

Vodič za zdravstvene radnike

kojim se opisuje rizik od vanmaterične
trudnoće kod primene Mirena
intrauterinog dostavnog sistema koji
sadrži levonorgestrel (LNG IUS)

Pre postavljanja LNG IUS Mirena, korisnici treba dati da pročita Uputstvo za lek priloženo u pakovanju leka.

Ovaj edukativni materijal možete pronaći i preuzeti sa:

- BERMITS internet stranice za edukativne materijale kompanije Bayer: www.edumaterial.bayer.rs
- internet stranice Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS): www.alims.gov.rs u delu Farmakovigilanca/Edukativni materijali

SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

Svrha ovog vodiča je da pruži dodatne informacije o vanmateričnoj trudnoći koja predstavlja uočeni rizik povezan sa primenom LNG IUS.

- U slučaju da žena zatrudni pri primeni LNG IUS, postoji oko 50% šanse da će trudnoća biti vanmaterična.
- Rana dijagnostika vanmaterične trudnoće je od izuzetne važnosti i njome se može sprečiti potreba za invazivnim lečenjem i nepovoljan ishod.
- Lekar je dužan da sve pacijentkinje informiše o:
 - faktorima rizika
 - simptomima vanmaterične trudnoće
 - činjenici da vanmaterična trudnoća može narušiti plodnost žene
 - prednostima i rizicima različitih oblika kontracepcije.

Sadržaj:

Vanmaterična trudnoća kod žena koje koriste LNG IUS

- a. Stopa vanmateričnih trudnoća
- b. Simptomi i znaci vanmaterične trudnoće
- c. Faktori rizika
- d. Uticaj vanmaterične trudnoće na plodnost u budućnosti
- e. Vanmaterična trudnoća i savetovanje o kontracepciji

Vanmaterična trudnoća kod žena koje koriste LNG IUS

a. Stopa vanmateričnih trudnoća

Apsolutna stopa vanmateričnih trudnoća koja je primjećena kod žena koje koriste LNG IUS je niska, jer LNG IUS ima visoku efikasnost kontracepcije. Međutim, u slučaju da žena zatrudni dok koristi LNG IUS, postoji oko 50% šanse da će trudnoća biti vanmaterična.

U kliničkim studijama leka Mirena u indikaciji kontracepcija procenat neuspešnosti (*Pearl Index*) bio je približno 0,2% u prvoj godini, a procenat kumulativne neuspešnosti bio je približno 0,7% nakon 5 godina.

Tokom primene Mirena sistema od šeste do osme godine, procenat neuspešnosti bio je 0,28% [95% interval pouzdanosti (0.03; 1.00)].

Apsolutna stopa vanmateričnih trudnoća sa primenom leka Mirena je približno 0,1% godišnje.

Ispitivanjem incidence vanmateričnih trudnoća na osnovu podataka iz dve velike baze podataka o zdravstvenoj nezi u SAD, procenjeno je da je stopa vanmateričnih trudnoća u rasponu od 1,7-2,5%ⁱ svih trudnoća ili 0,11-0,23 na 100 žena-godina kod žena starosne dobi 20 do 39 godina u opštoj populaciji (uključujući žene koje koriste kontracepciju i koje ne koriste kontracepciju)^{ii, iii}

b. Simptomi i znaci vanmaterične trudnoće

Važno je da se znaci i simptomi vanmaterične trudnoće prepoznaju što je ranije moguće kako bi se moglo brzo pristupiti lečenju. Zbog toga je važno savetovati ženu o znacima i simptomima vanmaterične trudnoće koji uključuju:^{iv, v}

- Bol na jednoj strani donjeg dela trbuha, koji može biti jak ili perzistirajući. Bol se može razviti naglo i oštro ili se može postepeno pogoršavati tokom nekoliko dana
- Vaginalno krvarenje. Ono se može razlikovati od menstrualnog krvarenja (npr. krv može biti tamnija)
- Perzistirajuće krvarenje koje se javlja nakon perioda amenoreje, posebno ako je povezano sa bolom
- „Normalni“ simptomi trudnoće, ali uz krvarenje i osećaj vrtoglavice
- Bol na vrhovima ramena (zbog curenja krvi u abdomen i iritacije dijafragme)
- Jak bol ili kolaps kao rezultat jakog unutrašnjeg krvarenja povezanog sa rupturom
- Opšti simptomi: dijareja, osećaj nesvestice ili bol pri defekaciji. Ovi simptomi su razlog za zabrinutost samo ukoliko se pojave dodatno uz bilo koji od gore navedenih specifičnih simptoma
- Pozitivan test na trudnoću

Ako je kod žene test na trudnoću pozitivan tokom upotrebe LNG IUS, treba razmotriti mogućnost vanmate-

rične trudnoće i sprovesti dalja ispitivanja kako bi se isključila ili potvrdila vanmaterična trudnoća.ⁱ

Vanmateričnu trudnoću teško je dijagnostikovati u ranom stadijumu pa može biti potrebno sprovesti niz ispitivanja. Vanmaterična trudnoća može se potvrditi transvaginalnim ultrazvučnim pregledom i testom krvi na β hCG.^{vi}

c. Faktori rizika za vanmateričnu trudnoću

Faktori rizika za vanmateričnu trudnoću uključuju:^{vi,vii}

- Prethodne vanmaterične trudnoće
- Starosnu dob (rizik se povećava sa porastom starosne dobi)
- Pušenje (rizik se povećava sa povećanjem konzumacije)
- Prethodni spontani pobačaj ili indukovani pobačaj (iako je jedno ispitivanje pokazalo da nema povezanosti, videti fusnotu † ispod Tabele 1)
- Prethodne seksualno prenosive bolesti
- Prethodna operacija jajovoda
- Neplodnost u anamnezi
- Više seksualnih partnera
- Endometrioza

Ispitivanje slučajeva sa kontrolnom grupom (*engl. case-control study*) u svrhu procene faktora rizika povezanih sa vanmateričnom trudnoćom, sprovedeno je na osnovu podataka dobijenih iz registra vanmateričnih trudnoća u Auvergneu (Francuska) i drugih povezanih

ispitivanja slučajeva sa kontrolnim grupama.^{viii} Sveukupno, 803 slučaja vanmaterične trudnoće i 1683 porođaja bilo je uključeno u analizu. Ovo je obezbedilo dovoljno podataka za sveobuhvatno ispitivanje svih faktora rizika za vanmateričnu trudnoću. Glavni statistički značajni faktori rizika za vanmateričnu trudnoću, dobijeni logističkom regresionom analizom, prikazani su u Tabeli 1.

Tabela 1: Statistički značajni faktori rizika za vanmateričnu trudnoću dobijeni finalnom logističkom regresionom analizom (model slučajnih efekata), registar Auvergne, Francuska, 1993-2000.^{viii}

Varijable	Prilagođeni OR	95% CI	p vrednost
Starost žene (godine)			
<20	0,6	0,2; 2,1	
20-24	0,9	0,7; 1,3	
25-29	1		0,01
30-34	1,3	1,0; 1,7	
35-39	1,4	1,0; 2,0	
≥40	2,9	1,4; 6,1	
Pušenje			
Nikada	1		<0,001
Bivši pušač	1,5	1,1; 2,2	
1-9 cigareta/dan	1,7	1,2; 2,4	
10-19 cigareta/dan	3,1	2,2; 4,3	
≥20 cigareta/dan	3,9	2,6; 5,9	
Prethodni spontani pobačajit			
Nijedan	1		0,02
1-2	1,2	0,9; 1,6	
≥3	3,0	1,3; 6,9	

Prethodni indukovani pobačaji			
Nijedan	1		0,05
Samo hirurški	1,1	0,8; 1,6	
Medicinski (medicinski ili hirurški)	2,8	1,1; 7,2	
Prethodne seksualno prenosive bolesti			
Nijedna	1		<0,001
Da, bez salpingitisa	1,0	0,8; 1,3	
Da, sa verovatnim upalnim bolestima male karlice†	2,1	0,8; 5,4	
Da, sa potvrđenim upalnim bolestima male karlice §	3,4	2,4; 5,0	
Prethodna operacija jajovoda			
Ne	1		<0,001
Da	4,0	2,6; 6,1	
Prethodna primena oralnih kontraceptiva			
Ne	1		0,03
Da	0,7	0,5; 1,0	
Neplodnost u anamnezi			
Ne	1		<0,001
<1 godine	2,1	1,2; 3,6	
1-2 godine	2,6	1,6; 4,2	
>2 godine	2,7	1,8; 4,2	

Napomena: Prikazani su samo faktori rizika koji su povezani sa značajnim trendom (p vrednost) za vanmateričnu trudnoću primenom logističke regresije. Napomena: Prethodne vanmaterične trudnoće i više seksualnih partnera NISU bili uključeni u finalnu logističku regresionu analizu. Međutim, u univarijantnoj analizi, vrednosti OR su bile sledeće: za žene sa 1 prethodnom vanmateričnom trudnoćom vrednost OR = 12,5; za žene sa ≥ 2 prethodne vanmaterične trudnoće vrednost OR = 76,6 (za $p < 0,001$ za trend); za broj seksualnih partnera u životu > 5 , vrednost OR = 1,6; za broj seksualnih partnera u životu 2-5, vrednost OR = 1,0 ($p = 0,003$ za trend).

- † U jednom drugom ispitivanju slučajeva sa kontrolnom grupom nije dokazana značajna povezanost vanmaterične trudnoće s prethodnim spontanom pobačajem^{viii}
- ‡ Verovatna upalna bolest male karlice, povezana sa grznicom, bolovima u stomaku i vaginalnim sekretom
- § Upalne bolesti male karlice potvrđene laparoskopijom i/ili pozitivnim serološkim testovima na *Chlamydia Trachomatis*
- CI interval pouzdanosti (*eng. confidence interval*)
- OR odnos rizika (*eng. odds ratio*)

d. Uticaj vanmaterične trudnoće na plodnost u budućnosti

Vanmaterična trudnoća može dovesti do oštećenja ili gubitka reproduktivnog organa (na primer jajovoda), što posledično može imati štetan uticaj na plodnost žene u budućnosti.

e. Vanmaterična trudnoća i savetovanje o kontracepciji

Žene treba savetovati o prednostima i rizicima svih raspoloživih opcija kontracepcije, uključujući LNG IUS, kako bi im se omogućio informisani izbor. To uključuje savetovanje o njihovom individualnom riziku za razvoj vanmaterične trudnoće tokom primene LNG IUS. Žene koje nakon toga odaberu LNG IUS treba da budu edukovane o tome kako da prepoznaju znakove i simptome trudnoće, posebno vanmaterične trudnoće, i o važnosti hitnog traženja medicinske pomoći ako se pojave neki od tih znakova ili simptoma. Takođe, žene treba savetovati da se u slučaju da zatrudne tokom primene LNG IUS, iako je to malo verovatno, odmah obrate lekaru, kako bi

se isključila ili potvrdila vanmaterična trudnoća. Lekar treba da proceni rizik od vanmaterične trudnoće za svaku ženu ponaosob koja smatra LNG IUS svojim izborom metode kontracepcije.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Sumnju na neželjene reakcije na lek Mirena potrebno je da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) na jedan od sledećih načina:

- popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici www.alims.gov.rs i slanjem:
 - poštom na adresu Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Nacionalni centar za farmakovigilancu, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd, Republika Srbija
 - telefaksom na (011) 3951 130 ili
 - elektronskom poštom na nezeljene.reakcije@alims.gov.rs
- popunjavanjem ONLINE prijave dostupne na internet stranici www.alims.gov.rs

Sumnju na neželjene reakcije na lek Mirena, kao i sumnju u potencijalni defekt kvaliteta leka, možete prijaviti i nosiocu dozvole za lek Mirena:

Bayer d.o.o.

Omladinskih brigada 88b, 11070 Beograd,
Republika Srbija

telefon: 011 20 70 200

e-mail: pv.alpeadria@bayer.com

Za dodatne informacije i dodatne detalje o leku Mirena molimo pogledajte Sažetak karakteristika leka. Za dodatni materijal o leku Mirena (Sažetak karakteristika leka, Uputstvo za lek, štampani Vodič) molimo Vas da kontaktirate kompaniju Bayer d.o.o:

Omladinskih brigada 88b, 11070 Beograd;

tel: 011 20 70 200;

e-mail: medinfo.serbia@bayer.com

Reference:

- i Van Den Eeden SK, Shan J, Bruce C, Glasser M. Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. *Obstet Gynecol.* 2005 May;105(5 Pt 1):1052-7
- ii Trabert B, Holt VL, Yu O, et al. Population-based ectopic pregnancy trends, 1993-2007. *Am J Prev Med.* 2011 May;40(5):556-60.
- iii Trabert B et al: Erratum on Trabert B et al, Population-based ectopic pregnancy trends, 1993-2007. *Am J Prev Med* 2012;42(1):107-108
- iv Torpy JM, Burke AE, Golub RM. JAMA patient page. Ectopic pregnancy. *JAMA* 2012;308:829.
- v NHS Choices, Symptoms of Ectopic Pregnancy, 2019. Available at <https://www.nhs.uk/conditions/ectopic-pregnancy/symptoms/> (pristupljeno 08. decembar 2020)
- vi Elson CJ, Salim R, Potdar N, Chetty M, Ross JA, Kirk EJ on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *BJOG* 2016;. 123:e15-e55
- vii Bouyer J, Coste J, Shojaei T et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population based study in France. *Am J Epidemiol* 2003;157:185-194.
- viii Barnhart KT, Sammel MD, Gracia CR et al. Risk factors for ectopic pregnancy in women with symptomatic first-trimester pregnancies. *Fertil Steril* 2006;86:36-43

