Hitna kontracepcija

Pagon, Sandra

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:506652

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Sandra Pagon

Hitna kontracepcija

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Sandra Pagon

Hitna kontracepcija

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu; Klinici za ženske bolesti i porode „Petrova“ Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Dinke Pavičić Baldani i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016/2017.

POPIS KRATICA

Cu – IUD	Intrauterini uložak s bakrom (engl. *Cu-intrauterine device*)
CYP3A4	Citokrom P450 3A4 (engl. *Cytochrome P450 3A4*)
EE	Etinilestradiol
EMA	Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*)
EU	Europska Unija
HK	Hitna kontracepcija
ITM	Indeks tjelesne mase
LH	Luteinizirajući hormon
LNG	Levonorgestrel
LNG – HK	Oralni hitni kontraceptiv s levonorgestrelom
NSAID	Nesteroidni protuupalni lijek (engl. *Non-steroidal anti-inflammatory drug*)
PID	Zdjelična upalna bolest (engl. *Pelvic inflammatory disease*)
PR	Progesteronski receptori
RH	Republika Hrvatska
SPRM	Selektivni modulator progesteronskih receptora (engl. *Selective progesterone receptor modulator*)
UPA	Ulipristal acetat
UPA – HK	Oralni hitni kontraceptiv s ulipristal acetatom

SADRŽAJ

1. Sažetak .....

2. Summary .....

3. Uvod 1

4. Mehanizam djelovanja metoda hitne kontracepcije 3

4.1. Mehanizam djelovanja oralnog hitnog kontraceptiva s levonorgestrelom 3

4.2. Mehanizam djelovanja oralnog hitnog kontraceptiva s ulipristal acetatom 5

4.3. Mehanizam djelovanja Cu-IUD kao metode hitne kontracepcije 6

5. Učinkovitost hitne kontracepcije 6

6. Sigurnost primjene različitih metoda hitne kontracepcije 8

6.1. Sigurnost primjene oralnih hitnih kontraceptiva 8

6.2. Sigurnost primjene Cu-IUD 9

7. Mjere opreza pri primjeni hitne kontracepcije 10

7.1. Mjere opreza pri primjeni oralnih hitnih kontraceptiva 10

7.2. Mjere opreza pri primjeni Cu-IUD 12

8. Dostupnost hitne kontracepcije 13

9. Hitna kontracepcija kao javnozdravstvena intervencija 14

10. Zaključak 17

11. Zahvala 18

12. Literatura 19

13. Životopis 26

1. Sažetak

Hitna kontracepcija

Sandra Pagon

Hitna kontracepcija podrazumijeva metode kontracepcije koje žene mogu koristiti nakon nezaštićenog spolnog odnosa, zatajenja korištene metode kontracepcije ili nepravilnog korištenja kontracepcije, a sa svrhom sprječavanja nastanka neželjenih trudnoća. U Europskoj Uniji odobrene su hormonske i nehormonske metode hitne kontracepcije. Hormonalne metode, koje uključuju oralne hitne kontraceptive s levonorgestrelom i ulipristal acetatom, sada su dostupne u ljekarnama bez recepta u gotovo svim zemljama Europske Unije. Ulipristal acetat je učinkovitiji u sprječavanju trudnoće od levonorgestrela te je odobren za korištenje unutar 120 sati nakon nezaštićenog spolnog odnosa. Najučinkovitija metoda hitne kontracepcije je intrauterini uložak s bakrom, koji nakon postavljanja može biti zadržan unutar maternice kao visokoučinkovita, nehormonalna metoda dugotrajne kontracepcije i do 10 godina. Mehanizam djelovanja oralnih hitnih kontraceptiva s levonorgestrelom i ulipristal acetatom je odgoda ovulacije. Ove metode hitne kontracepcije nemaju učinak na implantaciju. Bakar, iz intrauterinog uloška s bakrom, ometa oplodnju, ali može spriječiti i implantaciju oplođene jajne stanice. Ne postoje kontraindikacije za primjenu oralnih hitnih kontraceptiva, osim preosjetljivosti na neki od sastojaka. Kontraindikacije za inserciju intrauterinog uloška s bakrom za hitnu kontracepciju jednake su kao i pri rutinskom postavljanju u kontracepcijske svrhe. Dob i nuliparitet nisu kontraindikacije za primjenu intrauterinog uloška s bakrom. Omogućavanjem dostupnosti oralnih hitnih kontraceptiva s levonorgestrelom i ulipristal acetatom, kao i edukacijom žena o njihovom načinu korištenja, očekuje se javnozdravstveni doprinos hitne kontracepcije u smislu smanjenja stope neželjenih trudnoća i posljedičnih namjernih pobačaja.

Ključne riječi: hitna kontracepcija, oralni hitni kontraceptivi, ulipristal acetat, levonorgestrel, intrauterini uložak s bakrom

2. Summary

Emergency contraception

Sandra Pagon

Emergency contraception refers to contraceptive methods that women can use to prevent unwanted pregnancies after unprotected sexual intercourse, contraceptive failure or incorrect use of contraceptives. Hormonal and non-hormonal emergency contraceptive methods have been approved in the European Union. Hormonal methods, which include emergency contraceptive pills with levonorgestrel and ulipristal acetate, are now available over-the-counter in pharmacies in almost every country in the European Union. Ulipristal acetate is more efficacious in pregnancy prevention than levonorgestrel, and it is approved for use up to 120 hours after sexual intercourse. The most effective method of emergency contraception is the copper intrauterine device, which can be left inside the uterus for up to 10 years after insertion for highly efficacious, hormone-free long-term contraception. The mechanism of action of oral emergency contraceptives with levonorgestrel and ulipristal acetate is delay of ovulation. Those emergency contraceptive methods do not affect implantation. Copper from copper intrauterine devices interferes with fertilization, but may also prevent implantation of fertilized ova. There are no medical contraindications to oral emergency contraceptives use except hypersensitivity to one of the ingredients. Contraindications to copper intrauterine device insertion for emergency contraception are the same as those for routine insertion for contraceptive use. Age and nulliparity are not contraindications for usage of Cu-IUDs. Facilitating the availability of oral emergency contraceptives with levonorgestrel and ulipristal acetate, as well as educating women about their mode of action, is expected to result in a contribution of emergency contraception to public health in terms of reducing unwanted pregnancy rates and subsequent intentional abortions.

Keywords: emergency contraception, oral emergency contraceptives, ulipristal acetate, levonorgestrel, copper intrauterine device

3. Uvod

Neželjene i neplanirane trudnoće važan su javnozdravstveni problem diljem svijeta. Istraživanja pokazuju da je čak 44% svih trudnoća u Europi neplanirano (1). Takve trudnoće često završavaju induciranim pobačajem koji može rezultirati maternalnim morbiditetom i mortalitetom, poglavito u područjima gdje siguran pobačaj nije dostupan (2, 3). Brojna istraživanja pokazuju da neželjene trudnoće imaju čitav niz negativnih zdravstvenih, psiholoških, socijalnih i ekonomskih implikacija (4-6). Unatoč dostupnosti visokoučinkovitih metoda kontracepcije, broj neželjenih trudnoća još uvijek je visok. Mnoge neželjene trudnoće mogle bi se izbjeći korištenjem učinkovitih metoda kontracepcije, kao i pravilnim korištenjem metoda hitne kontracepcije (3).

Hitna kontracepcija metoda je sprječavanja začeća koja se koristi nakon nezaštićenog spolnog odnosa kako bi se spriječila neželjena trudnoća. Ova metoda pruža ženama mogućnost sprječavanja trudnoće nakon nezaštićenog spolnog odnosa, zatajenja korištene metode kontracepcije ili nepravilnog korištenja iste, te nakon nevoljnog spolnog odnosa, odnosno silovanja (3, 7). Postojeće metode hitne kontracepcije uključuju oralne hitne kontraceptive te inserciju intrauterinog uloška s bakrom (7).

Oralna hitna kontracepcija. Oralna hitna kontracepcija metoda je kontracepcije koja se uzima oralnim putem što je prije moguće nakon nezaštićenog spolnog odnosa (3). Oralna hitna kontracepcija metoda je koja se koristi samo povremeno te ni u kom slučaju ne smije zamijeniti metodu redovite kontracepcije (8).

Tijekom povijesti postojali su brojni pokušaji kontroliranja začeća nakon spolnog odnosa. U novijoj povijesti kao hitna kontracepcija korišteni su kombinirani oralni kontraceptivi primijenjeni u visokoj dozi. Ova metoda poznata je kao Yuzpe režim. Yuzpe režim uključivao je korištenje dviju doza 100 mcg etinilestradiola (EE) u kombinaciji s 0.5 mg levonorgestrela (LNG). Prva doza primjenjivala se unutar 72 sata od nezaštićenog spolnog odnosa, a druga 12 sati nakon prve (9). Iako se ova metoda pokazala učinkovitom, postojala je velika učestalost nuspojava, kao što su mučnina (50%) i povraćanje (20%) koje su dovodile do smanjene suradljivosti pacijentica (9, 10). Ujedno, pokazano je da korištenje samog levonorgestrela u usporedbi s Yuzpe režimom dovodi do manje učestalosti nuspojava uz veću učinkovitost (11). Zbog prethodno navedenih nuspojava te veće učinkovitosti samog levonorgestrela, Yuzpe

režim napušten je u Europskoj praksi te se primjenjuje samo u onim situacijama gdje ne postoji pristup ostalim metodama oralne hitne kontracepcije (12). U početku se LNG primjenjivao u dvije doze od 0.75 mg u razmaku od 12 sati, slično kao i u Yuzpe režimu (9). Međutim, usporedbom učinkovitosti različitih režima korištenja LNG-a pokazalo se da LNG primijenjen u jednoj dozi od 1.5 mg unutar 72 sata od spolnog odnosa može zamijeniti prethodni režim s dvije doze (10). LNG je tada postao zlatni standard za hitnu kontracepciju zahvaljujući dobroj učinkovitosti i jednostavnosti korištenja (2, 9). Najnoviji korak u razvoju oralnih hitnih kontraceptiva otkriće je selektivnog modulatora progesteronskih receptora ulipristal acetata (UPA), koji se u hitnoj kontracepciji koristi u dozi od 30 mg, a prema podacima istraživanja pokazuje i veću učinkovitost od LNG-a (9).

Mifepriston je anti-progesteron koji je primarno razvijen sa svrhom medicinskog prekida trudnoće. Primijenjen u jednoj dozi od 10 mg remeti razvoj folikula i odgađa ili inhibira ovulaciju dok u višim dozama (30 mg) utječe na receptivnost endometrija i prevenira implantaciju (8). Mifepriston je kao oralni hitni kontraceptiv odobren za korištenje u Armeniji, Rusiji, Moldaviji, Ukrajini, kao i u Kini i Vijetnamu. Na europskom tržištu kao hitni kontraceptiv nije dostupan te o njemu neće biti više govora u ovom radu (7).

U zemljama EU i Republici Hrvatskoj trenutno su registrirane dvije metode oralne hitne kontracepcije: oralni hitni kontraceptiv s levonorgestrelom (LNG-HK) i oralni hitni kontraceptiv s ulipristal acetatom (UPA-HK). LNG-HK se primjenjuje u jednoj dozi od 1.5 mg te je registriran za korištenje unutar 72 sata od nezaštićenog spolnog odnosa. UPA-HK se primjenjuje u jednoj dozi od 30 mg te je registriran za korištenje unutar 120 sati od nezaštićenog spolnog odnosa (3). Međutim, ako postoji mogućnost, oralni hitni kontraceptiv bi trebalo primijeniti što ranije nakon nezaštićenog spolnog odnosa (9).

Insercija intrauterinog uloška s bakrom. Intrauterini ulošci davno su se počeli koristiti kao metoda kontracepcije, a posljednjih 40 godina koriste se i kao metoda hitne kontracepcije. Za tu indikaciju pogodan je jedino intrauterini uložak koji sadrži bakar (Cu-IUD). Premda je dostupan i intrauterini uložak s levonorgestrelom, njegova primjena u indikaciji hitne kontracepcije nije dovoljno istražena te se još uvijek ne preporučuje (13).

Insercija Cu-IUD je jedina dostupna nehormonalna metoda hitne kontracepcije. Postupak je potrebno provesti unutar 120 sati od nezaštićenog spolnog odnosa ako se koristi u hitnoj indikaciji (2).

Prednost ove metode, za razliku od oralnih hitnih kontraceptiva, je ta da pruža reverzibilni visokoučinkoviti dugogodišnji oblik kontracepcije i do 10 godina, u slučaju zadržavanja intrauterinog uloška. Nedostatak je to što je invazivna te činjenica da je nužno da je provodi vješti liječnik (13). Dostupna je u zemljama EU, pa tako i u RH (7).

Tijekom menstruacijskog ciklusa žene postoji ograničeno razdoblje unutar kojeg može doći do začeća. To razdoblje nazivamo „fertilnim prozorom". „Fertilni prozor" započinje 5 dana prije LH skoka, zbog sposobnosti preživljavanja spermija unutar ženskog reproduktivnog trakta i do 120 sati, a završava dan nakon LH skoka, odnosno nakon ovulacije, zbog viabilnosti oocite do 24 sata. Dakle, vrijeme unutar menstruacijskog ciklusa tijekom kojeg može doći do začeća sveukupno traje oko 6 dana (14). Iz tog razloga, dan menstruacijskog ciklusa kada je nastupio nezaštićeni spolni odnos ima velik utjecaj na vjerojatnost začeća, koja je najveća tijekom 2 dana prije ovulacije, te na sam dan ovulacije. Teoretski, posezanje za metodama hitne kontracepcije nije potrebno u slučaju da se nezaštićeni spolni odnos dogodio u razdoblju „neplodnih dana" jer je vjerojatnost za trudnoću u tim danima zanemariva (15). Međutim, budući da dan ovulacije varira među ciklusima, jednako tako varira i razdoblje plodnih dana. Štoviše, istraživanja pokazuju da čak 70% žena ima plodne dane izvan očekivanog „fertilnog prozora" (14). Iz navedenih razloga, teško je utvrditi je li se nezaštićeni spolni odnos dogodio unutar plodnih ili neplodnih dana te hitnu kontracepciju treba preporučiti svakoj ženi koja želi spriječiti trudnoću nakon spolnog odnosa neovisno o fazi ciklusa (3).

4. Mehanizam djelovanja metoda hitne kontracepcije

4.1. Mehanizam djelovanja oralnog hitnog kontraceptiva s levonorgestrelom

Levonorgestrel je sintetski, biološki aktivni progesteron s agonističkim djelovanjem na progesteronske receptore te poluvremenom života oko 24 sata (10). Temeljni i jedini dokazani mehanizam djelovanja LNG-HK je odgoda ili inhibicija ovulacije. U dozi koja se koristi u hitnoj kontracepciji, temeljem negativne povratne sprege, LNG smanjuje stvaranje LH i odgađa preovulatorni LH val čime se odgađa ovulacija (16). Dakle, LNG je učinkovit jedino ako je primijenjen prije nego je ovulacija već nastupila. Štoviše, već u vrijeme ciklusa kada započne LH val, odnosno kada folikul mjeri ≥18 mm LNG nema učinka na ovulaciju. Neuspješnost ove metode najčešće je povezana s prekasnom primjenom (10, 12). Istraženi su i neki drugi, potencijalni mehanizmi djelovanja LNG-HK.

Utjecaj na transport i funkciju spermija. S obzirom da progestageni dovode do promjene viskoznosti cervikalne sluzi, istraživan je i ovaj potencijalni učinak LNG-a. Istraživanja su pokazala da LNG dovodi do promjene cervikalne sluzi, ali tek 9 sati nakon primjene. Budući da se spermiji mogu dokazati u endocerviksu već nakon 90 sekundi, a u jajovodu nakon 5 minuta od spolnog odnosa, ovaj mehanizam djelovanja se ne pripisuje LNG-u kao hitnom kontraceptivu (2, 17). Isto tako, nije primjećen učinak LNG-a na broj spermija u jajovodu, kao ni na stopu akrosomske reakcije u dozama koje se koriste u oralnoj hitnoj kontracepciji (18).

Utjecaj na transport embrija. Progesteron, preko utjecaja na ekspresiju steroidnih receptora, inhibira kontraktilnost tubarne muskulature i motilitet cilija te utječe na transport jajne stanice kroz jajovod (19). Istraživanja su pokazala da LNG, u dozi u kojoj se koristi za hitnu kontracepciju, nema utjecaja na ekspresiju steroidnih receptora u jajovodima, kontraktilnost tubarne muskulature i motilitet cilija (20). To potvrđuju i istraživanja koja pokazuju da ne postoji veći rizik od ektopične trudnoće nakon korištenja LNG-HK u odnosu na rizik u općoj populaciji. Štoviše, s obzirom na to da LNG-HK smanjuje vjerojatnost začeća općenito, na taj način smanjuje i vjerojatnost pojave ektopične trudnoće (21).

Utjecaj na receptivnost endometrija i implantaciju. Ovaj potencijalni učinak LNG-a istraživan je *in vitro* na trodimenzionalnom modelu kulture humanih endometrijskih stanica, što je najpogodniji postojeći model za razumijevanje receptivnosti ljudskog endometrija, budući da nije etički takvo istraživanje provoditi *in vivo*. U jednom takvom istraživanju, uspoređivalo se djelovanje levonorgestrela i mifepristona, za kojeg je od prije poznato da utječe na receptivnost endometrija *in vivo*. Mifepriston, kao i LNG, djeluje preko progesteronskih receptora, no za razliku od LNG-a, on je njihov antagonist. To je istraživanje pokazalo da LNG, za razliku od mifepristona, ne utječe na ekspresiju poznatih čimbenika receptivnosti endometrija (implantacijskih gena, proteina) niti na morfologiju endometrija, čime se odbacila teza o mogućem negativnom utjecaju LNG-a na proces implantacije (22). Važno je naglasiti da LNG ne remeti već postojeću trudnoću, odnosno da nema abortivno djelovanje (16). Također, nema povezanosti između korištenja LNG-a i povećanog rizika od razvoja komplikacija u trudnoći, kongenitalnih malformacija niti bilo kojih drugih nepoželjnih ishoda trudnoće u slučaju da zakaže kao hitni kontraceptiv (23).

4.2. Mehanizam djelovanja oralnog hitnog kontraceptiva s ulipristal acetatom

Ulipristal acetat je selektivni modulator progesteronskih receptora (SPRM) s agonističkim i antagonističkim djelovanjem na PR te poluvremenom života od oko 32 sata. Temeljni mehanizam djelovanja UPA je odgoda ili inhibicija ovulacije. U dozi u kojoj se koristi u oralnoj hitnoj kontracepciji, UPA suprimira rast Grafovog folikula (9, 24). Za razliku od LNG-a, UPA je učinkovit čak i ako se primijeni nakon samog početka LH vala, kada folikul mjeri ≥18 mm. Međutim, ako se primijeni nakon postizanja vršnih koncentracija LH, UPA neće biti učinkovit u sprječavanju ovulacije, jednako kao i LNG (25). Istraženi su i neki drugi, potencijalni mehanizmi djelovanja UPA.

Utjecaj na transport i funkciju spermija. Inkubacija spermija u mediju koji sadrži UPA u koncentracijama od 100-200 ng/ml, što je jednako koncetraciji koja se očekuju u plazmi nakon ingestije UPA-HK, pokazala je da UPA ne modificira tirozinsku fosforilaciju koja je uključena u kapacitaciju spermija i akrosomsku reakciju, stoga učinak UPA na funkciju spermija nije dokazan (26).

Utjecaj na transport embrija. Budući da su istraživanja, nakon stavljanja UPA na tržište, pokazala da UPA ne povisuje rizik nastanka ektopične trudnoće, njegov učinak na motilitet jajovoda nije vjerojatan (27).

Utjecaj na receptivnost endometrija i implantaciju. Ovaj potencijalni učinak UPA također je istraživan na trodimenzionalnom modelu kulture humanih endometrijskih stanica, budući da takva istraživanja nije etički provoditi *in vivo*. U jednom takvom istraživanju, uspoređivala se stopa implantacije ljudskih embrija na modelu endometrija koji nije bio izložen UPA (kontrola) te na modelu koji je bio izložen UPA u dozi od 200 ng/ml, što je jednako koncentraciji koja se očekuje u plazmi nakon primjene UPA-HK. Nije bilo značajne razlike u implantaciji blastocista između kontrolnog modela i onog izloženog UPA. Dokazano je da UPA, u dozi u kojoj se koristi u hitnoj kontracepciji, ne ometa proces implantacije niti utječe na ljudski embrij (28). Također, dokazano je da UPA u dozi od 30 mg ne remeti već postojeću trudnoću, odnosno da nema abortivno djelovanje (29).

4.3. Mehanizam djelovanja Cu-IUD kao metode hitne kontracepcije

Dokazano je da su neki reproduktivni procesi u ljudi osjetljivi na bakar. Cu-IUD otpušta čestice bakra koje remete funkciju spermija i jajne stanice prije njihovog susreta te dovode do promjena u maternici i jajovodima. Temeljni mehanizam djelovanja Cu-IUD je inhibicija oplodnje, ali i učinci nakon oplodnje doprinose učinkovitosti ove metode (2, 13).

Utjecaj na transport i funkciju spermija. *In vitro* istraživanja su pokazala da bakar, u koncentracijama u kojima se otpušta iz Cu-IUD, utječe na motilitet spermija, akrosomsku reakciju i njihovu sposobnost oplodnje jajne stanice (2).

Utjecaj na transport embrija. Dokazano je da bakar, u koncentracijama u kojima se otpušta iz Cu-IUD, smanjuje aktivnost glatkih mišića u jajovodu te na taj način utječe na transport embrija (2).

Utjecaj na receptivnost endometrija i implantaciju. Smatra se da insercija Cu-IUD nakon nezaštićenog spolnog odnosa djeluje i na receptivnost endometrija te da sprječava implantaciju jajne stanice. Iz tog je razloga ova metoda učinkovita i ako je do oplodnje već došlo (13).

5. Učinkovitost hitne kontracepcije

Učinkovitost metoda hitne kontracepcije procjenjuje se usporedbom broja trudnoća koje su se dogodile uz primjenu HK s očekivanim brojem trudnoća u slučaju da HK nije primijenjena. Očekivani broj trudnoća procjenjuje se tako da se za svaku ženu u ispitivanoj kohorti odredi rizik za trudnoću na temelju dana ciklusa kada se dogodio nezaštićeni spolni odnos, trajanja njenog normalnog menstrualnog ciklusa te vjerojatnosti ovulacije na dan odnosa (12).

Najučinkovitija metoda hitne kontracepcije je insercija Cu-IUD, čija je učinkovitost preko 99% ako se insercija provede unutar 120 sati nakon nezaštićenog spolnog odnosa (30, 31). Važno je naglasiti da se učinkovitost ove metode ne smanjuje s vremenom proteklim od nezaštićenog spolnog odnosa, kao što je to slučaj s oralnim hitnim kontraceptivima (31). U jednom prospektivnom, multicentričnom, kohortnom kliničkom istraživanju provedenom na

1963 žene, ova je metoda pokazala čak 100%-tnu učinkovitost (30). U sistemskom pregledu literature, u koji su bila uključena 42 istraživanja, provedeno je 7034 hitnih insercija IUD. Među njima je zabilježeno samo 10 slučajeva trudnoće što pokazuje stopu neuspjeha od samo 0.14% (95%CI 0.08-0.25) (31). Navedeni podaci ukazuju da je ova metoda učinkovitija od svih metoda oralne hitne kontracepcije.

Budući da su oralne metode hitne kontracepcije često pogodnije za korisnice, važno je navesti zabilježenu razliku u učinkovitosti između LNG-HK i UPA-HK. Ranije u ovom radu navedeno je da je UPA, za razliku od LNG-a, djelotvoran u sprječavanju trudnoće i u vrijeme ciklusa kad je započeo LH val (15, 25). U prilog tome govore i rezultati istraživanja. Ukoliko se LNG primijeni prije početka LH vala, u vrijeme kada folikul mjeri 12-14 mm, inhibirat će ovulaciju u 83% ciklusa (32). Taj stadij se odvija rano u ovulacijskom procesu te je rizik od začeća kod žena s redovitim menstruacijskim ciklusom manji od 30% (15). U vrijeme ciklusa kada folikul mjeri 18-20 mm i kada je vjerojatnost začeća preko 80%, LNG će inhibirati ovulaciju samo u 12% ciklusa, što je približno jednako učinku placeba (32). Nasuprot tome, ako se UPA primijeni prije početka LH vala, odgodit će ovulaciju u 100% ciklusa (25), a ako se primijeni kada je LH val započeo i kada folikul mjeri 18-20 mm, spriječit će ovulaciju u 60% ciklusa (32). Razlike u djelotvornosti LNG-HK i UPA-HK u periovulacijskom razdoblju ključne su za razumijevanje različite učinkovitosti ovih metoda u sprječavanju neželjenih trudnoća. Sposobnost UPA da inhibira ovulaciju u kritičnom periovulacijskom razdoblju je vrlo važna, jer je upravo u tom razdoblju ciklusa učestalost spolnih odnosa i vjerojatnost začeća najveća (32, 33).

Provedena su dva velika randomizirana dvostruko slijepa pokusa u kojima se ispitivala ne-inferiornost UPA-HK u odnosu na LNG-HK. U prvom randomiziranom pokusu, 775 žena dobilo je UPA-HK, a 774 žene LNG-HK, unutar 72 sata od nezaštićenog spolnog odnosa. Na temelju procijenjenog očekivanog broja trudnoća u svakoj skupini, 85% trudnoća spriječeno je u grupi koja je dobila UPA-HK, a 69% u grupi koja je dobila LNG-HK (34). U drugom randomiziranom pokusu, žene su podijeljene u dvije skupine od kojih je jedna skupina dobila HK unutar 0-72 sata od nezaštićenog spolnog odnosa, a druga unutar 72-120 sati. U skupini žena koje su dobile HK unutar 72 sata od nezaštićenog spolnog odnosa, zabilježene su 22 trudnoće među 852 žene koje su dobile LNG-HK (stopa trudnoća 2.6%; 95% CI 0.35-1.31) i 15 trudnoća među 844 žene koje su dobile UPA-HK (stopa trudnoća 1.8%; 95% CI 1.7-3.9). U skupini žena koje su dobile HK unutar 72-120 sati od nezaštićenog spolnog odnosa, 97 žena dobilo je UPA-HK i 106 žena LNG-HK. Zabilježene su 3 trudnoće, od kojih su sve 3

bile u skupini koja je dobila LNG-HK, dok u skupini koja je dobila UPA-HK nije zabilježena niti jedna trudnoća (32).

Metaanaliza ovih istraživanja pokazala je značajno nižu stopu trudnoća među ženama koje su koristile UPA unutar 24, 72 ili 120 sati. U usporedbi s LNG-om, UPA je gotovo dvostruko smanjio rizik za trudnoću među ženama koje su ga primjenile unutar 120 sati (12, 32). Prednost UPA-HK je i održana djelotvornost tijekom svih 5 dana preživljavanja spermija te mogućnost primjene unutar 120 sati od nezaštićenog spolnog odnosa (35), dok LNG-HK gubi djelotvornost nakon 72 sata (36, 37). Iz navedenog možemo zaključiti da je UPA-HK učinkovitiji u sprječavanju trudnoće od LNG-HK (32, 34).

6. Sigurnost primjene različitih metoda hitne kontracepcije

6.1. Sigurnost primjene oralnih hitnih kontraceptiva

Do sada nije zabilježena niti jedna ozbiljnija nuspojava koja je povezana s primjenom oralne hitne kontracepcije, zbog čega možemo zaključiti da su oralni hitni kontraceptivi iznimno sigurni za upotrebu (3). Nuspojave su slične pri uporabi LNG-HK i UPA-HK. Glavobolja, mučnina te promjene načina vaginalnog krvarenja, najčešće su nuspojave (35-38).

Mučnina i povraćanje. Mučnina se javlja kod manje od 20% žena nakon primjene LNG-HK, i kod oko 12% žena nakon primjene UPA-HK. Povraćanje se javlja kod oko 1% žena, odnosno vrlo rijetko te nije potrebno uzimati antiemetike prije korištenja oralnih hitnih kontraceptiva. No, u slučaju povraćanja unutar 2 sata od primjene LNG-HK ili unutar 3 sata od primjene UPA-HK, preporučuje se uzimanje još jedne tablete istog preparata što je prije moguće (3, 38).

Promjene načina vaginalnog krvarenja. Kod većine žena, nakon primjene oralne hitne kontracepcije, sljedeća menstruacija nastupi unutar ±7 dana od dana očekivane menstruacije. Zabilježeno je da se menstruacija u prosjeku javlja 1.2 dana ranije uz korištenje LNG-HK te 2 dana kasnije uz korištenje UPA-HK od očekivanog. Nema značajne promjene duljine trajanja krvarenja nakon primjene oralnih hitnih kontraceptiva (3, 38). Kod nekih žena zabilježena je pojava točkastih, nepravilnih krvarenja. Intermenstrualna krvarenja zabilježena su kod 8.7%

žena nakon primjene UPA-HK. Većinom su oskudna, prosječnog trajanja od 2 do 4 dana te ne zahtijevaju dodatno liječenje (35). Nakon primjene LNG-HK, intermenstrualna krvarenja se javljaju kod ≥1/10 žena, ali su također većinom prolaznog karaktera (36, 37).

Ostale nuspojave. Od ostalih nuspojava, često se bilježi glavobolja (20%), dismenoreja (10-15%), umor, vrtoglavica, bol u trbuhu te bol u leđima (12).

6.2. Sigurnost primjene Cu-IUD

Nuspojave Cu-IUD jednake su pri primjeni za hitnu, kao i pri primjeni za trajnu kontracepciju, budući da žene koje odaberu ovaj oblik hitne kontracepcije obično odluče zadržati intrauterini uložak kao oblik trajne kontracepcije. Najčešće nuspojave su bol, nepravilna krvarenja te jača menstrualna krvarenja (2). Zbog ovih nuspojava oko 15% žena zatraži prijevremeno uklanjanje intrauterinog uloška, iako većina nuspojava nestaje s vremenom (39).

Bol. Bol je uobičajena nuspojava povezana s insercijom Cu-IUD koja s vremenom nestaje. Za vrijeme trajanja boli, korisnicama se može savjetovati uzimanje NSAID-a koji su djelotvorni u uklanjanju ove nuspojave (40).

Menstrualne tegobe. Nakon insercije Cu-IUD mogu se pojaviti nepravilna krvarenja te jača menstrualna krvarenja, koja ponekad mogu uzrokovati anemiju. Također, češća je pojava intermenstrualnih točkastih krvarenja. Istraživanja pokazuju da menstrualna krvarenja s vremenom postaju slabija, međutim intermenstrualna točkasta krvarenja većinom ne nestaju (39).

Ekspulzija Cu-IUD. Kod 5% žena, tijekom prve godine korištenja, dolazi do ekspulzije intrauterinog uloška (41, 42). U tom slučaju IUD treba biti zamijenjen ili se treba razmotriti korištenje druge metode kontracepcije, budući da je uočeno da prethodna ekspulzija IUD povećava rizik za ponovnu ekspulziju (13, 40).

Zdjelična upalna bolest. Uočeno je da žene s intrauterinim uloškom češće obolijevaju od zdjelične upalne bolesti (PID). Međutim, neka su istraživanja pokazala da je rizik od razvoja zdjelične upalne bolesti veći unutar prvih 20 dana od insercije, dok je u kasnijem periodu

korištenja nizak. Zbog toga se smatra da je razvoj PID povezan s procesom insercije intrauterinog uloška te postojećom spolnom infekcijom (40, 43).

Perforacija uterusa. Perforacija uterusa vrlo je rijetka (<1%), ali ozbiljna komplikacija koja se može javiti prilikom insercije Cu-IUD. Učestalost ove komplikacije manja je ako postupak izvodi iskusni liječnik (44). Uočeno je da se perforacija uterusa češće javlja ako se postupak izvodi u postpartalnom razdoblju te kod dojilja (45).

7. Mjere opreza pri primjeni hitne kontracepcije

7.1. Mjere opreza pri primjeni oralnih hitnih kontraceptiva

Jedina kontraindikacija za primjenu oralnih hitnih kontraceptiva koji sadrže levonorgestrel i ulipristal acetat je preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u sastavu lijeka (35-37). Kontraindikacije koje se odnose na oralnu hormonsku kontracepciju ne odnose se na oralnu hitnu kontracepciju. Klinički i laboratorijski pregled prije upotrebe ovih metoda nije nužan. Isto tako, nakon upotrebe oralnih hitnih kontraceptiva nije potreban klinički pregled ako korisnica nema problema niti pitanja (3). Međutim, postoje stanja pri kojima je potreban oprez kod primjene.

Interakcije s drugim lijekovima. Primjena oralnih hitnih kontraceptiva ne preporuča se kod žena s teškim oštećenjem jetre, budući da se metabolizam ovih lijekova odvija putem jetre te je predominantno posredovan enzimom CYP3A4. Iz tog razloga, primjena se ne preporučuje niti kod žena koje su u posljednja 4 tjedna uzimale lijekove koji induciraju jetrene enzime, poglavito CYP3A4. U tu skupinu spadaju neki antibiotici (rifampicin, rifabutin), antikonvulzivi, antiretroviralni lijekovi te biljni pripravci koji sadržavaju gospinu travu (Hypericum perforatum). Jedina metoda čija učinkovitost nije smanjena djelovanjem navedenih lijekova je insercija Cu-IUD, stoga bi tim ženama trebalo preporučiti tu metodu u slučaju potrebe za hitnom kontracepcijom (35-37).

Zbog moguće inhibicije metabolizma ciklosporina, lijekovi koji sadržavaju LNG mogu povećati rizik od toksičnosti ciklosporina (36, 37).

UPA se s visokim afinitetom veže na receptore za progesteron te može utjecati na djelovanje lijekova koji sadrže progestagene. Zbog toga, nakon primjene UPA-HK, kontracepcijsko djelovanje kombiniranih hormonskih kontraceptiva i kontracepcije koja sadrži samo progestagene može biti smanjeno. Također, istodobna primjena UPA i LNG-HK se ne preporučuje (35).

Poremećaj metabolizma laktoze. Budući da oba oralna hitna kontraceptiva sadrže laktoza hidrat, bolesnice s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi ih trebale uzimati (35-37).

Izvanmaterična trudnoća. Budući da je apsolutni rizik za nastanak izvanmaternične trudnoće nakon primjene LNG-HK nizak, s obzirom na to da primjena LNG-HK općenito smanjuje rizik za trudnoću te da nije dokazana povišena učestalost ektopične trudnoće uz korištenje LNG-HK, nije u potpunosti jasno zbog čega proizvođač ne preporučuje korištenje ovog preparata kod žena s povišenim rizikom za nastanak ektopične trudnoće, odnosno kod žena koje su prethodno već imale ektopičnu trudnoću ili salpingitis (36, 37). Što se tiče UPA-HK, prema napucima proizvođača ne navodi se ovo ograničenje za upotrebu pa se stoga tim ženama može preporučiti UPA-HK (35).

Dojenje. LNG i UPA izlučuju se u majčino mlijeko. Da bi se izbjeglo izlaganje dojenčeta ovim tvarima, preporučuje se izbjegavanje dojenja 8 sati nakon primjene LNG-HK te 7 dana nakon primjene UPA-HK. Za to vrijeme preporučuje se izdajanje i odbacivanje mlijeka kako bi se potaknula laktacija (35-37).

Tjelesna težina. Postoje podaci koji ukazuju na to da se djelotvornost oralnih hitnih kontraceptiva može smanjivati s porastom tjelesne težine ili indeksa tjelesne mase (ITM). Ovi zaključci temelje se na meta-analizi, u koju su bila uključena dva randomizirana klinička pokusa u kojima se uspoređivala učinkovitost LNG-HK i UPA-HK. Meta-analiza provedena je kako bi se otkrili čimbenici koji su povezani sa smanjenjem učinkovitosti oralnih hitnih kontraceptiva. Rezultati su pokazali da je najznačajniji utjecaj na neuspjeh metoda u sprječavanju trudnoće imao ITM, te da žene s ITM≥30 imaju 3 puta veći rizik za trudnoću od žena s ITM<25 nakon korištenja oralnog hitnog kontraceptiva. Učinak ITM na stopu trudnoće bio je izraženiji među korisnicama LNG-HK. Kada se u obzir uzela tjelesna težina umjesto ITM, uočeno je da je kontracepcijska učinkovitost LNG-HK smanjena kod žena s tjelesnom težinom većom od 70 kg, a UPA-HK kod onih s tjelesnom težinom većom od 88 kg (46). EMA je provela istraživanje na temelju dostupnih podataka o utjecaju tjelesne težine na

učinkovitost oralnih hitnih kontraceptiva, te je zaključila da su dostupni podatci ograničeni te da nisu dovoljno snažni da bi se potvrdila ova tvrdnja. Preporučeno je da rezultati tih istraživanja budu navedeni u uputama o lijeku, ali da bi svaka žena, koja ima potrebu za oralnom hitnom kontracepcijom, trebala istu primijeniti neovisno o tjelesnoj težini (47).

Trudnoća. Oralni hitni kontraceptivi ne smiju se koristiti u trudnoći, budući da njihova primjena u tom slučaju nema terapijskog učinka. U slučaju da se primijene, oni ne prekidaju postojeću trudnoću niti je dokazano da dovode do spontanih pobačaja, fetalnih anomalija niti drugih komplikacija tijekom trudnoće (27).

Spolni odnosi. Tijekom narednih spolnih odnosa, nakon uzimanja oralnog hitnog kontraceptiva, do nastupa sljedeće menstruacije, preporučuje se metoda barijere zbog postojanja rizika od začeća u vrijeme odgođene ovulacije. Preporučuje se savjetovanje s liječnikom o započinjanju korištenja metoda regularne kontracepcije (2).

7.2. Mjere opreza pri primjeni Cu-IUD

Prije insercije Cu-IUD potreban je ginekološki pregled. Ako se žena odluči za zadržavanje intrauterinog uloška kao metode trajne kontracepcije, ponovni ginekološki pregled potreban je 3-6 tjedana nakon insercije (40). Kontraindikacije za inserciju Cu-IUD u indikaciji hitne kontracepcije jednake su kao i pri inserciji istog u indikaciji trajne kontracepcije, a one uključuju neke infekcije spolnog sustava, trudnoću, anomalije uterusa te preosjetljivost na bakar (48). S obzirom da ovaj oblik hitne kontracepcije pruža mogućnost trajne kontracepcije (13), osvrnut ću se i na neke mjere opreza pri trajnom korištenju ove metode.

Spolno prenosive bolesti. Insercija intrauterinog uloška, po smjernicama WHO, kontraindicirana je kod žena s postojećom PID, purulentnim cervicitisom, gonorejom ili klamidijom (49). Svakoj ženi koja zatraži inserciju Cu-IUD trebalo bi biti ponuđeno testiranje na spolno prenosive bolesti. Ako postoji rizik za postojanje spolne infekcije, a rezultate testa nije moguće dobiti prije insercije intrauterinog uloška, moguća je profilaksa antibiotikom, čiji spektar djelovanja uključuje *Chlamydiu trachomatis* (38).

Trudnoća i postpartalno razdoblje. Insercija intrauterinog uloška kontraindicirana je za vrijeme trudnoće zbog rizika od razvoja ozbiljne infekcije zdjelice i septičkog spontanog

pobačaja te je trudnoću potrebno isključiti ginekološkim pregledom prije izvođenja postupka (40, 49). Ne preporučuje se insercija intrauterinog uloška prva 4 tjedna postpartalno zbog povećanog rizika od ekspulzije i rupture uterusa (45, 49).

Anomalije uterusa. Anomalije uterusa poput distorzije, mioma, stenoze cerviksa ili septuma uterusa, mogu otežati inserciju i povećati rizik od ekspulzije intrauterinog uloška. Međutim, ako je moguć siguran ulaz u uterus te ako uterus nije deformiran toliko da insercija nije moguća, intrauterini uložak nije kontraindiciran (49).

Izvanmaternična trudnoća. Apsolutni je rizik nastanka ektopične trudnoće kod korisnica intrauterinog uloška vrlo nizak zbog visoke učinkovitosti ove metode te je niži od rizika među ženama koje ne koriste nikakvu metodu kontracepcije. Međutim, ako žena ostane trudna za vrijeme korištenja intrauterinog uloška, rizik od razvoja ektopične trudnoće je povećan te ju svakako treba isključiti (40, 49). Prethodna ektopična trudnoća nije kontraindikacija za inserciju intrauterinog uloška (40).

Wilsonova bolest. Iako još nema dokaza da insercija Cu-IUD može dovesti do štetnih posljedica kod žena s Wilsonovom bolešću, kod njih bi trebalo razmotriti druge metode hitne kontracepcije zbog nemogućnosti metaboliziranja bakra u ovom poremećaju (48).

Buduća plodnost. Mnoga istraživanja pokazuju da mogućnost začeća nakon uklanjanja Cu-IUD nije odgođena u odnosu na druge metode kontracepcije (50, 51) te da Cu-IUD ne povećava rizik od tubarne neplodnosti (52). Jedno istraživanje provedeno na nuliparama pokazalo je da je korištenje Cu-IUD dulje od 78 mjeseci povezano sa smanjenjem plodnosti nakon uklanjanja, u usporedbi s oralnim kontraceptivima ili metodama barijere (53). Smatra se da je, generalno, stopa plodnosti nakon uklanjanja Cu-IUD približno jednaka stopi plodnosti nakon prekidanja drugih metoda kontracepcije te da Cu-IUD ne smanjuje buduću plodnost (40, 50-52).

8. Dostupnost hitne kontracepcije

Oralni hitni kontraceptivi. LNG-HK u Europi je dostupan od 1999. godine, a UPA-HK od 2009. godine. Praksu u RH obilježava činjenica da sve do 2010. godine nije bio dostupan niti jedan registrirani oralni hitni kontraceptiv te je uglavnom korištena Yuzpe metoda. Tek od

2010. godine u RH dostupan je LNG-HK, a od 2011. i UPA-HK, oba u receptnom režimu izdavanja (8).

Budući da učinkovitost ovih pripravaka opada s vremenom proteklim od spolnog odnosa, potrebno je omogućiti ženama što lakšu dostupnost ovih metoda. Potreba za posjetom liječniku odgađa primjenu te je za povećanje uspješnosti ovih metoda bilo vrlo važno učiniti ove pripravke dostupnima u ljekarnama bez recepta (29).

Od 2015. godine barem jedan LNG-HK dostupan je u ljekarnama bez liječničkog recepta u svim zemljama EU, osim u Malti, Mađarskoj i Poljskoj. Poseban napredak u povećanju dostupnosti oralnih hitnih kontraceptiva dogodio se u siječnju 2015. godine, kada je Europska komisija, na temelju preporuke EMA-e, donijela obavezujuću odluku za članice EU o promjeni režima izdavanja lijeka ellaOne® (UPA-HK) iz bezreceptnog u receptni. Danas su oba oralna hitna kontraceptiva dostupna u većini zemalja EU bez recepta, što uvelike olakšava dostupnost i pravovremenu upotrebu (7, 29). Izuzetak su Mađarska, gdje je liječnički recept potreban za oba oralna hitna kontraceptiva; Poljska, gdje je liječnički recept potreban za LNG-HK; te Malta, gdje niti jedan nije registriran. Međutim, u nekim zemljama EU postoje dobna ograničenja prema kojima maloljetne djevojke ipak trebaju liječnički recept za dobivanje oralnog hitnog kontraceptiva ili je potrebna prisutnost roditelja pri kupnji (7).

Cu-IUD. Ova se metoda u indikaciji hitne kontracepcije koristi od 1970-ih (9). Mnogo je razloga zbog kojih je insercija Cu-IUD teže dostupna od oralnih hitnih kontraceptiva. Za dobivanje Cu-IUD potreban je posjet liječniku, ginekološki pregled, a po potrebi i testiranje na spolno prenosive bolesti, te je za sam postupak potreban liječnik osposobljen za inserciju Cu-IUD (13). Metoda je dostupna u svim zemljama EU uz liječnički recept (7) te ju mogu koristiti i adolescentice i žene koje još nisu rađale (49).

9. Hitna kontracepcija kao javnozdravstvena intervencija

Iako je dokazano da su metode hitne kontracepcije visokoučinkovite, sigurne za primjenu, a uz to i široko dostupne, javnozdravstveni značaj ovih metoda u smislu smanjenja stope neželjenih trudnoća još uvijek nije ostvaren (12). Provedeno je mnogo istraživanja u kojima je

dokazano da povećana dostupnost hitnih kontraceptiva nije dovela do smanjenja broja neželjenih trudnoća niti stope pobačaja na razini populacije (54, 55).

Vjerojatnost korištenja ovih metoda, osim što ovisi o navedenim čimbenicima, isto tako ovisi i o znanju, kako žena, tako i zdravstvenih radnika; o hitnoj kontracepciji i o prepoznavanju potrebe za njenim korištenjem. Manjak znanja o tome kada i kako koristiti metode hitne kontracepcije ostaje važna i nedovoljno istražena prepreka (12). Dok je u razvijenim zemljama velika većina žena upoznata s postojanjem ovih metoda, u nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju samo kod obrazovanih žena postoji vjerojatnost da su čule za njih (56). Ovaj podatak nije iznenađujuć ako u obzir uzmemo činjenicu da niti neki zdravstveni radnici u tim zemljama nisu dovoljno i ispravno educirani o metodama hitne kontracepcije. Provedena je anketa među 83 liječnika u Sjevernoj Indiji o znanju o hitnoj kontracepciji. Većina ispitanih liječnika su bile žene u dobi od 24 do 66 godina s prosječnim radnim iskustvom od 16 godina. Gotovo svi ispitani liječnici (96%) vjerovali su da oralni hitni kontraceptivi djeluju tako da sprječavaju implantaciju. Mnogi su smatrali da postoje kontraindikacije i nuspojave ovih preparata koje nisu točne. Također, većina ispitanika bila je strogo protiv bezreceptnog režima izdavanja oralnih hitnih kontraceptiva te su imali negativne stavove o korisnicama ovih metoda (57).

U zemljama gdje je potrebno savjetovanje s ljekarnikom prije dobivanja oralnog hitnog kontraceptiva, ljekarnici nerijetko odbijaju žene jer su loše informirani o hitnoj kontracepciji (58). Mnogi liječnici odbijaju učiniti inserciju Cu-IUD kod nulipara (12). Također, većina žena nije niti upoznata s mogućnošću insercije Cu-IUD za potrebe hitne kontracepcije jer ju liječnici vrlo rijetko preporučuju (2, 59). Sve navedeno predstavlja prepreku od strane zdravstvenih radnika za uspješnost ovih metoda na razini populacije.

Istraživanja su pokazala da je najčešći razlog nekorištenja hitne kontracepcije neprepoznavanje rizika za trudnoću nakon nezaštićenog spolnog odnosa (60, 61). Isto tako, nejasnoće oko sigurnosti, mehanizma djelovanja te neznanje o vremenskom okviru za upotrebu sprječavaju žene da posegnu za ovim metodama (61). Čak i u istraživanjima u kojima su žene dobile hitni kontraceptiv unaprijed da ga mogu koristiti u slučaju potrebe, 45% žena je imalo nezaštićeni spolni odnos, ali nije koristilo tabletu (62). Ovi podaci ukazuju da je važno poboljšanje znanja žena o hitnoj kontracepciji te o indikacijama za njenu upotrebu.

Česti prigovor povećanju dostupnosti oralnih hitnih kontraceptiva bila je zabrinutost da će olakšana dostupnost ovih metoda smanjiti korištenje regularnih metoda kontracepcije. Metode

hitne kontracepcije su manje učinkovite od regularnih kontracepcijskih metoda (12). Istraživanja u kojima su praćene žene nakon uzimanja oralnih hitnih kontraceptiva, pokazala su da te metode ne dovode do smanjenog korištenja regularnih metoda kontracepcije (63, 64). Intervencije u kojima bi se poticalo započinjanje korištenja kontinuiranih metoda kontracepcije ubrzo nakon korištenja oralnog hitnog kontraceptiva, također bi dale svoj doprinos smanjenju stope neželjenih trudnoća (12).

U istraživanju u kojem je seksualno aktivnim adolescenticama, u dobi od 15-20 godina, oralni hitni kontraceptiv dan unaprijed, za korištenje u slučaju potrebe, nije zabilježen porast učestalosti nezaštićenih spolnih odnosa, kao ni smanjena upotreba kondoma ili hormonskih kontraceptiva. Također, nije zabilježena veća učestalost spolno prenosivih bolesti kod ovih djevojaka (65).

U drugom istraživanju, u kojem su adolescenti, u dobi od 14-15 godina, educirani o hitnoj kontracepciji, nije uočen porast seksualnih aktivnosti niti korištenja hitne kontracepcije, ali je zapaženo bolje znanje tih adolescenata o tome kada i kako koristiti hitnu kontracepciju (66).

10. Zaključak

Hitna kontracepcija vrlo učinkovito sprječava trudnoću ukoliko se primijeni pravovremeno nakon nezaštićenog spolnog odnosa. Dok insercija intrauterinog uloška s bakrom predstavlja dugotrajnu metodu kontracepcije, nakon primjene oralnih hitnih kontraceptiva potrebno je savjetovati ženu o prihvaćanju jedne od metoda redovite kontracepcije. Oralni hitni kontraceptivi sigurni su za primjenu te su nuspojave pri njihovom korištenju minorne. Insercija intrauterinog uloška s bakrom ne utječe na buduću plodnost kod nerotkinja. Povećana dostupnost oralnih hitnih kontraceptiva ne smanjuje korištenje metoda redovite kontracepcije niti povećava učestalost spolnih odnosa i spolno prenosivih bolesti kod adolescenata. Neprepoznavanje rizika za trudnoću nakon spolnog odnosa te manjak znanja o metodama hitne kontracepcije i vremenskom okviru za njihovu upotrebu, najčešći su razlozi zbog kojih žene ne posežu za ovim metodama.

11. Zahvala

Zahvaljujem svim profesorima i asistentima koji su mi prenijeli svoje znanje, svojoj mentorici prof. Pavičić Baldani koja je uvijek imala vremena saslušati me i pomoći mi u pisanju ovoga rada, svojoj obitelji, naročito majci, koja je u svakom trenutku bila uz mene te svojim prijateljima, posebno Petri, Anji, Leonori i Maji, koji su mi uljepšali studentski život.

12. Literatura

1. Sedgh G, Singh S, Hussain R. Intended and Unintended Pregnancies Worldwide in 2012 and Recent Trends. Studies in Family Planning 2014; 45[3]: 301–314. The Population Council, Inc. doi: 10.1111/j.1728-4465.2014.00393.x.
2. Lalitkumar PGL, Berger C, Gemzell-Danielsson K. Emergency contraception. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013: 91-101.
3. International Consortium for Emergency Contraception. Emergency contraceptive pills: Medical and Service Delivery Guidelines. 2012 [pristupljeno 26.03.2017.]. Dostupno na: http://www.cecinfo.org/custom-content/uploads/2014/01/ICEC_Medical-and-Service-Delivery-Guildelines-English_June-2013.pdf
4. Tsui A, McDonald-Mosley R, Burke A. Family planning and the burden of unintended pregnancies. Epidemiologic Reviews 2010; 32(1): 152–174.
5. Gipson D, Koenig M, Hindin M. The effects of unintended pregnancy on infant, child, and parental health: A review of the literature. Studies in Family Planning 2008; 39(1): 18–38.
6. Logan C, Holcombe E, Manlove J, Ryan S. The consequences of unintended child-bearing: A white paper. Washington, DC: Child Trends, 2008.
7. European Consortium for Emergency Contraception. An update on access to emergency contraception in European Union countries. 2016 Apr. [pristupljeno 28.03.2017.]. Dostupno na: http://www.ec-ec.org/custom-content/uploads/2016/04/UPDATE-Access-to-EC-in-EU-countries-ECEC-April2016.pdf
8. Pavičić Baldani D, Šprem Goldštajn M, Šimunić V, Škrgatić L, Smiljan Severinski N, Šimun Alebić M i sur. Izjava Hrvatskog društva za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju Hrvatskog liječničkog zbora: Oralna hitna kontracepcija. Gynaecol et perinatol. 2014 [pristupljeno 23.04.2017.];23(3):91-96. Dostupno na: http://www.farmaceut.org/Dokumenti/Vijesti/G_P_OHK_2015430195858.pdf
9. Gemzell-Danielsson K, Rabe T, Cheng L. Emergency contraception. Gynecol Endocrinol. 2013 Mar;29 Suppl 1:1-14. doi: 10.3109/09513590.2013.774591.
10. Shohel M, Rahman MM, Zaman A, Uddin MM, Al-Amin MM, Reza HM. A systematic review of effectiveness and safety of different regimens of levonorgestrel

oral tablets for emergency contraception. BMC Women's Health. 2014 Apr 4;14:54. doi: 10.1186/1472-6874-14-54

11. WHO. 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. Dostupno na: http://ac.els-cdn.com/S0140673698051459/1-s2.0-S0140673698051459-main.pdf?_tid=4d414ca0-1261-11e7-91a7-00000aacb361&acdnat=1490559657_3b2ed267557ebabc931783d1658cdf25
12. ESHRE Capri Workshop Group. Emergency contraception. Widely available and effective but disappointing as public health intervention: a review. 2015 Feb 11. doi: 10.1093/humrep/dev019
13. International Consitorium for Emergency Contraception. The intrauterine device (IUD) for emergency contraception. 2012 Sep [pristupljeno 29.03.2017.]. Dostupno na: http://www.cecinfo.org/custom-content/uploads/2014/01/ICEC_IUD-FactSheet_Sep-2012.pdf
14. 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.
15. Wilcox AJ, Weinburg CR, Baird D.D. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. N Engl J Med 1995;333:1517-21.
16. International Consitorium for Emergency Contraception (ICEC). Mechanism of action: how do levonorgestrel-only emergency contraceptive pills (LNG ECPs) prevent pregnancy? 2008 Oct [pristupljeno 29.03.2017.]. Dostupno na: http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/081022FIGO.pdf
17. Kesseru E, Garmendia F, Westphal N, i sur. The hormonal and peripheral effects of d-norgestrel in postcoital contraception. Contraception 1974;10:411-24.
18. Hermanny A, Bahamondes MV, Fazano F, Marchi NM, Ortiz ME, Genghini MH i sur. In vitro assessment of some sperm function following exposure to levonorgestrel in human fallopian tubes. Reprod Biol Endocrinol. 2012;10:8. doi: 10.1186/1477-7827-10-8
19. Wanggren K, Stavreus-Evers A, Olsson C, Andersson E, Gemzell-Danielsson K. Regulation of muscular contractions in the human Fallopian tube through prostaglandins and progestagens. Hum Reprod. 2008;23(10):2359-2368. doi: https://doi.org/10.1093/humrep/den260

20. Christow A, Sun X, Gemzell-Danielsson K. Effect of mifepristone and levonorgestrel on expression of steroid receptors in the human Fallopian tube. Mol Hum Reprod. 2002;8(4):333-340. doi: https://doi.org/10.1093/molehr/8.4.333
21. Cleland K, Raymond E, Trussell J, Cheng L, Zhu H. Ectopic Pregnancy and Emergency Contraceptive Pills: A Systematic Review. Obstet Gynecol. 2010 Jun;115(6):1263–1266. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181dd22ef
22. Meng CX, Andersson KL, Bentin-Ley U, Gemzell-Danielsson K, Lalitkumar LPG. Effect of levonorgestrel and mifepristone on endometrial receptivity markers in a three-dimensional human endometrial cell culture model. Fertility and sterility. 2009 Jan. doi: 10.106/fertnsert.2007.11.007
23. Zhang L, Chen J, Wang Y, Ren F, Yu W, Cheng L. Pregnancy outcome after levonorgestrel-only emergency contraception failure: a prospective cohort study. Hum Reprod. 2009;24(7):1605-1611. doi: https://doi.org/10.1093/humrep/dep076
24. Gemzell-Danielsson K, Meng CX. Emergency contraception: potential role of ulipristal acetate. Int J Womens Health. 2010;2:53–61.
25. Brache V, Cochon L, Deniaud M, Croxatto HB. Ulipristal acetate prevents ovulation more effectively than levonorgestrel: analysis of pooled data from three randomized trials of emergency contraception regimens. Contraception. 2013;88:611-8. doi: http://doi.org/10.1016/j.contraception.2013.05.010
26. Munuce MJ, Zumoffen C, Cicaré J, Caille A, Ghersevich S, Bahamondes L. Effect of exposure to ulipristal acetate on sperm function. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2012 Dec;17(6):428-37. doi: 10.3109/13625187.2012.725877.
27. Levy DP, Jager M, Kapp N, Abitbol JL. Ulipristal acetate for emergency contraception: postmarketing experience after use by more than 1 million women. Contraception. 2014 May;89(5):431-3. doi: 10.1016/j.contraception.2014.01.003.
28. Berger C, Boggavarapu NR, Menezes J, Lalitkumar PGL, Gemzell-Danielsson K. Effects of ulipristal acetate on human embryo attachment and endometrial cell gene expression in an in vitro co-culture system. Hum Reprod. 2015 Mar;30,800-11. doi: 10.1093/humrep/dev030.
29. Glasier A, Gemzell-Danielsson K, Bouchard P, Genazzani AR, Al-Azzawi F, Berga S i sur. ISGE statement on oral emergency contraception. Gynecol Endocrinol. 2014;30(10):681-682.

30. Wu S, Godfrey E, Wojdyla D, Dong J, Cong J, Wang C, von Hertzen H. Copper T380A intrauterine device for emergency contraception: a prospective, multicentre, cohort clinical trial. BJOG. 2010;117:1205–1210.
31. Cleland K, Zhu H, Goldstuck N, Cheng L, Trussell J. The efficacy of intrauterine devices for emergency contraception: a systematic review of 35 years of experience. Hum Reprod. 2012 Jul;27(7):1994–2000. doi: 10.1093/humrep/des140
32. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJS, Casale W, Van Horn J i sur. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. Lancet. 2010;375:555-62. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60101-8
33. Wilcox AJ, Baird DD, Dunson DB, McConnaughey DR, Kesner JS, Weinberg CR. On the frequency of intercourse around ovulation: evidence for biological influences. Hum Reprod. 2004;19:1593-43. doi: https://doi.org/10.1093/humrep/deh305.
34. Creinin MD, Schlaff W, Archer DF, i sur. Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2006 Nov;108:1089-97. doi: 10.1097/01.AOG.0000239440.02284.45.
35. European Medicines Agency. Sažetak opisa svojstava lijeka EllaOne; [ažurirano 13.01.2017.; pristupljeno 20.04.2017.]. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001027/WC500023670.pdf
36. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Sažetak opisa svojstava lijeka Escapelle; 2014 [pristupljeno 20.04.2017.]. Dostupno na: http://www.almp.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Escapelle-15-mg-tableta/11111/
37. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Sažetak opisa svojstava lijeka Vikela; 2015 [pristupljeno 22.04.2017.]. Dostupno na: http://www.almp.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Vikela-15-mg-tableta/11257/
38. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare of the Royal College of Obstetricians and Gynecologists. FSRH Clinical Guidance: Emergency contraception. 2011 Aug [pristupljeno 20.04.2017.] Dostupno na: http://www.nordhaven.co.uk/emergency%20contraception.PDF
39. Hubacher D, Chen PL, Park S. Side effects from the copper IUD: do they decrease over time? Contraception. 2009 May;79(5):356–362. doi: 10.1016/j.contraception.2008.11.012

40. Faculty of Sexual and Reproductive Health Care. FSRH Clinical Guidance: Intrauterine Contraception. 2015 Apr [pristupljeno 21.04.2017.]. Dostupno na: http://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/ceuguidanceintrauterinecontraception/
41. Blumenthal PD, Voedisch A, Gemzell-Danielsson K. Strategies to prevent unintended pregnancy: increasing use of longacting reversible contraception. Human Reproduction. 2011;17(1):121-137.
42. National Collaborating Centre for Women's Health. Long-acting Reversible Contraception: The Effective and Appropriate Use of Long-Acting Reversible Contraception. London: RCOG Press. 2005 Oct.
43. Farley TM, Rosenberg MJ, Rowe PJ, Chen JH, Meirik O. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. Lancet. 1992;339(8796):785-788.
44. World Health Organization. Mechanism of action, safety and efficacy of intrauterine devices: Report of a WHO Scientific Group. World Health Organization Technical Report Series. 1987;753:1-91.
45. Kaislasuo J, Suhonen S, Gissler M, Lähteenmäki P, Heikinheimo O. Intrauterine contraception: incidence and factors associated with uterine perforation – a population-based study. Hum Reprod. 2012;27:2658–2663. doi: 10.1093/humrep/des246.
46. Glasier A, Cameron ST, Blithe D, i sur. Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel. Contraception. 2011;84:363-7. doi: http://doi.org/10.1016/j.contraception.2011.02.009
47. European Medicines Agency. Levonorgestrel and ulipristal remain suitable emergency contraceptives for all women, regardless of bodyweight. 2014 Jul [pristupljeno 22.04.2017.]. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/07/WC500170056.pdf
48. Kaneshiro B, Aeby T. Long-term safety, efficacy, and patient acceptability of the intrauterine Copper T-380A contraceptive device. Int J Womens Health. 2010;2:211–220.

49. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 2015 [pristupljeno 22.04.2017.]. Dostupno na: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181468/1/9789241549158_eng.pdf?ua=1
50. Wilson JC. A prospective New Zealand study of fertility after removal of copper intrauterine contraceptive devices for conception and because of complications: a four year study. Am J Obstet Gynecol. 1989;160:391–396.
51. Hov GG, Skjeldestad FE, Hilstad T. Use of IUD and subsequent fertility – follow-up after participation in a randomized clinical trial. Contraception. 2007 Feb;75(2):88-92. Epub 2006 Nov 14. doi: 10.1016/j.contraception.2006.09.010
52. Hubacher D, Lara-Ricalde R, Taylor DJ, Guerra-Infante F, Guzmán-Rodríguez R. Use of copper intrauterine devices and the risk of tubal infertility among nulligravid women. N Engl J Med. 2001;345:561–567. doi: 10.1056/NEJMoa010438
53. Doll H, Vessey M, Painter R. Return of fertility in nulliparous women after discontinuation of the intrauterine device: comparison with women discontinuing other methods of contraception. Br J Obstet Gynaecol. 2001;108:304–314.
54. Polis CB, Schaffer K, Blanchard K, Glasier A, Harper CC, Grimes DA. Advance provision of emergency contraception for pregnancy prevention (full review). Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18;(2):CD005497. doi: 10.1002/14651858.CD005497.pub2
55. Raymond EG, Trussell J, Polis CB. Population effect of increased access to emergency contraceptive pills: a systematic review. Obstet Gynecol. 2007 Jan;109(1):181-8. doi: 10.1097/01.AOG.0000250904.06923.4a
56. Westley E, Kapp N, Palermo T, Bleck J. A review of global access to emergency contraception. Int J Gynecol Obstet. 2013;123:4–6.
57. Khan ME, Dixit A, Bhatnagar I, Brady M. Medical barriers to emergency contraception: a cross-sectional survey of doctors in North India. Global Health: Science and Practice. 2014;2(2):210-218. doi: //dx.doi.org/10.9745/GHSP-D-13-0139
58. Glasier A, Manners R, Loudon JC, Muir A. Community pharmacists providing emergency contraception give little advice about future contraceptive use: a Mystery Shopper Study. Contraception. 2010;82:538–542. doi: 10.1016/j.contraception.2010.05.008
59. Wright RL, Frost CJ & Turok DK. A qualitative exploration of emergency contraception users' willingness to select the copper IUD. Contraception. 2012;85:32–35.

60. Sørensen M, Pedersen B, Nyrnberg L. Differences between users and non-users of emergency contraception after a recognized unprotected intercourse. Contraception. 2000;62:1–3.
61. Lakha F, Glasier A. Unintended pregnancy and use of emergency contraception among a large cohort of women attending for antenatal care or abortion in Scotland. Lancet. 2006;368:1782–1787. doi: 10.1016/j.contraception.2004.09.004
62. Raine TR, Harper CC, Rocca CH, Fischer R, Padian N, Klausner JD i sur. Direct access to emergency contraception through pharmacies and effect on unintended pregnancy and STIs: a randomized controlled trial. J Am Med Assoc. 2005;293(1):54-62. doi: 10.1001/jama.293.1.54
63. Ekstrand M, Tyden T, Darj E, Larsson M. Twelve-month follow-up of advance provision of emergency contraception among teenage girls in Sweden-a randomized controlled trial. Ups J Med Sci. 2013;118:271–275.
64. Moreau C, Trussel J, Michelot F, Bajos N. The Effect of Access to Emergency Contraceptive Pills on Women's Use of Highly Effective Contraceptives: Results From a French National Cohort Study. Am J Public Health. 2009 March;99(3):441–442.
65. Gold MA,Wolford JE, Smith KA, ParkerAM. The effects of advance provision of emergency contraception on adolescent women’s sexual and contraceptive behaviors. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2004;17:87–96.
66. Graham A, Moore L, Sharp D, Diamond I. Improving teenagers’ knowledge of emergency contraception: cluster randomized controlled trial of a teacher led intervention. Br Med J. 2002;234:1179–1184.

13. Životopis

Sandra Pagon studentica je šeste godine Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Rođena je 17. prosinca 1991. godine u Zagrebu. Živi u Novskoj, gdje je pohađala Osnovnu školu Novska u razdoblju od 1998. do 2006. godine. Nakon završetka osnovne škole, 2006. godine upisala je Opću gimnaziju u Novskoj, a maturirala je 2010. godine s odličnim uspjehom. Od 2010. godine studira na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Aktivno se koristi engleskim jezikom i u govoru i u pismu. Od tehničkih vještina dobro se snalazi na računalu. Nema radnog iskustva u struci. U slobodno vrijeme voli gledati filmove, družiti se s prijateljima i šetati svog kućnog ljubimca.