PREDNOSTI I MANE URGENTNE POSTKOITALNE KONTRACEPCIJESvetlana Goločorbin-Kon¹, Berina Kučević², Mladena Lalić-Popović¹, Nebojša Pavlović¹, Nataša Perišić Jeremić³, Milena Perišić⁴, Momir Mikov⁵¹Katedra za farmaciju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu²Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore, Podgorica³Ginekološko-akušerska klinika „Narodni front“ Beograd⁴Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije, Beograd⁵Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu**ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF EMERGENCY POSTCOITAL CONTRACEPTION**Svetlana Golocorbin-Kon¹, Berina Kucevic², Mladena Lalic-Popovic¹, Nebojsa Pavlovic¹, Natasa Perisic Jeremic³, Milena Perisic⁴, Momir Mikov⁵¹Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Serbia²Agency for Medicines and Medical Devices of Montenegro, Podgorica, Montenegro³Gynecology and Obstetrics Clinic "Narodni front" Belgrade, Serbia⁴Clinic for Gynecology and Obstetrics of the Clinical Center of Serbia, Serbia⁵Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Serbia**SAŽETAK**

Urgentna postkoitalna kontracepcija (UPK), takođe poznata kao „urgentna kontracepcija“ i kao „tableta za jutro posle“ jednostavan je način da se prevenira začecje, a u većini zemalja nabavlja se bez recepta. Primenom UPK može se sprečiti neželjena trudnoća ako izostane efekat primenjene zaštite, ako nije korišćena nijedna metoda zaštite ili ako je došlo do silovanja. Trenutno raspoloživa sredstva i metode za zaštitu od neželjene trudnoće podrazumevaju peroralnu primenu kombinacije estrogen-progestina (etinilestradiol sa levonorgestrelom), primenu samo progestina (levonorgestrel), korišćenje peroralnog ulipristal acetata, antiprogesterin sintetičkog steroida mifepristona (RU-486), samog estrogena (visoke doze etinilestradiola) i bakarne T spirale. UPK tablete su mnogo dostupnije nego bakarne T spirale, smanjuju mogućnost nastanka trudnoće posle jednog nezaštićenog odnosa za najmanje 50%. Bakarna T spirala je najefikasniji oblik UPK sa izostankom dejstva manjim od 1%. UPK je jednostavna za primenu i pravovremena upotreba smanjuje mogućnost nastanka neželjene trudnoće, pri čemu trudnoća koja eventualno već postoji neće biti ugrožena. UPK ne mogu da koriste žene koje ne smeju da uzimaju peroralne kontraceptive, ne štiti od seksualno prenosivih bolesti i ne može se koristiti kao redovan metod kontracepcije. UPK treba upotrebiti što pre nakon nezaštićenog odnosa, jer joj se vremenom smanjuje efikasnost. Mogu se javiti neželjene nuspojave poput muke i povraćanja, odlaganja pojave menstruacije, neregularnog vaginalnog krvarenja, bola u abdomenu, glavobolje, vrtoglavice, koje najčešće nestaju tokom naredna 24 časa. Takođe su retke nuspojave nakon upotrebe bakarne T spirale, ali ako se jave onda su u pitanju poremećaj menstrualnog krvarenja i povećano oticanje krvi.

Ključne reči: kontracepcija, postkoitalna; farmaceutski preparati; neželjena dejstva u vezi sa lekom i neželjene reakcije.

UVOD

Urgentna postkoitalna kontracepcija (UPK) jeste pojam koji ima više sinonima koji se svakodnevno koriste:

ABSTRACT

Emergency postcoital contraception (EPC) also known as "emergency contraception" and "morning after pill" is an easy way to prevent conceiving and it can be purchased in many countries without any prescription. EPC offers an important chance to prevent an unintended pregnancy when a regular method fails, no method was used, or sex was forced. The currently available options include an estrogen-progestin combination (ethinyl estradiol with levonorgestrel), progestin alone (levonorgestrel), the ulipristal acetate, the antiprogesterin synthetic steroid mifepristone (RU-486), estrogen alone (high-dose ethinyl estradiol) and the Copper T intrauterine device (IUD). EPC pills, which may be more accessible than an emergency IUD, reduce the chance that pregnancy will happen after a single act of intercourse by at least 50 percent. The Copper T IUD is the most effective form of emergency contraception with an estimated failure rate of less than 1%. EPC is a simple safe emergency method to reduce the chance of pregnancy and EPC pills do not harm an existing pregnancy. EPC is not suitable for women who cannot take birth control pills, it does not protect against sexually transmitted infections and should not be used as a regular method of birth control. The sooner the pills are taken, the better it is. The effect or the potential of EPC diminishes over time. It may have some temporary side effects such as nausea and vomiting, delay in menses, irregular vaginal bleeding, abdominal pain, headache, dizziness, and fatigue. If these side effects occur, they generally resolve within 24 hours of the pill use. Side effects of the copper-containing IUD are also rare, but may include menstrual cramping or increased menstrual flow.

Key words: contraception, postcoital; pharmaceutical preparations; drug-related side effects and adverse reactions.

„tableta za jutro posle“, hitna kontracepcija, Plan B®, „emergency contraception“, „after sex pill“, „morning after pill“, „postcoital contraception“, „birth control-emergency“, i primenjuje se što pre nakon nezaštićenog polnog odnosa da bi se sprečila neželjena trudnoća. UPK je nastala šezdesetih godina prošlog veka kada su u

Americi Morris i Van Wagenen počeli da u tu svrhu primenjuju dietilstilbestrol, a u Evropi kada je Haspels 1988. upotrebio etinilestradiol u visokoj dozi (Haspelsova metoda). Ovi preparati su nastali pre svega kao zaštita od neželjene trudnoće žena koje su bile žrtve nasilnog polnog odnosa. Ubrzo je ova metoda napuštena zbog mnogobrojnih neželjenih dejstava i dužine primene preparata od pet dana. Početkom sedamdesetih godina primenjuju se uobičajene kombinovane hormonske kontraceptivne tablete, sa estrogenom i progestagenom (Yuzpe metoda). Sredinom devedesetih uvodi se tretman samim levonorgestrelom, bez estrogena. Godine 1998. Svetska zdravstvena organizacija (SZO) označila je levonorgestrel (Postinor-2®) kao „zlatni standard“ u hormonskoj urgentnoj kontracepciji. Danas je levonorgestrel registrovan u više od 40 zemalja širom sveta (1-4).

Američka Agencija za hranu i lekove (FDA) odobrila je 1997. godine komercijalnu upotrebu proizvoda UPK u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), i to samo uz recept. U vreme uvođenja UPK istraživači i marketinški stručnjaci su optimistično gledali na njihov potencijal da spreče neželjenu trudnoću (5). Guttmacher institut je procenio da je UPK bila odgovorna za znatan udeo u „padu stope pobačaja tokom protekle decenije, ocenivši da je zahvaljujući UPK izbegnuto 51.000 pobačaja samo u 2000. godini“ (6). Korišćenje visokih doza UPK da bi se sprečila neželjena trudnoća bilo je „off-label“ skoro 30 godina. U poslednjih nekoliko godina, zagovornici upotrebe UPK predložili su da ovi proizvodi budu dostupni kao OTC preparati, kako bi omogućili ženama širom sveta da nabavljaju UPK bez recepta. Mnoga profesionalna zdravstvena udruženja, poput American Medical Association, American College of Obstetricians and Gynecologists i American Public Health Association, pristalice su ideje da se ovi preparati deklariraju kao OTC. Stav SAD prema UPK uticao je na regulativu koja se odnosi na registraciju u mnogim zemljama. Godine 1984. u Velikoj Britaniji je odobren prvi proizvod iz ove farmakoterapijske grupe. Danas su takvi proizvodi dostupni u više od 80 zemalja sveta i u mnogim zemljama, poput Velike Britanije, Francuske i Švajcarske, dostupni su kao OTC preparati.

Prvi UPK registrovan je u Srbiji 2004. godine kao lek i izdavao se na recept. Danas na našem tržištu ima nekoliko registrovanih i dostupnih preparata, poput Escapelle® (levonorgestrel, 1,5 mg, 1x1 tbl.), Postinor-2® (levonorgestrel, 0,75 mg, 1x2 tbl.), Mirena® spirala i ellaOne® (ulipristal acetat, 5 mg). UPK deluju promenom nivoa polnih hormona kod žena, na isti način kao i redovni kontraceptivni hormonski preparati. Visoke koncentracije sintetičkih polnih hormona u UPK narušavaju prirodnu proizvodnju hormona potrebnih za ovulaciju i trudnoću. Pretpostavlja se da UPK sprečavaju trudnoću preko tri mehanizma delovanja:

- inhibiranjem ovulacije,
- usporavanjem pokretljivosti spermatozoida čime smanjuju mogućnost oplođenja jajne ćelije ako je došlo do ovulacije,
- deluju na sluzokožu materice, smanjuju joj receptivnost za oplođenu jajnu ćeliju ako je došlo do oplodnje.

Prvobitni dokumentovani mehanizam delovanja UPK, levonorgestrela (sintetskog progestagena) i ulipristal acetata jeste uticaj na proces ovulacije. Ako se primeni u preovulacionoj fazi, levonorgestrel može da zaustavi ovulaciju, ometa razvoj i sazrevanje folikula ili oslobađanje jajne ćelije. Ulipristal acetat takođe prevenira ovulaciju, odlažući folikularnu rupturu najmanje pet dana. Međutim, iako je pomenut kao jedan od mehanizama delovanja, u nekoliko studija se pokazalo da ovaj vid kontracepcije ne prevenira implantaciju oplođene jajne ćelije u uterus. Ako se primeni nakon implantacije, levonorgestrel nema efekat na postojeću trudnoću i ne povećava mogućnost za nastanak pobačaja. Isto važi i za ulipristal acetat, za koji ne postoje podaci o njegovom uticaju na nastalu trudnoću.

INDIKACIJE ZA PRIMENU UPK

Postoji nekoliko indikacija kod kojih je opravdana upotreba UPK, i to ukoliko:

- nije korišćena redovna kontracepcija (u vreme plodnih dana),
- je došlo do silovanja,
- se kondom ošteti tokom polnog odnosa ili se nije pravilno koristio,
- su propuštene barem dve ili tri aktivne kontraceptivne pilule u nizu,
- se flaster ili vaginalni prsten stavio prekasno, ili je uklonjen prerano,
- se spermicidna tableta nije rastopila pre odnosa,
- BIU izlazi sa mesta insertovanja,
- je došlo do greške u određivanju plodnih dana,
- je žena bila podvrgnuta lekovima koji imaju teratogeno delovanje.

Sredstva UPK se danas sve više koriste zbog mogućnosti kupovine bez recepta, što, s druge strane, može da ima i negativne efekte, poput povećanja rizika za rast incidence nedijagnostikovanih polno prenosivih infekcija zbog neposećivanja lekara. Većina žena može da koristi UPK, ali ne smeju da ga koriste žene koje boluju od porfirije (4,7).

VRSTE UPK

Postoji nekoliko različitih metoda UPK od kojih se danas neke više, a neke manje koriste.

1) Primena **visokih doza estrogena** (šezdesetih godina), 50 mg dietilstilbestrola ili 5 mg etinilestradiola. Ova terapija se mora primenjivati kontinuirano tokom pet dana, prva doza u intervalu od 72 sata nakon nezaštićenog polnog donosa. Efikasnost ovog preparata je veoma visoka, ali su i sporedni efekti veoma ozbiljni zbog visokih koncentracija polnih hormona. Danas se, međutim, ne savetuje primena visokih doza estrogena zbog mogućih kongenitalnih anomalija ploda, kao i negativnih efekata na samu ženu.

2) **Yuzpe postupak ili kombinovana peroralna kontracepcija** (sedamdesetih godina), podrazumeva kombinaciju dve tablete od po 100 µg etinilestradiola i 0,5 mg levonorgestrela u svakoj, u intervalu od 72 sata nakon nezaštićenog polnog odnosa. Nakon 12 sati od prve doze uzima se još jedna takva doza. Yuzpe postupak je dobio ime po kanadskom naučniku A. Albert Yuzpeu, koji ju je prvi opisao. Ovaj naučnik je 1974. godine objavio prve studije pokazujući da je ova metoda bezbedna i efikasna za primenu. Prema nekim naučnicima, ova metoda je znatno efikasnija ako se primeni što pre nakon nezaštićenog polnog odnosa (8, 9).

3) Upotreba samo **progestagena** (uveđeno devedesetih godina), dve tablete od kojih svaka sadrži 0,75 mg levonorgestrela. Dve tablete se uzimaju u intervalu od 72 sata nakon nezaštićenog polnog odnosa. Nakon što se primeni jedna tableta, posle 12 sati od njene primene uzima se druga tableta. Alternativa ovom načinu je primena 1,5 mg levonorgestrela u jednoj dozi. Ovaj tip UPK danas sve više zamenjuje kombinovane preparate zbog svoje veće efikasnosti i manjeg broja neželjenih dejstava. Poređenjem efekata i neželjenih dejstava usled primene jedne doze levonorgestrela (1,5 mg) ili podeljenog u dve doze (po 0,75 mg) nisu uočene nikakve razlike. U prva 72 sata nakon nezaštićenog polnog odnosa moguće je na bezbedan način sprečiti nastanak neželjene trudnoće primenom levonorgestrel tablete. Ako se uzme u roku od 24 sata nakon nezaštićenog polnog odnosa, efikasnost mu je 95%, a ako se primeni između 25 i 48 sati nakon nezaštićenog polnog odnosa, efikasnost mu je 85%, dok primenom između 49 sati i 72 sata nakon nezaštićenog polnog odnosa, efikasnost je samo oko 58%. **Na osnovu ovoga se jasno vidi važnost primene UPK što pre nakon polnog odnosa.** Mehanizam delovanja levonorgestrela još nije poznat. Peroralno primenjeni hormoni inhibiraju ovulaciju, menjaju sastav i količinu cervikalnog mukusa, a postoje indicije da utiču na sluzokožu materice tako što sprečavaju implantaciju oplođene jajne ćelije. Takođe se smatra da menjaju motilitet jajovoda i time transport jajne ćelije.

4) **Bakarni intrauterini uložak (BIU)** jeste druga linija izbora kao UPK. Primenuje se samo ako nisu dostupni peroralni preparati ili ako je prošlo više od 72 sata od nezaštićenog polnog odnosa. Postavlja se samo

odabranim ženama, u intervalu do pet dana nakon ovulacije. To znači da ako je žena imala nezaštićen polni odnos tri dana pre ovulacije, BIU može sprečiti trudnoću ako je postavljen osam dana nakon polnog odnosa. Zbog teškoća u određivanju dana ovulacije, mnogi protokoli preporučuju postavljanje spirale do pet dana nakon nezaštićenog polnog odnosa. Najnovije smernice SZO preporučuju ugradnju BIU do 12. dana ciklusa, bez ograničenja, kao i u bilo kojem periodu u toku ciklusa ako je isključena mogućnost da je žena trudna. Ako se ostavi na mestu primene, obezbediće zaštitu od trudnoće i do narednih 10 godina.

5) **Mifepriston – kompetitivni antagonist progesterona** nalazi se na tržištu u jednoj dozi od 10 mg kao UPK i u Srbiji nije registrovan kao takav. Ovaj lek se primenjuje u intervalu od 72 sata do 120 sati nakon nezaštićenog polnog odnosa. Ako se primeni posle implantacije blastociste u zid uterusu, može da poremeti ranu trudnoću, pa je njegova primena na granici između UPK i abortusa izazvanog lekovima. Mifepriston je kao abortivno sredstvo registrovan u dozama od 200 mg i 600 mg. Rana trudnoća (9 nedelja, 63 dana) može se prekinuti lekovima za to namenjenim (jedan ili u kombinaciji), i to peroralnim i vaginalnim putem i/ili intramuskularno. U svetu se, osim mifepristona, kao abortivna sredstva koriste i kombinacije: mifepriston (200 mg i 600 mg) i mizoprostol, i metotreksat i mizoprostol.

Mifepriston se veoma detaljno ispitivao pre nego što je počeo da se primenjuje kao jedna od mogućih metoda UPK. Mifepriston pripada prvoj generaciji modulatora progesteronskih receptora, koji se još primenjuje kao abortivno sredstvo u prvom trimestru trudnoće. Pokazao se veoma efikasnim kao UPK, sa nekoliko neželjenih efekata. Jedan od njih je i kašnjenje menstruacije nakon njegove primene. Međutim, danas korišćenje mifepristona kao abortivnog sredstva sve više redukuje njegovu široku upotrebu kao UPK. Trenutno je dostupan samo u Jermeniji, Kini, Rusiji i Vijetnamu (10).

6) **Ulipristal acetat**, druga generacija antiprogestagena, u jednokratnoj dozi tablete od 30 mg, jeste preparat koji je registrovala EMA u aprilu 2009. godine, da bi se u prometu u Evropi našao u septembru iste godine kao „Rp“ preparat. FDA je ovaj preparat odobrila 16. avgusta 2010, pa se u SAD izdaje na recept pod tržišnim imenom Ella®. Pokazao se kao veoma efikasno sredstvo koje se dobro podnosi. Koristi se u toku pet dana nakon nezaštićenog polnog odnosa (120 h). U svetu se za sada može izdati samo na recept. Preporučuje se njegova primena što pre nakon nezaštićenog polnog odnosa, sa hranom ili bez hrane. Ako se javi povraćanje u toku 3 h nakon uzimanja tablete, treba ponoviti dozu. Koristi se u bilo koje vreme tokom menstrualnog ciklusa, ali trudnoća treba da bude isključena pre nego što se ulipristal acetat primeni. Njegova primena je dozvoljena samo kod žena starijih od 18 godina.

Nedavno sprovedena studija na preko 800 žena koje su primile ulipristal acetat pokazala je da je ovaj preparat sprečio više od 98 od 100 trudnoća. Ovo istraživanje ukazuje na to da je ulipristal acetat zapravo efikasniji od tableta progestagena, ali je takođe i skuplji i ne sme se uzimati kod određenih bolesti jetre ili teškog oblika astme. Ulipristal acetat može da ometa delovanje određenih lekova, uključujući rifampicin, fenitoin i karbamazepin. Osim toga, neki lekovi koji se uzimaju kod digestivnih smetnji poput omeprazola ili ranitidina, mogu da ometaju efikasnost ulipristal acetata. Takođe se ne preporučuje ni dojenje 36 sati nakon uzimanja ove tablete, kao ni primena više od jednom u menstrualnom ciklusu. Ovaj lek se ne preporučuje ni osobama koje imaju nasledni poremećaj metabolizma laktoze, a neće imati efekta kod osoba koje primenjuju lekove koji su induktori hepatičkih enzima (11–13).

7) **Meloksikam**, selektivni COX-2 inhibitor primenjuje se kao UPK u dozi od 30 mg, pet uzastopnih dana u kasnoj folikularnoj fazi. Ovaj režim ne menja endokrine funkcije organizma, niti utiče na menstrualni ciklus.

PREDNOSTI UPOTREBE UPK

Preparati UPK su bezbedna i efikasna sredstva za sprečavanje trudnoće nakon nezaštićenog polnog odnosa, ne prekidaju već postojeću trudnoću i razlikuju se od sredstava za medicinski pobačaj. Oba tretmana su od ključne važnosti za reproduktivno zdravlje žena na globalnom nivou, ali poistovećivanje ova dva metoda može da predstavlja prepreku za širu primenu urgentne kontracepcije. UPK je sigurna za žene i adolescentkinje i neće uzrokovati urođene anomalije ako metoda ne uspe i ipak dođe do trudnoće. UPK, poput levonorgestrela, široko se koristi u različitim formulacijama više od 30 godina, te je opsežno ispitan kod žena u reproduktivnom dobu, dobro se podnosi, nije poznati alergen, eliminiše se iz organizma u roku od nekoliko dana i nije pokazao nikakve toksične reakcije, nema rizika od predoziranja, a nema ni mnogo poznatih interakcija i kontraindikacija za primenu (14). Čak ni među ženama koje su koristile levonorgestrel više puta u toku jednog menstrualnog ciklusa, nisu zabeležena nikakva ozbiljna neželjena dejstva. Primenom levonorgestrela ne povećava se rizik od ektopične trudnoće. Pretraživanjem objavljene literature, a na osnovu rezultata 23 sprovedene studije o primeni levonorgestrela u 216 trudnoća, utvrđeno je da je samo 0,9% trudnoća bilo vanmaternično, što je manje u poređenju sa nivoom javljanja vanmaterničnih trudnoća uopšte (15). Efikasnost primenjene UPK zavisi od primenjenog preparata ili metode i vremena ovulacije. Ako se UPK (Yuzpe postupak) primeni u intervalu od 24 h od polnog odnosa, efikasnost je 77%, a kod levonorgestrela 95%. Ako se pak UPK (Yuzpe postupak)

primeni u intervalu 24–48 h od polnog odnosa, efikasnost je 36%, a kod levonorgestrela 85%. UPK ima najmanju efikasnost nakon primene u intervalu 49–72 h – kod primene Yuzpe postupka iznosi 31%, a za levonorgestrel 58%. Ako se kao UPK koristi bakarna spirala, efikasnost je 99%, ali postoje ograničenja za njenu primenu jer se može ugrađivati samo ženama koje su rađale.

Istraživanje objavljeno 2010. godine pokazuje da je od 1.696 žena koje su uzele UPK u roku od 72 sata nakon nezaštićenog polnog odnosa samo 37 zatrudnelo, a 1.659 nije, a od 203 žene koje su primenile UPK između 72 sata i 120 sati nakon nezaštićenog polnog odnosa, tri su zatrudnele. Ako se UPK koristi tokom cele godine kao jedina vrsta kontracepcije, godišnji rizik od neželjene trudnoće je oko 20% prilikom primene samo progestagena i 40% sa kombinovanom urgentnom kontracepcijom. Iz tog razloga se preporučuje da se primenjuju redovne metode kontracepcije, ukoliko je osoba polno aktivna, a da se metode UPK koriste samo u određenim, urgentnim slučajevima, jer UPK nije efikasna kao što su to mnoge druge redovne metode kontracepcije, a i veoma je skupa da bi se koristila u dužem periodu. Zato, u skladu s principima racionalne upotrebe lekova, farmaceut treba da ukaže pacijentkinji na druge, potencijalne metode kontracepcije, koje će biti efikasnije za dugotrajnu upotrebu a i ekonomski su prihvatljivije.

Žene koje su koristile UPK prijavile su da su veoma zadovoljne njihovim učinkom. Studija koja je obuhvatila 235 žena koje su primenjivale neku od metoda UPK pokazala je da je veliki broj njih – 91% zadovoljno metodom, a 97% bi je preporučilo prijateljima i porodici. One su takođe ukazale na to da ne nameravaju da koriste UPK kao redovno kontraceptivno sredstvo (16).

Od 119 žena koje su dobile UPK na Planned Parenthood of New York City klinici, 92% je izjavilo da će koristiti neku od metoda urgentne kontracepcije ponovo ako to bude potrebno. Ispitanice su takođe izjavile da veruju da UPK treba da bude rezervisana samo za hitne slučajeve (17).

FAKTORI KOJI UTIČU NA EFIKASNOST PRIMENE UPK

Od faktora koji utiču na efikasnost primene UPK na prvom mestu je odlaganje primene, jer je efikasnost veća ako se UPK primeni odmah nakon nezaštićenog odnosa. Drugi faktor koji može da utiče na efikasnost UPK jeste telesna težina, odnosno BMI ispitanica. Analiza dve randomizovane kliničke studije nakon upotrebe ulipristal acetata i levonorgestrela pokazala je da kada se uporedi njihova efikasnost kod žena koje nisu gojazne, žene koje uzimaju levonorgestrel imaju povećan rizik za nastanak trudnoće u odnosu na one koje su uzimale ulipristal acetat. Primena levonorgestrela pokazuje značajno smanjenje

efikasnosti s povećanjem BMI kod žena, do one tačke kada nema razlike između verovatnoće za nastanak trudnoće kod žena koje ne primjenjuju terapiju a imaju BMI 26, i onih koje primjenjuju ulipristal acetat a imaju BMI 35. Na osnovu ovoga je zaključeno da je, kada je to klinički opravdano, BIU optimalna urgentna kontracepcija kod gojaznih žena (18,19).

BEZBEDNOST PRIMENE UPK

Nema podataka o smrtnim slučajevima ni o ozbiljnijim komplikacijama koje su uzročno povezane s upotrebom UPK. Prema „U. S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use“ (US MEC), ne postoje situacije u kojima su rizici od njihove primene veći od koristi (ovo ne uključuje primenu ulipristal acetata). US MEC posebno naglašava upotrebu UPK kod žena koje su imale vanmateričnu trudnoću, bolesti KVS, migrenu, bolesti jetre i kod dojilja. S obzirom na kratko trajanje primene sintetskih polnih hormona, UPK se preporučuje i onim ženama kod kojih nije indikovana primena peroralnih kontraceptiva (PC) za dugotrajnu upotrebu. Iako nema promena u faktorima koagulacije nakon primene kombinovane UPK, progestagenske UPK, BIU-a ili ulipristal acetata, kod žena koje imaju istoriju moždanog udara ili krvne ugruške u plućima ili nogama, ako je indikovana UPK, najbolje je primeniti kombinovanu UPK. Podaci o bezbednosti česte upotrebe UPK nisu poznati u literaturi. Međutim, na uputstvu preparata ellaOne® (ulipristal acetat) stoji preporuka da se ne koristi više puta u istom menstrualnom ciklusu, jer podaci o sigurnosti i efikasnosti česte upotrebe u istom ciklusu nisu istraženi ni ocenjeni u kliničkim studijama. O bezbednosti primene UPK govori i činjenica da sledeća stanja nisu kontraindikacije za njihovu upotrebu: mlade osobe, gojaznost, lična ili porodična istorija venske tromboembolije, trenutni ili raniji karcinom dojke, ranija vanmaterična trudnoća, dojenje, migrena, KVS bolesti, bolesti jetre, dijabetes, hipertenzija, kao i prethodno korišćenje UPK u istom menstrualnom ciklusu (osim ulipristal acetata). UPK nisu indikovani kod žena koje imaju potvrđenu trudnoću jer neće imati koristi od njihove primene. Ako trudnoća nije potvrđena, ne postoje dokazi koji ukazuju na njihovo štetno delovanje na fetus. O bezbednosti primene UPK govori i to da je prilikom njihove upotrebe dovoljna samo anamneza, bez kliničkih i laboratorijskih pregleda pacijentkinje. Yuzpe postupak i levonorgestrel mogu da koriste i žene sa kontraindikacijom za primenu kombinovane oralne kontracepcije, jer je vreme korišćenja UPK kratko, a rizik od neželjene trudnoće je velik. FDA, EMA i Zdravstvo Kanade reklasifikovale su UPK sa Rp režima na OTC, a zatim na BTC režim (Behind the Counter), što znači da je preparat registrovan kao lek koji se izdaje bez recepta, ali ga može izdati samo farmaceut, podrazumevajući da je on

prava osoba koja može da savetuje pacijentkinju koja želi da izbegne neželjenu trudnoću. Većina žena može da koristi progestagensku UPK, ali ona nije adekvatna za žene koje boluju od porfirije. Kod nas je, prema uputstvu za pacijenta (PIL), dozvoljeno izdavanje UPK devojkaama starijim od 16 godina bez recepta, dok se kod mladih ne preporučuje upotreba bez lekarskog nadzora. Na kutiji treba da bude naznačeno da se lek može izdavati bez lekarskog recepta uz objašnjenje farmaceuta ili zdravstvenog radnika o tumačenju načina primene leka i rizika od njegove upotrebe. O ne tako širokoj upotrebi UPK u Srbiji govore i podaci o velikom broju prekinutih trudnoća (150.000–200.000), nasuprot malom broju novorođenih beba (90.000) i velikom broju mladih parova koji čekaju na veštačku oplodnju (300.000).

ŠTA ČINI UPK SIGURNOM?

Kod merenja sigurnosti primene određenog leka, važno je uzeti u obzir i njegov apsolutni rizik i njegovu korist. Apsolutni rizik uključuje potencijalno negativne zdravstvene posledice uzimanja leka, kao što su nuspojave ili zavisnost, a rizik–korist odnos meri rizik zbog neuzimanja leka nasuprot prednostima njegovog uzimanja. UPK ima minimalne apsolutne rizike, posebno u odnosu na svoje velike potencijalne koristi za sprečavanje neželjene trudnoće. UPK je siguran način za sprečavanje neželjene trudnoće. Hormoni koji se nalaze u UPK sigurni su za upotrebu. Koristilo ih je nekoliko desetina miliona žena širom sveta proteklih decenija. UPK imaju posebno visok sigurnosni profil, s dovoljno dokumentovanih istraživanja, netoksični su i ne izazivaju zavisnost. Farmakokinetičke studije su takođe pokazale da je levonorgestrel siguran, dobro se toleriše, brzo eliminiše i nije toksičan. Osim toga, levonorgestrel nije poznati alergen. UPK ne poseduju rizik od predoziranja; velika doza UPK-a bi, u najgorem slučaju, dovela do opisanih nuspojava, ali ne postoje ozbiljne zdravstvene posledice nakon njihove upotrebe. U poređenju s drugim OTC preparatima, kao npr. Aspirinom® usled čijeg predoziranja nastanu stotine smrtnih slučajeva u SAD svake godine, UPK je bezbedan za upotrebu. Čak i među ženama koje su koristile UPK i do sedam puta u jednom menstrualnom ciklusu, nema ozbiljnih ishoda i nuspojava u odnosu na one do kojih bi moglo da dođe nakon jednokratnog korišćenja. SZO je utvrdila da je prednost korišćenja UPK veća od teorijskih ili dokazanih rizika i stavila je UPK na svoju Model listu esencijalnih lekova, koja pokazuje da je UPK prioritet i zdravstvena potreba svetske populacije. Za levonorgestrel se navode samo tri kontraindikacije: a) alergije na bilo koju komponentu proizvoda, b) nedijagnostikovano abnormalno genitalno krvarenje ili c) zna se ili se sumnja na trudnoću – ne zato što nije bezbedno primeniti UPK u ovim okolnostima, nego zato što to neće imati efekat. Levonorgestrel je prikladan i za

žene koje ne bi trebalo da koriste kombinaciju peroralnih kontraceptiva i za dojilje. Izlučuje se majčinim mlekom i dojenjem na dete može da se prenese približno 0,1% doze koju je majka uzela. Potencijalno izlaganje odojčeta levonorgestrelu može da se smanji ako žena koja doji uzme tabletu odmah posle dojenja (večernji podoj) i izbegava dojenje nakon primene tablete levonorgestrela (levonorgestrel dostiže maksimalnu koncentraciju u krvi posle 2 h, a $t_{1/2}$ je 26 h). UPK nema teratogenih efekata: ako ne uspe da spreči trudnoću ili ako žena primeni UPK kada je već trudna, neće biti neželjenih efekata po nju, trudnoću ili fetus. Osim toga, na osnovu podataka o korišćenju UPK među 6.000 žena, pokazano je da nije bilo nikakvih negativnih ishoda na porođaju koji bi mogli da se pripisu upotrebi UPK. UPK ne utiče na budući fertilitet i kao ni ostali brzoreverzibilni ili parenteralni metodi hormonske kontracepcije ne utiče na sposobnost žene da zatrudni u budućnosti.

Rizici korišćenja UPK razlikuju se od rizika korišćenja redovnih kontraceptivnih tableta. Zdravstveni rizici zbog upotrebe hormonske kontracepcije, kao što su krvni ugrušci i moždani udar, odnose se na upotrebu estrogena. S druge strane, upotreba progestagena ne uključuje pomenute rizike. Osim toga, UPK je namenjena za jednokratnu upotrebu, za razliku od kontraceptivnih tableta, koje se koriste svakodnevno i kontinuirano. Dakle, ukupna doza hormona u UPK znatno je niža nego u kontraceptivnim tabletama. U stvari, za sve žene, potencijalne komplikacije povezane s trudnoćom mogu biti znatno opasnije od kratkoročne upotrebe UPK (20, 21).

U brojnim studijama je ispitivano da li UPK dovode do promena u histološkim i biohemijskim karakteristikama endometrijuma. Većina istraživanja pokazuje da levonorgestrel nema takav učinak na endometrijum, što znači da nema mehanizam za sprečavanje implantacije (22, 23). Jedna od ovih studija pokazuje da nakon primene dvostruke standardne doze levonorgestrela postoje samo male ili nikakve promene u receptivnosti endometrijuma. Studije na životinjama takođe su pokazale da levonorgestrel ne sprečava implantaciju oplodene jajne ćelije u endometrijumu, međutim, ranije studije su pokazale da levonorgestrel ometa pokretljivost spermatozoida. S druge strane, dve *in vitro* studije otkrile su da levonorgestrel u dozama korišćenim za UPK ne utiče na funkciju spermatozoida (24, 25).

Nakon sprovedenih istraživanja u martu 2012. godine International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) dolazi do novih dokaza o interakciji između spermatozoida i progestagena. Istraživanja ukazuju na moguće štetne uticaje visokih koncentracija levonorgestrela na funkciju spermatozoida (26–30). S obzirom na ove rezultate, taj mehanizam delovanja je još neizvestan, a iziskuje i dalja istraživanja. Kao što je već

rečeno, levonorgestrel nema uticaja na trudnoću. U dve studije na ženama koje su zatrudnele, u ciklusima kada je korišćen levonorgestrel UPK, nađena je razlika između ishoda trudnoće kod žena koje nisu uzimale levonorgestrel i onih koje jesu. Varijable koje uključuju pobačaj, porođajnu težinu, malformacije i odnos polova pokazale su da levonorgestrel nema efekta na ustanovljenu trudnoću čak ni u vrlo ranoj fazi (31).

NEDOSTACI PRIMENE UPK-A

Jedan od najčešćih nedostataka primene UPK su neželjena dejstva, koja podrazumevaju pojavu mučnine, povraćanje, bolove u stomaku, glavobolju, osetljivost dojki, vrtoglavicu i umor. Oko 50% žena koje uzimaju kombinovanu UPK imaju mučninu, dok se kod 20% žena javlja povraćanje. Ako se povraćanje javi u toku dva sata nakon primene UPK, preporučuje se njihova ponovna primena. OTC preparat, antiemetik meklizin, kada se primeni u dozi od 25 mg, dve tablete, jedan sat pre primene kombinovane UPK, značajno smanjuje pojavu mučnine i povraćanja. Prema randomizovanoj kliničkoj studiji koju je sprovedla SZO, levonorgestrel manje izaziva mučninu nego što je slučaj kod primene kombinovane UPK (50% manje mučnina i 70% manje povraćanja). Da bi se ovo neželjeno dejstvo smanjilo, preporučuje se upotreba UPK zajedno sa hranom. Određene studije su ispitivale uticaj levonorgestrela na menstrualni ciklus. Pokazalo se da dužina menstrualnog ciklusa može da se skрати ukoliko se UPK primeni rano u toku ciklusa. Taj efekat je utoliko veći ukoliko se preparat primeni što ranije. Međutim, kada se lek primeni kasnije u toku ciklusa, nema uticaja na njegovu dužinu, ali utiče na produženje menstrualnog krvarenja u toku narednog menstrualnog ciklusa. S druge strane, nemenstrualno krvarenje nije povezano sa upotrebom UPK, iako se češće javlja kod onih žena koje su ga primenjivale nego kod onih koje nisu. Dužina ciklusa se skraćuje za jedan dan kada se UPK koriste u preovulacionoj fazi ciklusa, a produžava se dva dana kada se primeni u postovulacionoj fazi. Kod većine žena koje su koristile UPK sledeća menstruacija javila se u periodu od sedam dana od očekivanog vremena. Menstruacija se u proseku javljala dan ranije od očekivanog vremena nakon upotrebe levonorgestrela i dva dana kasnije nakon upotrebe ulipristal acetata. Kod oko 24% žena koje su koristile ulipristal acetat u kliničkim ispitivanjima se pokazalo odlaganje početka menstruacije za više od sedam dana. Proporcija ovih neželjenih dejstava varira između različitih studija. Promene u krvarenjima koja se javljaju kao posledica upotrebe UPK nisu opasne, i rešavaju se bez medicinskog tretmana. Ako se levonorgestrel koristi više od jedanput između dve menstruacije, verovatnije je da će se poremetiti menstrualni ciklus.

Prilikom primene Yuzpe postupka javlja se mučnina kod 50% žena, a povraćanje kod oko 20%, dok se nakon primene mifepristona ređe javljaju i mučnina i povraćanje nego kod Yuzpe metode, ali se češće javlja odlaganje menstruacije. Ove neželjene reakcije dvostruko su manje ako se primeni levonorgestrel. Antiemetik se retko primenjuje kada se koristi levonorgestrel, i to samo kod izuzetno osetljivih žena.

Iako ne postoji ograničenje koliko puta se peroralno može uzeti UPK, treba ih koristiti samo u hitnim slučajevima. UPK ne sprečava trudnoću tako dobro kao što je to slučaj sa redovnim metodama kontracepcije. Ona je prikladna samo kao njena rezerva, i može se koristiti u bilo kom trenutku tokom menstrualnog ciklusa, osim ako je menstrualno krvarenje produženo.

UPK ne može da zaštiti od polno prenosivih bolesti, tako da se u tu svrhu uvek mora koristiti mehanički prezervativ kao što je kondom.

Jedna studija je upoređivala neželjene efekte nakon primene levonorgestrela i ulipristal acetata, pri čemu se pokazalo da se uglavnom slične nuspojave javljaju kod primene oba leka. Oko 20% žena u obe grupe je imalo glavobolju nakon primene UPK, 13–14 % je doživelo bolne menstruacije, a 11–12 % žena je imalo mučninu.

Upotreba BIU može da dovede do razvoja pelvične inflamatorne bolesti kod žena koje su prethodno inficirane, a koja se obično razvija u prvih 20 dana nakon njegovog insertovanja. Incidenca nastanka ove bolesti prilično je konstantna i iznosi 1,4%. To je podatak koji je dobijen tokom ispitivanja osmogodišnje primene BIU. S druge strane, ako žena ima mukopurulentni vaginalni iscedak, koji sadrži gnoj i sluz, gonoreju ili infekciju hlamidijom spiralu ne bi trebalo koristiti.

Neophodno je javiti se hitno lekaru ako postoje bilo kakvi bolovi u donjem delu stomaka ili abnormalno vaginalno krvarenje tokom razdoblja 2–6 nedelja nakon korišćenja UPK. Razlog tome je to što su to glavni simptomi vanmaterične trudnoće, koja se javlja retko, ali je neophodno biti svestan njene mogućnosti s obzirom na to da je reč o ozbiljnom problemu. Takođe je neophodno posetiti lekara ako se sledeći menstrualni ciklus javio nakon više od sedam dana zakašnjenja (32).

NEDOSTACI I RIZICI PRIMENE BIU

Nakon upotrebe BIU, menstrualni ciklus može da postane teži, duži ili bolniji iako se takvo stanje može poboljšati nakon nekoliko meseci.

BIU ne štiti od polno prenosivih bolesti, tako da se moraju koristiti mehanički prezervativi da bi se sprečilo njihovo prenošenje. Ako dođe do pojave polno prenosivih infekcija (STI) za vreme korišćenja BIU, to može izazvati pelvične infekcije ukoliko se ne leči. Najčešći razlozi zbog

kojih žene prestaju da koriste BIU jesu vaginalno krvarenje i bol.

Komplikacije nakon što se primeni BIU su retke. Većina njih će se javiti u prvoj godini nakon njegovog insertovanja. Jedan od takvih primera je oštećenje materice, koje se javlja u manje od jednog slučaja na 1.000 žena. BIU može da napravi perforaciju u zidu materice ili cerviksu, što može da uzrokuje bol u donjem delu stomaka, ali obično ne uzrokuje nikakve druge simptome. Ako je lekar ili medicinska sestra koja postavlja BIU iskusna, rizik za takve komplikacije veoma je nizak.

Ukoliko do perforacija dođe, neophodno je hirurško uklanjanje BIU. U slučaju da se intenzivan bol javi neposredno nakon ugrađivanja BIU neophodno je javiti se lekaru.

Pelvične infekcije se mogu javiti u prvih 20 dana nakon primene BIU, pri čemu je rizik od infekcije vrlo mali. Manje od jedne žene od 100 žena koje imaju nizak rizik od polno prenosivih bolesti dobiće pelvičnu infekciju. Ako ova metoda ne uspe, tj. ako žena zatrudni, BIU treba da se ukloni što je pre moguće ukoliko postoji namera da se nastavi s trudnoćom. Postoji neznatno povećanje rizika od vanmaterične trudnoće ako žena zatrudni tokom korišćenja BIU.

INTERAKCIJE UPK S DRUGIM LEKOVIMA

UPK mogu da stupaju u interakciju s drugim lekovima, induktorima mikrozomalnih enzima jetre:

- biljnim preparatima sa ekstraktom kantariona (*Hypericum perforatum*),
- antiepilepticima,
- nekim antiretroviralnim lekovima,
- rifampicinom,
- omeprazolom i drugim.

Ako se ulipristal acetat primeni istovremeno s navedenim lekovima, izostaće delovanje zbog ubrzanja njegovog metabolizma mikrozomalnim enzimima jetre. S druge strane, levonorgestrel se s ovim lekovima može istovremeno koristiti, ali doza mora da bude povećana, o čemu pacijentkinju treba da obavesti farmaceut ili lekar.

Rifampicin i rifabutin koji se koriste za lečenje tuberkuloze i meningitisa mogu da utiču na delovanje ulipristal acetata i do 28 dana nakon primene.

ZAKLJUČAK

UPK daje ženama priliku da spreče neželjenu trudnoću nakon nezaštićenog polnog odnosa. Žene zaslužuju tu šansu, a prepreke u njihovoj dostupnosti trebalo bi eliminisati. Nažalost, malo je verovatno da će širi pristup UPK imati veliki uticaj na smanjenje stope neželjenih trudnoća, prvenstveno zato što je učestalost nezaštićenog polnog odnosa veoma visoka.

UPK ne može da zaštiti od polno prenosivih infekcija, već to mogu da učine samo mehanički prezervativi. Danas milioni žena koriste UPK bezbedno i efikasno, a prednosti korišćenja ovih preparata prevazilaze rizike njihove upotrebe u svim situacijama. UPK mogu da koriste i žene kod kojih je kontraindikovana rutinska primena redovne kombinovane hormonske kontracepcije. Žene sa istorijom prethodne vanmaterične trudnoće, bolesti KVS, migrene i bolesti jetre takođe mogu da koriste UPK. Neka istraživanja su pokazala da trudnoća predstavlja veću pretnju za žene sa zdravstvenim problemima poput tromboembolije ili oboljenja jetre nego primena jedne doze estrogena i/ili progestagena. Žene koje doje takođe mogu da koriste progestagensku UPK, iako mogu da dožive prolazne promene u količini lučenja mleka. S druge strane, korišćenje ulipristal acetata ipak se ne preporučuje dojiljama. Nema rizika od ozbiljnih neželjenih dejstava kod umerenog ponavljanja upotrebe progestagenske UPK, dok se upotreba ulipristal acetata ne preporučuje za ponovljenu upotrebu u istom menstrualnom ciklusu, jer sigurnost i efikasnost njegove primene u ovim slučajevima nisu potvrđene.

Aktivnosti SZO vezane za UPK podrazumevaju i angažovanje da se osigura pristup kvalitetnim uslugama za planiranje porodice, posebno najranjivijoj populaciji. Ovaj projekat je započet kroz „WHO Global Reproductive Health Strategy“. Osim toga, kroz „UNDP/UNFPA/WHO/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction (HRP)“ istraživanje je sprovedeno sa ciljem da osigura najširi spektar usluga za bezbedno i efikasno planiranje porodice.

Da je veći broj žena dovoljno informisan o upotrebi UPK kada je neophodno, mnoge nenamerne trudnoće i pobačaji bili bi sprečeni. U budućnosti možemo da očekujemo da će adekvatna primena UPK doprineti smanjenju broja neželjenih trudnoća i namernih pobačaja.

IZJAVA O KONFLIKTU INTERESA

Autori rada izjavljuju da ne postoji konflikt interesa i nemaju pozitivan stav prema određenom preparatu u odnosu na drugi, već su pojedini preparati pod zaštićenim nazivom navedeni kao što je napisano u originalnim istraživanjima.

ZAHVALNICA

Ovaj rad je urađen u okviru projekta Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije br. III 41012

SKRAĆENICE

- BIU – Bakarni intrauterini uložak
BMI – Body Mass Index
BTC – Behind The Counter
COX-2 – enzim ciklooksigenaza podtip 2
EPC – Emergency Postcoital Contraception
EMA – European Medicine Agency
FDA – Food and Drug Administration
IUD – intrauterine device
KVS – kardiovaskularni sistem
PC – peroralni kontraceptivi
OTC – Over The Counter
PID – Pelvic Inflammatory Disease
PIL – Patient Information Leaflet
Rp (preparati) – preparati koji se izdaju na recept
SAD – Sjedinjene Američke Države
STI – Sexual Transmitted Infections
US MEC – US Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use
UPK – Urgentna postkoitalna kontracepcija
WHO – World Health Organization

LITERATURA

1. Wu S, Godfrey EM, Wojdyla D, et al. Copper T380A intrauterine device for emergency contraception: a prospective, multicentre, cohort clinical trial. *BJOG* 2010; 117: 1205–10.
2. Trussell J, Ellertson C, von Hertzen H, et al. Estimating the effectiveness of emergency contraceptive pills. *Contraception* 2003; 67: 259–65.
3. Gemzell-Danielsson K, Berger C, Lalitkumar PGL. Emergency contraception – mechanisms of action. *Contraception* 2013; 87: 300–8.
4. Trussell J, Ellertson C. Efficacy of emergency contraception. *Fertility Control Reviews* 1995; 4: 8–11.
5. ACOG. Practice Bulletin No. 112: Emergency contraception. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 1100–9.
6. Jones RK, Darroch JE, Henshaw SK. Contraceptive use among US women having abortions in 2000–2001. *Perspect Sex Reprod Health* 2002; 34: 294–303.
7. Schwarz EB, Trussell J. Emergency Contraception. In: Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, Cates W, Kowal D, Policar M, eds. *Contraceptive Technology*. 20th Revised Edition. New York: Ardent Media, 2011: 113–45.

8. Ellertson C, Ambardekar S, Hedley A, Coyaji K, Trussell J, Blanchard K. Emergency contraception: randomized comparison of advance provision and information only. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 570–5.
9. Van Santen MR, Haspels AA. Interception II: postcoital low-dose estrogens and norgestrel combination in 633 women. *Contraception* 1985; 31: 275–93.
10. Trussell J, Raymond EG, Cleland K. Emergency contraception: a last chance to prevent unintended pregnancy. *Contemp Readings Law Soc Just* 2014; 6: 7.
11. Larsson G, Milsom I, Jonasson K, Lindstedt G, Rybo G. The long-term effects of copper surface area on menstrual blood loss and iron status in women fitted with an IUD. *Contraception* 1993; 48: 471–80.
12. von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1803–10.
13. Glasier A, Thong KJ, Dewar M, Mackie M, Baird DT. Mifepristone (RU 486) compared with high-dose estrogen and progestogen for emergency postcoital contraception. *N Engl J Med* 1992; 327: 1041–4.
14. Cremer M, Holland E, Adams B, et al. Adolescent comprehension of emergency contraception in New York City. *Obstet Gynecol.* 2009; 113: 840–4.
15. Fact sheet on the safety of levonorgestrel-alone emergency contraceptive pills (LNG ECPs). WHO/RHR/HRP/10.06. Geneva: World Health Organization, 2010. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70210/1/WHO_RHR_HRP_10.06_eng.pdf)
16. Harvey M, Beckman J. L, Sherman C, Petitti D. Women's Experience and Satisfaction with Emergency Contraception. *Perspect Sex Reprod Health* 1999; 31: 237–60.
17. Breitbart V, Castle MA, Walsh K, Casanova C. The impact of patient experience on practice: the acceptability of emergency contraceptive pills in inner-city clinics. *J Am Med Womens Assoc* 1998; 53(5 Suppl 2): 255–7.
18. Kapp N, Abitbol JL, Mathé H, et al. Effect of body weight and BMI on the efficacy of levonorgestrel emergency contraception. *Contraception* 2015; 91: 97–104.
19. Milsom I, Andersson K, Jonasson K, Lindstedt G, Rybo G. The influence of the Gyne-T 380S IUD on menstrual blood loss and iron status. *Contraception* 1995; 52: 175–9.
20. Noé G, Croxatto HB, Salvatierra AM, et al. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception* 2010; 81: 414–20.
21. Novikova N, Weisberg E, Stanczyk FZ, Croxatto HB, Fraser IS. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation – a pilot study. *Contraception* 2007; 75: 112–8.
22. Meng CX, Andersson K, Bentin-Ley U, Gemzell-Danielsson K, Lalitkumar PG. Effect of levonorgestrel and mifepristone on endometrial receptivity markers in a three-dimensional human endometrial cell culture model. *Fertil Steril* 2009; 91: 256–64.
23. Meng CX, Marions L, Bystrom B, Gemzell-Danielsson K. Effects of oral and vaginal administration of levonorgestrel emergency contraception on markers of endometrial receptivity. *Hum Reprod* 2010; 25: 874–83.
24. Palomino W, Kohen P, Devoto L. A single midcycle dose of levonorgestrel similar to emergency contraceptive does not alter the expression of the L-selectin ligand or molecular markers of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 2010; 94: 1589–94.
25. Kessuru E, Camacho-Ortega P, Laudahn G, Schopflin G. In vitro action of progestogens on sperm migration in human cervical mucus. *Fertil Steril* 1975; 26: 57–61.
26. Brito KS, Bahamondes L, Nascimento JA, de Santis L, Munuce MJ. The in vitro effect of emergency contraception doses of levonorgestrel on the acrosome reaction of human spermatozoa. *Contraception* 2005; 72: 225–8.
27. Holt WV, Fazeli A. The oviduct as a complex mediator of mammalian sperm function and selection. *Mol Reprod Dev* 2010; 77: 934–43.
28. Kolle S, Reese S, Kummer W. New aspects of gamete transport, fertilization, and embryonic development in the oviduct gained by means of live cell imaging. *Theriogenology* 2010; 73: 786–95.
29. Strücker T, Goodwin N, Brenker C, et al. The CatSper channel mediates progesterone-induced Ca²⁺ influx in human sperm. *Nature* 2011; 471: 382–6.
30. Lishko PV, Botchkina IL, Kirichok Y. Progesterone activates the principal Ca²⁺ channel of human sperm. *Nature* 2011; 471: 387–91.
31. Teves ME, Guidobaldi HA, Unates DR, et al. Molecular mechanism for human sperm chemotaxis mediated by progesterone. *PlosOne* 2009; 4: e8211.
32. International Consortium for Emergency Contraception's (ICEC). The InTrauTerIne Device (IuT) for emergency conTracepTion. New York, Family Care International, 2012. (http://www.cecinfo.org/custom-content/uploads/2014/01/ICEC_IUD-FactSheet_Sep-2012.pdf)