиболее использованных в США срочных контрацептивах (СК) и исследовать этическое воздействие этой возможности.

ПРОИСХОЖДЕНИЕ ИНФОРМАЦИИ И ОТБОР ИССЛЕДОВАНИЙ: Проведена проверка MEDLINE (1966 г. - ноябрь 2001 г.), для регистрации всех надлежащих статей на английском языке. Сделана более тщательная проверка в библиографическом отделе, для регистрации дополнительных соответственных статей. Поиск терминологии включает: срочную контрацепцию, посткойтальную контрацепцию, эффекты после фертилизации, Режим Юзпе, левоноргестрел, План Б.

СИНТЕЗ: Двумя наиболее обычными методами срочной гормональной контрацепции (СК) в США являются Режим Юзпе (большие дозы этинилэстрадиола с большими дозами левоноргестрела) и План Б (большие дозы левоноргестрела). Оба метода иногда предотвращают овуляцию, но также могут действовать, сокращая возможность имплантации из-за их отрицательных эффектов на эндометрий (постфертилизационный эффект). Имеющиеся в распоряжении доказательства более или менее важны, использовался ли гормональный контрацептив на предовуляторной, овуляторной или постовуляторной стадиях менструального цикла

ВЫВОДЫ: Основываясь на теоретическом и на эмпирическом доказательствах, Режим Юзпе и План Б иногда действуют, вызывая эффекты в постфертилизационном периоде, независимо от того этапа менструального цикла, в котором они применились. Эти открытия имеют потенциальные последствия в отделах, где пациенткам дается разрешение на лечение, в протоколах отдела скорой помощи и в оговорках возражения совести.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Контрацепция, левоноргестрел, постфертилизационный эффект.

Ann Pharmacother 2002;36:465-70.

Срочная контрацепция (СК) представляет собой гормоны или внутриматочные устройства, использованные 72 часа после сексуального сношения, с целью предотвратить беременность. В 60 и 70 годах, женщины использовали в качестве срочной контрацепции (СК), большие дозы эстрогенов как диетилstilбестрол.¹ Это лечение было заменено в 1974 г. соединением больших доз оральных контрацептивов (ОК) (то есть, этинилэстрадиола/левоноргестрела), примененных с интервалом 12 часов (Режим Юзпе).² Годы спустя установлен "План Б", состоящий из двух таблеток левоноргестрела. Внутриматочное устройство, даназол (данокрин) и мифепристон тоже были изучены и распространены как срочные контрацептивы, но Режим Юзпе все еще остается самым распространенным в США и Европе.³

Вопрос о том, действуют ли иногда срочные гормональные контрацептивы (СК) после фертилизации для предотвращения имплантации, что является постфертилизационным эффектом (то есть, ранним абортивом), важен и мог бы иметь обширные последствия в связи с разными поведением относительно их применения и вопросов, связанных с ним, таких как информированное согласие, протоколы отделов скорой помощи в случаях изнасилования и оговорки возражения совести. Постфертилизационный эффект относится к любому эффекту, сокращающему жизненный период эмбриона после фертилизации, обычно перед тем, как клинически

знают о беременности. Мы используем термин постфертилизационный как ранний аборт. Признаем, что некоторые врачи, генетики и эксперты по этике⁴ произвольно определили, что человеческая жизнь начинается после имплантации, открывая двери возможности аборта до имплантации. Однако, присоединяемся к традиционному определению беременности: "гестационный процесс, включающий рост и развитие нового индивида с момента зачатия внутри женщины, пройдя через эмбриональную, затем зародышевую жизнь, и рождение", в котором зачатие является "началом беременности, что обычно считается моментом, когда сперматозоид входит в яичко и создается жизнеспособная зигота."⁵

В предварительной проверке⁶ механизма действия СК, мы пришли к выводу о том, что они иногда действуют через постфертилизационный эффект. То есть, после фертилизации и до того, как беременность доказана клинически. Однако, Режим Юзпе и План Б имеют разные дозы и время использования, которые могут оказаться в разных действиях в репродуктивной системе. Эта статья рассматривает данные о Режиме Юзпе и о Плане Б, в отношении их механизмов действия и потенциальных этических последствий этих механизмов.

Механизмы действия

PDR (*Physicians' Desk Reference*)⁷ устанавливает, что

"срочные контрацептивные пилюли (СК)... действуют главным образом, мешая овуляции. Может быть действуют меняя транспортировку сперматозоида или яичка, и/или меняя эндометрий (ингибируя тем самым имплантацию)." *The Medical Letter*^{2,8} опубликовал следующее о гормональных СК: "Некоторые исследования доказали изменение эндометрия, это указывает, что также могли бы интерферировать с имплантацией фертилизированного яичка, но другие исследования не отметили эти эффекты. "Следовательно, критические этические вопросы таковы: применение Режима Юзпе или Плана Б вызывает постфертилизационный эффект; то есть, использование гормональных СК иногда вызывают ранний аборт, изменяя рецепторные свойства эндометрия? Может данный эффект произойти когда СК используются на предовуляторной стадии, или происходит постфертилизационный эффект, только когда применяются СК на овуляторной или постовуляторной стадиях?"

ЭФФЕКТЫ НА ОВУЛЯЦИЮ

Часто утверждается, что применение СК последовательно мешает овуляции. В начальных изучениях, сделанных Carr и другими⁹ найдено, что уровни гормонов эстрадиола, прогестерона, лютеинизирующего гормона (ЛН), и концентрации гормонов стимулирующих фолликулы (FSH), сокращались значительно, когда начинали применять оральные контрацептивы (ОК). В связи с тем, что повышение гормона ЛН необходимо для овуляции, этот результат был применен как доказательство того, что оральные контрацептивы (ОК) ингибируют овуляцию. Однако эта оригинальная статья, написанная Carr et al в 1979 г., не может быть экстраполирована на Режим Юзпе или План Б по некоторым основаниям. Во первых, потому что статья была написана в 1979 г., когда дозы эстрогена в ОК были большими, чем дозы ОК, применяющиеся сегодня. Кроме того, использовать высокие дозы гормонов в середине цикла не то, что использовать 21 день при 28 днях. Во вторых, опубликованные открытия основывались на исследованиях только четырех женщин, поэтому данные этого исследования сегодня не могут быть использованы для того, чтобы установить, что применение ОК или гормональных СК, последовательно мешают овуляции. Данные других гормональных испытаний подтверждают, что СК последовательно не отменяют овуляцию. В одном

маркеров овуляции проявилось, что пик концентрации ЛН произошел через 4 дня после лечения у 5 из 9 обследованных женщин, с последующим повышением прогестерона, а это указывает, что овуляция уже произошла. Другое недавнее исследование,¹¹ где в моче применялись гормональные маркеры, показало пик ЛН через день, при применении Режима Юзпе, у 2 из 8 женщин, с последующим повышением прогестерона.

ЭФФЕКТЫ СРОЧНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ (СК) НА ПРЕДОВУЛЯТОРНОЙ СТАДИИ

Таблица 1¹²⁻²⁰ описывает основные исследования, проанализировавшие использование гормональных СК. Считается, что эффективность имеет уровень 56.9-90.9%, и самое крупное исследование¹² показывает эффективность 56.9%. Эффективность – это процент снижения показателя беременности женщин, применяющих СК, сравнимый с предусмотренным процентом, неприменяющих их. Эти показатели подсчитаны из второстепенных данных, не установленных рандомизированными, контролируемые и проспективными исследованиями. (Приложение I^{3,20-28}.) Это исследование¹² Всемирной Организации Здравоохранения, нашло, что в одной группе из приблизительно 400 женщин, 6 из использующих Режим Юзпе на предовуляторной стадии, оказались беременными. (Если СК не получалась, ожидали 10.) Следовательно, две женщины использовавшие План Б на предовуляторной стадии забеременели (из 11 ожидавших). Предовуляторный период – это период в менструальном цикле, происходящий более чем за 3 суток до дня, когда ожидается, что произойдет овуляция. В данном исследовании, подсчиталось, что это был 14 день до начала следующего менструального цикла. Несмотря на то, что это не является точным определением и может быть не совсем правильным, оно есть лучшее определение, имеющееся в распоряжении для этих исследований. К тому же, Glasier¹⁷ представил два случая женщин, забеременевших после применения Режима Юзпе, хотя их прогестерон был на уровне ниже 1.5ng/ml.

Следовательно, по крайней мере, два исследования^{12,17} доказали, что срочная гормональная контрацепция (СК), даже на предовуляторной стадии, последовательно не предотвращает беременность и, по определению, в этих случаях позволяет овуляцию. Некоторые думали,²⁹ что если овуляция не ингибируется, другие механизмы, как

Таблица #1. Наиболее важные исследования об эффективности Режима Юзпе при срочной контрацепции

Ссылки	Pts. (n)	Беременность ^a (n)			Эффективность ^b (%)
		Обследуемые	Предполагаемые		
Hertzen et Van Look (1998) ¹²	997	31	72	56,9 - 67,4	
Webb et coll. (1992) ¹³	191	5	11,29	55,7 - 65,9	
Zuliani et coll. (1990) ¹⁴	407	9	28,74	68,7 - 75,1	
Yuzpe et coll. (1982) ¹⁵	692	11	30,9	64,4 - 86,8	
Ho et Kwan (1993) ¹⁶	341	9	21,958	59,0 - 63,7	
Glasier et coll. (1992) ¹⁷	398	4	23	82,6 - 83,1	
Van Santen et Haspels (1985) ¹⁸	235	1	11	90,9 - 80,7	
Percival-Smith et Abercrombie (1987) ¹⁹	612	12	40,174	70,1 - 75,4	

a. Актуальное число беременностей и предусмотренных беременностей, которые должны были состояться, если бы Режим Юзпе не имел эффекта в каждом исследовании, применяющем Режим Юзпе.

b. Эффективность, предусмотренная на основе обследуемых и предполагаемых беременностей, показанных в этой таблице (первая цифра) и, эффективность, основанная на предполагаемых беременностях Trusell (20) (второй показатель на схеме).

исследовании Режима Юзпе,¹⁰ рассмотревшем несколько изменение в цервикальной слизи или изменение в

фаллопиевой трубе, во время транспортировки спермы или эмбриона, могут играть роль. Однако, не существуют клинические данные, прямо подтверждающие теорию об этих механизмах. В противоположность, да, существуют данные, доказывающие прямо потенциальные эффекты срочной контрацепции при имплантации.

ЭФФЕКТЫ В ИМПЛАНТАЦИИ

Оральные контрацептивы (ОК) действуют противоположно на процесс имплантации⁶, что имеет последствия для Режима Юзпе и Плана Б, потому что они состоят из тех же самых гормонов, содержащихся в современных оральных контрацептивах (ОК). ОК действуют на интегрин, важная группа присоединения молекул, играющие роль в области фертилизации и имплантации. Somkutim et al³⁰ утверждают: "Эти изменения стромального эпителия и интегрин указывают, что рецептивность матки скомпрометирована и они являются одним из механизмов контрацептивного действия." Кроме этого, простагландины критичны для имплантации, но использование оральных контрацептивов (ОК) сокращает количество имеющихся в распоряжении простагландинов для имплантации.^{31,32} Наконец, хорошо известен факт, что контрацептивы сокращают толщину эндометрия, и это было подтверждено магнетическим резонансом,^{33,34} и более тонкий эндометрий делает имплантацию более затруднительной³⁵⁻³⁹ Возможно, что использование срочной контрацепции имеет те же эффекты на эндометрий, поскольку речь идет о тех же составляющих оральных контрацептивов. Некоторые исследования поддерживают эту гипотезу и показывают изменения в гистологии эндометрия^{1,40} или в маточных уровнях рецепторов гормонов⁴¹, сохраняясь еще несколько дней после использования Режима Юзпе. Все эти открытия указывают, что применение Режима Юзпе неблагоприятно действует на эндометрий.

Кроме теоретического доказательства того, что использование СК связано с отрицательными эффектами на эндометрий, непозволяющими имплантацию, Hertzen y Van Look¹² нашли, что использование Режима Юзпе и Плана Б сократило число беременностей, ожидавшихся, когда использовались на овуляторных стадиях (17- 13 дней до следующего менструального цикла), также как и на предовуляторной стадии (как говорили раньше). В группах, где применяли Режим Юзпе на овуляторной стадии, произошли 17 беременностей (если бы не приняты СК, ожидалось 54), в то время как семь произошли на постовуляторной стадии (ожидались 11). В группе, использовавшей План Б, было 7 беременностей (ожидались 53) на овуляторной стадии, а две произошли на постовуляторной стадии (ожидались 10). Эти данные согласовываются с гипотезой о том, что гормональные контрацептивы имеют постфертилизационный эффект на эндометрий. В случае использования срочной контрацепции на овуляторной стадии, еще возможно, чтобы другие механизмы могли играть роль (то есть, изменение в вязкости слизи или изменение транспортировки в трубе спермы, яичнике или эмбрионе). Однако, не нашли достаточную информацию, поддерживающую эти теории.

Повышение риска эктопической беременности ?

Одним из результатов постфертилизационного эффекта гормональных СК может быть повышение количества эктопических беременностей. Если бы действия СК на фаллопиеву трубу и на эндометрий не имели

постфертилизационные эффекты, то тогда снижение показателя внутриматочных беременностей (ВБ) у женщин, принимающих срочные контрацептивы (СК), должно было бы быть пропорционально снижению показателя эктопических беременностей (ЭБ) у женщин, принимающих оральные контрацептивы (ОК). Однако, поскольку эффект срочных гормональных контрацептивов – это повышение показателя ЭБ/ВБ, это указывало бы, что один или более постфертилизационных эффектов происходили бы⁶.

Процент эктопических беременностей – чуть меньше 2%⁴². В единственном исследовании, которое мы знаем о гормональных СК и эктопических беременностях, Kubba y Guillebaud⁴³ заметили, что у 715 женщин, применявших Режим Юзпе произошли 17 беременностей, включая одну эктопическую беременность (то есть, показатель эктопической беременности 5.9%), поддерживая тем самым возможность одного или более постфертилизационных эффектов. Однако, подтверждение данного эффекта потребует более полного ряда исследований беременностей у пациенток, принимающих срочную контрацепцию, чтобы определить: процент эктопических беременностей действительно ли выше, чем у женщин, не использовавших срочные контрацептивы.

Относительный вклад постфертилизационного эффекта

Как указали раньше, два небольших исследования^{10,11} показали, что срочная контрацепция может ингибировать овуляцию в 55-75% случаев. Под очень оптимистическим предположением о том, что гормональные СК препятствуют овуляции в 87.5% случаев, Trussell и Raymond⁴⁴ подсчитали, что механизмы "непрепятствующие овуляции составляют между 13-38%, предполагаемой эффективности Режима Юзпе." Этот уровень ниже 12.5%, так как гормональные СК часто используются во время овуляции или после нее, когда по определению, другие механизмы, не предназначенные на предупреждение овуляции, действуют. Самый вероятный механизм – постфертилизационный эффект, так как действует на эндометрий.

Обзор и последствия

Доказательство поддерживает утверждение, что использование срочной контрацепции (СК) не всегда ингибирует овуляцию, хотя используется на предовуляторной стадии. Проблема такова, что они могут неблагоприятно изменять эндометрий в любое время цикла, в котором они используются, и эффект продолжается несколько дней. Низкие показатели беременностей по сравнению с количеством беременностей, ожидавшихся у женщин, применяющих СК на предовуляторной, овуляторной или постовуляторной стадиях, связаны с постфертилизационным эффектом. Это может случиться, когда применяются СК в любом из этих менструальных циклов.

Эта интерпретация литературы имеет важные последствия в связи с дискуссией об использовании СК.⁴⁵ Например, многие государства имеют законы с оговорками возражения совести, при которых медицинский коллектив (врачи, медсестры, аптекари и другие медицинские работники) не могут быть принуждены участвовать в хирургических или химических аборт, и не могут никого уговаривать делать аборт. Тем самым, этот постфертилизационный эффект может иметь законные последствия для работников здравоохранения,

предписывающих или имеющих возражения на предписание этих лекарств.

Протоколы отделов скорой помощи также могли бы быть под влиянием доказательств постфертилизационного эффекта. Например, отделы скорой помощи католических больниц обычно не позволяют СК, или ограниченно применяют их (например, только как предовуляторную)⁴⁵. Католические больницы, позволяющие применение СК на предовуляторной стадии смогли бы сделать пересмотр своей политики, если это правда, что совсем нет антиовуляторного эффекта и существует возможность постфертилизационного эффекта, несмотря на то, что используются СК до овуляции. Многие из светских больниц имеют меньше ограничений относительно применения СК, особенно для протоколов при износилании. Во всяком случае, доказательство постфертилизационного эффекта при применении СК важно для того, чтобы врачи могли принять моральные решения выписывать или нет лекарство, способное причинять ранний аборт.

Наши выводы имеют потенциальные ограничения. Поскольку нет случайных исследований женщин применяющих СК, наши выводы основываются на целом ряде зарегистрированных случаев. Однако, это есть наилучшая информация, имеющаяся в распоряжении об использовании СК. Также согласимся, что основываясь на наших разговорах с врачами и другими людьми во всей стране, многие врачи и пациентки оказались озабоченными возможным постфертилизационным эффектом. Хотя существуют доказательства поддерживающие нашу гипотезу,^{45,46} нужно продолжить научные исследования. Однако, надо было бы включить ту информацию когда имеется согласие пациенток, чтобы они были внимательны перед этим выбором и затруднениями, и могли решать, основываясь на уже имеющейся в распоряжении информации.

Независимо от личных мнений врача или работника здравоохранения о механизме действия СК, пациентки имеют право быть осведомленными о том, что касается их ценностей и верований. Некоторые люди нам указали, что до тех пор пока не уверены в постфертилизационном эффекте СК, данная информация не должна быть включена в информированное согласие. Однако, редко случавшиеся вредные эффекты, но являющиеся важными, представляют собой существенную часть других споров об информированном согласии в медицине, особенно когда пациентка считает важной эту возможность риска, который едва ли может произойти. Одним из этих примеров является применение анестезии. Произошло мало смертей из-за анестезии, вводимой пациентам для хирургических операций. Считается чем-то надлежащим и законно необходимым информировать пациентку о возможности смерти перед тем, как подвергаться операции, из-за значительности этого риска. Поэтому, для женщины, которой важна спровоцированная смерть зиготы или эмбриона, было бы ошибкой при получении ее информированного согласия, не обсуждать с ней о возможности того, что произойдет эта потеря, хотя данная возможность далека. Вдобавок, основываясь на рассмотренной в этой статье документации, видимо, постфертилизационный эффект СК – более обычен, чем

признает большинство врачей или пациенток. Это особенно верно в связи с тем, что в исследованиях проведенных до сих пор, женщины чаще просят лечение (СК) после того, как имели сексуальные сношения около момента овуляции, чем после сексуальных сношений до овуляции.⁴⁴

Некоторые люди нас уверяли в том, что обращать большое внимание на постфертилизационный эффект, могло бы привести к тому, что женщины не выбирали бы СК и это могло бы повысить число нежеланных беременностей. Несмотря на это, оба мнения не имеют ввиду важность права женщины принять решения, основываясь на информированном согласии. Во время разговоров с пациенткой об информированном согласии, может быть не стоит ставить чрезмерную эмфазу на возможность только одного риска. Однако, не указывать об этом возможном риске, означало бы ошибиться при получении надлежащего информированного согласия. Поэтому, нужно говорить о потенциальном риске постфертилизационных эффектов, и надо включить данную информацию в имеющееся в распоряжении медицинское доказательство.

Настоящее информированное согласие требует понимания со стороны пациентки и врача, распространения этой информации и распределения интерпретаций. Если постфертилизационный механизм срочной гормональной контрацепции нарушает моральные ценности женщины, отказ врача или медицинского персонала в раскрытии этой информации, исключил бы вероятность, что согласие женщины действительно является информированным.

Наконец, думаем, что потенциально существует возможность отрицательного психологического воздействия на женщин, ценящих человеческую жизнь с момента зачатия. У них не было взято настоящего информированного согласия о применении СК, и они узнают о возможных постфертилизационных эффектах после их использования. Это могло бы принести им разочарование, вину, грусть, боязнь, гнев или депрессию; или чувство быть обманутыми обслуживающим медицинским персоналом. Медицинская литература не поддерживает гипотезу о том, что никакой пациентке не важны постфертилизационные эффекты.^{45,47-49}

Доктор Chris Kahlenborn MD Department of Internal Medicine, Altoona Hospital; Department of Internal Medicine Bon Secours Hospital, Altoona, Pennsylvania. e-mail: kahlen@alt3.com

Доктор Joseph B Stanford MD MSPH, Assistant Professor, Department of Family and Preventive Medicine University of Utah, Salt Lake City, Utah.

Доктор Walter L Larimore MD, Associate Clinical Professor, Department Community and Family Medicine, University of South Florida, Tampa, Florida.

Авторы благодарны Dorothy Dugandzic BS и Walt Severs PhD за техническую помощь. Международная человеческая жизнь благодарит Доктора Luis Ráez (гематолога-онколога), за перевод данной статьи.

Ссылки

1. Yuzpe AA, Thurlow HJ, Ramzy I, Leyshon JI. Post coital contraception – a pilot study. *J Reprod Med* 1974; 13: 53-8.
2. Plan B: a progestin only contraceptive. *Med Lett* 2000; 42: 10. 3. LaValleur J. Emergency contraception. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27: 817-39.
4. Hughes EC, ed. Committee on terminology, American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstetric-gynecological terminology*. Philadelphia: FA Davis, 1972.
5. Mosby's medical, nursing, & allied health dictionary. 6th ed. Philadelphia: Mosby, 2002.
6. Larimore WL, Stanford J. Postfertilization effects of oral contraceptives and their relationship to informed consent. *Arch Fam Med* 2000; 9: 126-33.
7. Physicians' desk reference. 54th ed. Montvale, NJ: Medical Economics, 2000: 1335.
8. An emergency contraceptive kit. *Med Lett* 1998; 40: 102-3. 9. Carr BR, Parker CR, Madden JM, MacDonald PA, Porter JC. Plasma levels of adrenocorticotropin and cortisol in women receiving oral con-traceptive steroid treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49: 346-9.
10. Ling WY, Robichaud A, Zayid I, Wrixon W, MacLeod SC. Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. *Fertil Steril* 1979; 32: 297-302.
11. Swahn LM, Westlund P, Johannisson E, Bygdeman M. Effect of post-coital contraceptive methods on the endometrium and the menstrual cycle. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 738-44.
12. Herten H, Van Look PFA. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 1998; 352: 428-33.
13. Webb AMC, Russell J, Elstein M. Comparison of Yuzpe regimen, danazol, and mifepristone (RU 486) in oral postcoital contraception. *BMJ* 1992; 305: 927-31.
14. Zuliani G, Colombo UF, Molla R. Hormonal postcoital contraception with an ethinylestradiol-norgestrel combination and two danazol regimens. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 27: 253-60.
15. Yuzpe AA, Smith RP, Rademaker AW. A multicenter clinical investigation employing ethinyl estradiol combined with dl-norgestrel as a post-coital contraceptive agent. *Fertil Steril* 1982; 37: 508-13.
16. Ho PC, Kwan MSW. A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception. *Hum Reprod* 1993; 8: 389-92.
17. 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: 1041-4.
18. Van Santen MR, Haspels AA. A comparison of high-dose estrogens versus low-dose ethinylestradiol and norgestrel combination in postcoital interception: a study in 493 women. *Fertil Steril* 1985; 43: 206-
19. Percival-Smith RK, Abercrombie B. Postcoital contraception with dl-norgestrel/ ethinyl estradiol combination: six years experience in a student medical clinic. *Contraception* 1987; 36: 287-93.
20. Trussell J, Rodriguez G, Ellertson C. Updated estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Contraception* 1999; 59: 147-51.
21. Glasier A. Emergency contraception. *Br Med Bull* 2000; 56: 729-38. 22. Dixon GW, Schlesselman JJ, Ory HW, Blye RP. Ethinyl estradiol and conjugated estrogens as postcoital contraceptives. *JAMA* 1980; 244: 1336-9.
23. Schwartz D, Mayaux MJ, Martin-Boyce A, Czyglik F, David G. Donor insemination: conception rate according to cycle day in a series of 821 cycles with a single insemination. *Fertil Steril* 1979; 31: 226-9.
24. Barrett JC, Marshall J. The risk of conception on different days of the menstrual cycle. *Popul Stud* 1969; 23: 455-61.
25. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of baby. *N Engl J Med* 1995; 333: 1517-21.
26. Hacker NF, Moore JG. *Essentials of obstetrics and gynecology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998.
27. Diamond EF. Ovarian in rape protocols. *Ethics Medics* 1996; 21(10): 2.
28. Wilcox AJ, Dunson D, Baird DD. The timing of the "fertile window" in the menstrual cycle: day specific estimates from a prospective study. *BMJ* 2000; 321: 1259-62.

Приложение 1. Критика эффективности срочной контрацепции.

Мера эффективности важна для анализа вероятности постфертилизационного эффекта. Например, если бы применение срочной контрацепции имело показатель эффективности 0%, был бы бессмыслен вопрос о постфертилизационном эффекте. Применение срочной контрацепции одобрено Food and Drug Administration при отсутствии проспективного и рандомизированного исследования (с показом случайно взятых примеров)²¹ относительно ее эффективности. На самом деле, ее эффективность была обсуждена, начиная с исследований, рассмотренных в этой статье. Мы имели в виду показатели эффективности основанные на общих данных, сравнивая их с предположениями Trussel et coll.²⁰ Для каждого из 8 исследований, представленных в таблице #1. Trussel et coll. использовали эти последние предположения для подсчета показателя глобальной эффективности 74,1%, в то время как общие данные показывают показатель 65,7%.

В этих исследованиях, показатели беременностей группы были сделаны в сравнении с показателями предполагаемых беременностей, исходя из исторического контроля. Именно ссылочные показатели беременностей основывались на методе, разработанном в исследовании Dixon,²² подсчитавшем предполагаемый показатель беременностей у женщин с только одним сексуальным сношением в определенный день менструального цикла. Dixon основал вероятность беременности в определенные дни согласно двум основным исследованиям: Schwartz et coll ; (1979)²³ et Barret et Marshall (1969)²⁴. В следующих исследованиях, Trussel et coll. оставили в стороне исследование Schwartz, основанное на искусственном оплодотворении и добавили другую группу исторического контроля, взяв группу женщин, пытаясь добиться беременности в Северной Каролине, в начале 1980 годов²⁵. Делая это, Trussel et coll. действительно не сравнили одну группу и современные контроли. Эта главная проблема в понимании могла бы сделать неопределенными выводы исследований по двум причинам:

1. В 1960 г., показатель бесплодия был ниже, чем в следующие годы. Например, «бесплодие повысилось с 177% среди замужних женщин от 20 до 24 лет между 1965 и 1982 годами.»²⁶ Так могли бы ожидать, в контролях Barrett, показатель бесплодия ниже, чем у обследуемой группы (женщины применяющие срочную контрацепцию). Кроме того Wilcox et coll. ап констатировали, что «женщины были исключены, если имели хроническое серьезное заболевание или, если они или их партнеры имели давние проблемы бесплодия». Ни в одном из этих обследованных случаев было обнаружено бесплодие. Так что возможно, что оба указанные исследования имели показатели более низкие, чем в обследуемых случаях. В данном случае, исследования о применении срочной контрацепции, используя исторические контроли как элементы сравнения, могли бы переоценить эффективность срочной контрацепции на предотвращение или приостановление беременности.

2. Тот факт, что выбираются контроли над женщинами не собирающимися применять срочную контрацепцию для предотвращения беременности, мог бы повлечь за собой разницу, влияющую на результаты. Например, контроли (ссылочные группы) происходят из исследований Barrett и Marshall²⁴ Они рассмотрели 241 супружеских пар, которые применяли естественный контроль рождаемости, основанный на температуре тела. Некоторые женщины старались добиться зачатия, как женщины обследуемые Wilcox et coll.²⁵ Было известно, что ни одна из них не находилась под стрессом изнасилования или под стрессом от другой трудной ситуации. Пока восемь групп, цитированных Trussel, пытались предотвратить беременность или прервать ее и возможно, имели больше эмоционального стресса, чем указанная группа женщин, желавших беременности. Если две группы женщин обследованы, первая, желавшая беременности, и другая, нежелавшая ее и находящаяся под стрессом, показатель бесплодия может существенно изменяться, потому что возможно, что под крайним стрессом, гормональная секреция индуцирующая овуляцию через слизистую железу, ингибирована. Например, Diamond²⁷ цитировал проспективное исследование в Minnesota на 4000 изнасилованных женщинах и среди которых ни одна не забеременела. Это могло быть признаком гормонального эндогенного изменения, при котором тело женщин ингибирует овуляцию во время изнасилования, или чуть позже.

3. Все исследования о срочной контрацепции основываются на одном определенном моменте овуляции по сравнению с длиной цикла (например на четырнадцатый день до следующего менструального цикла). Однако, продолжительность лютеальной стадии очень изменяется у разных женщин, и даже у одной и той же женщины, и у женщин имеющих регулярный менструальный цикл.²⁸ Так что, влиять на вероятности зачатия, применяя понятие «такой-то день по сравнению с овуляцией», не точно.

Насчет приведенных раньше соображений, думаем, что подсчеты показателя эффективности срочной контрацепции очень гипотетичны и требуют более уточненного анализа.

29. Glasier A. Emergency postcoital contraception. *N Engl J Med* 1997; 337: 1058-64.
30. Somkuti SG, Sun J, Yowell C, Fritz M, Lessey B. The effect of oral contraceptive pills on markers of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 1996; 65: 484-8.
31. Dawood YM. Ibuprofen and dysmenorrhea. *Am J Med* 1984; 77(1A): 87- 94.
32. Bieglmayer C, Hofer G, Kainz C, Reinthaller A, Kopp B, Janisch H. Concentration of various arachidonic acid metabolites in menstrual fluid are associated with menstrual pain and are influenced by hormonal contraceptives. *Gynecol Endocrin* 1995; 9: 307-12.
33. Brown HK, Stoll BS, Nicosia SV, Fiorica JV, Hambley PS, Clarke LP, et al. Uterine junctional zone: correlation between histologic findings and MR imaging. *Radiology* 1991; 179: 409-13.
34. Demas BE, Hricak H, Jaffe RB. Uterine MR imaging: effects of hormonal stimulation. *Radiology* 1986; 159: 123-6.
35. 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: 363-5.
36. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curole 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: 756-60.
37. 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: 446-50.
38. 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.
39. Shoham Z, 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: 836-41.
40. Ling WY, Wrixon W, Zayid I, Acorn T, Popat R, Wilson E. Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. II. Effect of postovulatory administration on ovarian function and endometrium. *Fertil Steril* 1983; 39: 292-7.
41. Kubba AA, White JO, Guillebaud J, Elder MG. The biochemistry of human endometrium after two regimens of postcoital contraception: a dl-norgestrel/ ethinylestradiol combination or danazol. *Fertil Steril* 1986; 45: 512-6.
42. Aboud A. A five-year review of ectopic pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1997; 24: 127-9.
43. Kubba AA, Guillebaud J. Case of ectopic pregnancy after postcoital contraception with ethinylestradiol-levonorgestrel. *Br Med J* 1983; 287: 1343-4.
44. Trussell J, Raymond EG. Statistical evidence about the mechanism of action of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 872-6.
45. Golden NH, Seigel WM, Fisher M, Schneider M, Quijano E, Suss A, et al. Emergency contraception: pediatricians' knowledge, attitudes and opinions. *Pediatrics* 2001; 107: 287-92.
46. Spinnato JA. Mechanism of action of intrauterine contraceptive devices and its relation to informed consent. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 503-6.
47. 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, 1988: 176-208.
48. Ryder RE. Natural family planning: effective birth control supported by the Catholic Church. *BMJ* 1993; 307: 723-6.
49. Tonti-Filippini N. The pill: abortifacient or contraceptive: a literature review. *Linacre Quarterly* 1995; Feb: 5-28.

RÉSUMÉ

OBJECTIF : Évaluer la possibilité d'un effet post-fécondation lié aux moyens de contraception d'urgence hormonale les plus répandus aux États-Unis et étudier l'impact éthique de cette possibilité.

SOURCES DE DONNÉES ET DOCUMENTATION DE

RÉFÉRENCE : Recherche dans la base de données MEDLINE (de 1966 à novembre 2001) des articles pertinents en Anglais et revue systématique de la bibliographie des articles afin d'identifier des articles supplémentaires. Les critères de recherche incluaient les termes contraception d'urgence, contraception post-coïtale, effet post-fécondation, méthode de Yuzpe, lévonorgestrel, mécanisme d'action, Plan B.

RÉSUMÉ DES DONNÉES : Les deux types de contraception d'urgence hormonale les plus utilisés aux États-Unis sont la méthode de Yuzpe (fortes doses d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel) et le "Plan B" (forte dose de lévonorgestrel seul). Bien que ces deux méthodes bloquent parfois l'ovulation, elles pourraient aussi agir en diminuant la probabilité de l'implantation par leur effet négatif sur l'endomètre (effet post-fécondation). La preuve disponible d'un effet post-fécondation est modérément forte, que la contraception d'urgence hormonale soit utilisée en phase pré-ovulatoire, ovulatoire ou post-ovulatoire du cycle menstruel.

CONCLUSIONS : Sur la base des preuves théoriques et empiriques actuelles, la méthode de Yuzpe aussi bien que le Plan B agissent vraisemblablement en provoquant parfois un effet post-fécondation, quel que soit le moment du cycle menstruel où ils sont pris. Ces découvertes ont des implications potentielles dans les domaines tels que le consentement informé, les protocoles des services d'urgence et les clauses de conscience.

SUMMARY

OBJECTIVE: To assess the possibility of a postfertilization effect in regard to the most common types of hormonal emergency contraception (EC) used in the US and to explore the ethical impact of this possibility.

DATA SOURCES AND STUDY SELECTION: A MEDLINE search (1966--November 2001) was done to identify all pertinent English-language journal articles. A review of reference sections of the major review articles was performed to identify additional articles. Search terms included emergency contraception, postcoital contraception, postfertilization effect, Yuzpe regimen, levonorgestrel, mechanism of action, Plan B.

DATA SYNTHESIS: The 2 most common types of hormonal EC used in the US are the Yuzpe regimen (high-dose ethinyl estradiol with high-dose levonorgestrel) and Plan B (high-dose levonorgestrel alone). Although both methods sometimes stop ovulation, they may also act by reducing the probability of implantation, due to their adverse effect on the endometrium (a postfertilization effect). The available evidence for a postfertilization effect is moderately strong, whether hormonal EC is used in the preovulatory, ovulatory, or postovulatory phase of the menstrual cycle.

CONCLUSIONS: Based on the present theoretical and empirical evidence, both the Yuzpe regimen and Plan B likely act at times by causing a postfertilization effect, regardless of when in the menstrual cycle they are used. These findings have potential implications in such areas as informed consent, emergency department protocols, and conscience clauses.

Данная статья была опубликована на английском языке в *The Annals of Pharmacotherapy*, март 2002 г., Том 36 (ссылка: Kahlenborn C, Stanford JB, Larimore WL. Postfertilization effect of hormonal emergency contraception. *Ann Pharmacother* 2002 ;36:465-70) и воспроизводится с согласия авторов.
Английский оригинал находится в http://phth.allenpress.com/images/Morning_afterpill.pdf
французский в портале *La Trêve de Dieu* во Франции: www.trdd.org/MAP_FR.PDF.