

**Małgorzata Prusak<sup>1</sup>**

MECHANIZM DZIAŁANIA  
FARMAKOLOGICZNYCH ŚRODKÓW  
ANTYKONCEPCYJNYCH  
UWZGLĘDNIAJĄCY SKUTKI  
WCZESNOABORCYJNE

*The Mechanisms of the Contraceptive Measures Taking into Account  
Their Abortifacient Consequences*

**Abstrakt**

Artykuł omawia uwarunkowania antykoncepcyjnego i poronnego działania współczesnych środków antykoncepcyjnych.

Słowa kluczowe: środki antykoncepcyjne, środki wczesnoporonne.

**Abstract**

The article describes the mechanisms of the contraceptive measures with their abortifacient effects.

Key words: contraceptives, abortifacient consequences.

W obecnym czasie kobiety stosują różnego rodzaju metody planowania rodziny. Wiele z nich z powodów osobistych, naukowych,

---

<sup>1</sup> Małgorzata Prusak, dr teologii, mgr farmacji, kierownik apteki, wiele lat pracowała w przemyśle farmaceutycznym, związana z Katedrą Teologii Moralnej i Etyki na Wydziale Teologii Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie. Od 2015 roku Przewodnicząca Stowarzyszenia Farmaceutów Katolickich Polski. Kontakt: mprusak1@poczta.onet.pl.

moralnych lub religijnych uznaje za początek życia ludzkiego moment zapłodnienia. Zastosowanie metod mogących prowadzić do zniszczenia embrionu jest dla części z nich nieakceptowane - równoważne z wczesnym poronieniem. W badaniu przeprowadzonym w 5 krajach europejskich 75% kobiet chciała być informowana o możliwym działaniu po zapłodnieniu (Irala i in. 2007; Lopez de Burgo, Lopez de Fez 2010). Działanie wczesnoaborcyjne<sup>2</sup> może teoretycznie ujawnić się przy zastosowaniu preparatów hormonalnych, jak również wkładek domaciczych, które niecałkowicie hamują owulację (lub jest wysokie ryzyko, że owulacja wystąpi), i które jednocześnie powodują takie zmiany w śluzówce macicy i/lub funkcjonowaniu jajowodów, że proces implantacji zarodka w macicy będzie utrudniony bądź niemożliwy. Chociaż dostępne badania w tym zakresie są raczej ubogie, to jednak wskazują, że nie tylko teoretycznie, ale też faktycznie, niektóre rodzaje środków antykoncepcyjnych mogą przyczynić się pośrednio lub bezpośrednio do wczesnych poronień (Prusak 2013; Jarczewska, Barcentewicz 2015)<sup>3</sup>, o czym należałoby uczciwie informować osoby rozważające ich zastosowanie. Porównując opisy mechanizmów działania hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawarte w ulotkach dołączonych do opakowania z danymi w pod-

<sup>2</sup> Należy w tym miejscu zauważyć, że działanie aborcyjne jest dzisiaj różnie rozumiane. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) za działanie aborcyjne przyjmuje intencjonalne przerwanie ciąży, której początek uznaje po zakończeniu procesu implantacji zarodka w macicy, co ma miejsce około 14 dnia po zapłodnieniu. Zatem wszelkie działania, które mogłyby zniszczyć zygotę, blastocystę bądź embrion ludzki przed implantacją, w myśl tak przyjętej definicji, nie są kwalifikowane jako aborcyjne. Definicja ta jednak jest powodem zamieszania pojęciowego, gdyż dla wielu osób, w tym dla autorki niniejszego opracowania, termin „ciąża” oznacza okres od zapłodnienia do porodu, a wszelkie działania mogące w tym okresie zniszczyć nienarodzone dziecko uważają one za aborcyjne. Zmiana definicji początku ciąży (i jej lansowanie przez niektóre organizacje) umożliwia twierdzenie, że tabletki „po” nie działają aborcyjnie, chociaż w wyniku ich stosowania może zginąć poczęte dziecko w pierwszych dniach życia.

<sup>3</sup> Wpływ środków antykoncepcyjnych na wczesny rozwój zarodka ludzkiego został obszerniej omówiony w innych opracowaniach, tutaj zostaną jedynie przedstawione niektóre wyniki badań wskazujące na możliwość wystąpienia takiego działania.

ręcznikach dla studentów medycyny i z literaturą fachową, należy stwierdzić, że w przypadku wielu produktów nie znajdujemy w ulotkach żadnej wzmianki na temat sposobu ich działania. Zatem informacja ta jest niedostępna dla użytkowniczki. A jeśli już informacje o działaniu są zamieszczone w ulotkach, to na ogół są nierzetelne albo niejasne<sup>4</sup>. Z reguły nie wspomina się w nich o wpływie preparatów hormonalnych na właściwości błony śluzowej macicy, ani o tak istotnym fakcie, że preparaty te nie hamują całkowicie owulacji, co ma poważne konsekwencje etyczne, ponieważ oznacza, że w trakcie stosowania antykoncepcji hormonalnej i wkładek domaciczych istnieje ryzyko zapłodnienia, a co za tym idzie negatywnego wpływu na zagnieżdżenie zarodka w macicy – prowadzącego do jego zniszczenia. Zauważono również, że w treści materiałów informacyjnych dla niektórych preparatów istnieją znaczące różnice pomiędzy charakterystyką produktu przeznaczoną dla lekarzy i farmaceutów, a ulotkami przeznaczonymi dla pacjentek. Ponadto niektórzy producenci (podmioty odpowiedzialne) dla produktów zarejestrowanych w różnych krajach przedstawiają niejednolite informacje na temat mechanizmu działania, np. w Polsce brak opisu działania, natomiast w Wielkiej Brytanii jest on podany z uwzględnieniem możliwego działania przeciwwzagnieżdzeniowego (Prusak 2015). Z powyższych względów potrzebne są bezstronne opracowania na temat mechanizmów działania farmakologicznych preparatów antykoncepcyjnych.

## **1. Sposób działania farmakologicznych środków antykoncepcyjnych**

Pierwsze tabletki antykoncepcyjne pod nazwą *Enovid* pojawiły się w amerykańskich aptekach w 1960 roku. W Polsce natomiast

<sup>4</sup> Na przykład embrion (zarodek ludzki) jest określany jako „zapłodniona komórka jajowa”, co sugeruje, że jest to pewna forma komórki jajowej, a nie istniejący nowy człowiek, posiadający unikatowy kod DNA. Już w pierwszych godzinach swojego życia embrion wysłał sygnał do organizmu matki, aby jej system immunologiczny wyprodukował odpowiednie białka zabezpieczające przed odrzuceniem antygenowo odrębnej istoty ludzkiej.

wprowadzono je do sprzedaży już w 1966 roku. Głównie ze względu na ich szkodliwość 7-krotnie zmniejszono ilość pierwotnie stosowanego w latach 60. XX w. odpowiednika estrogenu mestranolu (z 0,15 mg do 0,02-0,035 mg), a ilość zawartego odpowiednika progesteronu norethylodrelu zmniejszono około 60 razy (z 10 mg do 0,075 mg - 0,15 mg)<sup>5</sup>. Z biegiem czasu wprowadzono nowe odpowiedniki progesteronu (zwane kolejnymi generacjami), które bardziej selektywnie pobudzają receptory progesteronowe, wykazując tym samym mniejsze niepożądane działanie androgenne, albo też działają antyandrogennie<sup>6</sup>. Obecnie na rynku dostępnych jest wiele rodzajów hormonalnych preparatów antykoncepcyjnych posiadających różne postacie farmaceutyczne (tabletki, plastry, wkładki dopochwowe i domaciczne, iniekcje oraz implanty). Szacuje się, że na świecie preparaty hormonalne stosuje około 150 mln kobiet, a wkładki domaciczne około 170 mln (United Nations 2015). W latach 1999–2015 tabletkę „po” z lewonorgestrellem użyto przynajmniej 400 mln razy<sup>7</sup>. Pomiędzy krajami europejskimi istnieją duże różnice w częstości stosowania tabletki „po”. Około 60% kobiet w Wielkiej Brytanii i Szwecji przyznaje się, że przynajmniej raz zastosowała tabletkę „po”, a w Niemczech 13% (zależy to od dostępności, tam gdzie tabletkę „po” jest na receptę użycie jej jest przynajmniej dwa razy mniejsze niż w krajach, w których produkt ten jest w wolnej sprzedaży). Podaje się, że w niektórych krajach europejskich średnio 20% kobiet

<sup>5</sup> Z tych względów współczesne tabletki antykoncepcyjne określa się jako preparaty zawierające małe dawki hormonów. Należy jednak pamiętać, że odniesieniem dla tego określenia są pierwsze produkty wprowadzone na rynek o dużej zawartości hormonów, a obecnie dostępne na rynku produkty zawierają porównywalne ilości hormonów.

<sup>6</sup> Do gestagenów pierwszej generacji należy chlormadinon; drugiej octan norethisteronu, lewonorgestrel; trzeciej gestoden, dezogestrel, norgestim; czwartej dienogest, drospirenen, cytoteron. Szczególnie preparaty hormonalne zawierające gestageny należące do trzeciej i czwartej generacji mogą powodować groźne w skutkach zakrzepice żył, zatory płuc i udary. Niepokojące raporty na ten temat wydała Francuska Agencja ds. Bezpieczeństwa Leków.

<sup>7</sup> Według danych producenta na stronie: <http://postinorpill.com/global-postinor/what-is-morning-after-pill/morning-after-pill-worldwide> [dostęp: 10.10.2016].

kiedykolwiek zastosowało tabletkę „po”, a 2-7% w ciągu ostatniego roku<sup>8</sup> (ECEC 2014).

Na podstawie dostępnego piśmiennictwa można stwierdzić, że o działaniu antykoncepcyjnym decyduje czynnik gestagenny (odpowiednik progesteronu), który przede wszystkim ogranicza „wyrzut” hormonu lutenizującego (LH) w środku cyklu, hamując tym samym owulację. Upośledza również lutealną fazę cyklu miesięcznego kobiety powodując zmiany w błonie śluzowej macicy (endometrium), zmniejszanie liczby receptorów progesteronowych, zanik (atrofię) gruczołów błony śluzowej macicy. Poza tym, składnik gestagenny zwiększa gęstość śluzu szyjkowego zmniejszając jego przepuszczalność dla plemników. Odpowiednik progesteronu wpływa także na perystaltykę i funkcjonowanie jajowodów (kurczliwość i ruch rzęsek). Natomiast odpowiednik estrogenu hamuje selekcję i wzrost pęcherzyka dominującego (supresja hormonu folikulotropowego FSH), przyczynia się do zmian w błonie śluzowej macicy (niepełna przemiana wydzielnicza) oraz wzmacnia działania progestagenne (Danysz 1995; Guillebaud 2005; Obara, Słomko 2008; Pawelczyk, Banaszewska 2005). W dalszej części zostaną omówione mechanizmy działania, które mogą utrudniać bądź hamować implantację embrionu w macicy. Z tego względu, że zmiana właściwości śluzu szyjkowego ma typowe działanie antykoncepcyjne (utrudnienie zapłodnienia), ten mechanizm zostanie pominięty w dalszych analizach. W oddzielnym paragrafie zostanie przedstawiony sposób działania tzw. tabletek „po” stosowanych w antykoncepcji awaryjnej.

## **2. Hamowanie owulacji**

Niewątpliwie obniżenie zawartości hormonów w tabletkach antykoncepcyjnych zmniejszyło ich szkodliwe działanie na organizm

<sup>8</sup> Dotyczy to krajów, w których prowadzi się rejestr użycia tabletek „po”: Belgii, Bułgarii, Estonii, Danii, Francji, Niemiec, Włoch, Litwy, Holandii, Portugalii, Słowacji, Hiszpanii, Szwecji i Wielkiej Brytanii.

kobiety. Jednak według dostępnych badań zastosowanie małych dawek hormonów (szczególnie estrogenów) zwiększa ryzyko wystąpienia owulacji. Niektórzy podają, że w 10 na 29 przeprowadzonych badań wykryto wystąpienie owulacji podczas zastosowania hormonalnych tabletek antykoncepcyjnych z zawartością 0,02-0,04 mg estrogenu i różnej kombinacji progestagenów (Baerwald, Pierson 2004). Warto wskazać także na zestawienie badań wykonane przez Iana Milsona i Tjeerdera Korvera. Wystąpienie owulacji na poziomie 1,9% do 30% raportowano aż w 22 badaniach na 66 analizowanych (Milsom, Korver 2008)<sup>9</sup>. W badaniu przeprowadzonym przez zespół Rogera Piersona, którego celem było porównanie skuteczności działania plastrów hormonalnych i tabletek antykoncepcyjnych, zaobserwowano podczas prawidłowego przyjmowania tabletek antykoncepcyjnych (z lewonorgestremem) wystąpienie owulacji na poziomie 12-28%, natomiast przy zastosowaniu plastrów (z norelgestrominum) w 2% (Pierson i in. 2003). Na podstawie wyników wskazanych badań można założyć, że podczas stosowania dwuskładnikowych tabletek hormonalnych aktywność jajników (rekrutacja i rozwój pęcherzyków jajnikowych) nie zostaje zahamowana całkowicie, co potwierdzają wyniki kolejnych badań. Wzrost pęcherzyka powyżej 8 mm obserwuje się w 61% cykli z zastosowaniem tabletek antykoncepcyjnych, a powyżej 18 mm w 18%, gdzie pęcherzyk owulacyjny w cyklach naturalnych osiąga średnicę 15-20 mm (Westhoff i in. 2010; Petrie i in. 2011). W tym kontekście warto zatrzymać się nad wynikami badań wykonanych przez zespół Angeli R. Baerwald. Obserwując cykle naturalne i z zastosowaniem tabletek antykoncepcyjnych oraz cykle podczas stymulacji hormonalnej w trakcie procedury *in vitro*, naukowcy stwierdzili, że tempo przyrostu pęcherzyków podczas stosowania tabletek antykoncepcyjnych (1,36 mm/na dzień) jest porównywalne do cykli naturalnych (1,42 mm na dzień). Należy podkreślić, że w omawianym badaniu na 96 cykli z zastosowaniem

<sup>9</sup> Zestawione badania można w różny sposób interpretować. Chodzi tutaj tylko o zasygnalizowanie faktu raportowania owulacji bez wchodzenia w szczegóły metodologiczne dotyczące kryteriów oceny wystąpienia bądź nie wystąpienia owulacji.

tabletek antykoncepcyjnych aż w 29 zaobserwowano wystąpienie owulacji (Baerwald i in. 2009). Podobnie w trakcie stosowania tabletek jednoskładnikowych o małej dawce progestagenów nie zostaje zahamowana czynność jajników, gdyż jak się podaje w podręcznikach dla studentów medycyny podczas stosowania tych środków owulacja może wystąpić w 18-84% cykli (Obara, Słomko 2008). Znajdujemy też badania, w których przy zastosowaniu tabletek zawierających dezogestrel owulacja występuje jedynie na poziomie 2-8% (Klipping i in. 2008). O tym, że podczas przyjmowania tabletek hormonalnych dochodzi do uwolnienia komórki jajowej świadczy również fakt, że statystycznie 8-9 kobiet na 100 zachodzi w ciążę podczas pierwszego roku stosowania preparatów hormonalnych (Grimes 2009; Trussell 2011). Według najnowszych badań obejmujących dużą grupę kobiet (52 664) aż 7,3% kobiet zachodzi w ciążę w ciągu roku stosowania dwuskładnikowych tabletek antykoncepcyjnych (Howard i in. 2014)<sup>10</sup>. Trudno jednak określić ile razy doszło do zapłodnienia, bo nie jesteśmy w stanie oszacować ilość utraconych embryonów przed rozpoczęciem i na początku procesu implantacji, czy to w wyniku naturalnych poronień, czy też niekorzystnych warunków panujących w układzie rodym kobiety na skutek zastosowania preparatów hormonalnych (zarodek dociera do macicy 4-5 dni po zapłodnieniu). Trzeba bowiem pamiętać, że obecne techniki (oznaczenie obecności gonadotropiny kosmówkowej *hCG*) pozwalają stwierdzić istnienie nowego człowieka nie szybciej niż 7 dnia od zapłodnienia. Należałoby zatem przyjąć, że wyżej wskazane 7,3% oznacza nie ilość rzeczywistych poczęć, ale ilość udanych implantacji.

Według danych podręcznikowych wkładki domaciczne w dużo większym stopniu niż tabletki nie hamują owulacji. Wskazuje się, że wkładki zawierające hormon hamują owulację na poziomie 10-50%

<sup>10</sup> Dotyczy to tradycyjnego podawania tabletek antykoncepcyjnych, który polega na przyjmowaniu przez 7 dni tabletek zawierających placebo i przez 21 dni tabletek zawierających hormony. W układzie 4 dni placebo i następnie 24 dni tabletki z hormonami uzyskano wynik 6,9%, a w układzie 7 dni placebo oraz 84 dni tabletki z hormonem 4,4% badanych kobiet zaszło w ciążę podczas roku stosowania.

cykli (Burkman i in. 2009), a z miedzią raczej nie hamują jajczkowania (Brown 2010). Źródła literaturowe odnoszące się do hamowania owulacji podczas stosowania preparatów antykoncepcyjnych w formie plastrów, wkładek dopochwowych oraz iniekcji są ubogie. Podaje się jedynie, że również podczas ich stosowania nie dochodzi do całkowitego zahamowania folikulogenezy jajnikowej, chociaż uważa się, że formy te są bardziej skuteczne od tabletek (Obara, Słomko 2008; Pierson i in. 2003; Petrie i in. 2011).

Jak już zauważyliśmy przyjmowanie hormonalnych preparatów antykoncepcyjnych, ani zastosowanie wkładek domacicznych nie gwarantuje całkowitego zahamowania aktywności jajników. Owulacje nie tylko mogą wystąpić, ale występują faktycznie, a więc także możliwe jest w trakcie ich stosowania zapłodnienie komórki jajowej i powstanie nowej istoty ludzkiej. Wobec tego pojawia się pytanie, czy zmiany w funkcjonowaniu jajowodów oraz zmiany morfologiczne i czynnościowe błony śluzowej macicy, wynikające z zastosowania hormonalnych preparatów antykoncepcyjnych, nie wpłyną w taki sposób na proces implantacji embrionu w macicy, że spowodują jego zniszczenie?

### 3. Wpływ na rozwój endometrium i funkcjonowanie jajowodów

Zaburzenia w rozwoju endometrium u kobiet stosujących dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne zostały dobrze rozpoznane i opisane w literaturze. We wszystkich cyklach z zastosowaniem tych produktów występuje znaczne zmniejszenie grubości błony śluzowej do 3-5 mm w porównaniu do cykli naturalnych, w których grubość endometrium wynosi  $11 \pm 3$  mm (Grow, Iromloo 2006). Grubość endometrium (wyznacznik jego receptywności – zdolności do przyjęcia zarodka) ma duże znaczenie podczas implantacji embrionu. Im endometrium jest grubsze, tym więcej implantacji przebiega prawidłowo, np. przy grubości 7 mm obserwuje się 13,6 %, a przy 10 mm 50% udanych implantacji w trakcie procedury *in vitro* (Bugge i in. 2004). Z badań wynika, że stosowanie tabletek dwuskładnikowych



prowadzi do redukcji ilości gruczołów macicznych, zmniejszenia ilości receptorów progesteronowych oraz zaniku błony śluzowej. Wzmiankuje się również zmniejszenie perystaltyki jajowodów, kurczliwości i ruchu rzęsek (Obara Słomko 2008). Natomiast w trakcie stosowania tabletek jednoskładnikowych o małej dawce progestagenów, obserwuje się zróżnicowane zaburzenia rozwoju endometrium. Niekiedy zostają zachowane właściwe funkcje błony śluzowej macicy, ale też występują zaburzenia wydzielania i całkowity zanik endometrium (Rivera i in. 1999). Tabletki zawierające małą dawkę progestagenów zaburzają również transport jajowodowy, dlatego też odnotowuje się więcej ciąży pozamacicznych podczas ich używania w porównaniu do stosowania tabletek dwuskładnikowych (Obara, Słomko 2008). Podobnie jak tabletki dwuskładnikowe, inne preparaty hormonalne takie jak plastry, wkładki dopochwowe i iniekcje znacząco hamują rozwój błony śluzowej (Rivera i in. 1999).

U kobiet stosujących wkładki domaciczne (zarówno zawierające hormon, jak i jony miedzi) zarejestrowano zaburzony rozwój endometrium, aż do zaniku włącznie, zanik gruczołów macicznych oraz miejscowy stan zapalny w jamie macicy oraz w jajowodach. Wskazuje się także na upośledzony transport jajowodowy oraz wpływ na plemniki (zmniejszenie ruchliwości, cytotoksyczność). Udokumentowane są również zróżnicowane zmiany w śluzie szyjkowym. Wydalane jony miedzi przyczyniają się do wytworzenia środowiska toksycznego dla plemników, komórki jajowej i embrionu. W konsekwencji mogą wpłynąć na transport spermy, zapłodnienie i implantację zarodka (*The ESHRE* 2008). O działaniu wczesnoaborcyjnym wkładek domacicznych może świadczyć fakt, że stosuje się je w antykoncepcji awaryjnej do 5 dni po stosunku płciowym, który mógł być płodny, lub nawet do 5 dni po przewidywanej owulacji ze skutecznością 99,9% (Obara, Słomko 2008).

W świetle przytoczonych danych można przypuszczać, że w przypadku, gdy dojdzie do owulacji i zapłodnienia, omawiane zmiany w błonie śluzowej macicy i funkcjonowaniu jajowodów mogą prowadzić do zaburzenia implantacji embrionu w macicy i do jego zniszczenia.

#### 4. Tabletka „po” z lewonorgestrel

Wśród mechanizmów działania tabletki zawierającej lewonorgestrel (stosowanej do 3 dni po stosunku płciowym, który mógł być płodny) wymienia się hamowanie lub opóźnienie owulacji, wpływ na rozwój i funkcjonowanie endometrium. W literaturze wskazuje się również na zmiany w funkcjonowaniu ciała żółtego, w strukturze śluzu szyjkowego oraz wpływ na perystaltykę jajowodów (Prusak 2015). Najczęściej podaje się, że głównym mechanizmem działania tych tabletek jest opóźnienie bądź zahamowanie owulacji, a wpływ na proces implantacji uznaje się za znikomy. Jednakże wyniki niektórych badań poddają w wątpliwość to stwierdzenie. W jednym z badań obserwuje się, że podanie tabletki „po” kobietom, które współżyły w dniach płodnych, nie hamuje owulacji ani jej nie opóźnia. U większości badanych kobiet (86%) owulacja wystąpiła, a jednak u żadnej z nich nie odnotowano ciąży (Noé i in. 2011). U kobiet, które przyjęły tabletkę z lewonorgestrel 1 do 5 dni przed owulacją na 16 oczekiwanych ciąż nie zaobserwowano żadnej, co oznacza, że żadna przewidywana implantacja się nie powiodła (żaden embriion nie przeżył). Natomiast w przypadku podania tej tabletki w dniu owulacji lub później na 8,7 oczekiwanych ciąż zaobserwowano 8 ciąż (Noé i in. 2011). Zatem według badań przeprowadzonych przez zespół Gabrieli Noé u większości kobiet (80-92%) przyjęcie tabletki „po” w okresie płodnym i przed pikiem LH nie hamuje ani nie opóźnia owulacji, a więc nie działa ona antykoncepcyjnie w znaczeniu niedopuszczenia do zapłodnienia<sup>11</sup>. Zastanawiające jest jednak to, że mimo, iż jak wskazano wyżej tabletki „po” z lewonorgestrel nie działa antykoncepcyjnie, to jednak do ciąży nie dochodzi. Według niektórych można przypuszczać, że działa ona wczesno-aborcyjnie, gdyż przyczynia się do

<sup>11</sup> Autorzy omawianego badania stwierdzają, że tabletki „po” zawierająca lewonorgestrel podana w okresie przedowulacyjnym jest skuteczna w 100%. Wysoką skuteczność tłumaczą zmianami w śluzie szyjkowym utrudniającym migrację plemników. Tłumaczenie takie wydaje się problematyczne ponieważ plemniki docierają do jajowodów w kilka minut do kilka godzin po stosunku.

zniszczenia wszystkich powstałych embrionów. Rebeka Peck i Juan Vélez wskazują tutaj na następujące mechanizmy działania: spowolnienie transportu embrionu w jajowodach, zaburzenie fazy lutealnej (wpływ na poziom LH i stężenie progesteronu) skutkujące niedostatecznym rozwojem błony śluzowej macicy dla prawidłowego przebiegu procesu implantacji embrionu oraz skróceniem fazy lutealnej. Twierdzą oni również, że nie ma bezpiecznego okresu (np. przed owulacją), w którym podanie tego produktu nie byłoby obciążone ryzykiem działania wczesnoaborcyjnego, o ile doszło do zapłodnienia. Tymczasem podanie tabletki w dniu owulacji lub później nie utrudnia implantacji embrionu w macicy (Peck, Vélez 2013).

Wyniki badań przeprowadzonych przez zespół Marty Durand również pokazują, że podanie tabletki „po” zawierającej lewonorgestrel dwa dni przed wyrzutem LH nie hamuje owulacji całkowicie, gdyż 20 na 30 kobiet jajeczkowało normalnie. W tym samym badaniu zaobserwowano u kobiet owulujących skrócenie fazy lutealnej (o dwa dni) oraz znaczące zmiany w stężeniu glikodeiny A, która odgrywa ważną rolę w procesie zapłodnienia i implantacji (Durand i in. 2010). Inne badania wskazują również na skrócenie fazy lutealnej (o 25-30%), skrócenie cyklu oraz obniżenie poziomu LH i progesteronu (Peck i in. 2013). Niewątpliwie zaobserwowane zmiany mogą być przyczyną niedostatecznego rozwoju endometrium i wpływać na jego funkcjonowanie, a w następstwie na implantację zarodka.

Według niektórych autorów wydaje się być nieuprawnione twierdzenie, że tabletki „po” z lewonorgestrellem działa głównie przez hamowanie lub opóźnienie owulacji, lecz należałoby przyjąć, że działanie wczesnoaborcyjne może wystąpić nie tylko sporadycznie, ale często, jeśli poda się ją przed owulacją (Kahlenborn i in 2015).

## **5. Tabletki „po” z uliprystalem**

W dokumentacji rejestracyjnej tabletek „po” zawierających uliprystal (stosowanej do 5 dni po stosunku, który mógł być płodny) podaje się następujące mechanizmy działania: blokowanie receptorów

progesteronowych, hamowanie lub opóźnienie owulacji, zmiany w endometrium mogące wpływać na upośledzenie procesu implantacji zarodka (CHMP 2016). W ulotce dołączonej do tego preparatu informuje się kobiety jedynie o tym, że działa „poprzez opóźnienie owulacji”. Nie wspomina się nic na temat sposobu działania tego produktu w przypadku przyjęcia go po owulacji i ewentualnym poczęciu dziecka (w okresie pomiędzy zapłodnieniem a zakończeniem procesu implantacji). Natomiast kobiety mieszkające w Stanach Zjednoczonych w ulotce identycznego produktu – Ella (produkowanego na licencji Laboratoire HRA Pharma) – znajdują informacje o jego możliwym wpływie na implantację embrionu w macicy: *ella is thought to work for emergency contraception primarily by stopping or delaying the release of an egg from the ovary. It is possible that ella may also work by preventing attachment «implantation» to the uterus* (US Food and Drug 2016). Analizując badania wykonane przez Vivian Brache można zauważyć, że podanie uliprystalu w jednorazowej dawce 30 mg przed wyrzutem hormonu luteinizującego (LH) opóźnia owulację o około 5 dni w 100% przypadków, a po wyrzucie, lecz przed osiągnięciem jego najwyższego stężenia (pik LH), obserwuje się opóźnienie owulacji o co najmniej 5 dni w 79%. Natomiast podanie tabletki w dniu piku LH (czyli 1-2 dni przed owulacją i w dniu owulacji) na ogół nie opóźnia owulacji, gdyż została ona opóźniona jedynie w 8% przypadków (Brache i in. 2013)<sup>12</sup>. Warto w tym miejscu zauważyć, że owulacja nie zostaje zahamowana, ale opóźniona o 5 dni tylko w 58,8% cykli. Pozostaje zatem 41,2 % cykli, w których owulacja nie została opóźniona, a zapłodnienie było możliwe (Brache i in. 2013). W tym miejscu rodzi się więc pytanie, jaki mechanizm działania wpływa na wysoką skuteczność (98%) tej tabletki w przypadku, gdy zostanie podana w dniu owulacji lub tuż przed nią? Zastanawiające jest również to, w jaki sposób działa ta tabletki w sytuacji, gdy zostanie podana 5 dni po stosunku, który mógł być

<sup>12</sup> Natomiast w przypadku zastosowaniu lewonorgestrelu uzyskano następujące wyniki: przed wyrzutem LH – 25%, po wyrzucie, lecz przed pikiem LH 14%, po piku LH 9%, a więc słabsze hamowanie owulacji.

płodny, czyli po zapłodnieniu. Uliprystal hamuje działanie progesteronu, który odgrywa kluczową rolę w procesie przygotowania endometrium do implantacji i w samym procesie implantacji embrionu. Należy w tym miejscu podkreślić, że powodzenie implantacji zarodka zależy od synchronizacji rozwoju embrionu oraz błony śluzowej macicy. Zablokowanie receptorów progesteronowych (wyłączenie progesteronu) z pewnością tę synchronizację zaburza, tym bardziej, że uliprystal silnie łączy się z białkami i pozostaje długo w organizmie kobiety (okres półtrwania wynosi 34 godz.). Zatem wysoka skuteczność tabletki „po” zawierającej uliprystal może być związana także z jej wczesnoaborcyjnym działaniem (zaburzenie procesu implantacji), szczególnie w sytuacji, gdy zostanie podana 1-2 dni przed owulacją lub później.

## **6. Podsumowanie**

Nie ulega wątpliwości, że działanie antykoncepcyjne (przeciw poczęciu) współczesnych hormonalnych preparatów antykoncepcyjnych wynika z działania hamującego owulację oraz wpływu na transport spermy, jakość i ruchliwość plemników. Inne mechanizmy takie jak wpływ na transport embrionu w jajowodach, wpływ na działanie ciała żółtego (produkcja progesteronu, działanie pośrednie na endometrium), wpływ na rozwój i funkcjonowanie endometrium, zmniejszenie produkcji progesteronu mogą przyczyniać się do zahamowania lub utrudnienia procesu implantacji zarodka, a więc do działania wczesnoaborcyjnego. Działanie takie będzie bardziej prawdopodobne w trakcie stosowania preparatów o małej dawce gestagenów oraz wkładek domacicznych, które nie hamują owulacji w pełni. Warto tu podkreślić, że przy preparatach dwuskładnikowych nie można tego działania również wykluczyć. W odniesieniu do tabletek „po” uwzględniając przegląd dostępnych badań należy stwierdzić, że nawet podanie tych tabletek przed owulacją nie gwarantuje, że działanie wpływające na zniszczenie zarodka ludzkiego nie wystąpi, a nawet jest ono bardziej prawdopodobne w przypadku tabletek za-

wierających lewonorgestrel niż się do tej pory uważało. Tabletki „po” z uliprystalem podane tuż przed owulacją, i później, z dużym prawdopodobieństwem mogą skutkować działaniem wczesnoaborcyjnym, jeśli doszło (lub dojdzie) do zapłodnienia.

## BIBLIOGRAFIA

Baerwald A. R., Pierson R. A., Ovarian Follicular Development During the Use of Oral Contraception: a Review, *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, Canada 2004, t. 26, s. 19–24.

Baerwald A. R., Walker R. A., Pierson R. A., Growth rates of Ovarian Follicles During Natural Menstrual Cycles, Oral Contraception Cycles, and Ovarian Stimulation Cycles, „Fertility and Sterility” 2009, Volume 91, s. 440-449.

Brache V., Cochon L., Deniaud M., Croxatto H.B., Ulipristal Acetate Prevents Ovulation More Effectively Than Levonorgestrel: Analysis of Pooled Data From Three Randomized Trials of Emergency Contraception Regimens, „Contraception”, 2013, Volume 88 s. 611-618.

Brown A., Long-Term Contraceptives, „Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology”, 2010, Volume 24, s. 617–631.

Bugge K., Richter K.S., Bromer J., Levy M., Pregnancy Rates Following in Vitro Fertilization are Reduced with a Thin Endometrium, But Are Unrelated to Endometrial Thickness Above 10 Millimeters, „Fertility and Sterility”, 2004, Volume 82, s. 199.

Burkman R.T., Dardano K.L., Bailey-Sarnell P.E., Antykoncepcja, w: *Ginekologia kliniczna*, t. 3, red. R. Dębski, Kraków 2009, s. 863–874.

CHMP Assessment Report for Ellaone: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001027/WC500023673.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001027/WC500023673.pdf) [dostęp: 26.09.2016].

Danysz A., *Kompedium farmakologii i farmakoterapii*, Wrocław 1995, s. 679-685.

Durand M., Koistinen R., Chirinos M., Rodriques JI., Zambrano E., Sepälä M., Larrea F., Hormonal Evaluation And Midcycle Detection of In-

trauterine Glycodelin in Women Treated with Levonorgestrel as in Emergency Contraception, „Contraception”, 2010, Volume 82, s. 526-533.

ECEC European Consortium for Emergency Contraception October 2014, w: <http://www.ec-ec.org/customcontent/uploads/2014/11/Access-to-EC-in-EU-countries.-ECECOct2014.pdf> [dostęp: 10.10.2016].

Grimes D. A., Commentary. Forgettable Contraception, „Contraception” 2009, Volume 80 s. 497-499.

Grow D. R., Iromloo K., Oral Contraceptives Maintain a Very Thin Endometrium Before Operative Hysteroscopy, „Fertility and Sterility” 2006, Volume 85, s. 204-207.

Guillebaud J., Antykoncepcja pytania i odpowiedzi, Kraków 2005.

Howard B., Trussell J., Grubb E., Lage MJ., Comparison of Pregnancy Rates in Users of Extended and Cyclic Combined Oral Contraceptive (COC) Regimens in the United States: a Brief Report, Contraception, 2014, Volume 85, s. 25-27.

Irala J., Lopez de Burgo C., Lopez de Fez C.M., Arredondo J., Mikolajczyk R.T., Stanford J.B., Women's Attitudes Towards Mechanisms of Action of Family Planning Methods: Survey in Primary Centres in Pamplona, Spain, „BMC Woman's Health”, 2007, Volume 7, s. 10.

Jarczewska D. Ł., Barcentewicz M., Czy doustne środki antykoncepcyjne działają po zapłodnieniu?, w: Szkodliwość doustnej antykoncepcji hormonalnej, D.Ł. Jarczewska (red.), Kraków 2015, s. 3-36.

Kahlenborn C., Peck R., Severs W.B., Mechanism of Action of Levonorgestrel Emergency Contraception, „The Linacre Quarterly”, 2015, Volume 82, s. 18-33.

Klipping C., Duijkers I., Trummer D., Marr J., Suppression of Ovarian Activity with a Drospirenone-Containing Oral Contraceptive in a 24/4 Regimen, Contraception, 2008, Volume 78, s.16-25.

Lopez de Burgo C., Lopez de Fez C. M., Spanish Women's Attitudes Towards Post-Fertilization Effects of Birth Control Methods, „European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology”, 2010, Volume 151, s. 56-61.

Milson I., Korver T., Ovulation Incidence with Oral Contraceptives: a Literature Review, „Journal of Family Planning and Reproductive Health Care” 2008, Volume 34, s. 237-246.

Noé G., Croxatto H. B., Salvatierra A. M., Rayes V., Villarroel C., Munoz C., Morales G., Retamaes A., Contraceptive Efficacy of Emergency Contraception with Levonorgestrel Given Before or After Ovulation, „Contraception” 2010, Volume 81, s. 414-420.

Noé G., Croxatto H. B., Salvatierra A. M., Rayes V., Villarroel C., Munoz C., Morales G., Retamaes A., Contraceptive Efficacy of Emergency Contraception with Levonorgestrel Given Before or After Ovulation, „Contraception”, 2011, Volume 84, s. 436-492.

Obara M., Słomko Z., Metody planowania rodziny, w: Z. Słomko (red.), Ginekologia, Warszawa 2008, t.2, s. 589-616.

Pawelczyk L., Banaszewska B., Regulacja urodzeń, w: G. H. Bręborowicz (red.), Położnictwo i Ginekologia, Warszawa 2005, s. 951-960.

Peck R., Vélez J.R., The Postovulatory Mechanism of Action of Plan B. A Review of the Scientific Literature, „The National Catholic Bioethics Quarterly”, 2013, Volume 13, s. 677-716.

Petrie K. A., Torgal A. H., Westhoff C. L., Matched-Pairs Analysis of Ovarian Suppression During Oral vs. Vaginal Hormonal Contraceptive Use, „Contraception” 2011, Volume 84, s. e1-e4.

Pierson R. A., Archer D. F., Moreau M., Shangold G. A., Fisher A. C., Creasy G. W., Ortho Evra/Evra versus Oral Contraceptives: Follicular Development and Ovulation in Normal Cycles and After an Intentional Dosing Error, „Fertility and Sterility”, 2003, Volume 80, s. 34-42.

Prusak M., Wpływ środków antykoncepcyjnych na wczesny rozwój zarodka ludzkiego, w: B. Płonka-Syroka, A. Szlagowska (red.), Problem kontroli urodzeń i antykoncepcji. Krytyczno-porównawcza analiza dyskursów, seria wyd.: Studia Humanistyczne Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, t. 7, Wrocław 2013, s. 327-352.

Prusak M., Informacje o mechanizmach działania hormonalnych tabletek antykoncepcyjnych przedstawione w ulotkach dla pacjentek, w: Szkodliwość doustnej antykoncepcji hormonalnej, D.Ł. Jarczewska (red.), Kraków 2015, s. 37-43.



Rivera R., Yacobson I., Grimes D., The Mechanism of Action of Hormonal Contraceptives and Intrauterine Contraceptive Devices, „American Journal of Obstetrics and Gynecology”, 1999, Volume 181, s. 1263-1269.

The ESHRE, Capri Worksshop Group, Intrauterine Devices and Intrauterine Systems, „Human Reproductions Update” 2008, Volume 14, s. 197-208

Trussell J., Contraceptive Failure in the United States, „Contraception”, 2011, Volume 83, s. 397-404.

United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Population Division. World contraceptive use 2011, <http://www.un.org/esa/population/publications/contraceptive2011/contraceptive2011.htm> [dostęp: 20.09.2016].

US Food and Drug (FDA) ella labeling information: [https://www.access-data.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/022474s0001bl.pdf](https://www.access-data.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022474s0001bl.pdf) [dostęp: 26.09.2016].

Westhoff C. L., Torgal A. H., Mayeda E. R., Pike M. C., Stanczyk F. Z., Pharmacokinetics of a Combined Oral Contraceptive in Obese and Normal-Weight Women, „Contraception”, 2010, Volume 81, s. 474-480.

# życie i płodność

Rocznik 2016

Profilaktyka  
zaburzeń  
zdrowia prokreacyjnego:  
Wczesne  
niepowodzenia prokreacji  
– etiologia, prewencja  
i postępowanie  
w ujęciu  
interdyscyplinarnym



Szkoła  
Wyższa  
Przymierza  
Rodzin