

ЕКСТРЕНА КОНТРАЦЕПЦІЯ: КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ТОВАРИСТВА ПЛАНУВАННЯ СІМ'І (2023)*

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2023.68.76-83>

1. ВСТУП

Екстрена контрацепція (ЕК) належить до засобів контрацепції, які можна використовувати протягом кількох днів після незахищеного або захищеного статевому акту чи сексуального насильства, щоб знизити ризик вагітності. Засоби ЕК, доступні сьогодні в США, включають мідну внутрішньоматкову систему (ВМС), ВМС, що вивільняє 52 мг левоноргестрелу (ЛНГ), пероральний ЛНГ і пероральний уліпрісталу ацетат (УПА). Усі засоби ЕК є ефективними, безпечними і зазвичай добре переносяться. Пероральні засоби для ЕК жінка може застосовувати без відвідування медичного закладу [1–4].

Незахищений статевий акт і сексуальне насильство досить поширені. Серед пацієнок, які звертаються щодо ЕК, приблизно 40% повідомляють про численні епізоди незахищеного статевому акту впродовж одного менструального циклу (МЦ) перед зверненням, а 14% – про принаймні один епізод незахищеного статевому акту, що відбувся за шість або більше днів до звернення [5, 6]. Крім того, приблизно 19% жінок у США повідомляють про згвалтування або спроби згвалтування протягом життя, причому жінки з етнічних меншин, особи, які проходили військову службу, а також сексуальні меншини та трансгендери повідомляють про це частіше [7–9].

Багато жінок стикаються з географічними, матеріально-технічними, фінансовими й соціокультурними перешкодами для безпечного абортів, що робить ЕК критичним ресурсом, який допомагає уникнути небажаної вагітності.

2. КЛІНІЧНІ ПИТАННЯ

2.1 Які варіанти доступні для країн ЄС?

2.1.1 Таблетки для ЕК (ЕКТ)

У США і Європі доступні спеціальні пероральні ЕКТ, що містять 30 мг УПА або 1,5 мг ЛНГ, обидва у вигляді одноступової дози. УПА можна ефективно використовувати до 120 годин після незахищеного статевому акту, тоді як пероральний ЛНГ – до 96 годин (і, можливо, до 120 годин) [10]. У кількох країнах як засіб ЕК доступний пероральний міфепристон у дозах від 10 до 25 мг [11]. Метод Юзпе є способом ЕК, що включає дві дози комбінованих оральних контрацептивів (КОК), які містять 100–120 мкг етинілестрадіолу (ЕЕ) і 0,5–0,6 мг ЛНГ в одній дозі [12]. З огляду на нудоту, яка виникає внаслідок такої високої дози ЕЕ, а також наявність інших більш зручних препаратів, що розроблені спеціально для ЕК, метод Юзпе рідко використовують у клінічній практиці.

2.1.1.1 Механізм дії

Дія ЕКТ полягає в запобіганні або затримці овуляції; ЕКТ неефективні після овуляції. Два дослідження показали, що,

коли ЛНГ-ЕКТ приймали в день овуляції або до нього, вагітність не наставала. Однак якщо приймання ЛНГ-ЕКТ відбулося після дня овуляції, може настати вагітність [13, 14]. У перехресному фармакодинамічному дослідженні 34 жінки отримували УПА-ЕКТ або плацебо, коли розмір домінуючого фолікула становив щонайменше 18 мм. Розрив фолікула не відбувся в усіх жінок, які отримували УПА-ЕКТ до початку підйому рівня лютеїнізувального гормону, у 79% – після початку підйому, але до його піку, а у 8% жінок – після піку [15]. В іншому дослідженні вивчали частоту настання вагітності у жінок, які приймали УПА-ЕКТ протягом 120 годин після незахищеного статевому акту та були розділені на преовуляторну і післяовуляторну групи. Частота вагітності в преовуляторній групі була значно нижчою, ніж очікувалося, – 77,6% очікуваних вагітностей, яким вдалося запобігти ($p < 0,0001$), тоді як частота в постовуляторній групі відповідала очікуванням – 36,4% відвернутих очікуваних вагітностей ($p = 0,281$) [16]. У схваленому Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (Food and Drug Administration, FDA) маркуванні ЛНГ-ЕКТ та УПА-ЕКТ зазначено, що ці препарати можуть перешкоджати імплантації [17, 18]. Однак два нових систематичних огляди не підтверджують це твердження [19–21].

2.1.1.2 Ефективність

У клінічних дослідженнях частота настання вагітності після використання УПА-ЕКТ протягом 120 годин після статевому акту коливається від 0,9 до 1,8% [22–26]. Подібна ефективність спостерігається, якщо ЛНГ-ЕКТ приймати протягом 96 годин після незахищеного статевому акту. Незрозуміло, чи забезпечується захист від небажаної вагітності, якщо ЛНГ-ЕКТ застосовувати за 96–120 годин після незахищеного статевому акту [10]. У порівняльних випробуваннях УПА ефективніший за ЛНГ. У комбінованому аналізі двох рандомізованих досліджень, у яких порівнювали ефективність УПА-ЕКТ та ЛНГ-ЕКТ, шанси на вагітність після УПА були на 65% нижчими в разі застосування цього препарату в перші 24 години після незахищеного статевому акту і на 42% нижчими в разі приймання до 72 годин після незахищеного статевому акту порівняно з ЛНГ [2, 16, 22, 24, 26]. Ця різниця в ефективності пояснюється здатністю УПА затримувати овуляцію після початку сплеску лютеїнізувального гормону (у цей момент ЛНГ-ЕКТ більше неефективний) і до піку цього гормону [27].

2.1.2 ВМС

2.1.2.1 Типи

Введення мідної ВМС і ВМС-ЛНГ як засобу ЕК можна ефективно розпочинати за 120 годин після незахищеного

*Адаптований переклад статті, опублікованої в *Contraception* 121 (2023): 109958. DOI: [10.1016/j.contraception.2023.109958](https://doi.org/10.1016/j.contraception.2023.109958).

статевого акту. Мідну ВМС десятиліттями використовують як засіб ЕК, тоді як ВМС-ЛНГ лише нещодавно продемонструвала свою ефективність [4, 8].

2.1.2.2 Механізм дії

Основним механізмом мідної ВМС є перешкодження дозріванню та рухливості сперматозоїдів [29]. Однак майже стовідсоткова ефективність мідної ВМС як засобу ЕК свідчить, що якщо запліднення все-таки відбулося, постфертилізаційні ефекти (як-от індукція реакції чужорідного тіла в матці через зміну рівня цитокинів у слизовій оболонці ендометрію, що може перешкождати імплантації) також можуть сприяти механізмам дії ВМС [27]. ВМС-ЛНГ можуть працювати як ЕК, індуючи реакцію на стороннє тіло або через відомі ефекти ЛНГ, такі як згущення цервікального слизу, перешкодження дозріванню та функціонуванню сперматозоїдів, а також змінювати проходження матковими трубами [29–32].

2.1.2.3 Ефективність

Мідна ВМС, що використовується як ЕК, є значно ефективнішою за ЕКТ і має частоту настання вагітності 0,09% [33, 34]. У рандомізованому дослідженні за участю 638 пацієнток досліджували ефективність ВМС-ЛНГ 52 мг як засобу ЕК порівняно з мідними ВМС протягом 5 днів після незахищеного статевих акту. Це дослідження продемонструвало частоту невдач для ВМС-ЛНГ на рівні 0,5% (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,01–1,7%) порівняно з 0% частотою невдач для мідної ВМС (95% ДІ 0–1,1%). Встановлено, що ВМС-ЛНГ не поступається мідним [28]. Проте дослідники не оцінювали очікуваний рівень вагітності залежно від періоду МЦ, коли відбувся незахищений статевий акт [35]. Рекомендуємо застосовувати ВМС-ЛНГ 52 мг як засіб ЕК першої лінії разом з іншими методами ЕК (рівень доказовості 1В, див. додаток). Жінок, які планують скористатися ВМС, слід проконсультувати щодо ризику позаматкової вагітності в разі невдачі цього методу контрацепції, а також про такі асоційовані з ВМС ризики, як викидень і внутрішньоматкова інфекція [36].

При консультуванні жінок, які обирають ЕК, клініцисти мають надавати таку інформацію:

- мідна ВМС ефективніша за ЕКТ (рівень 1А);
- УПА-ЕКТ ефективніший за ЛНГ-ЕКТ (рівень 1А);
- ЛНГ-ЕКТ і УПА-ЕКТ запобігають вагітності завдяки преовуляторним ефектам (рівень 1А);
- ВМС-ЛНГ 52 мг не поступається мідним ВМС протягом 5 днів після незахищеного статевих акту (рівень 1В).

2.2 Які показання до ЕК?

Пацієнтки звертаються по ЕК, щоб знизити ризик вагітності після незахищеного або захищеного статевих акту чи сексуального насильства. Такі ситуації включають (але не обмежуються): статевий акт, під час якого не використовувалися засоби контрацепції; статевий акт, пов'язаний із невдачею контрацепції (наприклад, пошкоджений презерватив) або неправильним використанням контрацептива (наприклад, пропущене приймання орального контрацептива); статевий акт, під час якого використана контрацепція

вважається неефективною (наприклад, бар'єрний метод); сексуальне насильство; підозра на саботаж контрацепції; статевий акт під час фертильних днів у МЦ при застосуванні календарного методу контрацепції або застосунків для відстеження менструації.

ВООЗ визначає низку клінічних ситуацій, для яких можна рекомендувати ЕК. Ці клінічні ситуації наведено в таблиці [37].

2.3 Які клінічні міркування можуть вплинути на використання ЕК?

2.3.1 Медичні умови

Враховуючи потенціал ЕК щодо зниження захворюваності, пов'язаної з неправильною або небажаною вагітністю, ризик від застосування всіх наявних на сьогодні методів ЕК слід порівнювати з ризиками вагітності за наявних медичних станів. Для пацієнток із гіперкоагуляцією або венозною

Таблиця. Показання ВООЗ для ЕК (2016)

Статевий акт без використання контрацептивів	
Сексуальне насильство, коли жінка не була захищена ефективним методом контрацепції	
Статевий акт, після якого існує занепокоєння щодо неефективності або неправильного використання контрацептивів, зокрема:	
Презерватив	Розрив, зісковзування або неправильне використання
КОК	Три або більше послідовних пропусків або
	Затримка впродовж трьох днів на першому тижні МЦ
Чисто прогестинові оральні контрацептиви	Запізнення на три або більше годин від звичайного часу вживання таблеток або
	Минуло понад 27 годин після попереднього застосування таблетки
Оральні контрацептиви, що містять лише дезогестрел	Минуло 12 або більше годин після звичайного приймання таблеток або
	Понад 36 годин після попереднього приймання таблетки
Ін'єкція норетистерону енантату	Запізнення ін'єкції на 2 або більше тижнів
Ін'єкція депо медроксипрогестерону ацетату	Запізнення ін'єкції на 4 або більше тижнів
Комбінований ін'єкційний контрацептив	Запізнення ін'єкції на 7 або більше днів
Цервікальний ковпачок або діафрагма	Зсув, пошкодження, розрив або раннє видалення
Перерваний статевий акт	Не вдалося перервати
Сперміцид	Не розчинився перед статевим актом
Методи обізнаності про фертильність	Неправильний розрахунок періоду утримання або нездатність утриматися чи застосувати бар'єрні контрацептиви у фертильні дні
ВМС або імплантат	Експульсія

тромбоемболією в анамнезі застосування методу Юзпе не суттєво змінює рівень фактора VII або антитромбіну, на відміну від тривалого використання КОК. Не виявлено випадків венозної тромбоемболії внаслідок застосування естроген-вмісних ЕК [38].

Гострі або хронічні захворювання, пов'язані зі значним блюванням або порушенням всмоктування, можуть призвести до зниження ефективності ЕКТ. У медичній інструкції до препаратів УПА та в практичних рекомендаціях щодо використання контрацептивів Центрів контролю та профілактики захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention) рекомендують повторне приймання тієї самої дози ЕКТ, якщо протягом 3 годин після вживання таблетки виникло блювання, що є максимальним проміжком часу, необхідним для досягнення пікових концентрацій препарату у плазмі крові [18, 36].

Жінки з імуносупресивними станами повинні розглядатися як кандидати на ВМС, виходячи з механізмів дії ВМС, відсутності доказів системного запалення після розміщення ВМК-ЛНГ та з доказів стерильної внутрішньоутробної запальної відповіді на введення ВМС у трансплантованих солідних органах у пацієнок з імуносупресивними станами. Хоча існує занепокоєння щодо підвищення ризику інфікування верхніх статевих шляхів у процесі введення ВМС, такі інфекції є рідкісними, і ризик інфікування у пацієнок з імунодепресією не підвищений [39]. У медичних критеріях прийнятності використання методів контрацепції (Medical Eligibility for Contraceptive Use) Центрів з контролю та профілактики захворювань США зазначено, що введення ВМС не рекомендоване, окрім випадків недоступності чи неприйнятності інших методів контрацепції для пацієнок із ускладненою трансплантацією солідного органу (як-от невдала трансплантація, відторгнення або васкулопатія алотрансплантата серця), однак ця рекомендація ґрунтується на теоретичному занепокоєнні без опублікованих доказів підвищення інфекційної захворюваності при встановленні ВМС у таких жінок. За цих обставин клініцисти повинні ухвалювати рішення спільно з пацієнтками [40–44].

2.3.2 Вага та індекс маси тіла

Численні дослідження демонструють відсутність змін у частоті невдач мідної ВМС або ВМС-ЛНГ з метою ЕК залежно від маси тіла чи індексу маси тіла (ІМТ) [28, 35, 45, 46]. Проте ІМТ і вага жінки впливають на ефективність ЕКТ, причому це негативно впливає більшою мірою на ЛНГ-ЕКТ, ніж на УПА-ЕКТ. Метааналіз досліджень пероральної ЕК продемонстрував, що ризик вагітності в півтора раза вищий у користувачів із надмірною вагою (ІМТ = 25–29,9 кг/м²) і більш ніж у три рази вищий у користувачів із ожирінням (ІМТ > 30 кг/м²), порівняно з користувачами без зайвої ваги [47]. Метааналіз Festin et al. [48] об'єднав дані чотирьох досліджень пероральних засобів ЕК і вивчив дані 6873 користувачів ЕК. Порівняно з учасницями з ІМТ < 25 кг/м², особи з ІМТ > 30 кг/м² мали у 8 разів більше шансів завагітніти після застосування ЕК. Незважаючи на продемонстрований підвищений ризик вагітності, загальний рівень вагітності в групі з ожирінням був низьким і становив лише 2,03% [48]. Дослідження 1731

користувачки ЛНГ-ЕКТ продемонструвало рівень вагітності 1,4% і нижче для жінок із вагою 75 кг і менше порівняно з показниками вагітності 6,4 і 5,7% серед жінок з вагою 75–85 кг і > 85 кг відповідно [49].

Подвоєння дози ЛНГ-ЕКТ підвищує максимальну концентрацію ЛНГ в сироватці крові в осіб з ожирінням до рівнів, що спостерігаються в людей із нормальним ІМТ, проте не було показано, що це знижує частоту розриву фолікула протягом 5 днів до такої, що спостерігається в осіб з ІМТ < 25 кг/м² [50, 51]. Хоча дослідження Edelman (2022) не було розроблено для оцінювання ефективності ЛНГ-ЕКТ, нездатність знизити частоту розриву фолікулів у жінок з ожирінням до такої, що спостерігається в осіб із надмірною вагою або нормальним ІМТ, свідчить про нижчу ефективність ЛНГ-ЕКТ в осіб з ожирінням, навіть при вищій дозі ЛНГ (3 мг) [51].

УПА-ЕКТ ефективніший за ЛНГ-ЕКТ у всіх жінок, зокрема з надмірною вагою та ожирінням [2, 16, 22, 24, 26]. Пацієнтки з надмірною вагою мають такий самий відсоток невдач, як і жінки з нормальним ІМТ, при правильному застосуванні УПА з метою ЕК [47]. Однак користувачі УПА-ЕКТ з ожирінням мають вдвічі більше шансів завагітніти порівняно з особами з нормальним ІМТ. Схоже, що верхня межа ефективності для ЛНГ-ЕКТ досягається при масі тіла 70 кг, а верхня межа ефективності для УПА-ЕКТ – при масі тіла 85 кг [47]. Базуючись на цих даних, рекомендуємо клініцистам інформувати жінок, що УПА-ЕКТ є ефективнішим за ЛНГ-ЕКТ в осіб із надмірною вагою та ожирінням, а також у тих, хто має масу тіла 70 кг і більше (рівень 1С).

2.3.3 Ліки

Оскільки ЛНГ і УПА є субстратами цитохрому P450 3A4 (а ЛНГ також і P450 3A5), очікується, що одночасне їхнє застосування з індукторами ферментів, як-от ефавіренз, карбамазепін, окскарбазепін і фенітоїн, зменшить дозу ЕКТ, що може знизити ефективність ЕК [52]. У жінок, які приймали ЕКТ за колишньою схемою – 0,75 мг ЛНГ перорально (дві дози з інтервалом 12 годин) одночасно з ефавірензом (інгібітор зворотної транскриптази, який зазвичай використовують для лікування ВІЛ), показники AUC₁₂, C_{max} і C_{min} для ЛНГ знижувалися відповідно на 56, 41 і 67% [53]. Подібне зниження спостерігалось при застосуванні карбамазепіну, фенітоїну, окскарбазепіну та еслікарбазепіну [52]. Хоча клінічна значущість цих знижень є незрозумілою, 2016 року Європейське агентство з лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA) рекомендувало подвоїти дозу ЛНГ-ЕКТ для жінок, які приймали індуктори CYP3A4 протягом попередніх 4 тижнів [52]. Однак ефективність подвійних доз ЛНГ-ЕКТ у цій ситуації не була вивчена, і вона може бути недостатньою для усунення ефектів препаратів, які індукують CYP3A4 сильніше, ніж ефавіренз, таких як рифампін і фенітоїн [52].

Ламотриджин, індуктор ферменту глюкуронізації, також знижує рівень ЛНГ, що застосовується перорально [52, 53]. Навпаки, одночасне приймання перорального ЛНГ з вігабатрином, леветирацетамом, тикагрелором, соліфенацином і вортиоксетином не знижує рівня ЛНГ [52].

Доступні лише три дослідження, що вивчали взаємодію ліків із пероральним УПА. Тоді як еритроміцин і кетокона-

зол не знижують рівні УПА при пероральному прийманні, рифампіцин, будучи індуктором ферментів, зменшує середню експозицію УПА більш ніж у 10 разів [54, 55]. Подібні, але більш скромні взаємодії прогноуються для карбамазепіну, рифабутину, дабрафенібу та фенобарбіталу, тоді як сильніші взаємодії – для фенітоїну, ензалутаміду та мітотану [52, 54, 55]. Змодельовані рівні збільшення дози перорального УПА при одночасному застосуванні з індуктором ферменту СYP3A коливаються від 1,3 раза для найслабшого індуктора до 14,3 раза для найпотужнішого індуктора – рифампіцину та мітотану [52]. Хоча інструкція до медичного використання для УПА-ЕКТ рекомендує уникати його застосування у пацієнтів, які приймали індуктори СYP3A4 протягом останніх 4 тижнів, цей інтервал може бути недостатнім для препаратів із тривалим періодом напіврозпаду, як-от ензалутамід, фенобарбітал і мітотан [18, 52].

Ні УПА, ні пероральний ЛНГ не пригнічують активність ферменту СYP450, проте обидва можуть пригнічувати Р-глікопротеїн у дозах для ЕК, у такий спосіб підвищуючи рівні субстратів Р-глікопротеїну, як-от дигоксин, колхіцин і фексофенадин, що призводить до потенційної патологічної реакції на супратерапевтичні рівні цих ліків [18, 56]. Ілюстрацією такої реакції може бути описаний випадок підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення у жінки, яка приймала варфарин і застосувала дві дози 0,75 мг ЛНГ для ЕК [57].

Рекомендуємо інформувати жінок, які приймають індуктори цитохрому P450 3A4 та P450 3A5 або індуктори ферменту глюкуронізації, що ЕКТ може бути менш ефективним і що слід розглянути можливість встановлення ВМС із метою ЕК (рівень 1С).

2.4 Консультування щодо повторного використання ЕК, застосування вагітною та використання з іншими гормональними контрацептивами

2.4.1 Повторне використання ЕК в тому самому МЦ

Немає жодних підстав для занепокоєння щодо безпеки повторного або частого використання ЛНГ-ЕКТ [12]. Відсутні жодні докази збільшення частоти позаматкової вагітності (порівняно з внутрішньоматковою) при повторному застосуванні ЛНГ-ЕКТ [58]. Крім того, тижнева доза УПА не асоціювалася з серйозними побічними ефектами, хоча майже 70% учасниць одного дослідження повідомляли про головний біль і нудоту [59]. Поки що не зареєстровані повідомлення про серйозні побічні ефекти УПА-ЕКТ, нещодавнє повідомлення про рідкісне, але серйозне ураження печінки у жінок, які використовували дозу УПА, нижчу за добу, для лікування міоми матки, потребують додаткового вивчення на предмет безпеки його дозування [60]. У вересні 2020 року Європейське агентство з лікарських засобів дійшло висновку, що більше не слід призначати УПА для лікування міоми матки в країнах ЄС через 8 повідомлень про серйозні ураження печінки (4 жінки потребували трансплантації) з понад 765 000 пацієнток, включених до постмаркетингового спостереження [61]. Вважається, що в цих випадках гепатотоксичність УПА була наслідком ідіосинкразичного медикаментозного ураження печінки, на яке потенційно також впливають висока ліпофільність УПА та його тривалий період напіврозпа-

ду [62]. Такі реакції більше пов'язані з чинниками організму, ніж із токсичними властивостями самого препарату, і, отже, менш залежні від дози та різноманітніші за латентністю, проявом і перебігом, ніж внутрішнє ідіосинкразичне медикаментозне ураження печінки (наприклад, асоційоване з ацетамінофеном) [63]. На противагу цьому Yoon та ін. [64] порівняли понад 20 000 пацієнток, які приймали УПА для лікування міоми, з тими, хто застосовував агоністи гонадотропного рилізінг-гормону, і не виявили різниці в частоті тяжких або токсичних захворювань печінки між групами. У цьому дослідженні частота тяжких захворювань печінки та печінкової недостатності в пацієнток, які застосовували УПА, становила 0,04%, трансплантацію печінки не проводили.

Щоденна доза від 5 до 10 мг УПА асоціюється з повним пригніченням овуляції приблизно у 80% осіб, що спостерігалось при використанні контрацептивного вагінального кільця, яке вивільняє 1,5–2,5 мг УПА щодня (недоступне у США) [59]. Однак у дослідженні ефективності контрацепції в жінок, які застосовували 30 мг УПА перорально кожні 5–7 днів, овуляція спостерігалася більш ніж у 70% МЦ, ймовірно, через те, що період напіврозпаду УПА становив лише 32 години [59]. Виробник не рекомендує повторне приймання УПА-ЕКТ в одному МЦ [18]. Враховуючи потенційну можливість несвоєчасної або небажаної вагітності, а також той факт, що жінки можуть приймати ЕКТ у періоди МЦ, коли відсутній значний ризик вагітності, не слід скасовувати повторне приймання ЕКТ. Пацієнток слід повідомити, що повторне застосування УПА є безпечним, але контрацептивна ефективність кількох доз УПА протягом одного МЦ залишається незрозумілою.

2.4.2 Використання ЕК вагітною, яка не знає про вагітність

Жінкам, які приймають ЛНГ-ЕКТ під час вагітності, про яку вони не знають, або які завагітніли внаслідок неефективності ЛНГ-ЕКТ, не слід хвилюватися щодо виникнення захворюваності, пов'язаної з вагітністю. Метааналізи не продемонстрували зв'язку між ембріональним впливом протизаплідних гормонів і вадами розвитку плода загалом та геніталій зокрема [65, 66]. Більш обмежені, але такі само обнадійливі дані доступні щодо впливу УПА під час вагітності. Було задокументовано один випадок атрофії зорового нерва під час вагітності на тлі застосування УПА – стан, який незалежна Рада з моніторингу безпеки даних (Data Safety Monitoring Board) визначила як такий, що не можна віднести до внутрішньоутробного впливу УПА [67]. Про жодні інші ускладнення вагітності або пологів, асоційовані з застосуванням УПА-ЕКТ, не повідомлялося. Частота викиднів, пов'язаних із вагітностями на тлі використання УПА (13,8%), не перевищує 20% – показник загальної популяції вагітних [67, 68]. Так само частота позаматкової вагітності (1,1%) подібна до такої в загальній популяції вагітних – 0,8–2% [67, 69, 70]. Порівняно із загальною популяцією вагітних, більшість вагітностей після дії ЕКТ закінчуються абортми [67]. Зважаючи на ці дані, тестування на вагітність перед використанням ЕКТ є непотрібним, якщо пацієнтка не стурбована своїм станом з інших причин.

Жінкам, які з метою ЕК бажають використовувати мідні ВМС або ВМС-ЛНГ і повідомили про епізоди незахищеного статевого акту в поточному МЦ більш ніж за п'ять днів до запланованого введення ВМС, слід враховувати потенційну наявність заплідненої передімплантаційної яйцеклітини. Декілька досліджень свідчать, що вагітність у таких ситуаціях після встановлення ВМС настає нечасто. У дослідженні зі встановлення ВМС в той самий день з метою звичайної контрацепції 0,4% пацієнок, які не відповідали критеріям достатньої впевненості у відсутності вагітності, отримали діагноз вагітності протягом кількох тижнів після введення ВМС [71]. В іншому дослідженні одна з 40 пацієнок (2,5%), які звернулися щодо ЕК і повідомили про незахищений статевий акт за 6–14 днів до введення ВМС, мала позитивний тест на вагітність протягом наступних 2 тижнів [6]. Дослідження 134 жінок, яким мідна ВМС була встановлена за 6–14 днів після незахищеного статевого акту, продемонструвало відсутність вагітності упродовж наступних 2–4 тижнів після встановлення ВМС [46].

Незважаючи на рідкість, вагітність у пацієнок із ВМС має підвищений ризик несприятливих гестаційних наслідків порівняно з пацієнтками, які завагітніли без ВМС. Такі підвищені ризики включають викидень, передчасні пологи та септичний аборт. Ці ризики знижуються у пацієнок, яким видаляють ВМС під час вагітності, але залишаються підвищеними порівняно з базовими ризиками без ВМС [72]. Наразі недостатньо даних, щоб дійти висновку про будь-які конкретні ризики ВМС-ЛНГ для розвитку плода [72]. Враховуючи ризики наявності вагітності під час встановлення ВМС, тестування на вагітність слід проводити перед уведенням ВМС, а також проконсультувати пацієнок щодо ризиків вагітності за наявності заплідненої яйцеклітини до імплантації під час встановлення ВМС або в разі невдачі ВМС.

2.4.3 Застосування ЕК з іншими гормональними контрацептивами

Початок регулярного використання контрацептивів відразу після ЕКТ збільшує сприйняття та продовження регулярного методу контрацепції [73, 74]. Не існує механізму, за допомогою якого ЛНГ знижував би ефективність подальшої гормональної контрацепції. Початок регулярної гормональної контрацепції відразу після використання ЛНГ-ЕКТ не зменшить ефективність ЛНГ як ЕКТ. Рекомендуємо розпочинати звичайну гормональну контрацепцію якомога швидше після приймання ЛНГ-ЕКТ, з утриманням від статевого життя або використанням негормональних методів контрацепції протягом 7 днів чи до наступної менструації/кровотечі скасування, залежно від того, що настане раніше (рівень 1А).

УПА не знижує подальшу ефективність оральних контрацептивів. УПА не чинить суттєвого впливу на початок контрацепції за допомогою чисто прогестинового орального контрацептива, що містить 75 мг дезогестрелу (щодо дії дезогестрелу на цервікальний слиз або пригнічення овуляції) [75]. Застосування УПА в середині МЦ з подальшим початком щоденного приймання КОК, що містять 30 мкг ЕЕ/150 мкг ЛНГ, у більшості жінок було пов'язане зі станом спокою яєчників протягом семи днів, причому меншість жінок засто-

сувала додаткові дні (до 14), щоб досягти стану спокою [76]. Усі жінки овулювали після 11 днів приймання КОК [76]. На сьогодні жодне дослідження не вивчало потенціал відтермінованої ефективності звичайних контрацептивів, коли застосування УПА супроводжується використанням неоральних гормональних контрацептивів. Після відновлення або початку регулярної контрацепції після використання ЕКТ Центри з контролю та профілактики захворювань США рекомендують утримуватися від статевого акту або застосовувати бар'єрний метод контрацепції протягом семи днів або до наступної менструації/кровотечі скасування, залежно від того, що настане раніше [36].

Навпаки, ефективність УПА-ЕКТ щодо затримки овуляції знижується при подальшому прийманні гормональних контрацептивів. Коли КОК, що містять 30 мкг ЕЕ та 150 мкг ЛНГ, застосовували за 2 дні після приймання УПА, у більшості жінок спостерігалася овуляція (розрив фолікула) протягом 5 днів (27 проти 3%) [77]. Так само приймання 75 мг дезогестрелу наступного дня після застосування УПА асоціюється з ознаками овуляції протягом п'яти днів у 45% осіб порівняно з 3% жінок, які приймали лише УПА [75]. Середній час до овуляції становив 8 днів у групі, яка приймала лише УПА, порівняно з 4 днями в групі, яка отримувала УПА з подальшим застосуванням дезогестрелу [75]. Отже, екстраполяцію зниження ефективності УПА на одночасне застосування з іншими чисто прогестиновими оральними контрацептивами і неоральними формами прогестину слід проводити з обережністю [75].

Незрозуміло, чи знижується подібним чином ефективність УПА при застосуванні після пропущених доз звичайної гормональної контрацепції з подальшим відновленням регулярної контрацепції. До того ж особи, які відкладають поновлення звичайної гормональної контрацепції після застосування УПА, можуть мати підвищений ризик овуляції та вагітності порівняно з тими, хто відновлює гормональну контрацепцію одразу після використання УПА. У дослідженні жінок, які пропустили дози КОК (у межах режиму цілодобового приймання 30 мкг ЕЕ/150 мкг ЛНГ) на п'ятий, шостий та сьомий дні та прийняли УПА вранці восьмого дня, ті, хто відновили застосування КОК того самого вечора, продемонстрували нижчу частоту подальшої овуляції порівняно з тими, хто чекав п'ять днів, щоб знову почати приймати КОК [78]. Жодна жінка, яка завершила дослідження, не мала овуляції протягом п'яти днів після застосування УПА, незалежно від того, коли було відновлено приймання КОК [84].

Враховуючи, що активність яєчників пригнічується під час застосування КОК і що після пропуску таблеток потрібен час для відновлення активності яєчників, відновлення приймання протизаплідних таблеток незабаром після їхнього пропуску й використання УПА навряд чи призведе до овуляції [78, 79]. Деякі клініцисти можуть вважати, що жінкам, які пропустили лише кілька протизаплідних таблеток, узагалі не показано ЕК. Однак, зважаючи на те, що жінка може періодично пропускати дози КОК протягом МЦ, провести оцінювання ризику зачаття після пропущених доз у конкретної пацієнтки складно [78].

Занепокоєння щодо того, що початок звичайної гормональної контрацепції протягом наступних днів після застосування УПА може знизити ефективність УПА-ЕКТ, необхідно

порівняти з ризиком вагітності при невідновленні звичайної контрацепції. Таке співвідношення ризику та користі буде змінюватися залежно від пацієнтки й ситуації. Після приймання УПА-ЕКТ рекомендуємо відкласти початок звичайної гормональної контрацепції на п'ять днів і утриматися від статевого акту або використовувати негормональний метод контрацепції впродовж семи днів чи до наступної менструації/кровотечі скасування. Однак конкретний час початку приймання звичного гормонального контрацептива має бути індивідуальним і визначатися шляхом спільного ухвалення рішення лікарем і жінкою (рівень 1B).

2.5 Які подальші та додаткові послуги слід запропонувати особам, яким необхідна ЕК?

2.5.1 Тестування сечі на вагітність

ЕК знижує ризик вагітності після незахищеного статевого акту, але повністю цей ризик не усуває. ЕК асоціюється з показниками вагітності в діапазоні від 0,09 до 2,6% [24, 28, 33]. Якщо у жінки, яка послуговується засобами ЕК, менструація почнеться протягом двох тижнів після використання ЕК, вона може бути впевнена в тому, що не вагітна. Якщо цього не відбулося, рекомендується виконати тест на вагітність за три тижні після застосування ЕК. Крім того, слід розглянути доцільність проведення тесту на вагітність за місяць після розміщення ВМС-ЛНГ для ЕК, зважаючи на можливість змін МЦ в результаті застосування цього методу [28]. Коли необхідно виконати тест на вагітність перед встановленням ВМС, не слід відкладати застосування ЕКТ через це обстеження. Рекомендуємо не відкладати приймання ЕКТ через тестування на вагітність (рівень 1B). За потреби рекомендуємо виконати тест сечі на вагітність для діагностики вагітності після застосування ЕК (рівень 1C).

2.5.2 Скринінг та лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ)

2018 року кожна п'ята доросла особа у США мала ІПСШ [80]. Враховуючи поширеність ІПСШ, жінкам, які повідомляють про незахищений або захищений статевий акт, слід запропонувати скринінг на ІПСШ [81]. Протипоказанням до встановлення ВМС є активні слизисто-гнійні виділення та наявна хламідійна або гонорейна інфекція [36]. Проте безсимптомні особи з хламідіозом чи гонореею на момент встановлення ВМС можуть не мати підвищеного ризику розвитку запальних захворювань органів малого таза, якщо такі інфекції діагностуються та належним чином лікуються, порівняно з особами, яким вводять ВМС за відсутності цих інфекцій [82].

Не варто відкладати встановлення ВМС з метою ЕК або відкладати скринінг на ІПСШ за відсутності слизово-гнійних виділень, незалежно від ризику ІПСШ у пацієнтки. Особам, які повідомили про сексуальне насильство, слід призначити емпіричне лікування гонорей, хламідіозу та трихомоніазу. Таким жінкам необхідно запропонувати щеплення проти гепатиту типу В і вірусу папіломи людини, виходячи з їхнього вакцинального статусу [81]. Постконтактну та доконтактну профілактику ВІЛ слід розглядати в межах спільного ухвалення рішення з пацієнткою [81]. Рекомендуємо скеровувати

осіб, яким потрібна ЕК, на скринінг ІПСШ, постконтактну і доконтактну профілактику, а також на лікування за наявністю показань (рівень 1C).

2.5.3 Скринінг на насильство з боку статевого партнера і на торгівлю людьми

Жінки, які зазнали насильства з боку статевого партнера або стали жертвами торгівлі людьми, часто мають незахищені або захищені статеві акти [83, 84]. Жінок, які використовують ЕК, слід перевірити на предмет насильства з боку статевого партнера та секс-торгівлі (рівень 1C).

2.5.4 Постійна контрацепція

Незахищений статевий акт є поширеним явищем, і користувачки ЕК часто мають більше ніж один епізод незахищеного статевого акту до звернення щодо ЕК [5, 6]. Інформування про початок постійної контрацепції під час надання ЕК може допомогти користувачкам ЕК досягти своїх цілей щодо фертильності [85]. Рекомендуємо пропонувати особам, які використовують ЕК, застосовувати постійну контрацепцію за їхнім бажанням (рівень 1C).

2.6 Як підтримати використання ЕК в особливих групах?

2.6.2 Застосування під час лактації або грудного вигодовування

ЕКТ є ефективним доповненням для жінок, які покладаються на метод лактаційної аменореї як засіб контрацепції. У дослідженні за участю єгипетських жінок, яке порівнювало стандартний метод лактаційної аменореї з використанням лактаційної аменореї + ЕК, 44% жінок у групі ЕК застосовували ЛНГ-ЕКТ, з яких 88% робили це правильно [88]. Значно більше жінок у групі ЕК розпочали регулярну контрацепцію протягом або незабаром після перших 6 місяців після пологів (30 проти 7,3%), і в групі ЕК сталося менше вагітностей (0,8 проти 7,3%) [88]. Не було суттєвих відмінностей між групами щодо тривалості лактації, режиму грудного вигодовування і відновлення менструації [88]. Найпоширенішим побічним ефектом ЛНГ була нудота без блювання, яка виникала приблизно у 30% жінок [88]. Рекомендуємо клініцистам призначати ЕКТ особам, які покладаються на метод лактаційної аменореї (рівень 1B).

Подібно до звичайних контрацептивів, що містять тільки прогестин, не доведено, що ЛНГ-ЕКТ впливають на здоров'я чи на розвиток немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, або впливають на об'єм виробленого грудного молока [88, 89]. Після одноразової дози ЛНГ 1,5 мг його рівень досягає піку в грудному молоці приблизно за 4 години, а максимальна концентрація сягає 4,1–10,7 нг/мл із середнім кінцевим періодом напіввиведення 26 годин [90]. Кількість ЛНГ, що виділяється з молоком протягом перших 24 годин, становить 0,09% дози і швидко зменшується з часом, причому лише 0,01% дози виділяється в грудне молоко впродовж 49–72 годин [90]. Розрахункова середня кількість прогестину, що потрапляє до організму малюка, який споживає 800 мл/день грудного молока, становить 1,6 мкг у перші 24 години, 0,3 мкг у другі 24 години та 0,2 мкг у третій 24-годинний інтервал [90]. Рекомендуємо клініцистам інформувати жінок,

що грудне вигодовування не потрібно переривати через використання ЛНГ-ЕКТ (рівень 1А).

Мідна ВМС не є небезпечною для немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні. Введення мідної ВМС не впливає на лактацію і не призводить до підвищення рівня міді в грудному молоці порівняно з особами, які не використовують мідну ВМС [91, 92]. Слід бути уважним стосовно невеликого, але підвищеного ризику перфорації матки, пов'язаного з введенням ВМС у жінок, які годують грудьми, порівняно з жінками, які не лактують [92].

Доступно мало інформації щодо використання УПА-ЕКТ під час грудного вигодовування. Натепер в інструкції до медичного застосування рекомендовано уникати використання УПА під час лактації, тоді як медичні критерії прийнятності контрацептивів Центрів з контролю та профілактики захворювань США рекомендують зціджувати й вилити грудне молоко протягом 24 годин після приймання УПА [18, 36]. Підраховано, що після дози 30 мг УПА немовля, яке перебуває на повному грудному вигодовуванні, отримує приблизно 4,1 мкг/кг препарату та його активного метаболіту протягом перших 24 годин і загалом 5,2 мкг/кг упродовж п'яти днів. Цей вплив призведе до потрапляння приблизно 0,8% скоригованої дози УПА і його активного метаболіту в перший день та загалом 1% дози протягом п'ятиденного періоду [93]. Жодне дослідження не розглядало наслідки застосування УПА-ЕКТ для немовлят, і немає опублікованих звітів про пов'язану з цим шкоду.

З огляду на переваги грудного вигодовування, низький рівень впливу ЕК на немовлят і відсутність доказів шкоди, раціонально продовжували грудне вигодовування без його переривання після приймання ЕК.

2.8 Чи може бути ЕКТ основним методом контрацепції?

В одному дослідженні майже 70% осіб, які зробили аборт, і 50% жінок, які планують сім'ю, цікавилися посткоїтальними контрацептивними таблетками як звичайним засобом контрацепції [115].

Використання ЛНГ-ЕКТ як єдиного основного методу контрацепції пов'язане з його ефективністю порівняно із залежними від статевого акту методами, такими як бар'єрні методи, утримання та періодичне утримання, які мають частоту невдач від 14 до 40% [117]. Однак, враховуючи, що в дослідженнях ЛНГ-ЕКТ як основного методу контрацепції зазвичай обирають осіб на основі відносно низької частоти статевих актів, пряме порівняння ефективності цього методу є складним [118]. Крім того, використання ЕКТ як доповнення до негормональних методів, періодичного утримання та перерваного статевого акту може підвищити загальну ефективність контрацепції [119]. У жодному дослідженні не проводили спеціального оцінювання рутинного посткоїтального використання УПА-ЕКТ, і занепокоєння щодо затримки овуляції в більш пізній період МЦ може обмежити його ефективність.

Кокранівський огляд 2014 року розрахував, що зведений індекс Перла становить 5,4 на 100 людино-років (95% ДІ 4,1–7) для посткоїтального використання 0,75 мг ЛНГ [120]. У дослідженні, що включало американських жінок, які приймали

0,75 мг ЛНГ протягом 24 годин після статевого акту й мали статевий акт 1–4 дні на місяць, виявлено вищий індекс Перла, рівний 22,4 (95% ДІ 4,6–65,4) [121]. У нещодавньому дослідженні, що оцінювало використання ЛНГ у дозі 1,5 мг протягом 24 годин після статевого акту, виявлено, що індекс Перла становив 7,5 для поодинокого застосування всіма користувачками та 11,0 для поодинокого використання жінками до 35 років [122]. Пероральне приймання ЛНГ до статевого акту може бути ефективнішим за посткоїтальне, оскільки здатне одночасно впливати як на цервікальний слиз, так і на овуляцію [120].

Основним побічним ефектом, про який повідомлялося в дослідженнях ЛНГ-ЕКТ, є аномальні кровотечі, які в деяких дослідженнях асоціювалися з високою частотою припинення ЕК. Інші поширені побічні ефекти включають нудоту, чутливість молочних залоз, слабкість, запаморочення, головний біль, здуття або біль у животі, тазовий біль, зниження лібідо, депресію та блювання [118, 122]. Немає послідовних доказів зв'язку між аномальними кровотечами та частотою приймання таблеток або загальною дозою ЛНГ [120]. Побічний ефект нерегулярних кровотеч може бути проблемою для осіб, які бажають використовувати ЕКТ у поєднанні з біологічними методами планування сім'ї, що покладаються на регулярність МЦ [123]. Незважаючи на велику кількість повідомлень про аномальні кровотечі та інші побічні ефекти, переважна більшість учасниць дослідження висловлюють схвальні погляди на цей метод [118, 122].

Рекомендуємо пропонувати регулярне перикоїтальне застосування ЛНГ-ЕКТ жінкам, які бажають використовувати цей метод окремо і як доповнення до негормональних методів контрацепції, залежних від коїтусу, таких як періодичне утримання, бар'єрні методи або перерваний статевий акт (рівень 1В).

3. КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Рекомендуємо пропонувати ВМС-ЛНГ 52 мг як варіант ЕК першої лінії разом з іншими методами ЕК (рівень 1В).
- Рекомендуємо клініцистам консультувати жінок, які розглядають ЕК, про таке:
 - Мідна ВМС ефективніша за ЕКТ (рівень 1А).
 - УПА-ЕКТ ефективніший за ЛНГ-ЕКТ (рівень 1А).
 - ЛНГ-ЕКТ і УПА-ЕКТ запобігають вагітності завдяки преовуляторним ефектам (рівень 1А).
 - ВМС-ЛНГ 52 мг не поступається мідним ВМС для ЕК протягом п'яти днів після незахищеного статевого акту (рівень 1В).
- Рекомендуємо клініцистам консультувати жінок, що УПА-ЕКТ, якщо він доступний, є ефективнішим за ЛНГ-ЕКТ для осіб із надмірною вагою та ожирінням, а також для тих, хто має масу тіла 70 кг і більше (рівень 1С).
- Рекомендуємо інформувати пацієнток, які зараз приймають або нещодавно використовували індуктори цитохрому Р450 3А4 та Р450 3А5 або індуктори глюкуронізації, що ЕКТ у них може бути менш ефективним методом і що слід розглянути можливість встановлення ВМС із метою ЕК (рівень 1С).

- Рекомендуємо розпочинати звичайну гормональну контрацепцію якомога швидше після використання ЛНГ-ЕКТ, з утриманням від статевого акту або застосуванням негормонального методу контрацепції протягом семи днів або до наступної менструації/кровотечі скасування, залежно від того, що настане раніше (рівень 1А).
- Рекомендуємо після приймання УПА-ЕКТ відкласти початок звичайної гормональної контрацепції на п'ять днів і утриматися від статевого акту або використовувати негормональний метод контрацепції впродовж семи днів або до наступної менструації/кровотечі скасування. Однак конкретний час початку застосування звичайного гормонального контрацептива має бути індивідуальним і обиратися шляхом спільного ухвалення рішення з жінкою (рівень 1В).
- Рекомендуємо не відкладати ЕКТ через проведення тестування на вагітність (рівень 1В).
- Рекомендуємо за потреби виконати тест сечі на вагітність для виявлення вагітності після застосування ЕК (рівень 1С).
- Рекомендуємо скеровувати осіб, яким необхідна ЕК, на скринінг на ІПСШ, постконтактну профілактику, доконтактну профілактику та на лікування за показаннями (рівень 1С).
- Рекомендуємо перевіряти осіб, які використовують ЕК, на предмет насильства з боку статевого партнера й торгівлі людьми (рівень 1С).
- Особам, які використовують ЕК, рекомендуємо

пропонувати застосовувати постійну контрацепцію за бажанням жінки (рівень 1С).

- Рекомендуємо клініцистам надавати консультації з ЕК та призначати ЕКТ жінкам, які покладаються на метод лактаційної аменореї (рівень 1В).
- Рекомендуємо клініцистам інформувати жінок про те, що грудне вигодовування не потрібно переривати через використання ЛНГ-ЕКТ (рівень 1А).
- Рекомендуємо пропонувати регулярне перикоїтальне застосування ЛНГ-ЕКТ особам, які бажають використовувати цей метод окремо або як доповнення до залежних від коїтусу негормональних методів, таких як періодичне утримання, бар'єрні методи або перерваний статевий акт (рівень 1В).

Додаток. Категорії рекомендацій

Категорія	Значення
1	Сильна рекомендація
2	Слабка рекомендація
A	Докази високої якості
B	Докази середньої якості
C	Докази низької якості, клінічний досвід або консенсус експертів

Повну версію рекомендацій та список літератури можна знайти за адресою: [https://www.contraceptionjournal.org/article/S0010-7824\(23\)00011-2/fulltext](https://www.contraceptionjournal.org/article/S0010-7824(23)00011-2/fulltext)

ЕКСТРЕНА КОНТРАЦЕПЦІЯ: КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ТОВАРИСТВА ПЛАНУВАННЯ СІМ'Ї (2023)

Екстрена контрацепція (ЕК) включає кілька варіантів контрацепції, які можна використовувати протягом кількох днів після незахищеного або захищеного статевого акту чи сексуального насильства, щоб знизити ризик вагітності. Доступні в США варіанти ЕК включають мідну внутрішньоматкову систему (ВМС), ВМС, що виділяє 52 мг левоноргестрелу (ЛНГ), пероральний ЛНГ і пероральний уліпрісталу ацетат (УПА).

Ці клінічні рекомендації розглядають показання, ефективність, безпеку та побічні ефекти методів ЕК; міркування щодо використання ЕК певними групами пацієнтів і в конкретних клінічних обставинах, а також перешкоди для доступу до ЕК. Потрібні подальші дослідження для оцінювання ефективності ВМС-ЛНГ як засобу ЕК; слід розглянути наслідки багаторазового використання УПА в різні періоди одного менструального циклу; оцінити вплив на овуляцію початку або повторного початку застосування різних режимів регулярної гормональної контрацепції після приймання УПА; з'ясувати ефективні варіанти ЕК залежно від індексу маси тіла або ваги.

Ключові слова: екстрена контрацепція, таблетки для екстреної контрацепції, внутрішньоматкова спіраль, левоноргестрел, посткоїтальна контрацепція, уліпрісталу ацетат.

EMERGENCY CONTRACEPTION: SOCIETY OF FAMILY PLANNING CLINICAL RECOMMENDATION (2023)

Emergency contraception (EC) refers to several contraceptive options that can be used within a few days after unprotected or under protected intercourse or sexual assault to reduce the risk of pregnancy. Current EC options available in the United States include the copper intrauterine device (IUD), levonorgestrel (LNG) 52 mg IUD, oral LNG, and oral ulipristal acetate (UPA).

These clinical recommendations review the indications, effectiveness, safety, and side effects of emergency contraceptive methods; considerations for the use of EC by specific patient populations and in specific clinical circumstances and current barriers to emergency contraceptive access. Further research is needed to evaluate the effectiveness of LNG IUDs for emergency contraceptive use; address the effects of repeated use of UPA at different times in the same menstrual cycle; assess the impact on ovulation of initiating or reinitiating different regimens of regular hormonal contraception following UPA use; and elucidate effective emergency contraceptive pill options by body mass indices or weight.

Keywords: emergency contraception, emergency contraceptive pills, intrauterine device, levonorgestrel, postcoital contraception, ulipristal acetate.