

KONTRACEPCIJA I REPRODUKTIVNO ZDRAVLJE

Preporuke za korišćenje
kombinovane hormonske i intrauterine kontracepcije

Beograd, 2006.

Radna grupa za izradu preporuka

Rukovodilac

Dr Katarina Sedlecki, dr. sci.

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

Članovi

Doc. dr Branka Nikolić
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Ginekološko-akušerska klinika „Narodni Front“, Beograd

Doc. Dr Vladimir Bošković
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Institut za ginekologiju i akušerstvo, Beograd

Prof. Dr Jelka Vukelić
Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu
Ginekološko-akušerska klinika, Novi Sad

Prof. dr Milena Veljković
Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu
Dom zdravlja, Niš

Prof. dr Goran Lukić
Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu
Ginekološko-akušerska klinika, Kragujevac

Dr Ilijana Mažibrada, mr. sci.
Republički centar za planiranje porodice
Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“, Beograd

Doc. dr Aleksandra Kapamadžija
Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu
Ginekološko-akušerska klinika, Novi Sad

Dr Zoran Stanković, mr. sci.
Republički centar za planiranje porodice
Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“, Beograd

Ass. dr Ana Mitrović, dr. sci.
Ginekološko-akušerska klinika „Narodni Front“, Beograd

Recenzenti

Prof. dr Tihomir Vejnović
Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu
Ginekološko-akušerska klinika, Novi Sad

Prof. dr Gordana Radonjić-Lazović
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Institut za ginekologiju i akušerstvo, Beograd

Uvod

Savremenu Srbiju odlikuju brojni i složeni problemi u sferi planiranja porodice i zaštite reproduktivnog zdravlja stanovništva. Vodeći je rasprostranjenost konzervativne kontrole rađanja u kojoj dominira metod coitusa interruptusa i posledično, u slučaju kada se trudnoća ne želi ili ne može prihvatiti, pribegavanje namernom prekidu trudnoće.

Mada ne postoje pouzdani podaci o broju artificialnih abortusa u Srbiji, njihov broj se procenjuje na 200.000 godišnje. U odnosu na broj žena u reproduktivnom periodu života (15-49 godina), ovaj medicinski zahvat se u jednoj kalendarskoj godini izvrši kod svake desete žene u Centralnoj Srbiji i svake trinaeste u Vojvodini. Veliki je broj ponovljenih abortusa, odnosno svaki četvrti abortus je petog ili višeg reda.¹

Odgovor na pitanje zašto stanovništvo Srbije nedovoljno koristi rezultate savremenih naučnih i stručnih saznanja i tekovine tehnološkog razvoja moderne kontracepcije je kompleksan. Deo odgovornosti snosi zdravstveni sistem koji je zadužen da organizuje i sprovodi aktivnosti sa ciljem promocije zdravog seksualnog i reproduktivnog ponašanja i očuvanja reproduktivnog zdravlja stanovništva. U tome posebno značajnu ulogu imaju ginekolozi koji su nosioci savetodavnog rada u ovoj oblasti.

Ova publikacija je namenjena obogaćivanju saznanja i usaglašavanju stručno-metodoloških stavova ginekologa o dva efikasna metoda preveniranja začeca — kombinovanoj oralnoj i intrauterinoj kontracepciji. Sve iznete preporuke za korišćenje kontracepcije su zasnovane na dokazima i usklađene sa kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije u ovoj oblasti.

Medicinski i društveni značaj savremene kontracepcije

Regulisanje plodnosti efikasnom kontracepcijom ima višestruke i dugoročne prednosti za pojedinca, porodicu i društvo.

ŽENE — Poznato je da zdravlje žene ugrožavaju namerni prekidi trudnoće, rezultujući umanjnjem njene plodnosti, hroničnim inflamatornim procesima u maloj karlici, psihičkim posledicama i sniženom radnom sposobnošću.

Žene koje planiraju trudnoće primenom efikasne kontracepcije odlikuju bolje zdravstveno stanje, kvalitetan život i veći potencijali za uspešno realizovanje na porodičnom, partnerskom i profesionalnom planu.

DECA — Za zdravlje i optimalni psihosocijalni razvoj dece veoma je važno da su planirana, željena i voljena.

MUŠKARCI — Angažovanje muškaraca i njihovo motivisanje da preuzmu deo odgovornosti za planiranje porodice doprinosi harmoničnim partnerskim odnosima i povećava stepen porodične kohezije.

PORODICA — Planiranje porodice je preduslov zdravih partnerskih odnosa i uravnoteženog rasta i razvoja dece.

DRUŠTVO — Primena savremene kontracepcije je zdravstveno i civilizacijski primeren način planiranja porodice koji unapređuje demografski i socioekonomski razvoj društva.

Savetovanje o kontracepciji

Da bi budući korisnici kontracepcije bili zadovoljni izabranim metodom i motivisani da ga redovno koriste, važno je da im tokom savetovanja ginekolog pomogne da sagledaju moguće izbore i njihov uticaj na zdravlje, seksualnost i različite druge aspekte života. Dobro obavljeno savetovanje o kontracepciji se zasniva na sledećim principima:

- Stvaranje klime poverenja za otvoren i iskren razgovor o prevenciji začeća zavisi od pristupa ginekologa, ukazanog poštovanja i strpljenja pri prvom susretu s potencijalnim korisnikom kontracepcije.
- Da bi korisnik načinio pravi izbor kontracepcije potrebno je da mu se pomogne da sagleda sopstvene potrebe, bojazni i uverenja u oblasti prevencije začeća.
- Potencijalnom korisniku kontracepcije treba pružiti punu informaciju o različitim načinima sprečavanja začeća. Posebno je važno da se objasne metodi kontracepcije koje ginekolog smatra prikladnim za određenu osobu ili par.

- Informacije pružene potencijalnom korisniku treba racionalizovati s izdvajanjem bitnih za donošenje odluke o izboru metoda kontracepcije.
- O izboru metoda kontracepcije odluku donosi korisnik. Ginekolog će korisnika informisati o tome da li je izabrani metod najbolje rešenje, odnosno da li njegovim korišćenjem na neki način ugrožava svoje zdravlje i da li postoji neki drugi metod koji bi sa zdravstvenog aspekta bio prihvatljiviji.
- Za opredeljivanje za određenu vrstu kontracepcije od značaja mogu da budu i tzv. nekontraceptivne prednosti, odnosno osobine metoda koje mogu pozitivno da deluju na zdravlje i kvalitet života korisnika, a nisu u direktnoj vezi sa njegovim kontraceptivnim efektom.
- Upotreba izabranog metoda kontracepcije će biti pravilna i redovna ako se korisniku detaljno objasni način primene, proveriti da li je razumeo i pomogne mu se da zapamti pisanim uputstvom, posterima i sl.

Da bi se budućem korisniku kontracepcije pomoglo da izabere metod koji smatra najprihvatljivijim, ginekolog treba u razgovoru da pruži sledeće informacije:

- Koliko je metod kontracepcije efikasan u prevenciji trudnoće sa činiocima koji utiču na delotvornost (tabela 1).
- Koje su prednosti i nedostaci pojedinih kontraceptivnih metoda. Iste osobine mogu za nekoga da budu prednosti, a za drugog nedostaci.
- Na koji način kontraceptivni metod može pozitivno da deluje na zdravlje i kvalitet života korisnika.
- Koja sporedna delovanja i komplikacije korisnik može da očekuje važno je predočiti pre početka upotrebe metoda kontracepcije. Na taj način će korisnik ispoljiti veći stepen tolerancije prema eventualnoj pojavi neželjenih delovanja, biće zadovoljan načinjenim izborom, a kontraceptivni metod će koristiti u dužem vremenskom periodu, nego kada takav razgovor prethodno nije obavljen.
- Neophodno je da se korisniku pruže precizna uputstva o načinu korišćenja izabranog metoda kontracepcije i da mu se pomogne da usvoji umeća potrebna za njegovu pravilnu upotrebu.
- Da li izabrani metod kontracepcije pruža zaštitu od seksualno prenosivih oboljenja i kako da se korisnik, odnosno par zaštiti od tih infekcija. Naime, pored sprečavanja neplanirane trudnoće, zaštita reproduktivnog zdravlja podrazumeva i prevenciju seksualno prenosivih infekcija.

Tabela 1. Udeo žena kojima se neplanirana trudnoća dogodi tokom prve godine korišćenja metoda kontracepcije

Metod kontracepcije	Udeo žena (%) kojima se trudnoća dogodi tokom prve godine korišćenja	
	Kada se koristi na uobičajeni način	Kada se koristi ispravno
Sterilizacija muškarca	0,15	0,10
Sterilizacija žene	0,5	0,5
Implantati sa levonorgestrelom	0,05	0,05
Intrauterini sistem (Mirena®)	0,1	0,1
Intrauterini umetak s dodatkom bakra	0,8	0,6
Kombinovane hormonske injekcije	3	0,05
Depo medroksiprogesteron-acetat	3	0,3
Kombinovana hormonska vaginalna kontracepcija	8	0,3
Kombinovana hormonska transdermalna kontracepcija	8	0,3
Kombinovana hormonska oralna kontracepcija	8	0,3
Progestagenska oralna kontracepcija	8	0,3
Kondom za muškarce	15	2
Dijafragma	16	6
Periodična apstinencija	25	1-9
Ženski kondom	21	5
Spermicidi	29	18
Prekinuti snošaj	27	4
Nijedan metod	85	85
Postkoitalna oralna kontracepcija: primenjena u prvih 72 sata od nezaštićenog odnosa smanjuje rizik od trudnoće za najmanje 75%		

Izvor: Trussel J. Contraceptive efficacy. In: Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, Nelson A, Cates W, Guest K, Kowal D. Contraceptive Technology, 18th revised edition. New York: Ardent Media; 2004.

Korišćenje efikasnih metoda kontracepcije je posebno važno kod žena s oboljenjima kod kojih je trudnoća nedopustiv zdravstveni rizik (tabela 2).

Tabela 2. Oboljenja koja značajno povećavaju rizik za zdravlje žene u slučaju nastanka neplanirane trudnoće

Karcinom dojke
Komplikovano oboljenje srčanih zalistaka
Dijabetes melitus: insulin zavisan; sa nefropatijom, retinopatijom, neuropatijom ili drugim vaskularnim komplikacijama; traje preko 20 godina
Karcinom endometrijuma ili ovarijuma
Hipertenzija (sistolni krvni pritisak > 160 mmHg, dijastolni krvni pritisak > 100 mmHg)
Infekcija HIV/AIDS
Ishemijska srčana bolest
Maligna gestacijska trofoblastna bolest
Maligni tumori jetre
Fibroza jetre
Dekompenzovana ciroza jetre
Cerebrovaskularni insult
Seksualno prenosiva infekcija
Trombofilija (trombogena mutacija)
Tuberkuloza

Izvor: World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.

Procena bezbednosti primene metoda kontracepcije

Veličina rizika za nastanak poremećaja zdravlja usled primene izabranog metoda kontracepcije definiše se u skladu sa kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) (tabela 3). Ako postoji više činilaca rizika, njihovi efekti se sabiraju.

Tabela 3. Kriterijumi Svetske zdravstvene organizacije za procenu bezbednosti primene metoda kontracepcije

Veličina rizika (kategorije SZO)	Postoji mogućnost kliničke procene	Mogućnost kliničke procene ograničena
1	Može da se koristi u svim okolnostima.	Može da se koristi
2	Uglavnom može da se koristi -. prednosti korišćenja metoda premašuju pretpostavljene ili potvrđene rizike.	
3	Metod ne treba koristiti, osim ako lekar proceni drugačije - pretpostavljeni ili potvrđeni rizici premašuju prednosti korišćenja.	Ne treba koristiti metod
4	Metod ne treba koristiti - zdravstveni rizici su neprihvatljivi.	

Izvori:

1. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
2. Hatcher RA, Rinehart W, Blackburn R, Geller JS, Shelton JD. The essentials of contraceptive technology. Baltimore: The Johns Hopkins University School of Public Health, Population Information Program; 2005.


Klasifikacija preporuka

Preporuke iznete u ovoj publikaciji su zasnovane na dokazima. Klasifikacija preporuka je usklađena s kriterijumima za procenu nivoa pouzdanosti dokaza koje je definisao NICE (National Institute for Clinical Excellence). Definisana su četiri nivoa dokaza (A, B, C, D), a preporuke su stepenovane rimskim brojevima (I, IIa, IIb, III).

Nivo dokaza

- A** Dokazi iz preglednih članaka ili meta-analiza randomizovanih kontrolisanih studija ili bar jedne randomizovane, kontrolisane studije.
- B** Dokazi iz najmanje jedne dobro dizajnirane kontrolisane studije bez randomizacije ili kvaziekperimentalne studije. Ili dokazi dobijeni ekstrapolacijom rezultata iz preglednih članaka ili meta-analiza randomizovanih kontrolisanih studija ili bar jedne randomizovane, kontrolisane studije.
- C** Dokazi iz dobro dizajniranih neeksperimentalnih deskriptivnih studija (komparativne, korelacione, kontrolisane). Ili dokazi dobijeni ekstrapolacijom rezultata iz najmanje jedne dobro dizajnirane kontrolisane studije bez randomizacije ili kvaziekperimentalne studije.
- D** Dokazi iz izveštaja grupe eksperata, mišljenja ili iz kliničkog iskustva stručnih autoriteta. Ili dokazi dobijeni ekstrapolacijom rezultata iz dobro dizajniranih neeksperimentalnih deskriptivnih studija.

Stepen preporuke

- I** Postoje dokazi da je određena procedura ili terapija upotrebljiva ili korisna
- II** Stanja gde su mišljenja i dokazi suprotstavljeni
- IIa** Procena stavova/dokaza je u korist upotrebljivosti
- IIb** Primenjivost je manje dokumentovana na osnovu dokaza
- III** Stanja za koje postoje dokazi ili generalno slaganje da procedura nije primenjiva i u nekim slučajevima može biti štetna
-  Preporuka zasnovana na kliničkom iskustvu grupe koja je sačinila publikaciju.

Kombinovana hormonska kontracepcija

I. Definicija

Metod kontracepcije koji se zasniva na primeni sintetskih ženskih polnih hormona, estrogena i progestagena.

II. Klasifikacija

A. KOMBINOVANA ORALNA KONTRACEPCIJA

1. Prema sastavu tableta u pakovanju

- 1.1. **monofazna** (sve tablete u pakovanju sadrže jednake doze estrogena i progestagena)
- 1.2. **višefazna** (u jednom pakovanju postoje dve ili tri vrste tableta koje sadrže različite doze estrogena i progestagena)

2. Prema dozi estrogena

- 2.1. **preparati s vrlo niskom dozom estrogena** (0,015-0,020 mg u tableti)
- 2.2. **preparati s niskom dozom estrogena** (0,030-0,035 mg u tableti)
- 2.3. **preparati s visokom dozom estrogena** (0,050 mg u tableti)

3. Prema vrsti progestagena

- 3.1. **preparati koji sadrže progestagen s rezidualnim androgenskim delovanjem** (lynestrenol, norethisteron acetat, levonorgestrel)
- 3.2. **preparati koji sadrže progestagen s minimalnim androgenskim delovanjem** (desogestrel, gestoden, norgestimat)
- 3.3. **preparati koji sadrže progestagen s antiandrogenskim delovanjem** (cyproteron acetat, dienogest, chlormadinon acetat, drospirenon)
- 3.4. **preparati koji sadrže progestagen s antimineralokortikoidnim delovanjem** (drospirenon)

B. KOMBINOVANA HORMONSKA TRANSDERMALNA KONTRACEPCIJA — FLASTERI

C. KOMBINOVANA HORMONSKA VAGINALNA KONTRACEPCIJA — VAGINALNI PRSTENOV I

D. KOMBINOVANA HORMONSKA PARENTERALNA KONTRACEPCIJA — DEPO-PREPARATI

III. Uputstvo za propisivanje kombinovane hormonske kontracepcije

Kombinovanu hormonsku kontracepciju može bezbedno da koristi veliki broj žena. Uputstvo navedeno za korišćenje kombinovane oralne kontracepcije (KOK) važi i za druge vrste kombinovane hormonske kontracepcije (flastere, vaginalne prstenove, depo-preparate).

A. KATEGORIJE ŽENA KOD KOJ IH SE POSEBNO PREPORUČUJE PRIMENA KOMBINOVANE ORALNE KONTRACEPCIJE

D	1. Zdrave žene starosti do 35 godina³	
B	2. Nulipare⁴	
A	3. Nepušači⁵	
D	4. Žene kojima je potrebna efikasna kontracepcija³ (sa čestim seksualnim odnosima, visokim stepenom anksioznosti u vezi sa mogućnošću nastanka trudnoće i dr.)	
A	• Ako postoji rizik za nastanak seksualno prenosivih infekcija, obavezna je tzv. dvojna zaštita, odnosno istovremena upotreba kondoma i KOK. ^{6,7}	
A	5. Žene kojima su značajni tzv. nekontraceptivni pozitivni efekti KOK⁸⁻¹³ (smanjen intenzitet i dužina krvarenja, ublažavanje tegoba u premenstruacionom i menstruacionom periodu, mogućnost produžavanja intervala bez krvarenja, povoljan kozmetički efekat).	

B. MEDICINSKE INDIKACIJE ZA PRIMENU KOMBINOVANE ORALNE KONTRACEPCIJE

A	<p>1. Sindromom policističnih ovarijuma¹⁴⁻¹⁶</p> <p>KOK je najčešće prvi terapijski izbor. Prednost se daje preparatima s minimalnim androgenskim ili antiandrogenskim delovanjem. Obično se koristi dugotrajno, u standardnom ili dugom režimu (bez pauze između pakovanja).</p>	I
A	<p>2. Dismenoreja (primarna i sekundarna)¹⁷⁻¹⁹</p> <p>KOK je najčešće prvi terapijski izbor, posebno za seksualno aktivne osobe. Pri nedovoljnom terapijskom odgovoru može da se koristi u dugom režimu (bez pauze između pakovanja).</p>	I
A	<p>3. Poremećaji menstrualnog ciklusa (oligomenoreja, disfunkcijska krvarenja, hipermenoreja, polimenoreja)^{14,20,21}</p> <p>Prednost se daje preparatima KOK s niskom dozom estrogena.</p>	I
B	<p>4. Recidivi funkcionalnih cisti ovarijuma²²</p> <p>Prednost se daje preparatima KOK s višom dozom estrogena.</p>	I
B	<p>5. Sindrom premenstruacione napetosti¹¹⁻¹³</p> <p>Prednost se daje preparatu KOK koji sadrži progestagen s antimineralkortikoidnim delovanjem.</p>	IIa
B	<p>6. Slučajevi karcinoma ovarijuma kod majke, sestre i drugih bliskih srodnika²³</p> <p>Prednost se daje preparatima KOK s niskom dozom estrogena.</p>	I
A	<p>7. Bolovi u maloj karlici uslovljeni endometriozom^{8,18,19}</p> <p>Prednost se daje preparatima KOK s dominantnim progestagenskim delovanjem. Obično se koristi u dugom režimu (bez pauze između pakovanja).</p>	IIa

C. KRITERIJUM ZA IZBOR PREPARATA

Prednost se daje preparatima s niskom ili vrlo niskom dozom hormona. Od ovog pravila treba izuzeti žene kod kojih se KOK prepisuje terapijski i kada probojna krvarenja tokom korišćenja KOK traju više ciklusa, ako su isključeni poremećaji navedeni u tabeli 4.

Pri izboru preparata treba imati u vidu i potrebu određenog broja žena za dodatnim tzv. nekontraceptivnim prednosti (naglašenim kozmetičkim efektom, ublažavanjem tegoba u premenstruacionom periodu, redukcijom pojačane dlakavosti).

D. PROCENA BEZBEDNOSTI PRIMENE KOMBINOVANE ORALNE KONTRACEPCIJE

Preduslov da prepisani KOK bude bezbedan za zdravlje korisnice je detaljna lična i porodična anamneza. Da bi se procenio mogući negativan uticaj KOK na zdravlje korisnice posebna pažnja se usmerava na individualne karakteristike (npr. starost, pušenje, upotreba lekova), tok i ishod prethodnih trudnoća i prisustvo određenih patoloških stanja (npr. dijabetes melitus, hipertenzija).

Definisanje kategorije žena za korišćenje kombinovane oralne kontracepcije zasnovano je na dokazima i u skladu sa preporukama SZO².

E. KATEGORIJE ŽENA KOJE MOGU DA KORISTE KOMBINOVANU ORALNU KONTRACEPCIJU

Stanja i oboljenja bez ograničenja za primenu KOK (rizik pripada kategoriji 1 prema kriterijumima SZO)

A	1. Životno doba
	1.1. Od nastupanja menarhe do 40 godina starosti ^{5,24}
A	2. Paritet
A	2.1. Nulipare ^{4,21}
	2.2. Žene koje su radale ^{5,20,21}
D	3. Period babinja (žene koje ne doje)
	3.1. Od 21. dana posle porođaja ²
D	4. Posle pobačaja
	4.1. U prvom trimestru ^{2,3,25,26} KOK se može započeti neposredno posle pobačaja.
	4.2. U drugom trimestru ^{2,3,25,26}
D	5. Posle ektopičnog graviditeta^{2,3,25,26}
D	6. Izvršene operacija organa male karlice^{2,3,25,26}
A	7. Mali hiruški zahvat bez imobilizacije^{24,27,28,29}
A	8. Varikoziteti vena^{5,24,27,28}
B	9. Glavobolja nemigrenskog tipa koja je postojala pre početka primene KOK^{30,31}
A	10. Epilepsija (korišćenje nekih antikonvulzivnih lekova umanjuje kontraceptivnu efikasnost KOK)³²
A	11. Neuredna, učestala, produžena, obilna materična krvarenja^{9,20,21}
A	12. Endometrioza^{18,19}
A	13. Benigni tumori ovarijuma^{20,22,23}
A	14. Dismenoreja^{17,19}
B	15. Gestacijska trofoblastna bolest (benigna i maligna)³³

D	16. Ektropion cerviksa uterusa^{2,3,25}
A	17. Oboljenja dojke
B	17.1. Benigno oboljenje dojke ^{34,35}
	17.2. Slučajevi karcinoma dojke kod bliskih srodnika ^{36,37} Rizik za nastanak karcinoma dojke nije viši kod korisnica KOK u čijim porodicama postoje slučajevi karcinoma dojke, u poređenju sa ženama koje ne koriste KOK, a takođe imaju slučajeve karcinoma dojke kod bliskih srodnika.
A	18. Karcinom endometrijuma³⁸
A	19. Karcinom ovarijuma³⁹
D	20. Fibroidi uterusa
D	21. Zapaljenje unutrašnjih polnih organa⁴
B	22. Seksualno prenosive infekcije
	22.1. Purulentni cervicitis, genitalna hlamidijska infekcija, gonoreja ^{6,40}
B	22.2. Ostale seksualno prenosive infekcije (izuzimajući infekciju HIV-om i hepatitis) ⁶
B	22.3. Vaginitis (uključujući trihomonijazu i bakterijsku vaginozu) ⁶
	23. Anemije
D	23.1. Sideropenijska anemija ^{2,3,25}
	24. Dijabetes
D	24.1. Podatak o postojanju gestacijskog dijabetesa melitusa ^{2,3,25}
D	25. Oboljenja štitaste žlezde (struma, hipotireoza, hipertireoza)^{2,3,25}
	26. Lekovi
D	26.1. Korišćenje antibiotika (osim grizeofulvina i rifampicina) ^{2,3,25}

Stanja i oboljenja kod kojih prednosti korišćenja metoda premašuju pretpostavljene ili potvrđene rizike (rizik pripada kategoriji 2 prema kriterijumima SZO)

A	1. Životno doba 1.1. Starost 40 i više godina ^{24,27,28,29}	I
A	2. Dojenje 2.1. Kod žena koje doje posle 6 i više meseci od porođaja ⁴¹	
A	3. Pušenje 3.1. Žene mlađe od 35 godina ^{5,24} S obzirom da rizik za infarkt miokarda raste s godinama starosti, žene koje puše mogu da koriste KOK ako su mlađe od 35 godina.	I
A	4. Gojaznost 4.1. Indeks telesne mase (body mass index) 30 i više kg/m ^{24,28,42}	
B	5. Podatak da je vrednost arterijskog krvnog pritiska bila povišena tokom trudnoće 5.1. Žene su u ovom trenutku normotenzivne ^{27,29}	
A	6. Opsežan hirurški zahvat bez duže imobilizacije ^{24,27}	
B	7. Površna venska tromboza 7.1. Tromboflebitis površnih vena ²⁷	
A	8. Hiperlipidemije 8.1. Opređeljenje za kategoriju 2 ili 3 prema kriterijumima SZO zavisi od vrste i težine hiperlipidemije, kao i od prisustva faktora rizika za kardiovaskularno oboljenje. ⁴³ Ne preporučuje se sprovođenje skrininga na hiperlipidemiju jer je njegova cena visoka, a poremećaj je relativno redak.	I
D	9. Oboljenje srčanih zalistaka 9.1. Nekomplikovano ^{2,3}	

B	10. Glavobolje 10.1. Nemigrenska glavobolja, blažeg ili jačeg intenziteta, se pojavila tokom korišćenja KOK ^{30,31} 10.2. Migrena bez aure kod žena mladih od 35 godina ³⁰
D	11. Nerazjašnjeno genitalno krvarenje ^{2,3,25}
A	12. Cervikalna intraepitelijalna neoplazija (CIN) ⁴⁴
D	13. Žene obolele od AIDS-a ako koriste antiretrovirusne lekove (vidi 16.2.)
D	14. Gastrointestinalni poremećaji 14.1. Žučna kesa operativno odstranjena ^{2,3} 14.2. Asimptomsko oboljenje žučne kese ^{2,3} 14.3. Pojava holestaze u trudnoći ^{2,3}
A	15. Anemije 15.1. Srpasta anemija ^{27,45}
A	16. Lekovi 16.1. Korišćenje antibiotika grizeofulvina ^{2,32} 16.2. Antiretrovirusna terapija ^{2,32}
D	17. Dijabetes melitus bez vaskularnih komplikacija 17.1. Insulin-nezavisni ^{2,3,25} 17.2. Insulin zavisni (bez nefropatije, retinopatije, neuropatije, traje kraće od 20 godina) ^{2,3,25}

F. KATEGORIJE ŽENA SA OGRANIČENJEM ZA PRIMENU KOMBINOVANE ORALNE KONTRACENCIJE

Relativne kontraindikacije (rizik pripada kategoriji 3 prema kriterijumima SZO)

A	1. Postpartalni period
D	1.1. Kod žena koje doje od navršenih 6 nedelja do navršenih 6 meseci posle porođaja ⁴¹
D	1.2. Kod žena koje ne doje tokom prve 3 nedelje posle porođaja ^{2,3}
A	2. Pušenje duvana
A	2.1. Kod žena starosti 35 i više godina koje puše manje od 15 cigareta dnevno ^{5,24}
B	3. Hipertenzija
A	3.1. Dobra terapijska kontrola hipertenzije ^{27,28,29,46}
A	3.2. Vrednost sistolnog arterijskog krvnog pritiska 140-159 mmHg ili dijastolnog 90-99 mmHg ^{27,28,29,47,48,49}
A	4. Postojanje multiplih faktora rizika za kardiovaskularno oboljenje (hiperlipidemije izraženog stepena, posebno udružene s drugim faktorima rizika)^{2,3,5,27,28,29}
B	5. Migrena
B	5.1. Migrena bez aure kod žena starosti 35 i više godina ^{30,31,50}
B	5.2. Migrena bez aure se pojavila tokom primene KOK kod žena mladih od 35 godina ^{30,31,50}
D	6. Karcinom dojke
D	6.1. Od završetka lečenja karcinoma dojke proteklo 5 i više godina ^{2,3,25}
D	7. Oboljenja jetre
D	7.1. Akutno oboljenje žučne kese ²
D	7.2. Oboljenje žučne kese koje se leči konzervativno ²
D	7.3. Pojava holestaze tokom upotrebe KOK ²
D	7.4. Kompenzovana ciroza jetre ²

A	8. Dugotrajno korišćenje lekova koji utiču na aktivnost enzima jetre
A	8.1. Rifampicin ³²
A	8.2. Neki antikonvulzivni lekovi — fenitoin, karbamazepin, barbiturati, primidon, topiramet, okskarbazepin) ³²

Apsolutne kontraindikacije (rizik pripada kategoriji 4 prema kriterijumima SZO)

D	1. Period babinja (žene koje doje) 1.1. Tokom prvih 6 nedelja posle porođaja ^{2,3}
A	2. Pušenje duvana 2.1. Žene starosti 35 i više godina koje puše 15 i više cigareta dnevno ^{29,47,51}
A	3. Hipertenzija 3.1. Vrednost sistolnog arterijskog krvnog pritiska ≥ 160 mmHg ili dijastolnog ≥ 100 mmHg ^{27,28,29,46,47,48,49,51} 3.2. Hipertenzija sa vaskularnim oboljenjem ^{46,48}
A	4. Postojanje multiplih faktora rizika (starije životno doba, pušenje, dijabetes melitus, hipertenzija) ^{2,3,5,27,28,29}
A	5. Duboka venska tromboza/plućna embolija 5.1. Žene lečene u prošlosti od duboke venske tromboze/plućne embolije ^{27,45,52} 5.2. Žene koje trenutno imaju duboku vensku trombozu/plućnu emboliju ^{27,45,52} 5.3. Veliki hirurški zahvat koji zahteva dužu imobilizaciju. ²⁴
A	6. Urođena trombofilija (uslovljena mutacijom Leidenovog faktora V ili protrombina, ili deficitom proteina S, proteina C ili antitrombina) ili stečena trombofilija (kod bolesti praćenih stvaranjem antifosfolipidnih antitela — oboljenja vezivnog tkiva, najčešće sistemski lupus eritematodes) ^{45,52,53}
B	7. Ishemijska bolest srca ⁴⁸
B	8. Cerebrovaskularni insult ^{28,48}
D	9. Oboljenje srčanih zalistaka ako je komplikovano plućnom hipertenzijom, povišenim rizikom za fibrilaciju pretkomora ili preležanim subakutnim bakterijskim endokarditisom ^{2,3,25}

A	10. Migrena 10.1. Migrena s aurom nezavisno od godina starosti ^{24,30,31,49,50,54} 10.2. Pojava migrene bez aure tokom primene KOK kod žena starosti 35 i više godina ^{28,30,31,49}
D	11. Karcinom dojke 11.1. Lečenje karcinoma dojke u toku ^{2,3,25} 11.2. Od završetka lečenja karcinoma dojke proteklo manje od 5 godina ^{2,3,25}
A	12. Dijabetes melitus 12.1. Dijabetes melitus komplikovan nefropatijom, retinopatijom ili neuropatijom ^{55,56} 12.2. Dijabetes melitus s drugim vaskularnim komplikacijama ili trajanje bolesti preko 20 godina ^{55,56}
D	13. Oboljenja jetre 13.1. Akutni virusni hepatitis ^{2,3} Sa upotrebom KOK posle akutnog virusnog hepatitisa može da se nastavi tri meseca od normalizacije jetrinih funkcija. 13.2. Dekompenzovana ciroza jetre ^{2,3,25,26} 13.3. Benigni i maligni tumori jetre ^{2,3,25,26}

G. POSTUPAK PRI PROPISIVANJU KOMBINOVANE ORALNE KONTRACEPCIJE

1. Anamneza

Detaljna lična i porodična anamneza:

A	1. Potrebno je da se kod potencijalne korisnice KOK, njenih roditelja, braće i sestara isključi postojanje faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih oboljenja (uključujući duboku vensku trombozu, plućnu emboliju i hipertenziju). ^{45,52}	I
A	2. Važno je da se proceni opšte zdravstveno stanje i isključi postojanje oboljenja koja mogu da predstavljaju ograničenje za primenu KOK (dijabetes melitus, migrena, oboljenja jetre, suspektne promene u dojčkama). ^{2,3,30,34,35,50,54,55,56}	I
A	3. Treba ispitati da li potencijalna korisnica dugotrajno upotrebljava lekove koji mogu da umanje kontraceptivnu efikasnost KOK (rifampicin, fenitoin, barbiturati, primidon, topiramet, okskarbazepin, grizeofulvin, antiretrovirusna terapija). ³²	I
A, D	4. Potrebno je da se evidentiraju: - značajni događaji u reproduktivnoj istoriji žene (namerni i spontani pobačaji, porođaji, ektopični graviditet, gestacijska trofoblastna bolest) ^{2,3,25,57} - karakteristike menstrualnih ciklusa i materičnih krvarenja ⁸⁻¹⁹ - prethodna ginekološka oboljenja. ^{4,18,19,20,22}	I
A	5. Treba ispitati veličinu rizika za nastanak seksualno prenosivih infekcija, uključujući infekciju HIV-om i ako je potrebno savetovati dvojni zaštitu (istovremenu primenu KOK i kondoma). ^{2,3,6,7,25,26}	I

2. Kliničko ispitivanje:

A	1. Merenje arterijskog krvnog pritiska ²⁴	I
----------	--	----------

D	2. Ginekološki pregled uključujući i palpaciju dojki u cilju isključivanja premalignih i malignih promena reproduktivnog sistema (sistematski pregled). Kod adolescentkinja i mladih žena je učestalost malignih neoplazmi reproduktivnih organa relativno niska, pa ginekološki pregled nije obavezan na samom početku primene KOK. ^{3,25}	I
D	3. Određivanje krvne slike, biohemijski pregled krvi i ispitivanje činitelja koagulacije nema medicinskog opravdanja. ^{3,25,2}	III

3. Početak primene kombinovane oralne kontracepcije

Preporuke za početak korišćenja KOK su navedene u tabeli 4.

Tabela 4. Vreme započinjanja primene kombinovane oralne kontracepcije

Stanje pre započinjanja KOK	Kada početi?	Da li je potrebna dodatna zaštita tokom prvih 7 dana
1. Menstruacija	<ul style="list-style-type: none"> Prvog ili drugog dana menstrualnog ciklusa Trećeg dana menstrualnog ciklusa ili kasnije Bilo kada u menstrualnom ciklusu 	Ne Da Da*
2. Posle pobačaja (indukovanog ili spontanog)	<ul style="list-style-type: none"> Istog ili narednog dana 	Ne
3. Prelazak sa više na nižu hormonsku dozu KOK	<ul style="list-style-type: none"> Bez pauze Sa 7 dana pauze uz upotrebu kondoma narednih 7 dana 	Ne Da
4. Prelazak na istu ili sa niže na višu hormonsku dozu KOK	<ul style="list-style-type: none"> Posle pauze od 7 dana 	Ne
5. Prva menstruacija posle upotrebe postkoitalne kontracepcije	<ul style="list-style-type: none"> Od drugog dana kada žena postane sigurna da je menstruacija normalna 	Ne

* Potrebno je da pre prepisivanja KOK lekar sa sigurnošću isključi trudnoću
Izvor: Guillebaud J. Contraception today. 5th ed. London: Martin Dunitz; 2004.

H. KONTROLNI PREGLEDI KORISNICA ORALNE KONTRACPCIJE

D	1. Merenje arterijskog krvnog pritiska Posle 3 meseca od početka korišćenja KOK, a zatim jedanput godišnje. ^{1,3,25}	I
D	2. Ginekološki pregled uključujući i palpaciju dojki, u cilju isključivanja premalignih i malignih promena reproduktivnog sistema (sistematski pregled). ^{1,3,25} Prema važećim preporukama.	I
A	3. Dužina korišćenja KOK nije ograničena - ne treba praviti pauze u periodičnim vremenskim intervalima. ^{8,20,21,25}	I

I. POSTUPAK U SLUČAJU POJAVE VANREDNIH KRVARENJA

Pojava vanrednih krvarenja tokom prvih meseci korišćenja KOK predstavlja relativno čestu pojavu koja ne narušava zdravlje korisnica. Ako krvarenja traju duže od tri meseca, ili nastupe posle perioda tokom koga nije bilo krvarenja, treba sprovesti dijagnostički i terapijski postupak na način kako je prikazano u tabeli 5.

Tabela 5. Dijagnostički i terapijski postupak u slučaju vanrednog krvarenja kod korisnica KOK

Oboljenja cervikalnog dela uterusa	Potrebno je da se isključe postojanje maligne neoplazme i genitalna infekcija čiji su uzročnici Chlamydia trachomatis ili Neisseria gonorrhoeae
Greške u upotrebi KOK	Krvarenje se obično javlja 2-3 dana posle propuštene tablete i može duže da traje
Istovremeno korišćenje lekova, duvana	Krvarenje je češće ako žena koristi lekove koji intenziviraju enzimske procese u jetri i ako je pušač
Poremećaji crevne apsorpcije	Kod žena kod kojih je izvršena resekcija creva — izuzima se celijakija
Sprovođenje dijeta	Crevna reapsorpcija etinil-estradiola može da bude poremećena kod osoba na vegetarijanskoj ishrani
Dužina upotrebe KOK	Kada se koriste nove vrste preparata krvarenje može da se toleriše tokom prva tri ciklusa

Doza hormona u sastavu KOK

Ako je isključeno sve što je prethodno navedeno, može se pokušati sa:

1. promenom vrste preparata
2. prelaskom na preparat sa višom dozom estrogena ili dominantnim estrogenim delovanjem
3. povećanjem doze progestagena ili promenom vrste progestagena u sastavu KOK

Izvor: Guillebaud J. Contraception today. 5th ed. London: Martin Dunitz; 2004

J. PREKID PRIMENE KOMBINOVANE ORALNE KONTRACPCIJE

Prva menstruacija po prestanku primene KOK se obično javlja sa kašnjenjem, posle šest do osam nedelja.

Pojava sekundarne amenoreje u trajanju od šest meseci uvek zahteva ispitivanje, jer nije uslovljena prestankom primene KOK.²⁵

Razlozi 0 trenutni prestanak korišćenja KOK su navedeni u tabeli 6.

Tabela 6. Kliničke manifestacije koje zahtevaju hitan prekid primene kombinovane oralne kontracepcije

• Neuobičajena ili jaka, dugotrajna glavobolja
• Pojava aure sa gubitkom dela ili celog vidnog polja na jednom ili oba oka
• Poremećaj govora
• Parestezije ili slabost jedne strane tela
• Intenzivna, nerazjašnjena nesvestica, akutna vrtoglavica ili ataksija
• Pojava fokalne epilepsije
• Bolan otok noge
• Bol u grudima, posebno ako je praćen pleuralnim nadražajem
• Gušenje i kašalj sa sukričavim ispljuvkom
• Jak bol u abdomenu
• Imobilizacija: ako je primena oralne kontracepcije u toku preporučuje se primena antikoagulantne terapije ako se planira hirurški zahvat primenu oralne kontracepcije treba prekinuti 4 nedelje ranije
• Akutna žutica
• Porast arterijskog krvnog pritiska preko 160/100 mmHg
• Izražena oспа po koži
• Pojava novog oboljenja koje umanjuje bezbednost korišćenja KOK (npr. sistemski lupus eritematozus, karcinom dojke)

Izvor: Guillebaud J. Contraception today. 5th edition. London: Martin Dunitz, 2004.

K. KAŠNJE S PRIMENOM KOMBINOVANE ORALNE KONTRACPCIJE

Trudnoća nastala tokom primene KOK je najčešće posledica neredovnog korišćenja ovog metoda kontracepcije. Preporuke SZO u slučaju neredovog korišćenja KOK su izložene u tabeli 7.⁵⁷

Tabela 7. Preporuke Svetske zdravstvene organizacije u vezi sa neredovnim korišćenjem KOK

A	Za inhibiciju ovulacije je dovoljno da se tablete uzimaju redovno 7 dana. ^{58,59,60}
A	Ovulacija neće nastupiti ako se izostavi do 7 tableta iz pakovanja. ^{58,59,60}
A	Ako je izostavljeno više od 7 tableta moguće je da nastupi ovulacija. ^{58,59,60}
A	Kada je zaboravljeno jedna ili više tableta ^{57,58,59,60} <ol style="list-style-type: none"> 1. Zaboravljena tableta treba što pre da se nadoknadi. 2. Naredna tableta se uzima u uobičajeno vreme. 3. S pakovanjem tableta treba nastaviti do kraja.
A	Kada se s početkom novog pakovanja tableta zakasnilo više od jednog dana ^{25,57} ili su zaboravljene dve ili više od prvih 7 tableta ^{25,57,58,59,60} <ol style="list-style-type: none"> 1. Seksualne odnose treba izbegavati ili koristiti dodatnu zaštitu narednih 7 dana. 2. U slučaju da se u tom periodu dogodio nezaštićeni seksualni odnos treba propisati postkoitalnu kontracepciju. 3. Sa redovnim uzimanjem KOK se nastavlja posle 12 sati od upotrebe postkoitalne kontracepcije.
A	Zaboravljene 2-4 tablete od poslednjih 7 tableta u pakovanju ^{25,57,58,59,60} <ol style="list-style-type: none"> 1. Sa uzimanjem tableta treba završiti do kraja pakovanja. 2. Novo pakovanje tableta se nastavlja bez pauze od 7 dana.
B	Povraćanje koje je nastupilo tokom prva 2 sata od uzimanja tablete ^{57,60} <ol style="list-style-type: none"> 1. Uzeti novu tabletu.

B**Uporno povraćanje ili dijareja koji traju preko 24 sata**^{57,60}

1. Nastaviti sa uzimanjem tableta.
2. Ako se povraćanje ili dijareja nastave, postupiti kao da su tablete zaboravljene.

I**L. TRUDNOĆA NASTALA TOKOM PRIMENE KOMBINOVANE ORALNE KONTRACPCIJE**

Ako tokom primene KOK dođe do trudnoće, rizik za nastanak poremećaja u razvoju ploda nije povećan.⁶¹

IV. Spisak preparata iz grupe kombinovane oralne kontracepcije koji postoje u Srbiji

1. LOGEST®	(0,020 mg etinil-estradiol + 0,075 mg gestoden)
2. MERCILON®	(0,020 mg etinil-estradiol + 0,15 mg desogestrel)
3. YASMIN®	(0,030 mg etinil-estradiol + 3,0 mg drospirenon)
4. JEANINE®	(0,030 mg etinil-estradiol + 2,0 mg dienogest)
5. MICROGYNON®	(etinil-estradiol 0,030 mg + 0,15 mg levonorgestrel)
6. LEGRAVAN®	(etinil-estradiol 0,030 mg + 0,15 mg levonorgestrel)
7. CILEST®	(0,035 mg etinil-estradiol + 0,25 mg norgestimat)
8. DIANE 35®	(0,035 mg etinil-estradiol + 2,0 mg cyproteron-acetat)

Intrauterina kontracepcija

I. Definicija

Metod kontracepcije koji se zasniva na postavljanju malog savitljivog umetka od plastične mase u šupljinu materice. Umetak može da sadrži namotaje metala, najčešće bakra ili cilindar s progesteronom. Za umetak je vezan konac koji, kada se materični umetak postavi u matericu, iz kanala grlića materice prominira u vaginu. Konac omogućava da se povlačenjem za njega materični umetak odstrani iz materice.

II. Klasifikacija

A. INTRAUTERINI UMETAK S DODATKOM METALA (IUU)

B. INTRAUTERINI UMETAK S LEVONORGESTRELOM (IUS)

III. Uputstvo za propisivanje intrauterine kontracepcije

Intrauterina kontracepcija je efikasan i prikladan metod kontracepcije za veliki broj žena. Pri razmatranju bezbednosti primene intrauterine kontracepcije značajni činioci su starost, paritet i model seksualnog ponašanja potencijalne korisnice. Važno je i da se otvori pitanje budućih reproduktivnih namera žene, odnosno para, kao i mogućnosti korišćenja drugih metoda kontracepcije.

Intrauterini umetak s dodatkom bakra mogu da koriste mnoge kategorije žena s ograničenjem za primenu kombinovane oralne kontracepcije (npr. žene koje doje, koriste antikoagulativne lekove, imaju dijabetes melitus, benignu ili malignu neoplazmu dojke, hipertenziju ili su doživele cerebrovaskularni insult).

A. KATEGORIJE ŽENA KOJIMA SE POSEBNO PREPORUČUJE PRIMENA INTRAUTERINOG UMETKA

D	1. Žene koje su rađale (IUU + IUS) ^{3,62}	I
D	2. Žene koje su dostigle telesnu i psihosocijalnu zrelost (IUU + IUS) ^{3,25,63}	I
D	3. Žene koje su u dužoj, monogamnoj vezi (IUU + IUS)	I

B. MEDICINSKE INDIKACIJE ZA PRIMENU INTRAUTERINOG UMETKA S LEVONORGESTRELOM

Intrauterini umetak s levonorgestrelom ima brojne prednosti koje mogu da poboljšaju zdravlje i kvalitet života velikog broja žena.

A	<p>1. Poremećaji ritma i intenziteta materičnih krvarenja (hipermenoreja, menoragija, disfunkcijska krvarenja)⁶³⁻⁶⁸</p> <p>Korišćenje IUS smanjuje intenzitet materičnih krvarenja. U istraživanjima je dokazano da je IUS delotvorna u lečenju učestalih, obilnih i iregularnih materičnih krvarenja. Redukcija gubitka krvi tokom primene IUS je statistički značajno veća nego pri upotrebi inhibitora sinteze prostaglandina ili traneksamične kiseline, a jednaka onoj koja se postiže primenom progestagena ili transcervikalnom resekcijom endometrijuma. Kod žena s obilnim materičnim krvarenjima IUS može da bude delotvorna zamena za histerektomiju.</p>	I
A	2. Prevenција i lečenje anemije uslovljene obilnim materičnim krvarenjima^{65,67}	I
B	3. Ublažavanje dismenoreje i sindroma premenstruacione napetosti^{68,69}	Ila

A	<p>4. Kao sastavni deo nadoknade polnih hormona u peri- i postmenopauzi⁶⁹⁻⁷¹</p> <p>Nadoknada polnih hormona u peri- i postmenopauzi koja se ostvaruje kombinacijom transdermalne primene estrogena i postavljanjem IUS je veoma efikasna u ublažavanju klimakteričnih tegoba. IUS delotvorno prevenira proliferaciju endometrijuma i redukuje obim materičnog krvarenja.</p>	I
B	<p>5. Lečenje endometrioze i adenomioze^{72,73}</p>	IIa
A	<p>6. Zaštita uterusa kod pacijentkinja koje dobijaju tamoksifen u lečenju karcinoma dojke^{69,74}</p> <p>Zbog delovanja na estrogenske receptore u endometrijumu primena tamoksifena može da bude praćena stvaranjem polipa, hiperplazije i karcinoma endometrijuma uterusa, kao i razvojem fibromioma. Postavljanjem IUS mogu da se preveniraju štetni efekti tamoksifena na uterus.</p>	I

C. KRITERIJUM ZA IZBOR INTRAUTERINOG UMETKA

Preporučuje se primena intrauterinog umetka sa dodatkom bakra ili s levonorgestrelom. Korišćenje intrauterinog umetka s levonorgestrelom odlikuje viša kontraceptivna efikasnost, smanjivanje intenziteta materičnog krvarenja i niži rizik za nastanak zapaljenja unutrašnjih polnih organa u poređenju sa primenom intrauterinog umetka s dodatkom bakra. Tokom prvih 3-6 meseci primene umetka s levonorgestrelom moguća je pojava iregularnih materičnih krvarenja. Pored lokalnog delovanja, levonorgestrel iz IUS kod malog broja žena može da ispolji i blage i prolazne sistemske efekte (glavobolje, depresija, porast telesne težine, oticanje, bolna osetljivost dojki, pojava akni i seboreje).^{66,67}

D. PROCENA BEZBEDNOSTI PRIMENE INTRAUTERINOG UMETKA

Preduslov da intrauterini umetak bude bezbedan za zdravlje korisnice je uzimanje anamneze u cilju isključivanja kontraindikacija i procene rizika za prisustvo ili razvoj seksualno prenosivih infekcija.

Definisanje kategorija žena za korišćenje intrauterine kontracepcije zasnovano je na dokazima i u skladu je sa preporukama SZO.²

E. KATEGORIJE ŽENA KOJE MOGU DA KORISTE INTRAUTERINI UMETAK

Stanja i oboljenja bez ograničenja za primenu IUU i IUS (rizik pripada kategoriji 1 prema kriterijumima SZO)

B	1. Žene starije od 20 godina^{75,76}	
A	2. Žene koje su radale^{66,77}	
A	3. Posle navršenih 4 nedelje od porođaja⁷⁸	
A	4. Posle pobačaja u prvom trimestru^{79,80}	
A	5. Posle ektopičnog graviditeta^{75,76,77} Apsolutni rizik za nastanak ektopičnog graviditeta je zbog visoke efikasnosti intrauterine kontracepcije veoma mali. Ako, međutim, trudnoća nastane, relativno je velika verovatnoća da bude ektopična.	
D	6. Prethodno izvršen operativni zahvat na unutrašnjim polnim organima, uključujući i Carski rez^{2,3,62}	
A	7. Pušenje, bez obzira na životno doba žene i broj cigareta^{66,77}	
A	8. Gojaznost (indeks telesne mase $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)^{66,77}	
D	9. Hipertenzija — Vrednost sistolnog arterijskog krvnog pritiska $\leq 159 \text{ mmHg}$ ili dijastolnog $\leq 99 \text{ mmHg}$^{2,3,62}	
D	10. Duboka venska tromboza/plućna embolija	
D	10.1. Postojanje duboke venske tromboze/plućne embolije kod roditelja, braće, sestara^{2,3,62}	
D	10.2. Obiman hirurški zahvat bez duže imobilizacije^{2,3,62}	
D	10.3. Mali hirurški zahvat^{2,3,62}	
D	11. Tromboza površnih vena (varikoziteti, tromboflebitis površnih vena)^{2,3,62}	
D	12. Nekomplikovano oboljenje srčanih zalistaka^{2,3,62}	
D	13. Glavobolje nemigrenskog tipa^{2,3,62}	
D	14. Benigni tumori ovarijuma^{2,3,62}	
D	15. Cervikalna ektopija^{2,3,62}	

B	16. Zapaljenje unutrašnjih polnih organa u prošlosti posle koga je nastupila trudnoća ^{75,76,81}
D	17. Oboljenja štitaste žlezde (struma, hipotireoza, hipertireoza) ^{2,3,62,66}
C	18. Korišćenje lekova (rifampicina, antikonvulzivnih lekova, antibiotika) ⁸²

Stanja i oboljenja kod kojih prednosti korišćenja metoda premašuju pretpostavljene ili potvrđene rizike (rizik pripada kategoriji 2 prema kriterijumima SZO)

B	1. Žene mlađe od 20 godina (IUU + IUS) ^{75,76} .
B	2. Nulipare (IUU + IUS) ^{75,76}
A	3. Posle pobačaja u drugom trimestru (IUU + IUS) ^{79,80}
D	4. Postojanje multiplih faktora rizika za arterijsko kardiovaskularno oboljenje (starije životno doba, pušenje, dijabetes melitus, hipertenzija) (IUS) ^{2,3,62}
	5. Hipertenzija (IUS)
D	5.1. Vrednost sistolnog arterijskog krvnog pritiska ≥ 160 mmHg ili dijastolnog ≥ 100 mmHg ^{2,3,62}
D	5.2. Hipertenzija sa vaskularnim oboljenjem ^{2,3,62}
	6. Duboka venska tromboza/plućna embolija (IUS)
D	6.1. Duboka venska tromboza/plućna embolija u prošlosti ^{2,3,62}
D	6.2. Obiman hirurški zahvat koji zahteva dužu imobilizaciju ^{2,3,62}
D	7. Urođena trombofilija (uslovljena mutacijom Leidenovog faktora V ili protrombina, ili deficitom proteina S, proteina C ili antitrombina) ili stečena trombofilija (kod bolesti praćenih stvaranjem antifosfolipidnih antitela — oboljenja vezivnog tkiva, najčešće sistemski lupus eritematodes) (IUS) ^{2,3,62} Ne preporučuje se izvođenje skrininga na trombofiliju kod budućih korisnika IUS.
D	8. Ishemijsko oboljenje srca (IUS) ^{2,3,62}
D	9. Hiperlipidemija (IUS) ^{2,3,62} Ne preporučuje se sprovođenje skrininga na hiperlipidemiju jer je njegova cena visoka, a poremećaj je relativno redak.

D	10. Cerebrovaskularni insult (IUS)^{2,3,62}
D	11. Oboljenje srčanih zalistaka (komplikovano plućnom hipertenzijom, rizikom za fibrilaciju atrijuma, preležanim subakutnim bakterijskim endokarditisom) (IUU + IUS)^{2,3,62}
	12. Migrena
D	12.1 Migrena bez aure u svim dobnim grupama (IUS)^{2,3,62}
D	12.2 Migrena sa aurom u svim dobnim grupama (IUS)^{2,3,62}
D	13. Obilna i produžena regularna i iregularna materična krvarenja (IUU)^{2,3,62} Materična krvarenja kod velikog broja korisnica IUU postaju obilnija, što može da rezultuje razvojem anemije.
D	14. Endometrioza (IUU)^{2,3,62} Korišćenje IUU može da pogorša dismenoreju koja je uslovljena endometriozom.
D	15. Izražena dismenoreja (IUU)^{2,3,62} Dismenoreja može da se pojača tokom korišćenja IUU.
D	16. Cervikalna intraepitelijalna neoplazija (CIN) (IUS)^{2,3,62}
D	17. Anomalije reproduktivnog sistema koje ne deformišu kavum uterusa (IUU + IUS)^{2,3,62}
B	18. Zapaljenje unutrašnjih polnih organa u prošlosti posle koga nije nastupala trudnoća (IUU + IUS)^{75,76,83}
B	19. Postojanje seksualno prenosive infekcije (isključuje hlamidijsku infekciju, gonoreju, infekcija HIV, hepatitis) (IUU + IUS)⁸³
B	20. Vaginitis (uključujući trihomonijazu i bakterijsku vaginozu) (IUU + IUS)⁸³
B	21. Visok rizik za nastanak infekcije HIV (IUU + IUS)^{75,83}
A	22. Dijabetes melitus (IUS)^{55,56,82}

D	23. Simptomska i asimptomska oboljenja žučne kese (IUS)^{2,3,62}
D	24. Ciroza jetre blagog stepena (IUS)^{2,3,62}
D	25. Anemija (talasemija, anemija srpastih ćelija, sideropenijska anemija) (IUU)^{2,3,62}
B	26. Antiretrovirusna terapija (IUU + IUS)⁸⁴ Ne postoji direktna interakcija između antiretrovirusne terapije i korišćenja intrauterinog umetka. Relativnu kontraindikaciju predstavlja oboljenje AIDS.

F. KATEGORIJE ŽENA SA OGRANIČENJEM ZA KORIŠĆENJE INTRAUTERINOG UMETKA

Relativne kontraindikacije (rizik pripada kategoriji 3 prema kriterijumima SZO)

A	1. Neposredna insercija u prvih 48 sati posle porođaja (IUS)⁷⁸	
A	2. Odložena insercija od navršenih 48 sati do navršene 4 nedelje posle porođaja (IUU + IUS)⁷⁸ Učestalost ekspanzija IUU i IUS je viša posle neposredne i odložene insercije, u poređenju sa insercijom umetka posle 4 nedelje od porođaja.	
A	3. Duboka venska tromboza/plućna embolija (IUS) 3.1. Žene koje trenutno imaju duboku vensku trombozu/plućnu emboliju^{45,52,77}	
A	4. Ishemijska bolest srca koja se razvila tokom korišćenja IUS⁷⁷	
B	5. Migrena koja je nastala tokom korišćenja IUS^{24,30,50,54}	
B	6. Benigna gestacijska trofoblastna bolest (IUU + IUS)³³	
D	7. Karcinom dojke kada je od završetka lečenja proteklo 5 i više godina (IUS)^{2,3,62}	
D	8. Karcinom ovarijuma (IUU + IUS)^{2,3,62}	
B	9. Povećan rizik za nastanak seksualno prenosivih infekcija (IUU + IUS)⁸³	
B	10. Žene obolele od AIDS-a (IUU + IUS)⁸³	
D	11. Akutni virusni hepatitis (IUS)^{2,3,62} Insercija IUS posle akutnog virusnog hepatitisa je bezbedna posle tri meseca od normalizacije jetrinih funkcija.	I
D	12. Dekompenzovana ciroza jetre (IUS)^{2,3,62}	
D	13. Benigni i maligni tumori jetre (IUS)^{2,3,62}	

Apsolutne kontraindikacije (rizik pripada kategoriji 4 prema kriterijumima SZO)

D	1. Puerperalna sepsa (IUU + IUS)^{2,3,62}	
A	2. Neposredno posle septičkog pobačaja (IUU + IUS)^{79,80,85}	
D	3. Nerazjašnjeno genitalno krvarenje (IUU + IUS)^{2,3,62}	
B	4. Maligna trofoblastna bolest (IUU + IUS)³³	
D	5. Karcinom cerviksa uterusa (IUU + IUS)^{2,3,62}	
B	6. Karcinom dojke (IUS)³⁴⁻³⁶	
D	7. Karcinom endometrija (IUU + IUS)^{2,3,62}	
D	8. Fibroidi uterusa koji deformišu kavum (IUU + IUS)^{2,3,62}	
D	9. Anomalije uterusa koje deformišu kavum (IUU + IUS)^{2,3,62}	
A	10. Akutno zapaljenje unutrašnjih polnih organa (IUU + IUS)^{77,81,86} Postavljanje intrauterinog umetka treba odložiti do izlečenja zapaljenskog procesa.	I
A	11. Akutni purulentni cervicitis, hlamidijski cervicitis, gonoreja (IUU + IUS)^{77,81,86}	
D	12. Tuberkuloza organa u maloj karlici (IUU + IUS)^{2,3,62}	

G. POSTUPAK PRE POSTAVLJANJA INTRAUTERINOG UMETKA

1. Anamneza:

D	1. Da bi se procenilo stanje reproduktivnog zdravlja potrebno je da se evidentiraju: - značajni događaji u reproduktivnoj istoriji žene (namerni i spontani pobačaji, porođaji, ektopični graviditet, gestacijska trofoblastna bolest) ^{2,3,25,57,62} - karakteristike menstruacionih ciklusa i materičnih krvarenja ⁶³⁻⁶⁸ - prethodna ginekološka oboljenja. ^{72,73,75,76,85,86}	I
D	2. Neophodno je da se proceni rizik za postojanje ili nastanak seksualno prenosivih infekcija. ^{25,57,62,83}	I
D	3. Ako se postavlja intrauterini umetak s levonorgestrelom potrebno je da se: - ispita prisustvo faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih oboljenja ^{2,3,62} - proceni opšte zdravstveno stanje i isključi postojanje oboljenja koja mogu da predstavljaju ograničenje za primenu IUS (karcinom dojke, oboljenja jetre, hipertenzija). ^{2,3,57,62}	I

2. Klinički pregled:

D	1. Ginekološki pregled u cilju isključivanja zapaljenja unutrašnjih polnih organa. ^{2,3,57}	I
D	2. Sistematski pregled u cilju isključivanja premalignih i malignih promena reproduktivnog sistema (sistematski pregled). ^{3,33,57}	I
D	3. Isključiti prisustvo uzročnika koji izazivaju infekciju vagine (trihomonijazu, bakterijsku vaginozu) i cerviksa uterusa (hlamidijsku infekciju, gonoreju) ^{3,33,57}	I
D	Ako ne postoji mogućnost adekvatne dijagnostike, savetuje se profilaktička jednokratna primena antibiotika azitromicina u dozi od 1,0 g i metronidazola u dozi od 2,0 g. ⁸⁷	I
D	4. Ako se postavlja intrauterini umetak s levonorgestrelom izmeriti arterijski krvni pritisak.	I

3. Vreme postavljanja intrauterinog umetka

Preporuke za vreme postavljanja intrauterinog uloška su navedene u tabeli 8: Tabela 8. Vreme postavljanja intrauterinog umetka		
Vreme postavljanja intrauterinog umetka	Intrauterini umetak s bakrom	Intrauterini umetak s levonorgestrelom
1. Menstruacija	• Prvih 12 dana	• Prvih 7 dana
2. Posle porođaja, ako žena doji i ako ne doji	• Prvih 48 sati • Posle navršene 4 nedelje ako je u amenoreji (prethodno isključiti trudnoću) • Ako su menstruacije uspostavljene, tokom prve naredne menstruacije	• Posle navršene 4 nedelje ako je u amenoreji (prethodno isključiti trudnoću) • Ako su menstruacije uspostavljene, tokom prve naredne menstruacije
3. Posle pobačaja u prvom i drugom trimestru	• Odmah	• Odmah
4. Prelazak s drugog metoda kontracepcije	• Odmah	• Odmah
5. Poskoitalno	• U prvih 5 dana od nezaštićenog odnosa	• Ne
Izvor: World Health Organization. Selected practice recommendations for contraceptive use. 2 nd ed. Geneva: WHO; 2005.		
Profilaktička primena antibiotika posle insercije intrauterinog umetka s bakrom se ne preporučuje.⁸⁸		I
Profilaktička primena antibiotika posle insercije intrauterinog umetka s levonorgestrelom, na osnovu iskustava dobijenih s intrauterinim umetkom s bakrom, se ne preporučuje.⁵⁷		IIa
Potrebno je ženi savetovati da na vreme prepozna simptome zapaljenja unutrašnjih polnih organa, naročito da prati njihovu eventualnu pojavu tokom prvog meseca.⁸⁸		I

H. KONTROLNI PREGLEDI KORISNICA INTRAUTERINE KONTRACEPCIJE

Prva kontrola: posle 6 nedelja.^{25,57,62}

Naredne kontrole: Prema važećim preporukama (ginekološki pregled u cilju isključivanja premalignih i malignih promena reproduktivnog sistema (sistematski pregled)).^{2,3,25,57,62}

Dužina korišćenja intrauterinog umetka: prema standardima propisanim za određeni tip umetka

Zamena intrauterinog umetka: Posle uobičajene pripreme za vaginalne intervencije izvrši se ekstirpacija umetka povlačenjem za konac i u istom aktu s postavi novi umetak

I

IIa

I

I

I. KLINIČKI PROBLEMI TOKOM KORIŠĆENJA INTRAUTERINOG UMETKA**1. Krvarenje****1.1. Intrauterini umetak s bakrom****1.1.1. Oskudno krvarenje⁵⁷**

- česta pojava tokom prvih 3-6 meseci
- primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova za vreme krvarenja
- isključiti, odnosno lečiti organske uzroke krvarenja (parcijalna ekspulzija IUU, cervicitis, zapaljenje unutrašnjih polnih organa i dr.)
- ako krvarenje i dalje perzistira savetuje se ekstrakcija IUU i izbor drugog metoda kontracepcije

1.1.2. Menstruacije koje su obilnije ili produžene⁵⁷

- česta pojava tokom prvih 3-6 meseci
- primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova za vreme krvarenja
- primena traneksamične kiseline
- zabrana upotrebe aspirina
- isključiti, odnosno lečiti organske uzroke krvarenja (parcijalna ekspulzija IUU, cervicitis, zapaljenje unutrašnjih polnih organa i dr.)

I

I

- ako krvarenje i dalje perzistira, posebno ako je rezultovalo razvojem anemije, savetuje se ekstrakcija IUU i izbor drugog metoda kontracepcije

1.2. Intrauterini umetak s levonorgestrelom**1.2.1. Amenoreja⁵⁷**

- ne zahteva lečenje
- ako je amenoreja ženi neprihvatljiva, savetuje se ekstrakcija IUS i izbor drugog metoda kontracepcije

1.2.2. Oskudno krvarenje⁵⁷

- česta pojava tokom korišćenja IUS
- isključiti, odnosno lečiti organske uzroke krvarenja (parcijalna ekspulzija IUU, cervicitis, zapaljenje unutrašnjih polnih organa i dr.)
- ako je krvarenje ženi neprihvatljivo, savetuje se ekstrakcija IUU i izbor drugog metoda

1.2.3. Menstruacije koje su obilnije ili produžene⁵⁷

- može da se pojavi tokom prvih 3-6 meseci, obično vremenom postaje oskudnije
- isključiti, odnosno lečiti organske uzroke krvarenja (parcijalna ekspulzija IUU, cervicitis, zapaljenje unutrašnjih polnih organa i dr.)
- ako krvarenje i dalje perzistira, posebno ako je rezultovalo razvojem anemije, savetuje se ekstrakcija IUU i izbor drugog metoda kontracepcije

2. Zapaljenje unutrašnjih polnih organa**2.1. Intrauterini umetak s bakrom⁵⁷**

- lečiti odgovarajućim antibioticima
- nema potrebe da se IUU ekstrahuje ako je žena zadovoljna tim metodom kontracepcije
- ako žena želi da se IUU ekstrahuje, to treba uraditi tek kada je već započeto sa antibiotskim lečenjem
- antibiotsko lečenje je potrebno dok se ne saniraju klinički i laboratorijski znaci infekcije
- ako zapaljenje unutrašnjih polnih organa i pored preduzetog antibiotskog lečenja perzistira, potrebno je da se IUU ekstrahuje, bolesnica hospitalizuje i nastavi s antibiotskim lečenjem



- neophodno je ispitati prisustvo seksualno prenosivih infekcija i sprovesti savetovanje u vezi sa upotrebom kondoma

2.2. Intrauterini umetak s levonorgestrelom⁵⁷

- lečiti odgovarajućim antibioticima
- nema potrebe da se IUS ekstrahuje ako je žena zadovoljna tim metodom kontracepcije
- ako žena želi da se IUS ekstrahuje, to treba uraditi tek kada je već započeto sa antibiotskim lečenjem
- antibiotsko lečenje je potrebno dok se ne saniraju klinički i laboratorijski znaci infekcije
- I ako zapaljenje unutrašnjih polnih organa i pored preduzetog antibiotskog lečenja perzistira, potrebno je da se IUS ekstrahuje, bolesnica hospitalizuje i nastavi s antibiotskim lečenjem
- neophodno je ispitati prisustvo seksualno prenosivih infekcija i sprovesti savetovanje u vezi sa upotrebom kondoma



3. Trudnoća

3.1. Intrauterini umetak s bakrom⁵⁷

- potrebno je da se isključi ektopična lokalizacija trudnoće
- ako žena ne želi da zadrži trudnoću, treba joj obezbediti izvršenje namernog pobačaja
- ako žena želi da zadrži trudnoću, uklanjanje IUU treba obaviti povlačenjem za konac — to smanjuje rizik od komplikacija toka trudnoće, posebno od septičkog pobačaja i prevremenog porođaja
- ženi treba predočiti da treba odmah da se obrati lekaru ako se tokom trudnoće pojave bolovi, krvarenje, neuobičajena vaginalna sekrecija ili povišena temperatura.
- ako konac IUU nije vidljiv u cervikalnom kanalu, treba ultrasonografski proveriti prisustvo intrauterinog umetka u uterusu - ako je IUU u uterusu, potrebno je da se ženi predoči da treba odmah da se obrati lekaru ako se tokom trudnoće pojave bolovi, krvarenje, neuobičajena vaginalna sekrecija ili povišena temperatura

3.2. Intrauterini umetak s levonorgestrelom⁵⁷

- potrebno je da se isključi ektopična lokalizacija trudnoće

- ako žena ne želi da zadrži trudnoću, treba joj obezbediti izvršenje namernog pobačaja
- ako žena želi da zadrži trudnoću, uklanjanje IUS treba obaviti povlačenjem za konac — to smanjuje rizik od komplikacija toka trudnoće, posebno od septičkog pobačaja i prevremenog porođaja
- ženi treba predočiti da treba odmah da se obrati lekaru ako se tokom trudnoće pojave bolovi, krvarenje, neuobičajena vaginalna sekrecija ili povišena temperatura.
- ako konac IUS nije vidljiv u cervikalnom kanalu, treba ultrasonografski proveriti prisustvo umetka u uterusu - ako je IUS u uterusu, potrebno je da se ženi predoči da treba odmah da se obrati lekaru ako se tokom trudnoće pojave bolovi, krvarenje, neuobičajena vaginalna sekrecija ili povišena temperatura

Ila

Spisak preparata iz grupe IUU i IUS koji postoje u Srbiji

Intrauterini sisitem s levonorgestrelom (20µg/dan levonorgestrel) MIRENA®

LITERATURA:

1. Rašević M. Ka razumevanju abortusa u Srbiji. Beograd: Centar za demografska istraživanja, Institut društvenih nauka; 1993.
2. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
3. Hatcher RA, Rinehart W, Blackburn R, Geller JS, Shelton JD. The essentials of contraceptive technology. Baltimore: The Johns Hopkins University School of Public Health, Population Information Program; 2005.
4. Wolner-Hanssen P. Oral contraceptive use modifies the manifestation of pelvic inflammatory disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93:619-24.
5. Nightingale AL et al. The effects of age, body mass index, smoking, and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 2000; 5:265-74.
6. Baeten JM, Nyange PM, Richardson BA, Lavreys L, Chohan B, et al. Hormonal contraception and risk of sexually transmitted disease acquisition: results from a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:380-5.
7. Wang CC, Reilly M, Kreiss JK. Risk of HIV infection in oral contraceptive pill users: a meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21:428-33.
8. Henzl MR, Polan ML. Avoiding menstruation: a review of health and lifestyle issues. *J Reprod Med* 2004; 49:162-74.
9. Kwicien M, Edelman, Nichols MD, Jensen JT. Bleeding patterns and patient acceptability of standard or continuous dosing regimens of a low-dose oral contraceptive: A randomised trial. *Contraception* 2003; 67:9-13.
10. Miller L, Nottter KM. Menstrual reduction with extended use of combination oral contraceptive pills: randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001; 98:771-8.
11. Bancroft J, Rennie D. The impact of oral contraceptives on the experience of perimenstrual mood, clumsiness, food craving and other symptoms. *J Psychosom Res* 1993; 37:195-202.
12. Parsey KS, Pong A. An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen. *Contraception* 2000; 61:105-11.
13. Borenstein J, Yu HT, Wade S, Chiou CF, Rapkin A. Effects of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and drospirenone on premenstrual symptomatology and health-related quality of life. *J Reprod Med* 2003; 48(2):79-85.
14. Wiebe RH, Morris CV. Effect of an oral contraceptive on adrenal and ovarian androgenic steroids. *Obstet Gynecol* 1984; 63:12-4.
15. Ruchhoff EA, Elkind-Hirsch KE, Malinak R. Pituitary function is altered during the same cycle in women with polycystic ovary syndrome treated with continuous or cycle oral contraceptives or a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1996; 66:54-60.
16. Carr BR, Breslau NA, Givens C, Byrd W, Barnett-Hamm C, Marshburn PB. Oral contraceptive pills, gonadotropin-releasing hormone agonists, or use in combination for treatment of hirsutism: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1169-78.
17. Chan WY, Dawood MY, Fuchs F. Prostaglandins in primary dysmenorrhea. Comparison of prophylactic and non-prophylactic treatment with ibuprofen and use of oral contraceptives. *Am J Med* 1981; 70:535-41.
18. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotropin releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1993; 60:75-9.
19. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 2003; 80:560-3.
20. Dayal M, Barnhart KT. Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of the oral contraceptive pill. *Sem Reprod Med* 2001; 19(4):295-303.
21. Kaunitz AM. Oral contraceptive health benefits: perception versus reality. *Contraception* 1999; 59:29S-33S.
22. Lanes SF, Birmann B, Walker AM, Singer S. Oral contraceptive type and functional ovarian cysts. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:956-61.
23. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dørum A, Neuhausen S, et al. Ovarian contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339:424-8.
24. Ory HW. Cardiovascular safety of oral contraceptives. *Contraception* 1998; 58:9S-13S.

25. Guillebaud J. Contraception today. London: Martin Dunitz, 2004.
26. IPPF Medical Advisory Panel. IMAP statement on hormonal methods of contraception. *IPPF Medical Bulletin* 2002; 36(5):1-8.
27. World Health Organization. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1995; 346:1575-82.
28. World Health Organization. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1996; 348:505-10.
29. World Health Organization. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1997; 349:1202-9.
30. Donaghy M, Chang CL, Poulter N. Duration, frequency, recency, and type of migraine and the risk of ischaemic stroke in women of childbearing age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:747-50.
31. MacGregor EA, Guillebaud J. Combined oral contraceptives, migraine and ischaemic stroke. Clinical and Scientific Committee of the Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care and the Family Planning Association. *Br J Family Planning* 1998; 24:55-60.
32. Szoka PR, Edgren RA. Drug interactions with oral contraceptives: compilation and analysis of an adverse experience report database. *Fertil Steril* 1988; 49 (%):31S-38S.
33. Ho Yuen B, Burch P. Relationship of oral contraceptives and the intrauterine contraceptive devices to the regression of concentrations of the beta subunit of human chorionic gonadotropin and invasive complications after molar pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1983; 145:214-7.
34. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996; 347:1713-27.
35. Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE for the Nurses' Health Study Research Group. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:365-71.
36. Grabick DM, Hartmann LC, Cerhan JR, Vierkant RA, Therneau TM, et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *JAMA* 2000; 284:1791-8.
37. Narod SA, Dubé MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1773-9.
38. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. *JAMA* 1987; 257:796-800.
39. Walker GR, Schlesselman JJ, Ness RB. Family history of cancer, oral contraceptive use and ovarian cancer risk. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:8-14.
40. Bontis J, Vavilis D, Panidis D, Theodoridis T, Konstantinidis T, et al. Detection of Chlamydia trachomatis in asymptomatic women: relationship to history, contraception, and cervicitis. *Adv Contracept* 1994; 10:309-15.
41. World Health Organization (WHO) Task Force on Oral Contraceptives. Effects of hormonal contraceptives on breast milk composition and infant growth. *Stud Fam Plann* 1988;19(6):361-9
42. Holt VL, Cushing-Haugen KL, Daling JR. Body weight and risk of oral contraceptive failure. *Obstet Gynecol* 2002; 99:820-7.
43. Knopp RH, LaRosa JC, Burkman RT. Contraception and dyslipidemia. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1994-2005.
44. Smith JS, Green J, de Gonzales AB, Appleby P, Peto J, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003; 361:1159-67.
45. De Bruijn SF, Koopman JS, Vandenbroucke JP. Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users and in (correction of who are) carriers of hereditary prothrombotic conditions. The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. *BMJ* 1998; 316:589-92.
46. Lubianca JN, Faccin CS, Fuchs FD. Oral contraceptives: a risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women. *Contraception* 2003; 67:19-24.
47. Khader YS, Rice J, John L, Abueita O. Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Contraception* 2003; 68:11-7.

48. Kemmeren JM, Tannis BC, Van den Bosch M, Bollen E, Helmerhorst FM, et al. Risk of arterial thrombosis in relation to oral contraceptives (RATIO) study: oral contraceptives and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33:1202-8.
49. Lidegaard Ø, Kreiner S. Contraceptives and cerebral thrombosis: a five-year national case-control study. *Contraception* 2002; 65:197-205.
50. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ* 1999; 318:13-8.
51. Tanis BC, Van den Bosch M, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 345:1787-93.
52. Legnani C, Palareti G, Guazzaloca G, Cosmi B, Lunghi B, et al. Venous thromboembolism in young women. Role of thrombophilic mutations and oral contraceptive use. *Eur Heart J* 2002; 23:984-90.
53. Martinelli i, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, et al. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998; 338:1793-7.
54. Schwartz SM, Pettiti DB, Siscovick DS, Longstreth WT, Sidney S, et al. Stroke and use of low-dose oral contraceptives in young women: a pooled analysis of two US studies. *Stroke* 1998; 29:2277-84.
55. Steel JM, Duncan LJP. Serious complications of oral contraception in insulin-dependent diabetics. *Contraception* 1978; 17:291-5.
56. Hampson JP, Harvey JN. A systematic review of drug induced ocular reactions in diabetes. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:144-9.
57. World Health Organization. Selected practice recommendations for contraceptive use. 2nd ed. Geneva: WHO; 2005.
58. Hamilton CJ, Hoogland HJ. Longitudinal ultrasonographic study of the ovarian suppressive activity of a low-dose triphasic oral contraceptive during correct and incorrect pill intake. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1159-62.
59. Killick SR. Ovarian follicles during oral contraceptive cycles: their potential for ovulation. *Fertil Steril* 1989; 52:580-2.
60. Elomaa K, Ranta S, Tuominen J, Lähteenmäki P. Charcoal treatment and risk of escape ovulation in oral contraceptive users. *Hum Reprod* 2001; 16:76-81.
61. Pardthaisong T, Gray RH, McDaniel EB, Chandacham A. Steroid contraceptive use and pregnancy outcome. *Teraology* 1988;38(1):51-8.
62. IPPF Medical Advisory Panel. IMAP statement on intrauterine devices. *IPPF Medical Bulletin* 2003; 37(2):1-4.
63. Stewart A, Cummins C, Gold L, Jordan R, Phillips W. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review. *Br J Obstet Gynecol* 2001; 108:74-86.
64. Tang GWK, Lo SST. Levonorgestrel intrauterine device in the treatment of menorrhagia in Chinese women: efficacy versus acceptability. *Contraception* 1995; 51:231-5.
65. Andersson JK, Rybo G. Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97:690-4.
66. Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M, Holma P, Pyöräläet T, al. Effective contraception with the levonorgestrel-releasing intrauterine device: 12-month report of a European multicenter study. *Contraception* 1987; 36:169-79.
67. French RS. Mirena D the levonorgestrel intrauterine system (20 µg/day). *Journal of Drug Evaluation* 2003; 1:43-69.
68. Barrington JW, Bowen-Simpkins P. The levonorgestrel intrauterine system in the management of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:614-6.
69. Silverberg SG, Haukkamaa M, Arko H, Nilsson CG, Luukkainen T. Endometrial morphology durin long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *International Journal of Gynecological Pathology* 1986; 5:235-41.
70. Andersson K, Mattsson L-Å, Rybo G, Stadberg E. Intrauterine release of levonorgestrel - a new way of adding progestogen in hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1992; 79:963-7.
71. Raudaskoski TH, Lahti EI, Kaupila AJ, Apaja/Sarkkinen MA, Laatikainen TH. Transdermal estrogen with a levonorgestrel-releasing intrauterine device for climacteric complaints: clinical and endometrial response. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:114-9.
72. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75:485-8.