

## **SCelta DEL CONTRACCETTIVO ORMONALE ORALE IN MEDICINA GENERALE**

**Marco Passamonti**

*Medico Generale - Varese*

Sono passati circa 40 anni da quando la pillola estro-progestinica (E-P) è disponibile (1959 in USA e 1961 in Gran Bretagna) e da allora almeno 200 milioni di donne in tutto il mondo hanno utilizzato questo metodo contraccettivo e centinaia di lavori scientifici sono stati pubblicati sull'argomento (1).

Se definiamo la Medicina Generale, secondo quanto proposto dal Royal Australian College of General Practitioners (2), come "... l'erogazione di un servizio medico primario continuo e completo, orientato al paziente nella sua interezza e rivolto agli individui, alle famiglie e alla comunità di cui essi fanno parte" comprendiamo che il Medico Generale (MG) rappresenta la figura sanitaria con la maggior potenzialità di svolgere il compito di "aiutare", suggerire, indirizzare la Paziente, meglio, la Coppia a scegliere il più appropriato metodo contraccettivo.

Sebbene il comportamento dei Medici Generali sul problema contraccettivo sia influenzato da molteplici fattori di natura sia sociale, formativa, culturale-religiosa, geografica e relazionale, sicuramente c'è la consapevolezza di offrire alla donna un interlocutore che non si limiti alla valutazione dell'aspetto puramente ormonale e fisio-patologico, ma ampli l'orizzonte all'aspetto olistico anche in considerazione delle profonde modifiche culturali e di costume verificatisi in questi anni nello specifico femminile.

Per compiere pienamente questo mandato il Medico Generale deve acquisire alcune conoscenze indispensabili quali: sapere l'efficacia dei vari mezzi anticoncezionali, sapere gli aspetti positivi e negativi intrinseci nel loro uso, l'entità della protezione contro le malattie a trasmissione sessuale e deve saper discutere e indicare i metodi alternativi, quando quello di scelta fosse controindicato.

Per rimarcare l'importanza di quest'argomento nella pratica del Medico Generale, basta ricordare le conclusioni di studi svolti in Italia dove "... in media l'intervallo di tempo tra inizio dell'attività sessuale e l'uso di un metodo contraccettivo è di circa un anno e in questa latenza si verifica circa la metà delle gravidanze indesiderate delle adolescenti" (3), ancora, da recenti dati ISTAT emerge che il tasso di interruzione volontaria della gravidanza per 1000 donne in età fertile (15-49 anni) nell'anno 1995 è stato di 9.3, era di 15.3 nel 1980. Uno studio, condotto tra il 1979 e 1991, su 1542 donne italiane sessualmente attive e desiderose di evitare una gravidanza (4), rivelò che il 30.3% faceva uso di contraccettivi orali, l'8.1% di dispositivi intrauterini (IUD), l'1.1% si era sottoposta a sterilizzazione, ma ben il 29.6% si avvaleva dei metodi naturali, principalmente il coito interrotto. L'Autore Belga,

afferitava che la mancanza di informazione sulle varie opzioni anticoncezionali rappresentava il principale problema. Questo dato potrebbe essere interpretato come una mancanza di adeguato intervento degli operatori sanitari del nostro Paese su questo fronte.

## **Efficacia contraccettiva**

L'efficacia contraccettiva viene valutata calcolando l'indice di Pearl (P.I.). Tale indice è uguale al numero delle gravidanze che potrebbero instaurarsi usando quel particolare metodo in 100 anni di fertilità di una donna. La Tabella 1 ne evidenzia i valori in differenti metodi contraccettivi (5).

## **La Contraccezione Ormonale Orale**

L'uso degli ormoni rappresenta il più popolare metodo contraccettivo, si stima che circa 65 milioni di donne nel mondo ne facciano attualmente uso (5).

I contraccettivi ormonali più ampiamente utilizzati in Italia e nel mondo sono l'associazione tra un estrogeno di sintesi e un progestinico. Ci sono, al riguardo, varie formulazioni come mostra la Tabella 2 (6).

È ben noto che gli attuali E-P sono assai differenti rispetto a quelli usati nel 1956 nel primo trial in Porto Rico, infatti da allora la dose degli estrogeni è stata ridotta dell'80% o più e quella del progestinico per più del 90% (7) migliorando la tollerabilità delle moderne associazioni che presentano scarsi effetti collaterali.

Mentre la componente estrogenica utilizzata è rappresentata dall'etinilestradiolo, interessanti sono state le modifiche della componente progestinica. Sebbene non sia ancora disponibile la molecola progestinica ottimale che dovrebbe possedere una neutralità sul piano metabolico, mantenere una elevata attività antigonadotropa e progestativa e non avere attività androgenica-anabolizzante, glicomineralcorticoide, le attuali formulazioni che derivano dal 19 nor-Testosterone, sono sempre più vicine all'obiettivo ottimale. Possiamo distinguere due famiglie di progestinici: la prima ha come riferimento il Noretisterone e la seconda ha il Levonorgestrel come capostipite e il Desogestrel e il Gestodene come derivati. Questi dati sembrerebbero poco utili per il Medico Generale, invece la loro conoscenza è importante nella scelta dell'associazione E-P appropriata. Il Noretisterone, infatti, presenta una buona azione progestinica e spiccata antigonadotropa, ma ha una modesta attività androgenica. Nessuna interazione, invece, con i recettori dei glico- e mineralcorticoidi (8,9). Le caratteristiche del Levonorgestrel sono quelle di una elevata potenza sia progestinica che antigonadotropa (8), ha più spiccati effetti antiestrogenici, ma è ampiamente presente l'attività androgenica. L'interazione con i

recettori per i glicocorticoidi è assente e trascurabile quella per i mineralcorticoidi (10). Il Desogestrel presenta una alta efficacia progestativa, assente azione antiestrogenica, potente effetto antigonadotropo, scarsissima affinità per i recettori degli androgeni (11) e assenza di effetti mineral e glicocorticoidi. Per finire il Gestodene è estremamente potente come progestinico e antigonadotropo, ha un lieve effetto antiestrogeno, insignificante è l'interazione con i recettori degli androgeni, trascurabile l'effetto glico e mineralcorticoidi (12). La Tabella 3 riassume questi importanti concetti (13).

## **Scelta della Formulazione Orale**

In commercio esiste una ampia varietà di formulazioni E-P consentendo al Medico Generale di prescrivere la pillola adatta ai bisogni e necessità della donna. Il UK National Association of Family Planning Doctors raccomanda: "... la pillola di scelta dovrebbe essere quella contenente il più basso dosaggio di E-P capace di garantire l'effetto contraccettivo, controllare il ciclo, essere ben tollerata e avere la minor interferenza sul metabolismo glucidico, lipidico e sull'emostasi" (14).

La scelta dell'E-P da prescrivere si dovrà diversificare a seconda della tipologia fisico-costituzionale della donna, dovrà tenere conto del suo stile di vita e dell'eventuale presenza di patologie. Una pillola indicata per un adolescente può non esserlo per una donna più anziana. Il Medico Generale deve acquisire una specifica formazione in merito.

Dopo aver discusso con la donna o con la coppia sul tipo di contraccezione più indicata, optato sulla ormonale orale, è necessario scegliere l'associazione più adatta al caso che, idealmente dovrebbe cadere su un prodotto che si accordi con il bisogno della donna. Nella pratica, si deve fare riferimento alle caratteristiche costituzionali della stessa. Si sono, semplificando la problematica, distinte le donne in "tipi costituzionali" partendo dal presupposto che la situazione ormonale si possa riconoscere sulla base di certi segni clinici. Si parla, allora, di: 1. Donne con eccesso di estrogeni endogeni. 2. Donne bilanciate dal punto di vista ormonale. 3. Donne con eccesso di progesterone (5). Al fine di bilanciare il relativo squilibrio ormonale endogeno costituzionale, le donne con eccesso di estrogeni dovrebbero assumere un preparato con alta attività progestinica e basso dosaggio estrogenico e viceversa per le donne con eccesso di progesterone endogeno.

In riferimento dell'aspetto costituzionale, in linea di massima, la donna a prevalenza estrogenica è di statura piccola o media, pelle secca, seno ben sviluppato, flusso mestruale abbondante e di lunga durata (>6 gg) con cicli corti (meno di 28 gg). Prone alla tensione premestruale e alla dismenorrea. Le donne a prevalenza progestinica sono spesso alte con pelle tendenzialmente grassa, seno piccolo, con cicli oligomenorroidici di poca durata, alcune particolarmente frigide, prone alla dispareunia (5).

## Scelta in Particolari Pazienti

### Adolescente

La pillola E-P può essere utilizzata in una adolescente a partire dal menarca.

È compito del Medico Generale attuare una attenta e non giudicante anamnesi sessuale per correggere comportamenti a rischio per malattie a trasmissione sessuale (includendo la infezione da HIV). Il Medico Generale dovrebbe dare, anche alle adolescenti in trattamento con E-P, informazioni circa il "sesso sicuro" e raccomandare l'uso di un condom nel caso, in particolare, di un nuovo partner (7).

Le adolescenti sembrano essere meno tolleranti alla riduzione del flusso indotto dalle pillole E-P recenti tanto da interrompere il trattamento quando questo occorre (15). Inutile dire che sono infondati gli aneddoti che la pillola potrebbe indurre un arresto della crescita somatica o essere responsabile di riduzione della fertilità.

Idealmente la formulazione monofasica si ritiene possa essere più appropriata rispetto alla trifasica, semplicemente per maggior facilità d'uso (7).

### La donna epilettica

L'eccitabilità neuronale è inibita dall'azione dei progestinici e incrementata dagli estrogeni (16). Studi controllati non hanno rilevato che l'uso di E-P peggiori il controllo degli episodi epilettici (17).

È fondamentale ricordare che, con la sola eccezione del Sodio Valproato e Clonazepam, tutti i farmaci anti-epilettici inducono, a livello epatico, un aumento della clearance dell'estradiolo con conseguente riduzione dei suoi livelli circolanti. È bene, allora, utilizzare un contraccettivo contenente alte dosi di estrogeni (Estradiolo 50 mcg). Ma, alcune donne, potrebbero malgrado questo, avere uno scarso controllo del ciclo suggerendo l'uso di un metodo anti-concezionale alternativo (7).

### La donna con acne e/o ipertricosi

Nella donna affetta da sindrome iperandrogenica, caratterizzata da acne, seborrea e ipertricosi (eccessiva crescita di peli in parti del corpo nelle quali la loro presenza è fisiologica), le formulazioni E-

P contenenti desogestrel o ciproterone sono di scelta. Già l'etinilestradiolo incrementa la sintesi epatica del Sex Hormone Binding Globuline riducendo il testosterone-free metabolicamente attivo.

Circa il desogestrel studi clinici (18) hanno evidenziato l'efficacia sui segni cutanei di iperandrogenismo che si esprime tra il sesto e dodicesimo ciclo di terapia.

Il ciproterone acetato (CPA) è dotato di azione competitiva nei confronti del diidrotestosterone (DHT) a livello dei recettori degli organi periferici, soprattutto del follicolo pilifero. Presenta, inoltre una potente azione progestinica capace di inibire il release dell'LH ipofisario (19).

Si può somministrare secondo l'associazione classica con 2 mg di CPA+ 0.035 mg di Etinilestradiolo (Diane), oppure secondo la tecnica sequenziale inversa di Hammerstein con 100 o 50 mg/die di CPA dal 5° al 14° gg e 0.05 mg di E2 dal 5° al 25 gg (20).

Circa l'efficacia terapeutica è bene ricordare che gli effetti sull'acne e la seborrea sono manifesti a partire dal terzo ciclo. Durante il trattamento è bene controllare la funzionalità epatica e la glicemia.

Donna di età superiore ai 35 anni

È ovvio che in questo periodo della vita, soprattutto in età >40 a. il problema di una ottimale protezione anticoncezionale è ancora più importante.

Uno studio del RCGP ha mostrato che non c'è alcun aumento del rischio di infarto miocardico acuto nelle donne in trattamento con contraccettivi orali se non fumatrici (21).

Il quesito spesso posto ai Medici Generali è sulla durata del trattamento. I dati unanimi della letteratura rispondono e rassicurano circa la possibilità di utilizzare la pillola fino alla menopausa, ottenendo, tra l'altro, effetti benefici sull'irregolarità mestruali e la dismenorrea frequenti dopo i 40 a. (7). Altro beneficio rilevante è la protezione (50%) contro il cancro dell'ovaio e dell'endometrio che continua a esprimersi per 10-15 a. dopo lo stop del trattamento stesso (7).

Il problema pratico, spesso difficile da determinare è quando smettere l'uso della pillola in età perimenopausale. Molti Medici Generali, particolarmente in UK, ne fanno sospendere l'uso all'età di 50 a. e, dopo qualche settimana, si invita a controllare i livelli di FSH. Se alti, la donna è in menopausa e potrebbe intraprendere un trattamento sostitutivo. Se fossero entro i limiti della normalità la pillola dovrebbe essere continuata per un altro anno e la procedura ripetuta una volta trascorso (7).

## Donne che non tollerano la pillola estro-progestinica

Una buona alternativa in queste donne è l'uso della minipillola (Tabella 2) (P.I. tra 2.3 e 4.8).

Le poche controindicazioni al suo uso sono la sindrome da malassorbimento, le perdite ematiche vaginali ancora non chiarite da un punto di vista diagnostico, una gravidanza ectopica pregressa (poiché se si instaurasse una gravidanza durante l'uso della minipillola sarebbe più alto il rischio di gravidanza tubarica) e le severe patologie epatiche (7).

Come noto, la minipillola va assunta quotidianamente dal primo giorno del ciclo e la si continua, ininterrottamente, per tutto il tempo in cui è richiesta la contraccezione. Durante il primo mese l'efficacia anticoncezionale non è assicurata. Gli effetti collaterali sono minimi, i più frequenti sono: nausea, aumento di peso, astenia, diminuzione della libido, depressione, cicli lunghi o corti, spotting e, in una percentuale trascurabile, amenorrea.

Non c'è alcuna interferenza sulla coagulazione né sul metabolismo glucidico, lipidico e funzione epatica.

## Up-to-date dei rischi cardiovascolari della contraccezione ormonale orale

È stata pubblicata una grossa mole di studi circa le controindicazioni alla contraccezione ormonale orale. Le conclusioni ottenute sono attualmente oggetto di revisione in relazione alla riduzione dei dosaggi attuali e all'impiego dei nuovi progestinici di sintesi che, almeno teoricamente dovrebbero apportare ulteriori benefici e ridurre ancora i rischi.

La Tabella 4 mostra le controindicazioni assolute e relative che, prudentemente devono essere tenute presenti (7).

I dati emersi dai primi studi epidemiologici evidenziarono un aumento del rischio di malattie cardiovascolari (22-24) quali: la malattia tromboembolica, l'infarto miocardico acuto (IMA) e lo stroke, sia emorragico che trombotico.

I dati recenti della letteratura sottolineano quanto segue: "Il rischio assoluto di malattia tromboembolica è piccolo: da 10 a 30 casi ogni 100000 donne/anno in trattamento con E-P contro i 4 casi/100000/anno in donne non gravide che non facevano uso della pillola" (25). Ancora: "... L'effetto sul rischio della malattia tromboembolica, dello stroke e dell'IMA differisce tra donna e donna in trattamento E-P ed è fortemente influenzato dal fattore di rischio fumo di sigaretta e dalla presenza di altri fattori di rischio cardiovascolari quali ipertensione arteriosa e diabete mellito. L'incidenza di queste malattie vascolari

aumenta con l'età della donna e ci sono differenze di rischio relativo tra le diverse preparazioni di associazione E-P" (26). "... Le Mortality rates per malattie cardiovascolari sono molto basse nelle donne in età riproduttiva. La mortalità per IMA sale da 0.4/100000 donne/anno all'età di 15-24 a. a 2-7/100000 donne/anno all'età di 35-44 a." (26). "Il rischio malattia tromboembolica rappresenta l'evento più importante sul totale dei casi di eventi avversi di natura cardiovascolare attribuibili all'uso della pillola E-P." (26). "... l'uso di associazioni contenenti Desogestrel o Gestodene comparati a quelle con Levonorgestrel indurrebbe una non significativa differenza sulla mortalità per IMA nelle donne giovani (20-39 a.), ma sarebbe responsabile di una netta riduzione degli eventi nelle donne di età 40-44 a. particolarmente se fumatrici." (26).

Circa il rischio di stroke, le recenti conclusioni della letteratura affermano che l'uso delle nuove associazioni a basso dosaggio ormonale non sono correlate a un incremento del rischio nelle donne giovani (27,28), mentre nota era la correlazione tra le "vecchie" associazioni E-P a più alti dosaggi di estrogeni. Gli Autori (27) sottolineano che le donne con storia di cefalea emicranica, fumatrici o ipertese presentano un incremento del rischio di stroke se utilizzano contraccettivi orali.

Circa gli effetti tra associazioni E-P e diabete mellito tipo 2, ben documentato fattore di rischio cardiovascolare (29) le conclusioni sono: "L'uso prolungato degli E-P a basso dosaggio ormonale non aumenta il rischio di diabete mellito tipo 2 se comparato alle donne che non fanno uso di metodi contraccettivi ormonali". L'altro dato importante e recente è che le stesse associazioni E-P non aumentano il rischio di diabete nelle donne che hanno avuto un recente Diabete Mellito gestazionale (29). Mentre i nuovi progestinici hanno scarso o nullo effetto sul metabolismo glucidico, quelli di vecchia generazione riducono la tolleranza glucidica con entità differente a seconda della dose e del tipo (30). Comunque, la maggior parte delle donne la cui tolleranza peggiora durante l'uso della pillola, hanno un ritorno alla condizione di base dopo circa 6 mesi. La pillola potrebbe indurre un aumento del fabbisogno insulinico nella donna insulino-trattata (30).

Circa il metabolismo lipidico si può affermare che gli E-P non inducono alcuna modifica della colesterolemia totale, mentre possono essere responsabili di un aumento dei trigliceridi e, per le associazioni con progestinici della nuova generazione, aumento del colesterolo HDL (30). L'estadiolo sembra possedere un'azione protettiva anti-aterosclerotica.

La pillola è responsabile di un aumento della produzione del Fattore X, del Fattore II, del plasminogeno, di una diminuzione dell'Antitrombina III e di un aumento dell'aggregazione piastrinica attraverso la riduzione della produzione di prostaciclina, fatti questi, nella pratica, probabilmente importanti solo nella donna fumatrice (30).

Circa gli effetti sulla pressione arteriosa, le associazioni E-P causano ipertensione nel 4-5% delle normotese e incrementano la pressione in circa il 9-16% delle ipertese. L'effetto è dovuto a entrambi gli ormoni. I progestinici di nuova generazione essendo privi di effetti mineralcorticoidi interferiscono molto meno sulla pressione arteriosa e sono da preferire. L'effetto sui valori pressori della pillola E-P è,

comunque reversibile (30). È utile monitorare la pressione arteriosa nei primi tre mesi di trattamento.

Possiamo, quindi affermare, sulla base dei recenti dati della letteratura che gli effetti metabolici, per le attuali formulazioni contenenti i progestinici di nuova generazione (gestodene, desogestrel), sul metabolismo glucidico, lipidico e sull'assetto emocoagulativo sono molto limitati anche stanti le dosi di etinilestradiolo impiegate (7,30).

## **Pillola estro-progestinica e rischio di carcinoma mammario**

La neoplasia della mammella è una delle più comuni fatali patologie nel sesso femminile e l'effetto della pillola sulla sua incidenza rappresenta una importante problematica tutt'oggi in fase di approfondimento anche in relazione alla evoluzione dei dosaggi e del tipo componenti la pillola (31).

Ci sono molti studi caso-controllo che evidenziano, per la donna in età compresa tra i 25 e i 39 anni, che l'uso della pillola non comporta alcun rischio cancerogeno (32). La recente meta-analisi del Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (31) conclude: "... c'è un piccolo incremento nel rischio di tumore mammario nelle donne in trattamento con pillola E-P rispetto a quelle che non hanno utilizzato l'associazione, ma lo staging della neoplasia nelle donne in trattamento E-P è molto più favorevole rispetto alle neoplasie diagnosticate nelle donne che non avevano fatto uso della pillola, suggerendo un significativo "bias di screening" nelle donne in trattamento E-P." Non sono ancora disponibili dati circa l'effetto sull'incidenza della neoplasia della pillola di nuova generazione a basso dosaggio ormonale.

## **Tollerabilità delle associazioni a basso dosaggio ormonale**

Durante il trattamento E-P con pillola di nuova generazione alcune donne sperimentano una diminuzione della quantità del flusso nei primi due cicli. Occorre avvisarle e invitare loro a continuare il trattamento. Nella stragrande maggioranza dei casi la "quantità" del flusso mestruale si normalizza a partire dal 3° ciclo, altrimenti occorre cambiare la pillola utilizzando un differente progestinico. Se, dopo 3 mesi, il problema persistesse, è necessario aumentare la quantità dell'estrogeno. Occorre però sapere, che la causa maggiore di questo problema è l'irregolarità dell'assunzione (7).

Sebbene la formulazione E-P trifasica è quella con la più bassa dose di progestinico/ciclo, non è

necessariamente la scelta più appropriata per tutte le donne. Alcune, infatti, sviluppano una dismenorrea a causa di una maggiore proliferazione endometriale rispetto alle formulazioni monofasiche (7).

La comparsa di spotting non deve essere motivo di interruzione della pillola; se la perdita è imponente è conveniente raddoppiare la dose; tuttavia, se persiste nei cicli successivi è consigliabile cambiarne il tipo (7).

La mastodinia è un non frequente risentimento lamentato dalla donna in trattamento E-P, se c'è ritenzione idrica è dovuta a eccesso di estrogeni e sarà necessario utilizzare una pillola a più basso dosaggio estrogenico, se è senza ritenzione la causa è un eccesso di progestinici (7) e una formulazione recente è indicata.

La cefalea che compare durante la terapia è secondaria all'eccesso di estrogeni. Se è presente nell'intervallo della terapia è dovuta ad eccesso di progestinici.

### **Istruzioni in caso di dimenticanza dell'assunzione della pillola**

La Tabella 5 sintetizza le istruzioni che il Medico Generale deve dare alla paziente che segnala, spesso con una grossa componente di ansia e preoccupazione, la dimenticanza della regolare assunzione della pillola. In Tabella si mostrano le indicazioni più appropriate anche in caso di vomito, diarrea o assunzione di antibiotici (7).

### **Contracezione ormonale postcoitale Pillola del giorno dopo**

Questo "Metodo contraccettivo di emergenza", noto come Yuzpe method (33) o intercezione ormonale deve essere ben conosciuto dal Medico Generale. Non è raro che sia un adolescente a rivolgersi per paura di una gravidanza dopo un rapporto non protetto in un periodo presunto fertile. Dai dati della letteratura, almeno il 95% delle gravidanze sono prevenute se si utilizza correttamente questa metodica (Tabella 6). L'effetto collaterale frequentemente lamentato (60% dei casi) durante l'intercezione, è la nausea. Indicato quindi, prescrivere un antiemetico, anche per non compromettere l'assorbimento del farmaco. Il ciclo successivo può comparire precocemente nel 20% dei casi, al momento atteso nel 50%, può ritardare fino a 3-4 settimane nel 30% dei casi (34).

## **Vantaggi non contraccettivi della pillola estro-progestinica**

La Tabella 7 mostra i vantaggi non-contraccettivi fino a oggi documentati legati all'uso della pillola estro-progestinica.

## **Follow-up della donna in trattamento**

Il follow-up della donna in trattamento E-P è un compito fondamentale per il Medico Generale. La sorveglianza va impostata a seconda dell'esistenza o meno di controindicazioni relative (Tabella 4). Nella donna senza alcuna controindicazione relativa, il primo controllo lo si deve effettuare dopo tre mesi dall'inizio del trattamento e deve tenere conto di: Anamnesi, Pressione arteriosa, Peso corporeo, Esame fisico generale, Esame del seno e Visita ginecologica, Glicemia a digiuno, Colesterolo totale, HDL-colesterolo, Trigliceridi, Transaminasi, Antitrombina III, PT e PTT, Es. completo delle urine (5). Per le donne senza controindicazioni gli accertamenti andrebbero ripetuti annualmente.

Nelle donne con controindicazioni relative i controlli devono essere effettuati ogni 6 mesi e deve essere sempre inclusa l'esecuzione di test di indagine specifici per ogni singola controindicazione relativa presente (5).

La comparsa di una delle seguenti condizioni, impongono l'interruzione della contraccezione ormonale: controindicazione assoluta (Tabella 4), parestesie periferiche, aumento dell'emicrania e della cefalea, dolore in sede toracica, dolore in ipocondrio destro (5).

## **Conclusioni**

Le recenti modifiche dei costituenti e del dosaggio della pillola E-P richiede una revisione e un atto formativo da parte del Medico Generale per essere in grado di suggerire alla donna la più appropriata associazione E-P e per rassicurarla e rassicurarsi circa i rischi che il trattamento presenta.

Sfortunatamente, oggigiorno, le donne hanno ancora un timore esagerato dei rischi dell'uso della pillola, per questo è importante che il Medico Generale la informi circa i benefici. Tale è l'obiettivo di questa review che ha cercato, anche, di selezionare i dati più utili per il Medico Generale.

## **Bibliografia**

### 1. Drife JO

Introduction. In: "The Benefits and Risks of Oral Contraceptives Today". James Owen Drife The Parthenon Publishing Group 1996 pp 5

### 2. Murtagh G

Natura e Contenuto della Medicina Generale. In: "Professione: Medico di Medicina Generale". John Murtagh McGraw-Hill Editore 1995. Ed. Italiana a cura di Aldo Pagni e Claudio Cricelli. pp 3-7

### 3. Benagiano G

Altri metodi di contraccezione nell'adolescente. In: "Adolescenti e contraccezione" A. Morini, G. Benagiano (Eds). Symposio Roma 1990. p 145

### 4. Oddens BJ

Contraceptive use and attitudes in Italy 1993.

Hum Reprod 1996; 11:533

### 5. La contraccezione ormonale. In: M. Maneschi, A. Martorana

Ginecologia Endocrinologica. Clinica e Terapia. CIC Edizioni Internazionali 1986 pp 247-291

### 6. Klitsch M

The new pills: waiting the next generation of oral contraceptives

Fam Plann Perspect 1992; 24:227

### 7. Weisberg E

Prescribing Oral Contraceptives.

Drugs 1995; 49:224

8. Runnebaum B, Rabe T

New progestogens in oral contraceptives.

Am J Obstet Gynecol 1987; 157:1059

9. Phillips A, Hahn DW, Klimek S, McGuire JL

A comparison of the potencies and activities of progestogens used in contraceptives.

Contraception 1987;36:181

10. Rebar RW, Zeserson K

Characteristics of the new progestogens in combination oral contraceptives.

Contraception 1991; 44:1

11. Phillips A, Demarest K, Hahn DW, Wong F, McGuire JL

Progestational and androgenic receptor binding affinities and in vivo activities of norgestimate and other progestins.

Contraception 1990; 41:399

12. Pollow K, Juchem M, Grill HJ

Gestodene: a novel synthetic progestin-characterization of binding to receptor and serum proteins.

Contraception 1989; 40:325

13. Goldzieher JW

Pharmacology of contraceptive steroids. In: "Contraception". D.Shoupe, P.P.Haseltin (Eds.) Springer Verlag New York 1993

14. Clinical and Scientific Advisory Committee Interim.

Guidelines for doctors following the pill scare.

Br J Fam Plann 1984; 9:120-2

15. Davids AJ

The role of hormonal contraception in adolescents.

Am J Obs Gynecol 1994; 170:1581

16. Backstrom T

Neuroendocrinology of premenstrual syndrome.

Clin Obst Gyn 1992; 35:612

17. Mattson RH, Rebar RW

Contraceptive methods for women with neurologic disorders.

Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 2027

18. Yabur JA, Alvarado M, Brito V

Clinical evaluation of a new combined oral contraceptive desogestel-ethinylestradiol.

Adv Contracept 1989; 5:57

19. Miller JA, Jacobs HS

Treatment of hirsutism and acne with cyproterone acetate.

Clin Endocrinol Metab 1986; 15:373

20. Hammerstein J, Meckies J, Leo-Rossberg I, Moltz L, Zielske F

Use of cyproterone acetate in the treatment of acne, hirsutism and virilism.

J Steroid Biochem 1975; 6:827

21. Croft P, Hannaford PC

Risk factor for acute myocardial infarction in women: evidence from the Royal College of General

Practitioners oral contraceptive study.

BMJ 1989; 298:165

22. Radford D, Oliver MF

Oral contraceptives and myocardial infarction.

BMJ 1973; 2:428

23. Mann JI, Inman WH

Oral contraceptives and death from myocardial infarction.

BMJ 1975; 2:245

24. Vessey MP, McPherson K, Johnson B

Mortality among women participating in The Oxford Family Planning Association contraceptive study.

Lancet 1977; I: 731

25. Realini JP, Encarnacion CE, Chintapalli KN, Rees CR

Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: A Case-Control Study Designed to Minimize Detection Bias.

J Am Board Fam Pract 1997; 10: 315

26. Farley TM, Collins J, Schlesselman JJ

Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease.

An international perspective

Contraception 1998; 57:211

27. Schwartz SM, Petitti DB, Siscovick DS, Longstreth WT, Sidney S, Raghunathan TE, Quesenberry CP, Kelaghan J

## Stroke and Use of Low-Dose Oral Contraceptives in Young Women. A Pooled Analysis of Two US Studies

Stroke 1998; 29: 2277

28. Petitti DB, Sidney S, Bernstein A, Wolf S, Quesenberry C, Ziel HK

Stroke in users of low-dose oral contraceptives

N Engl J Med 1996; 335:8

29. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM,

Goldstein LB, et al.

American Heart Association Prevention Conference. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors.

Stroke 1997; 28:1507

30. Baird DT, Glasier AF

Hormonal Contraception

N Engl J Med 1993; 328: 1543-49

31. Plu-Bureau G, L<sup>^</sup>e MG

Oral contraception and the risk of breast cancer

Contracept Fertil Sex 1997; 25:301

32. Schlesselman JJ

Oral contraceptives and breast cancer.

Am J Obstet Gynecol 1990; 163:1379

33 Yuzpe AA, Lance WJ

Ethinylestradiol and D-1 norgestrel as a post-coital contraceptive.

Fertil Steril 1977; 28:932

34. Roland S, Guillebaud J, Bounds W et al.

Side effects of danazol compared with an ethinyl oestradiol/norgestrel combination when used for post coital contraception.

Contraception 1983; 27:29

Tabella 1

### **Calcolo dell indice di Pearl**

Numero gravidanze x 1200

P.I. = \_\_\_\_\_

Numero totale di mesi di esposizione

P.I. di alcuni contraccettivi ormonali

Pillola classica 0.15 - 0.5

Pillola sequenziale 2.5

Minipillola 2.3 - 4.8

Progesterone deposito 0.5 - 1.5

I.U.D. al Progesterone 1.0 - 4.8

Tabella 2

## **Contracezione Ormonale**

Formulazione Orale: ampia variabilità di formulazioni con differenti dose di Estrogeni di sintesi (somiglianza chimica con il 17 Beta-Estradiolo) combinati con uno dei molteplici C-19 steroidi con attività progestinica.

Ci sono anche differenti regimi:

1. Formulazione Monofasica dove ogni compressa contiene una costante dose di estrogeni e progestinici per tutto il ciclo
2. Formulazione Bifasica dove la dose dell' estrogeno è costante, mentre quella del progestinico aumenta nella seconda metà del ciclo
3. Formulazione Trifasica dove la dose di estrogeno aumenta nella metà del ciclo al fine di ridurre l' entità della pseudomestruazione, mentre la dose del progestinico è bassa inizialmente e aumenta durante il ciclo
4. Formulazione Sequenziale dove l' estrogeno è a dosaggio crescente e associato con progestinico nelle ultime 7 pillole. Formulazione sempre meno usata
5. Formulazione a base di solo progestinico con somministrazione continua a basse dose (Minipillola)
6. Contracezione ormonale postcoitale (Pillola del giorno dopo). Dosaggi elevati di E/P o di soli E o di soli P dati per un breve periodo

Formulazioni Deposito iniettabili di soli progestinici a somministrazione trimestrale. Poco utilizzate

1. Contraccettivi iniettabili (long-acting)
2. Impianti steroidei sottocutanei (Norplant)

Anelli vaginali dismimentanti steroidi. Relativamente poco utilizzate in Italia.

Tabella 3

## **Confronto degli effetti biologici dei progestinici di sintesi rispetto al progesterone naturale**

Progestinici Effetti

progestativo antigonadotropo androgeno estrogenico antiestrogenico glicocorticoide mineralcorticoide

Progesterone + - - - + + +

Noretisterone + + + + + - -

Levonorgestrel + + + - + - -

Desogestel + + - - - - -

Gestodene + + - - + - +

Legenda: + = Presente; - = Assente

Tabella 4

### **Controindicazioni**

Sono attualmente oggetto di revisione critica, in relazione alla riduzione dei dosaggi e all'impiego dei nuovi progestinici di sintesi.

Prudentemente devono essere mantenute come controindicazioni assolute

Patologie epatiche gravi

Anamnesi patologica positiva per tromboembolismo

Patologie tromboemboliche famigliari

Gravi disturbi dell'apparato cardiocircolatorio

Controindicazioni relative

Pregresso carcinoma della mammella

Pregressa neoplasia del tratto genitale

Dislipidemia

Diabete mellito

Emicrania (controindicazione assoluta in caso di peggioramento del quadro sintomatologico)

Patologie autoimmuni

Tabella 5

### **Indicazioni in caso di dimenticanza di assunzione della pillola o in caso di vomito, diarrea o concomitante uso di antibiotici**

Se la pillola è stata dimenticata per un periodo < 12 ore, si prenda la pillola dimenticata prima possibile e si continui l'assunzione della pillola fino al termine del ciclo

Se la pillola è stata dimenticata per un periodo > 12 ore, si prenda la pillola dimenticata prima possibile, anche se ciò significasse l'assunzione nello stesso giorno di 2 pillole. Continuare regolarmente l'assunzione fino al termine del ciclo. La sicurezza contraccettiva è minore, quindi, è necessario abbinare un altro metodo contraccettivo (preservativo + crema spermicida) per almeno 7 gg. Se questi 7 gg vanno oltre l'ultima pillola della confezione, si salta l'intervallo libero e si passa direttamente alla prima pillola della nuova confezione

In caso di vomito o di forte diarrea entro 4 ore dall'assunzione della pillola, potendo questa non essere stata assorbita, è consigliabile assumerne immediatamente un'altra

Gli antibiotici sono stati implicati nell'indurre una riduzione della concentrazione ematica degli steroidi contraccettivi a causa dei loro effetti a livello enterico. In generale la donna che utilizza antibiotici con E/P dovrebbe seguire le istruzioni come per la pillola dimenticata.

Tabella 6

### **Schema dell'intercezione ormonale**

Due pillole contenenti 50 mcg di E2 + 250 mcg di levonorgestel (Evanor D, Novogyn 21) entro le 72 ore dal rapporto sessuale non protetto

Occorre ripetere il trattamento dopo 12 ore

Programmare un test di gravidanza se il sanguinamento non comincia entro 21 gg

## Tabella 7

### **Vantaggi non contraccettivi della pillola estro-progestinica**

riduzione o assenza virtuale (per soppressione dell'ovulazione) di:

- 1) cisti ovariche funzionali (follicolari e luteiniche)
- 2) tensione premestruale
- 3) dismenorrea e dolori pelvici nel periodo ovulatorio
- 4) rischio di cancro ovarico

riduzione di incidenza di gravidanze extrauterine

riduzione del sangue mestruale con conseguente minore rischio di anemia sideropenica

minore incidenza di menorragie, perdite intramestruali e di irregolarità delle mestruazioni

protezione dall'artrite reumatoide, dalle malattie infettive pelviche (PID) e dalla salpingite

riduzione del 50% dell'incidenza del cancro endometriale

riduzione del 50% della comparsa di mastodinia, di noduli benigni della mammella e di mastopatia fibrocistica.

### **Attività editoriale della SIMG**

## **"La gestione del paziente diabetico in Medicina Generale"**

Recentemente è uscito per i caratteri della casa editrice "Mediserve" il libro dal titolo La gestione del paziente diabetico in Medicina Generale.

Questo libro è stato scritto da Mattia Cioffi Medico Generale di Terni, Gerardo Medea Medico Generale di Brescia, Maurizio Gentile Medico Generale di Terni (medici della SIMG), in collaborazione con Antonino Cimino e Umberto Valentini diabetologi dell'ospedale di Brescia.

La presentazione del libro è curata dai presidenti della SIMG (Società Italiana di Medicina Generale), dell'AMD (Associazione Medici Diabetologi) e della SID (Società Italiana di Diabetologia).

Dall'introduzione degli autori riportiamo: "Negli ultimi anni l'assistenza al paziente diabetico sta subendo profonde trasformazioni.

Fino ad oggi la formazione universitaria e gran parte del tirocinio post-laurea, hanno insegnato ai Medici come affrontare e risolvere soprattutto i problemi del paziente che presenta una malattia acuta.

Il paziente diabetico dovrà, invece, convivere con la sua infermità per tutta la vita.

Gestire un paziente affetto da una malattia cronica implica modificazioni profonde nella pratica medica. È necessario rendere il malato consapevole e partecipe del processo di cura, affinché egli sia motivato a seguire le terapie e i consigli comportamentali. Non si potrà, perciò, prescindere da un'opera continua di educazione sanitaria del paziente. Il Medico dovrà acquisire una nuova professionalità ed evolute tecniche terapeutiche (la pedagogia, il management, la psicologia), considerando la dimensione biopsicosociale del paziente.

Appare indispensabile, allora, sperimentare innovativi modelli di cura, che non possono prescindere da un'integrazione delle strutture diabetologiche con tutte le componenti sanitarie che concorrono alla gestione dei pazienti diabetici e in particolare con il Medico Generale (MMG), figura indispensabile nell'assistenza al paziente affetto da una patologia cronica. Solo una "gestione integrata" del malato permette, infatti, di razionalizzare le risorse disponibili, ottimizzare i percorsi di cura e creare un clima di fiducia e sicurezza nel paziente. Il Centro Diabetologico potrà così garantire a tutti i pazienti diabetici le prestazioni tipiche di una struttura specialistica, mentre il Medico Generale recupererà in professionalità e in patrimonio culturale".

Il libro affronta il problema diabetico in tutti i suoi aspetti più classici: epidemiologia, classificazione e diagnosi secondo le più moderne acquisizioni. Tratta in modo completo la terapia, le complicanze e la loro prevenzione. Particolare attenzione viene data alla gestione integrata e quindi al disease management. Non viene trascurata la dieta e l'educazione del paziente e infine è esposta la legislazione in campo diabetologico.

Tutti gli argomenti sono comunque trattati nella visione della Medicina Generale per il Medico Generale.

Lo stesso management del paziente diabetico parte dal Medico Generale. L'integrazione delle varie figure professionali coinvolte nella gestione del diabete viene chiaramente esposto con la precisa definizione di ruoli, compiti e attività.

La Società Italiana di Medicina Generale (S.I.M.G.) ha avvertito in largo anticipo l'esigenza di tali mutamenti, intrecciando intensi rapporti di collaborazione con le più importanti Società Diabetologiche (AMD e SID), insieme con le quali ha tentato di definire il ruolo che ciascun attore deve interpretare nell'assistenza al malato diabetico. Solo così è possibile superare alcune "storiche contrapposizioni" e la logica delle cure "a compartimenti stagni", causa di disservizi, sprechi e malcontento sia tra gli operatori sanitari sia tra i pazienti.

Concludiamo questa recensione concordando con quanto affermano gli autori: "Da tali premesse nasce questo testo, improntato (com'è nella trazione della SIMG) al "saper fare", capace di offrire semplici ed efficaci risposte ai più comuni problemi, che la gestione del paziente diabetico pone al Medico Generale. Un libro di rapida consultazione, che (senza presunzione) crediamo possa soggiornare permanentemente sulla "scrivania" di ogni Medico Generale, affiancandolo ed assistendolo nel suo difficile lavoro quotidiano. Per tali ragioni abbiamo volutamente trascurato alcuni argomenti (come la fisiopatologia), per esaltarne altri (più pragmatici ed innovativi), quali l'educazione sanitaria ed alimentare ed il management della malattia diabetica.

Un libro che contribuisca a disegnare un modello universale e flessibile di gestione del paziente cronico e a fondare un serio ed autorevole patrimonio culturale della Medicina Generale, nel quale si riconoscano ed operino tutti i Medici di Famiglia italiani".

**Mattia Cioffi, Gerardo Medea**

**Collaborazione di**

**Antonino Cimino, Maurizio Gentile,**

**Umberto Valentini**



