

# **Stanowisko Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników dotyczące stosowania antykoncepcji awaryjnej zawierającej lewonorgestrel lub octan uliprystalu**

Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz<sup>1</sup>, Agnieszka Droszdol-Cop<sup>2</sup>, Dorota Bomba-Opon<sup>3,4</sup>, Wojciech Cnota<sup>5</sup>, Hubert Huras<sup>6</sup>, Piotr Kaczmarek<sup>7</sup>, Sebastian Kwiatkowski<sup>8</sup>, Robert Spaczyński<sup>9,10</sup>, Rafał Stojko<sup>2</sup>, Mirosław Wielgoś<sup>4,11</sup>, Mariusz Zimmer<sup>12</sup>, Piotr Sieroszewski<sup>13</sup>

1. Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
2. Klinika i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
3. Collegium Medicum, Uniwersytet im. Jana Kochanowskiego w Kielcach
4. Klinika Położnictwa i Perinatologii Państwowy Instytut Medyczny MSWiA w Warszawie
5. Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii i Położnictwa w Rudzie Śląskiej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
6. Klinika Położnictwa i Perinatologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie
7. Klinika Perinatologii, Położnictwa i Ginekologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi
8. Klinika Położnictwa i Ginekologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
9. Collegium Medicum Uniwersytet Zielonogórski
10. Centrum Ginekologii, Położnictwa i Leczenia Niepłodności Pastelova w Poznaniu
11. Wydział Medyczny, Uczelnia Łazarskiego w Warszawie
12. II Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
13. I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

## **Wstęp**

Antykoncepcja awaryjna (tabletko postkoitalna, „tabletko po”) jest stosowana po współżyciu, w celu zapobiegania nieplanowanej ciąży u kobiet, które nie zastosowały innych metod antykoncepcji.

Składnikiem aktywnym tego rodzaju antykoncepcji jest lewonorgestrel (LNG) podawany jednorazowo doustnie w dawce 1,5mg w okresie do 72 godzin od stosunku lub octan uliprystalu (UPA) podawany jednorazowo doustnie w dawce 30mg w okresie do 120 godzin od stosunku.

Stosowanie antykoncepcji awaryjnej (Emergency Contraception – EC) zawierającej lewonorgestrel lub octan uliprystalu jest wskazane w przypadku odbycia stosunku seksualnego bez zabezpieczenia lub w przypadku popełnienia błędu w czasie stosowanej aktualnie metody antykoncepcji (np. pominięcie jednej lub więcej tabletek antykoncepcyjnych).

## Epidemiologia niepożądanych ciąż

Liczba niepożądanych ciąż jest znacznie wyższa w krajach rozwijających się w porównaniu do regionów rozwiniętych. Szacuje się, że na świecie 44% ze wszystkich ciąż, to ciąż niepożądane i nieplanowane (zakres z lat 2010-2014). W państwach rozwiniętych odnotowano spadek o 30% ciąż nieplanowanych (u kobiet w wieku 15-44 lata) porównując okres 1990-1994 roku do okresu 2010-2014. W państwach rozwijających się odsetek ciąż nieplanowanych spadł o 16% w tym samym czasie i tej samej grupie wiekowej [1].

W innym badaniu porównującym 150 krajów pod względem liczby niechcianych ciąż i liczby wykonanych zabiegów terminacji ciąży - w latach 2015-2019, wyselekcjonowano regiony świata, do których przydzielono poszczególne państwa: Afryka Subsaharyjska, Zachodnia Azja i Północna Afryka, Centralna i Południowa Azja, Zachodnia i Południowo-wschodnia Azja, Ameryka Łacińska i Karaiby, Oceania, Europa i Ameryka Północna. Skala problemu niechcianych ciąż okazuje się bardziej prominentna w krajach rozwijających się, jednak wśród krajów wysoko rozwiniętych, również znajdują się przykłady wysokiego wskaźnika niechcianych ciąż.

Dostęp do świadczeń zdrowotnych z zakresu reprodukcji jest ograniczony przez status finansowy jednostki, zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się. Region Afryki Subsaharyjskiej cechuje się najwyższym wskaźnikiem liczby niechcianych ciąż, jednak w każdym regionie świata, z wyjątkiem Europy i Północnej Ameryki, znajdują się państwa ze wskaźnikiem ciąż niechcianych, podobnym do regionu Afryki Subsaharyjskiej. Najniższy wskaźnik niechcianych ciąż występuje w Europie i Ameryce Północnej [2].

## Charakterystyka preparatów

- **Lewonorgestrel (LNG)**

Preparaty zawierające 1,5mg lewonorgestrelu (LNG-EC), znane są jako tabletki "dzień po" i są zalecane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) w celu zapobiegania ciąży, jako doustna antykoncepcyjna awaryjna pierwszego wyboru [3].

Od 1970 roku stosowano preparaty z lewonorgestrellem w dwóch dawkach zawierających 50µg etynyloestradiolu i 0,5mg lewonorgestrelu, które podawano co 12 godzin. Od 2002 roku podaje się już tylko jedną dawkę (1,5mg LNG) zgodnie z niżej opisanymi wytycznymi [3].

Preparaty zawierające 1,5mg LNG skutecznie hamują lub opóźniają pik LH, uniemożliwiając tym samym rozwój pęcherzyka dominującego oraz uwolnienie komórki jajowej z jajnika. Nie ma dowodów naukowych, że jest to preparat o właściwościach wczesnoporonnych. Ekspozycja na LNG-

EC nie wpływa na zagnieżdżenie, rozwój zarodka i ciąży oraz nie zwiększa odsetka poronień, przyszłej niepłodności i zaburzeń cyklu miesięczkowego [12].

Lewonorgestrel wywiera bezpośredni efekt na rozwój pęcherzyka dominującego w jajniku. Rozwój pęcherzyka może zostać zahamowany lub nie dochodzi do jego pęknięcia [3]. Preparaty z lewonorgestrellem powinno się podawać jak najszybciej po niezabezpieczonym stosunku płciowym - najlepiej w ciągu 12 godzin- jedna dawka zawiera 1,5mg preparatu LNG. Lek jest rekomendowany do 72 godzin po stosunku płciowymi i jego skuteczność maleje wraz z długością interwału po którym został zastosowany. Największą skuteczność uzyskuje się przy podaniu od razu po stosunku lub bezpośrednio przed owulacją – około 90%. Lewonorgestrel może być stosowany w dowolnym dniu cyklu miesięczkowego, jak również w czasie jednego cyklu można go podać częściej niż jeden raz [3,4].

Nie ma jednoznacznych przeciwwskazań do stosowania preparatów z lewonorgestrellem, jedynie, co bardzo istotne, pacjentki karmiące piersią powinny wstrzymać się od karmienia przez 8 godzin po przyjęciu leku [5].

Do rzadkich zgłaszanych działań niepożądanych zalicza się: nudności (najczęściej), bóle głowy, plamienia z dróg rodnych oraz wymioty (rzadko). U większości kobiet krwawienie miesięczkowe występuje w niezaburzonym odstępie czasowym od poprzedniej miesiączki. Czasami może dojść do wcześniejszego krwawienia – najczęściej o około 1-2 dni wcześniej, lub do opóźnionego krwawienia – najczęściej opóźnienie do 7 dni [3,4].

- **Octan uliprystalu (UPA)**

UPA stosowany jest w antykoncepcji awaryjnej (UPA-EC) i został dopuszczony do obrotu w 2009 roku w Europie oraz w 2010 roku w USA. UPA – to selektywny modulator receptora progesteronowego (SPRM) o mieszanym działaniu agonistycznym i antagonistycznym [6].

Octan uliprystalu hamuje pik LH, dojrzewanie pęcherzyka dominującego i uwolnienie komórki jajowej oraz wywiera słaby, zależny od dawki wpływ na błonę śluzową macicy.

UPA-EC (30mg, doustnie jednorazowo) nie wykazuje istotnego klinicznie wpływu na receptywność endometrium i nie wpływa niekorzystnie na zagnieżdżenie zarodka (badania in vitro i badania obserwacyjne) [8] [13]. UPA może mieć wpływ na mechanizmy molekularne prowadzące do decydualizacji endometrium i ma znikomy wpływ na mechanizmy poowulacyjne związane z zajściem w ciążę [6,7].

Zaleca się podanie jednej dawki doustnej leku z octanem uliprystalu (30mg) jak najszybciej po niezabezpieczonym stosunku płciowym. Można stosować antykoncepcję awaryjną z UPA do 120 godzin, natomiast skuteczność leku maleje z czasem aplikacji. Tak samo jak w przypadku preparatów LNG, wskazaniem do zastosowania preparatu z octanem uliprystalu są sytuacje gdy: nie stosowano innej formy antykoncepcji lub wykorzystana antykoncepcja mogła nie zadziałać prawidłowo (np. przerwanie ciągłości antykoncepcji barierowej). Skuteczność octanu uliprystalu jest równoważna ze skutecznością lewonorgestrelu u kobiet, które przyjęły preparat EC w przypadkach nagłych w czasie do

72 godzin po stosunku płciowym bez zabezpieczenia lub w przypadku popełnienia błędu w czasie stosowanej aktualnie metody antykoncepcji (np. pominięcie jednej lub więcej tabletek antykoncepcyjnych) [9,10].

UPA może być stosowany w dowolnym dniu cyklu miesięczkowego, natomiast wykazuje niższą skuteczność w przypadku zastosowania w okresie poowulacyjnym w porównaniu do okresu przedowulacyjnego [9,10].

Należy jednak podkreślić, że antykoncepcja awaryjna pod postacią octanu uliprystalu jest przeznaczona do stosowania sporadycznego i nie należy jej traktować jako antykoncepcji stałej ani powtarzać dawkowania w tym samym cyklu miesięczkowym. W grupie kobiet karmiących, po przyjęciu 30mg UPA nie zaleca się karmienia piersią przez kolejny tydzień [10].

Przeciwwskazaniami do stosowania octanu uliprystalu są: ciężka astma oskrzelowa leczona glikokortykosteroidami przyjmowanymi doustnie (UPA hamuje receptor dla glikokortykosteroidów), stosowanie innych leków zwiększających aktywność izoenzymu CYP3A4 (przyspieszenie metabolizmu UPA), jak i nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków zawierających progestagen, w tym innej EC z LNG (nawet do 12 dni).

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane po zastosowaniu leku z UPA to: bóle głowy, nudności, bóle brzucha i bolesne miesiączkowanie [6,10].

### **Antykoncepcja awaryjna u młodocianych**

- **Lewonorgestrel**

U nastolatek skuteczność LNG-EC jest podobna do skuteczności antykoncepcyjnej u kobiet dorosłych; brak jest jednoznacznych przeciwwskazań do stosowania LNG-EC u młodocianych.

- **Octanu uliprystalu**

UPA-EC jest odpowiedni do stosowania dla kobiet w wieku rozrodczym, w tym nastolatek. Nie wykazano żadnych różnic w zakresie bezpieczeństwa lub skuteczności w populacji nastolatek w porównaniu z kobietami dorosłymi (wg ChPL).

### **Dostępność antykoncepcji awaryjnej w Europie i na świecie**

- **Lewonorgestrel**

Antykoncepcja awaryjna zawierająca lewonogestrel (1,5mg) jest dostępna we wszystkich państwach Europy (i innych wymienionych poniżej) [11].

Kraje, w których preparaty z LNG są dostępne bez recepty to: Albania, Andora, Armenia, Austria, Azerbejdżan, Białoruś, Belgia, Bułgaria, Chorwacja, Czechy, Cypr, Dania, Estonia, Finlandia,

Republika Północnej Macedonii, Francja, Gruzja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Izrael, Litwa, Luksemburg, Łotwa, Malta, Mołdawia, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Rumunia, Słowenia, Szwecja, Turcja, Serbia, Słowacja, Szwajcaria, Tadżykistan, Turcja, Uzbekistan, Wielka Brytania, Włochy [11].

Kraje, w których LNG-EC jest dostępna wyłącznie na podstawie recepty: Bośnia i Hercegowina, Kazachstan, Polska, Rosja, Ukraina, Węgry [11].

- **Octan uliprystalu**

Preparaty antykoncepcji awaryjnej zawierające octan uliprystalu dostępne są w każdym kraju europejskim za wyjątkiem: Uzbekistanu, Gruzji, Azerbejdżanu, Republiki Północnej Macedonii, Rosji [11].

Preparaty antykoncepcji awaryjnej zawierające UPA dostępne bez recepty są w: Albanii, Andorze, Austrii, Belgii, Bośni i Hercegowinie, Bułgarii, Chorwacji, Cyprze, Czechach, Danii, Estonii, Finlandii, Francji, Grecji, Hiszpanii, Holandii, Irlandii, Izraelu, Litwie, Łotwie, Luksemburgu, Malcie, Mołdawii, Niemczech, Norwegii, Portugalii, Rumunii, Słowacji, Słowenii, Szwecji, Szwajcarii, Tadżykistanie, Włoszech, Wielkiej Brytanii [11].

Preparaty antykoncepcji awaryjnej zawierające octan uliprystalu są dostępne wyłącznie na podstawie recepty w: Armenii, Białorusi, Kazachstanie, Polsce, Serbii, Turcji, Ukrainie i Węgrzech [11].

### Podsumowanie

1. Lewonorgestrel i octan uliprystalu mają zbliżone działanie kliniczne polegające na: hamowaniu piku LH, hamowaniu/opóźnieniu owulacji oraz blokowaniu dojrzewania pęcherzyka dominującego w jajniku.
2. Zarówno lewonorgestrel (1,5mg jednorazowo doustnie), jak i octan uliprystalu (30mg jednorazowo doustnie) stosowane w schemacie antykoncepcji awaryjnej nie mają wpływu na hamowanie możliwości zapłodnienia w okresie poowulacyjnym, nie zakłócają implantacji zarodka w jamie macicy, jak i nie wpływają na rozwój zarodka/płodu oraz ciąży (czyli nie należą do preparatów o właściwościach wczesnoporonnych).
3. LNG-EC i UPA-EC nie zwiększają ryzyka wystąpienia ciąży ektopowej.
4. Lewonorgestrel rzadziej powoduje efekty niepożądane w porównaniu z preparatem zawierającym octan uliprystalu.
5. Lewonorgestrel jest preparatem, który można stosować do 72h po stosunku, a octan uliprystalu do 120h.
6. Skuteczność UPA jest równoważna ze skutecznością LNG u kobiet, które przyjęły preparat EC w sytuacjach nagłych, w czasie do 72 godzin po stosunku płciowym bez zabezpieczenia lub w przypadku popełnienia błędu w czasie stosowanej aktualnie metody antykoncepcji.

7. Po zastosowaniu LNG-EC (dawka 1,5mg) i UPA-EC (dawka 30mg) zaleca się dodatkowe stosowanie miejscowej metody barierowej (np. prezerwatywa) do momentu wystąpienia kolejnego krwawienia miesięczkowego. W przypadku aktualnego stosowania doustnej antykoncepcji hormonalnej nie należy przerywać cyklu antykoncepcji lecz kontynuować jej przyjmowanie, do ukończenia opakowania i dodatkowo, do zakończenia cyklu, stosować metody barierowe.

8. Po przyjęciu LNG-EC (dawka 1,5mg) lub UPA-EC (dawka 30mg) nie zaleca się karmienia piersią (przez 8 godzin przy LNG i 7 dni przy UPA).

9. PTGiP stoi na stanowisku, że preparaty antykoncepcji awaryjnej (zarówno lewonorgestrel w dawce 1,5mg, jak i octan uliprystalu w dawce 30mg) powinny być dostępne bez recepty.

#### Piśmiennictwo

1. Jonathan Bearak, Anna Popinchalk, Leontine Alkema, Gilda Sedgh. Global, regional, and subregional trends in unintended pregnancy and its outcomes from 1990 to 2014: estimates from a Bayesian hierarchical model. *Lancet Glob Health* 2018; 6: e380–89.
2. Bearak JM, Popinchalk A, Beavin C, Ganatra B, Moller AB, Tunçalp O, Alkema L. Country-specific estimates of unintended pregnancy and abortion incidence: a global comparative analysis of levels in 2015-2019. *BMJ Glob Health*. 2022;7(3):e007151.
3. Agata Karowicz-Bilińska, Tomasz Niemiec, Ewa Nowak-Markwitz, Przemysław Oszukowski, Ryszard Poręba, Marek Spaczyński. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Zastosowanie lewonorgestrelu w antykoncepcji awaryjnej. *Ginekol Pol.* 2012, 83, 155-156.
4. Olukayode A. Dadaa, Emily M. Godfreyb, Gilda Piaggioc, Helena von Hertzen. 2010. A randomized, double-blind, noninferiority study to compare two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigeria. *Contraception* 2010 82:373–378.
5. Omar M. Shaaban, Ahmed M. Abbas, Hanaa R. Mahmoud, Entsar M. Yones, Ahmed Mahmoud & Mahmoud S. Zakherah. Levonorgestrel emergency contraception pills use during breastfeeding; effect on infants' health and development, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2019; 32(15): 2524-2528.
6. 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;89(5):431-3.
7. Lira-Albarrán S, Durand M, Barrera D, Vega C, Becerra RG, Diaz L, Garcia-Quiroz J, Rangel C, Larrea F. A single preovulatory administration of ulipristal acetate affects the decidualization process of the human endometrium during the receptive period of the menstrual cycle. *Mol Cell Endocrinol.* 2018; 476:70-78.
8. Wagner JK, Dathe K, Schaefer C, Hoeltzenbein M. Ulipristal acetate and pregnancy outcome-an observational study. *Hum Reprod.* 2020 Apr 28;35(4):751-758.
9. Li HWR, Lo SST, Ng EHY, Ho PC. Efficacy of ulipristal acetate for emergency contraception and its effect on the subsequent bleeding pattern when administered before or after ovulation, 2016 Jun;31(6):1200-7.
10. Anna F Glasier, Sharon T Cameron, Paul M Fine, Susan J S Logan, William Casale, Jennifer Van Horn, Laszlo Sogor, Diana L Blithe, Bruno Scherrer, Henri Mathe, Amelie Jaspert, Andre Ulmann, Erin Gainer. 2010. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency: a randomised non-inferiority trial and Meta-analysis. *Lancet*, 375: 555–62
11. <https://www.ec-ec.org/emergency-contraception-in-europe/emergency-contraception-availability-in-europe/>
12. Endler M, Li R, Gemzell Danielsson K. Effect of levonorgestrel emergency contraception on implantation and fertility: A review. *Contraception.* 2022;109:8-18.
13. Li HWR, Resche-Rigon M, Bagchi IC, Gemzell-Danielsson K, Glasier A. Does ulipristal acetate emergency contraception (ella®) interfere with implantation? *Contraception.* 2019 ;100(5):386-390.