



## TÉMA

**Gestagéna antikoncepcia** obsahujú iba samotný syntetický gestagén. Do tejto skupiny patria perorálne (aplikujú sa ústami) prípravky, ďalej tzv. depotné prípravky z dlhodobým účinkom, ktoré sa aplikujú buď injekčne, pod kožu, alebo do matrice. Samotný gestagén obsahuje aj tzv. postkoitálna, alebo núdzová antikoncepcia.

Je dôležité si uvedomiť, že každá žena ktorá užíva antikoncepciu si aplikuje do tela umelé syntetické hormóny, ktoré sa svojimi vlastnosťami a hladinami v krvi, výrazne odlišujú od prirodzených pohlavných hormónov. Žena si vymieňa vlastné hormóny za umelé-syntetické hormóny, prirodzený - plodný menštruačný cyklus za neprirodzený – neplodný cyklus, napodobňujúci prirodzený cyklus najmä tzv. pseudomenštruačiou, t.j. nepravou menštruačiou.

tohto dochádza k zmenám hladín viacerých dôležitých biochemických faktorov (uvádza sa počet 89), ktoré výrazne ovplyvňujú zdravotie a plodnosť žien. Výsledkom tohto procesu môže byť napr. smrť embrya alebo vznik rakoviny.

**Mechanizmus účinku** hormonálnej antikoncepcie. Na antikoncepciom účinku sa zúčastňuje viaceró mechanizmov: **Primárnym** účínikom je inhibícia alebo zabránenie ovulácie. Podávanie konštantných dávok syntetických hormónov zabráňuje vzniku pozitívnej spätnej väzby a tým inhibuje preovulačný zostup hladiny luteinizujúceho hormónu, ktorý je nevyhnutný pre vyvolanie preovulačných zmien vo folikule. **Sekundárne** účinky sa uplatnia v prípade, že predsa dôjde k ovulácii a ich cieľom je zabrániť uhniedzeniu embrya. Sekundárne účinky môžeme rozdeliť na účinky **pred oplodnením** (preferenzilizácie) a **po oplodnení** (postfertilizácie). Sekundárne účinky pred oplodnením zahŕňajú zmeny cervikálneho hlienu, ktoré obmedzujú prenik spermii do matrice, ale aj zmeny na sliznici maternice a vajčiekovodov, ktoré môžu negatívne ovplyvniť normálny transport spermii. Z hladiska etiky a teda morálneho hodnotenia

hormonálnej antikoncepcie sú dôležité jej účinky **postfertilizácie**, čiže účinky na embryo po oplodnení. Tento účink môže zahŕňať ktorýkoľvek z troch nasledujúcich účinkov:

a) **Preimplantačný** účink (pre - pred) má za následok spomalenie transportu embrya vajčkovodmi, čím zabráni uhniedzeniu embrya v maternici. Dôsledkom toho môže byť buď odumretie embrya, alebo mimomaternicové tehotenstvo, ak sa embryo uhniedzi vo vajčkovode.

b) **Perimplantačný** účink (peri - kolo, okolo), spôsobí zmenu sliznice matrice, takže embryo po príchode do matrice nie je schopné sa úspešne zahniezdiť do jej slizničnej výstelky.

c) **Postimplantačný** účink (post - po) účink je zapríčinený zmenou sliznice matrice, ktorá nestačí zabrániť uhniedzeniu embrya, nepriaznivo ale vplyva na udržanie tehotenstva- embryo zahniezdené v sliznici nie je schopné vydržať v takejto sliznici a odumiera.

**Užívanie antikoncepcie ovplyvňuje viaceré dôležité biochemické faktory, výsledkom čoho môže byť napríklad smrť embrya alebo vznik rakoviny.**

Postfertilizačný, alebo abortívny účink hormonálnej antikoncepcie nastupuje vtedy, keď zlyháva jej primárny účink, t.j. zabránenie uvoľnenia vajčka a počatia. Viaceré významné štúdie ukázali, že napriek užívaniu hormonálnej antikoncepcie nastáva ovulácia asi u 1,7 až 28,6 % užívateľiek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie asi u 33 až 65 % užívateľiek gestagénej antikoncepcie. Prečo, alebo z akého dôvodu dochádza k takému zlyhaniu primárneho účinku hormonálnej antikoncepcie?:

1) **Zlyhanie užívateľky hormonálnej antikoncepcie.** K zlyhaniu dochádza ak sa antikoncepcia neužíva v správnom poradí, v správnom čase a každý deň.  
2) **Zlyhanie v dôsledku užívania iných liekov,** ktoré zvyšujú **biodegradáciu** hormonálnej antikoncepcie. Ehninýestradíol a ehnyliované progestíny sa odbúravajú (biodegradácia) z tela systémom cytochrómu P 450, t.j. konjugujú sa s kyselínou sírovou a glukuronovou.. (1) Tento proces urýchľujú najmä antituberkulotika,

## TÉMA

antiepileptika, antitvrtotika, antinymfokotika, psychostimulancia (modafinil).

3) **Zlyhanie v dôsledku zabránenia dekonjugácie** metabolizovaných hormónov na voľné hormóny, ktoré sa opäť môžu vstrebať z tenkého čreva do krvného obehu. Približne 50% konjugovaných metabolitov hormónov je vylučovaných do žlče a následne do tenkého čreva (enterohepatický obeh). Celkove sa vracia až 80% množstva estrogénov, ktoré vstúpili do enterohepatického obehu. Narušenie tohto obehu napr. hnačkami, antibiotikami likvidujúcimi črevnú flóru vedie k zníženiu koncentrácie pohlavných hormónov v krvi. (2)

4) **Prelomná ovulácia** – K ovulácii môže dôjsť aj keď sa užíva hormonálna antikoncepcia. Ovulácia je totiž kontrolovaná nielen hormónmi, ale aj napr. systémom inhibín – aktivín – folistatin a hypotalamus ako vrchol systému hypotalamus – hypofýza – vajecňky, ovplyvňujú napr. endogénne opioidy, dopamin, neuropeptidy a pod.

K zlyhaniu bude skôr dochádzať pri nízkodávkovej kombinovanej hormonálnej antikoncepcii a pri gestagénej hormonálnej antikoncepcii.

Ak teda zlyháva primárny účink, nastupuje ako poisťka abortívny účink hormonálnej antikoncepcie. V čom spočíva podstatá abortívneho mechanizmu? (Účinky progesterónu sú závislé na predchádzajúcom, alebo súčasnom pôsobení estrogénov; samotné gestagény vedú k zmenám, ktoré nemajú fyziologický korelát). (3)

Hormonálna antikoncepcia pôsobí **nefyziologicky na sliznicu matrice**, pretože hormóny dodáva do tela nie cyklicky ako pri prirodzenom menštruačnom cykle (najprv je produkcia estrogénov, ktoré spôsobia rast sliznice matrice a potom nasleduje progesterón, ktorý zastaví rast – proliferáciu sliznice a uvedie ju do sekréčného štádia), ale podávajú sa estrogén aj gestagén spolu, alebo sa podáva len časť hormónov (gestagéna antikoncepcia) potrebných pre normálne fyziologické pochody v maternici. To má za následok:

a) **jednak redukovanú hrúbku sliznice matrice** so zmenšenými a vyčerpávanými žliazkami, (4)  
b) **zmenu bunkovej štruktúry** sliznice matrice, kde sa striedajú zóny edému so zónami

zvýšenej hustoty buniek, (5)  
c) **dochádza k zmenám biochemického a bielkovinového zloženia sliznice matrice,** (6) dôležité pre uhniedzenie embrya sú hlavne pínopodie, fibronektín, laminín, efríny, selektíny a integríny. (7)

Zvlášť dôležité sa ukazuje najmä ovplyvnenie tvorby integrínov. Hormonálna antikoncepcia narušuje **vytvorenie integrínov** a tým negatívne ovplyvňuje schopnosť matrice prijať embryo. Integríny sa delinujú ako rodina adhezívnych molekúl, ktoré sú považované za znaky - markery implantačnej schopnosti matrice. (8) Je dokázané, že tri od menštruačného cyklu závislé integríny (a1  $\beta$ 1, a4 $\beta$ 1, aV $\beta$ 3) koezisujú alebo sa vyskytujú zjavne iba v krátkom intervale menštruačného cyklu, ktorý korešponduje s predpokladanou dobou maximálnej receptivity matrice a sa spoliahlymi markermi prirodzenej plodnosti. (9) Tieto tri integríny chýbajú u väčšiny pacientiek s nedostatčnou luteálnou fázou, endometriózou, a neoblasenou neplodnosťou. Pomocou biopsie zo sliznice matrice sa zistilo, že u užívateľiek hormonálnej antikoncepcie je normálna tvorba integrínov výrazne zmenená, čo privedlo Somkuthio a kol. k záveru, že zmeny integrínov spôsobované hormonálnou antikoncepciou a pozorované v endometriu sú funkčne závažné a poskytujú dôkaz, že znížená citlivosť sliznice matrice prispieva k zabráneniu počatia. (10) Predpokladá sa, že syntetické hormóny prítomné v hormonálnej antikoncepcii menia vytvorenie týchto integrínov prostredníctvom cytokínov a takto vedú k zlyhaniu uhniedzenia embrya. Výrobcovia hormonálnej antikoncepcie priznávajú tento účink a na príbalových letákoch je väčšinou popísovaný veou **„nefyziologické pôsobenie na sliznicu matrice už v prvej fáze menštruačného cyklu“**.

S týmto závermi úzko súvisí pomerne málo diskutovaná ale závažná otázka ; Aká je reverzibilitnosť – návratnosť všetkých ovplyvnených fyziologických procesov a najmä plodnosť do pôvodného stavu a ako môže vplyvať užívanie hormonálnej antikoncepcie na nasledujúce tehotenstvo a na zdravý vývoj

## TÉMA

dietára? Ako rýchlo sa spamätá sliznica maternice z hormonálneho šoku, ktorý jej spôsobuje súčasne podávanie syntetických estrogénov aj gestagénov? Ako rýchlo sa obnoví biochemické a bielkovinové zloženie sliznice maternice? Ako rýchlo sa obnoví narušené biochemické prostredie celého organizmu, tak aby žena udržala tehotenstvo a porodila zdravé dieťa?

- Okrem už spomínaných zmien na sliznici maternice je dôležité si uvedomiť že hormonálna antikoncepcia mení v tele pomerne veľký počet dôležitých biochemických parametrov. Uvádza sa počet okolo 89. (11) Z hľadiska problematiky tehotenstva je potrebné spomenúť najmä **zníženie hladín vitamínov B1, B2, B6, B9, B12, E a C, zvýšenie hladiny vitamínu A, zníženie hladín vápnika, fosforu, horčíka, zinku. Hladiny železa a meďe sú zvýšené.** Zviášť dôležité je najmä:
- 1) zníženie hladín kyseliny listovej, vitamínu B 12 a vitamínu B<sub>6</sub>,
  - 2) zvýšenie hladín vitamínu A v krvi,
  - 3) zníženia hladín magnézia a zinku v krvi.

Vplyv nedostatku vitamínov kyseliny listovej, B12 a B6 môže prebehať na troch úrovniach:

- A) nedostatok týchto vitamínov spôsobuje nedostatok činnosti enzýmu **methionin-syntetázy** a zvýšenie hodnoty **homocysteínu**. Zvýšené hodnoty homocysteínu sú zodpovedné za poruchy orgánogenézy ako sú poškodenia nervovej sústavy, anencefalus, alebo potraty. (12)

- B) Nedostatok spomínaných vitamínov spôsobuje nedostatčnú činnosť enzýmu methionin-syntetázy a tým nedostatok **S-adenozylmethionínu**. S-adenozylmethionin je hlavným zdrojom metylylových skupín potrebných na tvorbu myelínu – obalu nervových vlákien. Znížením jeho množstva prebieha myelinizácia axónov len obmedzene. (13) Schopnosť bunky tvoriť dôležité komponenty ako proteíny, lipidy a myelin nervových vlákien závisí od metylácie, ktorá je možná len v prítomnosti kyseliny listovej a vitamínu B12. (14)

- C) Nedostatočná činnosť enzýmu – methionin syntetázy a odmeňnite opravneho mechanizmu enzýmu **tymidilát syntetázy**.

Odmieňnutie opraveného mechanizmu tymidilát syntetázy v dôsledku zníženej premeny homocysteínu na methionin spôsobuje blokádu odovzdávania informácií v procese transkripcie DNA. (15) Výsledná porucha syntézy proteínov a delenia bunky môže vyvolať počas tehotenstva vážne poruchy v tvorbe telesných orgánov.

Na základe uvedených skutočností radia viacerí autori nechať uplynúť čas medzi vysadením HA a počatím dieťaťa. Nemecký gynecológovia Kaiser a Pfeleiderer skúmaním spontánnych potratov dospeli k záveru, že dokonca po 6-12 mesiacoch od vysadenia antikoncepcie sú dokázateľne časté poruchy funkcie placenty a sliznice maternice.

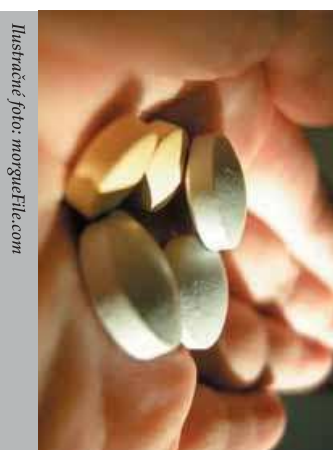
- (16) Spomínaní autori odporúčajú, aby časové obdobie medzi vysadením HA a počatím dieťaťa bolo predĺžené aspoň na jeden rok. Iní autori poukázali, že zmeny funkcie sliznice maternice dosahovali maxima za šesť mesiacov po vysadení hormonálnej antikoncepcie a poruchy placenty u tehotných žien sa dajú pozorovať ešte 12 mesiacov po vysadení HA. (17) Vidíme teda, že užívanie antikoncepcie môže pôsobiť abortívne nielen počas jej užívania, ale môže pôsobiť abortívne, alebo ohrozovať zdravie dieťaťa ešte v časovom intervale jedného roka a viac po vysadení hormonálnej antikoncepcie. Novšie štúdie uvádzajú, že u žien vo veku 25-30 rokov dochádza po prerušení užívania hormonálnej antikoncepcie k plnému obnoveniu plodnosti v porovnaní s kontrolnou skupinou rovnako starých žien až po nasledujúcich **dvoch rokoch**. (18)

Ešte je zaujímavé spomenúť jednu prácu, ktorá si všimá ďalší vývoj dieťaťa až do školského veku a vrátane školského veku. S. Goddard v práci „A teachers’ window in the child’s mind“, Oregon Fern Ridge Press, 1996, píše o ukrytých vývojových deficiit, ako napr.: nedostatková rámcová a jemná motorická pohybová koordinácia, poruchy rovnováhy, problémy so stranami, hyperaktívnosť, problémy s učením, čítaním, pravopisom a pretváraním reflexov z raného detstva. Tieto symptómy môžu byť spôsobené nízkym krytím potreby živín, vitamínov, minerálnych látok, stopových prvkov,

ktorých zvýšená spotreba je spôsobená užívaním antikoncepčných tabliet.

Nežiaduce účinky sa zvyknú rozdeľovať na **menej závažné a závažné nežiaduce účinky**. K menej závažných nežiaducim účinkom patria: abnormálne maternicové krvácanie. Ide o najčastejší nežiaduci účinok. Príčinou tohto tzv. špinenia či krvácania je už spomínaná nedostatčná prestavba a atrofia sliznice

maternice. Ďalej tu zaraďujeme nevoľnosť, bolesti hlavy, bolesťivé prsia, bolesti brucha, bolesti v krížoch, zvracanie, emócnú labilitu -



Ilustrácie foto: moiguettefle.com

hladiny stresového hormónu kortizolu môžu byť až 2 x vyššie v dôsledku stimulácie produkcie transkortinu v pečeni (19), prítasok hmotnosti (väčšina gestagénov má vlastnosti mužských pohlavných hormónov a viaceré gestagény spôsobujú väzanie vody v tele). Tieto nežiaduce účinky významným spôsobom ovplyvňujú **znášateľnosť – compliance** hormonálnej antikoncepcie. Kvôli menej závažným nežiaducim účinkom prestane v priebehu prvého roka užívať HA 30-50% nových užívateľiek HA. Ďalších 10-30% užívateľiek prechádza na nový prípravok. (20) Hormonálnu antikoncepciu by nemali užívať adolescenti, u ktorých nebolo dokončené uzavretie epifyzálnych štrbín, pretože môže zabrániť dosiahnutiu normálneho vzrastu. (21)

Zo **závažných nežiaducich účinkov**, ktoré ohrozujú nielen zdravie, ale aj život žien je dôležité spomenúť infarkt myokardu, karcinóm prsníka, krčka maternice a venózne tromboembolizmus.

## TÉMA

**Infarkt myokardu:** relatívne riziko je u užívateľiek hormonálnej antikoncepcie 2 až 3,21 x vyššie ako u žien, ktoré neužívajú hormonálnu antikoncepciu. Podľa štúdií WHO je toto riziko výrazne zvýšené v závislosti na veku a na fajčení. Fajčenie u užívateľiek HA mladších ako 35 rokov zvyšuje relatívne riziko asi 10 krát, u žien starších ako 35 rokov dokonca 100 krát. (22)

**Karcinogenita:** Kombinované hormonálne antikoncepčné tablety sú na zozname karcinogénov I.A.R.C.- Medzinárodnej agentúry pre výskum rakoviny. (23) Na pôde USA americký National Institute of Environmental Health Sciences zaraďil steroidné estrogény do skupiny **dokázaných karcinogénov**. (24) Hormonálna antikoncepcia však ohrozuje život ženy, nielen tým že samotná je karcinogénna, ale negatívne ovplyvňuje tie systémy v tele, ktoré chránia ľudský organizmus pred vplyvom iných karcinogénov.

- 1) Hormonálna antikoncepcia blokovanim prirodzenej tvorby hormónov vo vajčinkách a v nadobličkách **znižuje tvorbu dehydroepiandrosteronu**. Dehydroepiandrosteron má celý rad výložené ochranných účinkov. Uvádzajú sa účinky antihypertenzne, antidiabetogénne, osteoprotektívne, kardioprotektívne a v našom prípade je dôležité, že aj účinky imunomodulačné *karcinoprotektívne (ochrana proti rakovine)*. (25) Hlavné chráni pred karcinómom prsníka tým, že stimuluje tvorbu NK buniek a zvyšuje produkciu IGF-1. (26)
- 2) **Silná inhibícia enzymatického systému obsahujúceho cytochrom P 450**. Túto inhibíciu spôsobuje gestagénna zložka HA a zviášť gestoden a desogestrel a v menšej miere norgestimát a drospirenon. Dedičná predispozícia predstavuje len malý podiel celkového výskytu onemocnenia na nádorové choroby. Schopnosť, alebo neschopnosť vyrovnáť sa s karcinogénni vonkajšieho prostredia, teda významne ovplyvňuje výskyt nádorového onemocnenia. Existuje niekoľko komplikovaných enzymatických systémov, ktorých úlohou je chrániť bunku pred zhubnými vplyvmi karcinogénov. A práve systém cytochrómu P 450 sa radí do systému **enzýmov**

## TÉMA

**fázy I**, ktoré chemicky inaktívajú reakívne skupiny -OH, -NH 2 SH, -COOH. (27)

3) **Hladiny glukokortikoidu kortizolu môžu byť u užívateľiek HA až dvojnásobne vyššie.** (28) Je všeobecne známe, že glukokortikoidy tlmia imunitnú odpoveď a ovplyvňujú prakticky všetky stupne imunitných reakcií. Okrem toho kortizol znižuje líbido a pohľadá tvorbu luteinizujúceho hormónu.

Aj keď sa pri hormonálnej antikoncepcii uvažuje hlavne o rakovine prsníka, krčka maternice a pečene, táto sa môže ovplyvnením spomínaných troch systémov zúčastniť na vzniku akéhokoľvek typu rakoviny.

**Karcinóm prsníka:** Metaanalýza štúdií hodnotiaci asi 90% publikovaných epidemiologických údajov o vplyve kombinovanej hormonálnej antikoncepcie na karcinóm prsníka stanovila zvýšené riziko u súčasných užívateľiek na RR = 1,2, pretrvávajúce 10 rokov po vysadení antikoncepcie. (29) Zaujímavá a varujúca je štúdia, ktorá skúmala užívanie hormonálnej antikoncepcie u žien pred 25. rokom života a pred prvým tehotenstvom. Tehotenstvo a najmä tehotenstvo pred dvadsiatym rokom života je najvýznamnejším celoživotným ochranným faktorom proti vzniku rakoviny prsníka. U tejto skupiny žien bolo relatívne riziko karcinómu prsníka 2 až 5 x vyššie. (30)

**Karcinóm krčka maternice:** Veľká štúdia zistila **2,5x vyššiu úmrtnosť** na karcinóm krčka maternice u súčasných užívateľiek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie. Táto pretrváva 10 rokov po vysadení antikoncepcie. (31)

Dalšou závažnou komplikáciou užívania HA je venóznny tromboembolizmus (VTE). Dochádza k upchatiu ciev krvnou zrazeninou. Vo veľkých, kvalitne prevádzaných štúdiách sa ukázalo, že užívateľky súčasných antikoncepcných prípravkov majú 3-4 x zvýšené riziko VTE oproti ženám, ktoré ju neužívajú. Je potrebné zdôrazniť, že 1-2% tromboembolických nemoci končí smrteľne. (32)

Aké faktory stoja v pozadí vzniku VTE? 1) Pri užívaní HA dochádza k zvýšeniu faktorov krvného zrážania F VII, F VIII, F IX, F X. (33)

2) Naopak, je podstatne **znižená** tvorba **antitrombínu III**, (34) ktorý je hlavným inhibítorom trombu.

3) Zvýšená je agregácia (zhlukovanie) krvných doštičiek ako odpoveď na katecholamíny. (35)

4) Zaujímavá je aj práca skupiny francúzskych odborníkov ktorí poukazujú na to, že HA stimuluje vznik tzv. **antitetylnil-estradiolových protilátok**, ktoré reagujú s cievnou stenou a podmieňujú tvorbu trombóz. (36)

Znižovaním hladín ehinykvestradiolu pod 50 µg, nevedie k ďalšiemu zníženiu VTE. Dlho sa predpokladalo, že za VTE je zodpovedná najmä estrogénová zložka. Avšak ukázalo sa, že užívanie antikoncepcných prípravkov tretej generácie, ktoré obsahujú desogestrel alebo gestodén, je spojené s 2x vyšším rizikom VTE ako pri antikoncepcných prípravkoch II. generácie (obsahujú levonorgestrel). (37)

Štatisticky významný je vzostup F VII u 3. generácie. (2. generácia 12%, tretia generácia 32%). (38) Výskyt VTE významne zvyšujú geneticky podmienené poruchy zrážania krvi, napr. deficit proteínu C a S, znížená hladina antitrombínu III a pod. Najčastejšou poruchou je mutácia F V tzv. Leidenká mutácia. Vyskytuje sa u 3-6 % európskej populácie. Ženy, ktoré sú nositeľkami tejto mutácie a užívajú hormonálnu antikoncepciu majú relatívne riziko VTE 35 x vyššie.

Vzhľadom k zvýšenému výskytu trombóz je diskutované aj riziko **centrálnej mozgovej príhody**. Hormonálna antikoncepcia mierne zvyšuje riziko hemoragickej centrálnej mozgovej príhody /RR = 0,93-1,38) a o niečo vyššie bolo riziko ischemickej príhody (RR 0,89-2,99) Riziko ischemickej či hemoragickej príhody bolo však výrazne vyššie u užívateľiek HA s arteriálnou hypertenziou (RR 7,2 resp. 3,1) a u fajčiarok (RR 10,7 resp. 10,3).

Na základe uvedených argumentov možno konštatovať, že užívanie hormonálnej antikoncepcie nie je takým dobrom pre ženu, akým ho vidia a akým ho propagujú výrobcovia hormonálnej antikoncepcie a zástancovia tejto metódy regulácie počatia. Zvlášť závažným sa **ukazuje ohrozenie zdravia**

## SVEDECTVO

**a života žien, ktoré sú mladé a nachádzajú sa v najproduktívnejšom štádiu svojho života.** Významným sa ukazuje aj hormonálny zásah do reprodukčných orgánov ženy (vajčníky, maternica, hypotalmo-hypofýzárno-ovariálna os) a do celkového biochemického prostredia ženy. K plnému obnoveniu plodnosti môže dôjsť až po dvoch rokoch od vysadenia hormonálnej antikoncepcie a asi u 2 % užívateľiek pretrvávajúca strata menštruačného krvácania a neplodnosť aj po dobu viacerých rokov. (39) Z hľadiska etiky je dôležité, že jedným z mechanizmov účinku

- (1) Lincová, D. – Farghali, H.: Základní a aplikovaná farmakologie. Praha: Galén 2007, str. 442
- (2) Kolařík, D. – Halaška, M. – Feyerisl, J.: Repetitorium gynecologie. Praha: MAXDORF 2008, str. 60
- (3) Wenke, M. – Mraz, M. – Hynje, S.: Farmakologie pro lékaře, Praha: Avicenum 1984, str. 1215
- (4) Hormonal Contraception, Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1994
- (5) Hormonal Contraception, Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1994
- (6) Unopahyvisian, K., Jones, W.R.: Effects of contraceptive agents on the biochemical and protein composition of human endometrium. Contraception, 1980; 22: 425-440
- (7) Kolařík, D. – Halaška, M. – Feyerisl, J.: Repetitorium gynecologie. Praha: Maxdorf 2008, str. 362
- (8) Lessey, B.A.: Endometrial integrins and the establishment of the uterine receptivity. Hum Reprod. 1998; 13(suppl 3): 247 – 258.
- (9) Somkuti, S.G. – Yuan, L. – Fritz M.A. – Lessey, B.A.: Epidemial growth factor and sex steroids dynamically regulate a marker of endometrial receptivity. in Ishikawa cells. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82: 2192 - 2197
- (10) Somkuti, S. G. – Yuan, L. – Fritz M.A. – Lessey, B.A.: c.d. 2192 - 2197
- (11) Bielenberg, J.: Hormone, Vitamine, Schwangerschaft, Österreichische Apotheker Zeitung Nr. 23/2001
- (12) Resch, K. L. – Riedler, R.: Homocystein - Störungen des Vitamin B6, B12 und Folsäurestoffwechsels: Ponte Press, 1996.
- (13) Bein, Wibke.: Spätfolgen von Ovulationshemmern auf eine folgende Schwangerschaft. Ad Fontes – Verlag, Hamburg 1997. Podla: Bielenberg, J.: c.d. str. 6
- (14) Scott, J. m.: Folic acid metabolism and mechanism of neural tube defects.: Ciba Found Symp. 181: 180/218. Discussion 181: 187 – 191, 1994. Podla: Bielenberg, J.: c.d. str. 6
- (15) Resch, K. L., et al.: Homocystein. Ponte – Press, 1995.
- (16) Kaiser, R. – Pfeleiderer, A.: Lehrbuch der Gynäkologie: 16. Auflage, Theme – Verlag, Stuttgart, 1989
- (17) Bradley, S. – Bennet, N.: Preparation for Pregnancy. Bath: Bookcraft Ltd. 1995
- (18) Lincová, D. – Farghali, H.: Základní a aplikovaná

hormonálnej antikoncepcie je jej nefyziologické pôsobenie na sliznicu maternice, ktorá nie je pripravená na uhniezdenie embrya. Dochádza tak k odumretiu 5 až 7 dňových embryí (blastocysty).

*Autor je farmaceut,*

*pôsobí v lekární Karnel v Trstenej na Orave,*

*príspevok bol prednesený na konferencii*

*Vyber si život v Rajčických Tepliciach*

*dňa 28. marca 2009.*

- farmakologie, Praha: Galén 2007, str. 441
- (19) Kolařík, D. – Halaška, M. – Feyerisl, J.: Repetitorium gynecologie. Praha: MAXDORF 2008, str.386
- (20) Cibula, D. – Henzl, M.R. – Živný, J.: Základy gynecologické endokrinologie, Praha: Grada 2002, str. 219
- (21) Greenspan, F. S. – Baxter, J.D.: Základní a klinická endokrinologie, Praha: H & H 2003, str. 511
- (22) Cibula, D. – Henzl, M.R. – Živný, J.: c.d. str. 222
- (23) International Agency for Research on Cancer. 2008. http://monographs.iarc.fr/ ENG/ Classification / crthg\_ 01.php. (02.08.2008)
- (24) Sprava o karcinómech, Lékařnické listy, 3/ 2005, str. 36
- (25) Cibula, D. – Henzl, M.R. – Živný, J.: c.d. str. 64
- (26) Kolařík, D. – Halaška, M. – Feyerisl, J.: c.d. str. 111
- (27) Haina, J. – Břvan Sykes.: Lékařská genetika, Praha: Academia 2002, str. 222
- (28) Katzung, B.G.: Farmakologie, Praha: H & H 1994, str. 591
- (29) Collaborative Group on hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormonal contraceptives collaborative metaanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet 1996: 347: 1713 -1727. podla Kolařík, D. – Halaška, M. – Feyerisl, J.: c.d. str. 390
- (30) J. Natl Cancer Inst. 81, 1000, 1989, podľa Pevníčka, O.: Tabulkaie dotyky, Vydavatelstvo M Vaška, Prešov 1997, str. 219
- (31) Beral, V.; Hermon, C. – Kay, C. et. Al. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 years follow - up of cohort of 46 000 women from Royal College of general Practitioners' oral contraceptive study. Dr Med J 1999; 318: 96 – 100. Podla Kolařík, D. – Halaška, M. – Feyerisl, J.: c.d. str. 391
- (32) Cibula, D. – Henzl, M.R. – Živný, J.: c.d. str. 220
- (33) Greenspan, F.S. – Baxter, J.D.: c.d. str. 507
- (34) Katzung, B.G.: c.d. str. 594
- (35) Greenspan, F.S. – Baxter, J.D.: c.d. str. 507
- (36) Beaumont et al.: Oral contraceptives, sex steroid - induced antibodies and vascular thrombosis: results from 1318 cases. Eur. Heart J., 12, 1219 – 1224, 1991.
- (37) Kolařík, D. – Halaška, M. – Feyerisl, J.: c.d. str. 388
- (38) Virág, L.: Hormonálna antikoncepcia a riziko tromboembolických komplikácií. Lékařník, 6/ 2008, str. 48
- (39) Greenspan, F.S. – Baxter, J.D.: c.d. str. 509