

Antykoncepcja doraźna z użyciem lewonorgestrelu – skuteczność i mechanizm działania

Hormonal (levonorgestrel) emergency contraception – effectiveness and mechanism of action

Medard Lech M.¹, Ostrowska Lucyna²

¹ Ośrodek Badań na Płodnością i Niepłodnością w Warszawie

² Zakład Higieny i Epidemiologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Streszczenie

W Polsce dominują naturalne metody zapobiegania niepożądaney ciąży. W związku z tym ważne są wyniki nowych badań mówiących, że ryzyko niepożądaney ciąży u kobiet stosujących tzw. kalendarzyk menstruacyjny, może być jeszcze większe niż się dotąd uważało. Dlatego właśnie szczególnego znaczenia nabiera sprawa propagowania sprawdzonych i skutecznych metod zapobiegania ciąży. Jedną z metod, które można stosować nawet w przypadku, gdy zawiodą inne, jest antykoncepcja doraźna (AD).

Mechanizm działania hormonów stosowanych w AD jest przedmiotem gorącej dyskusji nie tylko wśród lekarzy. Największe emocje budzi pytanie czy hormony te mogą zakłócić przebieg zjawisk embriologicznych mających miejsce już po zapłodnieniu. Odpowiedź na to pytanie nie jest łatwa, ale w świetle nowych badań wydaje się bardzo mało prawdopodobne by lewonorgestrel mógł zakłócać jakiegokolwiek procesy zachodzące w okresie poowulacyjnym cyklu miesięczkowego.

Sprawa skuteczności AD przy użyciu lewonorgestrelu również budzi pewne kontrowersje, ale dla pacjentek poszukujących postkoitalnej metody zapobiegania ciąży, nie ma żadnej innej bezpiecznej i bardzo skutecznej metody zapobiegania niepożądaney ciąży, która by – w dodatku - nie budziła poważnych i uzasadnionych pod względem biologicznym, kontrowersji etycznych.

Słowa kluczowe: **antykoncepcja doraźna / lewonorgestrel / skuteczność / mechanizm działania /**

Adres do korespondencji:

Medard Lech,
Ośrodek Badań nad Płodnością i Niepłodnością,
00-845 Warszawa, ul. Łucka 2/4/6
tel: 22 6545686, e-mail: antykoncepcja@isf.pl

Otrzymano: 10.02.2010
Zaakceptowano do druku: 20.06.2010

Abstract

Periodic abstinence and coitus interruptus are the most popular methods of contraception in Poland. Recent studies have provided us with evidence that the so-called "menstrual calendar" may be much less effective than it was believed. In these circumstances, promotion and use of safe and truly effective contraceptives is very important for Polish women. Emergency contraception (EC) is a method which could be used even in cases when other contraception methods have failed.

Mechanism of action of levonorgestrel used for EC and possible disturbances in the process of implantation of the blastocyst in the endometrium, remain the source of heated discussion among medical professionals. The latest publications provide us with evidence that the use of levonorgestrel in EC neither alters endometrial receptivity nor impedes implantation.

Hormonal EC effectiveness is another hot topic of gynecological endocrinology and statistics. There is, however, no better, safer, and more ethically accepted method of preventing unwanted pregnancy for patients in need of postcoital contraception.

Key words: **emergency contraception / levonorgestrel / effectiveness /
/ mechanism of action /**

Wprowadzenie

Polska należy do krajów, w których dominują tzw. naturalne metody zapobiegania ciąży [1, 2], ostatnie badania pozwalają przypuszczać, że stale zwiększa się liczba par stosujących przerwy i pigułki antykoncepcyjne [3, 4], proces ten jest jednak powolny.

W związku z tym ważne wydają się wyniki nowych badań mówiących, że ryzyko niepożądanego ciąży u kobiet stosujących tzw. kalendarzyk menstruacyjny (szczególnie gdy metodę tę stosuje się wyłącznie w oparciu o sam kalendarz, bez obserwacji śluzu szyjkowego lub wykonywania paskowych testów owulacyjnych) jest jeszcze większe niż się powszechnie sądziło [5].

Jeżeli najpowszechniejsza w Polsce metoda zapobiegania niepożądanego ciąży może być aż tak nieskuteczna, to jak wielki musi być odsetek niepożądanych ciąż i aborcji? W tej sytuacji szczególnego znaczenia nabiera sprawa propagowania sprawdzonych i skutecznych metod zapobiegania ciąży i konieczność rozszerzenia wyboru dostępnych środków. Jedną z metod, które można stosować nawet w przypadku, gdy zawiodą inne zabezpieczenia (np. po pęknięciu przerwy lub przy pomyłce w kalkulacji dni niepłodnych), jest antykoncepcja doraźna (AD).

Uważa się, że zastosowanie AD z użyciem dawki 1500 µg lewonorgestrelu, w odstępie nieprzekraczającym 72 godzin od niezabezpieczonego stosunku, może zmniejszyć ryzyko niepożądanego ciąży od 74-75 do 95-99% [6]. W przypadkach, gdy od niezabezpieczonego stosunku upłynęło już więcej czasu (do 120 godzin), skuteczne może być zastosowanie antykoncepcyjnej wkładki domacicznej lub tabletki zawierającej 30 mg octanu ulipristalu [7].

Na początku lat dziewięćdziesiątych zwracano uwagę na możliwość zastosowania danazolu w antykoncepcji doraźnej. Swoją rolę w antykoncepcji doraźnej ma także mifepriston zaliczany do związków o charakterze antyprogesteronowym [8]. W wcześniejszej fazie badań znajdują się także inne preparaty farmaceutyczne (meloxicam, który jest inhibitorem cox-2, oraz rofecoxib), które w przyszłości mogą znaleźć zastosowanie w antykoncepcji doraźnej [9].

Ze względu na zróżnicowane mechanizmy działania i skuteczność metod używanych do antykoncepcji postkoitalnej z wykorzystaniem wkładek antykoncepcyjnych, mifepristonu, danazolu i octanu ulipristalu, w dalszej części tego artykułu rozważany będzie tylko mechanizm działania i skuteczność AD z użyciem lewonorgestrelu.

Mechanizm działania

Mechanizm działania hormonów stosowanych w AD jest przedmiotem gorącej dyskusji w środowisku medycznym, ale swoje poglądy na ten temat wyrażają także środowiska, które mają niewiele wspólnego z obserwacją zjawisk biologicznych. Największe emocje budzi pytanie czy hormony stosowane w AD mogą zakłócić przebieg zjawisk biologicznych mających miejsce już po zaplemnieniu i po zapłodnieniu. Zagadnienie to ma szczególne znaczenie dla osób i środowisk, które uważają że życie ludzkie zaczyna się w momencie zapłodnienia i nie przyjmują do wiadomości uznanej definicji WHO, mówiącej że ciąża rozpoczyna się w momencie zakończenia procesu implantacji. Przy poglądach nieakceptujących definicji WHO, działanie lewonorgestrelu (przyjmowanego w celu antykoncepcji doraźnej) na zapłodnioną komórkę jajową mogłoby być uważane za przyczynę utraty ciąży i życia ludzkiego.

Współczesne pigułki stosowane w antykoncepcji doraźnej zawierają 1,5mg lewonorgestrelu (LNG), które należy przyjąć w okresie nie dłuższym niż 72 godziny od niezabezpieczonego stosunku. Zanim dostępne były takie właśnie pigułki, w antykoncepcji doraźnej stosowano metodę Yuzpe, która polegała na przyjmowaniu dwuskładnikowych pigułek antykoncepcyjnych zawierających progestagen i etynyloestradiol. [10]. Uważa się, że skuteczność antykoncepcji doraźnej z użyciem LNG waha się w granicach 75%-95% [6,7].

Wysiłki badaczy zmierzających do jednoznacznego wyjaśnienia mechanizmu działania pigułek stosowanych w AD nie przyniosły rozstrzygających argumentów. W ostatnim czasie opublikowano bardzo ważną pracę [11], której autor dowodzi, że podstawowy mechanizm działania hormonalnej antykoncepcji doraźnej wynika z przysadkowego hamowania okołoowulacyjnego wzrostu stężenia LH.

Antykoncepcja doraźna z użyciem lewonorgestrelu...

Ten sam autor stwierdził, że nie ma żadnych podstaw naukowych by można było sądzić, iż LNG może zakłócać rozwój embrionalny lub uniemożliwiać implantację blastocysty w *endometrium*. Również fakt, że zastosowanie hormonalnej AD w owulacyjnej fazie cyklu miesięczkowego jest znacznie mniej skuteczne (lub nawet nieskuteczne?), przemawia za tym, że ten rodzaj antykoncepcji nie zakłóca rozwoju embrionalnego ani nie ma działania antyimplantacyjnego.

Rola hormonów stosowanych w antykoncepcji doraźnej

W cyklu miesięczkowym jest tylko sześć dni (dzień, w którym jest owulacja i pięć poprzedzających dni), w czasie których stosunek seksualny może prowadzić do ciąży [5]. A więc plemniki zanim znajdą się w pobliżu komórki jajowej muszą czekać 1-5 dni w obrębie kobiecego narządu rodowego. Właśnie te pięć dni, to szansa by możliwe było utrudnienie kapacytacji oraz poruszania się plemników i/lub zaburzenie procesu „dojrzwania” komórki jajowej oraz owulacji. Wobec tego, hormony stosowane w AD albo utrudniają, albo nie dopuszczają do skutecznego połączenia się plemnika i komórki jajowej.

Według embriologów zajmujących się rozrodem zwierząt, łatwość skutecznego zapłodnienia u gatunku ludzkiego jest znacznie mniejsza niż u innych ssaków. W idealnych warunkach, gdy do stosunku dochodzi w najbardziej płodnym okresie, do zapłodnienia dochodzi nie częściej niż w co drugim przypadku i wiadomo, że nawet niewielkie zakłócenie procesu zaplemnienia i zapłodnienia w znaczny sposób zmniejsza jeszcze to prawdopodobieństwo [5, 12]. Zagadnienie to zostało dość dokładnie prześledzone w badaniach eksperymentalnych i okazało się, że pigułki stosowane w AD istotnie zakłócają zjawiska poprzedzające zapłodnienie [13]. Ale w takim razie na jakiej zasadzie mogą działać te pigułki, jeżeli przyjmie się je zbyt późno by możliwe było niedopuszczenie do zapłodnienia? W takich przypadkach są dwie możliwości; albo przyjęcie pigułek do AD nie może być skuteczne, albo mogą one działać także w inny sposób i mieć wpływ na zjawiska następujące już po zapłodnieniu.

Większość kobiet przyjmujących pigułki stosowane w AD nie wie czy w danym momencie doszło u nich do owulacji, czy jeszcze nie doszło. Ani czy już doszło do zapłodnienia, czy też nie. Z wielu względów (etyczne i logistyczne), w badaniach klinicznych niemożliwe jest wyłonienie grupy badanych kobiet, które wzięłyby pigułki stosowane w AD już po zapłodnieniu. Wyniki badań na zwierzętach także nie mogą być wykorzystywane do wyjaśnienia tego zagadnienia u ludzi, bo po prostu przebieg kaskady wydarzeń doprowadzających do ciąży u ludzi różni się znacząco od tego procesu nawet tylko u innych ssaków [14]. Jak dotąd nie ma dowodów by pigułki stosowane w AD mogły zapobiegać rozwojowi ciąży przez zakłócanie zjawisk mających miejsce już po zapłodnieniu [11, 14].

Wpływ hormonów stosowanych w AD na przemieszczanie się i funkcje życiowe plemników

Podanie 0,4mg LNG w 3-10 godzin po stosunku seksualnym zakłóca przemieszczanie się plemników w okresie od 3-ciej do 9-tej godziny po podaniu leku. Podanie tego leku skutkuje zmniejszeniem się liczby plemników, jakim udaje się dotrzeć do jamy macicy (co działa unieruchamiająco na plemniki),

zwiększa się także gęstość (*viscosity*) śluzu szyjkowego, co dodatkowo jeszcze zapobiega przedostawaniu się plemników do jamy macicy [15]. Ale w badaniu tym użyto tylko mniej niż połowę dawki LNG, w porównaniu z zawartością tej substancji w pigułkach stosowanych w AD. Wyniki tego badania wybitnie podkreślają skuteczność AD przy użyciu LNG.

Natomiast brak jest podobnych badań, które rzuciłyby światło na mechanizm działania pigułek dwuskładnikowych stosowanych w ramach metody Yuzpe. Przeprowadzono także kilka badań, dzięki którym wiadomo, że w obrębie narządu rodowego kobiety, podobnie jak u samic innych ssaków, sposób przemieszczania się plemników nie jest ciągle taki sam [16]. W pierwszej fazie (kilka minut po inseminacji) pewna grupa plemników wspomaganych przez skurczową czynność mięśni miednicy, szybko przemieszcza się do jajowodów. Druga grupa plemników, pozostająca dotąd w kryptach kanału szyjki macicy, wyrusza w swoją drogę w kierunku jajowodów dopiero po pewnym czasie. Okazało się, że jedynie plemniki trafiające do jajowodów w drugim etapie, posiadają zdolność do zapłodnienia komórki jajowej. Niektóre plemniki, po wnikięciu do jajowodów, poruszają się nadal i przedostają się nawet do jamy otrzewnowej. Błona śluzowa jajowodów jest także miejscem kapacytacji niedojrzałych plemników (proces ten trwa kilka godzin). Od tego momentu wykazują one wzmogoną ruchliwość, ale nie pozostają już długo przy życiu. Za to na ich miejsce, do bańki jajowodów trafiają następne kohorty plemników, pozostających do tej pory w rezerwie i tak się dzieje aż do okresu owulacji. Jeżeli jednak owulacja nastąpi po uprzednim przyjęciu przez kobietę pigułek stosowanych w AD, to cała ta z góry zaplanowana, strategia wyrzucania kolejnych kohort plemników jest zakłócona. Co oczywiście zmniejsza prawdopodobieństwo zapłodnienia.

Wpływ na owulację

Współczesne zrozumienie procesów związanych z owulacją, gdy wiemy, że prawidłowy wyrzut gonadotropin powoduje dojrzwienie pęcherzyka jajnikowego, wywołuje także kaskadę zdarzeń miejscowych, które mogą doprowadzić do pęknięcia pęcherzyka i uwolnienia nadającej się do zapłodnienia komórki jajowej a także do powstania prawidłowo funkcjonującego ciała żółtego. Śledząc wszystkie zdarzenia można powiedzieć, że miejscowo - w jajniku - dochodzi kolejno po sobie do zainicjowania i ukończenia pierwszego podziału mejotycznego, rozwoju *cumulus oophorus* i oderwania się kompleksu *cumulus-oocyt* od ściany pęcherzyka. Zainicjowanie kaskady zdarzeń kolagenolitycznych; luteinizacja warstwy ziarnistej i otoczki, inwazja angiogenezy w warstwie ziarnistej, pęknięcie i opróżnienie pęcherzyka jajnikowego. Bez użycia technik inwazyjnych, w dokładnym śledzeniu wymienionych zjawisk, możliwe jest tylko zauważenie wyrzutu gonadotropin, pęknięcie pęcherzyka jajnikowego i dojrzwienie ciała żółtego (dzięki obserwacji wzrostu stężeń progesteronu). Zaburzenie na którymkolwiek etapie, opisywanych powyżej zjawisk, może w efekcie uniemożliwić lub zakłócić jajeczkowanie, w ten sposób że w danym cyklu niemożliwe będzie zapłodnienie [17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24].

Działające niezależnie od siebie grupy badaczy, stosując różnorodne protokoły badań eksperymentalnych starały się wyjaśnić możliwości wpływu pigułek stosowanych w AD na przebieg procesu owulacji. Wyniki wszystkich omawianych badań [13] są do siebie bardzo podobne.

Działanie pigułek AD na owulację zależy od momentu ich podania. Jeżeli podano je w fazie folikularnej cyklu (gdy średnica dominującego pęcherzyka wynosiła 12-14, 15-17 lub ponad 18mm), to nie dochodzi do pęknięcia pęcherzyka z następowym wzrostem stężenia progesteronu. Odpowiednio, w zależności od wielkości pęcherzyka dominującego udawało się zapobiec owulacji odpowiednio w 80%, 50% i 0%. Zaburzenie funkcji wydzielniczych jajnika występowało w dodatkowych 25% przypadków [25].

Wydaje się więc, że zastosowanie hormonów stosowanych do AD, w 90% wywołuje efekt antykoncepcyjny na drodze zahamowania/zaburzenia owulacji u kobiet stosujących tę metodę, gdy dominujący pęcherzyk jajnikowy ma średnicę w granicach od 12 do 17mm. W zależności od tego w jakim momencie cyklu (odstęp od momentu piku LH), lewonorgestrel może zapobiegać lub opóźniać (lub nie) wyrzut gonadotropin, lub pęknięcie pęcherzyka, a także może zaburzać proces powstawania ciała żółtego [26, 27, 28]. Podsumowując to zagadnienie, można stwierdzić, że podanie pigułek stosowanych w AD w fazie folikularnej cyklu miesięczkowego potencjalnie może skutkować zaburzeniem owulacji spowodowanym przez niewystąpienie piku LH, niepęknięcie pęcherzyka jajnikowego lub zahamowanie procesu luteinizacji.

Wpływ na *endometrium*

Jeszcze do niedawna, przy omawianiu potencjalnych mechanizmów działania LNG w antykoncepcji doraźnej, zwracano uwagę na możliwość zakłócania procesów implantacyjnych [29], większość nowych badań nie potwierdza jednak tej możliwości.

W badaniach nad możliwym wpływem podania pigułek stosowanych w AD na zakłócenie rozwoju zapłodnionej już komórki jajowej, koncentrowano się wyłącznie na ewentualnych zmianach w *endometrium*, które mogłyby uniemożliwiać lub utrudniać proces implantacji. Przeprowadzono biopsje endometrialne u kobiet przyjmujących te pigułki w czasie, gdy możliwa byłaby implantacja (w cyklach owulacyjnych). Wyniki biopsji porównywano z wynikami biopsji wykonywanych u tych samych kobiet w cyklach kontrolnych (kiedy nie przyjmowały pigułek zawierających LNG).

W niektórych badaniach stwierdzono, że podanie pigułek może prowadzić do zmian w samym *endometrium* lub powodować zmiany molekularne zależne od stężeń progesteronu [30, 31, 32]. W tych samych badaniach nie udało się jednak odpowiedzieć na pytanie czy zaobserwowane zmiany mogłyby mieć wpływ na zakłócenie lub uniemożliwienie implantacji. Większość badań dowodzi jednak, że podawanie pigułek stosowanych w AD nie prowadziło do żadnych, lub prowadziło do nieistotnych zmian w *endometrium* [27, 28, 33, 34]. W odniesieniu do stosowania LNG, dostępne badania nie pozwalają na potwierdzenie hipotezy o wpływie tego progestagenu na zaburzenie receptywności *endometrium* lub uniemożliwienie implantacji.

Z punktu widzenia fizjologiczno-farmakologicznego jest wielce nieprawdopodobne by podanie syntetycznej formy progesteronu jaką jest LNG mogło skutkować obniżeniem receptywności *endometrium*. Progestageny, jak wskazuje na to sama nazwa, są hormonami podtrzymującymi ciążę. Dobrą ilustracją tego twierdzenia jest fakt, że u zwierząt laboratoryjnych po usunięciu jajników dzięki podaniu progestagenów udaje się podtrzymać ciążę.

Pięcio- lub dwudziestopięcioprocentowa nieskuteczność podawania pigułek AD i fakt, że ich skuteczność jest największa gdy przyjęte zostają w krótkim czasie po niezabezpieczonym stosunku są dodatkowym dowodem na to, że mechanizm działania nie wynika z zaburzenia przebiegu procesów następujących po zapłodnieniu [35]. Istnieją także dodatkowe dowody na brak szkodliwego oddziaływania LNG na przebieg ciąży i rozwijający się płód [5, 36].

Skuteczność antykoncepcji doraźnej z użyciem 1500µg lewonorgestrelu

W większości pionierskich badań nad skutecznością antykoncepcji doraźnej określano tylko odsetek zaistniałych ciąż w grupie kobiet, które uprzednio zastosowały hormonalną antykoncepcję doraźną. Tak obliczana skuteczność AD wynosiła nawet 95%. Jak wiadomo, nie każdy stosunek (nawet, gdy u obojga partnerów nie można przypuszczać by występowały jakiegokolwiek zaburzenia płodności) prowadzi do ciąży. W najpopularniejszym podręczniku z zakresu antykoncepcji, przy porównywaniu stopnia nieskuteczności różnych rodzajów antykoncepcji, podaje się, że mimo niestosowania żadnych metod zapobiegania ciąży, u 85 na 100 kobiet aktywnych seksualnie (w ciągu 12 miesięcy), nie dochodzi do ciąży [37].

Ciekawą metodę zaproponowali Dixon i Wilcox; miarą skuteczności było porównanie stwierdzonej liczby ciąż u pacjentek, które zastosowały AD do teoretycznie-spodziewanej liczby ciąż u tych pacjentek (przy uwzględnieniu dnia cyklu miesięczkowego) [5, 38]. Ale tutaj wielkim problemem staje się dokładność i wiarygodność danych podawanych przez pacjentki. Wobec stwierdzenia, że statystyczne ryzyko zaistnienia ciąży w wyniku jednego przypadkowego (ang. *random*, czyli nieplanowanego, odbytego w dowolnym dniu cyklu miesięczkowego itp.), niezabezpieczonego stosunku wynosi tylko 3,1%, to właściwie tylko porównanie tej liczby z liczbą ciąż zaistniałych mimo zastosowania AD mogłoby dawać realną informację na temat skuteczności metody. [39] Ale, jak wiadomo hormonalną AD stosują także kobiety, u których stosunki były w pewnej mierze zabezpieczone (pęknięcie lub zsunięcie się prezerwatywy, niewielka pomyłka w kalkulacji dni płodnych, lub skorzystanie z domowych sposobów antykoncepcji po stosunku w postaci płukanek itp.). Dlatego właśnie, coraz częściej pojawiają się publikacje kwestionujące osiemdziesięcio-, dziewięćdziesięcioprocentową skuteczność AD z wykorzystaniem 1500µg LNG [40]. Ale nawet i ostatnio publikowane są wyniki prac mówiących tylko o 2,6% nieskuteczności AD z użyciem LNG [7]. Właściwie w żadnych badaniach nie podważa się skuteczności i przydatności klinicznej tej metody zapobiegania niepożądaney ciąży.

Trzeba jednak dodać, że w większości przypadków, pacjentki zgłaszające się po recepty na leki stosowane w AD są tak przerażone możliwością zaistnienia niepożądaney ciąży, że nawet gdyby skuteczność AD była wątpliwa, to i tak zdecydowałyby się przyjąć odpowiedni lek, aby chociaż w pewnej mierze zredukować ryzyko. Szkoda tylko, że wśród młodych Polek wiedza na temat tej metody jest niewystarczająca [41].

W niektórych publikacjach mówi się nawet o prawie kobiet do antykoncepcji doraźnej i twierdzi się, że lekarze zajmujący się antykoncepcją powinni tylko pomagać w realizacji tego prawa [42].

Podsumowanie

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań i przeglądu piśmiennictwa nie można jednoznacznie ustalić mechanizmu działania pigułek stosowanych w AD. Jednak analiza dostępnych publikacji pozwala na stwierdzenie, że doraźna antykoncepcja przy użyciu LNG może jedynie zapobiegać zapłodnieniu lub je utrudniać, nie mając jednak wpływu na implantację.

Mimo pewnych wątpliwości metodologicznych związanych z badaniami nad mechanizmem działania i obliczaniem skuteczności AD, antykoncepcja doraźna z użyciem LNG należy do bardzo bezpiecznych i skutecznych metod zapobiegania niepożądanym ciążom.

Piśmiennictwo

- Chazan B, Ciastoń-Przeclawska E, Niemiec K, [i wsp.]. Poradnictwo w zakresie planowania rodziny na podstawie opinii reprezentatywnej grupy kobiet. *Ginekol Pol.* 1997, 68, 526.
- Stan Zdrowia Ludności Polski w r. 1996. Warszawa: GUS, 1997, 198-199.
- Izdebski Z. Zachowania seksualne Polaków a antykoncepcja. *Materiały I Interaktywnej Konferencji Świadomej Antykoncepcji w Polsce.* Warszawa 16.01.2003.
- Durex - Światowy Raport Postaw i Zachowań Seksualnych 2002. SSL Warszawa: *Healthcare*, 2002.
- Wilcox A, Weinberg C, Baird D. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med.* 1995, 333, 1517-1521.
- Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet.* 1998, 352, 428-433.
- Glasier A, Cameron S, Fine P, [et al.]. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet.* 2010, 375, 555-562.
- Webb A, Russell J, Elstein M. Comparison of Yuzpe regimen, danazol, and mifepristone (RU486) in oral postcoital contraception. *BMJ.* 1992, 305, 927-931.
- Rowlands S. New technologies in contraception. *BJOG.* 2009, 116, 230-239.
- Yuzpe A, Smith R, Rademaker A. A multicenter clinical investigation employing ethinyl estradiol combined with dl-norgestrel as postcoital contraceptive agent. *Fertil Steril.* 1982, 37, 508-513.
- Baird D. Emergency Contraception: how does it work? *Reprod Biomed Online.* 2009, 18, Suppl 1, 32-36.
- Alvarez F, Brache V, Fernandez E, [et al.]. New insights on the mode of action of intrauterine contraceptive devices in women. *Fertil Steril.* 1988, 49, 768-773.
- Croxatto H, Devoto L, Durand M, [et al.]. Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: a review of the literature. *Contraception.* 2001, 63, 111-121.
- Horne A, White J, Lalni E. The endometrium and embryo implantation. A receptive endometrium depends on more than hormonal influences. *BMJ.* 2000, 321, 1301-1302.
- Kessuru E, Garmendia F, Westphal N, [et al.]. The hormonal and peripheral effects of d-norgestrel in postcoital contraception. *Contraception.* 1974, 10, 411-424.
- Croxatto H. Gamete transport. in: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds. *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology.* Philadelphia: *Lippincott-Raven.* 1996, 385-402.
- Jaszczak S. Anovulatory luteal cycles in primates. *Contraception.* 1983, 27, 505-514.
- Killick S, Elstein M. Pharmacologic production of luteinized unruptured follicles by prostaglandin synthetase inhibitors. *Fertil Steril.* 1987, 47, 773-777.
- Hamilton C, Wetzels L, Evers J, [et al.]. Follicle growth curves and hormonal patterns in patients with the luteinized unruptured follicle syndrome. *Fertil Steril.* 1985, 43, 541-548.
- Hamilton C, Evers J, de Haan J. Ovulatory disturbances in patients with luteal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987, 26, 129-136.
- Bomse-Helmreich O, Huyen L, Durand-Gasselin I. Effects of varying doses of HCG on the evolution of preovulatory rabbit follicles and oocytes. *Hum Reprod.* 1989, 4, 636-642.
- Zelinski-Wooten M, Lazendorf S, Wolf D, [et al.]. Titrating luteinizing hormone surge requirements for ovulatory changes in primate follicles. I. Oocyte maturation and corpus luteum function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991, 73, 577-583.
- Verpoest W, Cahill D, Harlow C, [et al.]. Relationship between midcycle luteinizing hormone surge quality and oocyte fertilization. *Fertil Steril.* 2000, 73, 75-77.
- Cohlen B, Velde E, Scheffer G, [et al.]. The pattern of the luteinizing hormone surge in spontaneous cycles is related to the probability of conception. *Fertil Steril.* 1993, 60, 413-417.
- Croxatto H, Fuentealba B, Brache V, [et al.]. Effects of the Yuzpe regimen, given during the follicular phase, upon ovarian function. *Contraception.* 2002, 65, 121-128.
- Hapangama D, Glasier A, Baird D. The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception.* 2001, 63, 123-129.
- Durand M, Cravioto M, Raymond E, [et al.]. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception.* 2001, 64, 227-234.
- Marions L, Hulten K, Lindell I, [et al.]. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstet Gynecol.* 2002, 100, 65-71.
- Lech M. Przegląd metod oraz poglądów na skuteczność i mechanizmy działania leków stosowanych w doraźnej antykoncepcji w Polsce. *Ginekol Prakt.* 2001, 54, 30-34.
- Ling W, Robichaud A, Zayid I, [et al.]. Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. *Fertil Steril.* 1979, 32, 297-302.
- Ling W, Wrixon W, Zayid I, [et al.]. 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, 292-297.
- Kubba A, White J, Gullebaud J, [et al.]. The biochemistry of human endometrium after two regimens of postcoital contraception: a dl-norgestrel/ethinylestradiol combination or danazol. *Fertil Steril.* 1986, 45, 512-516.
- Swahn M, Westlund P, Johannisson E, [et al.]. Effect of post-coital contraceptive methods on the endometrium and the menstrual cycle. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996, 75, 738-744.
- Raymond E, Lovely L, Chen-Mok M, [et al.]. Effect of the Yuzpe regimen of emergency contraception on markers of endometrial receptivity. *Hum Reprod.* 2000, 15, 2351-2355.
- Piaggio G, Von Hertzen H, Grimes D. Timing of emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. *Lancet.* 1999, 353, 721.
- Zhang L, Chen J, Wang Y, [et al.]. Pregnancy outcome after levonorgestrel-only emergency contraception failure: a prospective cohort study. *Hum Reprod.* 2009, 24, 1605-1611.
- Hatcher R, Rinehart W, Blackburn R, [et al.]. *The Essentials of Contraceptive Technology.* Baltimore, *Population Information Program, 1997* (fifth printing, 2006).
- Dixon G, Schlesselman J, Ory H, [et al.]. Ethinyl estradiol and conjugated estrogens as postcoital contraceptives. *JAMA.* 1980, 244, 1336-1339.
- Wilcox A, Dunson D, Weinberg C, [et al.]. Likelihood of conception with a single act of intercourse: providing benchmark for assessment of post-coital contraceptives. *Contraception.* 2001, 63, 211-215.
- Stanford J. Emergency contraception: Overestimated effectiveness and questionable expectations. *Clin Pharmacol Ther.* 2008, 83, 19-21.
- Folwarczyn W, Szpak R, Bugala-Szpak J, [i wsp.]. Antykoncepcja awaryjna – świadomość młodych kobiet z terenu Górnego Śląska. *Ginekol Pol.* 2009, 80, 828-832.
- Weisberg E, Fraser I. Rights to emergency contraception. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009, 106, 160-163.