

Hitna kontracepcija

Stošić, Ivona

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:983230>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivona Stošić

Hitna kontracepcija

Diplomski rad



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu; Zavodu za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju Klinike za ženske bolesti KBC-a Zagreb, pod vodstvom prof. dr. sc. Marine Šprem Goldštajn i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

Popis kratica

| | |
|---------|---|
| Cu-IUD | Intrauterini uložak s bakrom (engl. Cu-intrauterine device) |
| CYP3A4 | Citokrom P450 3A4 (engl. Cytochrome P450 3A4) |
| EMA | Europska agencija za lijekove (engl. European Medicines Agency) |
| EU | Europska Unija |
| FDA | Američka Agencija za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration) |
| HALMED | Agencija za lijekove i medicinske proizvode |
| HK | Hitna kontracepcija |
| IUD | Intrauterini uložak (engl. Intrauterine device) |
| LH | Luteinizirajući hormon |
| LNG | Levonorgestrel |
| LNG-HK | Oralni hitni kontraceptiv s levonorgestrelom |
| LNG-IUD | Intrauterini uložak s levonorgestrelom |
| PID | Zdjeljučna upalna bolest (engl. Pelvic Inflammatory Disease) |
| RH | Republika Hrvatska |
| SPRM | Selektivni modulator progesteronskih receptora(engl. Selective progesterone receptor modulator) |
| UPA | Ulipristal acetat |
| UPA-HK | Oralni hitni kontraceptiv s ulipristal acetatom |
| WHO | Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organisation) |

Sadržaj

| | |
|---|----|
| Sažetak | |
| Summary | |
| 1. Uvod..... | 1 |
| 2. Indikacije za primjenu hitne kontracepcije | 2 |
| 3. Oralna hitna kontracepcija..... | 2 |
| 3.1. Levonorgestrel (LNG) | 3 |
| 3.1.1. Mehanizam djelovanja..... | 4 |
| 3.1.2. Djelotvornost | 5 |
| 3.1.3. Sigurnost primjene i nuspojave | 6 |
| 3.1.4. Kontraindikacije i mjere opreza | 6 |
| 3.2. Ulipristal acetat (UPA) | 7 |
| 3.2.1. Mehanizam djelovanja..... | 7 |
| 3.2.2. Djelotvornost | 9 |
| 3.2.3. Sigurnost primjene i nuspojave | 10 |
| 3.2.4. Kontraindikacije i mjere opreza | 10 |
| 4. Intrauterini uložak s bakrom | 11 |
| 4.1. Mehanizam djelovanja..... | 11 |
| 4.2. Djelotvornost | 12 |
| 4.3. Sigurnost primjene i nuspojave | 12 |
| 4.4. Kontraindikacije i mjere opreza | 13 |
| 5. Hitna kontracepcija u Republici Hrvatskoj | 13 |
| 6. Zaključak | 15 |
| 7. Zahvale | 16 |

| | |
|---------------------|----|
| 8. Literatura | 17 |
| 9. Životopis | 22 |

Sažetak

Hitna kontracepcija

Ivona Stošić

Hitna kontracepcija je jedina metoda kontracepcije koja se može koristiti nakon nezaštićenog spolnog odnosa ili neuspjeha metode redovite kontracepcije. Trenutno dostupne metode hitne kontracepcije, oralna hitna kontracepcija i intrauterini uložak s bakrom, sigurne su metode te se dobro toleriraju. Najčešće korištena metoda hitne kontracepcije je primjena oralnih hitnih kontraceptiva, od kojih su dva režima odobrena u Republici Hrvatskoj: levonorgestrel i ulipristal acetat. Levonorgestrel se treba primijeniti unutar 72 sata od nezaštićenog spolnog odnosa, a ulipristal acetat unutar 120 sati od nezaštićenog odnosa, ali preporuka je primijeniti što prije nakon spolnog odnosa. Oba oralna kontraceptiva su dostupni u slobodnoj prodaji u ljekarnama i izdaju se bez recepta u Republici Hrvatskoj. Mehanizam djelovanja oralnih hitnih kontraceptiva je odgoda ovulacije te ne postoje dokazi da je oralna hitna kontracepcija abortivna, a u slučaju neuspjeha intervencije nema štetnih učinaka na plod ili ishod trudnoće. Oralna hitna kontracepcija se pokazala veoma učinkovitom metodom, ali najučinkovitija metoda hitne kontracepcije je insercija intrauterinog uloška s bakrom. Osim njegove visoke djelotvornosti, prednost intrauterinog uloška s bakrom je mogućnost ostavljanja intrauterinog uloška i kao metodu dugodjelujuće kontracepcije. Primjenom metoda hitne kontracepcije smanjuje se rizik za neželjenom trudnoćom na individualnoj razini, dok javnozdravstveni potencijal hitne kontracepcije još nije ostvaren. Postoje značajne praznine u znanju o hitnoj kontracepciji na razini zdravstvenih djelatnika i samih korisnika. Zablude o hitnoj kontracepciji među zdravstvenim djelatnicima i dalje predstavlja izazove za primjerenu upotrebu hitne kontracepcije. Kako bi se maksimizirao javnozdravstveni potencijal hitne kontracepcije, potrebna je sveobuhvatna edukacija zdravstvenih djelatnika i pacijenata.

Ključne riječi: hitna kontracepcija, neželjena trudnoća, levonorgestrel, ulipristal acetat, intrauterini uložak s bakrom

Summary

Emergency contraception

Ivona Stošić

Emergency contraception is the only method of contraception that can be used after unprotected sex or the failure of a regular contraceptive method. Currently available methods of emergency contraception, oral emergency contraception and intrauterine device with copper are safe methods and are well tolerated. The most commonly used method of emergency contraception is the use of oral emergency contraceptives, of which two regimens are approved in the Republic of Croatia: levonorgestrel and ulipristal acetate. Levonorgestrel should be used within 72 hours of unprotected sex and ulipristal acetate within 120 hours of unprotected sex, but it is recommended that it be used as soon as possible after sexual intercourse. Both oral contraceptives are available over-the-counter in pharmacies and are available without a prescription in the Republic of Croatia. The mechanism of action of oral emergency contraceptives is delayed ovulation, there is no evidence that oral emergency contraception is abortive, and in case of failure of the intervention, there are no adverse effects on the fetus or pregnancy outcome. Oral emergency contraception has proven to be a very effective method, but the most effective method of emergency contraception is the insertion of a copper intrauterine device. Apart from its high efficiency, the advantage of an intrauterine device with copper is the possibility of leaving the intrauterine device as a method of long-term contraception. The use of emergency contraception reduces the risk of unwanted pregnancies at the individual level, while the public health potential of emergency contraception has not yet been realized. There are significant gaps in knowledge at the level of healthcare professionals and users themselves. Misconceptions about emergency contraception among healthcare professionals continue to pose challenges for the appropriate use of emergency contraception. In order to maximize the public health potential of emergency contraception, comprehensive education of health professionals and patients is needed.

Key words: emergency contraception, unwanted pregnancy, levonorgestrel, ulipristal acetate, copper IUD

1. Uvod

Tijekom posljednjih 30 godina došlo je do pada stope neželjene trudnoće na globalnoj razini. Unatoč tom padu, otprilike polovica svih trudnoća je neželjena te je broj neželjenih trudnoća koje su završile pobačajem porastao. (1)

Korištenje metoda kontracepcije omogućuje ljudima da ispune željeni broj djece i odrede razmak između trudnoća. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) navodi da je osiguravanje pristupa poželjnim metodama kontracepcije ključno za osiguranje dobrobiti i autonomije žena, uz potporu zdravlju i razvoju zajednica. (2) Do danas, niti jedna metoda kontracepcije nije 100% pouzdana i mali broj ljudi koristi kontracepciju kako se preporuča svaki put kada imaju spolni odnos. (3) Hitna kontracepcija (HK) važna je strategija za smanjenje neželjene trudnoće, iako njezin javnozdravstveni potencijal još nije ostvaren. (4,5) HK može smanjiti rizik od neželjene trudnoće za čak 75%. U Sjedinjenim Američkim Državama procjenjuje se da HK pomaže spriječiti 1,7 milijuna neželjenih trudnoća i 800 000 pobačaja godišnje. (6,7) Međutim, treba istaknuti da HK nije jednako učinkovita kao redovite kontracepcijske metode. (8)

Po definiciji, kontracepcija obuhvaća sve metode koje mogu spriječiti trudnoću kako ih definira Svjetska zdravstvena organizacija (WHO). (9) HK je metoda kontracepcije koja se koristi u slučaju nezaštićenog spolnog odnosa ili neuspjeha redovite metode kontracepcije za sprječavanje neželjene trudnoće. (10) HK je jedina metoda koju žene mogu koristiti nakon spolnog odnosa. (8) Stoga, HK je korisna metoda i za sprječavanje trudnoće u slučajevima seksualnog napada. (3)

HK je dio popisa esencijalnih lijekova WHO-a za reproduktivno zdravlje i dostupna je u slobodnoj prodaji ili bez recepta u mnogim okruženjima. (11)

HK se može pružiti ili kao oralna hormonska metoda ili kao intrauterini uložak s bakrom (Cu-IUD). (10) S obzirom da je dostupno nekoliko intervencija za hitnu kontracepciju, informacije o komparativnoj učinkovitosti, sigurnosti i praktičnosti ovih metoda su ključne za pružatelje zdravstvenih usluga i ženama kojima navedene metode služe. (3)

2. Indikacije za primjenu hitne kontracepcije

HK indicirana je u situacijama kada kontracepcija nije korištena za vrijeme spolnog odnosa, kontracepcija je korištena pogrešno ili u slučaju zatajenja korištene metode tijekom spolnog odnosa. HK je posebno indicirana u slučajevima spolnog odnosa bez pristanka (silovanja), kada žena nije bila zaštićena učinkovitom metodom kontracepcije. (12)

Primjeri uobičajenih situacija u kojima bi žene koje koriste rutinsku kontracepciju mogle trebati HK: puknuće ili iskliznuće kondoma; uzastopno propuštene tri ili više tableta oralne hormonske kontracepcije; prošlo je više od 27 sati od prethodne pilule koja sadrži samo levonorgestrel; dijafragma ili cervikalna kapica su pomaknute, slomljene ili poderane; pogrešno izračunato razdoblje apstinencije. (13)

Zbog poteškoća u određivanju rizika od trudnoće u bilo kojoj određenoj situaciji i ozbiljnih posljedica neželjene trudnoće, žena koja ne želi zatrudnjeti trebala bi razmotriti korištenje HK nakon bilo koje epizode spolnog odnosa tijekom koje kontracepcijska zaštita nije bila razumno osigurana. (12)

3. Oralna hitna kontracepcija

Oralna hitna kontracepcija je metoda hitne kontracepcije koja se primjenjuje per os u što kraćem mogućem vremenskom periodu nakon nezaštićenog spolnog odnosa, odnosno kada već korištene metode kontracepcije zakažu, sa svrhom prevencije nastanka neželjene trudnoće. (14) Iako je prva oralna hitna kontracepcija nastala kombiniranjem oralnih hormonskih kontraceptiva (Yuzpe režim), oralnu hitnu kontracepciju ne smatramo metodom stalne kontracepcije te se ona koristi kao krajnja mjera prevencije neželjene trudnoće. (15,16)

Postoje četiri glavna režima oralne hitne kontracepcije. Prva široko primijenjena metoda oralne hitne kontracepcije je Yuzpe režim koju je razvio Albert Yuzpe 1974. godine. (16) Yuzpe metoda hitne postkoitalne kontracepcije obuhvaća primjenu oralnog hormonskog kontraceptiva koji sadrži estrogen i progesteron u dvije doze. Svaka doza mora sadržavati 100 µg etinil estradiola (E2) te 1 mg norgestrela. Prva doza se treba primijeniti unutar 72 sata od nezaštićenog spolnog odnosa, a druga doza se primjenjuje 12 sati nakon

uzimanja prve doze. (17) Dolaskom djelotvornijih i bolje podnošljivih metoda na tržište od Yuzpe režima (3), kombinirani hormonski režim Yuzpe trenutno nije plasiran na tržištu, ali se može sastaviti od mnogih široko dostupnih oralnih kontraceptivnih pilula. Ovaj režim može biti koristan u okruženjima gdje nijedan od namjenskih proizvoda nije dostupan. (12)

Ovaj rad se primarno fokusira na dva od četiri režima: Levonorgestrel (LNG) režim koji sadrži progestagenski hormon levonorgestrel te režim koji sadrži selektivni modulator progesteronskih receptora-Ulipristal acetat (UPA) režim. Oba režima se prodaju kao namjenski proizvodi, posebno pakirani i označeni za hitnu kontracepciju. Proizvodi u obliku tableta koji se temelje na LNG režimu plasirani su na tržištu gotovo 20 godina i trenutno su dostupni u većini zemalja svijeta. Najnovija generacija oralnih hormonskih kontraceptiva, UPA režim, prvi put je registriran u EU 2009. godine i u SAD-u 2010. UPA hitni kontraceptiv sada je dostupan u mnogim zemljama. (12) U Europskoj Uniji (EU) i Republici Hrvatskoj (RH) trenutačno su odobrena 2 oralna hitna kontraceptiva s načinom izdavanja bez recepta: oralni hitni kontraceptiv s levonorgestrelom (LNG) koji se primjenjuje u dozi od 1,5 mg (tvorničkog imena Escapelle®) i oralni hitni kontraceptiv s ulipristal acetatom (UPA), koji se primjenjuje u dozi od 30 mg (tvorničkog imena ellaOne®). (14)

Četvrti režim za oralnu hitnu kontracepciju je Mifepriston režim, 10-25 mg mifepristona u jednoj tableti. Mifepriston je antigestagen, koji je uglavnom razvijen kako bi omogućio medicinski prekid trudnoće, međutim brojna ispitivanja su pokazala da je prikladan i za upotrebu kao pilula za hitnu kontracepciju (8) Mifepriston je registriran u HR tvorničkog imena Mifegyne 200 mg za prekid trudnoće lijekovima, te nije indiciran za korištenje u svrhu hitne kontracepcije. (18) Kao namjenski proizvod za hitnu kontracepciju, mifepriston je dostupan u nekoliko zemalja, uključujući Armeniju, Moldaviju, Rusiju, Ukrajinu i Vijetnam. (12)

3.1. Levonorgestrel (LNG)

Levonorgestrel (LNG) se uvelike koristi kao hitna kontracepcija i dostupan je kao intrauterini uložak (IUD) i kao oralni kontraceptiv. (19) Levonorgestrel je sintetski, biološki aktivan progestagen, strukturno povezan s 19-nortestosteronom koji se može koristiti

sam ili u kombinaciji s estrogenima. (20) Odobreni režim za oralnu LNG hitnu kontracepciju (LNG-HK) je jedna tableta od 1,5 mg koja se uzima oralno što prije moguće unutar 72 sata od nezaštićenog spolnog odnosa. (19)

3.1.1. Mehanizam djelovanja

Osnovno razumijevanje plodnog prozora ključno je za razumijevanje mehanizama djelovanja metoda hitne kontracepcije. (21) Budući da spermiji mogu preživjeti do 5 dana (120h), a oocita je živa 12-24 sata nakon ovulacije, plodni prozor možemo definirati kao interval od 6 dana koji završava na dan ovulacije, u kojem seksualni odnos može dovesti do trudnoće. (22,23) Spolni odnos nakon ovulacije neće rezultirati trudnoćom. (22) Određivanje sa sigurnošću je li se nezaštićeni spolni odnos dogodio na dan plodnog ili neplodnog ciklusa često nije moguć. Stoga se HK mora primjeniti bez obzira na dan ciklusa na koji se dogodio nezaštićeni ili slabo zaštićeni spolni odnos, kao što je preporučeno u smjernicama. (12)

Temeljni mehanizam kojim oralni hitni kontraceptivi djeluju je odgoda ili inhibicija ovulacije.(14) LNG djeluje na nekoliko različitih mehanizama ovisno o danu ciklusa nezaštićenog spolnog odnosa i danu kada je primijenjen. (24) Na temelju trenutno dostupnih dokaza, LNG-HK, ako se uzme prije ovulacije inhibira porast luteinizirajućeg hormona (LH), ometajući razvoj folikula i sazrijevanje i/ili oslobađanje jajne stanice, ali nema značajnog djelovanja nakon ovulacije. (25) Kontinuirana primjena progestagena utječe na transport spermija povećanom viskoznosti cervikalne sluzi, ali to ne vrijedi za kratkoročnu primjenu LNG kao hitnog kontraceptiva. (26) Učinak na cervikalnu sluz je vidljiv tek nakon 9 sati od primjene LNG-a i stoga je malo vjerojatno da je ovaj učinak jedan od glavnih mehanizma djelovanja za hitnu kontracepciju. (23)

Hitna kontracepcija je učinkovita samo prije implantacije oplodene jajne stanice jer ne može poremetiti postojeću trudnoću, tj. hitna kontracepcija nije abortivna. (27) Ne postoje dokazi da izloženost LNG-u utječe na razvoj fetusa, pobačaj, mrtvorodenje ili naknadne menstruacije. (28)

3.1.2. Djelotvornost

Učinkovitost metoda hitne kontracepcije iz etičkih razloga ne može se uspoređivati s placebom. Učinkovitost Yuzpe metode ispitivana je usporedbom opaženog broja trudnoća nakon primjene hitne kontracepcije u kliničkim ispitivanjima s očekivanim brojem trudnoća u odsutnosti liječenja. Očekivani broj trudnoća temelji se na vanjskim skupovima vjerojatnosti začeća prema danu ciklusa spolnog odnosa u odnosu na dan ovulacije. (29) Djelotvornost današnjih metoda hitne kontracepcije osim što se uspoređuje s brojem očekivanih trudnoća, uspoređuje se međusobno s drugim metodama hitne kontracepcije. (3)

Stopa učinkovitosti LNG-HK ako se pravilno koristi unutar 72 sata od nezaštićenog spolnog odnosa iznosi 89%. LNG također smanjuje rizik od trudnoće, nakon jednog čina nezaštićenog spolnog odnosa u sredini ciklusa s prosječnih 8 % na 1,1 %. (30) LNG u odnosu na Yuzpe režim bio je povezan s manjim brojem trudnoća. Dokazi upućuju na to da ako se pretpostavi da je šansa za trudnoću uz upotrebu Yuzpe režima 29 na 1000 žena, vjerojatnost za trudnoću uz upotrebu LNG-HK bila bi između 11 do 24 na 1000 žena. (3)

Mnoga randomizirana klinička istraživanja ispitivali su djelotvornost različitih režima LNG hitne kontracepcije: jednokratna primjena tablete od 1,5 mg, dvije doze LNG od 0,75 mg u razmaku od 12 sati te dvije doze LNG od 0,75 u razmaku od 24 sata. S kliničkog stajališta, jednokratni režim od 1,5 mg LNG pokazao se učinkovitijim od podijeljenih doza od 0,75 mg uzetih dvaput u razmaku od 12 sati, ne u smislu stope sirove trudnoće ili relativnog rizika, već u smislu stope učinka. (24) Stoga današnji odobreni režim za primjenu LNG kao hitnog kontraceptiva je jednokratna doza od 1,5 mg unutar 72 sata od nezaštićenog spolnog odnosa. (19)

Djelotvornost LNG-a ovisi o danu nezaštićenog spolnog odnosa u odnosu na ovulaciju i danu kada je liječenje primijenjeno. (31) LNG može poremetiti ili inhibirati ovulaciju u 96% ciklusa ako se daje u prisutnosti folikula jajnika promjera 12 mm do 17 mm. (3) Ako se LNG primijeni u naprednoj folikularnoj fazi u kojem veličina folikula iznosi 18 mm, samo u 14% ciklusa će se odgoditi ruptura folikula na 5 dana. (32)

3.1.3. Sigurnost primjene i nuspojave

Unatoč činjenici da je LNG učinkovit i dobro se podnosi kao hitna oralna kontracepcija, mitovi o njegovoj sigurnosti obeshrabruju primjenu LNG-HK u pacijentica. Rezultati sustavnog pregleda i meta-analize štetnih učinaka LNG-HK pokazali su da je LNG-HK siguran za primjenu, te nisu zabilježene ozbiljnije nuspojave. (33)

Prema sustavnom pregledu štetnih učinaka LGN-HK, pronađene nuspojave mogu se razvrstati u ginekološke nuspojave (bol u dojka i promjene načina vaginalnog krvarenja), neurološke nuspojave (glavobolja i vrtoglavica), gastrointestinalne nuspojave (mučnina, povraćanje, proljev), komplikacije trudnoće i novorođenčadi te nerazvrstane nuspojave (umor). (33) Najčešće nuspojave ($\geq 10\%$) LNG-HK u kliničkim ispitivanjima uključuju jače menstrualno krvarenje (31%), bol u donjem dijelu abdomena (13%), umor (13%), glavobolja (10%) i vrtoglavica (10%). (34) Ove nuspojave se obično ne javljaju više od nekoliko dana nakon liječenja, te se općenito povlače unutar 24 sata. (12)

Većina žena koje su koristile LNG-HK ima sljedeću menstruaciju unutar sedam dana od očekivanog vremena. Promjene u menstrualnom krvarenju zbog primjene LNG-HK nisu opasne i povlače se bez liječenja. (12)

Izloženost LNG-HK u slučaju trudnoće ne utječe na razvoj fetusa, pobačaj ili mrtvorođenje. Žene mogu koristiti ovaj lijek bez rizika od štetnih učinaka u trudnoći te je zabrinutost oko abortivnih učinaka neutemeljena. (28)

3.1.4. Kontraindikacije i mjere opreza

Jedina kontraindikacija navedena u uputama o lijeku Escapelle (LNG 1,5 mg) odobrena od strane HALMED-a jest preosjetljivost na levonergestrel ili neki drugi sastojak navedenog lijeka. (35) Prema nuputcima proizvođača za Plan B One-Step (LNG 1,5 mg) odobrene od strane Američke Agencije za hranu i lijekove (FDA), primjena LNG-HK kontraindicirana u slučaju poznate trudnoće ili sumnje na trudnoću. (34) Oralna hormonska kontracepcija nije indicirana za žene koje imaju potvrđenu trudnoću jer nema terapijskog djelovanja. Međutim, ako procjena trudnoće nije provedena ili ako je status trudnoće nejasan, oralna hormonska kontracepcija se može koristiti jer nema dokaza koji bi ukazivali na štetu za fetus u razvoju. (12)

Potrebno je naglasiti da prepoznate kontraindikacije za oralnu hormonsku kontracepciju, ne odnose se na oralnu hitnu kontracepciju. (12)

Prema regulacijskim dokumentima LNG-HK ne preporuča se koristiti u slučaju bolesti tankog crijeva koja smanjuje apsorpciju lijeka (kao npr. Crohnova bolest), teških poteškoća s jetrom, prijašnje upale jajovoda te prethodna ektopična trudnoća. (35)

S obzirom da se lijek izdaje bez recepta, u ljekarni (35) u slučaju bilo kakvih nejasnoća savjetuje se razgovor s ljekarnikom ili zdravstvenim djelatnikom.

3.2. Ulipristal acetat (UPA)

Ulipristal acetat (UPA) je prvi selektivni modulator progesteronskih receptora (SPRM) odobren za hitnu kontracepciju s antagonističkim i djelomično agonističkim učinkom na progesteronski receptor. (8,32) Odobreni režim UPA za hitnu kontracepciju prodaje se diljem svijeta u obliku tablete od 30 mg koja se uzima unutar 120 sati (5 dana) nakon nezaštićenog spolnog odnosa. (32) Unatoč tome što se UPA može koristiti do 120 sati nakon spolnog odnosa, UPA-HK se treba primijeniti što prije moguće nakon nezaštićenog spolnog odnosa, jer sve dužim odgađanjem primjene hitne kontracepcije veća je vjerojatnost da će žena biti bliže ovulaciji, ako još nije ovulirala. (3) Osim kao hitni oralni kontraceptiv, UPA je registriran i za liječenje mioma maternice. (36)

3.2.1. Mehanizam djelovanja

Proteklih godina uloženi su naponi da se razjasne mehanizmi na kojima se temelji hitno kontracepcijsko djelovanje UPA, s idejom da je bolje razumijevanje njegova djelovanja ključno kako bi se ženama dala mogućnost da na informiran način biraju između različitih dostupnih metoda. (2)

UPA je sintetski modulator progesteronskih receptora s oralnim učinkom koji se oslanja na visoki afinitet vezanja na ljudski progesteronski receptor. (8) Primarni dokumentirani mehanizam djelovanja za UPA, kao i za LNG, je odgoda ili inhibicija ovulacije. (23) Razlika između učinaka UPA-a i LNG-a na ovulaciju je u njihovom prozoru djelovanja. Kada je veličina folikula >18 mm, LNG ne može spriječiti ovulaciju, dok UPA djeluje sve do vrhunca LH neposredno prije ovulacije. (9)

UPA kao selektivni modulator progesteronskih receptora pripada velikoj skupini receptorskih liganada čiji se učinci protežu od jednog kraja raspona, tj. djelujući kao čisti agonist do druge krajnosti, kao čisti antagonist. Selektivni modulatori progesteronskih receptora sa svojim agonističkim i antagonističkim djelovanjima nalaze se u središtu raspona. In vitro, UPA se kompetitivno veže na receptore progesterona, glukokortikoidne receptore i androgene receptore. Istovremeno pokazuje samo nizak afinitet prema receptorima estrogena ili mineralokortikoidnim receptorima. Međutim, anti-glukokortikoidni učinci pokazali su se samo kada su testirani na životinjama, UPA u ljudi ima samo minimalni afinitet prema androgenim receptorima i nema afiniteta prema humanom estrogenskom ili mineralokortikoidnom receptoru. (8) Odgodu ili inhibiciju ovulacije UPA postiže svojim agonističkim učinkom na progesteronske receptore, zbog čega u pre-ovulatornoj fazi negativnom povratnom spregom dovodi do smanjenog stvaranja LH i sprječava nastanak LH vrška. (9)

UPA je učinkovit i čak kada se primjenjuje neposredno prije ovulacije kada je razina LH već počela rasti, a to je vrijeme kada je korištenje LNG-a ili Yuzpe režima prekasno za inhibiciju ovulacije. (8) Za razliku od LNG, koji inhibira ovulaciju u 14 % ciklusa pri veličini folikula od 18 mm, UPA odgađa ovulaciju u 79% ciklusa. Sposobnost UPA-a da inhibira ovulaciju čak i kada se primjeni neposredno prije ovulacije, posljedica je posebnih svojstava ovog selektivnog modulatora progesteronskih receptora: kada su razine progesterona niske, on djeluje kao agonist, ali kada razine progesterona porastu, ponaša se kao antagonist blokiranjem uspona LH, a time i ovulatornog vrška (32) Budući da u rutinskom kliničkom okruženju rijetko znamo u kojoj se točki ciklusa nalazi pojedina žena, takva razlika je od presudne važnosti, posebno imajući u vidu da je vjerojatnost začeća najveća neposredno prije ovulacije i da velika većina žena upravo traži hitnu kontracepciju u sredini ciklusa kada shvate da je njihov rizik zatrudnjena najveći. (32)

Klinička ispitivanja pokazala su da liječenje UPA rezultira značajnim smanjenjem debljine endometrija ovisno o dozi, kao i povećanjem žljezdanih receptora. Ipak, u dozama relevantnim za hitnu kontracepciju (30 mg), interferencija s implantacijom ne čini se vjerojatnim mehanizmom djelovanja. (8,37) Nema dokaza koji podržavaju teoriju da UPA-HK ometa implantaciju oplođene jajne stanice niti da uzrokuje pobačaj postojeće trudnoće

(12), te oralnu hormonsku kontracepciju ne treba miješati s režimom lijekova koji se koriste za zakoniti prekid trudnoće. (38)

3.2.2. Djelotvornost

Djelotvornost svih metoda hitne kontracepcije, pa tako i djelotvornost UPA procjenjuje se izračunom broja trudnoća koje su se mogle dogoditi bez primjene intervencije. (29)

Djelotvornost UPA ispitivana je u dvjema velikim randomiziranim studijama koje su ispitivale učinkovitost novije generacije oralne hitne kontracepcije UPA u odnosu na njegovog prethodnika LNG. Dva randomizirana ispitivanja pokazala su da je UPA barem jednako učinkovit kao LNG kada se koristi unutar prva 72 sata nakon nezaštićenog spolnog odnosa. (39,40) Jedna od njih je također proučavala 100 žena koje su uzimale UPA od 72 do 120 sati nakon nezaštićenog spolnog odnosa te nije bilo ishoda trudnoće. Kada su rezultati dviju randomiziranih studija kombinirani u meta-analizi, pokazano je da žene koje su koristile UPA unutar 72 sata od nezaštićenog spolnog odnosa su imale manju vjerojatnost da će zatrudnjeti od žena koje su primile LNG (1,36% naspram 2,15%). (39) U drugom otvorenom ispitivanju korištenja UPA između 48 sati i 120 sati nakon nezaštićenog spolnog odnosa, uočena je stopa trudnoće od 2,1%. (41) Stoga se čini da se učinkovitost UPA kao HK održava do 120 sati nakon nezaštićenog spolnog odnosa, što je trenutno njegova licencirana upotreba. Veća učinkovitost UPA od LNG-a može se objasniti nalazom da UPA može učinkovito odgoditi ovulaciju čak i kada se primjenjuje neposredno prije ovulacije, odnosno između početka i vrhunca porasta LH, dok LNG to može učiniti samo kada se upotrijebi znatno prije početka porasta LH. (32)

Ako je HK primijenjena unutar 24 sata od nezaštićenog spolnog odnosa, rizik od trudnoće za žene koje su primale UPA bio je dvije trećine manji od žena koje su primale LNG. (39) Dokazi sugeriraju da ako se pretpostavi da je vjerojatnost za trudnoću s LNG 22 na 1000 žena, vjerojatnost za trudnoću uz korištenje UPA bi bila između 8 i 22 na 1000 žena. (3)

UPA se pokazao vrlo učinkovit u odnosu na LNG za unos unutar 24 sata, kao i za unos do 72 sata nakon nezaštićenog spolnog odnosa. Nadalje, UPA zadržava svoju učinkovitost do 5 dana nakon nezaštićenog spolnog odnosa, što odgovara vremenu preživljavanja spermija. (8)

3.2.3. Sigurnost primjene i nuspojave

Oralna hormonska kontracepcija izuzetno je sigurna. Nijedna smrt ili ozbiljne komplikacije nisu uzročno povezane s bilo kojim režimom oralne hitne kontracepcije. (12) UPA se općenito dobro podnosi i nije povezana s većim nuspojavama. (42)

Najčešće nuspojave (>10%) uočene u kliničkim studijama bile su glavobolja (18%), mučnina (12%) i bol u abdomenu (12%). Ostale nuspojave uključivale su dismenoreju, umor i vrtoglavicu. (39,41) Akne su prijavljivanje kao dodatna nuspojava u postmarketinškom izvješćivanju o nuspojavama. (42)

Učestalost nuspojava nakon uzimanja 30 mg UPA usporediva je s onom kod uzimanja 1,5 mg LNG-a. Oba oblika liječenja pokazuju usporedive nuspojave. (8) Žene koje su uzimale UPA imale su manju vjerojatnost da će menstruacija nastupiti ranije od očekivanog u usporedbi s onima koje su primale LNG, te su UPA korisnice imale veću vjerojatnost da će imati odgođeni povratak sljedeće menstruacije od onih koje su primale LNG. (3) U 74,6 % žena koje su sudjelovanje u ispitivanjima faze III, menstruacija je nastupila u očekivano vrijeme ili unutar ± 7 dana. (43)

Utjecaj UPA na trudnoću istraživan je u postmarketinškom iskustvu, u kojem je na više od milijun žena opaženo 376 trudnoća. Od 232 s poznatim ishodom, 28 završilo je živorođenjem, 34 spontana pobačaja, 151 inducirani pobačaj, 4 izvanmaternične trudnoće i 15 trudnoće koje su tad bile još u tijeku. Nisu zabilježene komplikacije tijekom trudnoće ili porođaja te uočena stopa pobačaja i izvanmaternične trudnoće nije povećana u usporedbi sa stopom uočenom u općoj populaciji. (44)

3.2.4. Kontraindikacije i mjere opreza

Prema naputcima proizvođača odobrenim od strane Europske agencije za lijekove (EMA), kontraindikacije za primjenu UPA su preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari te trudnoća. (43)

UPA nije indiciran za prekid postojeće trudnoće i kontraindiciran je za primjenu u slučaju poznate trudnoće. (42) S obzirom da nema dokaza koji ukazuju na štetu za fetus u razvoju, oralna hitna kontracepcija se može koristiti ako procjena trudnoće nije provedena ili ako je status trudnoće nejasan, a postoji potreba za primjenom hitne kontracepcije. (12)

Istodobna primjena UPA s hitnim kontraceptivom koji sadrži LNG se ne preporuča. Također, UPA se ne preporuča u žena s teškim oblikom astme koja je nedovoljno kontrolirana oralnim glukokortikoidima. S obzirom da se UPA metabolizira putem CYP3A4, ne preporuča se istodobna primjena s induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, fenobaarital, karbamazepin itd.) zbog moguće interakcije i smanjenja djelotvornosti UPA. (43)

4. Intrauterini uložak s bakrom

Prevalencija upotrebe intrauterinog uložka (IUD) u svijetu iznosi 13% (otprilike 250 milijuna žena), što ovu metodu kontracepcije čini najčešće korištenim oblikom reverzibilne kontracepcije. (45) Procjenjuje se da u Hrvatskoj oko 2 % žena reproduktivne dobi koristi IUD kao oblik kontracepcije, dok u europskim zemljama taj broj iznosi 10 puta više. U Hrvatskoj su u uporabi dvije vrste IUD-a: IUD s bakrom (Cu-IUD) i IUD koji otpušta hormone (LNG-IUD). (46)

Intrauterini uložak s bakrom (Cu-IUD) koristi se kao metoda HK više od 35 godina i najučinkovitija je dostupna metoda HK, koja se nakon insercije može i ostaviti kao stalna kontracepcija. (2) WHO preporučuje da se Cu-IUD, kada se koristi kao metoda HK, umetne unutar 5 dana od nezaštićenog spolnog odnosa. Ova metoda je prikladna za žene koje bi željele početi koristiti visoko učinkovitu, dugodjelujuću i reverzibilnu metodu kontracepcije. (13)

Međutim, upotreba Cu-IUD kao HK ograničena je zbog nedostatka znanja zdravstvenih djelatnika i žena o upotrebi IUD u svrhu hitne kontracepcije, te zbog potrebe obučenog zdravstvenog kadra za postavljanje IUD. (8)

4.1. Mehanizam djelovanja

Sve vrste IUD koji su eksperimentalno ili klinički ispitani izazivaju lokalnu upalnu reakciju endometrija čije su stanične i humoralne komponente izražene u tkivu i tekućini koja ispunjava šupljinu maternice. Cu-IUD je intrauterini uložak obložen tankom bakrenom žicom iz koje oslobođeni bakreni ioni pojačavaju navedeni upalni odgovor. (47)

Glavni mehanizam djelovanja Cu-IUD je inhibicija oplodnje. (19) Aktivne tvari koje se oslobađaju iz Cu-IUD, zajedno s proizvodima upalne reakcije prisutnim u luminalnoj

tekućini genitalnog trakta imaju toksični učinak na spermatozoide i oocitu, što utječe na njihovu mobilnost i održivost, sprječavajući susret zdravih gameta i stvaranje održivog embrija. (47) U rijetkim slučajevima kada dođe do oplodnje, implantacija je spriječena zbog upalnog odgovora u endometriju. (19)

Cu-IUD koji se koristi za HK može spriječiti oplodnju jajne stanice ako je postavljen prije nego što je oplodnja nastupila, ali će također spriječiti implantaciju ako se umetne kasnije. (48)

4.2. Djelotvornost

Cu-IUD je daleko najučinkovitija metoda HK. Rezultati kliničkih istraživanja pružaju jasan dokaz da je Cu-IUD vrlo učinkovita metoda HK, budući da ukupno 99,86% korisnica nije zatrudnjelo nakon nezaštićenog spolnog odnosa kada je IUD umetnuta post-koitalno. (48) Svjetska literatura uključuje više od 8500 prijavljenih hitnih postavljanja Cu-IUD i samo 12 poznatih neuspjeha, što dovodi do stope trudnoće od 0,14%. (49)

Stope neuspjeha i istinska učinkovitost nisu sinonimi, te treba imati na umu da nije moguće znati koliko bi se trudnoća dogodilo da nije bilo intervencije. (49) Međutim, ako pretpostavimo stope učinkovitosti od 50-70% za različite režime oralne hitne kontracepcije, onda s obzirom na relativni rizik neuspjeha IUD-a od 0,14, nije nerazumno pretpostaviti stopu učinkovitosti od preko 90% za Cu-IUD kao metodu HK, što ju čini najučinkovitijom metodom HK. (15)

S obzirom da ne postoji klinički dokazi gubitka djelotvornosti Cu-IUD s povećanjem BMI, Cu-IUD je posebno dobar izbor za pretile žene koje se javljaju nakon nezaštićenog spolnog odnosa. (48)

4.3. Sigurnost primjene i nuspojave

Nuspojave nakon postavljanja Cu-IUD za HK iste su kao i nuspojave korištenja Cu-IUD kao metode redovite kontracepcije. Postavljanje IUD općenito se dobro podnosi. Međutim, česti su grčevi u maternici do tjedan dana nakon postavljanja IUD. Osim toga, Cu-IUD može povećati krvarenje i grčeve tijekom menstruacije. Rijetke komplikacije nakon postavljanja uključuju izbacivanje, perforaciju maternice i ugradnju. Budući da Cu-

IUD ne sadrži hormone i djeluje putem svog lokaliziranog učinka, nema poznatih interakcija s lijekovima. (50)

U iznimno rijetkim okolnostima ako žena zatrudni s Cu-IUD, treba je odmah pregledati radi moguće izvanmaternične trudnoće. Ako se radi o materničnoj trudnoći te je nit IUD-a vidljiva, IUD se treba odmah ukloniti, jer ako IUD ostane na mjestu veći je rizik od pobačaja, prijevremenog poroda, sepse i septičkog šoka. Moguće je da bi uklanjanje Cu-IUD moglo biti praćeno gubitkom trudnoće. Podaci o riziku od urođenih mana kada je trudnoća izložena Cu-IUD u maternici su ograničeni. Međutim, objavljena izvješća o trudnoćama koje su došle do termina s Cu-IUD u maternici ne ukazuju na veći rizik za urođene mane u odnosu na opću populaciju. (50,51) Nakon uklanjanja Cu-IUD očekuje se brz povratak na početnu plodnost s više od 80% žena koje su zatrudnjele unutar 6 mjeseci od uklanjanja. (52)

4.4. Kontraindikacije i mjere opreza

Cu-IUD se smije postaviti samo ženama koje su prikladne kandidatkinje za ugradnju IUD. (50) Kriteriji prihvatljivosti i kontraindikacije za opću upotrebu Cu-IUD također se primjenjuju i na upotrebu Cu-IUD u svrhu HK. U žena s akutnom PID (zdjelična upalna bolest), puerperalnom sepsom, neobjašnjivim vaginalnim krvarenjem, rakom vrata maternice ili endometrija te alergijom na bakar kontraindicirana je primjena Cu-IUD. (46,53). Cu-IUD ne smije se koristiti kao HK u žena koje su već trudne. (53)

Također ne preporuča se primjena Cu-IUD kao metoda HK nakon seksualnog napada, jer žena može biti izložena velikom riziku od spolno prenosivih infekcija kao što su klamidija i gonoreja. (53) Probir na spolno prenosive infekcije indiciran je kod žena za koje se smatra da su izložene većem riziku od spolno prenosivih infekcija, odnosno pacijentice <25 godina starosti, pacijentice s >1 seksualni partner u posljednjih 12 mjeseci ili nedavna promjena partnera, ali navedeni kriteriji ne bi trebali spriječiti korištenje Cu-IUD za HK. (19)

5. Hitna kontracepcija u Republici Hrvatskoj

U Republici Hrvatskoj (RH) dostupne su obje metode HK, oralna hitna kontracepcija te Cu-IUD.

Od oralne hitne kontracepcije u RH trenutačno su odobrena dva registrirana lijeka ellaOne (UPA) te Escapelle 1,5 mg (LNG). (54) Europska komisija 9. siječnja 2015. godine donijela je provedbenu odluku o promjeni načina izdavanja hitnog kontraceptiva ellaOne iz izdavanja 'na recept' u izdavanje 'bez recepta', te je navedena odluka obvezujuća za zemlje članice Europske unije, uključujući i RH. Odluka je donesena na temelju preporuke Europske agencije za lijekove (EMA). Prije početka izdavanja lijeka bez recepta, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet Laboratoire HRA Pharma provela je edukacijski program kako bi se unaprijedilo znanje zdravstvenih djelatnika o HK s ciljem pružanja stručnih informacija budućim korisnicima lijeka. (55) Hitni kontraceptiv Escapelle 1,5 mg također se izdaje u ljekarni bez recepta od rujna 2015. godine. Odluku o promjeni načina izdavanja lijeka HALMED je donio na temelju zaključka da je omjer koristi i rizika primjene lijeka pozitivan u statusu izdavanja bez recepta u ljekarni. (54) Cijena oralnih hitnih kontraceptiva je otprilike 160 kn za LNG preparate, odnosno 200 kn za UPA te trošak nije pokriven zdravstvenim osiguranjem. (56) Za primjenu oralne hitne kontracepcije izrađene su smjernice koje su rezultat rada dva ginekološka društva i jedne sekcije Hrvatskoj liječničkog zbora. U smjernicama su jasno izraženi znanstveno utemeljeni i stručni stavovi o važnim elementima HK kako bi zdravstveni djelatnici omogućili ženama učinkovitu i sigurnu primjenu ovih metoda HK. (14)

Za postavljanje Cu-IUD potrebni su educirani zdravstveni djelatnici, te se stoga žena kojoj je potrebna IUD kao HK treba javiti ginekologu, obiteljskom liječniku ili na hitni prijem. Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju izradilo je 2012. godine Postupnik za primjenu intrauterine kontracepcije, koji je usmjeren prema ginekolozima u primarnoj i sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti, obiteljskim liječnicima te svim liječnicima koji su uključeni u aktivnosti planiranja obitelji. Ovim postupnikom razrađene su preporuke za sigurno i učinkovito postavljanje IUD-a utemeljene na znanstvenim dokazima, koje omogućuju zdravstvenim radnicima jedinstveno postupanje u svakom konkretnom slučaju s individualnim osobnostima. (46)

Unatoč dostupnim preporukama i smjernicama, istraživanje o znanju primalja o oralnoj hitnoj kontracepciji u RH ukazali su na nedostatak znanja o ključnim činjenicama o riziku

od neželjene trudnoće. Otprilike jedna trećina sudionika još uvijek smatra da je HK abortivna i da ima potencijalni teratogeni učinak na trudnoću. Primalje kao zdravstveni djelatnici u prvom su kontaktu s pacijenticama. Zbog toga su u ključnoj poziciji za pružanje informacija o oralnoj hitnoj kontracepciji te je važno da su opremljene točnim informacijama koje će prenijeti svojim pacijenticama kako bi se prevladale zablude koje još uvijek postoje u pogledu HK. (57)

6. Zaključak

Neželjena trudnoća je i dalje javnozdravstveni problem zbog neuspjeha u korištenju kontracepcije, nepravilne uporabe kontracepcije ili neuspjeha same metode kontracepcije. HK može se koristiti ubrzo nakon nezaštićenog spolnog odnosa ako je došlo do neuspjeha u korištenju kontracepcije ili poznatog neispravnog korištenja metode. (49) Pravodobnom primjenom HK neželjena trudnoća može se smanjiti na individualnoj razini, a kontraindikacija za njezinu primjenu je vrlo malo. Napori trebaju biti usmjereni na poticanje žena da odaberu najučinkovitije dostupne metode. To uključuje educiranje zdravstvenih djelatnika za prenošenje točnog znanja o svim opcijama HK i poboljšanja pristupa i dostupnosti Cu-IUD i oralnih metoda hitne kontracepcije. (58) Čimbenike koje treba uzeti u obzir pri odabiru određene metode HK uključuju karakteristike potencijalnog korisnika, profil štetnih učinaka različitih proizvoda, cijenu, dostupnost i preferencije pacijenata. (59) Iako uporaba HK neće eliminirati neželjene trudnoće, izmjena statusa oralne hitne kontracepcije na izdavanje bez recepta, bio je važan korak naprijed u povećanje pristupa HK. (60) Međutim, pacijentice moraju biti obaviještene o riziku zatrudnjivanja korištenjem različitih oralnih hitnih kontraceptiva i da bi upotreba Cu-IUD pružila najveću kontracepcijsku učinkovitost. (8)

7. Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Marini Šprem Goldštajn na ljubaznosti, pomoći i savjetima pri izradi diplomskog rada. Zahvaljujem prijateljima i obitelji na podršci, savjetima i motivaciji za vrijeme studija.

8. Literatura

1. Bearak J, Popinchalk A, Ganatra B, Moller AB, Tunçalp Ö, Beavin C, et al. Unintended pregnancy and abortion by income, region, and the legal status of abortion: estimates from a comprehensive model for 1990–2019. *The Lancet Global Health*. 2020 Sep;8(9):e1152–61.
2. Munuce MJ, Gómez-Elías MD, Caille AM, Bahamondes L, Cuasnicú PS, Cohen DJ. Mechanisms involved in the contraceptive effects of ulipristal acetate. *Reproduction*. 2020;159(3):R139–49.
3. Shen J, Che Y, Showell E, Chen K, Cheng L. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019 Jan 20;2019(1).
4. Lakha F, Glasier A. Unintended pregnancy and use of emergency contraception among a large cohort of women attending for antenatal care or abortion in Scotland. *The Lancet*. 2006 Nov;368(9549):1782–7.
5. Trussell J, Raymond EG. Preventing unintended pregnancy: let us count the ways. *The Lancet*. 2006 Nov;368(9549):1747–8.
6. Trussell J, Stewart F, Guest F, Hatcher RA. Emergency contraceptive pills: a simple proposal to reduce unintended pregnancies. *Fam Plann Perspect*. 24(6):269–73.
7. Trussell J, Rodríguez G, Ellertson C. New estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Contraception*. 1998 Jun;57(6):363–9.
8. Gemzell-Danielsson K, Rabe T, Cheng L. Emergency Contraception. *Gynecological Endocrinology*. 2013 Mar 25;29(sup1):1–14.
9. Rosato E, Farris M, Bastianelli C. Mechanism of Action of Ulipristal Acetate for Emergency Contraception: A Systematic Review. *Frontiers in Pharmacology*. 2016 Jan 12;6.
10. Cameron S, Li H, Gemzell-Danielsson K. Current controversies with oral emergency contraception. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2017 Dec;124(13):1948–56.
11. PATH, World Health Organization, United Nations Population Fund. Essential Medicines Reproductive Health: Guiding Principles for Their Inclusion on National Medicines Lists [Internet]. 2006. Available from: www.path.org
12. Berger C. The fourth edition of the Medical and Service Delivery Guidance supersedes the first three editions [Internet]. 2018 [cited 2022 Mar 30]. Available from: www.emergencycontraception.org.
13. World Health Organization. Emergency contraception [Internet]. [cited 2022 Apr 8]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/emergency-contraception>
14. Hrvatsko društvo za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju, Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju, Sekcija ginekologa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti Hrvatskog liječničkog zbora. ORALNA HITNA KONTRACEPCIJA Smjernice za primjenu oralne hitne kontracepcije S2k postupnik EBM 2015 [Internet]. [cited 2022 Feb 24]. Available from: <http://hdhr.org/izdanja/ORALNA-HITNA-KONTRACEPCIJA.pdf>

15. Cheung TS, Goldstuck ND, Gebhardt GS. The intrauterine device versus oral hormonal methods as emergency contraceptives: A systematic review of recent comparative studies. *Sexual & Reproductive Healthcare*. 2021 Jun;28:100615.
16. Yuzpe AA, Thurlow HJ, Ramzy I, Leyshon JI. Post coital contraception--A pilot study. *J Reprod Med*. 1974 Aug;13(2):53–8.
17. Yuzpe AA, Lancee WJ. Ethinylestradiol and dl-norgestrel as a postcoital contraceptive. *Fertil Steril*. 1977 Sep;28(9):932–6.
18. Uputa o lijeku: Informacije za korisnika H A L M E D [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 31]. Available from: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Mifegyne-200-mg-tablete/15316/>
19. Black KI, Hussainy SY. Emergency contraception: Oral and intrauterine options. *Aust Fam Physician*. 2017 Oct;46(10):722–6.
20. Coukell AJ, Balfour JA. Levonorgestrel Subdermal Implants. *Drugs*. 1998;55(6):861–87.
21. Li HWR, Gemzell-Danielsson K. Mechanisms of action of emergency contraception pills. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2019;24(1):11–2.
22. 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 Dec 7;333(23):1517–21.
23. Gemzell-Danielsson K, Berger C, Lalitkumar PG. Mechanisms of action of oral emergency contraception. *Gynecological Endocrinology*. 2014 Oct 12;30(10):685–7.
24. Shohel M, Rahman MM, Zaman A, Uddin MMN, Al-Amin MM, Reza HM. A systematic review of effectiveness and safety of different regimens of levonorgestrel oral tablets for emergency contraception. *BMC Women’s Health*. 2014 Dec 4;14(1):54.
25. International Consortium for Emergency Contraception (ICEC). Mechanism of action: How do levonorgestrel-only emergency contraceptive pills (LNG ECPs) prevent pregnancy? Emergency Contraception STATEMENT [Internet]. 2012 [cited 2022 Mar 20]. Available from: www.emergencycontraception.org
26. Kahlenborn C, Peck R, Severs WB. Mechanism of Action of Levonorgestrel Emergency Contraception. *The Linacre Quarterly*. 2015 Feb 1;82(1):18–33.
27. Coutinho E, Berer M, Delano G, Ellertson C, Garza-Flores J, Glasier A, et al. Consensus statement on emergency contraception. *Contraception*. 1995 Oct;52(4):211–3.
28. Endler M, Li R, Gemzell Danielsson K. Effect of levonorgestrel emergency contraception on implantation and fertility: A review. *Contraception*. 2022 Jan;
29. Trussell J, Ellertson C, von Hertzen H, Bigrigg A, Webb A, Evans M, et al. Estimating the effectiveness of emergency contraceptive pills. *Contraception*. 2003 Apr;67(4):259–65.

30. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. *Lancet*. 1998 Aug 8;352(9126):428–33.
31. Jamin C. Contraception d'urgence : différence d'efficacité entre lévonorgestrel et ulipristal acétate selon le diamètre folliculaire au moment du rapport non protégé. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2015 Mar;43(3):242–7.
32. Brache V, Cochon L, Deniaud M, Croxatto HB. Ulipristal acetate prevents ovulation more effectively than levonorgestrel: analysis of pooled data from three randomized trials of emergency contraception regimens. *Contraception*. 2013 Nov;88(5):611–8.
33. Leelakanok N, Methaneethorn J. A Systematic Review and Meta-analysis of the Adverse Effects of Levonorgestrel Emergency Oral Contraceptive. *Clinical Drug Investigation*. 2020 May 11;40(5):395–420.
34. Food and Drug Administration. Plan B One-Step (levonorgestrel) Tablet [Internet]. [cited 2022 Mar 30]. Available from: www.fda.gov/medwatch.
35. HALMED: Uputa o lijeku: Informacija za korisnika Escapelle1,5 mg tableta [Internet]. 2017 [cited 2022 Mar 31]. Available from: <https://gedeonrichter.hr/ESCAPELLE-PIL.pdf>
36. de Milliano I, van Hattum D, Ket JCF, Huirne JAF, Hehenkamp WJK. Endometrial changes during ulipristal acetate use: A systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017 Jul;214:56–64.
37. Li HWR, Resche-Rigon M, Bagchi IC, Gemzell-Danielsson K, Glasier A. Does ulipristal acetate emergency contraception (ella®) interfere with implantation? *Contraception*. 2019 Nov;100(5):386–90.
38. European Consortium for Emergency Contraception (ECEC). Emergency contraception A guideline for service provision in Europe. 2016.
39. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJ, Casale W, van Horn J, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *The Lancet*. 2010 Feb;375(9714):555–62.
40. Creinin MD, Schlaff W, Archer DF, Wan L, Frezieres R, Thomas M, et al. Progesterone Receptor Modulator for Emergency Contraception. *Obstetrics & Gynecology*. 2006 Nov;108(5):1089–97.
41. Fine P, Mathé H, Ginde S, Cullins V, Morfesis J, Gainer E. Ulipristal Acetate Taken 48–120 Hours After Intercourse for Emergency Contraception. *Obstetrics & Gynecology*. 2010 Feb;115(2):257–63.
42. Richardson AR, Maltz FN. Ulipristal Acetate: Review of the Efficacy and Safety of a Newly Approved Agent for Emergency Contraception. *Clinical Therapeutics*. 2012 Jan;34(1):24–36.
43. CHMP. DODATAK I SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA [Internet]. [cited 2022 Apr 5]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ellaone-epar-product-information_hr.pdf

44. Levy DP, Jager M, Kapp N, Abitbol JL. Ulipristal acetate for emergency contraception: postmarketing experience after use by more than 1 million women. *Contraception*. 2014 May;89(5):431–3.
45. Population Reference Bureau. Family Planning Worldwide 2019 Data Sheet. [Internet]. 2019 [cited 2022 Apr 12]. Available from: <https://www.prb.org/resources/2019-family-planning-data-sheet-highlights-family-planning-method-use-around-the-world/>
46. Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju. Intrauterina kontracepcija S2E postupnik (“evidence based” stručne smjernice) [Internet]. Available from: www.hdgo.hr
47. Ortiz ME, Croxatto HB. Copper-T intrauterine device and levonorgestrel intrauterine system: biological bases of their mechanism of action. *Contraception*. 2007 Jun;75(6):S16–30.
48. Cleland K, Zhu H, Goldstuck N, Cheng L, Trussell J. The efficacy of intrauterine devices for emergency contraception: a systematic review of 35 years of experience. *Human Reproduction*. 2012 Jul 1;27(7):1994–2000.
49. Goldstuck ND, Cheung TS. The efficacy of intrauterine devices for emergency contraception and beyond: a systematic review update. *International Journal of Women’s Health*. 2019 Aug;Volume 11:471–9.
50. Lee JK, Schwarz EB. The safety of available and emerging options for emergency contraception. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2017 Oct 3;16(10):1163–71.
51. Food and Drug Administration. ParaGard[®] T 380A Intrauterine Copper Contraceptive [Internet]. [cited 2022 Apr 22]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/018680s060lbl.pdf
52. Sivin I, Stern J, Diaz S, Pavéz M, Alvarez F, Brache V, et al. Rates and outcomes of planned pregnancy after use of Norplant capsules, Norplant II rods, or levonorgestrel-releasing or copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1992 Apr;166(4):1208–13.
53. World Health Organization. Reproductive Health and Research, World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 268 p.
54. HALMED. Informacije o pravilnoj primjeni bezreceptnih hitnih kontraceptiva koji sadrže ulipristal acetat i levonorgestrel [Internet]. [cited 2022 Apr 23]. Available from: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2015/Informacije-o-pravilnoj-primjeni-bezreceptnih-hitnih-kontraceptiva-koji-sadrze-ulipristal-acetat-i-levonorgestrel/1408/>
55. HALMED. Informacije vezane uz provedbu odluke Europske komisije o promjeni načina izdavanja lijeka ellaOne [Internet]. [cited 2022 Apr 23]. Available from: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2015/Informacije-vezane-uz-provedbu-odluke-Europske-komisije-o-promjeni-nacina-izdavanja-lijeka-ellaOne/1264/>
56. ECEC (European consortium for emergency contraception). Emergency Contraception in Europe [Internet]. [cited 2022 Apr 27]. Available from: <https://www.ec-ec.org/emergency-contraception-in-europe/country-by-country-information-2/croatia/>

57. Pavičić Baldani D, Škrgatić L, Šprem Goldštajn M, Goluža T, Flisar I, Pagon S. Questionnaire on the Midwives' Knowledge about Oral Emergency Contraception. *Acta Clinica Croatica*. 2018;57(1):134–40.
58. Fok WK, Blumenthal PD. Update on emergency contraception. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. 2016 Dec;28(6):522–9.
59. World Health Organization (WHO). *Selected practice recommendations for contraceptive use - 3rd ed*. 2016.
60. Payakachat N, Ragland D, Houston C. Impact of emergency contraception status on unintended pregnancy: observational data from a women's health practice. *Pharmacy Practice (Internet)*. 2010 Sep;8(3).

9. Životopis

Rođena sam 09.09.1997. u Našicama, gdje sam pohađala Osnovnu školu Kralja Tomislava u razdoblju od 2004. do 2012. U navedenom periodu pohađala sam i završila Osnovnu glazbenu školu Kontesa Dora, instrument flauta. Završetkom osnovne škole upisujem se u Opću gimnaziju u Srednjoj školi Isidora Kršnjavoga Našice, a maturirala sam 2016. godine. Iste godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Od prve godine studija član sam Sportske udruge studenata medicine (SportMEF) u sekciji za odbojku, s kojom sudjelujem na sveučilišnom natjecanju i na Humanijadi. Tijekom studija radila sam nekoliko studentskih poslova većinom kao blagajnica u različitim prodajnim lancima, a u veljači 2022. godine uzimala sam briseve za brzi antigenski na SARS-CoV-2 kao studentski posao. Aktivno se služim engleskim jezikom. U slobodno vrijeme bavim se tenisom, kuhanjem, šetnjom psa i druženjem s prijateljima.