



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
&
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ»

**Η ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗΣ.
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ**

THE INTERTEMPORAL EVOLUTION OF CONTRACEPTION.
LITERATURE REVIEW

Όνομα μεταπτυχιακής φοιτήτριας: Λεϊλά Τοπ
Ιδιότητα: Νοσηλεύτρια ΕΚΠΑ
Α.Μ.: 20120236

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Νικόλαος Σαλάκος: Επιβλέπων
2. Περικλής Παναγόπουλος
3. Γεώργιος Κουμαντάκης

ΑΘΗΝΑ, 2019

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα Αναπληρωτή Καθηγητή μου κ. Νικόλαο Σαλάκο κυρίως για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, για την ανάθεση της παρούσας πτυχιακής εργασίας, καθώς και για την υποστήριξη και καθοδήγηση που μου παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες εκφράζω στον Επίκουρο Καθηγητή κ. Περικλή Παναγόπουλο και στον Δρ. Μαιευτήρα Γυναικολόγο – Χειρουργό Μαστού κ. Γεώργιο Κουμαντάκη που συνναποτέλεσαν την τριμελή επιτροπή της πτυχιακής μου εργασίας, καθώς και για την επιστημονική συμβουλή τους.

Τέλος, θα ήθελα να απευθύνω τις ευχαριστίες στην οικογένεια μου, η οποία στήριξε τις σπουδές μου φροντίζοντας για την καλύτερη δυνατή μόρφωση μου. Πέραν όμως από την πολύτιμη αυτή στήριξη, μου έδωσε όλα τα εφόδια ώστε να γίνω ένας αξιόλογος άνθρωπος!

Λειλά Σ. Τοπ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη.....	4
Σκοπός Μελέτης - Μεθοδολογία - Αποτελέσματα.....	5
Ιστορία της Αντισύλληψης.....	6
Μέθοδοι Αντισύλληψης.....	15
Φυσικές Μέθοδοι Αντισύλληψης.....	15
Μέθοδοι Περιοδικής Αποχής.....	16
Μέθοδοι Φραγμού.....	17
Ενδομητρικά Σπειράματα.....	22
Ορμονική Αντισύλληψη.....	28
Επεμβατικές Μέθοδοι Αντισύλληψης.....	42
Επείγουσα Αντισύλληψη.....	50
Βιβλιογραφία.....	58

Περίληψη

Η αντισύλληψη ως μέσο ελέγχου της γονιμότητας, είναι τόσο παλιά όσο και η γενετήσια λειτουργία. Η ιστορία της αντισύλληψης ξεκίνησε με την ανακάλυψη της σχέσης μεταξύ της συνουσίας και της εγκυμοσύνης. Από την αρχαιότητα μέχρι σήμερα εμφανίστηκαν πολλές μέθοδοι αντισύλληψης από τις οποίες πολλές ήταν και είναι φυσικές και άλλες τεχνητές, από την χρήση μηχανικών εξαρτημάτων μέχρι τη χρήση φαρμακευτικών ουσιών. Ο περιορισμός των γεννήσεων υφίσταται από τα πολύ παλιά χρόνια προκειμένου να αποφευχθεί μία κύηση ή για να διακοπεί. Η αξιόπιστη αντισύλληψη είναι ένα από τα μεγαλύτερα επιτεύγματα του τελευταίου αιώνα. Ανακούφισε εκατομμύρια γυναίκες από τον φόβο μιας ανεπιθύμητης εγκυμοσύνης και σαφώς απέτρεψε πολλούς θανάτους από παράνομες εκτρώσεις. Σήμερα, η αντισύλληψη προσφέρει στο ζευγάρι τη δυνατότητα να καθορίζουν το χρόνο και τον αριθμό των κυήσεων. Η πρόοδος στη μείωση του αριθμού των ανεπιθύμητων κυήσεων και η παροχή επαρκούς αντισύλληψης με ελάχιστες παρενέργειες είναι μία ομαδική προσπάθεια η οποία απαιτεί τη συνεχή συνεργασία υπεύθυνων κλινικών, επιστημόνων, και εθελοντών κλινικών δοκιμασιών σε συνδυασμό με τη συνεργασία της βιομηχανίας, των οργανισμών και της κυβέρνησης. Οι νέες επιλογές στην αντισύλληψη πρόκειται να βελτιώσουν τις ευκαιρίες για μια ορθή, αποδεκτή από το ευρύ κοινό μέθοδο, μειώνοντας τις περιπτώσεις αποτυχημένης αντισύλληψης.

Abstract

The Evolution of Contraception through the Years. Literature review Contraception as a means of fertility control is as old as the sexual function. The history of contraception began with the discovery of the association between pregnancy and sexual intercourse. From antiquity up until today various methods of contraception have emerged, some natural and some others artificial, from the use of mechanical equipment to the use of medicinal substances. Birth control has been around since the early times, either in order to avoid a pregnancy or terminate it. The advancement of reliable contraceptive methods is one of the biggest achievements of the last century; it has provided relief to millions of women from the fear of an unwanted pregnancy and indeed has prevented many deaths caused by illegal abortion procedures. Today contraception provides the couples with the opportunity to determine both the time and number of pregnancies. The progress in the decrease of the number of unwanted pregnancies and the provision of contraception with minimal side effects is a collective effort requiring constant collaboration of reliable clinics, scientists and volunteers of clinical trials in combination with the collaboration of the pharmaceutical industry, family planning organisations and the government. The new contraception alternatives are going to improve the opportunities of an appropriate, acceptable contraceptive method by the wider public, eliminating thus birth control failure.

ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μια βιβλιογραφική ανασκόπηση. Σκοπός της ανασκόπησης είναι η διερεύνηση των μεθόδων αντισύλληψης από την αρχαιότητα μέχρι σήμερα σε διάφορους πολιτισμούς και θρησκείες.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Το υλικό αυτής της ανασκόπησης αντλήθηκε από βάση δεδομένων (PUBMED), αρχαία κείμενα, ιστορικά στοιχεία, νεώτερη βιβλιογραφία με αναζήτηση άρθρων, μελετών που αναφέρονταν σε μεθόδους αντισύλληψης και από τη συλλογή βιβλίων του Τμήματος Οικογενειακού Προγραμματισμού της Β' Μαιευτικής & Γυναικολογικής Κλινικής του Αρεταίειου Νοσοκομείου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι διάφορες αντισυλληπτικές μέθοδοι αποτελούσαν από τους αρχαίους χρόνους πεδίο προσπαθειών για την αποφυγή ανεπιθύμητης εγκυμοσύνης. Από την παλαιολιθική περίοδο, τον Σωριανό τον Εφέσσιο, τους Αρχαίους Αιγύπτιους και τη ζώνη αγνότητας του Μεσαίωνα. Οι αντισυλληπτικές μέθοδοι εξελίχθηκαν και έγινε δυνατή η κατασκευή ενδομητρικών σπειραμάτων, κολπικών δακτυλίων, υποδόριων εμφυτευμάτων, διάφορων προφυλακτικών και αντισυλληπτικών χαπιών. Στην εποχή μας γίνεται αναφορά σε κλινικές μελέτες για την αξιοπιστία, την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια των αντισυλληπτικών μεθόδων, την ορμονική επείγουσα αντισύλληψη και τα κριτήρια επιλογής των αντισυλληπτικών μεθόδων σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Η επιλογή της μεθόδου αντισύλληψης καθορίζεται από τις ατομικές ανάγκες, το ιατρικό ιστορικό, την ασφάλεια και τις πιθανές επιπλοκές, την αποτελεσματικότητα, την προσωπική προτίμηση και από τους υπάρχοντες πόρους. Στη σύγχρονη εποχή υπάρχουν αρκετές μέθοδοι αντισύλληψης που επιτρέπουν σε κάθε άτομο να παρέμβει στην αναπαραγωγική του ικανότητα.

Ιστορία της Αντισύλληψης

Αντισύλληψη είναι η χρήση μίας η περισσότερων πρακτικών, συσκευών ή φαρμάκων με σκοπό την πρόληψη ή τη μείωση της πιθανότητας εγκυμοσύνης. Η ιστορία των αντισυλληπτικών μεθόδων ξεκίνησε με την ανακάλυψη της σχέσης μεταξύ της συνουσίας και της εγκυμοσύνης. Ο περιορισμός των γεννήσεων υφίσταται από τα πολύ παλιά χρόνια και μάλλον πρωτοεμφανίσθηκε στην προϊστορία. Προκειμένου να αποφευχθεί μία κύηση ή για να διακοπεί, χρησιμοποιούνταν διάφορες μέθοδοι, όπως περιγράφονται παρακάτω.

Λίθινη Εποχή

Οι άνθρωποι της λίθινης εποχής δε γνώριζαν από πού έρχονταν τα παιδιά. Κάποιοι θεωρούσαν ότι τα πνεύματα των παιδιών ζούσαν σε ορισμένα φρούτα, και η εγκυμοσύνη προκαλείτο τρώγοντας το φρούτο. Άλλοι πίστευαν ότι ο ήλιος, ο άνεμος, η βροχή, το φεγγάρι και τα άστρα ήταν υπεύθυνοι για την πρόκληση της εγκυμοσύνης. Κάποιοι θεωρούσαν τον αφρό της θάλασσας πολύ αποτελεσματικό. Η εγκυμοσύνη ήταν για αυτούς ένα μαγικό γεγονός.

Μετά την έναρξη της περιόδου (εμμηναρχή), οι γυναίκες σε διάφορους πολιτισμούς ανέμεναν να διατηρούν αποχή από σεξουαλικές επαφές. Με αυτό τον τρόπο, οι μέλλοντες σύζυγοι τους θα μπορούσαν να είναι βέβαιοι για την πατρότητα των παιδιών τους.

Αγριόχορτα ως αντισυλληπτικά: Η χρήση αυτών χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά κατά το τέλος της παλαιολιθικής περιόδου. Η αποτελεσματικότητα κάποιων από αυτά τα φυτά, έχει σήμερα επιβεβαιωθεί. Στα κεντρικά δάση της Παραγουάης χρησιμοποιούνταν η *Stevia rebaudiana*, που μετά από αποξήρανση και κονιορτοποίηση, βραζόταν σε νερό. Η γυναίκα που επιθυμούσε να αποφύγει τη σύλληψη έπινε καθημερινά ένα φλιτζάνι απ' αυτό το ρόφημα. Οι Ναβάχο χρησιμοποιούσαν ένα ρόφημα από φύλλα του φυτού *raspalum notatum*, οι Σοσόνι, στη Νεβάδα, ένα ρόφημα από ρίζες που φύτευαν σε βράχους και οι Χόπις μια σκόνη από την αποξηραμένη ρίζα του φυτού *arisaema atrorubens*.

Αρχαία Αίγυπτος: Η αρχαιότερη καταγραφή τρόπου παρασκευής αντισυλληπτικής μεθόδου είναι μια σειρά αρχαίων Αιγυπτιακών οδηγιών για την κατασκευή ενός αντισυλληπτικού πεσσού (Εικόνα 1). Συγκεκριμένα, χρησιμοποιούσαν έναν πεσσό (κολπικό υπόθετο) φτιαγμένο από διάφορες όξινες ουσίες (από κόπρανα κροκόδειλου) και μέλι ή λάδι ως λιπαντικό, που μπορεί να ήταν σε κάποιο βαθμό αποτελεσματικά ως σπερματοκτόνα (Εικόνα 2).



Εικόνα 1. Αντισυλληπτικός πεσσός



Εικόνα 2. Κολπικό υπόθετο

στην Αρχαία Αίγυπτο

Βότανα ως εκτριωτικές ουσίες: Το φυτό silphium (Εικόνα 3), που αναφέρθηκε ότι είχε μικρές παρενέργειες στην πρόκληση έκτρωσης, συλλέχθηκε μέχρι εξαφάνισής τον 1ο αιώνα. Το μαύρο cohosh τσάι ήταν επίσης αποτελεσματικό μερικές φορές. Τα βότανα θηρανθέμις (tansy) και φλησκούνι (rhenngoyal) είναι πολύ γνωστά στη λαϊκή ιατρική ως εκτριωτικά, τα οποία είχαν όμως σοβαρότατες παρενέργειες (κυρίως στο ήπαρ).



Εικόνα 3: Αρχαίο νόμισμα από την Κυρήνη (σημερινή Λιβύη) που αναπαριστά το φυτό silphium

Δηλητήρια για στειρώση: Η μέθοδος αφορούσε στην κατάποση διαφόρων δηλητηρίων από τη γυναίκα, που είχε βλαπτικά αποτελέσματα στο αναπαραγωγικό της σύστημα. Ο Έλληνας γυναικολόγος Σορανός από τους μεγαλύτερους μελετητές του Ιπποκράτη κατά τον 2ο αιώνα μ.Χ., συμβούλευε τις γυναίκες να πίνουν νερό που οι σιδηρουργοί χρησιμοποιούσαν για να κρυστώνουν το σίδηρο. Αιώνες πριν, οι Κινέζες γυναίκες έπιναν μόλυβδο και υδράργυρο για να ελέγξουν την γονιμότητα τους, κάτι το οποίο πολλές φορές οδηγούσε σε στειρότητα ή θάνατο (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Χημικές ουσίες που έπιναν οι γυναίκες για να ελέγξουν τη γονιμότητα τους

Χριστιανική παράδοση: Ο Επίσκοπος Augustine of Hippo (350-430 μ.Χ.), κατά τα πρώτα χρόνια του χριστιανισμού, κήρυττε ότι ο αυνανισμός και άλλα υποκατάστατα της επαφής πέους-κόλπου ήταν χειρότερες αμαρτίες από τη πορνεία, το βιασμό, την αιμομιξία και τη μοιχεία. Κήρυττε ότι ο αυνανισμός και άλλες μη παραγωγικές σεξουαλικές δραστηριότητες ήταν «αφύσικες» αμαρτίες διότι ήταν κατά της σύλληψης. Αφού η πορνεία, ο βιασμός, η αιμομιξία και η μοιχεία μπορούσαν να οδηγήσουν στη σύλληψη ήταν «φυσικές» αμαρτίες και πολύ λιγότερο σοβαρές από τις αφύσικες αμαρτίες.

Εβραϊκή παράδοση: Η φυλή Niddah των Εβραίων απαγόρευε την σεξουαλική επαφή κατά την διάρκεια της περιόδου και μία εβδομάδα μετά, φέρνοντας έτσι σε επαφή τον άνδρα και τη γυναίκα κατά την περίοδο της μεγαλύτερης γονιμότητας στη γυναίκα.

Μεσαίωνας: Το 800 μ.Χ., οι χριστιανοί έπρεπε να τηρούν αποχή από σεξουαλική επαφή το λιγότερο 5 μήνες το χρόνο: κατά τη διάρκεια της περιόδου (περίπου 60 μέ-

ρες), το 50 ήμερο, το 40 ήμερο, 20 μέρες την Πεντηκοστή, τις αργίες, τις Κυριακές, και 3 ημέρες πριν την θεία κοινωνία. Η σεξουαλική επαφή απαγορευόταν επίσης κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η τιμωρία για παραβίαση της απαγόρευσης ήταν δίαιτα, μόνο με νερό και ψωμί, για 4-40 ημέρες αναλόγως.

Οι μάγοι συμβούλευαν τις γυναίκες να φέρουν δεμένους τους όρχεις αρσενικής νυφίτσας ή να κρεμάσουν το κομμένο πόδι της από το λαιμό τους. Άλλα φυλακτά της εποχής ήταν στεφάνια από βότανα, αποξηραμένο συκώτι, κόκαλο μαύρης γάτας, λινάρι δεμένο σε ρούχο και βουτηγμένο σε αίμα περιόδου, ή ο πρωκτός λαγού. Πίστευαν επίσης, ότι η γυναίκα μπορούσε να αποφύγει την εγκυμοσύνη περπατώντας τρεις φορές γύρω από το σημείο όπου είχε ουρήσει μια έγκυος λύκαινα.

Ένας ακόμη τρόπος αντισύλληψης ευρύτερα διαδεδομένος κατά το Μεσαίωνα ήταν οι ζώνες αγνότητας. Οι πρώτες ζώνες αγνότητας (Εικόνα 5,6) κάνουν την εμφάνισή τους το 15^ο αιώνα και σύμφωνα με πολλές μελέτες, θεωρούνται ιταλική εφεύρεση, για την ακρίβεια Φλωρεντιανή. Εμφανίστηκαν αρχικά στις πρώτες σταυροφορίες και η χρήση της εξέφραζε το φόβο που είχαν οι άντρες μήπως οι γυναίκες τους απιστήσουν. Όμως σήμερα θεωρείται ότι η χρονολογική εκτίμηση αυτή ίσως και να είναι αυθαίρετη καθώς σύμφωνα με μελέτες, οι ζώνες αγνότητας που παρουσιάζονται σε διάφορα μουσεία ως εκθέματα από την εποχή των σταυροφοριών θεωρούνται μεταγενέστερες (έως και τον 19ο αι). Επίσης ζώνες αγνότητας χρησιμοποιούνταν σε μοναστήρια γυναικών, για να διαφυλάξουν την αποχή από τον αυνανισμό.



Εικόνα 5. Ζώνη αγνότητας

“Sex Machine Museum”, Prague, Czech Republic 2015



Εικόνα 6. Chastity belts for women

Τραχηλική καλύπτρα: Ο περίφημος Giacomo Casanova (1725-1798) στην αυτοβιογραφία του περιγράφει μια μέθοδο αντισύλληψης που μπορεί να θεωρηθεί σαν πρόδρομος της τραχηλικής καλύπτρας. Τοποθετούσε το ημισφυγμένο μισολέμονο (ποσφήκτρα) στον κόλπο της συντρόφου του κατά τέτοιο τρόπο ώστε να καλύπτει τον τράχηλο. Παρόμοιες μέθοδοι χρησιμοποιήθηκαν για αιώνες σε πολλά μέρη του κόσμου. Οι Ασιάτες τοποθετούσαν λαδόχαρτο σε σχήμα δίσκου για κάλυψη του τραχήλου. Άλλοι λαοί χρησιμοποιούσαν φύκια ή άλλα θαλάσσια φυτά. Σπόγγοι, κεριά της μέλισσας, ελαστικό, μαλλί, πιπεριά, σπόροι, ρίζες φυτών, φρούτα, λαχανικά, κρεμμύδια και μπαλίτσες παπαρούνας έχουν χρησιμοποιηθεί για να καλύψουν τον τράχηλο στη προσπάθεια παρεμπόδισης της ανεπιθύμητης εγκυμοσύνης. Φούντες από χόρτα ή φύκια χρησιμοποιούνταν στην Αφρική, μπαμπού και άλλα φυτά στην Ιαπωνία και την Κίνα, και κενά μισά ροδιών στην αρχαία Ελλάδα.^{1,2}

Από τις αρχές του 20ού αιώνα ήταν γνωστό ότι οι στεροειδείς ορμόνες του φύλου μπορούν να καταστείλουν την ωορρηξία στα ζώα. Ο Ludwig Haberlandt, ένας Αυστριακός φυσιολόγος, το 1921 ανακάλυψε ότι κόνικλοι και χοίροι Γουινέας στειροποιούνταν προσωρινά μετά από μεταμόσχευση ωοθηκών από ζώα που κυοφορούσαν. Τα πειράματά του έθεσαν τα θεμέλια για φαρμακολογικές μελέτες της δράσης των προγεσταγόνων στην ωοθυλακιορρηξία. Η ανασταλτική δράση των προγεσταγόνων αποδείχθηκε από τον A. W. Makepeace et al, το 1937, ο οποίος χορήγησε προγεσ-

ταγόνα σε θηλυκούς κόνικλους. Ο Russel E. Marker πραγματοποίησε εκτεταμένα πειράματα με προγεσταγόνα, προερχόμενα από ζωικές ωθήκες, αλλά και χρησιμοποιώντας ένα προγεσταγόνο που παρασκευαζόταν από την ουσία diosgenin, προερχόμενη από τη ρίζα ενός φυτού, του *Dioscorea mexicana* που αναπτύσσεται στις Μεξικάνικες ζούγκλες (Εικόνα 7).



Ει-

κόνα 7. Φυτό *Dioscorea mexicana*

Gregory Goodwin Pincus «Πατέρας» της ορμονικής αντισύλληψης.

Πατέρας της ορμονικής αντισύλληψης θεωρείται ο Gregory Goodwin Pincus (1903 - 1967) (Εικόνα 8), ο οποίος γεννήθηκε στο Woodbine του New Jersey των ΗΠΑ. Ο πατέρας του ήταν δάσκαλος στο επάγγελμα και εκδότης ενός περιοδικού που απευθυνόταν σε αγρότες, ενώ η μητέρα του ήταν μια φτωχή μετανάστρια από τη Λιθουανία. Μετά το γυμνάσιο κέρδισε μια υποτροφία στο πανεπιστήμιο Cornell από όπου αποφοίτησε το 1924. Το ίδιο έτος διορίστηκε στο πανεπιστήμιο Harvard ως βοηθός καθηγητή των W.E. Castle και W.J. Crozier.

Οι δύο καθηγητές ήταν αυτοί που τον ώθησαν να ασχοληθεί με τη γενετική και ιδιαίτερα με τη φυσιολογία της αναπαραγωγής των θηλαστικών. Το 1927, σε ηλικία μόλις 24 ετών έλαβε τον τίτλο του διδάκτορος και κέρδισε μια τρίχρονη υποτροφία από το διεθνές ινστιτούτο έρευνας για το πανεπιστήμιο Cambridge. Εκεί εργάστηκε υπό την εποπτεία των F.H. Marshall και John Hamond, πρωτοπόρων στον τομέα της βιολογίας. Τότε ασχολήθηκε και πάλι με τη φυσιολογία της αναπαραγωγής, τις ορμόνες του φύλου και τις γοναδοτρόπες ορμόνες.

Το 1930, επέστρεψε στο πανεπιστήμιο Harvard όπου εργάστηκε ως βοηθός καθηγητή.



Εικόνα 8. Gregory Goodwin Pincus (1903-1967).

Ο Pincus καταξιώθηκε στον τομέα της πειραματικής βιολογίας όταν το 1934 δημιούργησε κόνικλους *in vitro* με παρθενογένεση. Η ανακάλυψη αυτή όμως δυσφημήθηκε έντονα από τον τύπο για το λόγο ότι η έννοια των παιδιών του δοκιμαστικού σωλήνα χωρίς ανθρωπιά και πνεύμα ήταν ενάντια στα ηθικά πρότυπα και δεδομένα της τότε κοινωνίας. Το περιοδικό *New York Times* τον απεικόνισε ως Dr Frankenstein που με-

τέτρεψε την επιστημονική φαντασία σε πραγματικότητα. Το 1936, δημοσίευσε μια εργασία με τίτλο «Τα ωάρια των θηλαστικών» που έγινε ευρέως αποδεκτή από την επιστημονική κοινότητα, αλλά ήταν ήδη πολύ αργά για να αποκατασταθεί η φήμη του. Το πανεπιστήμιο Harvard αρνήθηκε την αξιοποίησή του και ο Pincus έμεινε άνεργος.

Το 1944, δημιούργησε το Worcester Foundation for Experimental Biology όπου συγκέντρωσε μια ομάδα από εξαιρετους νέους επιστήμονες. Ένας από αυτούς ήταν ο Min-Chueh Chang, Κινέζος μετανάστης, ο οποίος επανέλαβε και τελειοποίησε τα πειράματα του Makepeace και θέσπισε το πειραματικό μοντέλο για την μελέτη της δράσης των σεξουαλικών στεροειδών. Το έναυσμα για το πέρασμα από τα πειράματα στα ζώα στην ανθρώπινη ορμονική αντισύλληψη, δόθηκε από την Margaret Sanger, ιδρυτή της Planned Parenthood Federation of America (PPFA)³. Η Sanger πλησίασε τον Pincus το 1951 όπου με μια μικρή επιχορήγηση, ξεκίνησαν οι έρευνες στην ορμονική αντισύλληψη. Την ίδια περίοδο, ο John Rock, ένας ειδικός στη θεραπεία της υπογονιμότητας, πραγματοποιούσε πειράματα με την per os χορήγηση υψηλών δόσεων οιστρογόνων και προγεσταγόνων για να προκαλέσει εγκυμοσύνη σε γυναίκες με προβλήματα γονιμότητας. Διαπίστωσε ότι οι υψηλές δόσεις των στεροειδών του φύλου προήγαγαν την ανάπτυξη της μήτρας και των σαλπίγγων και έτσι υπήρχε βελτίωση της γονιμότητας. Ανακάλυψε επίσης, ότι αυτή η θεραπεία κατέστειλε την ωοθυλακιορρηξία. Ο βιολόγος Pincus και ο γυναικολόγος Rock συνεργάστηκαν με σκοπό την ανάπτυξη της ορμονικής per os αντισύλληψης. Το πρόβλημα ήταν ότι το προγεσταγόνο απορροφάται ελάχιστα όταν χορηγείται per os. Αυτό που χρειαζόταν ήταν μια χημική ουσία με ισχυρή προγεσταγονική δράση με την από του στόματος χορήγηση. Το πρώτο προγεστεροειδές με υψηλή δράση κατά την per os χορήγηση ήταν η νορεθιδρόνη η οποία παράχθηκε από τον χημικό Carl Djerassi. Ένα χρόνο αργότερα, ο Frank Colton ο οποίος εργαζόταν σε μια άλλη εταιρεία, δημιούργησε τη Νορεθινοδρέλη (Norethynodrel) (ισομερές της Νορεθινοδρόνης (Norethindrone)). Με αυτές τις δύο ενώσεις, ο Rock συνέχισε τα πειράματα πρόκλησης κύησης σε υπογόνιμες ασθενείς και μπόρεσε να αποδείξει ότι η ωοθυλακιορρηξία καταστέλλονταν σε όλες τις γυναίκες και δεν υπήρχε αιμορραγία με καθημερινή χορήγηση 10mg Νορεθινοδρέλη. Αυτές οι ανακαλύψεις έθεσαν τα θεμέλια για τις πρώτες μελέτες σε γυναίκες, στις οποίες χορηγούνταν Νορεθινοδρέλη ως μόνο συστατικό του χαπιού. Μια πιο καθαρή έκδοση Νορεθινοδρέλης διαπιστώθηκε ότι συνοδευόταν με μεγαλύτερης έκτασης αιμορραγία σε σχέση με την αρχική ουσία.

Κλινικές μελέτες με αντισυλληπτικά δεν μπορούσαν ακόμα να γίνουν στην Αμερική εκείνη την περίοδο, εξαιτίας του νομικού καθεστώτος και των ηθικών διλημμάτων. Για τον λόγο αυτό οι πρώτες μελέτες αποφασίστηκε να πραγματοποιηθούν στο Πουέρτο Ρίκο. Σ'αυτόν τον τομέα ασχολήθηκαν δύο μεγάλες φαρμακοβιομηχανίες, η Syntex και η Searle που κατέφεραν η καθεμία χωριστά να παρασκευάσουν χάπια με συνθετική προγεστερόνη.

Αν και ήταν πολύ διστακτικές στην χρήση των νέων δισκίων για αντισυλληπτικούς λόγους, επέτρεψαν στον Pincus και στον συνεργάτη του Dr John Rock να ξεκινήσουν τις ανθρώπινες δοκιμές.

Το Puerto Rico ήταν μια πυκνοκατοικημένη, φτωχή, περιοχή υπό την ηγεμονία των ΗΠΑ όπου δεν υπήρχε νομική αντίθεση στην εφαρμογή αντισυλληπτικών μεθόδων, αλλά αντιθέτως επικρατούσε η άποψη ότι με τον έλεγχο των γεννήσεων θα μπορούσε το καθεστώς να ελέγξει την φτώχεια και μάλιστα αυτός ήταν και ο λόγος για τον οποίο υπήρχαν στη χώρα αυτή 67 κλινικές με στόχο τον έλεγχο των γεννήσεων. Επίσης, ο Pincus γνώριζε ότι αν μπορούσε να αποδείξει ότι οι φτωχές, αμόρφωτες γυναίκες του Puerto Rico μπορούσαν να ακολουθήσουν την θεραπευτική αγωγή τότε οποιαδήποτε γυναίκα στον κόσμο ήταν σε θέση να πάρει το χάπι.

Οι πρώτες δοκιμές ξεκίνησαν το 1956, στην κλινική Pío Pedras και σε σύντομο χρονικό διάστημα επεκτάθηκαν και σε άλλες περιοχές του νησιού. Αν και το Puerto Rico ήταν καθολικό νησί, οι γυναίκες δέχθηκαν το χάπι ευπρόσδεκτα, σαν εναλλακτική

λύση μιας και στο παρελθόν οι περισσότερες γυναίκες στηρίζονταν στην έκτρωση ή στην στείρωση προκειμένου να αποφύγουν ανεπιθύμητες κυήσεις.

Στις πρώτες δοκιμές ο Rock επέλεξε τη λήψη υψηλών δόσεων per os Enovid, έτσι ώστε να εξασφαλίσει ότι καμιά εγκυμοσύνη δεν θα εμφανιζόταν στις γυναίκες που λάμβαναν κανονικά το χάπι. Αργότερα, όμως, ανακαλύφθηκε ότι το Enovid είχε καλύτερα αποτελέσματα με το συνδυασμό χαμηλών δόσεων οιστρογόνων και προγεστερόνης.

Διαπιστώθηκε ότι η αρχική ουσία περιείχε και Μεστρανόλη (Mestranol), ένα συνθετικό οιστρογόνο.

Αυτή η αξιοσημείωτη παρατήρηση οδήγησε στην προσθήκη Μεστρανόλης όπου μαζί με τη Νορεθινοδρέλη έδωσαν ζωή στο πρώτο αντισυλληπτικό χάπι, το Enovid, το οποίο περιείχε 10 mg Νορεθινοδρέλη και 150 mg Μεστρανόλη (Εικόνα 9).



Εικόνα 9. Enovid (10 mg Norethynedrol και 150 mg Mestranol)

Μετά από ένα έτος δοκιμών, ο Dr Rice-Wray διευθυντής της Ένωσης Οικογενειακού Προγραμματισμού του Puerto Rico, ανέφερε τα αποτελέσματα στον Pincus. Το χάπι ήταν 100% αποτελεσματικό όταν λαμβανόταν κατάλληλα. Επίσης τον ενημέρωσε ότι 17% των γυναικών παραπονέθηκε για ναυτία, εμετό, ίλιγγο, πονοκέφαλο και άλγος στο στομάχι. Οι παρενέργειες αυτές εκτιμήθηκαν από τον Pincus και τον Rock ως ψυχοσωματικές. Επιπλέον, αυτές οι παρενέργειες θεωρήθηκαν δευτερεύουσες μπροστά στο όφελος του φαρμάκου. Αν και κατά την διάρκεια των δοκιμών τρεις γυναίκες πέθαναν, καμία έρευνα δεν διεξήχθη για να δουν αν το χάπι προκάλεσε το θάνατο αυτών των νεαρών γυναικών.

Το 1959, ο Rock και ο Pincus παρουσίασαν τα αποτελέσματα των δοκιμών τους (897 γυναίκες είχαν λάβει χάπι για 10,427 κύκλους χωρίς παρενέργειες) στο Food and Drug Administration (FDA), που δεν ενέκρινε την ευρεία εφαρμογή του Enovid για αντισυλληπτικούς λόγους όπως είχε πράξει το 1957 για την ρύθμιση των εμμηνορρυσιακών διαταραχών, παρόλο που για το FDA τα κύρια κριτήρια στην έγκριση οποιουδήποτε νέου φαρμάκου ήταν η ασφάλεια του και η αποτελεσματικότητά του. Το FDA προβληματιζόταν κυρίως από την επαναστατικότητα της ανακάλυψης.

Με ίδια πρωτοβουλία ο Rock επανέφερε το θέμα στο FDA τον Οκτώβριο του 1959, ανακαλύπτοντας ότι την πιθανή έγκριση του νέου φαρμάκου το FDA την είχε αναθέσει σε ένα νέο άπειρο ιατρό τον Pasquale DeFelice, ο οποίος προέβαλλε κυρίως ηθικούς λόγους για την άρνηση της έγκρισης. Τελικά, μετά από έξι μήνες, στις 11 Ιουνίου του 1960, εγκρίθηκε η χρήση του Enovid ως αντισυλληπτική μέθοδος για λιγότερο, όμως, από δύο χρόνια.

Το 1960, ο Pincus δέχτηκε την διεθνή αναγνώριση από την επιστημονική κοινότητα και το 1965 εκλέχθηκε στην εθνική ακαδημία των επιστημόνων. Το 1966, έλαβε το βραβείο Cameron στην πρακτική θεραπεία από το πανεπιστήμιο του Εδιμβούργου. Τα τελευταία τρία χρόνια της ζωής του, παρόλο που ήταν άρρωστος συνέχισε να εργάζεται και να ταξιδεύει προσπαθώντας να εξηγήσει τα αποτελέσματα της έρευνας του. Στις 22 Αυγούστου 1967, σε ηλικία 64 ετών πέθανε από οξεία μυελογενή λευχαιμία που προκλήθηκε από την έκθεση του στις χημικές ουσίες των εργαστηρίων.

Το «χάπι» πέρα από ένα πάρα πολύ αποτελεσματικό φάρμακο ήταν και το ορόσημο για την πλήρη απελευθέρωση της γυναίκας και τη δυνατότητα αυτοδιάθεσης και ελέγχου του σώματος της από την ίδια. Για κάποιον ανεξήγητο όμως λόγο, η ανθρωπότητα αντιμετώπισε αυτό το γεγονός με αντιφατικό τρόπο, άλλοι ως πολύ αναμενόμενη εξέλιξη και άλλοι ως την επέλευση της Δευτέρας Παρουσίας και την αναβίωση των Σοδόμων και των Γομόρρων. Στις 25 Ιουλίου 1968, ο Πάπας Παύλος VI εξέδωσε παπική εγκύκλιο με τον τίτλο «*Humanae Vitae*», όπου επεσήμαινε ότι η χρήση αντισυλληπτικών αποτελούσε θανάσιμο αμάρτημα για τους πιστούς.

Στα επόμενα χρόνια οι συνεργάτες του Pincus θα κατηγορηθούν για την εξαπάτηση και την εκμετάλλευση των φτωχών γυναικών του Puerto Rico. Οι γυναίκες είχαν ενημερωθεί ότι λάμβαναν ένα αντισυλληπτικό χάπι χωρίς να γνωρίζουν ότι ήταν σε πειραματικό στάδιο και χωρίς να ξέρουν τις επικίνδυνες παρενέργειες που μπορεί να είχε (π.χ. φλεβοθρόμβωση). Ο κώδικας ηθικής δεοντολογίας που αφορούσε την ιατρική έρευνα εκείνης της εποχής για την συμμετοχή ανθρώπων σε κλινικές δοκιμές δεν ήταν τόσο καλά ρυθμισμένος όπως σήμερα. Αργότερα ανακαλύφθηκε ότι η δόση που χορηγήθηκε ήταν δέκα φορές υψηλότερη, αφού περιείχε 100-175 mg οιστρογόνου και 10 mg προγεσταγόνου. Η αποτελεσματικότητα εκείνου του πρώτου «χαπιού» όσον αφορά την αντισύλληψη ήταν 99%, αλλά και οι παρενέργειες αρκετές.

Η εξέλιξη των αντισυλληπτικών δισκίων

Από την Αιθινυλοιστραδιόλη στη φυσική οιστραδιόλη

Η αρχική παρατήρηση ότι η προσθήκη οιστρογόνων μειώνει τις αιμορραγίες ήταν η βάση για τη σύσταση όλων των μετέπειτα χαπιών, με συνδυασμό οιστρογόνων προγεστερόνης⁴.

Εκτός από την πολλαπλασιαστική δράση στο ενδομήτριο, τα οιστρογόνα έχουν και κατασταλτική δράση στην ωοθυλακιορρηξία. Παράλληλα η προγεστερόνη εκτός από την κατασταλτική της δράση, προκαλεί μια πάχυνση του βλεννογόνου του τραχήλου η οποία εμποδίζει την μετανάστευση των σπερματοζωαρίων προς το ανώτερο γεννητικό σύστημα. Επίσης, έχει ανταγωνιστική δράση από τα οιστρογόνα πάνω στο ενδομήτριο. Και τα δυο αυτά στεροειδή, έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη δόσολογία. Η προγεστερόνη, μπορεί να ενεργοποιήσει υποδοχείς και άλλων στεροειδών, ενώ τα οιστρογόνα διεγείρουν την παραγωγή διαφόρων ηπατικών πρωτεϊνών και έχουν προθρομβωτική δράση.

Η Αιθινυλοιστραδιόλη (Ethinylestradiol) υπήρχε ήδη από το 1938 (Hans Herloff Inhoffen και Walter Hohlwe).

Η φυσική οιστραδιόλη απορροφάται δύσκολα όταν χορηγείται per os και αδρανοποιείται ταχύτατα από το ήπαρ. Η αντικατάσταση στη θέση C17 με ένα group ethinyl δημιουργεί το ethinylestradiol, μια πολύ πιο ανθεκτική ένωση. Αργότερα έγιναν προσπάθειες αντικατάστασης και της Μεστρανόλης ενώ μόνο τα τελευταία χρόνια αναπτύχθηκαν χάπια με φυσικά οιστρογόνα.

Υπάρχουν μεγάλες διαφορές μεταξύ του αρχικού χαπιού και των επόμενων μορφών. Αυτή η εξέλιξη χαρακτηρίστηκε από τη μείωση της δόσολογίας των ορμονών, την εισαγωγή νέων μορφών - παραγώγων προγεστερόνης και την επεξεργασία διαφορετικών σχημάτων χορήγησης. Αρωγοί σε αυτή την εξέλιξη ήταν ο ανταγωνισμός μεταξύ των φαρμακευτικών εταιρειών, καθώς και η συνεχώς καλύτερη κατανόηση των ορμονικών μηχανισμών.

Ο πρώτος συναγερμός που αφορούσε στον αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολής με βάση τη δόσολογία των οιστρογόνων προέκυψε μια δεκαετία μετά την κυκλοφορία των αντισυλληπτικών. Επιδημιολογικές μελέτες στο Ηνωμένο Βασίλειο έδειξαν ότι οι γυναίκες που χρησιμοποιούσαν αντισυλληπτικά διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Αυτή η επιπλοκή θα μπορούσε να είχε προβλεφθεί νωρίτερα εξαιτίας της γνώσης της υψηλής συσχέτισης των υψηλών τιμών οιστρογόνων και θρομβοεμβολικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αρ-

γότερα, αποδείχθηκε ότι τα οιστρογόνα και κυρίως η αιθυνυλοιστραδιόλη διεγείρουν τη σύνθεση διαφόρων παραγόντων και ηπατικών ενζύμων, κάποιιοι εκ των οποίων εμπλέκονται με την υπέρταση σε ορισμένες γυναίκες. Ο αρχικός φόβος για το χάπι οδήγησε σε μια διαδοχική μείωση της δόσης της αιθυνυλοιστραδιόλης από 50mg σε 30mg, σε 20mg και τελικά 15mg. Αυτή η μείωση της δόσης οδήγησε στη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως ο έμετος, ο τυμπανισμός και η ευαισθησία των μαστών. Όμως ο κίνδυνος θρόμβωσης παρέμενε.

Παρ' όλο που ο αρχικός συνδυασμός του χαπιού δεν είναι πλέον διαθέσιμος, έθεσε τις βάσεις για την ανάπτυξη διαφορετικών συνδυασμών οιστρογόνων και προγεστερόνης που είχε το σκοπό να μιμηθεί καλύτερα τις ορμονικές αλλαγές της εμμηνουόρυσως και ως εκ τούτου της εμφάνισης αιμορραγιών. Ακολούθησαν διφασικά και τριφασικά σχήματα που επέτρεψαν τη μείωση των συνολικών δόσεων της προγεστερόνης σε κάθε κύκλο, αλλά με τη χαμηλή δόση των μονοφασικών δισκίων, αυτό το πλεονέκτημα δεν κράτησε πολύ. Το ότι τα διφασικά και τριφασικά δισκία προσέγγιζαν καλύτερα τον φυσικό κύκλο ήταν καθαρά εμπορικό θέμα γιατί η δράση της προγεστερόνης στο ενδομήτριο, ακόμα και σε χαμηλές δόσεις, είναι κυρίαρχη.^{5,6}

Δεύτερης γενιάς προγεστερόνη και μείωση της δόσης

Η λεβονογεστρέλη αποτελεί, ένα προγεσταγόνο δεύτερης γενιάς. Τα αντισυλληπτικά δισκία περιέχουν λεβονογεστρέλη από 250mg έως 100mg τα τελευταία χρόνια, μαζί με 50mg, 30mg ή 20mg αιθυνυλοιστραδιόλη. Εξαιτίας της μειωμένης δόσης οιστρογόνων και προγεστερόνης η χορήγηση του χαπιού για 24 ημέρες έγινε αναγκαία για την πιο αποτελεσματική καταστολή της ανάπτυξης των ωοθυλακίων.

Η προσπάθεια μίμησης των 28 ημερών της εμμηνουόρυσως επιτεύχθηκε χορηγώντας το χάπι για 21 ημέρες ακολουθούμενο από 7 ημέρες ελεύθερης χορήγησης βασιζόμενο στη γενική ομολογία ότι η έμμηνος ρύση κάθε 28 ημέρες είναι σημάδι φυσιολογικής αναπαραγωγικής λειτουργίας. Η αρχική χρήση του χαπιού εξάλλου αφορούσε στην ομαλοποίηση του κύκλου. Η ομαλοποίηση του κύκλου με αυτό τον τρόπο είναι καθαρά συμπτωματική, καταστέλλοντας τη φυσιολογική λειτουργία της εμμηνουόρυσως.

Στην ανάγκη εύρεσης προγεστερονών με ελάχιστη ανδρογονική και μεταβολική δράση, δυο νέες μορφές προέκυψαν από τη λεβονογεστρέλη (Gestodene και Desogestrel). Και τα δύο συνδυάστηκαν με 30 ή 20 μg αιθυνυλοιστραδιόλη και προωθήθηκαν ως πρώτη επιλογή δισκία, προς αντικατάσταση των αντισυλληπτικών δεύτερης γενιάς. Όμως το 1995-1996 τρία άρθρα, που δημοσιεύθηκαν σχεδόν ταυτόχρονα στο «The Lancet», αποκάλυψαν ότι το σχετικό ρίσκο φλεβοθρόμβωσης με τη χρήση τρίτης γενιάς δισκίων ήταν διπλάσιο σε σχέση με αυτό των δισκίων δεύτερης γενιάς. Αυτά τα αποτελέσματα χρησιμοποιήθηκαν από τα Μέσα Ενημέρωσης τροφοδοτώντας ένα δεύτερο κύμα φοβίας. Πολλές γυναίκες διέκοψαν την αγωγή τους με επακόλουθη αύξηση των ανεπιθύμητων κυήσεων και συνεπώς των εκτρώσεων. Επόμενες έρευνες μετρίασαν αλλά δεν εξάλειψαν αυτά τα ευρήματα.

Μέχρι και σήμερα συνεχίζονται οι συζητήσεις για την επίδραση των δισκίων στο αιμοποιητικό σύστημα.

Η παρεντερική χορήγηση στεροειδών του φύλου, κυρίως οιστρογόνων, έχει μακρά παράδοση στην ορμονική θεραπεία υποκατάστασης. Κύριο πλεονέκτημα αυτού του τρόπου χορήγησης είναι η παράκαμψη του ηπατικού μεταβολισμού. Πλέον χρησιμοποιείται κολπικός δακτύλιος που περιέχει αιθονοργεστρέλη και αιθυνυλοιστραδιόλη καθώς και διαδερμικά patch με νοργολετραμίνη και αιθυνυλοιστραδιόλη. Η αντισυλληπτική δράση και οι παρενέργειες είναι όμοιες με αυτές των αντισυλληπτικών δισκίων. Δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία ότι αυτοί οι νέοι τρόποι χορήγησης υπερτερούν ως προς τα δισκία αλλά σίγουρα διευρύνουν τις επιλογές των γυναικών ως προς την ασφαλή και αποτελεσματική αντισύλληψη.^{7,8}

Καινούρια προγεσταγόνα προέκυψαν τα τελευταία δέκα χρόνια, τρία εκ των οποίων χρησιμοποιούνται στα αντισυλληπτικά που κυκλοφορούν. Η διενογέστη, είναι παράγωγο της 19-νορτεστοστερόνης και είναι απαλλαγμένη από τις ανδρογονικές, οιστρογονικές και κορτικοστεροειδείς ιδιότητες, ενώ έχει παράλληλα ισχυρή αντιανδρογονική δράση. Η δροσπιρενόνη είναι ένα ανάλογο της σπιρονολακτόνης με αντικορτικοστεροειδή και μέτρια αντιανδρογονική δράση. Η αντιαλδοστερονική της δράση την καθιστά κατάλληλη για την *per os* αντισύλληψη σε γυναίκες που παρουσιάζουν κατακράτηση υγρών και αύξηση βάρους με τα κλασσικά δισκία. Η όξινη νομεγεστρόλη είναι παράγωγο της 19-νορπρογεστερόνης, η οποία συνάπτει δεσμούς σχεδόν αποκλειστικά με τους υποδοχείς της προγεστερόνης.

Πολλές προσπάθειες έγιναν για την αντικατάσταση της αιθυνυλοιστραδιόλης με την φυσική οιστραδιόλη, αλλά εγκαταλείφθηκαν λόγω των προβλημάτων με τον έλεγχο της εμμήνου ρύσεως και της αντισυλληπτικής δράσης. Αυτά τα προβλήματα ξεπεράστηκαν με την εδραίωση τετραφασικών συνδυασμών βαλεριανικής οιστραδιόλης και διενογέστης ως προγεσταγόνου, σε εκτεταμένους κύκλους των 26/28 ημερών. Ένα νέο δισκίο που περιέχει 17β-οιστραδιόλη και όξινη νομεγεστρόλη, πρόκειται να κυκλοφορήσει στο κοντινό μέλλον.

Παραμένει ακόμα υπό διερεύνηση εάν τα φυσικά οιστρογόνα αντί για τη συνθετική αιθυνυλοιστραδιόλη πρόκειται να μας προσφέρει επιπλέον πλεονεκτήματα σε σχέση με τα κλασσικά δισκία.^{9,10}

Ηθικά διλήματα- ανησυχίες - ασφάλεια αντισυλληπτικών δισκίων

Μέχρι πριν από 50 χρόνια η αντισύλληψη αποτελούσε ταμπού σε πολλές χώρες και η χρήση της τιμωρούνταν από το νόμο. Μετά από δέκα χρόνια κυκλοφορίας άρχισε να γίνεται αποδεκτό, εκτός από την Ιαπωνία όπου επέτρεψε την χρήση τους το 1999. Αρχικά, υπήρχε η ανησυχία ότι η επιτρεπτή χρήση των αντισυλληπτικών δισκίων θα ευνοούσε ένα είδος σεξουαλικής απελευθέρωσης. Η έλευση των δισκίων συνέπεσε με την σεξουαλική επανάσταση της δεκαετίας του '60, η οποία διαδραμάτισε σημαντικό ρόλο για την μετέπειτα μη αποδοχή από την κοινωνία της αντισυλληπτικής χρήσης των δισκίων. Η σφοδρότερη αντίσταση για τα δισκία αλλά και για όλες τις μορφές αντισύλληψης ήρθε από την Καθολική Εκκλησία σύμφωνα με την διδασκαλία της οποίας οι σεξουαλικές επαφές πρέπει να έχουν ως σκοπό και μόνο την αναπαραγωγή.

Από τις πρώτες μέρες της κυκλοφορίας των δισκίων, ανησυχίες εκφράστηκαν σχετικά με τους κινδύνους στο καρδιαγγειακό σύστημα και τον κίνδυνο νεοπλασιών, με την ανάλογη τροφοδότηση φοβίας από τα Μέσα Μαζικής Ενημέρωσης. Δεν υπάρχει καμία αμφιβολία ότι τα οιστρογόνα αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων κατά 2 με 4 φορές σε σχέση με τον πληθυσμό ελέγχου. Επιδημιολογικές μελέτες απέδειξαν ωστόσο ότι η θρομβογενής δράση των οιστρογόνων διαφοροποιείται με βάση τον τύπο προγεσταγόνου που συνδυάζεται. Λαμβάνοντας όλα αυτά υπόψιν, η θνησιμότητα από θρομβοεμβολικά επεισόδια σε νέες γυναίκες είναι σπάνια και αυτός ο κίνδυνος θα πρέπει να αξιολογηθεί λαμβάνοντας υπόψιν και τον κατά 10 φορές αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων που συναντάται στην εγκυμοσύνη. Προσθέτοντας και τα πολλαπλά πλεονεκτήματα των αντισυλληπτικών δισκίων, πέραν της αντισύλληψης, δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η ζυγαριά τείνει υπέρ της χρήσης τους.

Πιο συγκεκριμένα, οι θεραπευτικές ιδιότητες των αντισυλληπτικών δισκίων είναι πολλές και υπερτερούν των πιθανών κινδύνων χρήσης τους. Έχει αποδειχθεί η προστατευτική δράση των δισκίων ενάντια στον καρκίνο των ωοθηκών και του ενδομητρίου και ως ένα βαθμό ενάντια στον καρκίνο του παχέως εντέρου. Τα αντισυλληπτικά δισκία επιπλέον μειώνουν την εμφάνιση καλοήθων παθήσεων του μαστού, λειτουργικών κύστεων των ωοθηκών, φλεγμονοδών παθήσεων της πυέλου, έκτοπων κυήσεων και

της σιδηροπενικής αναιμίας. Τα αντισυλληπτικά δισκία, μπορούν επίσης να συνταγογραφηθούν για διάφορες γυναικολογικές διαταραχές, όπως η δυσμηνόρροια, η ακανόνιστη ή υπερβολική αιμορραγία, η ακμή, η υπερτρίχωση καθώς και το άλγος της ενδομητρίωσης. Αυτά τα πλεονεκτήματα δυστυχώς αγνοούνται από τον περισσότερο κόσμο.

Υπάρχει μεγάλη διαφορά μεταξύ της θεωρητικής αποτελεσματικότητας των αντισυλληπτικών δισκίων που αγγίζει το 100% και της κλινικής που εξαρτάται από την κάθε ασθενή. Για παράδειγμα η παράλειψη μιας ή περισσότερων δόσεων, η έναρξη της θεραπείας πολύ αργά στον κύκλο ή ακόμα και η μη συμμόρφωση της ασθενούς μπορούν να ευθύνονται για την μειωμένη δράση των δισκίων. Σπάνια η δράση τους μειώνεται λόγω γαστρεντερικών διαταραχών (έμετοι, διάρροια) ή λόγω αλληλεπίδρασης με άλλα φάρμακα.¹¹

ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗΣ

Οι μέθοδοι αντισύλληψης διαχωρίζονται σε κατηγορίες:

- ΦΥΣΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗΣ
- ΜΕΘΟΔΟΙ ΦΡΑΓΜΟΥ
- ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΑ
- ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗ
- ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗΣ
- ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗ

ΦΥΣΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗΣ

- Μέθοδος θηλασμού

Κατά την περίοδο της γαλουχίας, η ωοθυλακιορρηξία καταστέλλεται. Τα επίπεδα της προλακτίνης είναι αυξημένα ενώ τα επίπεδα της GnRH είναι ελαττωμένα. Έτσι, ελαττώνεται η έκκριση της LH με αποτέλεσμα την αναστολή της ωρίμανσης του ωοθυλακίου.



Εικόνα 10. Αναπαράσταση της Ήρας που θηλάζει τον Ηρακλή, ενώ ο Έρωτας την καλύπτει με τα φτερά του, και η θεά Αθηνά της προσφέρει κρίνα

Η σωστή χρήση της μεθόδου αυτής προϋποθέτει πως:

- Το βρέφος παίρνει τουλάχιστον το 85% των αναγκών του από το μητρικό θηλασμό (μέρα και νύκτα) (Εικόνα 10).
- Η γυναίκα δεν έχει εμφανίσει ακόμα έμμηνο ρύση.
- Το βρέφος είναι κάτω των 6 μηνών.

Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου αυτής είναι πως η εγκυμοσύνη αποτρέπεται για τουλάχιστον 6 μήνες, το βρέφος ευνοείται από τις ευεργετικές δράσεις του μητρικού θηλασμού, δεν επηρεάζονται με οποιοδήποτε τρόπο οι σεξουαλικές επαφές της γυναίκας, το κόστος είναι μηδαμινό, ενώ παράλληλα η μέθοδος είναι ελεύθερη παρενεργειών.

Αυτή η μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί από γυναίκες που πάσχουν από:

- Καλοήθεις παθήσεις ή καρκίνο του μαστού, αρτηριακή υπέρταση, κεφαλαλγίες, βαλβιδοπάθειες, σακχαρώδη διαβήτη, σιδηροπενική αναιμία, δρεπανοκυτταρική αναιμία ή θυρεοειδοπάθειες.

Η αποτελεσματικότητά της όμως μετά την παρέλευση του εξαμήνου είναι αβέβαιη, η μέθοδος δεν ανταποκρίνεται στο πρόγραμμα εργαζόμενων ή πολυάσχολων γυναικών, δεν παρέχεται προστασία από τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, ενώ εάν η μητέρα πάσχει από AIDS υπάρχει κίνδυνος κάθετης μετάδοσης του ιού. Για να αυξηθεί η αποτελεσματικότητά της μεθόδου μπορεί να συνδυαστεί και με άλλες μεθόδους.

Τα συνδυασμένα αντισυλληπτικά δισκία σε γενικές γραμμές δεν συνιστώνται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας επειδή ελαττώνουν το ποσό του παραγόμενου γάλακτος σε ορισμένες γυναίκες. Μπορούν όμως να χρησιμοποιηθούν ορμονικές μέθοδοι χωρίς οιστρογόνα. Σε αυτά περιλαμβάνονται αντισυλληπτικά δισκία που περιέχουν μόνο προγεστερινοειδή, και επίσης τα Norplant και Depo-Provera, τα οποία δεν μειώνουν την παραγωγή γάλακτος. Οι μέθοδοι φραγμού, τα σπερματοκτόνα, και τα ενδομήτρια σπειράματα αποτελούν επίσης καλές επιλογές.

• Μέθοδοι Περιοδικής Αποχής

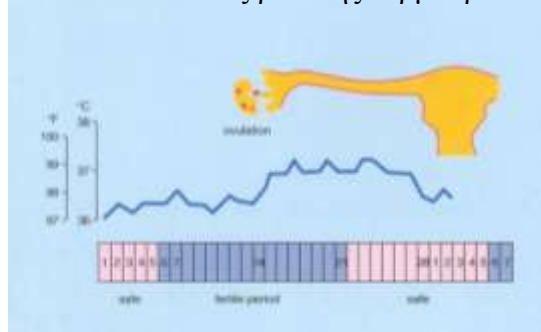
Με τις μεθόδους περιοδικής αποχής, τα ζευγάρια προσπαθούν να αποφύγουν την σεξουαλική επαφή κατά τη διάρκεια της γόνιμης περιόδου περί το χρόνο επέλευσης της ωοθυλακιορρηξίας. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται είναι:

α) η ημερολογιακή μέθοδος είναι η λιγότερο αποτελεσματική. Στη μέθοδο αυτή, η γυναίκα μετρά τις ημέρες κάθε κύκλου για τουλάχιστον 6 μήνες. Στη συνέχεια, αφαιρεί 18 ημέρες από το χρονικό μήκος του βραχύτερου κύκλου της. Η μέρα αυτή σηματοδοτεί την έναρξη της γόνιμης φάσης. Έπειτα, η γυναίκα αφαιρεί 11 ημέρες από το χρονικό μήκος του μακρύτερου κύκλου της. Η ημέρα αυτή σηματοδοτεί το τέλος της γόνιμης φάσης της. Στο μεσοδιάστημα που προκύπτει το ζευγάρι αποφεύγει τη σεξουαλική επαφή ή χρησιμοποιεί κάποια μέθοδο αντισύλληψης.

β) η μέθοδος της τραχηλικής βλέννης, οι τραχηλικές εκκρίσεις παρουσιάζουν ορισμένες μεταβολές στη διάρκεια του κύκλου, λόγω της επίδρασης των ορμονών (οιστρογόνα, προγεστερόνη). Συγκεκριμένα πριν την ωορρηξία το τραχηλικό έκκριμα αυξάνει σε ποσότητα και γίνεται διαυγές και ρευστό. Στη συνέχεια μειώνεται σε ποσότητα, γίνεται παχύρρευστο και θολερό. Οι μεταβολές αυτές μπορούν να γίνουν εύκολα αντιληπτές από την ίδια τη γυναίκα. Όμως τόσο η παραγωγή όσο και τα χαρακτηριστικά της τραχηλικής βλέννας μπορούν να επηρεαστούν από διάφορες καταστάσεις, όπως παλιές επεμβάσεις στον τράχηλο (μείωση των τραχηλικών εκκρίσεων), φλεγμονές (τραχηλίτιδες), χρήση ενδοκολπικών σκευασμάτων (πλύσεις, σπερματοκτόνα, λιπαντικά, φάρμακα) ή μετά από σεξουαλική επαφή. Η αποτελεσματικότητά της μεθόδου είναι μικρή.

γ) η μέθοδος βασικής θερμοκρασίας στηρίζεται στο ότι μετά την ωοθυλακιορρηξία παρατηρείται μια μικρή αλλά σταθερή αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος. Η αύξηση αυτή οφείλεται στην παραγωγή της προγεστερόνης από το ωχρό σωματίο, και κυμαίνεται μεταξύ 0,2 - 0,5 βαθμούς Κελσίου. Η γυναίκα λαμβάνει τη

Εικόνα 11. Μέθοδος βασικής θερμοκρασίας



θερμοκρασία της κάθε πρωί και αρχίζει πάλι να έχει σεξουαλικές επαφές 3 ημέρες μετά τη θερμοκρασιακή αλλαγή (Εικόνα 11).

δ) η διακεκομμένη συνουσία (*coitus interruptus*) αφορά στην απόσυρση του πέους από τον κόλπο πριν την εκσπερμάτιση. Πρόκειται για την πιο παλαιά αντισυλληπτική μέθοδο. Η μέθοδος απαιτεί πείρα και επαρκή αυτοέλεγχο από τον άνδρα. Αξίζει να σημειωθεί πως οι εκκρίσεις του πέους πριν από την εκσπερμάτιση μπορεί να περιέχουν μέχρι και 50.000 σπερματοζωάρια, αλλά οι πιθανότητες σύλληψης με αυτό τον αριθμό είναι μικρές. Το πέος πρέπει να αποσύρεται ολοκληρωτικά και από τον κόλπο και από τα έξω γεννητικά όργανα, αφού έχει προκύψει εγκυμοσύνη από εκσπερμάτιση στα έξω γεννητικά όργανα χωρίς διείσδυση.¹²

Οι μέθοδοι του φυσικού οικογενειακού προγραμματισμού είναι ελεύθερες παρενεργειών και μηδαμινού κόστους, εμφανίζουν όμως ορισμένα σημαντικά μειονεκτήματα:

- Ακόμα και στη βέλτιστη χρήση τους είναι μέτρια αποτελεσματικές.
- Χρειάζεται ένας αρχικός αριθμός κύκλων πριν την έναρξη της μεθόδου.
- Η αποχή δείχνει να είναι δύσκολη για έναν αριθμό ζευγαριών.
- Απαιτείται αυξημένη προσοχή στους κανόνες της μεθόδου.
- Οι μέθοδοι καθίστανται προβληματικές στις περιπτώσεις που η γυναίκα έχει πυρετό, υποφέρει από κολπίτιδα ή θηλάζει.
- Η ημερολογιακή μέθοδος δύσκολα εφαρμόζεται στις γυναίκες με ασταθείς κύκλο.
- Οι μέθοδοι αυτές δεν προστατεύουν από τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΦΡΑΓΜΟΥ

Ένα από τα πλεονεκτήματα των μεθόδων φραγμού είναι η δυνατότητα προστασίας ενάντια στη μετάδοση του Σύνδρομου Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (HIV), μολύνσεων και άλλων σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων (STIs) σε συνδυασμό με τη δυνατότητα αντισύλληψης. Ένα νέο γυναικείο προφυλακτικό το οποίο είναι μαλακό, λεπτό και εύκολο στη χρήση καθώς μπορεί να τοποθετηθεί σαν ταμπόν κατασκευάζεται από το Πρόγραμμα για την Κατάλληλη Τεχνολογία στην Υγεία (PATH) και δοκιμάζεται στη φάση 3 των κλινικών μελετών του CCTN.

A. Σπερματοκτόνα

Τα κολπικά σπερματοκτόνα συνδυάζουν μια σπερματοκτόνο χημική ουσία, είτε τη νοποχυνολ-9 είτε την octoxυνολ με μια βάση κρέμας, γέλης, αφρίζοντος αερολύματος, δισκίου αερολύματος, μεμβράνης ή υπόθετου (Εικόνα 12).

Τα σπερματοκτόνα είναι μη ιονικά επιφανειοδραστικά απορρυπαντικά που ακινητοποιούν το σπέρμα. Σε προσομοίωση σεξουαλικής επαφής υπό εργαστηριακές συνθήκες, τα αφρίζοντα αερολύματα παρείχαν ταχεία διασπορά σε όλον τον κόλπο και προσέφεραν καλύτερη προστασία, ενώ οι γέλες και τα τηκόμενα υπόθετα παρείχαν κακή κατανομή. Τα κολπικά υπόθετα πρέπει να τοποθετούνται με το δάκτυλο όσο το δυνατό βαθύτερα στον κόλπο.



Εικόνα 12. Σπερματοκτόνες ουσίες

Οι κρέμες, τα ζελέ και τα αεροζόλ μπορεί να εφαρμόζονται με ειδικό ρύγχος. Τα σπερματοκτόνα πρέπει να τοποθετούνται στον κόλπο δέκα λεπτά έως μισή ώρα πριν από την επαφή προκειμένου να δράσουν. Αν η συνουσία καθυστερήσει πάνω από μια ώρα ή επαναληφθεί, είναι αναγκαία η χρησιμοποίηση νέου σπερματοκτόνου. Τα σπερματοκτόνα από μόνα τους είναι πολύ λιγότερο αποτελεσματικά από το συνδυασμό ενός προφυλακτικού ή ενός διαφράγματος μαζί με σπερματοκτόνο.

Η Νονοξυνόλη-9 είναι τοξική για τους λακτοβακίλλους που φυσιολογικά αποικίζουν τον κόλπο. Οι γυναίκες που χρησιμοποιούν σπερματοκτόνα συνήθως εμφανίζουν αυξημένο αποικισμό του κόλπου από *Escherichia coli*, ενώ μπορεί να είναι προδιατεθειμένες στην εμφάνιση βακτηριουρίας από το κολοβακτηρίδιο μετά την σεξουαλική επαφή. Άλλες μέθοδοι υπό έρευνα αποτελούν τα κολπικά τζελ με σπερματοκτόνες και μικροβιολογικές ιδιότητες. Το BufferGel (ReProtect Inc, Baltimore, MD) (ένα τζελορυθμιστής οξύτητας με μικροβιακή/σπερματοκτόνο δράση αλλά και δράση κατά των ιών) και το C31G έχουν διερευνηθεί από το CCTN.¹³ Το BfferGel θεωρήθηκε όσο ασφαλές και αποδεκτό όσο το N-9.5. Παρ'όλα αυτά, το BufferGel δεν έδειξε μεταβολή στον κίνδυνο για μόλυνση του HIV σε μια πρόσφατη μελέτη αποτελεσματικότητας

¹⁴

στην Αφρική.

Το Τενοφονίρ, νουκλεοτιδικός αναστολέας αντίστροφης μεταγραφάσης που χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία κατά των ιών για άτομα που έχουν μολυνθεί από τον HIV έχει μετατραπεί σε κολπικό τζελ για χρήση πριν από τη σεξουαλική επαφή. Σε μία διπλή-τυπλή δοκιμασία σε σεξουαλικά ενεργές, μη προσβεβλημένες από τον HIV γυναίκες, το τενοφονίρ τζελ έδειξε να μειώνει τον κίνδυνο της μετάδοσης του ιού. Παρά

το γεγονός ότι το κολπικό tenofovir (κατηγορίας C για χρήση στην εγκυμοσύνη) θα ¹⁵

μπορούσε να καλύψει ένα σημαντικό κενό στην πρόληψη του HIV , δεν προλαμβάνει την εγκυμοσύνη. Εφόσον το τζελ δεν έχει κάποια σπερματοκτόνο δράση, μπορεί να συνδυαστεί με άλλους σπερματοκτόνους παράγοντες (όπως το BufferGel) για αντισυλληπτικούς σκοπούς.

B. Κολπικό διάφραγμα

Το διάφραγμα αποτελείται από ένα κυκλωτέρες ελατήριο που καλύπτεται από ελαστικό. Τοποθετείται στον κόλπο έτσι ώστε να καλύπτει τον τράχηλο. Ενεργεί ως μηχανικός φραγμός στην άνοδο του σπέρματος στη μήτρα, αλλά και ως υποδοχέας σπερματοκτόνων ουσιών, που τις περισσότερες φορές χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με αυτό. Παρόμοια χρήση έχει και η τραχηλική κάψα, που είναι διάφραγμα σε σχήμα δακτυλήθρας με παχύτερες βάσεις και εφαρμόζει πλήρως στον τράχηλο. Τόσο το κολπικό διάφραγμα όσο και η τραχηλική κάψα διατίθενται σε διάφορα μεγέθη, ανάλογα με τη διάμετρο του κόλπου ή του τράχηλου, αντίστοιχα (Εικόνα 13).

Τοποθέτηση κολπικού διαφράγματος

Η γυναίκα θα πρέπει να αφήνει το διάφραγμα στη θέση του για τουλάχιστον 6 ώρες μετά την τελευταία εκσπερμάτιση του συντρόφου της και πάντα λιγότερο από 24 ώρες μετά από αυτή. Αυτό γίνεται για την αποφυγή του τοξικού σταφυλοκοκκικού shock.



Εικόνα 13. Τοποθέτηση Κολπικού διαφράγματος

Τα ίδια ισχύουν και για την τραχηλική κάψα, με τις οδηγίες να θέλουν την παραμονή της για τις επόμενες 6 ώρες μετά την εκσπερμάτιση και την αφαίρεση της σε λιγότερο από 48 ώρες.

Τα πλεονεκτήματα της χρήσης των κολπικών μεθόδων στηρίζονται στο ότι είναι μέθοδοι ασφαλείς, που μπορεί να χρησιμοποιηθούν από οποιαδήποτε γυναίκα. Είναι πλήρως αναστρέψιμες, δεν έχουν ορμονικές παρενέργειες, δεν επηρεάζουν το μητρικό θηλασμό, και είναι εύκολες στη χρήση μετά από βραχυχρόνια μόνον εξάσκηση. Από την άλλη, τα μειονεκτήματα των κολπικών μεθόδων, στηρίζονται κυρίως στην ερεθιστική δράση των σπερματοκτόνων, στους σωστούς κανόνες υγιεινής και καθαριότητας που πρέπει να τηρούνται αυστηρά κατά την εφαρμογή του διαφράγματος ή

της κάψας, καθώς επίσης και στο ότι απαιτείται γυναικολογική εξέταση, η οποία και θα καθορίσει το μέγεθος του διαφράγματος που πρέπει να χρησιμοποιηθεί.¹⁶

Γ. Κολπικός αντισυλληπτικός σπόγγος

Πρόκειται για ένα μικρό στρογγυλό σπόγγο κατασκευασμένο από πολυουρεθάνη, με ένα εντύπωμα στο κέντρο του, έτσι ώστε να εφαρμόζει στον τράχηλο και μια ταινία για την αφαίρεση του (Εικόνα 14). Είναι εμποτισμένος με σπερματοκτόνες ουσίες και αντιβιοτικά, όπως είναι η Νονοξονόλη-9 και το Βενζαλκόνιο (Benzalkonium).



Εικόνα 14. Κολπικός σπόγγος

Μπορεί να τοποθετηθεί στον κόλπο από μερικά δευτερόλεπτα μέχρι 24 ώρες πριν από τη σεξουαλική επαφή και μπορεί να κρατηθεί για τουλάχιστον 12 ώρες μετά την επαφή, ώστε η γυναίκα να έχει τη δυνατότητα για επαναλαμβανόμενες επαφές. Οι κολπικές μέθοδοι στο σύνολο τους θεωρείται πως προσφέρουν και κάποια προστασία κατά των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων. Ωστόσο τονίζεται πως η καλύτερη μέθοδος για αυτό είναι η χρήση του προφυλακτικού σε συνδυασμό με κάποιο σπερματοκτόνο^{17,18}.

Δ. Το γυναικείο προφυλακτικό

Κολπικοί θύλακοι κατασκευασμένοι από πολυουρεθάνη κυκλοφορούν σήμερα ως «γυναικείο προφυλακτικό».

Τα πλεονεκτήματα της χρήσης του γυναικείου προφυλακτικού είναι πως πρόκειται για μια αντισυλληπτική μέθοδο που ελέγχεται από τη γυναίκα. Επιπλέον, είναι αποτελεσματικό και στην πρόληψη σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων, δεν έχει συγκεκριμένες αντενδείξεις στη χρήση του, ενώ πολύ σπάνια δημιουργεί τοπική αλλεργική αντίδραση στη γυναίκα. Από την άλλη πλευρά είναι ακόμα σχετικά ακριβό στη χρήση του, απαιτεί σωστή τοποθέτηση, τη συγκατάθεση του συντρόφου, και είναι μιας χρήσης (Εικόνα 15).



Εικόνα 15. Τοποθέτηση του γυναικείου προφυλακτικού

Ε. Το ανδρικό προφυλακτικό

Το προφυλακτικό συλλαμβάνει και κρατά το σπερματικό υγρό, προλαμβάνοντας έτσι την εναπόθεση του στον κόλπο. Το πάχος των προφυλακτικών κυμαίνεται μεταξύ 0.02mm έως 0,085 mm. Τα προφυλακτικά που έχουν υποστεί προλίπανση με το σπερματοκτόνο Νονοξυνόλη-9 είναι πιο αποτελεσματικά από τα προφυλακτικά χωρίς σπερματοκτόνο. Ο κίνδυνος ρήξης του προφυλακτικού είναι γύρω στο 3% και πιστεύεται ότι συσχετίζεται με την τριβή και τη λάθος τοποθέτηση (Εικόνα 16).



Εικόνα 16. Τοποθέτηση ανδρικού προφυλακτικού

Εάν ταυτόχρονα με το προφυλακτικό γίνεται και χρήση κάποιου λιπαντικού, αυτό θα πρέπει να έχει σαν βάση το ύδωρ. Λιπαντικά με βάση λιποδιαλυτές ουσίες, όπως είναι τα ορυκτέλαια, η βαζελίνη, το βούτυρο, το baby oil, η μαργαρίνη ή τα μαγειρικά έλαια, πρέπει να αποφεύγονται διότι μπορούν να προκαλέσουν ρήξη του προφυλακτικού¹⁷.

Τα πλεονεκτήματα του προφυλακτικού σαν μέθοδος αντισύλληψης είναι ότι προστατεύει από τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, αποτελεί μια ασφαλή και πλήρως αναστρέψιμη μέθοδο. Δεν έχει ορμονικές παρενέργειες και είναι μέθοδος οικονομική και μπορεί να χρησιμοποιηθεί από άντρες οποιασδήποτε ηλικίας. Είναι διαθέσιμο

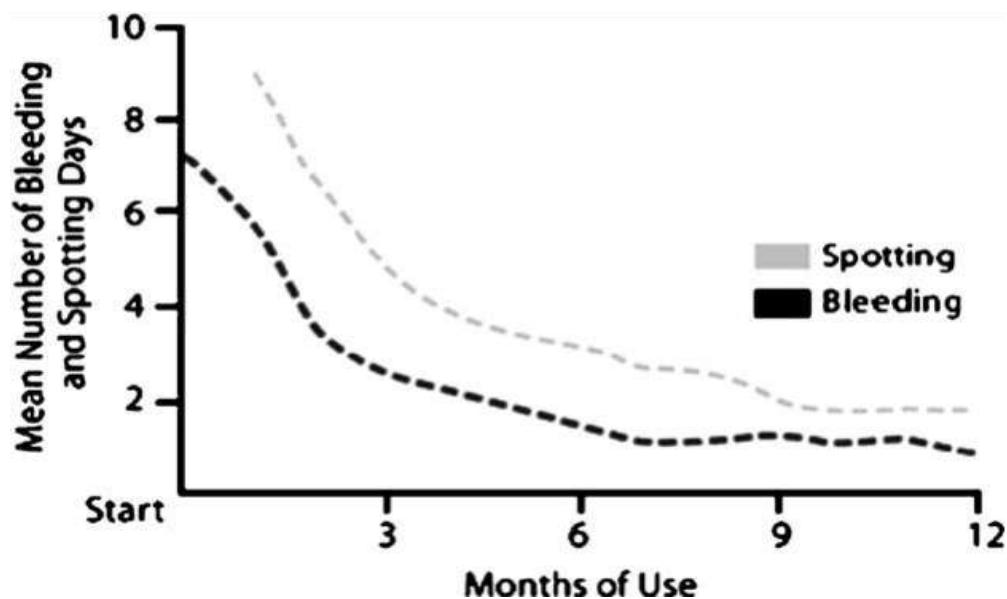
σχεδόν παντού. Έχει ευεργετική δράση στην περίπτωση της πρόωρης εκσπερμάτισης.

Τα μειονεκτήματα του προφυλακτικού είναι ότι δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί από όσους είναι αλλεργικοί στο latex. Ελαττώνει τη σεξουαλική ευχαρίστηση και την αίσθηση της ηδονής. Προϋποθέτει τη συνεργασία του άντρα στην αντισύλληψη ενώ απαιτείται προσοχή τόσο στη χρήση όσο και στη διατήρηση του πριν από αυτή. Δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί με λιπαντικά που έχουν σαν βάση λιποδιαλυτές ουσίες.

ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΚΑ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΑ

Η χρήση ενδομήτριων συσκευών (Intrauterine Device IUD) έχει ένα μακρύ παρελθόν καθώς οι ΗΠΑ ήταν τότε υπέρ και τότε κατά αυτών μετά τον περιορισμό της Dalkon Shield πριν 30 χρόνια, και ας διατήρησαν την δημοτικότητά τους εκτός Αμερικής. Το σύστημα LNG IUS (Ενδομητρικής Απελευθέρωσης Στεροειδών Λεβονοργεστρέλης) αναπτύχθηκε στα τέλη του 1970 και είναι πλέον εγκεκριμένο για αντισυλληπτική χρήση στις ΗΠΑ και σε 100 χώρες σε όλη την Ευρώπη, Λατινική Αμερική και Ασία. Η συσκευή απελευθερώνει την LNG κατευθείαν μέσα στη μητρική κοιλότητα με αρχικό βαθμό 20 mcg την ημέρα. Τα μέγιστα επίπεδα πλάσματος επιτυγχάνονται μέσα σε λίγες ώρες. Τα επίπεδα πλάσματος LNG σταθεροποιούνται από 100 σε 200 pg/mL μέσα στις πρώτες εβδομάδες μετά την εισαγωγή. Αυτό το ποσοστό είναι 4 έως 13% των επιπέδων που παρατηρούνται στην καθημερινή χρήση Ocs που περιλαμβάνουν 150 mcg LNG. Οι περισσότερες γυναίκες επρόκειτο να έχουν φυσιολογικούς κύκλους ωορηξίας καθώς τα επίπεδα της ορμόνης στο αίμα είναι πολύ χαμηλά για να προκαλέσει την αναστολή της συγκεκριμένης λειτουργίας. Η άμεση τοποθέτηση στον ενδομήτριο ιστό παρέχει τοπική ορμονική αντισύλληψη με χαμηλά αλλά συνεχή επίπεδα προγεστερόνης. Σε μια μικρή έρευνα που εξέταζε τη συγκέντρωση LNG στους ιστούς, η μέση ποσότητα LNG στο ενδομήτριο βρέθηκε στην τιμή των 391ng στην ομάδα του LNG IUS συγκριτικά με το 1.35ng της ομάδας Ocs που περιέχουν 2-mg βαλερικής οιστραδιόλης 250-mcg LNG. Οι υψηλές τοπικές LNG προκαλούν αλλαγές στους ιστούς που οδηγούν το ενδομήτριο σε πλήρη αδράνεια και αλλάζουν τη σύσταση των κοιλιακών υγρών, δημιουργώντας ένα αφιλόξενο περιβάλλον για το σπέρμα ή την ανάπτυξη βλαστοκυττάρων. Επιπλέον, το LNG IUS προκαλεί την εμφάνιση Γλυκοδελίνης A (glycodelin A), μιας ενδομήτριας γλυκοπρωτεΐνης που εμποδίζει το σπερματοζώαριο να προσκολληθεί κατά τη διάρκεια των γόνιμων ημερών, όπου φυσιολογικά η πρωτεΐνη θα ήταν ανενεργή. Το LNG IUS είναι αποτελεσματικό για τουλάχιστον 5 χρόνια χάρη στην αργή απελευθέρωση LNG από τη πολυδιμεθυλοσιλοξάνιο ορμόνη. Μαζί με την αντισυλληπτική του δράση επιφέρει παράλληλα θεραπεία της μηνορραγίας, δυσμηνόρροιας και ενδομητρίωσης.^{17,18}

Μετά την εισαγωγή του LNG IUS σημειώνονται συχνά ακανόνιστες αιμορραγίες τους πρώτους 4 με 6 μήνες (Πίνακας 1) Έπειτα ακολουθεί μια μείωση του αριθμού των ημερών ρύσης και της ποσότητας αίματος που χάνεται. Σε μια συστηματική έρευνα και ανάλυση 5 τυχαίων ελεγχόμενων ερευνών ανάμεσα σε γυναίκες σε ηλικία αναπαραγωγής, η παράταση της χρήσης LNG IUS ήταν παρόμοια με αυτή των copper IUDs στα 5 χρόνια χρήσης.



Πίνακας 1: Τα αποτελέσματα της τοπικής δράσης LNG σε αιμορραγία και πρόωρα σημάδια ρύσης.

Παρόλο που το IUS έχει αποκτήσει μεγάλη αποδοχή στην Ευρώπη, στην Αμερική μένει να πάρει πίσω τη δημοτικότητα που είχε το 1970. Έχει αποδειχτεί αποτελεσματικό σε έναν μεγάλο αριθμό γυναικών χωρίς να θέτει σε κίνδυνο τη μελλοντική γονιμότητα εκτός αν υπάρχει ιστορικό σε αυτή. Στις γυναίκες στις οποίες οι συστηματικές ορμόνες αντενδείκνυνται λόγω καρδιαγγειακών προβλημάτων, αιματολογικών ανεπαρειών ή καρκίνου του μαστού, η ενδομήτρια αντισύλληψη είναι μια πολύτιμη επιλογή. Ο συνδυασμός LNG για τον περιορισμό της ενδομήτριας ατροφίας το κάνει ακόμη πιο ελκυστικό σε ασθενείς που παρουσιάζουν ενδομήτριο πολλαπλασιασμό, παχυσαρκία, χρόνια ανωοθυλακιορρηκτική στειρότητα, πολυκυστικές ωοθήκες και καλοήγη ενδομήτρια υπερπλασία.

Η αντισύλληψη στους εφήβους αποτελεί πάντοτε μια πρόκληση. Η συμβατότητα με τα καθημερινά ορμονικά αντισυλληπτικά είναι τελείως ακανόνιστη στην καλύτερη των περιπτώσεων. Το εβδομαδιαίο κάλυμμα/αντισυλληπτικό αυτοκόλλητο δεν γνωρίζει την ίδια επιτυχία στους εφήβους που γνωρίζει στους ενήλικες. Υπάρχουν τόσοι έφηβοι με σοβαρά σωματικά ή ψυχολογικά προβλήματα που μπορεί να μην είναι ικανοί να καταπιούν χάπια ή μπορεί να αφαιρούν οποιοδήποτε αυτοκόλλητο τοποθετηθεί πάνω τους. Οι ασθενείς αυτοί αντιμετωπίζουν συνεχώς το δίλημμα του ελέγχου του κύκλου και της αξιόπιστης αντισύλληψης. Η φύση της ασθένειάς τους μπορεί να απαιτεί διαβίου θεραπεία. Η διαβίου συστηματική ορμονική θεραπεία όμως όχι μόνο κοστίζει αλλά κρύβει πολλούς κινδύνους σε αυτές τις περιπτώσεις ασθενών περιορισμένης κινητικότητας. Οι χειρουργικές εναλλακτικές όπως η μόνιμη στείρωση μέσω της σωληνιακής σύγκλισης ή υστερεκτομίας σε εφήβους απαιτεί ειδική συναίνεση και μπορεί να έχει νομικές επιπτώσεις. Σε αυτούς τους ασθενείς, το IUS παρέχει μια αναστρέψιμη αντισύλληψη και έλεγχο του κύκλου που χρειάζεται αλλαγή μόνο κάθε 5 χρόνια.^{19, 20, 21, 22}

Ενδομητρικά Σπειράματα (IUDs) – Χαλκού – Προγεστερόνης

Τα ενδομητρικά σπειράματα είναι συσκευές από μαλακό εύκαμπτο πλαστικό ή συνδυασμός πλαστικού και μετάλλου, μήκους 2-4 εκατοστών, που τοποθετούνται στην

κοιλότητα της μήτρας και προσφέρουν υψηλής αποτελεσματικότητας αντισύλληψη. Στην διάρκεια των χρόνων εξελίχθηκαν τα ενδομητρικά σπειράματα.

Η ιστορία της εξέλιξης των ενδομητρικών σπειραμάτων

Παρά τις δεκαετίες των ερευνών, ο ακριβής μηχανισμός της αντισυλληπτικής δράσης των ενδομητρικών σπειραμάτων (που περιέχουν χαλκό) παραμένει ασαφής. Η υψηλή αποτελεσματικότητα της μεθόδου μας οδηγεί στο συμπέρασμα πως τα ενδομητρικά σπειράματα ασκούν την αντισυλληπτική τους δράση με παραπάνω από ένα μηχανισμούς. Τα ενδομητρικά σπειράματα εμποδίζουν τη γονιμοποίηση, αναστέλλοντας την άνοδο του σπέρματος προς τις σάλπιγγες και την ικανότητα του σπέρματος να γονιμοποιήσει το ωάριο. Επίσης προκαλούν τη δημιουργία ενός «βιολογικού αφρού» εντός της ενδομητρικής κοιλότητας, ο οποίος περιέχει ινώδες φαγοκύτταρα και πρωτεολυτικά ένζυμα. Επιπλέον, τα ενδομητρικά σπειράματα από χαλκό πραγματοποιούν συνεχή απελευθέρωση μιας μικρής ποσότητας μετάλλου, προκαλώντας έτσι μια ακόμη μεγαλύτερη φλεγμονώδη απάντηση (Εικόνα 17). Όλα τα ενδομητρικά σπειράματα προάγουν τη σύνθεση προσταγλαδινών ενδομητρίου, προκαλώντας ταυτόχρονα σύσπαση του λείου μυϊκού ιστού και φλεγμονή. Μελέτες με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης του ενδομητρίου των γυναικών που φέρουν ενδομητρικά σπειράματα δείχνουν μεταβολές στη μορφολογία των επιπολής κυττάρων, ιδιαίτερα των μικρολαχνών των κροσσωτών κυττάρων. Υπάρχουν επίσης μεγάλες αλλαγές στη σύνθεση των πρωτεϊνών εντός της ενδομητρικής κοιλότητας, ενώ ανακαλύπτονται νέες πρωτεΐνες και αναστολείς πρωτεΐνάσης σε ενδομητρικές εκπλύσεις.

Το ενδομητρικό σπείραμα δεν αποτελεί εκτρωτικό μέσο. Η αντισυλληπτική του αποτελεσματικότητα δεν βασίζεται στην παρεμπόδιση της εμφύτευσης, αν και το φαινόμενο αυτό επίσης λαμβάνει χώρα και αποτελεί τη βάση για τη χρήση των ενδομητρικών σπειραμάτων από χαλκό στην επείγουσα αντισύλληψη.^{23, 24}



Εικόνα 17. Το ενδομητρικό σπείραμα από χαλκό

Όπως τονίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, «είναι λιγότερο πιθανό πως η αντισυλληπτική δράση των ενδομητρικών σπειραμάτων προέρχεται (κυρίως ή αποκλειστικά) από την ικανότητα τους να παρεμποδίζουν την εμφύτευση. Είναι περισσό-

τερο πιθανό πως ασκούν την αντισυλληπτική τους δράση πέρα από τη μήτρα και εμποδίζουν την αναπαραγωγική διαδικασία πριν την έλευση του ωαρίου στην ενδομητρική κοιλότητα».

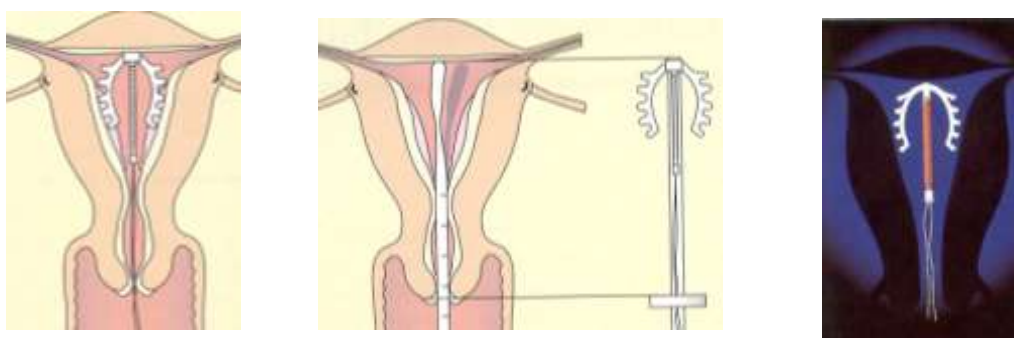
Σπείραμα Mirena (IUDs)

Ο τύπος του ενδομητρικού σπείράματος που περιέχει προγεστερόνη περιέχει φυσική προγεστερόνη στο στέλεχος του εντός μιας κάψουλας πολυμερούς που επιτρέπει τη σταθερή και μακροχρόνια απελευθέρωση της ορμόνης. Είναι εγκεκριμένος για διάρκεια χρήσης ενός έτους. Αυτός ο τύπος σπείράματος προκαλεί τη δημιουργία ατροφικού ενδομητρικού επιθηλίου. Ένα ενδομήτριο σπείραμα σχήματος T το οποίο απελευθερώνει το πιο δραστικό προγεστερινοειδές, την λεβονοργεστρέλη (Εικόνα 18), αποδίδει 20 µg ημερησίως και παραμένει για 5 έτη. Δίνει τοπικά υψηλές συγκεντρώσεις του προγεστερινοειδούς αυτού στην ενδομητρική κοιλότητα και δίνει επίπεδα στο αίμα 50% χαμηλότερα σε σχέση με τα εμφυτεύματα λεβονοργεστρέλης.^{25,26}

Η πιο κοινή παρενέργεια του Mirena είναι η ακανόνιστη κολπική αιμόρροια η οποία μπορεί να αφορά από ελαφρού βαθμού έως βαριά κολπική αιμόρροια μεταξύ των περιόδων μικρής ή μεγάλης χρονικής διάρκειας τα οποία συνήθως παρέρχονται μετά από διάστημα 3-6 μηνών.



Εικόνα 18. Mirena



Εικόνα 19. Τρόπος εισαγωγής ενδομητρικού σπείράματος

Κατά την αρχική επίσκεψη, λαμβάνεται το ιστορικό της ασθενούς και πραγματοποιείται φυσική εξέταση, λήψη υλικού για καλλιέργεια από τον τράχηλο για τον πιθανό εν-

τοπισμό γονοκόκκου, ή χλαμυδίων μαζί με λεπτομερή καθοδήγηση και παροχή συμβουλών και υποδείξεων σε σχέση με τους κίνδυνους της μεθόδου, καθώς και την πρόταση εναλλακτικών επιλογών. Η ασθενής θα πρέπει να αποφύγει τη σεξουαλική επαφή μέχρι την επιστροφή της στην επόμενη επίσκεψη για την εισαγωγή του σπειράματος. Υποδεικνύεται ισχυρά η φαρμακευτική προετοιμασία με από του στόματος αναστολείς των προσταγλαδινών όπως η ιβοπροφαίνη, και θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ένα αντιβιοτικό σχήμα χημειοπροφύλαξης με τετρακυκλίνες (π.χ. δοξυκυκλίνη). Τα ενδομητρικά σπειράματα συνήθως εισάγονται κατά τη διάρκεια της εμμηνορρυσίας ώστε να είναι βέβαιο ότι η ασθενής δεν είναι έγκυος, αλλά αυτά μπορούν να εισαχθούν και σε κάθε άλλη φάση του κύκλου. Της εισαγωγής προηγείται ένα ευαίσθητο τεστ εγκυμοσύνης ούρων και μια εξέταση της πυέλου για τον καθορισμό της θέσης και του μεγέθους της μήτρας (Εικόνα 19, 20).

Δύο IUSs χαμηλών δόσεων λεβονοργεστρέλης βρίσκονται υπό κλινική κατασκευή. Είναι μικρότερα από το τωρινό σύστημα των 20 mcg και έχουν το πλεονέκτημα της εύκολης εισαγωγής και εξαγωγής, ιδιαίτερη διευκόλυνση για τις γυναίκες που δεν έχουν κυοφορήσει.



Εικόνα 20. Τοποθέτηση Mirena

Πλεονεκτήματα της χρήσης των ενδομητρικών σπειραμάτων

- Η αντισυλληπτική τους δράση είναι μακροχρόνια. Έτσι, τα περιέχοντα προγεστερόνης και χαλκού IUD διαρκούν για 5 έτη.
- Είναι μέθοδος υψηλής αντισυλληπτικής αποτελεσματικότητας.
- Τα σπειράματα του χαλκού δεν εμφανίζουν ορμονικές παρενέργειες και δεν επηρεάζουν την ποσότητα του γάλακτος στην περίοδο του θηλασμού
- Είναι μέθοδος άμεσα αντιστρεπτή.
- Σε σύγκριση με τις γυναίκες που χρησιμοποιούν κάποια αντισυλληπτική μέθοδο, οι γυναίκες που φέρουν ενδομητρικό σπείραμα είτε από χαλκό είτε του τύπου της λεβονοργεστρέλης παρουσίασαν μείωση κατά 80-90% του κίνδυνου έκτοπης κύησης. Αντίθετα, το Progestasert αυξάνει ελαφρά τον κίνδυνο έκτοπης κύησης, πιθανώς επειδή η προγεστερόνη επηρεάζει την κινητικότητα των σαλπίνγων και δεν αναστέλλει την ωοθυλακιορρηξία.

- Επιπλέον ενδομητρικό σύστημα, το Mirena έχει χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση μηνομητρορραγιών σε περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Μειονεκτήματα και επιπλοκές της χρήσης των ενδομητρικών σπειραμάτων

- Κατά τους πρώτους τρεις μήνες από την έναρξη της χρήσης, είναι συχνές οι αλλαγές του καταμήνιου κύκλου. Έτσι, παρατηρούνται μεγαλύτερες ποσότητες αίματος κατά την έμμηνο ρύση, αίμα με τη μορφή σταγόνων στο μέσο του κύκλου, καθώς επίσης και μεγαλύτερος πόνος και αίσθημα δυσφορίας κατά την έμμηνο ρύση.
- Διάτρηση του τοιχώματος της μήτρας. Αποτελεί την πιο επικίνδυνη επιπλοκή της χρήσης των ενδομητρικών σπειραμάτων και είναι εξαιρετικά σπάνια εφόσον το σπείραμα έχει τοποθετηθεί σωστά.
- Δεν προστατεύει από τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα.
- Η εμφάνιση πυελικής φλεγμονής μετά από λοίμωξη με κάποιο σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα είναι πιθανότερη στις γυναίκες που χρησιμοποιούν κάποιο ενδομητρικό σπείραμα. Στις περιπτώσεις αυτές μια εφ' άπαξ δόση από του στόματος δοξυκυκλίνης (200mg) μπορεί να ελαττώσει τον κίνδυνο. Μια μεγάλη προοπτική έρευνα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας έδειξε ότι η συχνότητα της πυελικής φλεγμονής αυξάνεται μόνο κατά τις πρώτες 20 ημέρες μετά την εισαγωγή του σπειράματος. Από εκεί και μετά, το ποσοστό της διάγνωσης της πυελικής φλεγμονής ήταν μόνο 1,6 περιπτώσεις ανά 1000 γυναίκες ετησίως, το ίδιο όπως και στο γενικό πληθυσμό.
- Η γυναίκα δεν μπορεί να αφαιρέσει το ενδομητρικό σπείραμα μόνη της. Απαιτείται ιατρική βοήθεια.
- Στις αντενδείξεις για την εφαρμογή του ενδομητρικού σπειράματος περιλαμβάνεται η εγκυμοσύνη, οι νεοπλασίες του τραχήλου, του ενδομητρίου και των ωοθηκών, η κακοήθης τροφοβλαστική νόσος, οι συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας και τα μεγάλα ινομύωματα.
- Η αλλεργία στο χαλκό ή η νόσος του Wilson αποτελούν επίσης αντενδείξεις ως προς τη χρήση ενδομήτριων σπειραμάτων από χαλκό.

Σπείραμα Jaydess (IUS)



Το σπείραμα Jaydess είναι το μικρότερο σπείραμα με 6mg λεβονογεστρέλης και διάμετρο 3.80. Η διάρκεια του είναι για 3 χρόνια (Εικόνα 21).

Μία άλλη προκατάληψη είναι η χρήση τους σε άτοκες γυναίκες για το φόβο της αποβολής του σπειράματος για αυτό αναπτύσσονται σπείραματα σε μικρότερα μεγέθη με μικρότερες ποσότητες λεβονοργεστρέλης⁵¹.

Η διαφορά του παλιού με του νεότερου σπειράματος είναι ότι μπορεί να τοποθετηθεί σε άτοκες γυναίκες οι οποίες θα επωφεληθούν από την λεβονοργεστρέλη για την αντισύλληψη τους, θα γίνει παύση της δυσμηνόρροιας και ελάττωση της ροής κατά την έμμηνο ρύση (Εικόνα 22).



Εικόνα 21. Το μικρότερο IUS "Jaydess"

	Jaydess® ¹	Mirena® ²
Dimensions de la structure en T		
Diamètre du tube inserteur, mm	3.80 (EvoInserter™)	4.80 ¹ (inserteur classique)
Taux initial de libération du LNG in vivo, µg/jour	14 (24 jours après la pose)	20 (pendant la première année)
Durée maximale d'utilisation	3 ans	5 ans
Contenu total en LNG, mg	13.5	52

LNG, levonorgestrel

¹. Bayer HealthCare Pharmaceuticals, 2013 RCP Jaydess 2013; ². RCP Mirena 2012

Εικόνα 22. Χαρακτηριστικά των σπειραμάτων Jaydess και Mirena.

ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗ

Οιστρογόνα και οιστρογονικοί υποδοχείς.

Οιστρογονικοί υποδοχείς υπάρχουν σε ολόκληρο το σώμα τόσο των ανδρών όσο των γυναικών. Υπάρχουν 2 διακριτοί τύποι υποδοχέων οιστρογόνων (ER). Αυτοί είναι οι ERα και ERβ. Τα οιστρογόνα έχουν την ίδια ακριβώς συγγένεια και με τους 2 αυτούς τύπους. Δύο είναι οι γνωστοί οδοί πυροδότησης που προκαλεί η σύνδεση των οιστρογόνων με τους υποδοχείς τους. Αυτές είναι η γενετική (γενομική) και η μη-γενομική. Η γενομική οδός πυροδότησης ενεργοποιείται όταν το οιστρογόνο προσδένεται στον υποδοχέα του που βρίσκεται στον πυρήνα του κυττάρου-στόχου και έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση ή την καταστολή γονιδίων. Στη μη-γενομική οδό η σύνδεση οιστρογόνου υποδοχέα γίνεται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη του κυττάρου-στόχου έχοντας ως αποτέλεσμα την έκλυση νιτρωδών, ασβεστίου ή κινασών. Τα οιστρογόνα μειώνουν όπως θα δούμε και παρακάτω την οξείδωση της LDL-χοληστερόλης καθώς και την ικανότητα πρόσδεσης και δημιουργίας συσσωμάτων των αιμοπεταλίων, ενώ αυξάνουν την δράση της κυκλοξυγενάσης-2.

Προγεσταγόνα

Τα προγεσταγόνα πλην των κλασικών τους ενεργειών που προκαλούν μέσω της ενεργοποίησης των υποδοχέων προγεστερόνης (PR) μπορεί να έχουν πολλαπλές δράσεις ανάλογα με την δομή τους. Ένα προγεσταγόνο μπορεί να συμπεριφέρεται σαν ένα ασθενές ανδρογόνο ή αντιανδρογόνο, να έχει δράση γλυκοκορτικοειδών ή αντι-αλατοκορτικοειδών. Μπορεί να εμφανίζεται ακόμα με οιστρογονική ή αντιοιστρογονική δράση ή και με τις δύο όπως η νοραιθιστερόνη. Η προγεστερόνη δεν μπορεί να χορηγηθεί στη φυσική της μορφή καθώς απενεργοποιείται ταχύτατα και ως εκ τούτου η απαιτούμενη δόση για να προκληθεί ωοθυλακιόρρηξη είναι πολύ μεγάλη.

Οι νέες προγεστερόνες

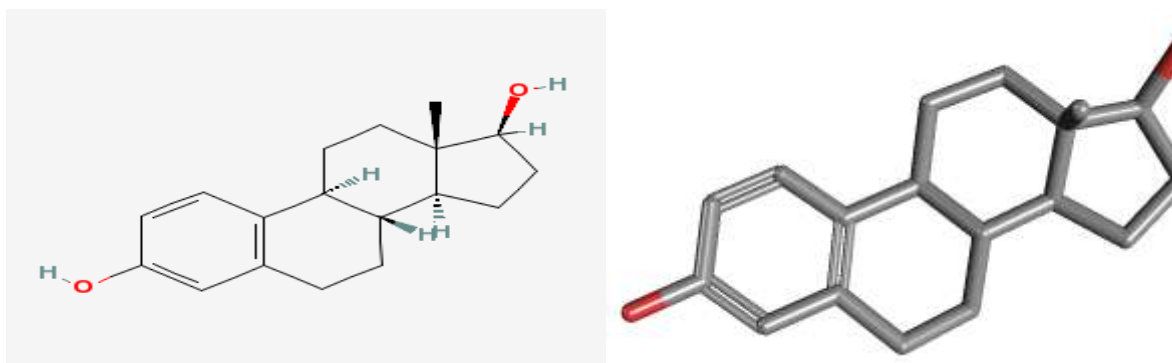
Το 1940, οι χημικοί πραγματοποίησαν δομικές αλλαγές στην τεστοστερόνη (ένα στεροειδές, θέση άνθρακα 19) οι οποίες άλλαξαν τη δράση της από ανδρογόνο σε προγεστερόνη. Οι προγεστερόνες που προέρχονται από τεστοστερόνη είναι συνδεδεμένες με τον ανδρογόνο αποδέκτη και για αυτό φανερώνουν διάφορα στάδια ανδρογενούς δραστηριότητας. Οι υπερβολικά ανδρογενείς προγεστερόνες έχουν αρνητική επίδραση στο μεταβολισμό, η οποία περιλαμβάνει μειώσεις στον ορό υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης, αυξήσεις στον ορό χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης και δυσανεξία στη γλυκόζη. Ωστόσο, τα πλεονεκτήματα των ανδρογόνων περιλαμβάνουν τον ενδομήτριο περιορισμό και τη διέγερση του σχηματισμού των οστών. Το LNG αποτελεί μια προγεστερόνη δεύτερης γενιάς στα Ocs και είναι εξαιρετικά ανδρογενής σε σχέση με άλλα norgestrel, ethynodiol diacetate, και norethindrone και norethindrone acetate Ocs. Οι πιο επιλεκτικές προγεστερόνες τρίτης γενιάς αναπτύχθηκαν με μια δομική επεξεργασία που μειώνει την ανδρογόνο δραστηριότητά τους. Μερικά παραδείγματα αυτών είναι τα παράγωγα του LGN: norgestimate, desogestrel και τα άμεσα συγγενικά τους στοιχεία.

Η αποτελεσματικότητα των Ocs που περιέχουν τις νέες προγεστερόνες είναι παρόμοια με αυτή παλαιότερων σχεδιασμών. Τα χάπια τρίτης γενιάς έχουν μικρότερο αντίκτυπο στο μεταβολισμό υδατάνθρακα και λιπιδίων ενώ είναι πιο αποτελεσματικά στη μείωση της ακμής και του δαυτριχισμού στις γυναίκες που φανερώνουν αυξημένα ανδρογόνα. Ωστόσο, έχει σημειωθεί διχασμός εξαιτίας των περιστατικών αυξημένου κινδύνου εμφάνισης θρόμβωσης των αρτηριών από τη χρήση των χαπιών τρίτης γενιάς σε σύγκριση με τα χάπια της δεύτερης. Με βάση αυτή τη διαφωνία, στην πράξη εφαρμόζεται κυρίως η χρήση χαπιών που περιέχουν όσο το δυνατόν λιγότερα ανδρογόνα δεύτερης γενιάς (progestins norgestrel, ethyndiol diacetate και norethindrone) όταν κάποιος ασθενής ξεκινά τα Ocs για πρώτη φορά. Οι γυναίκες που δείχνουν να τα πηγαίνουν καλά με την προγεστερόνη τρίτης γενιάς μπορεί να μη χρειαστεί να αλλάξουν προγραμματισμό.

Οιστραδιόλη

Η οιστραδιόλη (17-β οιστραδιόλη) ανήκει στα οιστρογόνα και μαζί με την προγεστερόνη, που ανήκει στα προγεσταγόνα, αποτελούν τις κύριες ορμόνες του φύλου στις γυναίκες (Εικόνα 23).

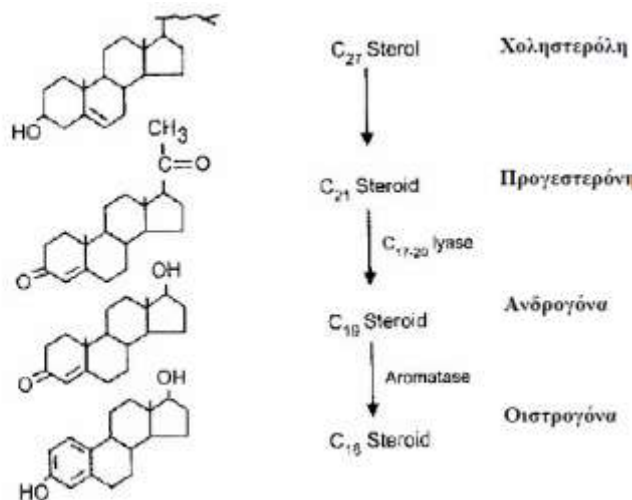
Τα άλλα οιστρογόνα, δηλαδή η οιστριόλη και η οιστρόνη, εμφανίζουν ασθενέστερη οιστρογονική δράση σε σχέση με την οιστραδιόλη.



Εικόνα 23. 17- β-E2: Το Μοριακό της βάρος είναι 272.38196 [g/mol]

Ακολουθεί κοινή βιοσυνθετική οδό με τα ανδρογόνα. Σε ένα τελευταίο βήμα της βιοσυνθετικής οδού, που ονομάζεται αρωματοποίηση, η τεστοστερόνη μετατρέπεται σε

οιστραδιόλη, ενώ η ανδροστενεδιόνη σε οιστρόνη. Μικρά ποσά οιστραδιόλης προέρχονται και από το φλοιό των επινεφριδίων, από το λιπώδη ιστό μετά από αρωματοποίηση της τεστοστερόνης, αλλά και από τους όρχεις στους άνδρες (Εικόνα 24).



Εικόνα 24. Βιοσύνθεση οιστρογόνων από τη χοληστερόλη

Αρωματοποίηση ανδρογόνων

Η οιστραδιόλη μεταφέρεται στο πλάσμα του αίματος συνδεδεμένη με μια μεταφορική πρωτεΐνη, την SHBG (Sex Hormone Binding Globulin). Δραστικό είναι το ελεύθερο κλάσμα της ορμόνης, το οποίο βρίσκεται σε δυναμική ισορροπία με το συνδεδεμένο. Η οιστραδιόλη ασκεί τη δράση της στα όργανα-στόχους μετά από σύνδεση με τους αντίστοιχους οιστρογονικούς υποδοχείς.

Η οιστραδιόλη ασκεί ανασταλτική επίδραση στην έκκριση GnRH από τον υποθάλαμο και την επακόλουθη έκκριση γοναδοτροπινών από την υπόφυση, δημιουργώντας ένα κύκλωμα αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης (feedback). Για το λόγο αυτό, η οιστραδιόλη και τα συνθετικά ανάλογά της χρησιμοποιούνται ως αντισυλληπτικά, καταστέλλοντας την έκκριση GnRH από τον υποθάλαμο και εμποδίζοντας την ωοθυλακιορρηξία.

Κατά την αναπαραγωγική ηλικία της γυναίκας παρατηρείται κυκλική μεταβολή στις συγκεντρώσεις των ορμονών του φύλου (οιστρογόνων και προγεστερόνης) με αντίστοιχες δομικές μεταβολές του ενδομητρίου που οδηγούν στην έμμηνο ρύση. Η συγκέντρωση της οιστραδιόλης αυξάνει σταδιακά στο πρώτο μισό του κύκλου (παραγωγική φάση) και εμφανίζει τη μέγιστη συγκέντρωσή της κατά την ωοθυλακιορρηξία. Με τη δράση της οιστραδιόλης το πάχος του ενδομητρίου και το μήκος των αδένων του αυξάνεται προοδευτικά. Με την επίδραση της οιστραδιόλης, κατά την περίοδο της ωοθυλακιορρηξίας η βλέννα του τραχήλου της μήτρας γίνεται άφθονη και διαυγής, επιτρέποντας τη διέλευση των σπερματοζωαρίων. Στο δεύτερο μισό του κύκλου (ωχρινική ή εκκριτική φάση), αν δεν επιτευχθεί εγκυμοσύνη, η στάθμη της οιστραδιόλης προοδευτικά μειώνεται. Τελικά, προς το τέλος του κύκλου, το ενδομήτριο χάνει το τροφικό του ερέθισμα, δηλαδή την οιστραδιόλη, αποπίπτει και εμφανίζεται η εμμηνορροσία. Ταυτόχρονα αίρεται η ανασταλτική επίδραση των οιστρογόνων στον υποθάλαμο, για να επακολουθήσει η εκ νέου αύξηση των γοναδοτροπινών και η επόμενη έμμηνο ρύση (Εικόνα 25).

Ως προληπτική μέθοδος, η ορμονική αντισύλληψη απευθύνεται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, οι οποίες αν και συνευρίσκονται σεξουαλικά δεν επιθυμούν κάποια κύηση. Ο μηχανισμός δράσης της συνίσταται κυρίως στην καταστολή της ωθηλακιορρηξίας, στην πύκνωση και αραιώση της τραχηλικής βλέννας και στην πτώση της δεκτικότητας του ενδομητρίου.

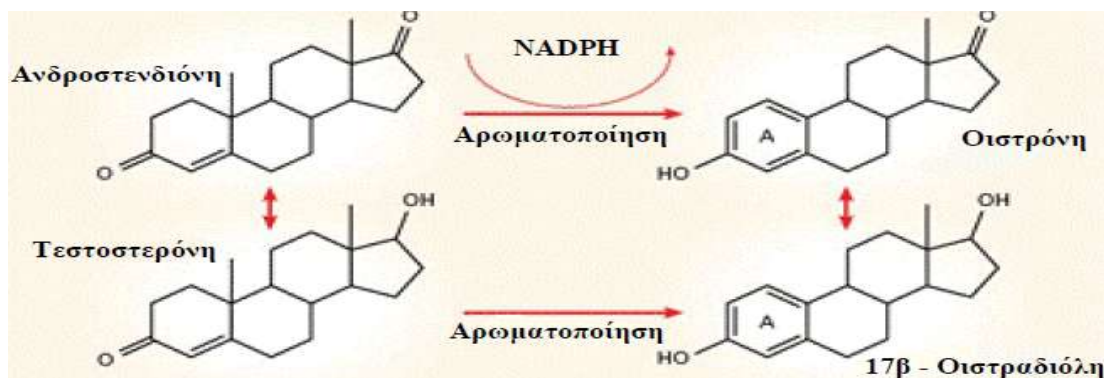
Τα αντισυλληπτικά δισκία (Α.Δ.) αποτελούν μια ευρεία διαδεδομένη μέθοδο αποτροπής της ωθηλακιορρηξίας και της εμφύτευσης του γονιμοποιημένου ωαρίου και συνεπώς της εγκυμοσύνης.

Τα ΑΔ ως φαρμακευτικά σκευάσματα αποτελούν την μείξη ενός οιστρογόνου και ενός προγεσταγόνου. Ως οιστρογόνο ευρέως χρησιμοποιείται η αιθυλοιστραδιόλη ενώ τα τελευταίου τύπου περιέχουν 17-β οιστραδιόλη.

Προγεσταγόνα καλούνται οι συνθετικές προγεστερόνες. Τα προγεσταγόνα είναι πολλά και έτσι για την βασική σύνθεση των ΑΔ χρησιμοποιούμε ένα βασικό οιστρογόνο συνδυάζοντάς το με ένα από τα πολλά διαθέσιμα κυκλοφορούντα προγεσταγόνα.

Είναι γενικά αποδεκτό ότι οι ενέργειες των συνδυασμένων ΑΔ οφείλονται κυρίως στις πολυσυζητημένες επιδράσεις της Αιθυλοιστραδιόλης ταυτόχρονα σε πολλά συστήματα του οργανισμού. Όταν συνδυάζονται οιστρογόνα με προγεσταγόνα μπορεί να επάγονται οιστρογονικά ελεγχόμενα φαινόμενα και ακόμα να επηρεάζουν κάποιους παράγοντες κινδύνου όπως έχει φανεί σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που καλύπτονταν με ορμονική θεραπεία υποκατάστασης. Αυτή η παρατήρηση δεν ισχύει μόνο για τα από του στόματος ΑΔ αλλά και για τα χορηγούμενα διαδερμικά με τη μορφή κολπικών δακτυλίων. Τα ΑΔ έχουν ταξινομηθεί σε γενεές (πρώτη, δεύτερη, τρίτη και προσφάτως τέταρτη). Ο όρος γενιά πολλές φορές αναφέρεται στην χρονική εμφάνιση του σκευάσματος ως προϊόν, άλλες φορές στην χρονική εμφάνιση του κάθε προγεσταγόνου στην αμερικανική αγορά ενώ άλλοτε δε γίνεται αναφορά σε γενεές αλλά στην χημική δομή του κάθε προγεσταγόνου.

Εικόνα 25. Αρωματοποίηση ανδρογόνων



Κατάταξη – Ονοματολογία

Κατάταξη ως προς τη χημική δομή των προγεσταγόνων

Από τη χημική δομή τα προγεσταγόνα είναι παράγωγα της 17-α-υδροξυπρογεστερόνης ή της 19-νορτεστορόνης. Τα παράγωγα της τελευταίας διακρίνονται σε οιστράνες και γονάνες.

Αντισυλληπτικά Δισκία

Η δημιουργία των στοματικών ορμονικών αντισυλληπτικών υπήρξε ένα επαναστατικό επίτευμα που άλλαξε τις ζωές των γυναικών καθώς επίσης και τον τομέα του Οικογενειακού Προγραμματισμού. Από τότε που εμφανίστηκε το χάπι, οι περισσότερες έρευνες έχουν ασχοληθεί με τη μείωση της δόσης και τη μεταβολή του στοιχείου προγεστερόνη.

Το βασικό στοιχείο, δηλαδή το οιστρογόνο, είναι η αιθινυλοιστραδιόλη και χωρίζονται αναλόγως του προγεσταγόνου που περιέχουν.

Πρώτη γενιά: Τα προγεσταγόνα της γενιάς αυτής είναι οιστράνες, όπως νορεθιδρόνη, η οξεική νορεθιδρόνη ή η οξεική αιθινοδιόλη. Αυτή η γενιά είχε περιεκτικότητα μεγαλύτερη κατά 2 με 5 φορές σε οιστρογόνο και μέχρι 10 φορές σε προγεσταγόνο από τις μετέπειτα γενιές. Όλες οι ακόλουθες γενιές περιέχουν 50 μg σε οιστρογόνο με διαφορετικής περιεκτικότητας προγεσταγόνου.

Δεύτερη γενιά: Είναι γονάνες και λόγω της αυξημένης τους ισχύος επέτρεψαν την χρήση χαμηλότερων δόσεων ορμονών διατηρώντας πάντα το ίδιο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Έτσι χρησιμοποιούνται 30-40μg αιθινολοιστραδιόλης σε συνδυασμό με τα προγεσταγόνα: λεβονογεστρέλη, νοργεστρέλη ή νοργεστιμάτη.

Τρίτη γενιά: Τα προγεσταγόνα αυτής της κατηγορίας είναι και αυτά γονάνες. Περιλαμβάνουν τη δεσογεστρέλη ή την γεστοντένη. Χαρακτηριστικό της ομάδας είναι ότι έχουν μειωθεί οι ανεπιθύμητες ενέργειες εξαιτίας της ανδρογονικής δράσης ή της δράσης στον μεταβολισμό. Η δόση της αιθινολοιστραδιόλης έχει πέσει στα 20-40 μg.

Τέταρτη γενιά: Είναι τα νέα προγεσταγόνα χλωρομανδινόνη οξική και δροσπιρενόνη. Η τελευταία είναι ένας ανταγωνιστής αλδοστερόνης με αντιανδρογονική και αντιδιουρητική δράση.

Κατάταξη βάση Χρόνου Χρήσης και Περιεκτικότητας

Η ορμονική σύνθεση των κυκλοφορούντων σκευασμάτων καθώς και η δόση ποικίλλουν επίσης. Αυτό οδηγεί στην διάκριση των Α.Δ. ανάλογα με την περιεκτικότητα τους σε 4 κυρίως τύπους.

Μονοφασικά,

Διφασικά,

Τριφασικά και

Τα περιέχοντα μόνο προγεστερόνη, όλα στην ίδια δόση.

Η μονοφασική χορήγηση αποτελείται από δόσεις που δεν ποικίλλουν καθ' όλη τη διάρκεια του μήνα, ενώ στην τρικυκλική χορήγηση τα οιστρογόνα διαμεροποούνται ανάλογα της φάσης του κύκλου καθώς και η δόση των προγεστερονών η οποία αυξάνει κάθε εβδομάδα για να μιμηθεί τον φυσιολογικό ορμονικό κύκλο σε μια γυναίκα. Έτσι τα περισσότερα ΑΔ λαμβάνονται για 21 ημέρες με ένα διάστημα επτά ημερών στο οποίο η γυναίκα λαμβάνει χάπι άνευ ορμόνης ώστε να βλέπει κανονικά περίοδο.

Νεότερα αντισυλληπτικά δισκία (E2V/DNG)

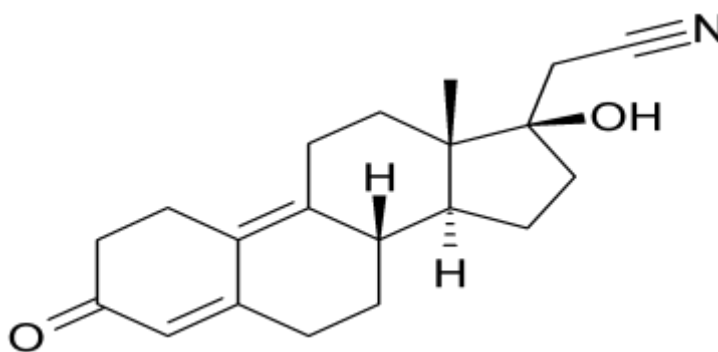
Σύγχρονο Α.Δ – Τετραφασικό ΑΔ.

Το πρώτο φυσικό αντισυλληπτικό δισκίο, που υπόσχεται να μειώσει κατά πολύ τις παρενέργειες του κλασικού, ήδη κυκλοφορεί σε ευρωπαϊκές χώρες. Ο λόγος για το νέο συνδυασμό με το εμπορικό όνομα Qlaira (E2V/DNG) – που περιέχει βαλεριανική οιστραδιόλη και διενογέστη.

Ιστορικά, το νέο αντισυλληπτικό είναι το αποτέλεσμα πολυετούς κλινικής έρευνας και το πρώτο παγκοσμίως διαθέσιμο αντισυλληπτικό χάπι που έχει μελετηθεί εκτενώς σε γυναίκες ηλικίας 18-50 ετών. Προηγούμενες προσπάθειες για την ανάπτυξη ενός αντισυλληπτικού χαπιού που να περιέχει φυσική οιστραδιόλη υπήρξαν ανεπιτυχείς, καθώς προκαλούσαν μεσοκυκλική σταγονοειδή αιμόρροια, εξάλειψη της εμμήνου ρύσεως και άλλες διαταραχές του κύκλου.

Διενογέστη

Η διενογέστη (DNG) είναι ένα ειδικό προγεσταγόνο, παράγωγο της 19-νορτεστοστερόνης, το οποίο έχει δράση έντονα εστιασμένη στο ενδομήτριο (Εικόνα 26). Η DNG συμπληρώνει την βαλεριανή οιστραδιόλη (E2V) προκειμένου να επιτευχθεί υψηλή αντισυλληπτική δράση, όπως επίσης και καλός έλεγχος του κύκλου. Η DNG διαθέτει μία κυανομεθυλική ομάδα αντί μίας αιθινυλικής ομάδας στη θέση 17α. Ανήκει στα σύγχρονα προγεσταγόνα, που έχουν σχεδιαστεί να λειτουργούν όμοια με τη φυσική ορμόνη προγεστερόνη, ενώ δεν εμφανίζει καμία από τις ανδρογονικές ή οιστρογονικές παρενέργειες, όπως ακμή και πρόσληψη βάρους, που έχουν παρατηρηθεί σε προγεσταγόνα άλλης γενιάς.²⁷



Εικόνα 26. Χημική δομή $C_{20}H_{25}NO_2$

Στόχος των νεότερων αντισυλληπτικών δισκίων (ΑΔ) είναι η ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών των αντισυλληπτικών της προηγούμενης γενιάς και η αύξηση της συμμόρφωσης των ασθενών στη θεραπεία, η αύξηση του εύρους των θεραπευτικών ενδείξεων χορήγησής τους και η αύξηση ή τουλάχιστον η διατήρηση της αποτελεσματικότητάς τους.

Biological effects of E2V vs. EE

- The biologic effects of E2V relative to EE can only be compared at the level of specific target organs
- The biologic effects of E2V 2 mg are comparable to EE 4–20 µg, depending on the target organ (table)

Biologic effect	E2V versus EE
• Follicle-stimulating hormone (FSH) suppression and ovulation inhibition	• Effect of E2V 2 mg is approximately equal to EE 20 µg ¹⁻³

Εικόνα 27. Βιολογικές δράσεις E2V vs. EE

Πέραν της σύστασης και των δράσεων, το νέο με τα παλαιότερα αντισυλληπτικά διαφέρουν και στον τρόπο χορήγησης. Ενώ τα γνωστά αντισυλληπτικά σκευάσματα χορηγούνται επί 21 συνεχείς ημέρες, αρχίζοντας από την 1^η ημέρα του κύκλου και λαμβάνοντας ένα δισκίο την ημέρα ακολουθούμενο από κενό 7 ημερών έως την επόμενη έμμηνο ρύση και την επανέναρξη της χορήγησης, ο συνδυασμός E2V/DNG χορηγείται συνεχώς, δηλαδή και τις 28 ημέρες του κύκλου, αρχίζοντας από την 1^η ημέρα και λαμβάνοντας 1 δισκίο την ημέρα (Εικόνα 27).

Ο διαφορετικός χρωματισμός κάθε ομάδας δισκίων, που αντιστοιχεί σε συγκεκριμένες ημέρες του κύκλου, σημαίνει διαφορετική αναλογία οιστρογόνου - προγεστερόνου.

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί και το ενδεχόμενο παράλειψης μίας ή και περισσότερων δόσεων, δεδομένης της διαφορετικής επίπτωσης στον έλεγχο του κύκλου και την αποτελεσματικότητα της αντισύλληψης, ανάλογα με το ποιας ημέρας η δόση παραλείφθηκε και με το εάν υπήρξε σεξουαλική επαφή.

Αντισυλληπτικά που περιέχουν μόνο προγεστερόνη

Τα αντισυλληπτικά που περιέχουν μόνο προγεστερόνη (γνωστά και ως “μίνι χάπια”) είναι διαθεσιμα για τις γυναίκες που δεν έχουν ανοχή στο estrogen. Ωστόσο αυτά τα χάπια σχετίζονται με περισσότερα περιστατικά αιμορραγίας, μικρότερη αντισυλληπτική δραστηριότητα από τα συνδυαστικά χάπια και χορηγούνται κυρίως στις γυναίκες που θηλάζουν.²⁸

Τα αντισυλληπτικά που συσχετίστηκαν πρόσφατα με αρνητικές επιδράσεις μείωσης της πυκνότητας των οστών. Γι αυτό και συνιστάται οι έφηβες που λαμβάνουν παράγοντες προγεστερόνης και μόνο να σταματούν τη θεραπεία μετά τα δύο χρόνια. Επιπλέον, όλες οι γυναίκες που δοκιμάζουν τέτοιες φόρμουλες πρέπει να λαμβάνουν τουλάχιστον 1200mg κάλιο καθημερινά.

Προγεστερόνες χωρίς στεροειδή

Το Yasmin είναι ένα νέο μονοφασικό OC χαμηλής δόσης που περιέχει 3mg του μοναδικού progestogen drospirenone (DRSP) και 30mcg EE. Το DRSP είναι ένα συνθετικό αντίστοιχο της spiroinolactone, ανταγωνιστή της aldosterone και συνεπώς έχει antiandrogenic (αντι-ανδρογόνο) και antiminerlocorticoid αποτελέσματα. Οι βιοχημικές και φαρμακολογικές ιδιότητες του DRSP θυμίζουν περισσότερο αυτές της προγεστερόνης απ'ότι οι άλλες συνθετικές progestins. Η προγεστερόνη έχει δράση antiminerlocorticoid εξαιτίας του συναγωνισμού της με τα mineralocorticoids για τον αποδοχέα, κάτι που οδηγεί στη natriuresis και τη μείωση της πίεσης του περιέχουν μόνο προγεστερόνη και περιλαμβάνουν medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera) αίματος. Όπως η προγεστερόνη και η spiroinolactone, έτσι και και το DRSP έχει χαμηλή πιθανότητα προσκόλησης στον ανδρογόνο αποδοχέα και παρουσιάζει αντιανδρογόνο δράση.

Σε μια έρευνα των Parsey και Pong, τα Yasmin έφτιαξαν ένα προφίλ αναφορικά με το βάρος, τα λιπίδια και την πίεση του αίματος και αυτή η έρευνα απέδειξε πως τα Yasmin είναι ασφαλή και αποτελεσματικά.²⁹

Η μέθοδος της γρήγορης εκκίνησης

Τα 2 πιο συνηθισμένα προγράμματα της αντισύλληψης από του στόματος χρήση είναι η εκκίνηση της Κυριακής και η εκκίνηση της 5ης ημέρας. Στην πρώτη περίπτωση, η ασθενής παίρνει το πρώτο της χάπι την πρώτη Κυριακή μετά την πρώτη μέρα του κύκλου. Εάν η περίοδος ξεκινήσει Κυριακή, το πρώτο χάπι λαμβάνεται την ίδια μέρα. Στην εκκίνηση της 5ης ημέρας, το πρώτο χάπι λαμβάνεται την 5η μέρα της περιόδου ακόμη και αν δεν υπάρχει πλέον αίμα. Η μέθοδος γρήγορης εκκίνησης όπως περιγράφηκε από τον Westoff et al εφαρμόστηκε για να αυξήσει τη συμβατότητα με τους ασθενείς και να εμποδίσει την ανεπιθύμητη εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια των ημερών πριν την εκκίνηση των χαπιών. Οι πιο πρόσφατες οδηγίες συμβουλεύουν τον ασθενή να περιμένει μέχρι την επόμενη λήξη της ρύσης για να ξεκινήσει την μέθοδο αντισύλληψης που έχει επιλέξει. Ο σκοπός αυτού του προγράμματος είναι η πρόληψη της ορμονικής έκθεσης σε περίπτωση εγκυμοσύνης που δεν έχει εντοπιστεί, η διατήρηση ενός σταθερού κύκλου και η μείωση της αιμορραγίας του μεσοδιαστήματος μεταξύ των κύκλων. Από τότε πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η ακούσια έκθεση σε Ocs κατά τη διάρκεια της πρώτης φάσης της εγκυμοσύνης δεν είναι βλαβερή και πως η μετέπειτα επιστροφή στον κύκλο τεσσάρων εβδομάδων αφήνει τους ασθενείς ικανοποιημένους. Ωστόσο η συγκεκριμένη μέθοδος δεν ενδείκνυται για ασθενείς που δεν έχουν σταθερούς κύκλους.³⁰

Κατάταξη με βάση την Οδό χορήγησης

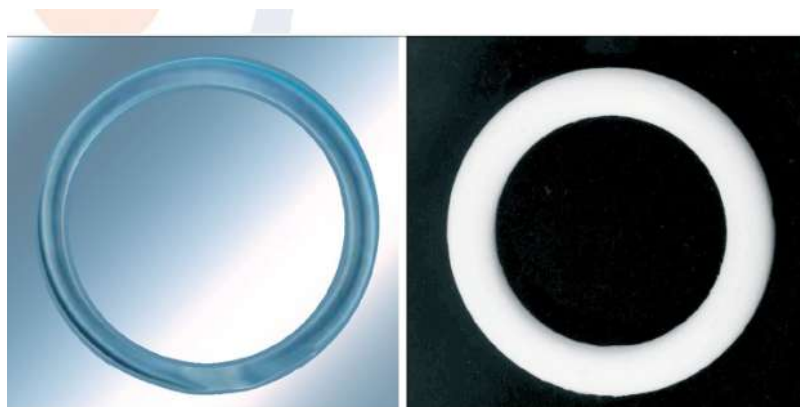
Οι αντισυλληπτικές ορμόνες ποικίλλουν επίσης και ως προς την μέθοδο χορήγησης. Αυτή η διάκριση κατατάσσει σκευάσματα σε χορηγούμενα από το στόμα. Τα από του στόματος χορηγούμενα είναι το Α.Δ., τα μικροχάπια ή mini pills, ή επείγουσα αντισύλληψη. Τα διαδερμικά επιθέματα που περιέχουν προγεστερόνη, τα υποδόρια εμφυτεύματα, τα ενέσιμα, ο κολπικός δακτύλιος και τα ενδομητρικά σπειράματα αποτελούν σκευάσματα που χορηγούνται παρεντερικώς. Όπως γίνεται αντιληπτό κάθε σκευάσμα που χορηγείται παρεντερικώς έχει το μεγάλο πλεονέκτημα ότι αποφεύγει τον μεταβολισμό πρώτου σταδίου στο ήπαρ, παρέχοντας συνεχή χορήγηση των ορμονών, απλοποιώντας τη συμμόρφωση της γυναίκας, χωρίς όμως να είναι δημοφιλή, γιατί συνδέονται με αυξημένα ποσοστά εγκυμοσύνης.

Κολπικός δακτύλιος (Nuva Ring)

Το NuvaRing, σχεδιασμένο στην Ολλανδία είναι άλλη μια εναλλακτική για τη μείωση των ενεργειών της πρώτης φάσης και της μείωσης της εισαγωγής στεροειδών ορμονών. Το NuvaRing παρέχει 15-mcg estradiol, μιας progestin με χαμηλή ανδρογόνο δράση και 120-mcg etonogestrel καθημερινά για 3 συνεχόμενες εβδομάδες. Ο σχεδιασμός ελεγχόμενης απελευθέρωσης του κολπικού δακτυλιδιού παράγει ομοιόμορφες συγκεντρώσεις αντισυλληπτικών ορμονών και αποφεύγει τις καθημερινές αυξομειώσεις που σχετίζονται με τη χρήση συνδυαστικών αντισυλληπτικών (COCs). Ιδανικό για τους ασθενείς που αδυνατούν να θυμηθούν να παίρνουν το χάπι καθημερινά και την ίδια ώρα. Η εξαιρετική αποτελεσματικότητα, η συμβατότητα και η δεκτικότητα από το χρήστη είναι στοιχεία που έχουν πιστοποιηθεί στο παρελθόν με διάφορες έρευνες.^{31,32}

Ο κολπικός δακτύλιος είναι ένας λεπτός, διαφανής, ευλύγιστος δακτύλιος που εισάγεται από την ίδια τη γυναίκα στον κόλπο για να παρέχει αντισυλληπτική προστασία. Πρώτη φορά χρησιμοποιήθηκε τον Οκτώβριο του 2001. Ο κολπικός δακτύλιος παραμένει για τρεις εβδομάδες στον κόλπο, όπου σταδιακά απελευθερώνει οιστρογόνα

και προγεσταγόνο μέσα στο σώμα (μάλιστα απελευθερώνει τη μισή ποσότητα οιστρογόνων σε σχέση με τα κοινά αντισυλληπτικά). Ο δακτύλιος περιέχει 15 µg αιθυνυλοιστραδιόλης (ΕΕ) και 120 µg αιθονογεστρέλης - Nuva Ring. Οι ορμόνες αυτές σταματούν την ωρίμανση των ωαρίων, λεπταίνουν τον τραχηλικό βλεννογόνο και σχηματίζουν φραγμό απέναντι στο ανδρικό σπέρμα που γονιμοποιεί το ωάριο^{33,34,35,36} (Εικόνα 28).



Left: NuvaRing® (Organon). Right: Nestorone® vaginal ring.

Εικόνα 28. Κολπικοί Αντισυλληπτικοί Δακτύλιοι

Μετά από συνεχή χρήση για τρεις εβδομάδες και αφαίρεσή του την τέταρτη εβδομάδα, εξασφαλίζει για ένα μήνα έλεγχο γεννήσεων και φυσιολογική έναρξη της εμμήνου ρύσης.

Ο κολπικός δακτύλιος τοποθετείται από τη γυναίκα κατά τις πέντε πρώτες μέρες του κύκλου ή εντός πέντε ημερών από μια αποβολή πρώτου τριμήνου. Στην περίπτωση αποβολής δευτέρου τριμήνου ή τοκετού ο κολπικός δακτύλιος μπορεί να τοποθετηθεί μετά από τέσσερις εβδομάδες, ενώ οι γυναίκες που θηλάζουν μετά τον τοκετό πρέπει να συμβουλευτούν το γιατρό τους. Είναι αποτελεσματικός μετά από επτά εβδομάδες συνεχούς χρήσης. Προκειμένου να μειωθεί η πιθανότητα εγκυμοσύνης και οι μολύνσεις του γεννητικού συστήματος, ειδικά κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας χρήσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με ανδρικό προφυλακτικό ή σπερματοκτόνο. Είναι αποτελεσματικός για τέσσερις εβδομάδες, μετά αφαιρείται και μπορεί να τοποθετηθεί νέος. Η γυναίκα μπορεί να μεταβεί απευθείας στη χρήση του κολπικού δακτυλίου από μια άλλη ορμονική μέθοδο, χωρίς να υπάρχει κενό στην αποτελεσματικότητα της αντισύλληψης.

Άλλοι κολπικοί δακτύλιοι:

Nestorone ring

- ✦ 150 µg νεστορόνη +15 µg ΕΕ
- ✦ Διάρκεια 12 μήνες
- ✦ Μελέτες φάσεις 3
- ✦ Μαλακό, ευπίεστο 5,8 cm
- ✦ 3 εβδομάδες /διακοπή 1 εβδομάδα
- ✦ Μελέτες φάση III ολοκληρώθηκαν ίδια αποτελεσματικότητα με τους άλλους δακτύλιους
- ✦ Όχι κολπιτίδα
- ✦ Κατάλληλο για υποανάπτυκτες χώρες
- ✦ Ο ίδιος συνδυασμός συνεχούς υπάρχει και σε τυπική χορήγηση (Εικόνα 28).

Progering

- 10 mg/ημ προγεστερόνη για 3/12
- 56 mm διάμετρος, 9 mm διατομή
- Αποτελεσματικότητα 98.4% για θηλάζουσες
- Παρατείνει το θηλασμό και αναστέλλει την ωοθυλακιορρηξία για 1 χρόνο
- Κατάλληλο για υποανάπτυκτες χώρες

Ο δακτύλιος progering είναι με προγεστερόνη μεγάλης διάρκειας και είναι χρήσιμος για να αποφευχθεί η εγκυμοσύνη στον πρώτο χρόνο της γαλουχίας, γεγονός που είναι σημαντικό στις υποανάπτυκτες χώρες, όπου μια άμεση δεύτερη εγκυμοσύνη εκθέτει σε κίνδυνο το βρέφος που τρέφεται κυρίως από το μητρικό γάλα.

Αποτελεσματικότητα

Η επίδραση του Nuvaring στην καταστολή της ωοθηκικής λειτουργίας είναι παρόμοια αυτής των ΑΩ. Τα ωοθυλάκια παραμένουν μικρά (<5-7,3 χιλ), η στάθμη της E2<49 pmol/L, η στάθμη της προγεστερόνης ιδιαίτερα χαμηλή και απουσιάζει τελείως η προ-ωοθυλακιορρηκτική αιχμή της LH. Η προσθήκη του προγεσταγόνου διατηρεί την τραχηλική βλέννη πηχτή σε όλη τη διάρκεια του κύκλου και το ενδομήτριο γίνεται αφιλόξενο για την εμφύτευση του τυχόν γονιμοποιημένου ωαρίου. Σε 9880 κύκλους ο δείκτης Pearl ήταν 0,4 (0,08-1,16) παρόμοιος με τον δείκτη από τη χρήση ΑΔ.

Αποδεκτικότητα

Ο δακτύλιος Nuvaring παραμένει στον κόλπο για 3 εβδομάδες και αφαιρείται την 4η οπότε εμφανίζεται η έμμηνος ρύση. Η τοποθέτηση και αφαίρεση είναι εύκολη, ενώ η αντισύλληψη βρίσκεται στον απόλυτο έλεγχο της γυναίκας.

Πρόσφατα δύο μεγάλες έρευνες αποτελεσματικότητας της φάσης 3 ολοκληρώθηκαν αξιολογώντας ένα αντισυλληπτικό κολπικό δακτύλιο το οποίο απελευθερώνει 150 mcg/d νεστορόνη και 15 mcg/d αιθινυλοιστραδιόλης (την ίδια δόση αιθινυλοιστραδιόλης με το τωρινό δακτύλιο ετονογεστρέλης). Χορηγούμενο βάσει ενός προγράμματος 21 ημέρες με-7 ημέρες χωρίς, ο ίδιος δακτύλιος να επανατοποθετείται κάθε μήνα επί ένα χρόνο. Αυτό φυσικά προσφέρει το πλεονέκτημα των λιγότερων επισκέψεων στο φαρμακείο, μικρότερου κόστους και μεγαλύτερη διευκόλυνση. Το συγκεκριμένο προϊόν δημιουργήθηκε από το Συμβούλιο Πληθυσμού και δοκιμάστηκε μέσω της Διεθνούς Επιτροπής Αντισυλληπτικής Έρευνας και του CCTN. Η νεστορόνη έχει επίσης δοκιμαστεί και σε άλλα προϊόντα συμπεριλαμβανομένου του συνδυασμού του αντισυλληπτικού δακτύλιου με οιστραδιόλη και μεμονωμένα σε μορφή τζελ και σπρέυ.

Ένας φυσικός αντισυλληπτικός δακτύλιος προγεστερόνης το οποίο απελευθερώνει 10 mg/d είναι διαθέσιμο σε άλλα μέρη του κόσμου αλλά δεν δοκιμάζεται προς το παρόν από τις κλινικές μελέτες των ΗΠΑ. Ο δακτύλιος αυτός είναι αποτελεσματικός για 3 μήνες (αν και η μελέτη έδειξε αποτελέσματα τεσσάρων μηνών), δεν έχει καμία επιρροή πάνω στο θηλασμό ή την ανάπτυξη του παιδιού και σχεδιάστηκε ειδικά για την αντισύλληψη στις γυναίκες που θηλάζουν.^{32, 33}

Διαδερμικά χορηγούμενα αντισυλληπτικά

Έχουν σημειωθεί πολλές προσπάθειες αλλαγής στην πρόσληψη αντισύλληψης που δεν θα είχαν σχέση με την τροφή, το μεταβολισμό και το ήπαρ αλλά θα ήταν πιο βολικές. Το 2001, ο FDA ενέκρινε το πρώτο διαδερμικό αντισυλληπτικό κάλυμμα, το Ortho Evra (20-mcg EE και 150-mcg norgestromin ανά 24h). Το Norgestromin αποτελεί μεταβολητή του norgestimate, της progesterin στα χάπια τρίτης γενιάς Ortho-

Cyclen και Ortho Tri-Cyclen. Σε σύγκριση με τα καθημερινά χάπια, το κάλυμμα πρόσφερε παρόμοια αποτελεσματικότητα και έλεγχο του κύκλου ενώ είχε το επιπρόσθετο προνόμιο της βελτιωμένης συμβατότητας. Θεωρητικά και μόνο, η συμβατότητα θα έπρεπε να είναι υψηλότερη με το κάλυμμα που χρειάζεται αλλαγή μόνο μια φορά την εβδομάδα σε σύγκριση με το χάπι που πρέπει να λαμβάνεται την ίδια ώρα κάθε μέρα. Ωστόσο, στον εφηβικό πληθυσμό η συμβατότητα παραμένει κάθε άλλο παρά ιδανική. Επιπλέον, πολλοί ασθενείς δεν αισθάνονται άνετα με το γεγονός ότι το κάλυμμα είναι εμφανής απόδειξη αντισύλληψης καθώς θεωρούν την τελευταία προσωπική υπόθεση.

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι περισσότερες ανεπιθύμητες εγκυμοσύνες συνέβησαν σε γυναίκες που ζύγιζαν πάνω από 90 κιλά, υπονοώντας ότι το Ortho Evra μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικό στις γυναίκες που ξεπερνούν αυτό το νόημα. Τα πιο συχνά ανεπιθύμητα αποτελέσματα που σημειώθηκαν στις κλινικές έρευνες ήταν κατά φθίνουσα σειρά: ευαισθησία στο στήθος, πονοκέφαλος, ερεθισμός στο δέρμα και ναυτία. Το Ortho Evra πρέπει να ξεκινήσει να εφαρμόζεται τη πρώτη μέρα της περιόδου ή την πρώτη μέρα της λήψης της περιόδου για όσους χρησιμοποιούν Oc. Κάθε εβδομάδα, την ίδια μέρα τοποθετείται νέο κάλυμμα για 3 εβδομάδες. Την 4η εβδομάδα δεν τοποθετείται κάλυμμα και τότε είναι που αναμένεται η περίοδος. Όπως και με τα χάπια, δεν πρέπει να υπάρξει διάστημα μεγαλύτερο των 7 ημερών χωρίς τις ορμονικές δόσεις. Το κάλυμμα μπορεί να τοποθετηθεί σε καθαρό και στεγνό δέρμα στην περιοχή των γλουτών, στο εξωτερικό μέρος του μπράτσου, χαμηλά στην κοιλιά ή ψηλά στο στέρνο (αλλά όχι στο στήθος). Το Ortho Evra δεν πρέπει να τοποθετείται πάνω σε ερεθισμένο ή κόκκινο δέρμα ή σε περιοχές υψηλής τριβής από ρούχα. Η ασθενής συνιστάται να ακολουθήσει ελεύθερα τις καθημερινές της δραστηριότητες - ακόμη και εκείνες που περιλαμβάνουν νερό.

Το διαδερμικό αυτοκόλλητο εκλύει ημερησίως 20μg αιθινυλοιστραδιόλης και 150μg νορελγεστρομίνης. Το διαδερμικό αυτοκόλλητο χρησιμοποιείται για 21 ημέρες, μέσα στις οποίες κάθε 7 ημέρες πρέπει να αλλάζεται (συνολικά 3 αυτοκόλλητα) (Εικόνα 29).



Εικόνα 29. Διαδερμικά αυτοκόλλητα (Patch)

Ένα νέοσυνδυαστικό διαδερμικό αντισυλληπτικό με χαμηλή αιθινυλοιστραδιόλη και γεστοδένη έχει μελετηθεί σε μια μη-τυποποιημένη μελέτη την ανεσταλμένης ωορηξίας. Όλες οι συμμετέχουσες γυναίκες παρουσίασαν τον περιορισμό της ανάπτυξης

θυλάκων και ρήξεων. Η δόση της αιθινυλοιστραδιόλης (9 mcg/d) ήταν πολύ μικρότερη από αυτή του πλέον διαθέσιμου διαδερμικού αντισυλληπτικού (20 mcg/d), η φάση 3 των κλινικών μελετών του οποίου ολοκληρώθηκε πρόσφατα στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ. Ένα διαδερμικό αντισυλληπτικό βασισμένο μόνο στη προγεστερόνη ε-

ίναί επίσης διαθέσιμο. Το διαδερμικό αντισυλληπτικό της λεβονοργεστρέλης είναι χωρίς οιστρογόνο και συνεπώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε γυναίκες με ιατρικές αντενδείξεις στο οιστρογόνο (πχ κίνδυνο θρόμβωσης ή ημικρανία με αύρα) ή αυτές που βρίσκονται σε επιλόχεια κατάσταση. Αυτό το κάλυμμα βρίσκεται στη φάση 2 του CCTN στο τελικό στάδιο των τραχηλιακών βλεννών, την ανάπτυξη θυλάκων και της ωορρηξίας.^{35, 36}

Υποδόρια Εμφυτεύματα

Το εμφύτευμα λεβονοργεστρέλης αποτελείται από έξι ραβδία, με το καθένα να έχει μήκος 34mm, εξωτερική διάμετρο 2,4mm και να περιέχει 36 mg από το προγεσταγόνο λεβονοργεστρέλη. Τοποθετούνται με τοπική αναισθησία στα Ιατρεία του Οικογενειακού Προγραμματισμού³⁷.

Κατά τη διάρκεια των πρώτων 6-12 μηνών μετά την εμφύτευση απελευθερώνονται περίπου 80 μg/ημέρα. Έπειτα ο ρυθμός απελευθέρωσης ελαττώνεται βαθμιαία στα 30-35μg/ημέρα. Τα επίπεδα του προγεσταγόνου στο αίμα είναι γύρω στα 0,35ng/ml στους έξι μήνες μετά την εμφύτευση και παραμένουν περίπου στο 0,25ng/ml για πέντε χρόνια. Επίπεδα πλάσματος χαμηλότερα των 0,20ng/ml οδηγούν σε αυξημένα ποσοστά αποτυχίας. Τα επίπεδα του προγεσταγόνου που απελευθερώνει το Norplant προσφέρουν ιδιαίτερα αποτελεσματική αντισύλληψη. (Εικόνα 30, 31,32)

Τα εμφυτεύματα παρέχουν μαζί με τα ενέσιμα και τα σπιράλ την καλύτερη μορφή μακροχρόνιας αλλά αντιστρεπτής αντισύλληψης απαλλάσσοντας την γυναίκα από την ανάγκη της τακτικής λήψης και έχουν άριστη συμμορφωσιμότητα.

Είναι ιδανικά για έφηβες που η πρώτη τους εγκυμοσύνη θα γίνει μετά τα 25 έτη όπως συνήθως συμβαίνει στις προηγμένες χώρες.



"I'm so happy I
now don't have
to worry about
contraception
for another five
years" IPPF

(Muna - Nepal,
2017) Εικόνα
31. Είδη
εμφυτευμάτων

Εικόνα 30. Αφαίρεση Υποδορίων Εμφυτευμάτων στο Τμήμα Οικογενειακού Προγραμματισμού του Αρεταίειου Νοσοκομείου (2014).



<u>προγεσταγόνο</u>	<u>Εμπορική Ονομασία</u>	<u>Μονάδα</u>	<u>διάρκεια</u>
<u>LNG</u>	<u>Norplant</u>	<u>6 Caps</u>	<u>5 έτη</u>
<u>Etonogestrel</u>	<u>Implanon</u>	<u>1 ραβδος</u>	<u>3 έτη</u>
<u>Nestrone</u> <u>2 είδη</u>	<u>Elcometrine</u>	<u>1Caps/ 1ραβδος</u>	<u>6μήνες/ 2 έτη</u>
<u>Norgestrol</u>	<u>Unilpant/Surplant</u>	<u>1ραβδος</u>	<u>1 έτος</u>
<u>LNG</u>	<u>Jedelle/Norplant</u>	<u>2 ράβδοι</u>	<u>5 έτος</u>

Εικόνα 32. Εμφυτεύματα

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ακανόνιστη αιμορραγία και η κεφαλαλγία είναι οι κύριοι λόγοι που αναφέρονται για τη διακοπή της χρήσης των εμφυτευμάτων. Λιγότερο συχνές παρενέργειες αποτελούν η ακμή, οι μεταβολές του σωματικού βάρους, η μασταλγία, η αλλαγή της ψυχικής διάθεσης, η κατάθλιψη, ο δασυτριχισμός και η γαλακτόρροια. Μερικές φορές εμφανίζονται συμπτωματικές, λειτουργικές κύστεις, που υποχωρούν αυτόματα εντός ολίγων

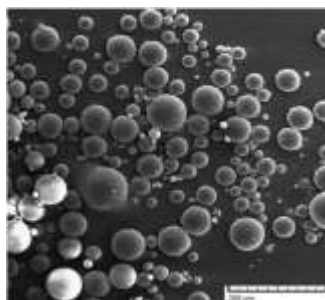
εβδομάδων. Αιμοραγίες από διαφυγή, αμηνόρροια και η ανάγκη να αφερευθούν επίσης αποτελεί μειονέκτημα.

Εμφύτευση και αφαίρεση

Το Norplant εμφυτεύεται ακριβώς κάτω από το δέρμα της έσω επιφάνειας του ανώτερου τμήματος του βραχίονα, χρησιμοποιώντας ως εισαγωγή μια ευρύαυλο βελόνη (trocar) 10G. Η εμφύτευση ολοκληρώνεται γρήγορα σε λίγα λεπτά με τοπική αναισθησία. Η αφαίρεση του Norplant μπορεί να πάρει κάποιο χρόνο. Ο χειρισμός του πέρατος του ραβδίου θα πρέπει να γίνεται δια μέσου μιας μικρής τομής του δέρματος, χρησιμοποιώντας μια γλυφίδα για να χαραχτεί το ινώδες περίβλημα του ραβδίου και πιέζοντας το να εξέλθει με την πίεση του δακτύλου⁵².

Υπό έρευνα:

Μελετώνται εμφυτεύματα που δεν χρειάζονται αφαίρεση και άλλες μορφές χορήγησης για σταδιακή απελευθέρωση του φαρμάκου όπως τα βιοδιασπώμενα υλικά (εμφυτεύματα και ενέσιμα)⁵³. (Εικόνα 33)



Εικόνα 33. Βιοδιασπώμενα

Πρωτοποριακή ιδέα που προέκυψε από τη συνεργασία με τη Microsoft είναι η ανάπτυξη του microchip που εμφυτεύεται και έχει ορμόνη για να ελευθερώνει για 16 χρόνια και που μπορεί να σταματήσει την ελευθέρωση με τηλεχειριστήριο για να μείνει έγκυος η γυναίκα αν το θέλει αρκεί να μη μείνει κλειστό πάνω από ένα χρόνο. Εμφυτεύεται στο γλουτό, στη κοιλιά ή στο βραχίονα⁵³. Προ κλινικές έρευνες άρχισαν το 2016. (Εικόνα 34)



Εικόνα 34. Microchip

ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΤΕΙΡΩΣΗΣ ΣΤΟΝ ΑΝΔΡΑ

Η έρευνα και η ανάπτυξη στον κλάδο της ανδρικής αντισύλληψης έχει προχωρήσει. Ένα από τα σημαντικότερα εμπόδια στη διαθεσιμότητα είναι η πεποίθηση (η οποία ωστόσο δεν υποστηρίζεται από τις μελέτες) ότι τα μέσα δε θα γινόντουσαν γενικώς αποδεκτά ή δε θα χρησιμοποιούνταν ευρέως. Έμεχουν διερευνηθεί τόσο οι ορμονικές όσο και οι μη ορμονικές προσεγγίσεις καθώς επίσης και νέες προσεγγίσεις στη στείρωση χωρίς επέμβαση^{37,38}.

ΣΠΕΡΜΑΤΙΚΟΣ ΠΟΡΟΣ

Ο σπερματικός πόρος είναι μυώδης σωλήνας με παχύ τοίχωμα, ο οποίος μεταφέρει ώριμα σπερματοζωάρια από την επιδιδυμίδα στον σπερματικό πόρο και την ουρήθρα. Αναδύεται από το κοιλιακό στόμιο του βουβωνικού πόρου και περικάμπτει το έξω χείλος της επιγαστρίας αρτηρίας. Στη συνέχεια πορεύεται προς τα και πίσω, πάνω στο πλάγιο τοίχωμα της πυέλου και χιάζεται με τον ουρητήρα στην περιοχή της ισχιακής άκανθας. Στη συνέχεια πορεύεται προς τα έσω και κάτω, πάνω στην οπίσθια επιφάνεια της ουροδόχου κύστης. Η τελική μοίρα του σπερματικού πόρου διευρύνεται και σχηματίζει τη σπερματική λήκυθο. Το κατώτερο πέρας της λήκυθου στενεύει και ενώνεται με τον πόρο της σπερματοδόχου κύστης για να σχηματίσει τον εκσπερματιστικό πόρο (Εικόνα 35).



Εικόνα 35. Σπερματικός πόρος

ΤΕΧΝΙΚΗ

Η χειρουργική μέθοδος στείρωσης στον άντρα που εφαρμόζεται σήμερα είναι η «χειρουργική εκτομή του σπερματικού πόρου» (vasectomy).

Η διαδικασία που ακολουθείται κατά την εκτομή του σπερματικού πόρου είναι η εξής:

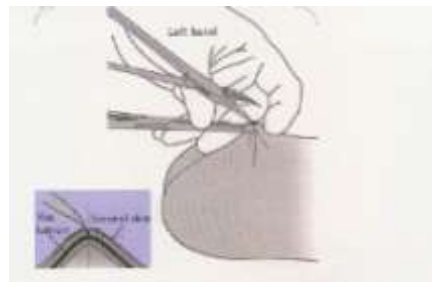
1. Αντισηψία της περιοχής.
2. Ένεση τοπικού αναισθητικού στο όσχεο για την πρόληψη του πόνου. Ο ασθενής παραμένει ξύπνιος καθ'όλη τη διαδικασία (Εικόνα 36).



Εικόνα 36. Τοπική αναισθησία

3. Μετά από εντοπισμό και ακινητοποίηση του σπερματικού πόρου γίνεται τομή περίπου 2cm στο όσχεο κατά μήκος του πόρου.

4. Έξοδος του σπερματικού πόρου από την τομή (Εικόνα 37).



Εικόνα 37. Έξοδος σπερματικού πόρου

5. Παρασκευή, διατομή και αφαίρεση περίπου 1cm από το σπερματικό πόρο μεταξύ 2 απολινώσεων. Τα δύο άκρα της εκτομής είναι δυνατόν να απολινωθούν με απλή συρραφή, με clips ή και με θερμοκαυτηρίαση (Εικόνα 38).



Εικόνα 38. Παρασκευή και απολίνωση σπερματικού πόρου

6. Η διατομή δε θα πρέπει να γίνεται πολύ κοντά στην ουρά της επιδιδυμίδας, για να υπάρχει η δυνατότητα της μεταγενέστερης επαναστόμωσης.

7. Συρραφή ή απλή επίδεση της τομής.

Η νεώτερη μέθοδος που προτείνεται για την εκτομή του σπερματικού πόρου είναι η «No – scalpel vasectomy» η οποία:

1. Αντί για τη διενέργεια τομής στο όσχεο, επιτελείται απλή παρακέντηση του υπερκεκίμενου του σπερματικού πόρου δέρματος του όσχεου.
2. Η μέθοδος αυτή χαρακτηρίζεται από λιγότερο μετεγχειρητικό πόνο και οίδημα, γρηγορότερη ανάρρωση και γρηγορότερη ολοκλήρωση της χειρουργικής διαδικασίας.

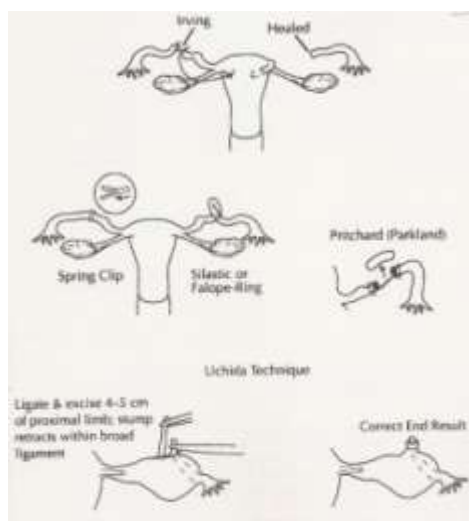
ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΣΤΕΙΡΟΠΟΙΗΣΗ

Η γυναικεία στείρωση είναι μια από τις ασφαλέστερες επεμβατικές μεθόδους με σπάνια εμφάνιση επιπλοκών σε λιγότερο από 1% των περιπτώσεων. Οι χειρουργικές μέθοδοι στείρωσης στη γυναίκα μπορούν να χωριστούν σε δύο κύριες κατηγορίες:

- Μεθόδους που επεμβαίνουν στις σάλπιγγες (κυρίες κοιλιακές επεμβάσεις, όπως μινι-λαπαροτομία, λαπαροσκόπηση και λαπαροτομία) και
- Μεθόδους για τον αποκλεισμό των σαλπίγγων (κυρίως απολίνωση, clips ή δακτύλιοι και ηλεκτροπηξία).

Η γυναικεία στείρωση είναι μια σχετικά απλή μέθοδος που περιλαμβάνει τον μόνιμο αποκλεισμό των σαλπίγγων για την αποφυγή εγκυμοσύνης. Ο πρώτος που εισήγαγε τη χειρουργική των σαλπίγγων ήταν ο James Blandell στις αρχές του 19ου αιώνα και η πρώτη δημοσίευση στο θέμα αυτό πραγματοποιήθηκε το 1881 (Lungren 1881). Έως τα μέσα του 20ου αιώνα η γυναικεία στείρωση άρχισε να κερδίζει έδαφος. Πολλές νέες τεχνικές έχουν αναπτυχθεί με αποτέλεσμα την βελτίωση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και της αναστρεψιμότητας.

Σήμερα απλές τεχνικές εκτελούνται με τοπική αναισθησία και έτσι έχουν ελαχιστοποιηθεί οι επιπλοκές που σχετίζονται με τη γενική αναισθησία (πρωταρχικός παράγοντας κινδύνου στη γυναικεία στείρωση) όπως επίσης έχει επεκταθεί η παροχή υπηρεσιών σε χώρες με χαμηλότερου επιπέδου συστήματα υγείας. Η εμφάνιση σοβαρών επιπλοκών είναι σπάνια και συμβαίνει σε λιγότερο από 2% όλων των περιπτώσεων (Εικόνα 39).



Εικόνα 39. Γυναικεία στείρωση

ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΩΑΓΩΓΟΥΣ, ΣΤΙΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ, ΣΤΟΝ ΣΥΓΧΡΟΝΙΣΜΟ ΤΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ ΚΑΙ ΣΤΙΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΠΟΦΡΑΞΕΙΣ

ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ	ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΥΓΧΡΟΝΙΣΜΟΣ	ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ
Κοιλιακή	Μινι-λαπαροτομία (μετά τον τοκετό, μετααμβλωτική ή στο μεσοδιάστημα) Λαπαροσκοπία (στο μεσοδιάστημα μόνο, ανενδείκνυται μετά τον τοκετό) Λαπαροτομία (σε συνδυασμό με άλλη επέμβαση πχ. Ωοθηκική κυστεκτομία)	- Απολίνωση και εκτομή - Μηχανικές συσκευές (σύνδεσμοι, δακτύλιοι) - Ηλεκτροπηξία (μονοπολική, διπολική) - Μηχανικές συσκευές (σύνδεσμοι, δακτύλιοι) - Απολίνωση και εκτομή - Μηχανικές συσκευές (σύνδεσμοι , δακτύλιοι)
Διακολπική (δεν συνιστάται πλέον)	Κολποτομία	-Απολίνωση και εκτομή -Μηχανικές συσκευές (σύνδεσμοι, δακτύλιοι) -Ηλεκτροπηξία (μονοπολική, διπολική)
Διατραχηλική (πειραματική)	Υστεροσκοπία (μόνο στο μεσοδιάστημα)	-Φυσική απόφραξη (βούλωμα, πώμα) -Χημικοί παράγοντες (π.χ Κουανακρίνη)

ΑΠΟΦΡΑΞΗ ΤΩΝ ΣΑΛΠΙΓΓΩΝ

Υπάρχουν τρεις τύποι επεμβάσεων απόφραξης: απολίνωση και εκτομή, χρήση μηχανικών συσκευών (όπως κλιπς ή δακτύλιοι) και η ηλεκτροπηξία.

ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΠΟΛΙΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΕΚΤΟΜΗΣ

Η απολίνωση περιλαμβάνει το δέσιμο της κάθε σάλπιγγας με ράμμα, το κόψιμο της καθώς και την απομάκρυνση τμήματος της. Αυτή η μέθοδος, που επίσης καλείται τμηματική σαλπιγγεκτομή, γίνεται με μικρολαπαροτομία, λαπαροτομία ή κολποτομία. Δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί κατά την διάρκεια λαπαροσκοπησης χωρίς ειδικό εξοπλισμό.

Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες μέθοδοι είναι οι μέθοδοι Pomeroy και Parkland. Στην τεχνική Pomeroy τμήμα της σάλπιγγας ανυψώνεται ώστε να δημιουργηθεί ένας βρόχος ή ένας κόμπος. Ένας απορροφήσιμος επίδεσμος δένεται στη βάση του ανυψωμένου τμήματος και το τμήμα της σάλπιγγας κόβεται. Μετά από λίγες ημέρες το περιτόναιο αναδιπλώνεται και επικαλύπτει τα κολοβώματα της σάλπιγγας. Τα κολοβώματα αποχωρίζονται καθώς η απολίνωση απορροφάται. Η επικάλυψη του περιτοναίου και ο αποχωρισμός των τμημάτων της σάλπιγγας τα εμποδίζει από την επανένωσή τους.

Η αποδοχή της μεθόδου Pomeroy στους ιατρικούς κύκλους οφείλεται στην απλότητα και αποτελεσματικότητα της. Η απολίνωση της σάλπιγγας κατά Pomeroy πραγματοποιείται συχνά μετά από επέμβαση καισαρικής τομής.

Η απολίνωση κατά Pomeroy τυπικά αφήνει δύο υγιή κολοβώματα της σάλπιγγας τα οποία μπορούν να επανενωθούν με ανάστροφη χειρουργική επέμβαση. Παραλλαγές της μεθόδου Pomeroy περιλαμβάνουν το μήκος και την θέση του απολινωθέντος και εκτομηθέντος τμήματος της σάλπιγγας, τον αριθμό και το είδος των απολινώσεων και εάν τα κολοβώματα της σάλπιγγας συνθλίβονται ή τήκονται.

Στη μέθοδο Parkland η σάλπιγγα δένεται σε δύο σημεία και το ενδιάμεσο τμήματα εκτέμνεται οδηγώντας κατευθείαν στο διαχωρισμό των κολοβωμάτων.

Οι τεχνικές αυτές έχουν υψηλή αποτελεσματικότητα, χαμηλά ποσοστά επιπλοκών είναι σχετικά οικονομικές και δεν απαιτούν εξειδικευμένο χειρουργό. Προτιμούνται έναντι της Uchida και της Irving τεχνικής (που τεχνικά είναι δυσκολότερες και έχουν μεγαλύτερο χρόνο επέμβασης) και έναντι της κωδωνεκτομής ή της Kroener μεθόδου (που έχει υψηλά ποσοστά αποτυχίας και επιπλοκών).

ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ

Ο χειρουργός μπορεί να προσθέσει μηχανικές συσκευές στην σάλπιγγα ώστε να την αποφράξει δίχως να πρέπει να απομακρύνει τμήμα της. Αυτές οι μέθοδοι χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τη λαπαροσκοπηση ενώ μπορούν να εισαχθούν κατευθείαν στις σάλπιγγες κατά την διάρκεια στείρωσης χρησιμοποιώντας λαπαροτομία ή μικρολαπαροτομία. Τέτοιες μέθοδοι εξοικονομούν χρόνο και ελαττώνουν την βλάβη στους ωαγωγούς, ενώ θεωρητικά είναι ευκολότερη η αναστροφή τους.

Δύο κατηγορίες συσκευών μηχανικής απόφραξης χρησιμοποιούνται: ελαστικοί δακτύλιοι ή επίδεσμοι και κλιπς. Η τοποθέτηση του δακτυλίου FALOPE ή Yoon γίνεται μέσω μίας ειδικής συσκευής η οποία τοποθετεί τον ελαστικό επίδεσμο γύρω από μια αγκύλη της σάλπιγγας. Τα κλιπς (το Filishie κλιπ ή το Hulka κλιπ) επίσης τοποθετούνται με ειδικό μηχανήμα, συμπιέζοντας ένα μικρό τμήμα της σάλπιγγας.

ΗΛΕΚΤΡΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Γυναικεία στείρωση με λαπαροσκοπική ηλεκτροπηξία των σαλπίγγων.

Η τελειοποίηση και η ευρεία χρήση του λαπαροσκοπίου και της λαπαροσκοπικής χειρουργικής είχε αρχίσει από το 1953, από το Άγγλο Hopkins. Ωστόσο, χρειάστηκε να περάσουν 9 χρόνια μέχρι ο Palmer στη Γαλλία να γίνει ο πρώτος γυναικολόγος που

χρησιμοποίησε τη λαπαροσκοπική χειρουργική για να προκαλέσει στειροποίηση γυναικών (1962). Η πρώτη τεχνική που χρησιμοποιήθηκε ήταν η μονοπολική διαθερμία, εφαρμοζόμενη στις σάλπιγγες, με στόχο την πρόκληση απόφραξης.

Από τότε η λαπαροσκοπική στειροποίηση γυναικών έτυχε ευρείας αποδοχής και χρήσης, καθιστώντας τη γυναικεία στειροποίηση ως την πιο δημοφιλή μέθοδο αντισύλληψης παγκοσμίως. Σε αυτό βασικά συνέβαλλαν τα πλεονεκτήματα που προσφέρει η λαπαροσκοπική χειρουργική, η οποία είναι μια ελάχιστα επεμβατική χειρουργική τεχνική, με μηδαμινές μετεγχειρητικές συνέπειες (πόνος, χειρουργικό τραύμα, επιπλοκές). Επιπρόσθετα, μπορεί να γίνει ακόμη και με τοπική αναισθησία, εκτός από τη συνήθη γενική αναισθησία.

Η λαπαροσκοπική ηλεκτροπηξία των σαλπίγγων διακρίνεται σε δύο επιμέρους μεθόδους:

- Η Μονοπολική Διαθερμία (Εικόνα 40)
- Η Διπολική Διαθερμία (Εικόνα 41)



Εικόνα 40. Μονοπολική ηλεκτροπηξία της σάλπιγγας



Εικόνα 41. Διπολική Διαθερμία

ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΣΤΕΙΡΟΠΟΙΗΣΗΣ

Γίνεται με αναστόμωση (ισθμό – ισθμική) των σαλπίγγων μετά από την ηλεκτροπηξία και λύση των υπαρχόντων συμφύσεων.

Τα αποτελέσματα:

Για τη μονοπολική διαθερμία: 50% η συχνότητα ενδομήτριων κυήσεων και 1% η συχνότητα των έκτοπων κυήσεων.

Για τη διπολική διαθερμία: 60% η συχνότητα ενδομήτριων κυήσεων και 6% η συχνότητα των έκτοπων.

ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΤΩΝ ΩΟΑΓΩΓΩΝ

Η γυναικεία στειρώση χωρίς χειρουργική επέμβαση είναι ένας τομέας που έχει εφαρμογή στις αναπτυσσόμενες χώρες γιατί μπορεί να πραγματοποιηθεί από άτομα που δεν ανήκουν απαραίτητα στον ιατρικό χώρο και γιατί είναι πιο οικονομικά και πιο αποδοτική. Τα ίδια χαρακτηριστικά θα μπορούσαν να αυξήσουν τη δημοτικότητα της

39

τεχνολογίας στα πιο ανεπτυγμένα έθνη . Επί του παρόντος μια γυναίκα που επιθυμεί στειροποίηση πρέπει να υποβληθεί σε εγχείρηση. Σε μια προσπάθεια να μειώσουν το κόστος που σχετίζεται με τη διαδικασία, να βελτιώσουν την ασφάλεια και την επιτυχία της στειροποίησης, και να αυξήσουν την αποδοχή από τις ασθενείς, οι ερευνητές έχουν αναπτύξει μεθόδους γυναικείας στειροποίησης που δε χρειάζονται χειρουργείο και που πιθανόν να μπορούν να παρασχεθούν και από μη εξειδικευμένο προσωπικό. Μια από τις πιθανότητες που ερευνώνται είναι η απόφραξη του ωοαγωγού με την εισαγωγή χημικών, μηχανικών ή θερμικών παραγόντων διατραχηλικά. Συνεπώς επιτυγχάνεται άμεση πρόσβαση στις ανοιχτές σάλπιγγες μέσω της μήτρας, χωρίς να χρειάζεται χειρουργική επέμβαση. Αυτές οι μέθοδοι απόφραξης κατηγοριοποιούνται υπό τον όρο «διατραχηλικές μέθοδοι». Τα σαλπινγικά στόμια μπορούν να προσεγγισθούν τυφλά ή υπό υστεροσκοπική καθοδήγηση. Αναισθησία μπορεί να ή να μη χρησιμοποιηθεί. Επιπλέον μελέτες χρειάζονται για να αποδείξουν την ασφάλεια και τη δυναμική τόσο των μεθόδων προσέγγισης όσο και των μεθόδων απόφραξης σαλπίνγων (τυφλά ή διατραχηλικά). Επί του παρόντος όλες οι μέθοδοι βρίσκονται σε πειραματικό επίπεδο. Η quinacrine και οι προθέσεις σιλικόνης έχουν προσελκύσει το μεγαλύτερο ενδιαφέρον, η πιο πρόσφατη μέθοδος είναι η συσκευή Essure⁴⁰

Προθέσεις σιλικόνης

Οι προθέσεις σιλικόνης ερευνώνται κυρίως σε ευρωπαϊκές χώρες. Με αυτήν τη μέθοδο, υγρή σιλικόνη τοποθετείται στις σάλπιγγες με τη βοήθεια υστεροσκοπίου και η σιλικόνη σκληρύνεται σε περίπου πέντε λεπτά. Σε ευρωπαϊκή μελέτη που βρίσκεται υπό εξέλιξη χρησιμοποιούνται προθέσεις από gel με υδρόφιλη βάση ή δικτυωτών ινών από nylon ή πλαστικό για την απόφραξη του αγωγού. Το πρόβλημα με αυτές τις μεθόδους είναι ότι οι προθέσεις μπορεί να μετατοπιστούν ή να σπάσουν.

ΣΥΣΚΕΥΗ ESSURE

Η συσκευή Essure, μια μέθοδος μόνιμης στειροποίησης που εξελίχθηκε στις Η.Π.Α., είναι μία ενδοπρόθεση σχεδιασμένη για να τοποθετείται στις σάλπιγγες δια υστεροσκοπίου. Η μέθοδος αυτή εγκρίθηκε τελικά από τον αμερικάνικο οργανισμό τροφίμων και φαρμάκων στις 4 Νοεμβρίου του 2002. Η συσκευή αυτή είναι ένα μικρό, εύκαμπτο σπείραμα που διαστέλλεται όταν τοποθετηθεί. Η συσκευή αποτελείται από τρία επιμέρους τμήματα: ένα εσωτερικό σπείραμα από ανοξείδωτο ασάλι, ένα εσωτερικό σπείραμα από κράμα νικελίου-τιτάνου και ένα δίκτυο ινών από πολυαιθυλένιο τερεφθαλενίου. Το εσωτερικό σπείραμα προσαρμόζεται σε ένα συμμάτινο οδηγό που χρησιμοποιείται για την τοποθέτηση στη σάλπιγγα. Το εξωτερικό σπείραμα αγκιστρώνεται στο εσωτερικό τοίχωμα της σάλπιγγας και οι ίνες του πολυαιθυλενίου δημιουργούν ένα δίκτυο μεταξύ των δύο σπειραμάτων, κατά τη διάρκεια της υστεροσκόπησης η συσκευή εισάγεται με τη βοήθεια καθετήρα ο οποίος αφού αποσυρθεί, την αφήνει ελεύθερη με αποτέλεσμα τα σπειράματα να διασταλούν και να προσαρμοστούν ακριβώς στο άνοιγμα των σαλπίνγων. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται και για την αντίπλευρη σάλπιγγα. Το ινιακό δίκτυο της συσκευής προκαλεί μια περιορισμένη αντίδρα-

ση φλεγμονής ξένου σώματος και εκτεταμένη ίνωση με αποτέλεσμα τη μόνιμη απόφραξη των σαλπίνγων.^{41, 42}

QUINACRINE

Η quinacrine αρχικά χρησιμοποιήθηκε per os για τη θεραπεία της μαλάριας. Στη δεκαετία του εβδομήντα το φάρμακο αυτό πήρε τη μορφή χάπιου που μπορούσε να εισαχθεί διατραχηλικά χρησιμοποιώντας μια συσκευή όμοια με τον εισαγωγέα IUD (intrauterine device). Τα χάπια αυτά έλιωσαν, προκαλώντας σκλήρυνση με επακόλουθη απόφραξη των ωοαγωγών. Η προσέλευση των επιστημόνων στην quinacrine ως μέθοδος απόφραξης των σαλπίνγων οφειλόταν στα δυναμικά της χαρακτηριστικά της εύκολης, χαμηλού κόστους και μη χειρουργικής τοποθέτησής της.

Η quinacrine δεν έχει εγκριθεί για γενική χρήση σαν μη χειρουργική μέθοδος στείρωσης σε καμία χώρα επειδή η ασφάλεια και αποτελεσματικότητά της δεν έχουν εξακριβωθεί. Εν τούτοις το φάρμακο έχει χρησιμοποιηθεί σε χώρες όπως το Μπαγκλαντές, η Ινδονησία, η Χιλή, η Κίνα, η Κολομβία, η Κόστα Ρίκα, η Αίγυπτος, η Ινδία, το Ιράν, το Πακιστάν, η Ρουμανία, η Βενεζουέλα και το Βιετνάμ.

ΝΕΕΣ ΧΕΙΡΟΥΡΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Μια νέα προσέγγιση είναι η μικρολαπαροσκοπική, η οποία χρησιμοποιεί ένα τεχνολογικά εξελιγμένο, συχνά εύκαμπτο ενδοσκόπιο διαμέτρου 1.5mm (το συμβατικό άκαμπτο λαπαροσκόπιο είναι 5-15mm σε διάμετρο). Τα πλεονεκτήματα της μικρολαπαροσκοπικής για την εκτέλεση της στείρωσης είναι το ότι η διαδικασία μπορεί να εκτελεστεί σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου υπό τοπική αναισθησία και το ότι η τεχνική απαιτεί πολύ μικρότερη τομή εν σχέσει με την κλασική λαπαροσκοπική και μινι-λαπαροτομία. Η εμπειρία όσον αφορά την μικρολαπαροσκοπική είναι ακόμα περιορισμένη για την καθιέρωση αυτής της τεχνικής στο εγγύς μέλλον.

ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗ

Παρά την ύπαρξη αντισυλληπτικών μεθόδων υψηλής αποτελεσματικότητας, πολλές κυήσεις συμβαίνουν απρογραμμάτιστα και στην πλειονότητά τους είναι ανεπιθύμητες. Οι κυήσεις αυτές θέτουν τις γυναίκες σε αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας και συχνά διακόπτονται τεχνητά χωρίς την απαραίτητη ασφάλεια. Ο κίνδυνος σύλληψης μετά από μια ελεύθερη συνουσία είναι περίπου 25%, ανάλογα με την ημέρα του εμμηνορρυσιακού κύκλου.

Από τη δεκαετία του '60 η χρήση συγκεκριμένων στεροειδών αντισυλληπτικών ορμονών από το στόμα έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην πρόληψη της ανεπιθύμητης κύησης. Επίσης, τα ενδομήτρια σπειράματα χαλκού έχουν μεγάλη αποτελεσματικότητα ως επείγουσα αντισύλληψη, ενώ η μifeπριστόνη είναι ένα αντιπρογεσταγόνο του οποίου ο ρόλος στην επείγουσα αντισύλληψη θεωρείτο αμφιλεγόμενος.

Ως επείγουσα αντισύλληψη ορίζεται η περιστασιακή μέθοδος αντισύλληψης που προλαμβάνει την εγκυμοσύνη μετά από επαφή χωρίς ή με ανεπαρκή μέτρα αντισύλληψης.

Οι διαθέσιμες σήμερα μέθοδοι επείγουσας αντισύλληψης είναι το συνδυασμένο αντισυλληπτικό χάπι που περιέχει αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη (μέθοδος

Yuzpe), το χάπι προγεσταγόνου, τα ενδομήτρια σπειράματα χαλκού και η μifeπριστόνη. Τα ποσοστά επιτυχίας της μεθόδου Yuzpe είναι 75%, ενώ η χορήγηση λεβονοργεστρέλης προλαμβάνει την ανεπιθύμητη κύηση στο 85% των περιπτώσεων. Σε ό,τι αφορά στην ορμονική επείγουσα αντισύλληψη δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χρήση της, οπότε και μπορεί να χορηγηθεί από τον φαρμακοποιό χωρίς συνταγή ιατρού. Η χρήση ενδομήτριου σπειράματος χαλκού για επείγουσα αντισύλληψη είναι πολύ αποτελεσματική, με ποσοστά επιτυχίας μεγαλύτερα από 99%. Η επείγουσα αντισύλληψη εφαρμόζεται και δρα πριν την γονιμοποίηση γι' αυτό και δεν αποτελεί έκτρωση. Παλαιότερα και σε περιορισμένες περιπτώσεις, αλλά ακόμη και σήμερα για τον ίδιο σκοπό, χρησιμοποιούνται και ενδομήτριες συσκευές. Ωστόσο, σήμερα η επείγουσα αντισύλληψη έχει πάρει τη μορφή του «χαπιού της επόμενης ημέρας». Αντισύλληψη Ανάγκης ή Επείγουσα αντισύλληψη ή το Χάπι της Επόμενης Ημέρας, είναι το φάρμακο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί μετά από σεξουαλική επαφή η οποία πραγματοποιήθηκε χωρίς προφύλαξη ή όπου απέτυχε η αντισυλληπτική μέθοδος (π.χ. έσπασε το προφυλακτικό) προκειμένου να αποφευχθεί μια πιθανή εγκυμοσύνη.^{43, 44}

Ενδείξεις εφαρμογής της Επείγουσας Αντισύλληψης

- Ξεχασμένες / καθυστερημένες δόσεις αντισυλληπτικών δισκίων
- Αποτυχία ή μη χρήση προφυλακτικού
- Μη χρήση αντισύλληψης ή αμφιβολία αξιοπιστίας της
- Αποτυχία της μεθόδου διακεκομμένης συνουσίας
- Μετά από βιασμό

Τρόποι Δράσης Επείγουσας Αντισύλληψης

Ανάλογα με τη φάση του κύκλου στην οποία γίνεται η χρήση της Επείγουσας Αντισύλληψης, η δράση της επιτυγχάνεται με τους ακόλουθους μηχανισμούς:

- Προλαμβάνει ή καθυστερεί την ωοθυλακιορρηξία μέσω καταστολής της LH οπότε δεν συμβαίνει η ωχρινοποίηση του ωοθυλακίου, μερική ή πλήρης αναλόγως του χρόνου χορηγήσεως της Ε.Α.
- Εμποδίζει τον σχηματισμό του ωχρού σωματίου.
- Προκαλεί ιστολογικές ή βιοχημικές αλλαγές στο ενδομήτριο με αποτέλεσμα να εμποδίζεται η εμφύτευση.

Η αντισύλληψη ανάγκης σταματά την κύηση πριν την έναρξή της. Δεν είναι έκτρωση, εφαρμόζεται και δρα πριν θετικοποιηθεί το τεστ κυήσεως. Είναι αναποτελεσματική σε διαπιστωμένη κύηση, έναντι της οποίας δεν έχει καμία δυνατότητα δράσης και δεν πρέπει να λαμβάνεται.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗΣ

Ορμονική αντισύλληψη

1. Οιστρογόνα

Οι υψηλές δόσεις οιστρογόνων όταν χορηγούνται εντός 72 ωρών μετά την επαφή προλαμβάνουν την κύηση. Παλαιότερη μέθοδος δεν χρησιμοποιείται τώρα.

Μηχανισμός δράσης των οιστρογόνων:

- Μεταβολή της ενδογενούς κινητικότητας των σαλπίνγων

- Παρεμπόδιση της λειτουργίας του ωχρού σωματίου στο επίπεδο των προσταγλανδινών
- Μεταβολές του ενδομητρίου.

2. Συνδυασμός Οιστρογόνων / προγεσταγόνου

Το συνδυασμένο αντισυλληπτικό χάπι που περιέχει αιθυνυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη μπορεί να χορηγηθεί για επείγουσα αντισύλληψη σύμφωνα με ένα πρωτόκολλο που περιγράφεται ως μέθοδος Yuzpe.

Δοσολογικό σχήμα:

100 μg αιθυνυλοιστραδιόλη + 500μg λεβονοργεστρέλη(Yuzpe)

Λαμβανόμενα 2 φορές σε διάστημα 12 ωρών και εντός των 72 ωρών μετά την επαφή.

3. Σκευάσματα που περιέχουν μόνο προγεσταγόνο

Λεβονοργεστρέλη

Ο μηχανισμός δράσης είναι άγνωστος κατά ένα μεγάλο ποσοστό. Ωστόσο, η λεβονοργεστρέλη θεωρείται ότι:

- Καταστέλλει την θυλακιωορρηξία, εμποδίζοντας τη γονιμοποίηση
- Μεταβάλλει το ενδομήτριο, εμποδίζοντας την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου.

Δοσολογικό σχήμα:

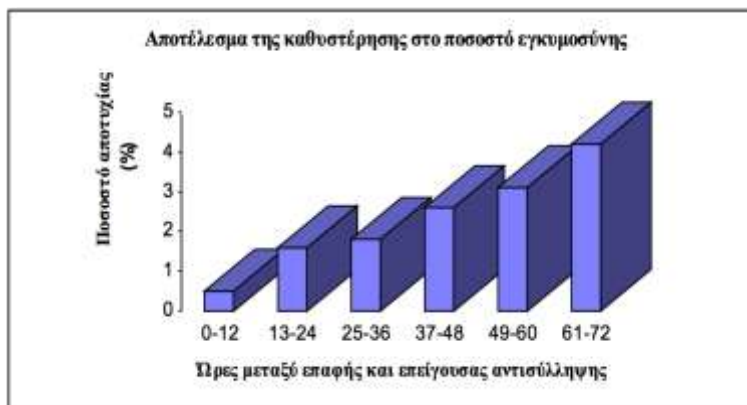
Λεβονοργεστρέλη (LNG) 1,5 mg εντός των 72 πρώτων ωρών αν και υπάρχουν δεδομένα και για δράση μέχρι 120 ώρες. Η αποτυχία έχει εκτιμηθεί στο 1,1% - 2% με τον κίνδυνο μιας ανεπιθύμητης εγκυμοσύνης να ελαττώνεται στο 60%-93%.

Έτσι προλαμβάνει μία εγκυμοσύνη, ανεξάρτητα από τη φάση του κύκλου στην οποία βρισκόμαστε. Αν όμως έχει ήδη αρχίσει η διαδικασία της εμφύτευσης του γονιμοποιημένου ωαρίου στη μήτρα, το σκεύασμα δεν θα έχει καμία επίδραση δηλαδή δεν θα προκαλέσει αποβολή.^{45, 46}

Αποτελεσματικότητα

Για να επιτευχθεί η μέγιστη αποτελεσματικότητα της μεθόδου η λεβονοργεστρέλη πρέπει να χορηγηθεί όσο το δυνατόν νωρίτερα, κατά προτίμηση εντός 12 ωρών, μετά από τη σεξουαλική επαφή κατά την οποία δεν λήφθηκαν ή απέτυχαν τα μέτρα προφύλαξης, και όχι αργότερα των 72 ωρών (3 ημερών) μετά από τη σεξουαλική επαφή.

Εάν ληφθεί μέσα σε 24 ώρες από την “ύποπτη” σεξουαλική επαφή, το ποσοστό της αποτελεσματικότητάς του είναι 95% σε ότι αφορά την πρόληψη μιας ανεπιθύμητης εγκυμοσύνης. Αν χορηγηθεί μέσα σε 24 με 48 ώρες, είναι 85%, ενώ, αν ληφθεί μέσα σε 48 με 72 ώρες, πέφτει στο 58%. Επομένως, όσο νωρίτερα λαμβάνεται μετά την ύποπτη επαφή, τόσο μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα έχει. Μπορεί χρησιμοποιηθεί σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια του κύκλου, αν συμβεί ύποπτη επαφή (Πίνακας 2).



Πίνακας 2. Συσχέτιση μεταξύ χρόνου λήψης επείγουσας αντισύλληψης και ποσοστά αποτυχίας.⁴⁷

Σε καμία περίπτωση η επείγουσα αντισύλληψη δεν πρέπει να υποκαθιστά τις τακτικές μεθόδους αντισύλληψης. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε μόνιμη βάση, αλλά μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις, καθώς η επανειλημμένη λήψη των σκευασμάτων μπορεί να προκαλέσει διαταραχές του κύκλου εξαιτίας του υψηλού ορμονικού φορτίου που προξενεί.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί μετά τη χρήση της είναι η ναυτία σε ένα ποσοστό 20%, καθώς και οι κεφαλαλγίες ή ο εμετός σε μικρότερα όμως ποσοστά. Επιπλέον, ενδεχομένως να παρουσιαστούν ευερεθιστότητα μαστών, μελλοντική έκτοπη κύηση, θρόμβωση, στειρότητα. Στις περιπτώσεις εμέτου σε χρονικό διάστημα μικρότερο των δύο ωρών από τη λήψη της αντισυλληπτικής δόσης συνιστάται επανάληψη της δόσης. Δεν έχει όμως αποδειχθεί πως η τακτική αυτή αυξάνει την αποτελεσματικότητα της αντισύλληψης. Υπάρχει μεγάλη πιθανότητα οι έμετοι να είναι αποτέλεσμα της απορρόφησης του αντισυλληπτικού δισκίου. Πάντως, εάν οι έμετοι καθιστούν την από του στόματος λήψη των δισκίων απαγορευτική, τα δισκία μπορούν να χορηγηθούν από τον κόλπο. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της κολπικής χορήγησης των αντισυλληπτικών δισκίων, είναι όμως γνωστό πως οι στεροειδείς αντισυλληπτικές ορμόνες απορροφώνται άριστα από το κολπικό επιθήλιο.

Άλλες παρενέργειες περιλαμβάνουν τα άτυπα κοιλιακά άλγη, το αίσθημα κόπωσης, τις κεφαλαλγίες, τους ιλίγγους, την τάση των μαστών, την εμφάνιση κηλίδων αίματος ή αιμορραγίας από τον κόλπο.

Αντενδείξεις

Δεν υπάρχει καμία αντένδειξη χορήγησης της Ε.Α. εκτός από την εγκυμοσύνη (WHO 2004).

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

Πολλοί ιατροί προτιμούν να διπλασιάσουν τη συνιστώμενη δόση επείγουσας αντισύλληψης στις γυναίκες που κάνουν χρήση ριφαμπικίνης, γκριζοφουλβίνης, αντιεπι-

ληπτικών φαρμάκων και βαρβιτουρικών. Η τακτική αυτή βασίζεται σε παρατηρήσεις για τη φαρμακοκινητική των καταμήνιων συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών δισκίων, αλλά δεν υπάρχουν τεκμήρια επιστημονικά, ώστε να δικαιολογείται η εφαρμογή της στην επείγουσα αντισύλληψη. Φαίνεται ότι η αύξηση της δοσολογίας δεν προκαλεί ιδιαίτερες παρενέργειες, εκτός από την αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης ναυτίας και εμέτου.

Συχνότητα της χρήσης της ορμονικής επείγουσας αντισύλληψης

Η χρήση των ορμονικών δισκίων επείγουσας αντισύλληψης δεν πρέπει να υποκαθιστά τη χρήση της καταμήνιας συνδυασμένης ορμονικής αντισύλληψης. Παράλληλα τα ποσοστά κύησης με τη χρήση της επείγουσας αντισύλληψης είναι μεγαλύτερα σε σύγκριση με την κανονική ορμονική αντισύλληψη. Παρόλα αυτά στις περιπτώσεις που συμβαίνει για δεύτερη φορά συνουσία χωρίς προφυλάξεις και στον ίδιο κύκλο το ζευγάρι έχει ήδη λάβει μια φορά ορμονική επείγουσα αντισύλληψη, μπορεί εκ νέου να τα χρησιμοποιήσει. Η γυναίκα πρέπει να γνωρίζει πως η χρήση της ορμονικής επείγουσας αντισύλληψης δεν την προφυλάσσει από την ανεπιθύμητη κύηση σε περίπτωση που έχει συνουσία χωρίς προφυλάξεις αργότερα στον ίδιο εμμηνορρυσιακό κύκλο. Σε κύκλους που έχουν συμβεί περισσότερες της μίας ελεύθερες επαφές η αποτελεσματικότητα της ορμονικής επείγουσας αντισύλληψης επηρεάζεται από το χρονικό διάστημα μεταξύ της λήψης των δισκίων και της πρώτης επαφής. Η γυναίκα πρέπει να γνωρίζει πως στην περίπτωση που υπάρχει ήδη εγκυμοσύνη, η ορμονική επείγουσα αντισύλληψη δεν είναι αποτελεσματική. Χρόνος εμφάνισης της έμμηνου ρύσης μετά τη λήψη του Χαπιού της επόμενης ημέρας.

Οξεική Ουλιπριστάλη (Ulipristal acetate - ella one)

Η ουλιπριστάλη (ellaOne, HRA Pharma) είναι ένα από του στόματος αντισυλληπτικό έκτακτης ανάγκης που πρόσφατα ξεκίνησε στην αγορά του Ηνωμένου Βασιλείου και έλαβε άδεια για χρήση σε όλη την Ευρώπη. Το ellaOne αποτελείται από ένα δισκίο που περιέχει 30 mg οξεικής ουλιπριστάλης (επίσης γνωστή ως CDB-2914 και VA2914). Η ουλιπριστάλη είναι ένα συνθετικό στεροειδές, που προέρχεται από την 19-νορπρογεστερόνη, και αποτελεί έναν εκλεκτικό ρυθμιστή των υποδοχέων προγεστερόνης (selective progesterone receptor modulator: εκλεκτικός τροποποιητής της προγεστερόνης -SPRM), μια κατηγορία ενώσεων που ασκούν επιλεκτική δράση στους ιστούς και λειτουργούν ως πλήρεις αγωνιστές, ανταγωνιστές ή μερικοί αγωνιστές του υποδοχέα της προγεστερόνης. Η οξεική ουλιπριστάλη παρουσιάζει επίσης υψηλή συγγένεια με τον υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών και έχουν παρατηρηθεί in vivo αντι-γλυκοκορτικοειδείς επιδράσεις σε ζώα. Ωστόσο, σε ανθρώπους δεν έχουν παρατηρηθεί τέτοιες επιδράσεις, ακόμη και μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση ημερήσιας δόσης 10 mg. Η οξεική ουλιπριστάλη παρουσιάζει μικρή συγγένεια με τους υποδοχείς ανδρογόνων και καμία συγγένεια με τους υποδοχείς ανθρωπίνων οιστρογόνων ή αλατοκορτικοειδών.

Η πρώτη SPRM, η μifeπριστόνη, χρησιμοποιείται σε εκτρώσεις και είναι, επίσης ένα αποτελεσματικό έκτακτης ανάγκης αντισυλληπτικό. Μια ανασκόπηση Cochrane κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μifeπριστόνη είναι πιο αποτελεσματική από την επείγουσα αντισύλληψη με προγεστερόνη μέχρι και 120 ώρες μετά την επαφή, ωστόσο δεν έχει αναπτυχθεί για τη συγκεκριμένη ένδειξη στο Ηνωμένο Βασίλειο και δεν έχει άδεια χρήσης ως επείγουσα αντισύλληψη σε καμία Ευρωπαϊκή χώρα. Η ουλιπριστάλη έχει περιγραφεί ως ένας SPRM δεύτερης γενιάς. In vivo, η ουλιπριστάλη έχει πολύ ασθενέστερη αντιγλυκοκορτικοειδή δράση από την μifeπριστόνη ως αποτέλεσμα των διαφορών στους ενεργούς μεταβολίτες τους.

Η σημαντική διαφορά της ουλιπριστάλη από τα αντισυλληπτικά έκτακτης ανάγκης με

βάση τη λεβονογεστρέλη, είναι ότι διατηρεί την αποτελεσματικότητα της για 5 ημέρες μετά τη σεξουαλική επαφή χωρίς προφυλάξεις, ενώ η ασφάλεια και η ανεκτικότητα του φαρμάκου έχει αποδειχθεί ότι είναι συγκρίσιμη με εκείνη της λεβονογεστρέλης.^{48,49}

Μηχανισμός δράσης

Ο κύριος μηχανισμός δράσης της ουλιπριστάλης εκτιμάται ότι είναι η παρεμπόδιση ή καθυστέρηση της ωοθυλακιορρηξίας. Μια εφάπαξ δόση έχει αποδειχθεί ότι καταστέλλει την ανάπτυξη του κυρίαρχου ωοθυλακίου. Η χορήγηση λίγο πριν ή σε ορισμένες περιπτώσεις αμέσως μετά την αιχμή της ωχρινोटρόπου ορμόνης μπορεί να εμποδίσει την ωοθυλακιορρηξία. Οι αλλαγές στο ενδομήτριο μπορεί επίσης να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο. Η χορήγηση ουλιπριστάλης κατά την πρώιμη ωχρινική φάση έχει ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση της ωρίμανσης του ενδομητρίου και τροποποιήσεις των δεικτών εμφύτευσης που εξαρτώνται από την προγεστερόνη. Εάν χορηγηθεί στην μέση ωχρινική φάση έχει φανεί ότι προκαλεί πρόωρη αιμορραγία του ενδομητρίου με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Είναι πιθανό οι μεταβολές αυτές στο ενδομήτριο να αναστέλλουν την εμφύτευση, καθιστώντας το, λιγότερο δεκτικό στην τροφοβλάστη. Ωστόσο, δεν είναι γνωστό εάν η ουλιπριστάλη έχει άμεσο αποτέλεσμα στο ενδομήτριο ή εάν οι παρατηρούμενες αλλαγές είναι αποτέλεσμα της επίδρασης στις ωοθήκες.

Η λεβονογεστρέλη δρα αναστέλλοντας την αιχμή της LH αλλά δεν φαίνεται να παρεμβαίνει στην ρήξη του θυλακίου όταν λαμβάνεται κοντά στην ωοθυλακιορρηξία, περίοδος που η σεξουαλική επαφή είναι πολύ πιθανό να οδηγήσει σε σύλληψη. Αντίθετα, έχει δείχθει ότι η ουλιπριστάλη αποτρέπει την ωοθυλακιορρηξία ακόμα και όταν η αιχμή της LH έχει ξεκινήσει. Πιθανόν σε αυτό το γεγονός οφείλεται η διατήρηση της αποτελεσματικότητας της ουλιπριστάλης έως και την 5^η ημέρα μετά την επαφή.

Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ένα δισκίο θα πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα όσο το δυνατόν συντομότερα, αλλά όχι αργότερα από 120 ώρες μετά την σεξουαλική επαφή χωρίς προφύλαξη ή την αποτυχία των χρησιμοποιούμενων αντισυλληπτικών μεθόδων.

Η ουλιπριστόλη μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς φαγητό σε οποιαδήποτε φάση του καταμήνιου κύκλου. Αν υπάρξει επεισόδιο εμέτου μέσα σε 3 ώρες από τη λήψη, θα πρέπει να ληφθεί ένα άλλο δισκίο.

Δεν συνιστάται η χρήση της περισσότερο από μία φορά ανά κύκλο, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της επανειλημμένης έκθεσης δεν έχει καθοριστεί.

Πάντα πριν την χορήγηση πρέπει να αποκλείεται η πιθανότητα εγκυμοσύνης.

Παρά το γεγονός ότι μετά τη λήψη της ουλιπριστόλης δεν αντενδείκνυται η συνέχιση της συνήθους ορμονικής αντισύλληψης, η ουλιπριστόλη ενδέχεται να μειώσει την αντισυλληπτική δράση της εν λόγω μεθόδου. Συνεπώς, μετά τη χρήση επείγουσας αντισύλληψης και μέχρι την έναρξη της επόμενης εμμηνορρυσίας, συνιστάται οι σεξουαλικές επαφές να πραγματοποιούνται με τη χρήση αξιόπιστης μεθόδου μηχανικής αντισύλληψης.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του σκευάσματος τεκμηριώθηκαν σε γυναίκες άνω των 18 ετών, συνεπώς η χρήση του σε μικρότερες ηλικίες θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Η οξεϊκή ουλιπριστάλη συνιστάται ως θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς που παρουσιάζονται μεταξύ 72 και 120 ώρες από τη σεξουαλική επαφή χωρίς προφυλάξεις ή την αποτυχία των αντισυλληπτικών μέτρων. Η λεβονογεστρέλη παραμένει η πρώτη επιλογή για τους ασθενείς ως αντισύλληψη έκτακτης ανάγκης, 0 έως 72 ώρες μετά την χωρίς προστασία σεξουαλική επαφή.

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Η οξεϊκή ουλιπριστάλη αντενδείκνυται σε εγκυμοσύνη καθώς τα δεδομένα σχετικά με την υγεία του εμβρύου μετά από έκθεση στην ουσία είναι εξαιρετικά περιορισμένα. Σε υποψία εγκυμοσύνης πρέπει να προηγείται test κύησης πριν τη λήψη της ουσίας. Η χορήγηση της ουσίας αντενδείκνυται σε άτομα που εμφανίζουν υπερευαισθησία στην ίδια ή σε έκδοχά της.

Mifepristone (RU486)

Το Mifepristone εγκρίθηκε στην Ελλάδα το 2014 για τις ακόλουθες ενδείξεις:

- Φαρμακευτική διακοπή ενδομήτριας κύησης σε εξέλιξη (για διαδοχική χρήση με ανάλογο προσταγλανδίνης, σε αμηνόρροια έως 63 ημερών).
- Ωρίμαση και διαστολή του τραχήλου της μήτρας πριν τη χειρουργική διακοπή κύησης 1^{ου} τριμήνου.
- Προετοιμασία για τη δράση των αναλόγων προσταγλανδίνης στη διακοπή κύησης λόγω ιατρικής ένδειξης (μετά το πρώτο τρίμηνο).
- Πρόκληση τοκετού σε περίπτωση ενδομήτριου θανάτου του εμβρύου (για ασθενείς στις οποίες δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν προσταγλανδίνη ή ωκυτοκίνη).⁵⁰

Υπάρχουν ενδείξεις πως η μιφεπριστόνη σε δοσολογία 10mg έχει μεγάλη αποτελεσματικότητα ως μέθοδος επείγουσας αντισύλληψης. Η μιφεπριστόνη είναι γνωστός αντιπρογεστερονικός παράγων που σε συνδυασμό με τις προσταγλανδίνες διακόπτει την εγκυμοσύνη.

Δοσολογικό σχήμα:

10 mg μιφεπριστόνης έχει την ίδια δραστηριότητα (1,2% ποσοστό αποτυχίας) με 50mg ή 600mg μιφεπριστόνης εφόσον χορηγηθεί εντός των πέντε ημερών.

Η δραστηριότητα 10mg (RU486) δεν διαφέρει από το σχήμα της ινδργεστρέλης (LNG).

Μηχανισμός δράσης

1. Αναστέλλει την ανάπτυξη του επικρατούντος ωοθυλακίου
2. Ανταγωνίζεται το θετικό feedback της οιστραδιόλης, προλαμβάνοντας την εκκριντική αιχμή της LH, αναστέλλοντας την ωοθυλακιόρρηξη.
3. Σε ποσοστό (9-18%) παρατηρείται καθυστέρηση στην εμφάνιση της περιόδου πέρα των 5 ημερών.

Ενδομητρικά σπειράματα χαλκού

Η επείγουσα αντισύλληψη μπορεί να επιτευχθεί με την εισαγωγή στην ενδομήτρια κοιλότητα ενός ενδομητρικού σπειράματος χαλκού εντός 5 ημερών από την ελεύθερη επαφή. Τα σπειράματα δύναται να εισαχθούν εντός των 5 έως 7 ημερών μετά από μία χωρίς προφύλαξη επαφή και η πιθανότητα μιας εγκυμοσύνης μειώνεται πλέον του 99%. Ενδείκνυται ως μέθοδος Επείγουσας Αντισύλληψης σε γυναίκες που έχουν παρέλθει 120 ώρες και στις οποίες δεν μπορεί πλέον να χρησιμοποιηθεί η ορμονική επείγουσα αντισύλληψη.

Μηχανισμός δράσης IUD

- α) Στείρα φλεγμονώδης αντίδραση του ενδομητρίου που προλαμβάνει την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου (δημιουργεί εχθρικό περιβάλλον για την εμφύτευση, η οποία συμβαίνει τουλάχιστον 5 ημέρες μετά τη γονιμοποίηση)
- β) Ακινητοποιεί το σπέρμα ή προλαμβάνει την μετακίνηση του σπέρματος στις σάλπιγγες.

Αποτελεσματικότητα

Η χρήση του ενδομητρικού σπειράματος χαλκού για επείγουσα αντισύλληψη είναι πολύ αποτελεσματική και αναφέρεται ότι τα ποσοστά επιτυχίας είναι μεγαλύτερα του 99%.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Κρεατσάς Γ. Σεξουαλική αγωγή και οι σχέσεις των δύο φύλων. Εκδόσεις ελληνικά γράμματα 2003.
2. Δετοράκης Ι. Οικογενειακός προγραμματισμός. Εκδόσεις Πατάκη, 1999.
3. Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat, World Population Prospects: the 2008 revision. Available at: <http://www.un.org/esa/population/>. Accessed Jan. 29, 2011.
4. Lievertz RW. Pharmacology and pharmacokinetics of estrogens. Am J Obstet Gynecol 1987; 156:1289-93.
5. Hatcher, R.A., Rinehart, W., Blackburn, R. Geller, J.S., Shelton, J.D. The Essentials of Contraceptive Technology. Baltimore, Johns Hopkins University School of Public Health, Population Information Program, 1997.
6. Cedars M.I. Triphasic oral contraceptives: review and comparison of various regimens. Fertil Steril 2002; 77:1-12.
7. Winkler U.H. Effects on hemostatic variables of desogestrel- and gestodene-containing oral contraceptives in comparison with levonorgestrel-containing oral contraceptives; A review. Am J Obstet Gynecol 1998; 179(pt 2): S51-61.
8. Sherif K. Benefits and risks of oral contraceptives. Am J Obstet Gynecol 1999;180 (6 Pt 2): S343-8.
9. Lello S. Nomegestrol acetate: pharmacology, safety profile and therapeutic efficacy. Drugs 2010;70:541-59.
10. Duijkers IJ, Klipping C, Grob P, Korver T. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17 beta-oestradiol on ovarian function in comparison to a monophasic combined oral

contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010; 15:314-25.

11. Drife James O. The benefits and risks of oral contraceptives today- 2nd ed. 1996 Parthenon Publishing Group Ltd.

12. Creatsas G. Contraception and sexually transmitted diseases. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 1997 Dec;2(4):259-62. Review.

13. Burke AE, Barnhart K, Jensen JT, et al. Contraceptive efficacy, acceptability, and safety of C31G and nonoxynol-9 spermicidal gels: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; 116:1265-73.

14. Abdool Karim SS, Richardson BA, Ramjee G, et al. Safety and effectiveness of BufferGel and 0.5% PRO2000 gel for the prevention of HIV infection in women. *AIDS* 2011; 25:957-66.

15. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science* 2010; 329:1168-74.

16. Barnhart KT, Rosenberg MJ, MacKay HT, et al. Contraceptive efficacy of a novel spermicidal microbicide used with a diaphragm: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 110:577-86.

17. Epstein LB, Sokal-Gutierrez K. *J Adolesc Health*. 2008.

18. Zurawin RK, Ayensu-Coker L. *Clin Obstet Gynecol*. 2007

17. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines

for Treatment of Sexually Transmitted Diseases. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1998

17. Gupta HP, Singh U, Sinha S. Levonorgestrel intra-uterine system—a revolutionary intra-uterine device. *J Indian Med Assoc*. 2007 Jul;105(7):380, 382-5. Review.

18. Jensen JT, Nelson AL, Costales AC. Subject and clinician experience with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. 2008 Jan;77(1):22-9.

19. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 392, December 2007. Intrauterine device and adolescents. *Obstet Gynecol*. 2007 Dec;110(6):1493-5.

20. Delva W, Guillaume F, Vansteelandt S, Claeys P, Verstraelen H, Temmerman M. Sexual behaviour and contraceptive use among youth in the Balkans. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2007 Dec;12(4):309-16.

21. Deligeoroglou E, Christopoulos P, Creatsas G. Contraception in adolescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Dec; 1092:78-90. Review.

22. Creatsas G. Contraception for adolescents 2003. *Endocr Dev*. 2004; 7:225-32. Review.

23. Alvarez F, Brache V, Fernandez E, et al. New insights on the mode of action of intrauterine contraceptive devices in women. *Fertil Steril*. 1988;49:768–773.

24. Chrisman C, Ribeiro P, Dalton VK. The levonorgestrel-releasing intrauterine system: an updated review of the contraceptive and noncontraceptive uses. *Clin Obstet Gynecol*. 2007 Dec;50(4):886-97.

25. French RS, Cowan FM, Mansour D, et al. Levonorgestrel-releasing (20 mg/day) intrauterine systems (Mirena) compared with other methods of reversible contraceptives. *BJOG*. 2000; 107:1218–1225.
26. Bayer HealthCare Pharmaceuticals, 2013 RCP Jaydess 2013:2. ROP Mirena 2012.
26. Rosenberg MJ, Waught MS, Meehan TE. Use and misuse of oral contraceptives: risk indicators for poor pill taking and discontinuation. *Contraception*. 1995; 51:283–288.
27. Ahrendt HJ, Makalova D, Parke S, Mellinger U, Mansour D. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009; 80:436-44.
28. Graham S, Fraser IS. The progestogen-only mini-pill. *Contraception*. 1982 Oct;26(4):373-88.
29. Parsey K, Pong A. An open-label, multi-center study to evaluate yasmin, a low dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen. *Elsevier Science Contraception*. 2000; 61:105–111.
30. Westoff C, Kerns J, Schafer L, et al. Quick start: a novel oral contraceptive initiation method. *Contraception*. 2002; 66:141–145.
31. Novak A, de la Loge C, Abetz L, et al. The combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing: an international study of user acceptability. *Contraception*. 2003; 67:187–194.
32. Source: Lete I, et al. *Contraception*. 2008
33. Hussain A et al. *J Control Release*. 2005;103:301–313;
34. Corbo DC et al. *J Pharm Sci*. 1990;79(3):202–206;
35. Alexander NJ et al. *Fertil Steril*. 2004;82(1):1–12;
36. Darney PD. In: Kronenberg HM et al, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Saunders Elsevier; 2008:615–644.
32. Nath A, Sitruk-Ware R. Progesterone vaginal ring for contraceptive use during lactation. *Contraception* 2010;82:428-34.
33. Massai R, Quinteros E, Reyes MV, et al. Extended use of a progesterone-releasing vaginal ring in nursing women: a phase II clinical trial. *Contraception* 2005; 72:352-7.
34. Heger-Mahn D, Warlimont C, Faustmann T, Gerlinger C, Klipping C. Combined ethinylestradiol/gestodene contraceptive patch: two-center, open-label study of ovulation inhibition, acceptability and safety over two cycles in female volunteers. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004; 9:173-81.
35. Audet M, Moreau M, Lotun W, et al., for the ORTHO EVRA/EVRA 004 Study Group. Evaluation of contraception efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs. an oral contraceptive. *JAMA*. 2001;285: 2347–2354.

36. Smallwood GH, Meador ML, Lenihan JP, et al., for the ORTHO EVRA/EVRA 002 Study Group. Efficacy and safety of a transdermal contraceptive system. *Obstet Gynecol.* 2001; 98:799–805.
37. International Planned Parenthood Federation (IPPF) <https://www.ippf.org> - <https://www.ippf.org/stories/contraception-muna-nepal>
37. Nieschlag E. Clinical trials in male hormonal contraception. *Contraception* 2010; 82:457-70.
38. Li JW, Gu YQ. Predictors for partial suppression of spermatogenesis of hormonal male contraception. *Asian J Androl* 2008;10: 723-30.
39. Benagiano G. Non-surgical female sterilization with quinacrine: an update. *Contraception* 2001; 63:239-45.
40. Bhatt R, Waszak CS. Four-year follow-up of insertion of quinacrine hydrochloride pellets as a means of nonsurgical female sterilization. *Fertil Steril* 1985; 44:303-6.
41. Ubeda A, Labastida R, Dexeus S. Essure: a new device for hysteroscopic tubal sterilization in an outpatient setting. *Fertil Steril.* 2004; 82:196–199.
42. Cooper J. Clinical Experience with Essure Permanent Birth Control in 745 Women. Berlin, Germany: Congress of Gynaecological Endoscopy and Innovative Surgery; 2002:25–28.
43. Hatcher RA, Guillebaud MA. The pill: combined oral contraceptives. In: Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, et al, eds. *Contraceptive Technology*. New York: Ardent Media; 1998:405–466.
44. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet* 360,1803–1810
ICEP. International Consortium for Emergency Contraception. <http://www.cecinfo.org/> (accessed July 13,2009).
45. Trussell J, Ellertson C, Von Hertzen h, et al. Estimating the effectiveness of emergency contraceptive pills. *Contraception* 2003; 67:259-65.
Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 1998; 352: 428-33.
46. Γεώργιος Κ. Κρεατσάς (1998) Σύγχρονη γυναικολογία και μαιευτική Τόμος 1. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
47. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 1998; 352: 428-33.
48. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:555-62.
49. Brache V, Cochon L, Jesam C, et al. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. *Hum Reprod* 2010; 25:2256-63.
50. Fraser IS, McCarron G. Randomized trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin-inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991;31: 66-70.

51. Jaydess 13.5 mg intrauterine delivery system
(www.medicines.org.uk/emc/product/5297/smpc)
Bayer:<https://www.medicines.org.uk/emc/product/5297/smpc>.
52. Brache V, Faundes A, Alvarez F, García AG, Transition from Norplant to Jadelle in a clinic with extensive experience providing contraceptive implants, *Contraception*. 2006 Apr;73(4):364-7. Epub 2006 Jan 3
53. Gwen Kinkead, A Contraceptive Implant with Remote Control, MIT Technology Review, July 4, 2014