

ЭКСТРЕННАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ*

КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ КАНАДЫ, 2012

Данное клиническое практическое руководство, разработанное в 2003 г. и пересмотренное в 2012 г. Обществом акушеров-гинекологов Канады (Society of Obstetricians and Gynaecologists

of Canada), отражает новые клинические и научные достижения на момент его выхода. Используемые в руководстве уровни доказательств и классы рекомендаций представлены в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1

Качество оценки доказательств		Классификация рекомендаций	
I	Доказательства получены как минимум из одного рандомизированного клинического исследования (РКИ)	A	Доказательств достаточно для того, чтобы рекомендовать использовать полученные результаты на практике
II-1	Доказательства получены из хорошо спланированных контролируемых нерандомизированных исследований	B	Доказательств недостаточно, чтобы применять полученные результаты на практике
II-2	Доказательства получены из хорошо спланированных когортных (проспективных или ретроспективных) исследований или исследований типа случай-контроль, выполненных более чем одним центром или исследовательской группой	C	Полученные доказательства спорные и не позволяют разработать рекомендации по применению (или неприменению) полученных результатов в клинической практике
II-3	Доказательства, полученные путем сравнения времени или места с/без вмешательства. Результаты неконтролируемых экспериментов (например результаты лечения пенициллином в 40-х годах прошлого века)	D	Доказательства слабые, чтобы рекомендовать использовать полученные результаты
		E	Доказательства достаточно сильные для того, чтобы рекомендовать не применять полученные результаты
III	Мнение уважаемых ученых, основанное на клиническом опыте, описательные исследования или сообщения экспертных комиссий	L	Доказательства недостаточны (по качеству или количеству), чтобы дать какие-либо рекомендации

ТАБЛИЦА 1. УРОВНИ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ И ГРАДАЦИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Экстренная контрацепция (ЭК) относится к противозачаточным методам, которые используются после полового акта и перед имплантацией. Наиболее часто используемые методы ЭК могут снизить риск беременности от 75 до 89% [1-3]. ЭК предназначена для нерегулярного применения, в первую очередь в качестве резервного метода контроля над рождаемостью.

В Канаде ЭК применяется несколько десятков лет, однако по состоянию на 2002 г. только 57% женщин знали о ней [4]. Несмотря на широкую доступность методов контрацепции, 40-50% беременностей в этой стране все еще остаются незапланированными [5, 6]. Так, в 2006 г. было выполнено 91 310 аборт [7]. Надлежащее использование ЭК может снизить количество нежелательных беременностей.

МЕТОДЫ ЭК

В Канаде доступны два метода ЭК: гормональные таблетки для ЭК и медьсодержащие внутриматочные средства (ВМС), вводимые после полового акта.

В качестве гормональной контрацепции утверждены три безрецептурных препарата – Plan B, NorLevo и Next Choice. Первые два состоят из 2 таблеток, содержащих 750 мкг левоноргестрела (ЛНГ), и принимаются в виде однократной дозы. Третий состоит из 2 табле-

ток, содержащих 750 мкг ЛНГ и принимаемых в два приема с перерывом в 12 ч [8]. Эти препараты отпускаются в аптеках без рецепта.

Другой способ гормональной контрацепции, известный как метод Юзпе [1], используемый с 1970 г., представляет собой препарат Оврал, состоящий из 2 таблеток, содержащих 50 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 250 мкг ЛНГ. Он принимается внутрь в два приема с перерывом в 12 ч. Иногда при этом может потребоваться использование противорвотного средства. Некоторые авторы считают, что данные противозачаточные таблетки можно заменить на более доступные по цене, если они имеют одинаковую эффективность [9], хотя и не эквивалентны по дозе (табл. 2). Однако ни один из этих комбинированных гормональных препаратов в Канаде не одобрен для приема в качестве ЭК. Тем не менее они все еще могут быть использованы с этой целью, поскольку экономичны и имеются в аптечной продаже (по рецепту).

Специалистами было доказано, что антипрогестин мифепристон (RU 486) весьма эффективен в посткоитальной контрацепции [10-14], но этот препарат вряд ли будет доступен для канадских женщин в ближайшем будущем*. Другой антипрогестин – улипристала ацетат – имеет ту же эффективность, что и ЭК с

* Данное средство не одобрено в Канаде (прим. ред.)

ТАБЛИЦА 2

Брендовое название препарата	Число таблеток (2 дозы)	ЭЭ, мкг	ЛНГ, мкг
Оврал (Ovral)	2	100	500
Эллиссе (Allesse)	5	100	500
Трифазил (Triphasil)	4	120	500
Триквилар (Triquilar)	4	120	500
Миноврал (Minovral)	4	120	500

ТАБЛИЦА 2.
ОВРАЛ И ЕГО АНАЛОГИ

помощью ЛНГ-содержащих препаратов, и был утвержден FDA в 2010 г., но еще не одобрен в Канаде [15, 16].

В ходе исследований выявлено, что введение в течение 5 дней после незащищенного полового акта медьсодержащего ВМС предотвращает беременность [17-19]. Использование этого средства между 5-м и 7-м днем после незащищенного полового акта менее изучено, хотя в некоторых испытаниях время его применения продлевалось до 7 дней [18, 20]. В случае успешного предотвращения беременности медьсодержащее ВМС можно применять с целью постоянной контрацепции. Flexi-T и Nova-T – это два медьсодержащие ВМС, которые в настоящее время одобрены в Канаде для использования в качестве противозачаточных средств. Оба они отпускаются по рецепту и могут применяться не по прямому назначению, а именно для ЭК. ЛНГ-содержащая ВМС Мирена не рекомендуется для использования в качестве ЭК [21].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЭК

Механизмы действия ЭК точно не ясны. Теоретически ЭК может мешать созреванию фолликула, процессу овуляции; изменять вязкость цервикальной слизи, миграции спермы; влиять на желтое тело, восприимчивость эндометрия, оплодотворение или развитие зиготы, ее перемещения и адгезию [22]. Механизмы действия могут различаться не только разными режимами ЭК, но и в пределах каждого режима, в зависимости от времени применения препарата и овуляции [22].

Статистические данные об эффективности гормональной контрацепции согласуются с клиническими результатами и свидетельствуют о том, что ее основной механизм действия связан с вмешательством в процесс овуляции [22-28]. Когда препарат ЭК (метод Юзпе, ЛНГ-содержащий препарат, мифепристон) применяется до овуляции, он ее подавляет или задерживает [22-26]; если же используется во время или после овуляции, он на нее не влияет [23, 24, 26]. Последние данные свидетельствуют, что ЛНГ-содержащие препараты для ЭК предотвращают беременность только когда принимаются до оплодотворения яйцеклетки [29, 30]. Маловероятно, что препараты ЭК воздействуют на лютеиновую фазу менструального цикла (МЦ) [22-26, 30].

Влияние комбинированных и ЛНГ-содержащих препаратов для ЭК на эндометрий различается, однако последние исследования не смогли показать их действие на чувствительность эндометрия [22, 23, 25-27, 30]. Поскольку эффективность гормональной контрацепции не может быть объяснена влиянием гормональных препаратов только на овуляцию [31, 32], необходимы дальнейшие клинические исследования оценки других механизмов их действия.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭК

Гормональные режимы

Установлено, что метод Юзпе и ЛНГ-препараты снижают риск беременности на 75 и 89% соответственно [1-3, 33], но это не значит, что остальные женщины, использующие метод Юзпе, могут забеременеть. Теоретически, если у 100 женщин был незащищенный половой акт однократно на 2-й или 3-й неделе МЦ, примерно восемь из них могут забеременеть; после применения метода Юзпе забеременеть могут только две женщины, т.е. риск беременности сокращается на 75% [34]. Тем не менее последние исследования с использованием статистической оценки эффективности гормональной ЭК позволяют предположить, что риск может снижаться больше [35, 36]. Согласно ВОЗ, частота беременности составляет 1,1% при использовании ЛНГ-препаратов и 3,2% в случае применения метода Юзпе [1].

Два РКИ [1, 3], в которых сравнивали ЛНГ-препарат, применяемый дважды с перерывом в 12 ч с методом Юзпе, показали, что ЛНГ-средства имели более высокую эффективность (85 против 57% при обычном использовании и 89 против 76% при идеальном использовании).

В 2002 г. двумя крупными РКИ [37, 38] доказано, что одна доза ЛНГ (1,5 мг) была так же эффективна, как и двухдозовый режим его приема.

В одном РКИ [39] однодозовый режим приема препарата Оврал был менее эффективным, чем двухдозовый, но с незначительной разницей (54 против 67% для обычного использования и 62 против 73% для идеального использования). В ходе исследования, в котором оценивали влияние

Оврала на овуляцию [25], оказалось, что разовая его доза не подавляет овуляцию так же эффективно, как использование двух доз.

Несмотря на то, что мифепристон не доступен в Канаде, следует отметить, что он в шесть раз более эффективен, нежели метод Юзпе [11], даже в низких дозах [11-14], и что очень низкая доза мифепристона (однократный прием 10 мг) является столь же эффективным, как ЛНГ-препараты [37]. Мифепристон в дозах 25 и 50 мг превосходит по эффективности все другие гормональные режимы, используемые в настоящее время в Канаде [40].

Медьсодержащие ВМС

Метаанализ 20 опубликованных работ [41] показал, что медьсодержащие ВМС, введенные в течение 5 дней после незащищенного полового акта, намного более эффективны, чем гормональные препараты ЭК – их эффективность составляет 98,7%. Беременность не наступила в двух исследованиях: в одном – сравнивали экстренное использование медьсодержащих ВМС с приемом мифепристона [13]; в другом когортном исследовании с участием 1963 женщин применяли медьсодержащие ВМС в течение 120 ч после незащищенного полового акта [19]. В еще одном описательном исследовании наступила только одна беременность из 1013 женщин, применявших медьсодержащие ВМС [18]. Кокрановский обзор 2008 г. позволяет сделать вывод, что медьсодержащее ВМС является отличным способом ЭК с эффективностью около 99% [40].

Временной период использования ЭК

Эффективность ЭК снижается с увеличением времени от момента незащищенного полового акта до начала лечения. ЛНГ предотвращает 95% случаев беременности при его приеме в течение ≤ 24 ч после полового акта, 85% беременностей при использовании в течение от 25 до 48 ч и 58% – в течение от 49 до 72 ч. Соответствующие показатели для метода Юзпе составляют 77; 36 и 31% [1]. Эти результаты были воспроизведены в нескольких исследованиях [11, 38, 42], хотя данная временная зависимость не прослеживалась во всех случаях [37, 43].

Несмотря на то, что в целом применять ЭК рекомендуется только до 72 ч после полового акта, было доказано, что метод Юзпе [43, 44] и двухдозовый режим приема ЛНГ [37, 38] также эффективны, если принимаются через 72 и до 120 ч после незащищенного полового акта.

Другие факторы

Гормональная ЭК менее эффективна у женщин, которые нарушают правила ее применения (неидеальное использование) и которые имели повторный незащищенный половой акт после ее использования [1, 12, 37-39].

Повторный прием гормональных ЭК как обычного регулярного противозачаточного метода не обеспечивает адекватную контрацептивную эффективность [45]. Так, в одном исследовании 45 женщин предлагали принять ЛНГ в дозе 0,75 мг в течение 1 ч после каждого полового акта. В результате частота наступления беременности в течение 6-месячного периода составила шесть случаев на 100 пациенто-лет, что в два раза хуже аналогичного показателя для комбинированных оральных

контрацептивов (КОК). Нерегулярные кровотечения являются одним из основных недостатков этого метода – они возникали у 70% женщин [45].

ПОКАЗАНИЯ

Гормональные препараты ЭК рекомендуется назначать любой женщине, не планирующей беременность, которая пришла на прием в течение 5 дней после незащищенного полового акта или не имела должной контрацептивной защиты. Введение медьсодержащей ВМС целесообразно до 7 дней после незащищенного полового акта.

Причинами незащищенного секса являются [47]:

- ❖ отказ от использования методов контрацепции;
- ❖ разрыв презерватива или протекание через него спермы;
- ❖ смещение диафрагмы или шейного колпачка;
- ❖ пропуск 1 таблетки КОК в первые недели их приема;
- ❖ три и более пропущенные таблетки на 2-й или 3-й неделе приема КОК;
- ❖ пропуск таблетки чисто прогестиновых контрацептивов;
- ❖ отклеивание контрацептивного пластыря;
- ❖ экспульсия противозачаточного вагинального кольца;
- ❖ пропуск инъекции Депо-Провера в течение 2 нед;
- ❖ эякуляция на внешние половые органы;
- ❖ сексуальное насилие, когда женщина не использует надежной контрацепции.

Поскольку трудно с уверенностью определить фертильный период МЦ [48-50], ЭК должна быть применена независимо от дня МЦ, если женщина не желает забеременеть.

Следует отметить, что хотя гормональные ЭК и не рекомендуется использовать регулярно, повторный их прием не представляет установленных рисков для здоровья и не должен быть причиной для отказа от его применения [51].

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Фактически не имеется абсолютных противопоказаний к применению гормональных ЭК. Исключением является подтвержденная беременность по причине их неэффективного использования в данном случае. Исследования свидетельствуют, что эти препараты не являются тератогенными. Так, в недавно проведенном исследовании исходов беременности после неудачного приема ЛНГ-ЭК не нашли ассоциированных с этим пороков развития или других неблагоприятных исходов беременности [52, 53]. В исследованиях беременности, когда плод подвергался действию оральных контрацептивов, не выявили никаких доказательств тератогенности [54]. Следовательно, их прием при наступившей беременности не является показанием для ее прерывания.

Кроме того, эксперты ВОЗ не обнаружили противопоказаний к применению гормональных препаратов или медьсодержащих ВМС в качестве ЭК у кормящих женщин [55]. Не существует никаких известных медицинских противопоказаний для использования гормональной контрацепции, за исключением аллергии на составляющие препаратов [55]. Так, в Великобритании в результате применения более чем 4 млн выписанных рецептов на контрацептив Юзпе обнаружено только шесть серьезных нежелательных явлений (три случая венозного тромбоза и три – цереброваскулярных событий). Ни в одном из них не было четкой связи между введением гормональных ЭК и событием [56]. Женщинам,

у которых имеются противопоказания к ежедневному использованию КОК, в частности курящим или старше 35 лет, можно смело использовать любой из гормональных методов ЭК, так как продолжительность такой контрацепции очень коротка [57]. Не выявлено существенно повышенного риска развития венозной тромбоэмболии, ассоциированного с ЭК, однако исследования их безопасности часто исключали женщин, которые имели противопоказания к пероральному приему контрацептивов [58]. Поскольку прием ЛНГ-ЭК теоретически не связан с риском осложнений, он может быть предпочтительным вариантом ЭК для лиц, которым противопоказан прием эстрогена, пациенткам с установленной тромбофилией, инсультом, инфарктом или активной мигренью с неврологическими симптомами [59]. Существует опасение, что при использовании чисто прогестинных ЭК, которые не могут предотвратить беременность, существует повышенный риск внематочной беременности [60, 61]. Несмотря на то, что недавно были опубликованы данные о нескольких случаях внематочной беременности, связанных с гормональной ЭК, ученые пришли к выводу, что частота внематочной беременности при применении ЭК не превышает таковую у населения в целом. Поскольку гормональные ЭК эффективно снижают риск беременности, их использование позволит снизить вероятность того, что половой акт может привести к внематочной беременности [62].

При использовании медьсодержащих ВМС необходимо принять во внимание следующие аспекты:

- ❖ беременность должна быть исключена. Для этого может потребоваться тест на беременность или определение в сыворотке крови хорионического гонадотропина человека, особенно у женщин, у которых были половые сношения в начале МЦ;
- ❖ в анамнеза не должно быть недавних воспалительных заболеваний органов малого таза и видимых инфекций влагалища и шейки матки;
- ❖ во время введения контрацептива следует произвести забор материала из канала шейки матки для диагностики гонореи и хламидиоза;
- ❖ хотя в 2001 г. на основании Кокрановского обзора был сделан вывод, что профилактическое назначение антибиотиков во время введения ВМС не оправданно, в ходе исследований было доказано, что использование таковых с целью профилактики у женщин групп высокого риска инфекций, передающихся половым путем, снижает на треть последующий риск инфекции органов малого таза [63, 64]. Такие антибиотики, как азитромицин в однократной дозе (1 г) или доксициклин (200 мг), следует рассматривать в качестве препаратов выбора у лиц с высоким риском инфекции органов малого таза [64];
- ❖ если медьсодержащая ВМС не может предотвратить беременность, она должна быть немедленно удалена после диагностированной беременности. Важно также при этом исключить внематочную беременность.

ОЦЕНКА ПОКАЗАНИЙ ДЛЯ ЭК

Практически для того чтобы определить, показана ли ЭК, требуется очень мало информации. При сборе анамнеза необходимо выяснить, произошел ли незащищенный половой акт в сроки, когда ЭК является эффективной. Риск беременности следует оценить путем определения вре-

мени, прошедшего с момента последней менструации. В редких случаях для исключения беременности требуется тест на беременность. У женщины, которая имела незащищенный секс в начале МЦ, может быть повышен риск беременности, потому что период действия ЭК уже истек. Однако это не должно быть причиной отказа от ЭК, если женщина дополнительно имела незащищенный половой акт в течение 5 последних дней, во время которых ЭК, вероятно, будет эффективной.

Пациентку следует проинформировать о возможных побочных эффектах и последствиях отказа от ЭК. Также надлежит иметь в виду, что прием гормональных ЭК не препятствует уже наступившей беременности от незащищенного полового акта. При желании женщины для конца МЦ в качестве метода контрацепции может быть использован барьерный метод, например презерватив. Если она желает начать прием КОК и не имеет противопоказаний для этого, ей следует их назначить на следующий день после использования гормональной ЭК или начиная со следующего МЦ [65]. Если женщина не принимала КОК в течение 7 последовательных дней, в качестве контрацепции рекомендовано использовать презерватив [61].

НАБЛЮДЕНИЕ

Женщина должна выполнить тест на беременность, если у нее отсутствуют нормальные менструальные кровотечения через 21 день после использования ЭК или через 28 дней, если после гормональной ЭК она начала принимать КОК.

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Двухдозовый прием ЛНГ значительно реже, чем метод Юзпе, вызывает тошноту (23,1 против 50,5% соответственно), рвоту (5,6 против 18,8%), головокружение (11,2 против 16,7%) и усталость (16,9 против 28,5%) [1]. В исследованиях, в которых сравнивали двукратный прием двух доз ЛНГ с режимом приема двух доз ЛНГ одномоментно, возникновение побочных эффектов было сходным [37, 38].

Противорвотные средства снижают риск возникновения тошноты на 27% и рвоты на 64%, если их принимать за 1 ч до приема первой дозы контрацептива Юзпе [66]. Если у женщины рвота возникла в течение первых 2 ч после использования гормональных ЭК, их дозу необходимо повторить, и желательно вагинальное введение контрацептива. Возможные осложнения после полового акта при установленной ВМС включают: тазовую боль, аномальные кровотечения, инфекции органов малого таза, перфорацию матки и экспульсию контрацептива [61].

ВОССТАНОВЛЕНИЕ МЕСЯЧНЫХ

У большинства женщин следующая менструация наступает в течение 3 нед после использования ЭК. В 1998 г. в исследовании ВОЗ [1] доказано, что наступление следующей менструации было сходным у лиц, использующих метод Юзпе, и у принимающих две дозы ЛНГ. В частности, у 15% из них было раннее начало менструации, у 57% – месячные наступали в течение 3 ожидаемых дней, а у 28% – с опозданием более чем на 3 дня. В других исследованиях [38, 39] женщины, как правило, имели раннее начало менструаций. Время, необходимое для возобновления менструаций, после ЭК может быть смещено по отношению к дате овуляции [24, 39].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭК

С точки зрения общественного здоровья, ЭК можно рассматривать как первичную профилактику нежелательной беременности. Чтобы сократить количество нежелательных беременностей, женщины, подверженные такому риску, и их партнеры должны быть осведомлены об ЭК. Возможными препятствиями на пути использования ЭК являются: неосведомленность, негативное отношение, страх перед побочными эффектами, непрактичные часы работы медицинских клиник и аптек, отсутствие средств ЭК в некоторых аптеках, относительно высокая стоимость контрацептивов. Возможность приобретения препаратов ЭК без рецепта улучшает доступ к таковой [67].

Не существует никаких доказательств, что применение ЭК связано с будущим раскованным сексуальным поведением или повышением частоты венерических заболеваний [71, 72].

ВЫВОДЫ

Применение ЭК может безопасно и эффективно сократить количество нежелательных беременностей. Эффективное использование ЭК зависит от повышения как государственной, так и профессиональной осведомленности и улучшения доступа населения к этому методу. Медицинские работники могут содействовать надлежащему применению ЭК, обсуждая это со своими пациентками.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Гормональная ЭК может быть эффективной, если использовать ее до 5 дней после незащищенного полового акта (II-2).
2. Чем раньше применена гормональная ЭК, тем она более эффективна (II-2).
3. Медьсодержащие ВМС могут быть эффективным методом ЭК, если их использовать в течение 7 дней после полового акта (II-2).
4. ЛНГ-содержащие препараты ЭК являются более эффективными и вызывают меньше побочных действий, чем метод Юзпе (I).
5. Разовая доза 1,5 мг и двукратная доза ЛНГ по 0,75 мг (прием второй дозы через 12 ч после первой) имеют сходную эффективность и не отличаются в побочных эффектах (I).
6. Препаратами выбора гормональной ЭК в Канаде являются только ЛНГ-содержащие (I) средства.
7. Беременность, наступившую в результате неудачной ЭК, не следует прерывать (I).

РЕКОМЕНДАЦИИ

- ЭК необходимо использовать как можно раньше после незащищенного полового акта (II-2A).
- ЭК следует предложить женщинам, у которых незащищенный секс произошел в течение эффективного времени (5 дней для гормональных методов ЭК и до 7 дней для медьсодержащих ВМС) (II-2B).
- Если менструация не началась в течение 21 дня после ЭК, женщине рекомендовано провести исследование на наличие беременности (III-A).
- Каждую пациентку репродуктивного возраста, которая не была стерилизована и пришла на консультацию или на периодический врачебный осмотр, следует заранее проконсультировать о методах ЭК (III-C).

С оригинальной версией Руководства можно ознакомиться на сайте http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui280CPG1209E_000.pdf



ЛИТЕРАТУРА

1. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomized controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 1998; 352: 428-33.
2. Trussell J, Rodriguez G, Ellertson C. Updated estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Contraception* 1999; 59: 147-208.
3. Ho PC, Kwan MSW. A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception. *Hum Reprod* 1993; 8: 389-92.
4. Fisher W, Boroditsky R, Morris B. The 2002 Canadian Contraception Study: Part I. *J Obstet Gynaecol Can* 2004; 26: 580-90.
5. The Alan Guttmacher Institute. Sharing responsibility: women, society and abortion worldwide. New York: AGI; 1999.
6. Henshaw SK. Unintended pregnancy in the United States. *Fam Plann Perspect* 1998; 30: 24-9,46.
7. Statistics Canada. Induced abortions in hospitals and clinics, by area of report and type of facility performing the abortion, Canada, provinces and territories, 2006.
8. Bayer Inc. Bayer expands women's health portfolio to include a new emergency contraceptive option: NorLevo® is now available in pharmacies across Canada without a doctor's prescription. Toronto: Bayer Inc.; May 26, 2009.
9. United States Food and Drug Administration. Prescription drug products; certain combined oral contraceptives for use as post-coital emergency contraception. *Federal Register* 1997; 62: 8610-2.
10. Glasier A, Thong KJ, Dewar M, Mackie M, Baird D. Mifepristone (RU486) compared with high-dose estrogen and progestogen for emergency post-coital contraception. *N Engl J Med* 1992; 327: 1041-4.
11. Ashok PW, Stalder C, Wagaarachchi PT, Flett GM, Melvin L, Templeton A. A randomized study comparing a low dose of mifepristone and the Yuzpe regimen for emergency contraception. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 553-60.
12. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Comparison of three single doses of mifepristone as emergency contraception: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 697-702.
13. Ashok PW, Wagaarachchi PT, Flett GM, Templeton A. Mifepristone as a late post-coital contraceptive. *Hum Reprod* 2001; 16 (1): 72-5.
14. Xiao BL, von Hertzen H, Ahao H, Piaggio G. A randomized double blind comparison of two single doses of mifepristone for emergency contraception. *Hum Reprod* 2002; 17 (12): 3084-9.
15. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJ, Casale W, Van Horn J, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: randomized non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375 (9714) 555-62.
16. Hitt E. FDA panel gives ulipristal acetate unanimous positive vote for emergency contraception indication. *Medscape News* [Internet site].
17. Lippes J, Malik T, Tatum HJ. The postcoital copper-T. *Adv Plan Parent* 1976; 11: 24-9.
18. Zhou LY, Ziao BL. Emergency contraception with multiloop Cu-375SL IUK: a multicenter clinical trial. *Contraception* 2001; 64: 107-12.
19. Wu S, Godfrey EM, Wojdyla D, Dong J, Cong J, Wang C, et al. Copper T380A intrauterine device for emergency contraception: a prospective, multicentre, cohort clinical trial. *BJOG* 2010; 117 (10): 1205-10.
20. Fasoli M, Parazzini F, Cecchetti G, La Vecchia C. Post-coital contraception: an overview of published studies. *Contraception* 1989; 39: 459-68.
21. American College of Obstetricians and Gynecologists. Emergency contraception. *ACOG Practice Bulletin* No. 112, May 2010. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 1100-9.
22. Croxatto HB, Devoto L, Durant M, Ezcurra E, Larrea F, Nagle C, et al. Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: a review of the literature. *Contraception* 2001; 63: 111-21.
23. Durand M, del Carmen Cravioto M, Raymond EG, Durán-Sánchez O, De la Luz Cruz-Hinojosa M, Castell-Rodríguez A, et al. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001; 64: 227-34.
24. Hapangama D, Glaxier AF, Baird DT. The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2001; 63: 123-9.
25. Croxatto HB, Fuentealba B, Brache V, Salvatierra AM, Alvarez F, Massai R, et al. Effects of the Yuzpe regimen, given during the follicular phase, on ovarian function. *Contraception* 2002; 65: 121-8.
26. Marions L, Hultenby K, Lindell I, Sun X, Stabi B, Bemzell Danielsson K. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 65-71.
27. Raymond EG, Lovely LP, Chen-Mok M, Seppälä M, Kurman RJ, Lessey BA. Effect of Yuzpe regimen of emergency contraception on markers of endometrial receptivity. *Hum Reprod* 2000; 15 (11): 2351-5.
28. Landgren BM, Johansson E, Aedo AR, Kummur A, Shi Ye. The effect of levonorgestrel administered in large doses at different stages of the cycle on ovarian function and endometrial morphology. *Contraception* 1989; 39: 275-89.
29. Noé G, Croxatto HB, Salvatierra AM, Reyes V, Villarroel C, Muñoz C, et al. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception* 2010; 81: 414-20.
30. Gemzell-Danielsson K. Mechanism of action of emergency contraception. *Contraception* 2010; 82: 404-9.
31. Trussell J, Raymond EG. Statistical evidence about the mechanism of action of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 872-6.
32. Kessuru E, Garmendia F, Westphal N, Parada J. The hormonal and peripheral effects of dl-norgestrel in postcoital contraception. *Contraception* 1974; 10: 411-24.
33. Trussell J, Rodriguez G, Ellertson C. New estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Contraception* 1998; 57: 363-9.
34. Trussell J, Ellertson C, Stewart F. The effectiveness of the Yuzpe regimen of postcoital contraception. *Fam Plann Perspect* 1993; 9: 75-82.
35. Trussell J, Ellertson C, Dorflinger L. Effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception by cycle day of intercourse: implications for mechanism of action. *Contraception* 2003; 67: 167-71.
36. Trussell J, Ellertson C, von Hertzen H, Bigrigg A, Webb A, Evans M, et al. Estimating the effectiveness of emergency contraceptive pills. *Contraception* 2003; 67: 259-65.
37. von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, Chen J, Song S, Bartfai G, et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1803-10.

38. Arowojolu AO, Okewole IA, Adekunle AO. Comparative evaluation of the effectiveness and safety of two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigerians. *Contraception* 2002; 66: 269-73.
39. Ellertson C, Webb A, Blanchard K, Bigrigg A, Haskell S, Shochet T, et al. Modifying the Yuzpe regimen of emergency contraception: a multicenter randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1160-7.
40. Cheng L, Gulmezoglu AM, Piaggio G, Ezcurra E, Van Look PF. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Apr 16; (2) CD 001324.
41. Trussell J, Ellertson C. Efficacy of emergency contraception. *Fert Control Rev* 1995; 4: 8-11.
42. Piaggio G, von Hertzen H, Grimes DA, Van Look PFA. Timing of emergency contraception with levonorgestrel and the Yuzpe regimen. *Lancet* 1999; 353: 721.
43. Ellertson C, Evans M, Ferden S, Leadbetter C, Spears A, Johnstone K, et al. Extending the time limit for starting the Yuzpe regimen of emergency contraception to 120 hours. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1168-71.
44. Rodrigues I, Grou F, Joly J. Effectiveness of emergency contraceptive pills between 72 and 120 hours after unprotected intercourse. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 531-7.
45. United Nations Development Programme/United Nations Population Fund/World Health Organizations/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, Task Force on Post-Ovulatory Methods for Fertility Regulation. Efficacy and side effects of immediate postcoital levonorgestrel used repeatedly for contraception. *Contraception* 2000; 61: 303-8.
46. Dunn S, Brown TE, Alldred J. Availability of emergency contraception after its deregulation from prescription-only status: a survey of Ontario pharmacies. *CMAJ* 2008; 178 (4): 423-4.
47. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada: [sexualityandu \[website\]](http://www.sexualityandu.ca).
48. Espinos JJ, Rodriguez-Espinosa J, Senosiain R, Aura M, Vanrell C, Gispert M, et al. The role of matching menstrual data with hormonal measurements in evaluating effectiveness of postcoital contraception. *Contraception* 1999; 60: 215-20.
49. Wilcox A, Dundon D, Weinberg C, Trussell J, Baird DD. Likelihood of conception with a single act of intercourse: providing benchmark rates for assessment of post-coital contraceptives. *Contraception* 2001; 63: 211-5.
50. Stirling A, Glasier A. Estimating the efficacy of emergency contraception how reliable are the data? *Contraception* 2002; 66: 19-22.
51. Shelton JD. Repeat emergency contraception: facing our fears. *Contraception* 2002; 66: 15-7.
52. F, Yu W, Cheng L. Pregnancy outcome after levonorgestrel-only emergency contraception failure: a prospective cohort study. *Hum Reprod* 2009; 24: 1605-11.
53. De Santis M, Cavaliere AF, Straface G, Carducci B, Caruso A. Failure of the emergency contraceptive levonorgestrel and the risk of adverse effects in pregnancy and on fetal development: an observational cohort study. *Fertil Steril* 2005; 84: 296-9.
54. Bracken MB. Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 552-7.
55. Improving access to quality care in family planning: medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd ed. Geneva: WHO; 2004.
56. Glasier A. Emergency postcoital contraception. *N Engl J Med* 1997; 337: 1058-64.
57. Grimes DA, Raymond EG, Scott Jones B. Emergency contraception over-the-counter: the medical and legal imperatives. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 151-5.
58. Vasilakis C, Jick SS, Jick H. The risk of venous thromboembolism in users of postcoital contraceptive pills. *Contraception* 1999; 59: 79-83.
59. Webb A. How safe is the Yuzpe method of emergency contraception? *Fert Control Rev* 1995; 4: 16-8.
60. Sheffer-Mimouni G, Pauzner D, Maslovitch S, Lessing JB, Gamzu R. Ectopic pregnancies following emergency levonorgestrel contraception. *Contraception* 2003; 67: 267-9.
61. Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, Cates W Jr, Stewart F, Kowal D. *Contraceptive technology*. 19th ed. New York: Ardent Media Inc.; 2007.
62. Cleland K, Raymond E, Trussell J, Cheng L, Zhu H. Ectopic pregnancy and emergency contraceptive pills: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2010; 115 (6): 1263-6.
63. Grimes DA, Schulz KF. Antibiotic prophylaxis for intrauterine contraceptive device insertion. *Cochrane Database Syst Rev* 2001 (2): CD001327.
64. Sinei SK, Schulz KF, Lamptey PR, Grimes DA, Mati JK, Rosenthal SM, et al. Preventing IUCD-related pelvic infection: the efficacy of prophylactic doxycycline at insertion. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 412-9.
65. The International Consortium for Emergency Contraception. Emergency contraceptive pills: medical and service delivery guidelines. 2nd ed. Washington DC: The International Consortium for Emergency Contraception; 2004.
66. Raymond EG, Creinin MD, Barnhart KT, Lovvorn AE, Wountree RW, Trussell J. Meclizine for prevention of nausea associated with use of emergency contraceptive pills: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 271-7.
67. Soon JA, Levine M, Osmond BL, Ensom MHH, Fielding DW. Effects of making emergency contraception available without a physician's prescription: a population-based study. *CMAJ* 2005; 172 (7): 878-83.
68. Ellertson C, Ambardekar S, Hedley A, Coyaji K, Trussell J, Blanchard K. Emergency contraception: randomized comparison of advance provision and information only. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 570-5.
69. Glasier A, Baird D. The effects of self-administering emergency contraception. *N Engl J Med* 1998; 339: 1-4.
70. Raine T, Harper C, Leon K, Darney P. Emergency contraception: advance provision in a young, high-risk clinic population. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 1-7.
71. Polis CB, Schaffer K, Blanchard K, Glasier A, Harper CC, Grimes DA. Advance provision of emergency contraception for pregnancy prevention (full review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Apr 18; (2): CD005497.
72. Sander PM, Raymond EG, Weaver MA. Emergency contraceptive use as a marker of future risky sex, pregnancy, and sexually transmitted infection. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 146-7.
73. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2003; 169: 207-8.