



INSTITUT ZA ZDRAVSTVENU ZAŠTITU MAJKE I DETETA SRBIJE

“DR VUKAN ČUPIĆ”

Republički centar za planiranje porodice

KLINIČKE SMERNICE ZA URGENTNU HORMONSKU KONTRACEPCIJU





KLINIČKE SMERNICE ZA URGENTNU HORMONSKU KONTRACENCIJU

Beograd, 2012.

Ova publikacija je izrađena zahvaljujući finansijskoj podršci
farmaceutske kompanije

Richter Gedeon

Edicija
„Aktuelne teme o reproduktivnom zdravlju“

Izdavač:

Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“
Republički centar za planiranje porodice

Urednik:

Dr Katarina Sedlecky, dr sci.

Autor:

Dr Katarina Sedlecky, dr sci.
Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“, Beograd
Republički centar za planiranje porodice

Recenzenti:

Prof. dr Atanasije Marković
Prof. dr Dušan Stanojević

Dizajn:

Radionica Rajin

Štampa:

Draslar partner

Sadržaj

Osnovne kliničke preporuke	5
Predgovor	9
Određenje	10
Kada je indikovana urgentna hormonska kontracepcija?	11
Mehanizam antikonceptijskog delovanja urgentne hormonske kontracepcije	14
Efikasnost urgentne hormonske kontracepcije	15
Neželjena delovanja urgentne hormonske kontracepcije	18
Kontraindikacije i ograničenja za propisivanje urgentne hormonske kontracepcije	20
Da li je moguće uzeti urgentnu hormonsku kontracepciju više puta u istom menstracionom ciklusu?	20
Interakcija urgentne hormonske kontracepcije sa lekovima	21
Klinički postupak pre propisivanja urgentne kontracepcije	22
Savetovanje korisnica urgentne kontracepcije o nastavku zaštite od trudnoće	23
Kontrolni pregled korisnica urgentne kontracepcije	25
Da li urgentna kontracepcija može da se propiše unapred za slučaj potrebe	25
Literatura	27

Spisak skraćenica:

UHK - urgentna hormonska kontracepcija

LNG – levonorgestrel

UPA - ulipristal-acetat

HIV - virus humane imunodeficijencije

LH - luteinizujući hormon

ITM - indeks telesne mase

hCG – humani horionski gonadotropin

Osnovne kliničke preporuke

Kada je indikovana urgentna hormonska kontracepcija?

Urgentna hormonska kontracepcija treba da se preporuči u bilo kom periodu menstruacionog ciklusa posle nezaštićenog seksualnog odnosa ili nepravilne primene redovne kontracepcije.

Koje vrste urgentne hormonske kontracepcije postoje?

U svrhu postkoitalnog sprečavanja trudnoće koriste se kombinovani estrogensko-progestagenski Yuzpeov metod, levonorgestrel i modulatori receptora za progesteron - mifepriston i ulipristal-acetat.

Yuzpeov metod se sve ređe koristi jer je manje efikasan od ostalih vrsta UHK, a zbog estrogenske komponente češće izaziva neželjena delovanja, prvenstveno mučninu, glavobolje i bolnu napetost u dojkama.

Primena mifepristona u svrhu postkoitalnog sprečavanja začeća je naišla na veliki socijalni otpor, jer se to jedinstveno u višim dozama koristi za izazivanje tzv. medikamentnog abortusa.

Levonorgestrel se zbog dokazane bezbednosti i visoke efikasnosti smatra „zlatnim standardom“ urgentne hormonske kontracepcije.

Ulipristal-acetat može da se primeni u dužem vremenskom periodu, a u istraživanjima se pokazao jednako bezbednim i efikasnijim kao i levonorgestrel.

Mehanizam antikonceptijskog delovanja urgentne hormonske kontracepcije

Mehanizam antikonceptijskog delovanja levonorgestrela i ulipristal-acetata se zasniva na inhibiciji ili odlaganju ovulacije. Levonorgestrel deluje do početka skoka LH, dok ulipristal-acetat može da spreči ovulaciju i kada se primeni u fazi kada je počeo skok LH.

Efikasnost urgentne hormonske kontracepcije

Levonorgestrel može da spreči trudnoću ako se primeni u prvih 72 sata od nezaštićenog seksualnog odnosa. Ulipristal-acetat je efikasan tokom 120 sati od nezaštićenog seksualnog odnosa.

Neželjena delovanja urgentne hormonske kontracepcije

Korisnice urgentne hormonske kontracepcije treba informisati o potrebi ponavljanja doze preparata ako su povraćale unutar 2 sata od primene LNG, odnosno 3 sata od primene UPA.

Korisnice urgentne hormonske kontracepcije treba informisati o mogućnosti nastanka prolaznog poremećaja ritma krvarenja. U slučaju sumnje da je nastupila trudnoća, potrebno je savetovati pregled ginekologa ili određivanje nivoa humanog horionskog gonadotropina (hCG) u krvi posle ≥ 3 nedelje od nezaštićenog seksualnog odnosa.

Da li je moguće uzeti urgentnu hormonsku kontracepciju više puta u istom menstrucionom ciklusu?

Kada postoje indikacije, levonorgestrel može da se upotrebi jedanput ili više puta u menstrucionom ciklusu u svrhu postkoitalnog sprečavanja začeća.

Ulipristal-acetat može da se primeni jedanput u menstrucionom ciklusu. Njegova upotreba se ne savetuje kada je postojao još jedan nezaštićeni seksualni odnos koji se dogodio pre više od 120 sati.

Interakcija urgentne hormonske kontracepcije s lekovima

Ženama koje su imale nezaštićeni seksualni odnos, a koriste ili su u prethodnih 28 dana koristile lekove koji indukuju enzime jetre, savetuje se da uzmu dvostruku dozu levonorgestrela (3 mg).

Ulipristal-acetat ne treba da se koristi tokom primene lekova koji indukuju enzime jetre i u narednih 28 dana.

Ulipristal-acetat ne treba da koriste žene koje su na terapiji lekovima koji povećavaju pH želudačnog sekreta (npr. antacidima, antagonistima histaminskih H₂ receptora ili inhibitorima protonске pumpe).

Korisnicama redovne hormonske kontracepcije se savetuje da posle primene ulipristal-acetata upotrebljavaju dodatnu zaštitu 14 dana za kombinovane hormonske preparate, 9 dana za progestagensku oralnu kontracepciju, a 16 dana za estradiol-valerat/dienogest oralnu kontracepciju.

Klinički postupak pre propisivanja urgentne kontracepcije

Pre propisivanja urgentne hormonske kontracepcije, potrebno je isključiti prethodno nastalu trudnoću, ispitati da li žena koristi neke lekove i razmotriti potrebu za ispitivanjem postojanja polno prenosivih infekcija.

Savetovanje korisnica urgentne kontracepcije o nastavku zaštite od trudnoće

Ženu treba informisati da urgentna hormonska kontracepcija ne pruža zaštitu za naredne nezaštićene seksualne odnose, pa je stoga potrebno da se ubuduće uzdržava od odnosa ili koristi kontracepciju.

Ako žena želi odmah da počne sa redovnim korišćenjem hormonske kontracepcije, može joj se propisati uz napomenu o dodatnim merama zaštite u prvim danima upotrebe.

Ako je razlog primene levonorgestrela kao urgentne hormonske kontracepcije nepravilna primena redovne hormonske kontracepcije, ženi treba savetovati da koristi dodatne mere zaštite 7 dana za kombinovanu oralnu kontracepciju (9 dana za preparat estradiol-valerat/dienogest, 2 dana za progestagensku oralnu kontracepciju).

Ako je razlog primene ulipristal-actata kao urgentne hormonske kontracepcije nepravilna primena redovne hormonske kontracepcije, ženi treba savetovati da koristi dodatne mere zaštite 14 dana za kombinovanu oralnu kontracepciju (16 dana za preparat estradiol-valerat/dienogest, 9 dana za progestagensku oralnu kontracepciju).

Kontrolni pregled korisnica urgentne kontracepcije

Korisnici urgentne hormonske kontracepcije treba savetovati ginekološki pregled ili određivanje nivoa humanog horionskog gonadotropina (hCG) u krvi ako je naredna menstruacija zakasnila 10 ili više dana, kao i ako je bila oskudnija od uobičajene, kako bi se isključila trudnoća.

Da li urgentna kontracepcija može da se propiše unapred za slučaj potrebe?

Propisivanje urgentne hormonske kontracepcije unapred je opravdano kod određenih kategorija žena/parova. To su prvenstveno parovi koji koriste kondom, žene bez stalne veze koje odlaze na put ili odmor, kao i one žene koje su sklone nepravilnom korišćenju redovne hormonske kontracepcije.

Predgovor

Ovaj dokument sadrži kliničke smernice za propisivanje urgentne hormonske kontracepcije. Namenjen je zdravstvenim radnicima koji se bave savetovanjem žena kojima je potreban taj metod kontracepcije, a prvenstveno ginekolozima, lekarima opšte medicine, pedijatrima i farmaceutima. Kliničke smernice za propisivanje urgentne hormonske kontracepcije su zasnovane na dosadašnjim saznanjima o ovom vidu sprečavanja neželjene trudnoće, koja su proistekla iz kontrolisanih naučnih istraživanja, opservacionih postmarketinških studija i usaglašenom mišljenju eksperata.

Promociji urgentne kontracepcije u okviru zdravstvene politike se posvećuje pažnja u nizu zemalja sveta.¹ Svetska zdravstvena organizacija je urgentnu kontracepciju proglasila bezbednom i efikasnom, pozvavši sve zemlje da uvrste urgentnu kontracepciju u nacionalne zdravstvene programe i intenziviraju rad na obezbeđivanju njene lake dostupnosti.² Razlog je što njenom širom primenom može da se spreči veliki broj neplaniranih i neželjenih trudnoća, koje predstavljaju jedan od vodećih zdravstvenih problema, kako zemalja u razvoju, tako i razvijenih zemalja sveta.³ Zbog dokazane delotvornosti hormonskih preparata koji se koriste u svrhu postkoitalnog sprečavanja začeća, očekuje se da će se njihovom širom primenom smanjiti broj abortusa i time očuvati zdravlje i plodnost žena. Poznato je, naime, da artificalni abortus više ugrožava zdravlje žena od bilo kog metoda kontracepcije.

Savetovanje žena kojima je potrebna urgentna hormonska kontracepcija pretpostavlja da je zdravstveni radnik upoznat sa svim aspektima propisivanja preparata koji se koriste u te svrhe. Kliničke smernice o urgentnoj hormonskoj kontracepciji sadrže preporuke koje omogućavaju bezbedno propisivanje ove vrste kontracepcije i podržavaju profesionalizam u radu na planiranju porodice i zaštiti opšteg i reproduktivnog zdravlja pacijentkinja. One doprinose pouzdanosti postkoitalnog sprečavanja neželjene trudnoće i savetovanju pacijentkinja vezanom za efikasni nastavak korišćenja redovnog metoda kontracepcije.

Određenje

Urgentna hormonska kontracepcija (UHK) podrazumeva primenu preparata posle nezaštićenog seksualnog odnosa kojima je moguće sprečiti neplaniranu trudnoću. Pored termina „urgentna hormonska kontracepcija” za ovaj metod kontracepcije se koriste nazivi „postkoitalna hormonska kontracepcija” i „pilula jutro-posle”.

Danas se u svrhu postkoitalnog sprečavanja trudnoće koriste kombinovani estrogensko-progestagenski Yuzpeov metod, levonorgestrel i modulatori receptora za progesteron, mifepriston i ulipristal-acetat. Yuzpeov metod se sve ređe koristi jer je manje efikasan od ostalih vrsta UHK, a zbog estrogenske komponente češće izaziva neželjena delovanja, prvenstveno mučninu, glavobolje i bolnu napetost u dojka-ma.² S obzirom da levonorgestrel odlikuje dokazana bezbednost i visoka efikasnost, Svetska zdravstvena organizacija ga je navela kao „zlatni standard” UHK.⁴ Primena mifepristona u svrhu postkoitalnog sprečavanja začeca je naišla na veliki socijalni otpor, jer se to jedinjenje u višim dozama koristi za izazivanje tzv. medikamentnog abortusa.⁵ Noviji preparat iz iste grupe, ulipristal-acetat, može da se primeni u dužem vremenskom periodu, a u istraživanjima se pokazao jednako bezbednim i efikasnijim u poređenju s levonorgestrelom.⁶

U Srbiji su dostupna oba najpopularnija preparata UHK: levonorgestrel (LNG) i ulipristal-acetat (UPA). Levonorgestrel je progestagen, a koristi se u jednoj dozi od 1,5 mg tokom prvih 72 sata posle nezaštićenog seksualnog odnosa.⁴ Ulipristal-acetat je modulator progesteronskih receptora, derivat 19-norprogesterona, koji se selektivno i sa visokom specifičnošću vezuje za progesteronske receptore. Ovaj preparat poseduje farmakodinamski profil koji omogućava mešavinu agonističkog i antagonističkog uticaja na progesteron.⁷ Najvažnije karakteristike obe vrste UHK su prikazane u tabeli 1.

Tabela 1. Karakteristike vrsta urgentne hormonske kontracepcije koje postoje u Srbiji

Vrsta	Klasa	Preporučena doza	Indikacije
Levonorgestrel (LNG)	Hormon progestagen	1,5 mg u jednoj dozi za oralnu primenu	Koristi se u prvih 72 sata od nezaštićenog seksualnog odnosa ili nepravilne primene redovne kontracepcije.
Ulipristal-acetat (UPA)	Modulator progesteronskih receptora	30 mg u jednoj dozi za oralnu primenu	Koristi se u prvih 120 sati od nezaštićenog seksualnog odnosa ili nepravilne primene redovne kontracepcije.

Kada je indikovana urgentna hormonska kontracepcija?

Urgentna hormonska kontracepcija (UHK) se preporučuje posle nezaštićenog seksualnog odnosa, koji je posledica nekorišćenja kontracepcije ili greške u upotrebi redovne kontracepcije. Posebno je važno da se UHK primeni u slučajevima silovanja. Tada treba da se razmotri i potreba za profilaksom seksualno prenosivih infekcija, uključujući i infekciju virusom humane imunodefijencije (HIV).⁸ Poželjno je da se parovima koji koriste kondom, posebno mladim osobama, unapred propiše UHK, kako bi je u slučaju potrebe primenili što ranije posle mehaničkog oštećenja ili spada kondoma.⁹

Veoma je teško tačno utvrditi veličinu rizika za nastanak trudnoće, jer to zavisi od niza činilaca, poput dana u menstruacionom ciklusu kada se dešava ovulacija, plodnosti oba partnera i da li je seksualni odnos nezaštićen zbog nekorišćenja kontracepcije ili nepravilne upotrebe redovnog vida prevencije začeća.¹⁰ Poteškoće u kliničkom radu mogu da postoje i u pouzdanom određivanju vremena ovulacije. Poznato je da dužina lutealne faze menstruacionog ciklusa relativno konstantno iznosi 14 dana. Folikularna faza je promenljive dužine, zbog čega postoje razlike u dužini menstruacionog ciklusa, kako individualne, tako i između žena. Zbog fizioloških varijacija u vremenu nastupanja ovulacije teško je odrediti period plodnih dana, naročito kod žena sa promenljivom dužinom menstruacionog ciklusa.¹¹

Najplodniji period u menstruacionom ciklusu počinje 5 dana pre ovulacije, a završava se sa danom ovulacije. Do fertilizacije dolazi unutar 12-24 sata od ovulacije, pošto posle tog perioda oocita naglo propada i postaje nesposobna za oplodnju, ili je rezultat njene fertilizacije stvaranje defektnih embriona. Spermatozoidi, među-

tim, ostaju vitalni u reproduktivnom sistemu žene tokom 5-6 dana posle seksualnog odnosa.⁵ Zbog toga, period kada postoji mogućnost za nastupanje začeća obuhvata veliki broj dana u menstruacionom ciklusu. Ipak, smatra se da je verovatnoća nastanka trudnoće zanemarljiva posle jednog seksualnog odnosa koji se dogodio u prva tri dana menstruacionog ciklusa.⁸

Da bi se sa što većom sigurnošću procenio rizik za nastanak trudnoće i opravdanost zahteva za UHK, potrebno je da se u svakom pojedinačnom slučaju procene sledeći elementi:

- Vremenski raspored svih nezaštićenih seksualnih odnosa u aktuelnom menstruacionom ciklusu
- Period plodnih dana na osnovu datuma poslednje menstruacije i uobičajene dužine menstruacionih ciklusa
- Okolnosti pod kojima se dogodio nezaštićeni seksualni odnos (bez kontracepcije, neuspeh redovne kontracepcije)
- Korišćenje lekova koji mogu da umanje kontraceptivnu efikasnost UHK

Urgentna hormonska kontracepcija treba da se preporuči u bilo kom periodu menstruacionog ciklusa posle nezaštićenog seksualnog odnosa ili nepravilne primene redovne kontracepcije.

U tabeli 2 prikazane su neke moguće indikacije za upotrebu UHK kod korisnica kombinovane hormonske i intrauterine kontracepcije.^{8,12}

Tabela 2. Indikacije za propisivanje urgentne hormonske kontracepcije posle nepravilne primene kombinovane hormonske i intrauterine kontracepcije

Metod	Situacija koja može da rezultuje umanjnjem kontraceptivne efikasnosti	Indikacija za UHK	Vrsta preporučene UHK
Kombinovana hormonska kontracepcija	Početak primene metoda posle 5. dana menstruacionog ciklusa - prvih 7 tableta (9 tableta za preparat estradiol-valerat/ dienogest)	Nezaštićen seksualni odnos ili neuspeh u primeni kondoma	Mogu da se primene LNG ili UPA
Kombinovana hormonska kontracepcija	Istovremena upotreba lekova koji indukuju enzime jetre ili narednih 28 dana po prestanku njihove primene	Nezaštićen seksualni odnos ili neuspeh u primeni kondoma – Preporučuje se primena dvostruke doze LNG (3 mg)	Ne preporučuje se primena UPA tokom korišćenja lekova koji indukuju enzime jetre
Kombinovana hormonska kontracepcija	Ako nisu uzete dve ili više tableta u prvoj nedelji ili se zakasnilo 48 ili više sati s početkom novog pakovanja	Nezaštićeni seksualni odnos se dogodio u pauzi između pakovanja ili u prvoj nedelji korišćenja	Ako se primeni UPA, potrebno je da se koristi dodatna kontracepcija narednih 14 dana (16 dana za preparat estradiol-valerat/ dienogest)
Intrauterina kontracepcija (uložak s bakrom ili levonorgestrelom)	Uklanjanje starog uloška bez istovremene insercije novog uloška, delimična ili potpuna ekspanzija, odnosno dislokacija uloška	Ako se nezaštićeni seksualni odnos dogodio tokom 5 dana koji su prethodili ekstrakciji ili ekspanziji uloška	Mogu da se primene LNG ili UPA

Mehanizam antikonceptijskog delovanja urgentne hormonske kontracepcije

Prema medicinskim kriterijumima, trudnoća počinje od trenutka implantacije, a ne od momenta fertilizacije.¹³ Otuda, metodi koji se koriste u prevenciji implantacije posle seksualnog odnosa predstavljaju metode kontracepcije, a ne abortifijentna sredstva.

Levonorgestrel (LNG)

Tačan mehanizam delovanja levonorgestrela (LNG) još uvek nije u potpunosti sagledan, mada se veruje da se zasniva na inhibiciji ovulacije.¹⁴ Pokazano je, naime, da LNG utiče na razvoj folikula posle selekcije dominantog folikula, a pre nego što luteinizujući hormon (LH) počne da raste u sredini menstruacionog ciklusa.¹⁵ Taj uticaj se ostvaruje odlaganjem razvoja i sazrevanja folikula, inhibiranjem rupture ili stvaranjem perzistentnog folikula. Tako, upotrebom LNG pre skoka luteinizujućeg hormona (LH) proces ovulacije može da se inhibira ili odloži za narednih 5-7 dana, što je dovoljno dug vremenski period da spermatozoidi koji su prisutni u reproduktivnom sistemu žene prestanu da budu viabilni.¹⁶ Što je, međutim, LNG dat bliže trenutku ovulacije, manja je šansa da se spreči ovulacija. Utvrđeno je da se efekat LNG ne razlikuje od efekta placebo-tableta kada je dat neposredno pre ovulacije, a smatra se da nije delotvoran ni posle fertilizacije.¹⁷

Studije koje su proučavale uticaj LNG na markere receptivnosti endometrijuma, kao i istraživanja sprovedena u *in vitro* uslovima pokazali su da LNG nema uticaja na proces implantacije embriona u endometrijum. Takođe, nije uočen ni značajan uticaj LNG na motilitet jajovoda.¹⁸

Na osnovu raspoloživih podataka, ne postoji negativan uticaj LNG na tok i ishod trudnoće koja je nastala zbog neuspeha primene tog metoda urgentne kontracepcije. Naime, učestalost krupnih malformacija ploda i komplikacija tokom trudnoće i porođaja nije povećana u odnosu na opštu populaciju.⁵

Ulipristal-acetat (UPA)

Primarni mehanizam delovanja ulipristal-acetata (UPA) se zasniva na inhibiciji ili odlaganju ovulacije. Utvrđeno je da UPA može da spreči ovulaciju i kada se primeni u fazi kada je počeo skok LH, odnosno u periodu kada LNG više nije efikasan. Kada je, međutim, dat u vreme ili posle dostizanja „pika“, odnosno maksimalne koncentracije LH u krvi, UPA nije delotvoran u odlaganju ovulacije.¹⁹

U nekim studijama je pokazano da primena UPA u višim dozama izaziva promene u endometriju, mada još uvek nije jasno da li to doprinosi kontraceptivnoj efikasnosti UPA (napr. inhibicijom implantacije).²⁰

Još uvek je nepoznato kako UPA deluje na tok i ishod trudnoće, ako se nenamerno primeni posle implantacije. Na osnovu malog broja do sada evidentiranih trudnoća, za sada nema podataka da UPA ispoljava štetno delovanje. S obzirom da je reč o relativno novom preparatu, neželjena delovanja se pomno prate i evidentiraju, uključujući i postojanje Evropskog registra za praćenje ishoda trudnoća nastalih u periodu kada je UPA primenjen.^{5,6,8}

Mehanizam antikoncepcijskog delovanja levonorgestrela i ulipristal-acetata se zasniva na inhibiciji ili odlaganju ovulacije. Levonorgestrel deluje do početka skoka LH, dok ulipristal-acetat može da spreči ovulaciju i kada se primeni u fazi kada je počeo skok LH.

Efikasnost urgentne hormonske kontracepcije

Da bi se utvrdila efikasnost urgentne hormonske kontracepcije (UHK), stope trudnoća koje su ustanovljene u kliničkim studijama su poređene sa stopama začeća u referentnoj populaciji žena koje su imale nezaštićeni seksualni odnos u različitim danima menstruacionog ciklusa.⁶ S obzirom da su ova istraživanja zasnovana na nizu pretpostavki, a prvenstveno da je reč o jednako plodnim populacijama žena i da su navodi vezani za dane menstruacionog ciklusa uvek tačni, moguća su odstupanja i greške u dobijenim nalazima. Ipak, u randomizovanim komparativnim istraživanjima pomenuti problem neće značajno uticati na dobijene rezultate, mada može da utiče na podatke dobijene u svakodnevnoj kliničkoj praksi.^{6,8}

Pokazano je da na individualnom nivou UHK smanjuje rizik za nastanak trudnoće. Na širem društvenom planu se još uvek ne vidi efekat akcija usmerenih ka obezbeđivanju lake i šire dostupnosti UHK na snižavanje stopa neplaniranih trudnoća i abortusa.³ Moguća objašnjenja su da se UHK ne koristi posle svakog nezaštićenog seksualnog odnosa ili da ga najređe koriste žene koje su u najvećem riziku za nastanak trudnoće.^{5,8} Svakako, problem neplaniranih trudnoća je složen i zahteva svestrano razmatranje i angažovanje na različitim poljima, među kojima je jedno od važnih obezbeđivanje široke dostupnosti UHK.

Levonorgestrel (LNG)

Efikasnost levonorgestrela u sprečavanju trudnoće je dokazana tokom prvih 72 sata od nezaštićenog seksualnog odnosa. Još uvek nije u potpunosti rasvetljeno da li efikasnost levonorgestrela opada s vremenom koji je protekao od odnosa. U studiji koja je analizirala rezultate četiri randomizovana istraživanja Svetske zdravstvene organizacije, utvrđeno je da ne postoje statistički značajne razlike u stopama trudnoća nastalim posle primene LNG u drugom, trećem i četvrtom danu, u poređenju s prvim danom.²¹ Takođe je ustanovljeno da LNG nije efikasan ako se primeni tokom petog dana od nezaštićenog seksualnog odnosa, kada je rizik za nastanak trudnoće šest puta veći i jednak onome koji postoji kod žena koje nisu dobile urgentnu kontracepciju.⁶

Ulipristal-acetat (UPA)

Ulipristal-acetat (UPA) efikasno sprečava trudnoću ako se primeni u prvih 120 sati od nezaštićenog seksualnog odnosa. Efikasnost UPA se unutar tih 120 sati ne smanjuje s produžavanjem vremena koji je protekao od seksualnog odnosa.^{6,22}

Levonorgestrel može da spreči trudnoću ako se primeni u prvih 72 sata od nezaštićenog seksualnog odnosa. Ulipristal-acetat je efikasan tokom 120 sati od nezaštićenog seksualnog odnosa.

U dva randomizovana komparativna istraživanja UPA nije bio manje efikasan od LNG, kada su oba preparata bila primenjena u prvih 72 sata od nezaštićenog seksualnog odnosa.^{6,19} U obe studije je uočeno da su stope trudnoća nesignifikantno niže posle upotrebe UPA, u poređenju s LNG. Primenjen između 72 sata i 120 sati od nezaštićenog seksualnog odnosa, UPA je pokazao statistički značajno veću efikasnost u sprečavanju trudnoće u odnosu na LNG.⁶ Meta-analizom sprovedenih istraživanja ustanovljene su značajno niže stope trudnoća u grupi žena koje su dobile UPA, u odnosu na LNG, u svim vremenskim presecima tokom perioda 0-120 sati od nezaštićenog seksualnog odnosa (tabela 3).⁶

Tabela 3. Rezultati randomizovanih istraživanja i meta-analize efikasnosti ulipristal-acetata i levonorgestrela

Autori	Vrsta studije	Vremenski period od nezaštićenog seksualnog odnosa (sati)	Ulipristal-acetat			Levonorgestrel		
			Broj ispitanica	Broj trudnoća	Stopa trudnoća (%)	Broj ispitanica	Broj trudnoća	Stopa trudnoća (%)
Creinin i sar. ¹⁹	Faza II randomizovanog istraživanja	0-72	773	7	0,9	773	13	1,7
			941	15	1,6	958	25	2,6
Glasier i sar. ⁶	Faza III randomizovanog istraživanja	0-24	584	5	0,9	600	15	2,5
			1617	22	1,4	1625	35	2,2
Glasier i sar. ⁶	Meta-analiza	0-120	1714	22	1,3	1731	38	2,2

Efikasnost i telesna masa korisnica urgentne hormonske kontracepcije

Nijedna studija se nije posebno bavila uticajem telesne mase korisnica na efikasnost urgentne hormonske kontracepcije. Ipak, u meta-analizi studija koje su proučavale efikasnost LNG i UPA ustanovljeno je da postoji veza između rizika za nastanak trudnoće i indeksa telesne mase korisnice (ITM).⁶ Gojazne žene (ITM >30 kg/m²), koje su upotrebile LNG u svrhu postkoitalnog sprečavanja začeća, bile su u većem riziku za nastanak trudnoće, u poređenju sa ženama sa normalnim ili sniženim ITM.²³ Povećan rizik za nastanak trudnoće uočen je i kod gojaznih žena koje su primenile UPA, ali razlike nisu bile statistički značajne u odnosu na žene s normalnim ili niskim ITM.²³ S obzirom da je broj ispitanica koje su bile predmet proučavanja suviše mali (60 žena kod kojih je nastupila trudnoća, od toga 20 gojaznih žena – 6 koje su dobile UPA i 14 koje su dobile LNG), prerano je da se za gojazne žene donose različite preporuke za primenu urgentne hormonske kontracepcije.

Neželjena delovanja urgentne hormonske kontracepcije

Posle primene ulipristal-acetata i levonorgestrela javljaju se slična neželjena delovanja.⁶ Najčešće su registrovani glavobolja, mučnina i poremećaj ritma krvarenja (tabela 4). Mada je mučninu osećala svaka sedma žena, povraćanje je nastupilo svega kod 1% korisnica LNG. Ako povraćanje nastupi unutar 2 sata od primene LNG i 3 sata od primene UPA, istu dozu preparata treba ponoviti u najkraćem mogućem vremenu.⁸

Krvarenje posle primene LNG ili UPA kod najvećeg broja korisnica nastupa unutar 7 dana od očekivanog termina menstruacije. Ustanovljeno je da se menstruacija pojavljuje kod korisnica LNG prosečno 1,2 dana ranije, a kod korisnica UPA prosečno 2 dana kasnije u odnosu na očekivani termin. Nisu zapažene značajne razlike u trajanju krvarenja.⁶

Tabela 4. Učestalost neželjenih delovanja kod korisnica levonorgestrela i ulipristal - acetata⁶

Neželjeno delovanje	Levonorgestrel		Ulipristal-acetat	
	Broj žena	Udeo žena (%)	Broj žena	Udeo žena (%)
Glavobolja	211	18,9	213	19,3
Dismenoreja	160	14,3	142	12,9
Mučnina	126	11,3	141	12,8
Umor	44	3,9	61	5,5
Vrtoglavica	55	4,9	57	5,2
Bol u trbuhu	75	6,7	56	5,1
Bol u želucu	46	4,1	37	3,3
Bol u krstima	27	2,4	35	3,2

Sistematski pregled istraživanja je pokazao da postkoitalno sprečavanje začeca primenom LNG ili mifepristona (modulator progesteronskih receptora koji se u nekim zemljama koristi kao UHK) ne povećava verovatnoću za nastanak ektopične trudnoće.²⁴ Štaviše, poput drugih metoda kontracepcije, i UHK snižava apsolutni rizik za nastanak ektopične trudnoće tako što generalno sprečava trudnoću.²⁵ Zato, činjenica da je žena prethodno imala ektopičnu trudnoću, ne predstavlja kontraindikaciju za primenu UHK.²⁵

Korisnice urgentne hormonske kontracepcije treba informisati o potrebi ponavljanja doze preparata ako su povraćale unutar 2 sata od primene LNG, odnosno 3 sata od primene UPA.

Korisnice urgentne hormonske kontracepcije treba informisati o mogućnosti nastanka prolaznog poremećaja ritma krvarenja. U slučaju najmanje sumnje da je nastupila trudnoća, potrebno je savetovati pregled ginekologa ili određivanje nivoa humanog horionskog gonadotropina (hCG) u krvi posle ≥ 3 nedelje od nezaštićenog seksualnog odnosa.

Kontraindikacije i ograničenja za propisivanje urgentne hormonske kontracepcije

Levonorgestrel (LNG)

Upotreba levonorgestrela u svrhu urgentne kontracepcije se ne preporučuje ženama koje doje i kada postoji preosetljivost na komponente koje se nalaze u sastavu ovog preparata.²⁵

Ulipristal-acetat (UPA)

Kontraindikacije za primenu ulipristal-acetata u svrhu postkoitalnog sprečavanja začeća su preosetljivost na UPA ili neku od komponenata koje se nalaze u sastavu ovog preparata, kao i sumnja o postojanju trudnoće. Korišćenje UPA takođe se ne savetuje ženama koje boluju od teškog oblika bronhijalne astme, a dobijaju oralne glukokortikoide. Oprez je potreban i kod žena sa oboljenjem jetre, intolerancijom na galaktozu, laponskim oblikom smanjene aktivnosti laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze.²⁶

Kod žena koje doje, dojenje se ne preporučuje tokom 36 sati od uzimanja UPA.²⁶

Da li je moguće uzeti urgentnu hormonsku kontracepciju više puta u istom menstruacionom ciklusu?

Levonorgestrel (LNG)

Davanje ponovljenih doza LNG može da bude efikasno, pa naredni nezaštićeni seksualni odnos u istom menstruacionom ciklusu može da bude indikacija za ponovnu primenu LNG.^{1,2,12} Prema nalazima sistematskog pregleda Cochrane baze podataka, davanje ponavljanih doza LNG je bezbedno i može da bude efikasno.²⁷ Ne postoje podaci o najmanjem vremenskom intervalu između dve doze LNG, mada postoje preporuke da ponavljanje doze nije potrebno ako se novi nezaštićeni seksualni odnos dogodio u prvih 12 sati od upotrebe LNG.⁸

Ulipristal-acetat (UPA)

Primena ulipristal-acetata se ne preporučuje češće nego jednom u menstrua-
cionom ciklusu, kao ni istovremeno sa LNG.²⁶ Za sada ima malo podataka o bez-
bednosti primene UPA tokom trudnoće.^{6,26} Stoga, ako se dogodi novi nezaštićeni
seksualni odnos, može se propisati LNG, mada se ne zna da li i u kom vremenskom
periodu UPA može da utiče na efikasnost LNG.⁸

**Kada postoje indikacije, levonorgestrel može da se upotrebi jednom ili više
puta u menstruaicionom ciklusu u svrhu postkoitalnog sprečavanja začeća.**

**Ulipristal-acetat može da se primeni jednom u menstruaicionom ciklusu.
Njegova upotreba se ne savetuje kada je postojao još jedan nezaštićeni
seksualni odnos koji se dogodio pre više od 120 sati.**

Interakcija urgentne hormonske kontracepcije sa lekovima

Levonorgestrel (LNG)

Kontraceptivnu efikasnost LNG mogu da umanje lekovi koji indukuju enzime
jetre, tokom njihovog korišćenja i narednih 28 dana. Zato, kod žena koje koriste
takve lekove treba razmotriti povećanje doze LNG sa 1,5 mg na 3 mg.⁸ Takva situa-
cija postoji kada je posle seksualnog odnosa potrebno da se istovremeno primeni
profilaksa protiv infekcije HIV-om i urgentna hormonska kontracepcija.

Ulipristal-acetat (UPA)

Primena ulipristal-acetata se ne preporučuje ženama koje koriste lekove koji
indukuju enzime jetre, tokom njihovog korišćenja i narednih 28 dana. Takođe, ne
treba koristiti UPA istovremeno s lekovima koji povećavaju pH želudačnog sekreta
(npr. antacida, antagonist histaminskih H₂ receptora ili inhibitora protonske
pumpe).^{26,28}

Efikasnost redovne hormonske kontracepcije može da bude umanjena posle
upotrebe UPA. Kao modulator progesteronskih receptora, UPA može da spreči
delovanje progestagena i time da umanjí kontraceptivnu efikasnost preparata koji

sadrže progestagen. Poluživot UPA je 32,4 sata. Stoga se posle korišćenja UPA, korisnicama redovne hormonske kontracepcije savetuje da koriste dodatnu zaštitu 14 dana za kombinovane hormonske preparate, 9 dana za progestagensku oralnu kontracepciju, a 16 dana za estradiol-valerat/dienogest oralnu kontracepciju.²⁹

Ženama koje su imale nezaštićeni seksualni odnos, a koriste ili su u prethodnih 28 dana koristile lekove koji indukuju enzime jetre savetuje se da uzmu dvostruku dozu levonorgestrela (3 mg).

Ulipristal-acetat ne treba da se koristi tokom primene lekova koji indukuju enzime jetre i u narednih 28 dana.

Ulipristal-acetat ne treba da koriste žene koje su na terapiji lekovima koji povećavaju pH želudačnog sekreta (napr. antacida, antagonist histaminskih H₂ receptora ili inhibitora protonске pumpe).

Korisnicama redovne hormonske kontracepcije se savetuje da posle primene ulipristal-acetata koriste dodatnu zaštitu 14 dana za kombinovane hormonske preparate, 9 dana za progestagensku oralnu kontracepciju, a 16 dana za estradiol-valerat/dienogest oralnu kontracepciju.

Klinički postupak pre propisivanja urgentne kontracepcije

Pre propisivanja urgentne hormonske kontracepcije, potrebno je isključiti prethodno nastalu trudnoću, ispitati da li žena koristi neke lekove i razmotriti potrebu za ispitivanjem prisustva polno prenosivih infekcija.⁸

Trudnoću, međutim, nije moguće pouzdano isključiti ako je pre zahteva za UHK u istom ciklusu ostvaren jedan ili više nezaštićenih seksualnih odnosa. Tada treba težiti propisivanju one vrste UHK koja neće ispoljiti štetan efekat na tok i ishod eventualne trudnoće.

Za propisivanje UHK bitno je da li žena koristi ili je u prethodnih 28 dana koristila lekove koji indukuju enzime jetre. U takvim situacijama se savetuje povećanje doze LNG sa 1,5 mg na 3 mg, a primena UPA se ne preporučuje.⁸

Ženi može da se ponudi i testiranje na polno prenosive infekcije, posebno ako je imala jedan ili više rizičnih seksualnih odnosa, kao i kada oseća tegobe koje mogu da ukažu na takvo oboljenje. Zbog mogućnosti dobijanja negativnog nalaza testiranja na početku infekcije, ispitivanje treba sprovesti posle 2 i 12 nedelja od nezaštićenog seksualnog odnosa.³⁰

Levonorgestrel (LNG)

Za propisivanje levonorgestrela potrebno je isključiti trudnoću i alergiju na aktivnu supstancu ili neki sastojak tog preparata UHK.²⁵ Treba naglasiti da LNG može da se propiše i kada postoji sumnja na prethodno nastalu trudnoću, jer neće ispoljiti štetan efekat na njen tok i ishod.⁵

Ulipristal-acetat (UPA)

Ulipristal-acetat se savetuje kada je velika verovatnoća da nije prethodno nastupila trudnoća, odnosno kada u poslednjem menstruacionom ciklusu nije bilo nezaštićenih seksualnih odnosa koji su prethodili više od 120 sati.^{8,26} Takođe je važno da se isključe kontraindikacije i ograničenja za propisivanje UPA (preosetljivost na UPA ili neku od komponenata koje se nalaze u sastavu ovog preparata, teški oblik bronhijalne astme koji se leči oralnim glukokortikoidima, oboljenje jetre i neki poremećaji metabolizma, poput intolerancije na galaktozu, smanjene aktivnosti laktaze ili malapsorpcije glukoze i galaktoze).²⁶ Takođe, ne treba koristiti UPA istovremeno s lekovima koji povećavaju pH želudačnog sekreta, kao što su antacidi, antagonisti histaminskih H₂ receptora ili inhibitori protonске pumpe.²⁶

Savetovanje korisnica urgentne kontracepcije o nastavku zaštite od trudnoće

Veoma je važno da se ženi predoči da urgentna hormonska kontracepcija ne pruža zaštitu za naredne seksualne odnose. Otuda je važno da se razmotri način kako će prevenirati začeće u budućnosti. Žena koja je suočena sa neposrednom opasnošću za nastanak neplanirane i neželjene trudnoće, biće posebno motivisana za savetovanje o kontracepciji i prihvatanje nekog efikasnog redovnog metoda.³¹

Ako se žena opredeli za kombinovanu ili progestagensku hormonsku kontracepciju, može se savetovati da odmah počne s korišćenjem izabranog metoda, uz napomenu da još izvestan broj dana ne postoji zaštita od trudnoće (tabela 5). Moguće je postaviti i intrauterini uložak s bakrom, dok se s levonorgestrelom ne preporučuje dok trudnoća ne bude sasvim isključena.³²

Tabela 5. Uputstvo o dodatnoj kontraceptivnoj zaštiti posle primene urgentne hormonske kontracepcije kod žena koje redovno koriste hormonsku kontracepciju^{8,32}

Vrsta urgentne hormonske kontracepcije	Broj dana sprovođenja dodatnih mera zaštite od trudnoće posle upotrebe UHK
Levonorgestrel	7 dana za kombinovanu oralnu kontracepciju (9 dana za preparat estradiol-valerat/dienogest, 2 dana za progestagensku oralnu kontracepciju)
Ulipristal-acetat	14 dana za kombinovanu oralnu kontracepciju (16 dana za preparat estradiol-valerat/dienogest, 9 dana za progestagensku oralnu kontracepciju)

Ako je, međutim, razlog korišćenja urgentne hormonske kontracepcije nepravilna primena redovne kontracepcije, ženi treba pomoći da uspešno nastavi sa istim metodom (tabela 2).^{29,32}

Ženu treba informisati da urgentna hormonska kontracepcija ne pruža zaštitu za naredne nezaštićene seksualne odnose, pa je stoga potrebno da se ubuduće uzdržava od odnosa ili koristi kontracepciju.

Ako žena želi odmah da počne sa redovnim korišćenjem hormonske kontracepcije, može joj se propisati uz napomenu o dodatnim merama zaštite u prvim danima upotrebe.

Ako je razlog primene levonorgestrela kao urgentne hormonske kontracepcije nepravilna primena redovne hormonske kontracepcije, ženi treba savetovati da koristi dodatne mere zaštite 7 dana za kombinovanu oralnu kontracepciju (9 dana za preparat estradiol-valerat/dienogest, 2 dana za progestagensku oralnu kontracepciju).

Ako je razlog primene ulipristal-actata kao urgentne hormonske kontracepcije nepravilna primena redovne hormonske kontracepcije, ženi treba savetovati da koristi dodatne mere zaštite 14 dana za kombinovanu oralnu kontracepciju (16 dana za preparat estradiol-valerat/dienogest, 9 dana za progestagensku oralnu kontracepciju).

Kontrolni pregled korisnica urgentne kontracepcije

Korisnici urgentne hormonske kontracepcije treba savetovati ginekološki pregled ili određivanje nivoa humanog horionskog gonadotropina (hCG) u krvi ako je naredna menstruacija zakasnila 10 ili više dana, kao i ako je bila oskudnija od uobičajene, kako bi se isključila trudnoća.^{8,12}

Nastavak trudnoće koja je nastala posle primene ulipristal-acetata zahteva intenzivniji nadzor i prijavljivanje farmaceutskoj kompaniji koja proizvodi ovu vrstu UHK.²⁶

Da li urgentna kontracepcija može da se propiše unapred za slučaj potrebe

Propisivanje urgentne hormonske kontracepcije unapred je opravdano kod određenih kategorija žena/parova. To su prvenstveno parovi koji koriste kondom, žene bez stalne veze koje odlaze na put ili odmor, kao i one žene koje su sklone nepravilnom korišćenju redovne hormonske kontracepcije.³³

Prema nalazima istraživanja, žene kojima je unapred data UHK nisu sklone da je nekritički koriste, ne odustaju od redovne kontracepcije i ne koriste je manje savesno, a nisu sklonije ni rizičnom ponašanju.^{34,35}

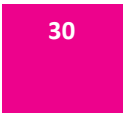


Literatura

1. Consensus statement of emergency contraception. Consortium for Emergency Contraception. *Contraception* 1995;52:211–3.
2. World Health Organization. Task Force on Post-ovulatory Methods for Fertility Regulation. Randomized controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 1998;352:428–33.
3. Trussell J, Ellertson C, von Hertzen H, Bigrigg A, Webb A, Evans M, et al. Estimating the effectiveness of emergency contraceptive pills. *Contraception* 2003;67:259–65.
4. Cheng L, Gulmezoglu AM, Piaggio G, Ezcurra E, Van Look PF. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD001324.
5. Gemzell-Danielsson K. Mechanism of action of emergency contraception. *Contraception* 2010;82:404–9.
6. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJS, Casale W, Van Horn J, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:555–62.
7. Blithe DL, Nieman LK, Blye RP, Stratton P, Passaro M. Development of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914 for clinical indications. *Steroids* 2003;68:1013–7.
8. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Clinical Effectiveness Unit. FSRH Guidance (August 2011) Emergency Contraception. Dostupno na: <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUguidanceEmergencyContraception11.pdf>. Preuzeto 21.01.2012.
9. Gold MA, Wolford JE, Smith KA, Parker AM. The effects of advance provision of emergency contraception on adolescent women's sexual and contraceptive behaviors. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004;17:87–96.
10. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med* 1995;333:1517–21.
11. Wilcox AJ, Dunson D, Baird DD. The timing of the "fertile window" in the menstrual cycle: day specific estimates from a prospective study. *Br Med J* 2000;321:1259–62.
12. ICEC. International Consortium for Emergency Contraception. Dostupno na: <http://www.cecinfo.org/>; preuzeto 15.01.2012.

13. World Health Organization Task Force on Post-ovulatory Methods for Fertility Regulation. Comparison of three single doses of mifepristone as emergency contraception: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:697–702.
14. Müller AL, Lladós CM, Croxatto HB. Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt postfertilization events in the rat. *Contraception* 2003;67:415–9.
15. 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.
16. Marions L, Cekan C, Bygdeman M, Gemzell Danielsson K. Preovulatory treatment with mifepristone and levonorgestrel impairs luteal function. *Contraception* 2004;69:373–7.
17. Hapangama DK, Glasier AF, Baird DT. The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2001;63:123–9.
18. Durand M, del Carmen Cravioto M, Raymond EG, Durán-Sánchez O, De la Luz Cruz-Hinojosa M, Castell-Rodríguez A, et al. The mechanism of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001;64:227–34.
19. Creinin MD, Schlaff W, Archer DF, Wan L, Frezieres R, Thomas M, et al. Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:1089–97.
20. Stratton P, Hartog B, Hajizadeh N, Piquion J, Sutherland D, Merino M, et al. Endometrial effects of a single early-luteal dose of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914. *Hum Reprod* 2000;15:1092–9.
21. Piaggio G, von Hertzen H, Grimes DA, Van Look PF. Timing of emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. *Lancet* 1999; 353:721.
22. Fine P, Mathe H, Ginde S, Cullins V, Morfesis J, Gainer E. Ulipristal acetate taken 48–120 hours after intercourse for emergency contraception. *Obstet Gynecol* 2010;115:257–63.
23. Glasier A, Cameron ST, Blithe D, Scherrer B, Mathe H, Levy D, et al. 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.
24. Cleland K, Raymond E, Trussell J, Cheng L, Zhu H. Ectopic pregnancy and emergency contraceptive pills: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2010;115:1263–6.
25. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use - fourth edition. Geneva:World Health Organization; 2009.

26. HRA Pharma UK Ltd. ellaOne: Summary of Product Characteristics (SPC). 2010. Dostupno na: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/22280/SPC/ellaOne+30+mg>; preuzeto 01.02.2012.
27. Halpern V, Raymond EG, Lopez LM. Repeated use of pre-and postcoital hormonal contraception for prevention of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD007595.
28. Faculty of Sexual and Reproductive Health Care. Drug Interactions with Hormonal Contraception. 2011. Dostupno na: <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceDrugInteractionsHormonal.pdf>; preuzeto 25.01.2012.
29. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. Combined hormonal contraception clinical guidance. Registered in England No. 2804213 and Registered Charity No. 1019969, First published in October 2011. Dostupno na: <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceCombinedHormonalContraception.pdf>, preuzeto 20.01.2012.
30. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, British Association for Sexual Health and HIV. The management of women of reproductive age attending non-genitourinary medicine settings complaining of vaginal Discharge. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2006;32:33–42.
31. Sedlecki K, Mažibrada I, Stanković Z, Perović S. Kontracepcija i mladi. U: Zdravković D. (urednik), *Problemi u pedijatriji* 2006. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 2007;45-64.
32. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Clinical Effectiveness Unit. Quick Starting Contraception. 2010. Dostupno na: <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceQuickStartingContraception.pdf>; preuzeto 25.01.2012.
33. Polis CB, Schaff er K, Blanchard K, Glasier A, Harper CC, Grimes DA. Advance provision of emergency contraception for pregnancy prevention (full review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD005497.
34. Glasier A, Fairhurst K, Wyke S, et al. Advanced provision of emergency contraception does not reduce abortion rates. *Contraception* 2004;69:361–6.
35. Meyer JL, Gold MA, Haggerty CL. Advance provision of emergency contraception among adolescent and young adult women: a systematic review of literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011;24:2-9.



Beleške:





RICHTER GEDEON

Realizaciju ove publikacija pomogla je farmaceutska kompanija
Richter Gedeon