

Poznań, 16.06.2010r.

# **ANTY-klauzula sumienia**

praca specjalizacyjna z farmacji aptecznej

**mgr farm. Joanna Blumczyńska**

opiekun specjalizacji: mgr farm Bożena Szumska

Nie wszystkie ulotki farmaceutyczne znajdujące się w opakowaniach tabletek antykoncepcyjnych zawierają pełną informację dotyczącą ich mechanizmu działania. Często pojawiającą się informacją jest samo ogólne stwierdzenie, iż „działają antykoncepcyjnie” (Gravistat, Microgynon 21, Yasmine). Autorzy rzadko piszą o wpływie pigułek na śluzówkę macicy, poprzestając jedynie na enigmatycznym stwierdzeniu zmniejszenia intensywności "krwawienia odpowiadającemu menstruacji" (Logest, Jeanine, Diane). Użytkownicy nie mający dostępu do innych opracowań, jak i farmaceuci korzystający wyłącznie z tych ulotek podczas rozmowy z pacjentką, mogą bagatelizować problem mechanizmu działania, nie znając szczegółów. Poniższa praca ma na celu przedstawienie pełnego zakresu mechanizmów działania tabletek antykoncepcyjnych i wynikających stąd możliwych wątpliwości farmaceuty podczas realizowania recepty na te preparaty.

O historii współczesnej hormonalnej antykoncepcji mówi się od roku 1897, kiedy to po raz pierwszy Beard i Prenant stwierdzili, iż w ciąży nie występuje owulacja. Następne odkrycia, jak efekt progesteronu w ciąży, synteza hormonów sterydowych, czy też sterylizacja za pomocą samych estrogenów, doprowadziła do powstania tabletki antykoncepcyjnej. Jej twórcą został Gregory Pincus, który po raz pierwszy na I Międzynarodowej Konferencji Planowania Rodziny w Tokio w roku 1955 przedstawił swoje prace. Preparat ten w latach 1956–1957 badano na kobietach w Puerto Rico, optymalizując dawki hormonów dla uzyskania pewności antykoncepcyjnej oraz regularności krwawień. W rezultacie pierwsza doustna tabletki antykoncepcyjna ENOVID 10 (zawierająca 10 mg norethynodrelu i 0,150 mg mestranolu), została w 1960 roku zarejestrowana w USA, a w 1961 roku weszła na rynki europejskie (ANOVLAR) [6,8,9]. Trzy lata później pojawiła się pierwsza tabletki zawierająca etynyloestradiol (w dawce 0,050 mg) oraz norethindron (2,5 mg). Był to początek trwającej do dzisiaj ery doustnej antykoncepcji hormonalnej opartej na etynyloestradiolu jako składniku estrogenowym [6].

Obecnie spośród hormonalnych środków antykoncepcyjnych tabletki doustne są jedną z najczęściej stosowanych metod zapobiegania niepożądaney ciąży. Pomimo wciąż rozwijającej się technologii postaci środków hormonalnych tabletki antykoncepcyjne nadal wiodą prym w tej grupie. Wydaje się, że jednym z czynników wpływających na ich popularność wśród kobiet jest wysoka skuteczność (ponad 90% [4,10]), łatwa dostępność w aptece po okazaniu recepty oraz stosunkowo niska cena w porównaniu z innymi postaciami tych środków (np. plastrów transdermalnych).

Dostępne na rynku farmaceutycznym tabletki antykoncepcyjne, ze względu na ich skład, możemy podzielić na [1,3,4,10] :

1. Tabletki jednoskładnikowe – zawierające tylko jeden składnik – progestagen, są to tzw. minipigułki (tabela 1)
2. Tabletki dwuskładnikowe (sekwencyjne), składające się z dwóch substancji: etynyloestradiol (syntetyczny analog estrogenu) oraz progestagen (syntetyczny odpowiednik progesteronu).

Warto jednak wspomnieć, że ostatnio pojawiły się tabletki z naturalnym estrogenem (Qlaira). (tabela 2)

W zależności od stałości lub zmienności składu hormonalnego tabletek dwuskładnikowych, wyróżniamy [1,3,4,8,10]:

1. Tabletki jednofazowe (typu kombinowanego) – charakteryzujące się stałą proporcją i stężeniem etynyloestradiolu i progestagenu w każdej tabletkce
2. Tabletki dwufazowe – zróżnicowane pod względem stężenia progestagenu w pierwszej i drugiej połowie opakowania, w każdej tabletkce jest identyczna ilość etynyloestradiolu
3. Tabletki trójfazowe – mają odmienną zawartość hormonów, proporcje estrogenów do progestagenu zmieniają się trzykrotnie podczas okresu zażywania jednego opakowania

Natomiast, w zależności od generacji progestagenu zastosowanego w tabletkce dwuskładnikowej, możemy te tabletki podzielić na cztery generacje [3,8].

Pierwotnym zamierzeniem wynalazców doustnych środków antykoncepcyjnych było zahamowanie owulacji poprzez zastąpienie naturalnego cyklu hormonalnego sztucznym, naśladującym go, za pomocą wysokich dawek estrogenu i progesteronu. Pierwsze pigułki, jakie produkowano, zawierały niezwykle wysokie stężenia hormonów i rzeczywiście hamowały owulację [2]. Jednak wysokie ich stężenia wywoływały groźne skutki uboczne. Po tym jak wiele kobiet zaczęło cierpieć z powodu udarów mózgu, zakrzepicy, ataków serca, raka piersi producenci zaczęli obniżać poziomy hormonów. Ta stopniowa redukcja trwa do dziś.

Chociaż udało się zmniejszyć nasilenie skutków ubocznych, to nadal nie pozostają one bez znaczenia. Do najpoważniejszych należą procesy zakrzepowe w obrębie naczyń wieńcowych i mózgowych. Obserwowano również wzrost ryzyka złośliwego nowotworzenia (gruczoły piersiowe, wątroba, szyjka macicy). Wspomniana patologia szyjki macicy oraz opisywana w literaturze większa zapadalność na choroby przenoszone drogą płciową są związane z częstym wzrostem liczby partnerów seksualnych (dzięki pozorom zabezpieczenia przed skutkami działania seksualnego) i rosnącym w ten sposób ryzykiem zakażeń – w tym zakażenia HPV, jako podłoża procesów nowotworowych. Obserwowany u użytkowniczek środków hormonalnych wzrost odsetka niepłodności może być konsekwencją chorób wenerycznych lub dysregulacji osi podwzgórzowo-przysadkowej w okresie pokwitania. Opisywano w końcu również powikłania żołądkowo-jelitowe oraz oczne, a także zaburzenia psychiczne (depresje) i seksualne (obniżenie libido). Należy w tym miejscu jednak zaznaczyć iż, istnieją również publikacje postulujące wprost przeciwne wnioski, co przyczynia się do braku powszechnej świadomości odnośnie możliwych działań niepożądanych tabletek antykoncepcyjnych [2].

Podobne niedomówienia spotyka się w kwestii mechanizmu działania hormonalnych preparatów antykoncepcyjnych. Każda taka pigułka posiada cztery punkty uchwytu.

## 1. Hamowanie owulacji

Dwuskładnikowe tabletki hormonalne zapobiegają owulacji poprzez hamowanie wydzielania gonadotropin działających na podwzgórze [3]. Zostaje w ten sposób zniesiony okołoowulacyjny szczyt LH i FSH oraz obniżone średnie stężenie FSH w cyklu. Tabletki zmieniają również odpowiedź jajnika na gonadotropiny wydzielane przez przysadkę [1,3]. Dokonuje się to przez zahamowanie syntezy receptorów dla LH i FSH w jajniku, co daje zniesienie wrażliwości tkanki jajnikowej na gonadotropiny i brak wzrostu pęcherzyków jajnikowych, brak dojrzewania pęcherzyka Graafa, i konsekwencji brak owulacji i ciała żółtego [1].

Mimo stosowania w pierwszych pigułkach zarówno estrogenów jak i progestagenów, działanie antyowulacyjne przypisywano jedynie tym pierwszym. Wiodącą rolę progestagenów doceniono dopiero wraz z redukcją dawki estrogenów wymuszoną ich działaniami ubocznymi [2].

Przyjmuje się, że komponenta estrogenowa wchodząca w skład tabletek antykoncepcyjnych potęguje działanie progestagenów prawdopodobnie przez zwiększanie liczby wewnątrzkomórkowych receptorów dla progestagenów [3]. Zatem rola progestagenów w procesie hamowania owulacji jest równie istotna, jak rola estrogenów [2]. Jednakże sama w sobie jednak nie jest wystarczająco skuteczna. I tak preparaty jednoskładnikowe (np. Cerazette) – zawierające tylko progestagen – nie hamują tak silnie jak preparaty złożone wydzielania gonadotropin w przysadce mózgowej i w konsekwencji owulacji [1]. Przypadki występowania owulacji podczas zażywania pigułki antykoncepcyjnej (jednoskładnikowej i dwuskładnikowej) zostały potwierdzone zarówno histologicznie, jak i w badaniach eksperymentalnych. I tak np. w roku 1983 Kurt S. Ludwig opisał zbadane histologicznie jajniki, które poddano uprzednio działaniu antykoncepcyjnych środków hormonalnych. Wyniki były zaskakujące. Podczas dwóch pierwszych cykli stosowania pigułki dwuskładnikowej zaobserwowano pęcherzyki jajnikowe niemal dojrzałe do owulacji. Do roku 1985 badaczowi udało się dowieść obecności ciałek żółtych w jajnikach podczas pierwszych dwóch i częściowo trzeciego cyklu stosowania pigułki. Warto zaznaczyć, że obserwacje te dotyczą stosowanych wówczas preparatów o wysokiej zawartości estrogenów, co oznacza, że jest wyższa możliwość wystąpienia owulacji podczas stosowania pigułki o niskiej zawartości hormonów [2].

## 2. Zagęszczenie śluzu szyjkowego.

Podawanie progestagenu zawartego w tabletkach antykoncepcyjnych (zarówno jednoskładnikowych i dwuskładnikowych) już po 2 – 3 dniach powoduje zagęszczenie śluzu szyjkowego – staje się on lepki i nieprzepuszczalny dla plemników [1, 3]. Taki gestagenny śluz nie ciągnie się w nitkę, układ jego mikrowłókienek tworzy nieregularną gęstą sieć bez uporządkowania ich w konkretnym kierunku. Mała zawartość substancji odżywczych w śluzie gestagennym uniemożliwia prawidłowe odżywianie plemników. Energia plemników szybko się wyczerpuje, plemniki grzęzną „złapane” w splecioną i gęstą sieć włókienek śluzu gestagennego.

W efekcie ujście zewnętrzne i kanał szyjki macicy pozostają zamknięte gęstym czopem śluzowym [1]. Należy jednak podkreślić, iż ta blokada śluzowa jest nie w pełni skuteczna, czego dowodzą przypadki zajścia w ciążę podczas stosowania antykoncepcji hormonalnej. W ostatnich latach zdarza się to coraz częściej, ze względu na wzrost popularności preparatów o niskiej zawartości hormonów. Można wnioskować, że nowo syntetyzowane progestageny, oprócz słabszego wpływu na zahamowanie samej owulacji, mogą również mieć mniejszy wpływ na śluz szyjkowy i w efekcie nie zatrzymywać migracji plemników [2].

### 3. Hamowanie zagnieżdżenia blastocysty (czyli bardzo wczesnego stadium rozwoju zarodka)

Hamowanie zagnieżdżenia przez doustne środki antykoncepcyjne polega na wywołaniu niewydolności wydzielniczej i zmian zanikowych w endometrium [2]. Pod wpływem działania progestagennego endometrium traci zdolność do „przyjęcia” blastocysty [3]. W błonie śluzowej dochodzi do zmian pseudodoczesnowych i wytworzone cienkie i twarde endometrium staje się niezdadne do implantacji. Błona śluzowa macicy pod wpływem tabletki ulega zanikowi i degeneracji. Jej grubość sięga wówczas 3 – 6 mm w porównaniu z 12 – 14 mm w normalnym fizjologicznym cyklu. Zmienia się także morfologia komórek powierzchni nabłonka błony śluzowej macicy – pojawiają się komórki bez rzęsek oraz mikropolipy. Zmiany dotyczą również naczyń włosowatych błony śluzowej – powstają mikrozakrzepy w nieprawidłowo poszerzonych naczyniach włosowatych [1].

Po latach nieprzerwanego stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych błona śluzowa macicy przestaje funkcjonować i włóknieje. Należy jednak zaznaczyć, iż nie wszystkie kobiety reagują jednakowo na długotrwałą podaż wieloskładnikowych preparatów sekwencyjnych. Oznaki wydzielania endometrium mogą być nadal obecne po wielu miesiącach antykoncepcji hormonalnej. Z drugiej jednak strony, gruczoły endometrium już po bardzo krótkim czasie stosowania pigułek mogą utracić swoją funkcję z powodu wygórowanej reakcji włóknienia błony śluzowej macicy [2].

Powyższe zmiany, opisywane często lakonicznie w ulotkach farmaceutycznych (np. Femoden, Jeanine) jako „krwawienie odpowiadające menstruacji, które może być krótsze i mniej obfite”, stanowią podstawowy mechanizm działania preparatów jednoskładnikowych, natomiast w działaniu preparatów dwuskładnikowych są jakby „zabezpieczeniem” na wypadek owulacji i zapłodnienia komórki jajowej.

### 4. Wpływ na perystaltykę jajowodów.

Działanie tabletek antykoncepcyjnych, głównie dwuskładnikowych, ujawnia się również poprzez opóźnienie transportu zapłodnionej komórki jajowej przez jajowód [1,2,3,4]. Jest to wynikiem zmniejszenia liczby komórek rzęskowych [3]. Samo opóźnienie transportu jajowodowego powoduje zestarzenie się jaja i – w przypadku zapłodnienia – hamuje rozwój potencjalnie zdolnego do życia embrionu, co obserwowano podczas eksperymentów zapłodnienia „in vitro”. Przedłużenie

wędrówki embrionu przez jajowód powoduje takie jego uszkodzenie, że nie jest zdolny do implantacji i – z braku środków odżywczych – umiera [2].

Działanie pigułki antykoncepcyjnej jest zatem wielokierunkowe. Hamowanie owulacji i zagęszczenie śluzu szyjkowego można zaliczyć do działania zapobiegającego poczęciu. Nie można tego jednak powiedzieć o hamowaniu zagnieżdżenia blastocysty jak również o wpływie na perystaltykę jajowodów – trudno je nazwać działaniem antykoncepcyjnym (antykoncepcja – postępowanie mające na celu NIEDOPUSZCZENIE do poczęcia [1]). W swej istocie jest to bowiem działanie wczesnoporonne. Być może zakwalifikowanie tych tabletek jako antykoncepcyjne wynikało z pierwotnego zamierzenia wynalazców i faktycznego hamowania owulacji poprzez wysokie stężenia hormonów. Obecnie jednak, analizując powyższe cztery mechanizmy działania pigułek antykoncepcyjnych o zredukowanych dawkach hormonów, nie można ich jednoznacznie określić jako preparaty uniemożliwiające poczęcie. W sytuacji bowiem, kiedy zawiodą mechanizmy stricte antykoncepcyjne, nie można wykluczyć ich efektu wczesnoporonnego, a więc uśmiercającego dopiero co poczętą istotę ludzką.

Należy w tym momencie zaznaczyć, iż powyższy tok rozumowania może zostać podważony w sytuacji, gdy za początek ludzkiego życia, a zarazem początek ciąży, przyjmie się zagnieżdżenie zarodka w macicy. Nieuzasadnione jest wówczas określenie mechanizmu działania pigułek antykoncepcyjnych jako wczesnoporonne.

Faktem biologicznym i medycznym jest jednak to, że życie człowieka rozpoczyna się w momencie poczęcia. Mówi o tym wielu wybitnych naukowców i lekarzy, między innymi odkrywca trisomii chromosomu 21 – przyczyny zespołu Downa – prof. dr med. Jerome Lejeune: „Dzięki nadzwyczajnemu postępowi techniki wtargnęliśmy do prywatnego życia płodu (...) Przyjęcie za pewnik faktu, że po zapłodnieniu powstała nowa istota ludzka nie jest już sprawą upodobań czy opinii. Ludzka natura tej istoty od chwili poczęcia do starości nie jest metafizycznym twierdzeniem, z którym można się spierać, ale zwykłym faktem doświadczalnym” [7].

Stosowanie doustnych tabletek antykoncepcyjnych ze względu na mechanizm działania jest zatem kontrowersyjne i budzi wątpliwości. Również farmaceuta zapoznając się z pełną informacją o działaniu tych tabletek może odczuwać rozterki w kwestii wydawania takiego preparatu pacjentom. W tym kontekście, według Sławomira Molędy, na podstawie obecnego stanu prawnego, w sposób kategoryczny nie można przyznać ani odmówić aptekarzom prawa do odwołania się do klauzuli sumienia [5]. Naczelna Izba Aptekarska stoi jednak na stanowisku, że aptekarz nie ma prawa odmówić sprzedaży środka, na który pacjent ma wystawioną receptę. Dodaje, że środki antykoncepcyjne są produktami leczniczymi, bo mogą zarówno zapobiegać ciąży, jak i leczyć [5]. Rozpoznanie faktycznego celu zażywania tabletek antykoncepcyjnych przepisanych przez lekarza

stanowi istotny problem. Diagnoza, jak i proces leczenia to zadanie lekarza, a przepisane leki na recepcie i realizacja ich w aptece to oczywiście nieodzowny etap leczenia.

Z drugiej jednak strony, odnosząc się do tego obowiązku wydawania produktów leczniczych, nie można pominąć przepisu art. 96 ust. 4 Prawa farmaceutycznego. Stanowi on, że farmaceuta i technik farmaceutyczny mogą odmówić wydania produktu leczniczego, jeżeli może to zagrażać życiu lub zdrowiu pacjenta [5]. Nie istnieje racjonalny powód, dla którego można by odmówić powyższej ochrony poczętej istocie ludzkiej. To jednak nie koniec dwuznaczności. Przeciwno prawu farmaceuty do odmowy wydania produktu przywołuje się obowiązek posiadania produktów leczniczych i wyrobów medycznych w ilości i asortymencie niezbędnym do zaspokojenia potrzeb zdrowotnych miejscowej ludności, jaki prawo farmaceutyczne nakłada na apteki (art. 95 ust. 1 PF). Jednakże, jeżeli chodzi o środki antykoncepcyjne, to zaznaczyć należy, iż obowiązek zapewnienia obywatelom swobodnego dostępu do metod i środków służących świadomej prokreacji został nałożony na organy administracji, a nie na apteki (art. 2 ust. 2 z dnia 7 stycznia 1993 r. o planowaniu rodziny, ochronie płodu ludzkiego i warunkach dopuszczalności przerywania ciąży – DZ.U. nr 17, poz. 78 ze zm.). Biorąc z kolei pod uwagę Kodeks Etyki Aptekarza, to – chociaż wypowiada się on w kwestii wolności sumienia w sposób niezdecydowany – warto przywołać obowiązek wyrażony w art. 9 pkt. 4 tego dokumentu. Nakazuje on odmawiać wydania środków farmaceutycznych, jeżeli aptekarz ma podstawę przypuszczać, że zostaną użyte przez nabywcę lub osoby trzecie z zamiarem zaszkodzenia zdrowiu albo w celach nieleczniczych [5].

Niejasności w spojrzeniu na opisywany problem wynikają z całkowitego braku odniesienia do klauzuli sumienia w aktualnej Ustawie Prawo farmaceutyczne. Regulacje zawarte w Kodeksie Etyki Aptekarza określają bowiem odpowiedzialność farmaceuty jedynie przed sądem aptekarskim, a nie powszechnym. Warto przy tym wspomnieć, że Ustawa o zawodzie lekarza i lekarza dentysty kwestie klauzuli sumienia definiuje precyzyjnie i dzięki temu porządkuje ten delikatny problem. Wydaje się zatem, że wprowadzenie podobnych regulacji w prawodawstwie farmaceutycznym byłoby pożądane. Celowe byłoby zatem podjęcie przez środowisko farmaceutyczne szerokiej, spokojnej i merytorycznej dyskusji w kwestii wydawania środków antykoncepcyjnych w aptekach. Tymczasem, w kontekście opisanych mechanizmów działania pigułek, każdy z farmaceutów powinien sam odpowiedzieć sobie na pytanie, czy tabletki antykoncepcyjne przepisane z myślą o zapobieganiu ciąży nie szkodzą zdrowiu pacjentów (również tych jeszcze nienarodzonych)?

Tabela 1. Tabletki jednoskładnikowe

<i>Nazwa środka antykoncepcyjnego</i>	<i>Zawartość ethinyloestradolu mg/tabł.</i>	<i>Zawartość progestagenu mg/tabł.</i>	<i>Progestagen</i>
<b>III GENERACJA</b>			
Cerazete	-	0,075	dezogestrel

Tabela 2. Tabletki dwuskładnikowe

<i>Nazwa środka antykoncepcyjnego</i>	<i>Zawartość ethinyloestradolu mg/tabł.</i>	<i>Zawartość progestagenu mg/tabł.</i>	<i>Progestagen</i>
<b>II GENERACJA</b>			
<b>TABLETKI JEDNOFAZOWE</b>			
Gravistat 125	0,05	0,125	lewonogestrel
Restovar	0,0375	0,75	linestrenol
Minisiston Microgynon 21 Stediril 30	0,03	0,15	lewonogestrel
<b>TABLETKI DWUFAZOWE</b>			
Anteovin	0,05	0,05/0,125	lewonogestrel
<b>TABLETKI TRÓJFAZOWE</b>			
Trinovum	0,035	0,05/0,075/0,125	octan noretisteronu
Triquilar Tri Regol Trisiston	0,03/0,04/0,03	0,05/0,075/0,125	lewonogestrel
<b>III GENERACJA</b>			
<b>TABLETKI JEDNOFAZOWE</b>			
Cilest	0,035	0,25	norgestimiat
Marvelon Regulon	0,03	0,15	dezogestrel
Femoden Minulet	0,03	0,075	gestoden
Mercilon Novynette	0,02	0,15	dezogestrel
Harmonet Logest	0,02	0,075	gestoden
<b>TABLETKI TRÓJFAZOWE</b>			
Milvane Tri-Minulet	0,03/0,04/0,03	0,05/0,07/0,1	gestoden
<b>IV GENERACJA</b>			
<b>TABLETKI JEDNOFAZOWE</b>			
Diane-35 Syndi-35	0,035	2	octan cyptoteronu
Yasmin	0,03	3	drospirenon
Yasminelle	0,02	3	drospirenon
Jeanine	0,03	2	dienogest
<b>TABLETKI CZTEROFAZOWE</b>			
Qlaira	walerianian estradiolu 3/2/2/1	0/2/3/0	dienogest

## Piśmiennictwo

1. Praca zbiorowa pod redakcją M. Troszyńskiego, Naturalne planowanie rodziny, PSNNPR, Warszawa 2006, s. 202 – 203
2. R. Ehmann, Problemy planowania rodziny. Antykoncepcja i jej skutki, HLI-Europa, Gdańsk 1994, s. 8 – 32
3. Praca zbiorowa pod redakcją T. Pisarskiego, Położnictwo i ginekologia, PZWL, Warszawa 2002, s. 257 – 258
4. A. Danysz, Kompendium farmakologii i farmakoterapii dla lekarzy, farmaceutów i studentów, U&P, Wrocław 2002, s. 756 – 757
5. S. Molęda, Prawo dla aptek i farmaceutów, Medicine Today Poland, Warszawa 2008, s. 66 – 68
6. T. Paszkowski, Czy można stosować doustną antykoncepcję hormonalną u kobiet w wieku przedmenopauzalnym, Przewodnik Lekarza, 2002, 5, 11/12, s. 92 – 93
7. J. Lejeune, Wiedza i życie 11/1989, s. 8
8. [www.cm.umk.pl/~samorząd/\\_download/ginekologia/antykoncepcja.doc](http://www.cm.umk.pl/~samorząd/_download/ginekologia/antykoncepcja.doc)
9. H. B. Fontenot, A. L. Harris, The Latest Advances In Hormonal Contraception, JOGNN, 37, 369 – 370; 2008
10. E. Siuda, Farmakologia środków wczesnoporonnych, Służba życiu I/2005, s. 6 – 7