

Fisiologia del ciclo mestruale e pillola anticoncezionale



La pillola anticoncezionale

□ La prima pillola anticoncezionale fu messa a punto dal medico americano Gregory Pincus nel 1956

□ Envoid, il primo anticoncezionale orale, ha ottenuto un certificato medico dalla Food & Drug Administration (FDA) Americana nel 1960



□ Primo paese a commercializzarla fu l'America nei primi anni '60

□ In Italia ammessa a partire dal 1972

□ Forte impatto sociale, economico, scientifico ed etico

□ Numerosi studi su nuovi metodi contraccettivi e su eventuali patologie associate all'assunzione.



La pillola anticoncezionale



Miscela sintetica di estrogeni e progestinici gli ormoni che controllano la funzione femminile

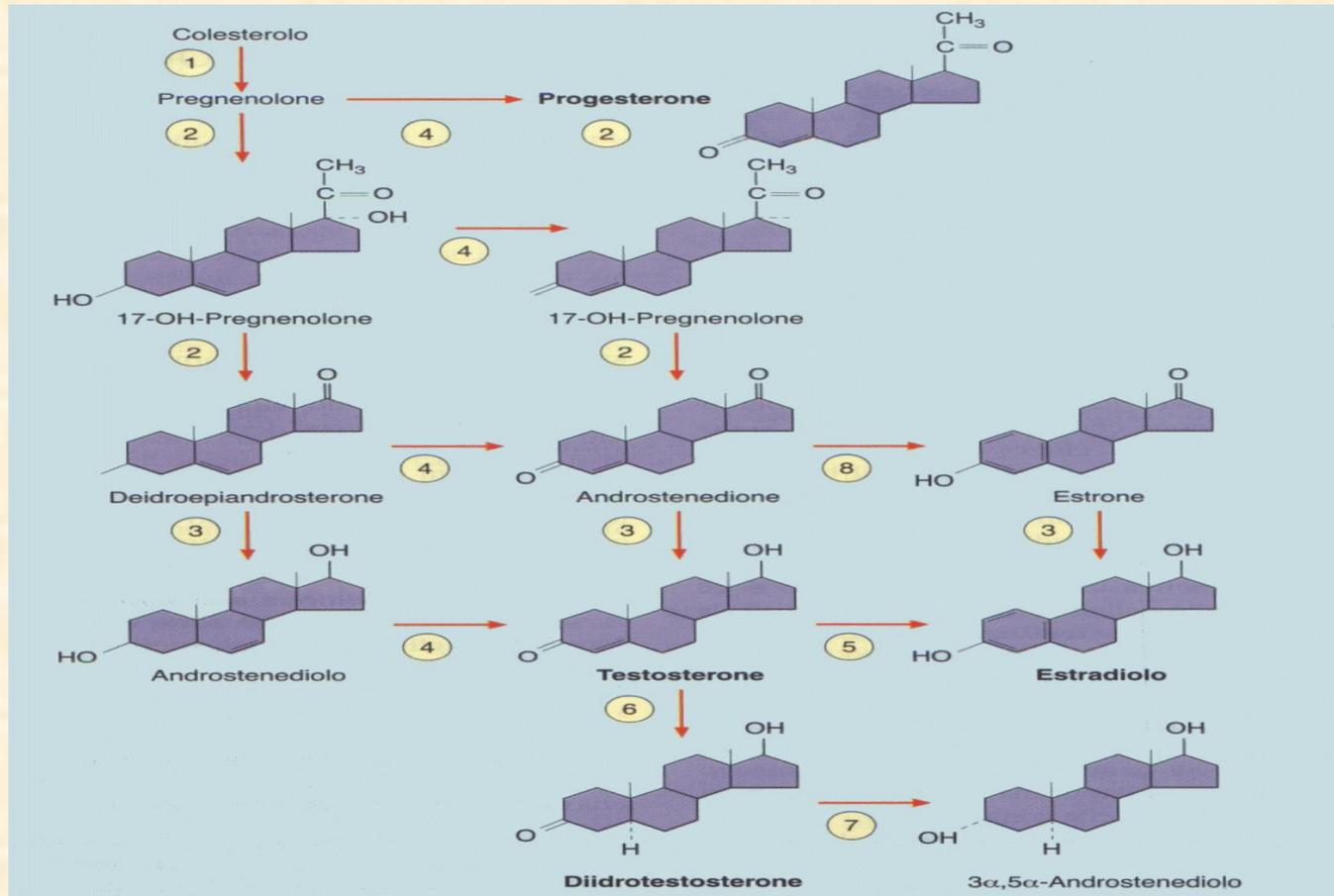
ESTROGENI

PROGESTINICI

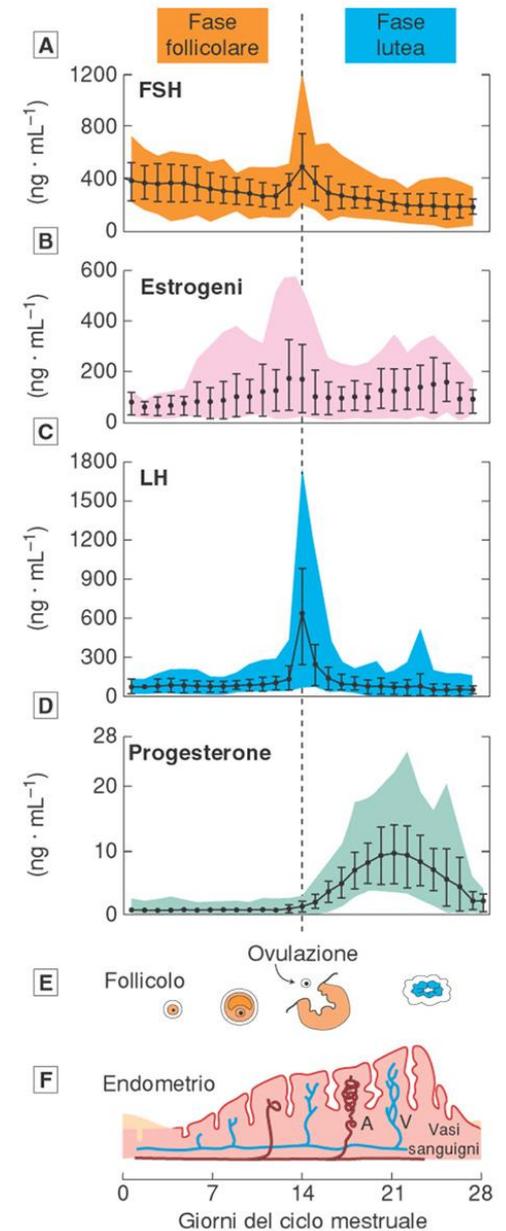
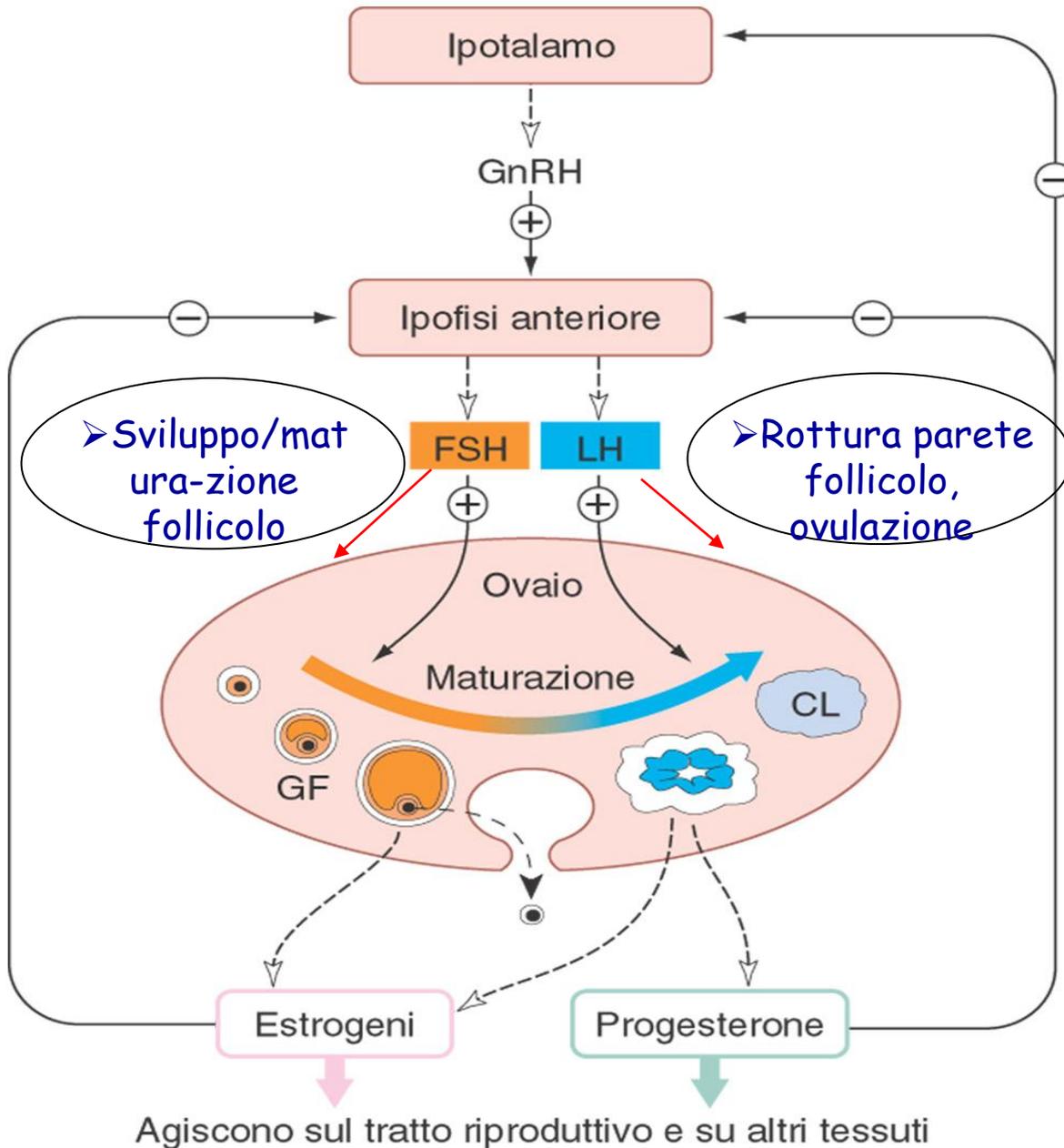
- Steroide a 18 atomi di carbonio.
- La classe degli estrogeni comprende tre ormoni: **estradiolo**, **estrone** e **estriolo** prodotti nelle ovaie
- L'estrogeno viene prodotto nella prima metà del ciclo mestruale
- Responsabile dello sviluppo del seno, del sistema riproduttivo e della forma del corpo.
- Stimola la crescita dell'endometrio preparandolo alla fecondazione.

- Steroide a 21 atomi di carbonio.
- Tra i più importanti c'è il progesterone prodotto dalle paratiroidi.
- Blocca l'effetto della crescita esercitato dall'estrogeno.
- Permette lo sviluppo del tessuto endometriale, assicurando l'impianto dell'uovo fecondato.

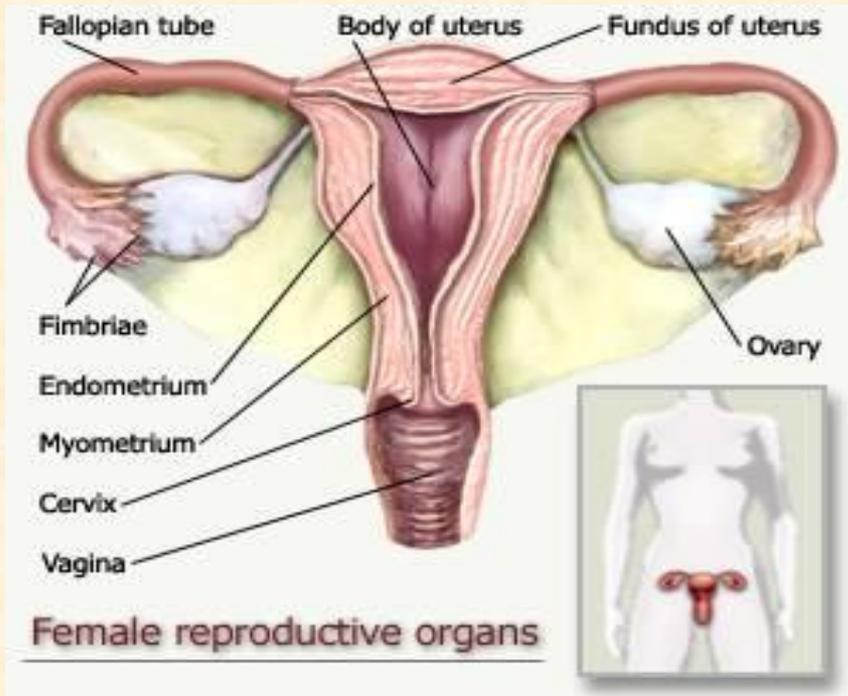
Gli steroidi sessuali



Estrogeni e progesterone, in compagnia dei loro derivati metabolici, sono attivi fisiologicamente quando la donna diviene fertile (feconda e fecondabile, cioè alla prima mestruazione) e controllano l'ovaio e l'utero



Il ciclo mestruale



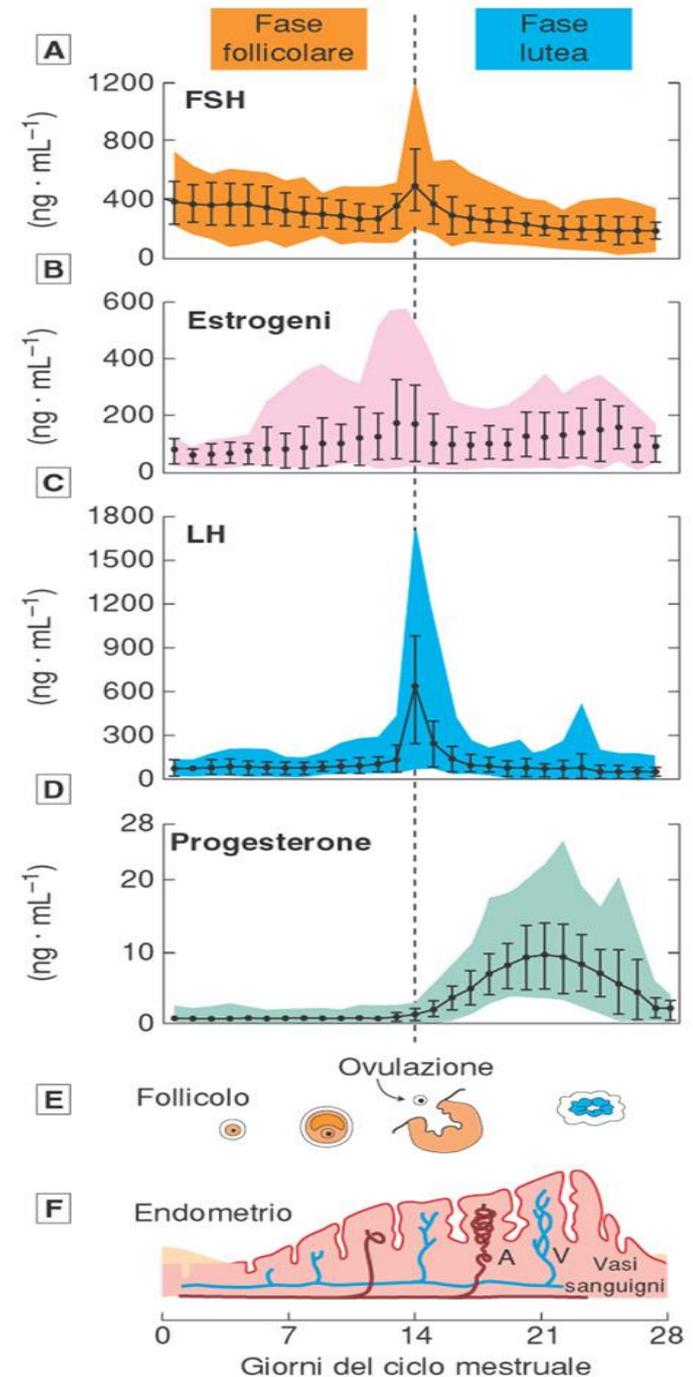
□ Il ciclo mestruale si conta per convenzione dal primo giorno del flusso mestruale

□ Le modificazioni cicliche degli organi interessati dipendono dalle modificazioni cicliche della secrezione di tutte le ghiandole endocrine interessate e dell'ipotalamo che controlla l'ipofisi tramite fattori di rilascio

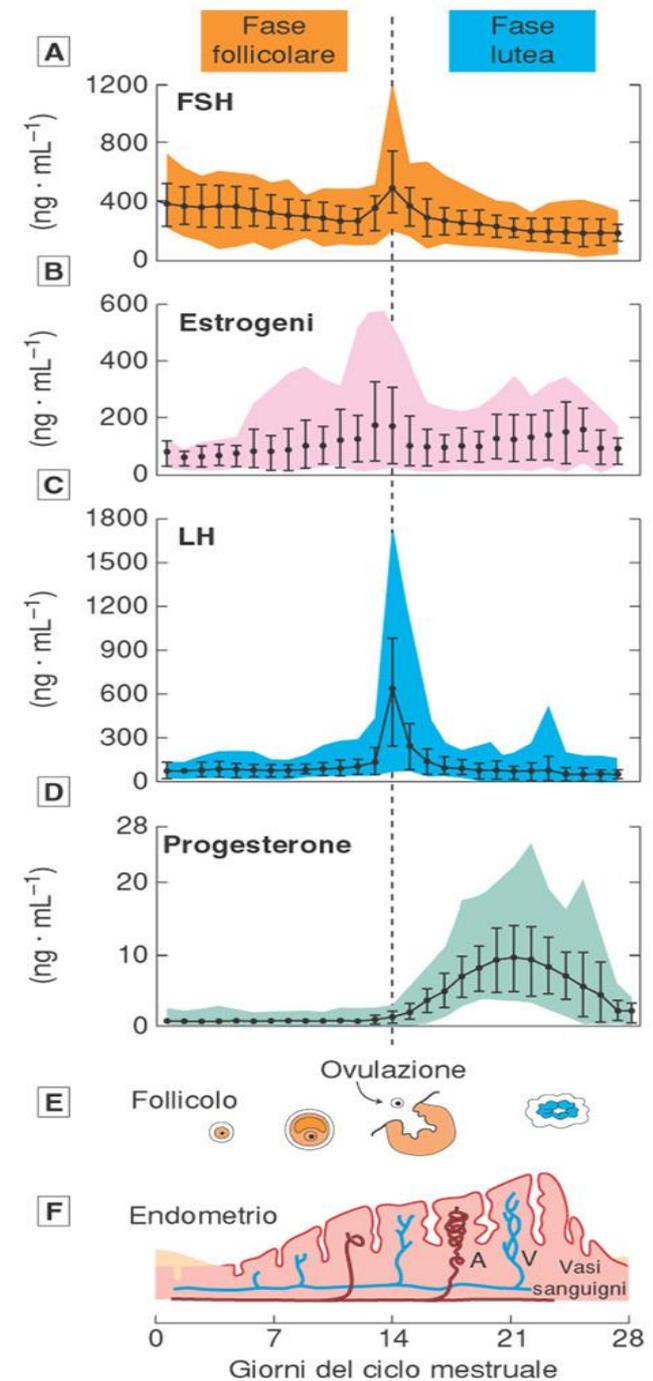
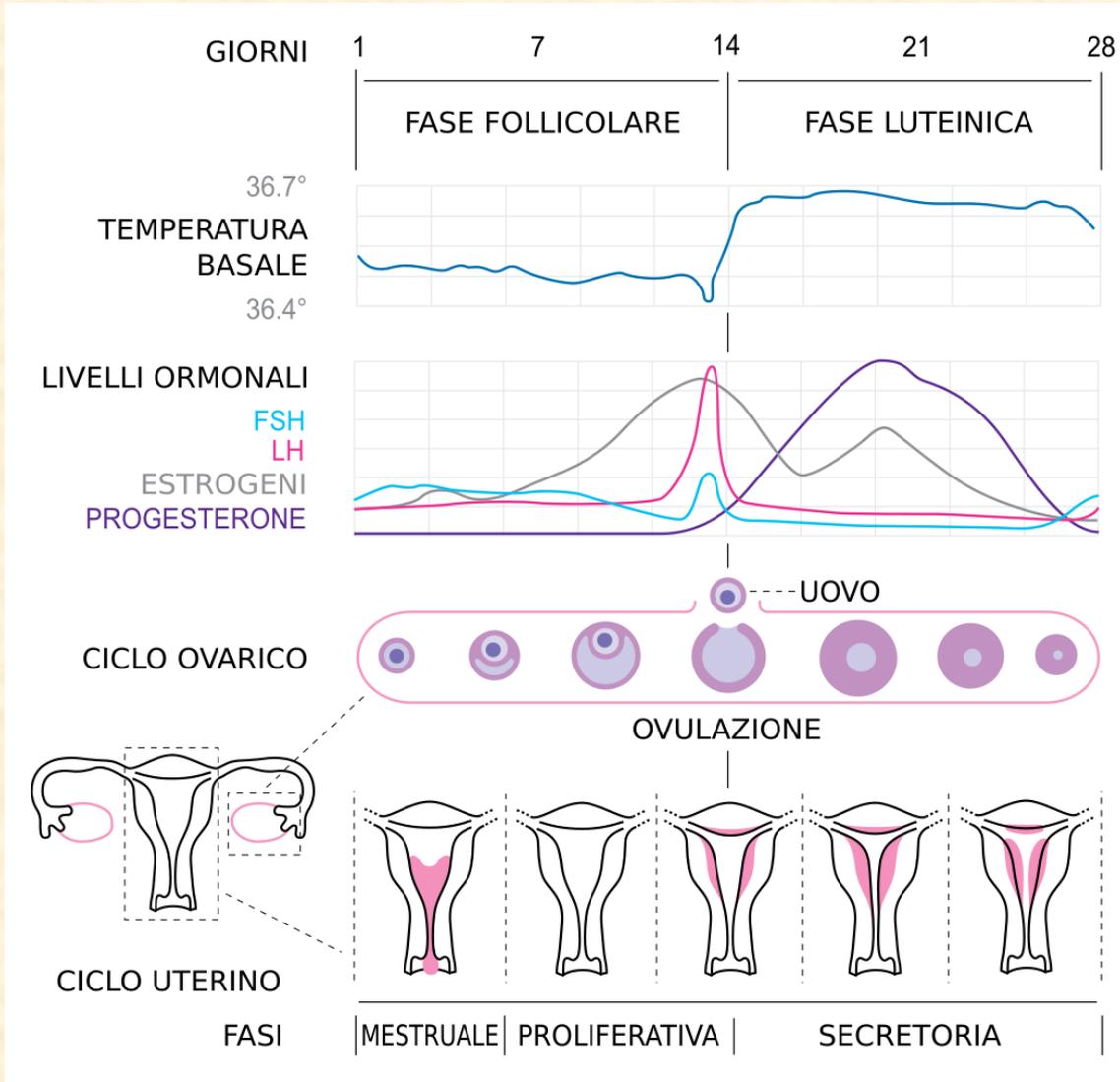
□ La durata **media** è di 28 giorni; la fase soggetta a variazioni è quella pre-ovulatoria, mentre dall'ovulazione alla mestruazione trascorrono **esattamente** 14 giorni perché gli eventi ormonali si controllano strettamente a cascata.

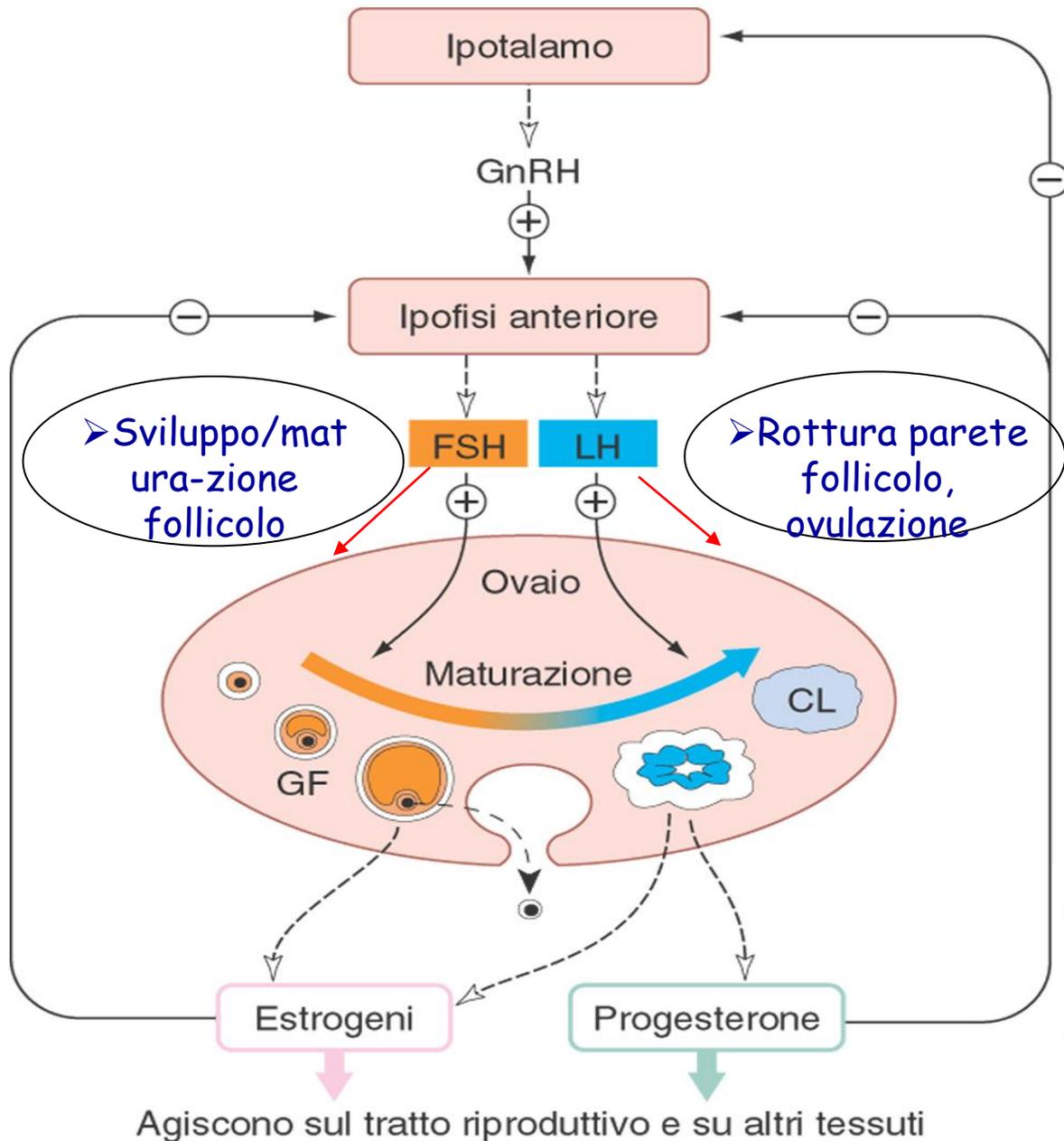
Fasi del ciclo mestruale

- * Fase Mestruale (primi 4 giorni del ciclo) (<<LH, <<Progesterone, < Estrogeni)
- * Fase di Proliferativa o Follicolare (dal 5° al 14°) (<<LH, <<Progesterone, > Estrogeni)
- * Fase Secretoria o Luteinica (dal 15° al 28°) (<LH, >> Progesterone, > Estrogeni)
- * Ovulazione (il 14°-15°) corrisponde alla rottura del GF (picco di LH, picco di estrogeni poco prima, picco di FSH)



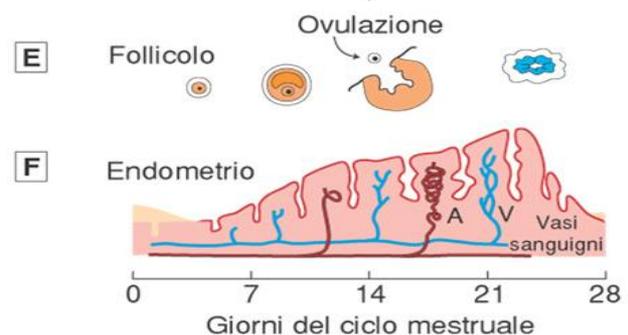
Fasi del ciclo mestruale e ormoni

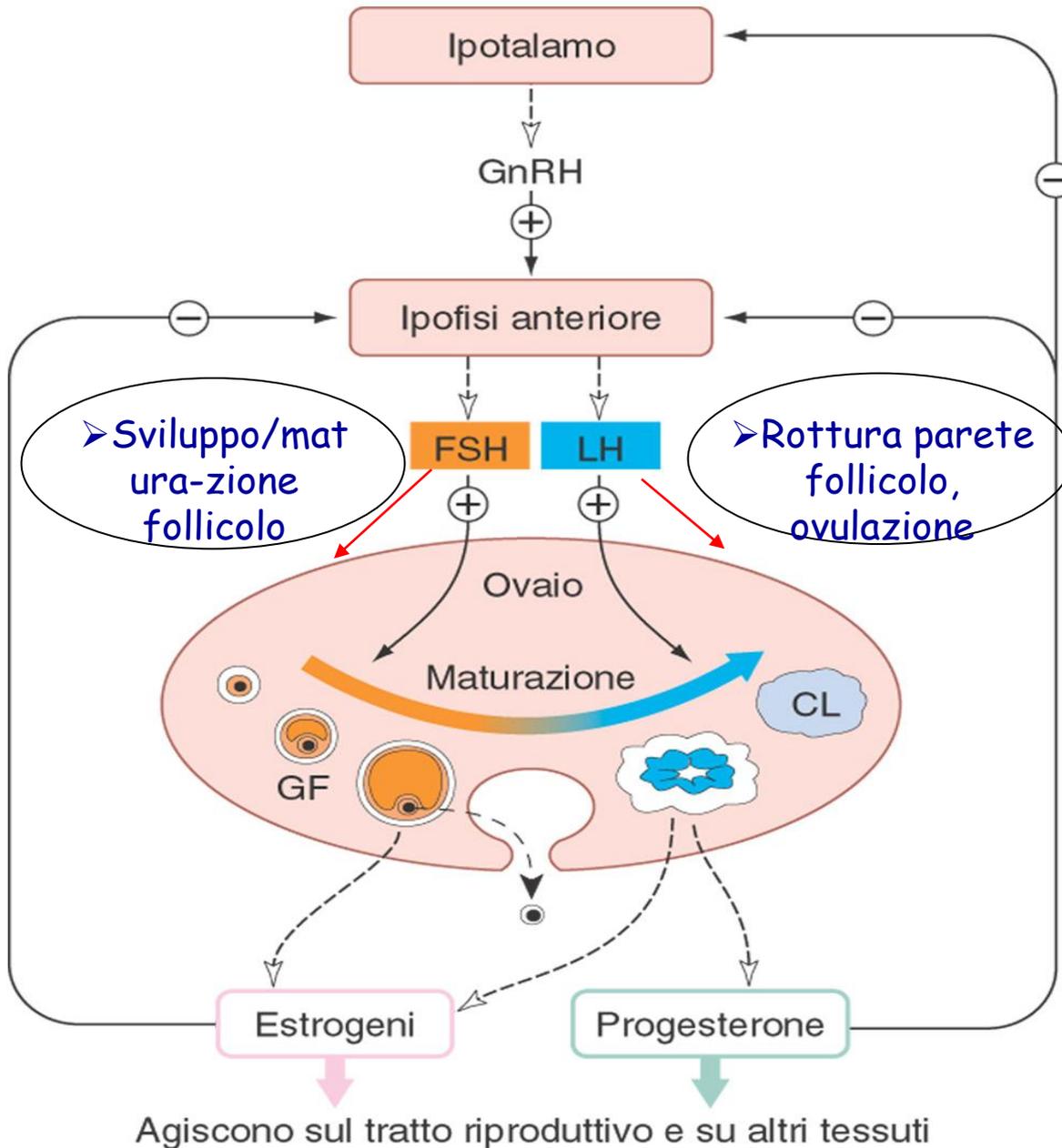




Nella fase follicolare: FSH e LH agiscono sulle ovaie e promuovono la maturazione dei follicoli. Il più veloce diventa GF (follicolo di Graaf) che matura (gli altri degenerano), produce estrogeni fino all'ovulazione, dove si rompe e libera l'uovo (ovulazione).

Gli estrogeni agiscono sull'endometrio: aumentano lo spessore e la vascolarizzazione della parete (f. proliferativa/rigenerativa):

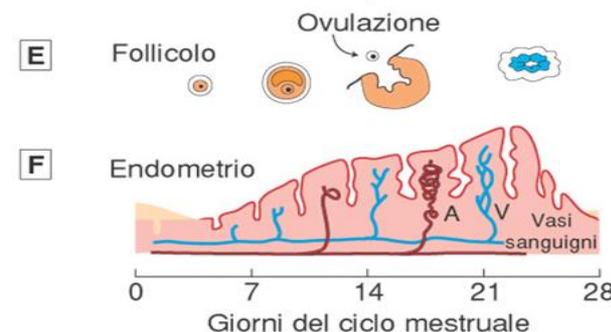




Nella fase luteinica: LH agisce sul follicolo rotto che prolifera e diventa CL (corpo luteo) che secreta Progesterone.

Questo agisce sull'endometrio rendendolo adatto all'impianto dell'uovo fecondato (fase secretoria) ed inibisce mediante feedback negativo su ipotalamo ed ipofisi, la liberazione di LH.

Se l'uovo non viene fecondato la produzione di P. finisce e c'è la mestruazione (28° a.)

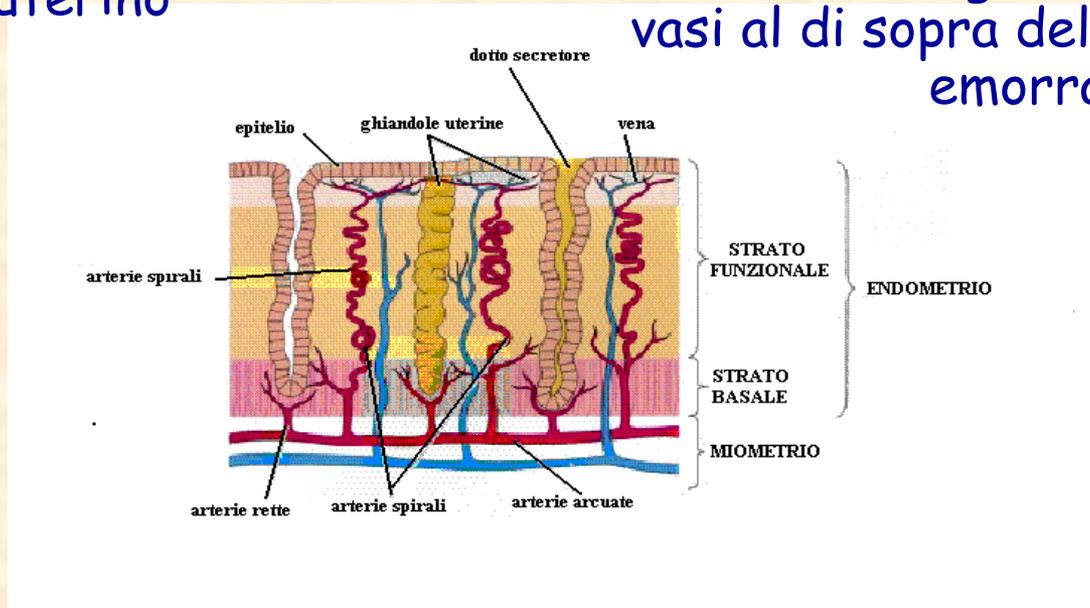


Fase Mestruale



❖ Il primo giorno del ciclo mestruale è considerato la comparsa del flusso sanguigno uterino

❖ Le arterie spirali che irrorano l'endometrio si restringono fino ad occludersi, causando necrosi tessutale, seguita da rottura dei vasi al di sopra delle ostruzioni ed emorragia



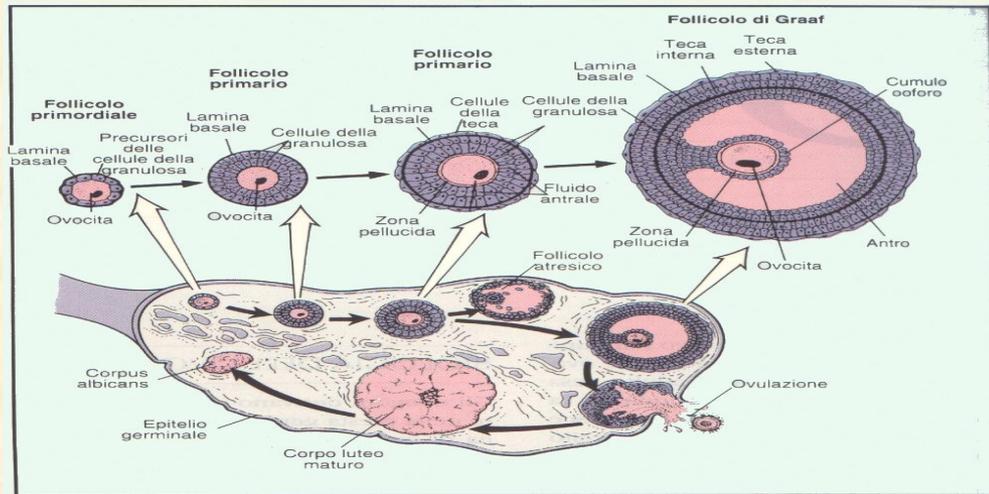
❖ L'endometrio si distacca riducendosi ad uno strato basale minimo, ma conservando le estremità delle ghiandole e i vasi che si riformeranno.

❖ La quantità di sangue perduto ad ogni mestruazione si aggira intorno ai 100-200 grammi. Una proprietà caratteristica di questo sangue è quella di non

Fase proliferativa



➤ Nelle ovaie si sviluppa il follicolo ooforo che immette in circolazione l'estradiolo (estrogeno)



➤ Gli estrogeni favoriscono processi di crescita e rigenerazione dell'endometrio: si arriva ad uno spessore di 6-8mm nel 14° giorno (strato funzionale) e favoriscono la formazione di dotti galattofori

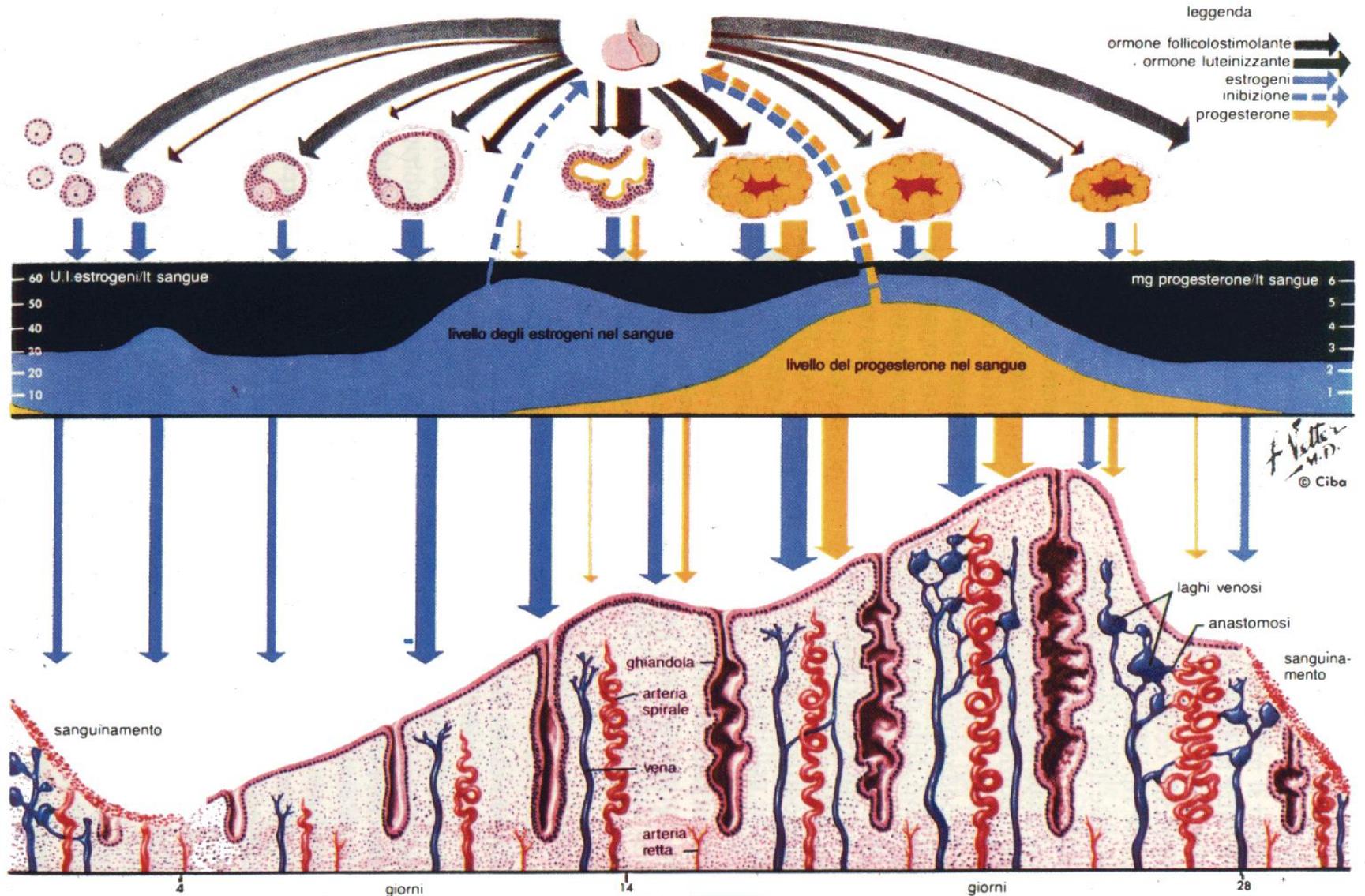
➤ Fase preparativa ad un ipotetico impianto dell'ovulo fecondato nell'utero

Fase Luteinica



- Il quattordicesimo giorno l'estradiolo è al massimo livello di concentrazione ed inizia l'ovulazione
- Durante l'ovulazione il follicolo ormai maturo scoppia liberando l'ovulo che verrà accolto nella tuba uterina
- Nei giorni seguenti il follicolo scoppiato si trasforma in **CORPO LUTEO**
- Il corpo luteo secreta il progesterone la cui concentrazione aumenta nella seconda metà del ciclo, mentre quella dell'estradiolo diminuisce
- Il progesterone trasforma l'endometrio in una rete altamente vascolarizzata
- In assenza di fecondazione il corpo luteo regredisce insieme al progesterone e agli estrogeni. Le arterie che irrorano la mucosa si restringono con minore apporto di sangue e ricomincia il ciclo

Effetto degli steroidi sessuali sull'endometrio



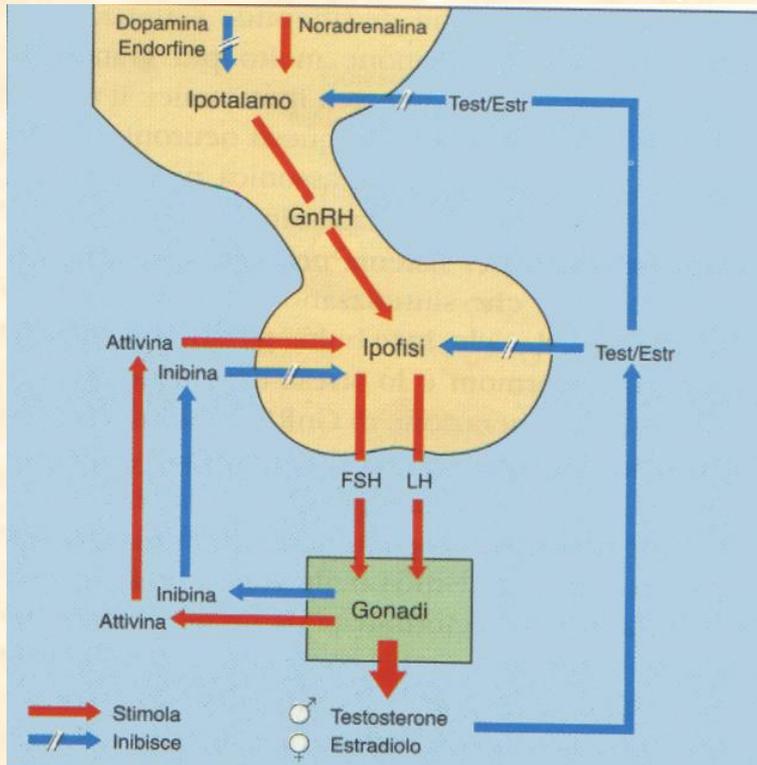
Attuazione delle diverse fasi è regolata anche dalla produzione di

ORMONI NON STEROIDEI

- GnRH (fattore di rilascio delle gonadotropine)
 - LH (ormone luteinizzante)
- FSH (ormone follicolostimolante)
- hCG (gonadotropina corionica)
 - inibina
 - attivina
 - relaxina
 - prolattina
 - ossitocina

Regolazione ormonale a retroazione- Feedback

❖ Le CELLULE NERVOSE IPOTALAMICHE liberano FATTORI DI RILASCIO (peptidici) che diffondono nella porzione anteriore della ghiandola pituitaria o adenoipofisi.



❖ L'Adenoipofisi rilascia l'ORMONE FOLLICOLO STIMOLANTE (FSH) grazie al quale il follicolo aumenta di dimensione secernendo ESTROGENI

❖ Gli ESTROGENI agiscono sull'ipotalamo per ridurre le secrezioni dei fattori di rilascio e sull'adenoipofisi direttamente per INIBIRE LA LIBERAZIONE DI FSH

➤ **FEEDBACK NEGATIVO**

❖ La secrezione ipofisaria di FSH DIMINUISCE e viene SECRETO l'ORMONE LUTEIZZANTE o LH il quale conduce al completamento e maturazione e al rilascio dell'uovo, trasformando il follicolo in un organo endocrino secernente il PROGESTERONE, detto Corpo luteo

Regolazione ormonale a retroazione- Feedback

IL PROGESTERONE induce un ulteriore accrescimento dell'endometrio

IN ASSENZA DI GRAVIDANZA il corpo luteo degenera, gli estrogeni ed il progesterone circolanti diminuiscono conducendo alla degenerazione dell'endometrio e all'instaurarsi della mestruazione

NEL CORSO DELLA GRAVIDANZA si ha un meccanismo a feedback positivo che mantiene elevato il livello di progesterone, mantenendo inalterata e altamente vascolarizzata la parete dell'utero



Il livello di progesterone alto è mantenuto dalla secrezione da parte dell'embrione della GONADOTROPINA CORIONICA (HCG) che si attua dalle fasi iniziali dell'impianto nell'utero

Meccanismo azione pillola contraccettiva



- ❖ Inibisce il sistema ipotalamo-ipofisario
- ❖ Altera la composizione del muco cervicale
- ❖ Altera il normale susseguirsi delle modificazioni dell'endometrio uterino per cui l'embrione non riuscirebbe ad annidarsi nell'utero
- ❖ Modifica la motilità delle tube di Falloppio ed impedisce il passaggio degli spermatozoi

**QUESTE DUE ULTIME MODALITA' FANNO
INSERIRE LA PILLOLA ESTROPROGESTINICA
NEI MECCANISMI ABORTIVI**

APPLICAZIONI

❑ **Controllo delle nascite**

❑ **Problemi endocrini e ginecologici:**

- ✓ irregolarità mestruali,
- ✓ amenorrea primaria e secondaria,
- ✓ sindrome dell'ovaio policistico,
- ✓ sindrome premestruale e mestruale dolorosa

ATTENZIONE!

VERIFICARE l'efficacia nonché l'innocuità periodicamente con l'esecuzione di alcuni esami del sangue e anche strumentali:

- ✓ funzionalità epatica
- ✓ prove di coagulazione,
- ✓ emocromo,
- ✓ glicemia,
- ✓ quadro lipidico,
- ✓ esame urine,
- ✓ controllo del peso e della pressione arteriosa
- ✓ controllo delle funzioni cardiocircolatorie nelle donne più mature.

MINIPILLOLA (pop)

Bassissimo contenuto di estrogeni

**PILLOLA
COMBINATA**

Concentrazione variabile di
estrogeni e progestinici

LA PILLOLA OGGI

**LA PILLOLA DEL
GIORNO DOPO**

**LA PILLOLA DEL
MESE DOPO**

**IL CEROTTO
TRANSDERMICO**

PILLOLA COMBINATA MONOFASICA

Yasminelle 21 compresse - composizione

giorni	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Etinil-estradiolo	30 mcg																				
drospirenone	3 mg																				



. Arianna

. Alcmena

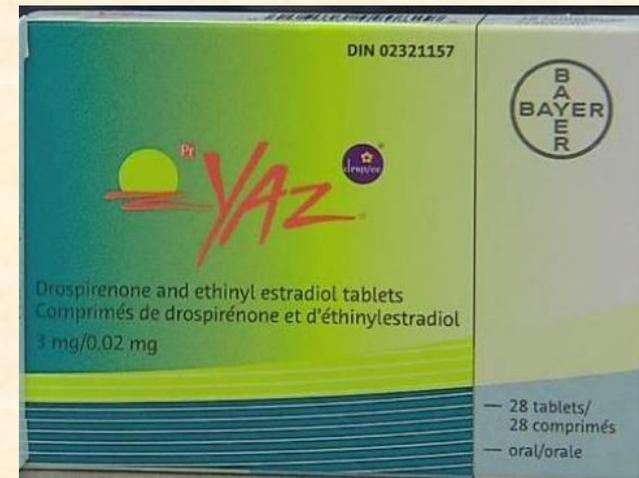
. Minesse

28 compresse - composizione

giorni	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Etinil-estradiolo	15 mcg																								0			
Gestodene	60 mcg																								0			

Yaz 28 compresse - composizione

giorni	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Etinil-estradiolo	30 mcg																								0			
drospirenone	3 mg																								0			



PILLOLA COMBINATA MONOFASICA

Loette 21 compresse - composizione

giorni	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Etinil-estradiolo	20 mcg																				
Levo-norgestrel	0,1 mg																				

Belara e Lybella 21 compresse - composizione

giorni	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Etinil-estradiolo	30 mcg																				
Clormadinone	2 mg																				

Estinette e Miranova 21 cpr - composizione

giorni	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Etinil-estradiolo	20 mcg																				
Levo-norgestrel	75 mcg																				

➤ Costituita da estrogeni e progestinici in associazione e in dosaggi fissi per 21, 22 o 24 gg con intervalli rispettivamente di 7,6 e 4 giorni fra una confezione e l'altra.

➤ Alcune specialità per semplificare, presentano blister di 28 cpr ma le ultime 4 pillole sono placebo; ovviamente non richiedono intervalli fra una confezione e l'altra (Alcmena 28 cpr, Arianna 28 cpr, Minesse 28 cpr, Yaz 28 cpr, Yasminelle 21 cpr, Estinette 21 cpr, Diane 21 cpr, Lybella 21 cpr, Miranova 21 cpr, Harmonet 21 cpr, Loette 21 cpr).

PILLOLA COMBINATA SEQUENZIALE

Milvane e Triminulet - composizione

giorni	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
etinil-estradiolo	30 mcg						40 mcg						30 mcg								
gestodene	50 mcg						70 mcg						100 mcg								

➤ Associazione di un estrogeno (es. Etinilestradiolo) + progestinico in dosaggi che cercano di mimare le variazioni sieriche del ciclo naturale.

➤ La sequenziale in genere ha dosaggi più bassi rispetto alla monofasica ma l'efficacia e gli effetti collaterali sono più o meno simili.

➤ POCO USATA come anticoncezionale vero e proprio in quanto non inibisce l'ovulazione regolarmente e determina a carico dell'endometrio fasi successive assai vicine a quelle fisiologiche. Ha un impiego nella terapia climaterica e nella regolazione di flussi mestruali come terapia sostitutiva.

Dueva cpr e Gracial 22 compresse – composizione

giorni	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
etinil-estradiolo	40 mcg											30 mcg										
desogestrel	25 mcg											125 mcg										



CONTROINDICAZIONI PILLOLA

La Pillola è controindicata per donne con una storia personale o familiare di:

- Angina pectoris
- Coaguli di sangue
- Noduli al seno o malattie fibrocistiche dei seno
- Cancro, riconosciuto o sospettato, del seno o degli organi di riproduzione
- Fumo
- Depressione
- Diabete
- Epilessia
- Tumori fibrosi dell'utero
- Malattie alla vescica o calcoli biliari
- Malattie al cuore o ai reni
- Pressione sanguigna alta
- Colesterolo o trigliceridi alti
- Tumori al fegato
- Emicranie o mal di testa ricorrenti
- Sclerosi multipla
- Obesità
- Malattie pericolose in gravidanza, come ittero, herpes,
- Gravidanza riconosciuta o sospetta
- Epatite ricorrente o attiva
- Perdite vaginali inconsuete
- Vene varicose (grandi, gonfie o molli)
- Cicli mestruali molto irregolari
- Donne che stanno allattando



CONTROINDICAZIONI PILLOLA

Effetti Collaterali Gravi della Pillola:

- ✓ Disturbi del metabolismo sangue-zucchero (diabete o l'ipoglicemia)
- ✓ Possibilità di ictus (aumenta con l'età e la durata dell'uso della pillola)
 - ✓ Ipertensione
 - ✓ Maggior rischio di coaguli di sangue
 - ✓ Maggior rischio di calcoli alle vie urinarie
- ✓ Maggior rischio di tumori al fegato (con l'aumento della durata dell'uso della pillola)
 - ✓ Osteoporosi
- ✓ Cancro dell'endometrio, utero, ovaie, fegato e polmoni
 - ✓ Aumento gravidanze extrauterine
- ✓ Forti probabilità di un più rapido sviluppo di tumori preesistenti e progressione verso il cancro di cellule anomale
- ✓ Aumento da tre a sei volte di rischio di infarto (a seconda dell'età).
 - ✓ Melanomi



CONTROINDICAZIONI PILLOLA

Effetti collaterali considerati "lievi"

- ✓ Emorragie improvvise
- ✓ Diminuita funzionalità del sistema immunitario
 - ✓ Disturbi del fegato
- ✓ Problemi agli occhi, vista doppia, infiammazione
 - ✓ Crescita di peli in faccia e sul corpo
 - ✓ Ritenzione di liquidi e gonfiori
 - ✓ Perdita di capelli
 - ✓ Febbre da fieno, asma, prurito
 - ✓ Perdita della libido
 - ✓ Eemicranie
 - ✓ Nausea
- ✓ Disordini psicologici ed emotivi, depressione, cambiamento di umore
 - ✓ Secrezioni dal seno
 - ✓ Aumento di peso
- ✓ Infezione sistematica da Candida
- ✓ Infezione dell'apparato urinario
- ✓ Perdite vaginali, compresa una maggiore tendenza alle infiammazioni
 - ✓ Vene varicose



PILLOLA E STERILITA'

Si ha il blocco del ciclo riproduttivo femminile

In realtà non si hanno mestruazioni, ma PERDITE DA PRIVAZIONE perché gli ormoni non vengono presi per sette giorni del ciclo

Conseguenza

Danneggiamento ovaie

Può arrivare segnalazione al cervello di cancellare l'ovulazione: si consiglia l'interruzione ciclica della pillola

PILLOLA E MALATTIE SESSUALMENTE TRASMESSE

La pillola non è in grado di fare effetto barriera e proteggere da alcune malattie

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Gennaio 2014

Contraccettivi ormonali combinati: per essere consapevoli della differenza di rischio di tromboembolia tra i medicinali, dell'importanza dei fattori di rischio individuali e per vigilare sull'insorgenza dei segni e dei sintomi

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

la presente nota desidera informarLa sui risultati di una rivalutazione a livello europeo e sulle ultime evidenze relative al rischio di tromboembolia in associazione con alcuni contraccettivi ormonali combinati¹ (COC). Questa comunicazione è destinata a tutti i medici prescrittori di contraccettivi ed a tutti gli operatori sanitari che si possono trovare in presenza di una possibile tromboembolia dovuta all'utilizzo di COC ed è stata concordata con l'Agencia Europea dei Medicinali (EMA), con i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e con l'AIFA.

Riassunto

- Questa rivalutazione ha confermato le precedenti evidenze sul basso rischio di tromboembolia venosa (TEV) con tutti i COC a basso dosaggio (etinilestradiolo < 50 µg).
- Esiste un buon livello di evidenza sulle differenze tra i diversi COC nel loro rischio di tromboembolia venosa (TEV), a seconda del tipo di progestinico che contengono. I dati attualmente disponibili indicano che, tra i contraccettivi ormonali combinati, quelli contenenti i progestinici levonorgestrel, noretisterone o norgestimato hanno il più basso rischio di TEV tra i contraccettivi ormonali combinati (vedere la tabella 1 di seguito riportata).
- Quando si prescrivono i COC, si devono valutare con attenzione gli attuali fattori di rischio individuali delle utilizzatrici, in particolare quelli relativi alla TEV, ed il diverso rischio di TEV tra i diversi medicinali.
- Una donna che stia usando un contraccettivo combinato senza alcun problema non è necessario che smetta di usarlo.
- Non vi è alcuna evidenza di differenze tra i COC a basso dosaggio (etinilestradiolo < 50 µg) per quanto riguarda il rischio di tromboembolia arteriosa (TEA).
- I benefici associati all'utilizzo di un COC superano di gran lunga il rischio di effetti indesiderati gravi nella maggior parte delle donne. Ad oggi ci si focalizza sull'importanza dei fattori di rischio individuali delle utilizzatrici e sulla necessità di rivalutarli con regolarità, e nel sensibilizzare sui segni e sui sintomi di TEV e TEA, che devono essere descritti alle donne al momento della prescrizione di un COC.
- Considerare sempre la possibilità di una tromboembolia associata all'utilizzo di COC quando si presenta in una donna che ha dei sintomi.

¹ I contraccettivi ormonali combinati contenenti etinilestradiolo o estradiolo associato con clomadinone, desogestrel, dienogest, drospironone, etonogestrel, gestodene, nomegestrolo, norelgestromina o norgestimato.

➤ CONTROINDICATI

(ASSOLUTO)

- • allattamento al seno meno 6 di settimane dopo il parto
- • fumo più di 15 sigarette più di 35 anni di età
- • obesità: BMI1 maggiore o uguale a 40 • cardiopatia ischemica
 - • ictus cerebrale
 - • valvulopatia cardiaca complicata (ipertensione polmonare, fibrillazione atriale, pregressa endocardite batterica subacuta)
 - • pa (pressione arteriosa) \geq 160/95 mm hg
 - • ipertensione con danno vascolare
 - • trombosi venosa profonda / embolia polmonare pregressa o in atto
 - • interventi di chirurgia maggiore con immobilizzazione prolungata
 - • ampicrania con sintomi neurologici

INTERAZIONE PILLOLA CONTRACCETTIVA CON ALCUNI FARMACI

Antidepressivi triciclici

Possibile tossicità dell'antidepressivo.

Caffeina

Possibile tossicità per ridotto metabolismo (in caso di alte dosi e uso prolungato).

Tetracicline (antibiotici)

Ridotto effetto contraccettivo, usare un metodo di barriera.

Lassativi

Possibile ridotto assorbimento, considerare l'uso di un metodo di barriera.

Narcotici (morfino-simili)

Possibile ridotto effetto della morfina

Retinoidi (antiacne)

Segnalate gravidanze indesiderate. Usare metodo di barriera. Farmaci dannosi in gravidanza.

Fans (analgesici, antinfiammatori)

Non è descritta interferenza.

Benzodiazepine (ansiolitici)

Possibile tossicità per ridotto metabolismo, non riduzione dell'effetto contraccettivo.

penicilline (antibiotici)

Ridotto effetto contraccettivo, usare un metodo di barriera.

Metildopa (antipertensivo)

Ridotto effetto antipertensivo

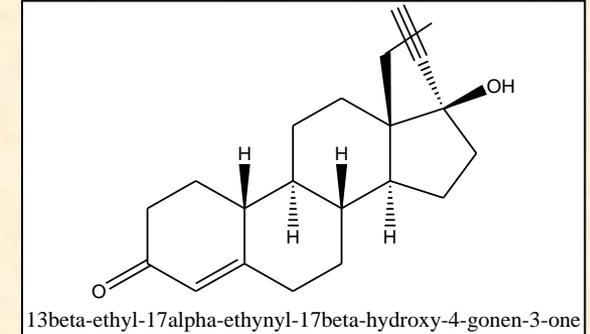
Teofillina (broncodilatatore)

Ridotto metabolismo della Teofillina

Vitamina C

Aumenta l'effetto contraccettivo, possibile tossicità assumendo 1 grammo al giorno.

PILLOLA DEL GIORNO DOPO



➤ **Levonorgestrel:**
progestinico

Meccanismo d'azione

Ha 2 meccanismi d'azione, in base al momento del ciclo in cui viene assunta (ideale prima dell'ovulazione, perché se il rapporto ha avuto luogo ad ovulazione già avvenuta la pillola non funziona perché non può impedire l'impianto dell'ovulo fecondato)

Meccanismo principale è l'alterazione della parete interna dell'utero (endometrio), che diventa così incapace di ospitare un eventuale embrione.

Si tratta quindi di un **aborto di tipo chimico**, in uno stadio molto precoce.
Meccanismo secondario è il blocco dell'ovulazione, ma solo se l'assunzione del farmaco è avvenuta nei giorni precedenti l'ovulazione.

RU-486 o PILLOLA DEL MESE DOPO

(mifepristone)

Causa un aborto di tipo chimico ed è efficace nelle prime settimane della gravidanza, non nei primi giorni come la pillola del giorno dopo.

Meccanismo d'azione

- ❑ Antagonista del progesterone SI LEGA AI SUOI RECETTORI
- ❑ Produce distacco dell'embrione e cessazione di produzione di hCG
- ❑ Il corpo luteo cessa la sua produzione di progesterone.
- ❑ Le contrazioni uterine non sono più inibite e l'embrione viene espulso

NON E' IN VENDITA IN ITALIA

CEROTTO TRANSDERMICO

I principi attivi presenti nella formulazione sono ormoni, un estrogeno (*etinilestradiolo*) e un progestinico (*norelgestromin*)

Queste sostanze sono liberate dalla matrice del cerotto e passano attraverso la pelle fino a raggiungere il sangue.

Meccanismo d'azione

Medesimo dei contraccettivi orali tradizionali:
il blocco dell'ovulazione e la contemporanea alterazione dell'ambiente vaginale e uterino che viene reso inadatto alla fecondazione

➤ VANTAGGI

- ✓ Efficaci quanto la pillola
- ✓ Applicazione settimanale
- ✓ Efficace anche in episodi di malassorbimento
 - ✓ Servizio "Ricorda"

**➤ NON PUO' ESSERE
APPLICATO A CHI NON
PUO' USARE LA PILLOLA**

➤ SVANTAGGI

- ✓ Efficacia ridotta in donne con peso corporeo superiore ai 90 kg
- ✓ Efficacia ridotta se applicato su zone ricche di adipe
 - ✓ Facile distacco
 - ✓ Visibilità specie d'estate
 - ✓ Irritazioni
- ✓ Smaltimento in appositi contenitori

➤ Rischi ed effetti indesiderati?

- Sono stati descritti effetti indesiderati dei COC (come aumento di peso e ritenzione di liquidi, nausea, dolenzia mammaria, mal di testa ecc.). Gli studi sulla reale incidenza di questi effetti indesiderati sono limitati, soprattutto nelle donne che assumono contraccettivi di moderna concezione. Per quanto attiene il peso corporeo, recenti revisioni scientifiche non hanno evidenziato un significativo aumento con l'uso di contraccettivi ormonali.
- Gli studi sul rapporto fra utilizzo di COC e rischio di tumori hanno evidenziato **sia incrementi di rischio sia effetti protettivi**. Potrebbe esserci un aumento del rischio di cancro della cervice uterina (che aumenterebbe con la durata d'uso oltre i 10 anni) ed è pertanto raccomandata l'esecuzione del PAP test dopo l'inizio dei rapporti sessuali, dai 25 anni in poi con le cadenze previste dagli screening regionali.
- I risultati degli studi sul COC e carcinoma della mammella sono più controversi: l'eventuale incremento di rischio è verosimilmente molto piccolo e si annulla dopo 10 anni dall'interruzione. L'uso di COC ha un **dimostrato effetto protettivo** nei confronti del rischio di cancro dell'endometrio e dell'ovaio, che risulta quasi dimezzato con il loro uso e la cui riduzione permane per molti anni dopo l'interruzione della contraccezione.

I tassi di incidenza e di mortalità per tutte le malattie cardiocerebrovascolari - ictus, infarto del miocardio (IMA), tromboembolismo (TromboEmbolia Venosa-TEV o Trombosi Venosa Profonda-TVP) - in donne di età riproduttiva sono molto bassi. Qualsiasi incidenza o mortalità aggiuntiva per malattia cardiovascolare, attribuibile a contraccettivi orali, **è molto piccola** se le utilizzatrici non fumano e non hanno altri fattori di rischio cardiovascolare. L'aumento del rischio d'infarto del miocardio acuto (IMA) con l'uso di contraccettivi ormonali è verosimilmente modesto nelle non fumatrici, mentre aumenta nelle donne che fumano. Anche l'aumento del rischio assoluto di ictus associato all'uso di COC è probabilmente molto basso; i COC sono considerati fra i fattori che probabilmente aumentano il rischio di ictus, ma che al momento non appaiono completamente documentati. L'assunzione di contraccettivi ormonali si associa ad un aumento del rischio di **trombosi venosa profonda**, che nelle donne in età fertile (15-44 anni) che non li assumono è di **5** episodi su 100.000 donne/anno, mentre per le donne che assumono contraccettivi ormonali di 2° e 3° generazione è rispettivamente di **15** episodi su 100.000 donne/anno e di **25** episodi su 100.000 donne/anno. Il rischio è aumentato nelle donne con predisposizione alla ipercoagulabilità del sangue (diatesi trombofilica).

2.02.2016: Uno studio legale di Treviso ha querelato la Bayer, produttrice di Yasmin, Yaz e Yasminelle, sostenendo che queste pillole, tutte tre contenenti il drospirenone, avrebbero causato diversi casi di tromboembolia venosa nelle donne che le usavano.

18.01.2016: 100 donne iscritte all'associazione Salute e Diritto che hanno denunciato presso la Procura di Torino l'azienda farmaceutica Bayer per lo stesso motivo.

➤ **L'accusa:** Queste pillole anticoncezionali sono cosiddette combinate perché all'azione dell'ormone estrogeno, l'etinilestradiolo, associano quello di un ormone progestinico. Ed è proprio il **drospirenone**, utilizzato per esempio in Yasmin e Yaz, a trovarsi sul banco degli imputati.

➤ Negli Stati Uniti la Bayer ha già transato 651 cause avviate da donne vittime di episodi tromboembolici arrivando a pagare in tutto circa 142 milioni di dollari in rimborsi

- **Il caso della Francia.** In effetti l'accusa non è nuova. La prima a sollevare l'allarme su questi anticoncezionali era stata quasi tre anni fa l'Agenzia nazionale per la sicurezza dei medicinali francese chiedendo l'intervento dell'EMA.

- **Il parere dell'EMA.** Intervenuta su sollecitazione della Francia, l'Ema nel parere dell'ottobre 2013 ha confermato il rapporto positivo benefici/rischi (il prerequisito per tenere in commercio un farmaco) di queste pillole: **in pratica per l'agenzia europea i benefici dei contraccettivi orali superano di gran lunga il rischio di effetti indesiderati gravi nella maggior parte delle donne.** Nello stesso tempo, però, l'Ema ha **riconosciuto una maggiore probabilità**, quasi il doppio (si passa da 2 a 4 casi ogni 10.000 pazienti), di restare vittima **di tromboembolia** nelle donne che assumono le **pillole di terza e quarta generazione** rispetto a quelle che utilizzano le pillole a base di levonorgestrel.

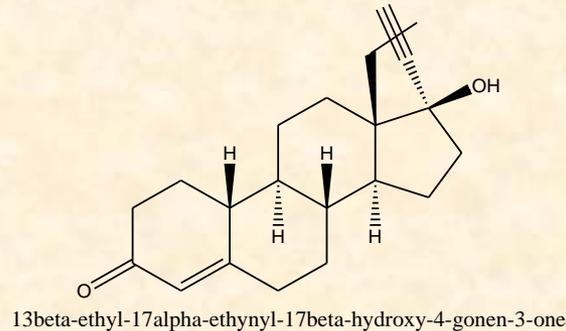
Gestodene, desogestrel, drospirenone, dienogest, chlormadinone – sono ormoni progestinici più potenti con minor azione androgenica e minori effetti sul metabolismo delle lipoproteine che, in combinazione con l'elemento estrogeno, caratterizzano le pillole di **terza e quarta generazione** e sono stati sottoposti ad indagine della Commissione di farmacovigilanza dell'Agenzia europea del farmaco (PRAC) insieme ad altri ormoni progestinici che compongono cerotti (norelgestromin) e anello vaginale (etonogestrel).

➤ **ESITO:**

➤ Il messaggio è chiaro: "Il rischio di trombosi venosa associato ai contraccettivi può essere ridotto con la scelta di una pillola che contenga la dose di estrogeni più bassa possibile e un progestinico come il levonorgestrel".

LA PILLOLA DEL GIORNO DOPO

E' un ormone della famiglia dei progestinici, il principio attivo è levonorgestrel



Meccanismo d'azione



Ha 2 meccanismi d'azione, in base al momento del ciclo in cui viene assunta.

Meccanismo principale è l'alterazione della parete interna dell'utero (endometrio), che diventa così incapace di ospitare un eventuale embrione.

Si tratta quindi di un **aborto di tipo chimico**, in uno stadio molto precoce.

Meccanismo secondario è il blocco dell'ovulazione, ma solo se l'assunzione del farmaco è avvenuta nei giorni precedenti l'ovulazione.

RU-486 o PILLOLA DEL MESE DOPO

(mifepristone)

Causa un aborto di tipo chimico ed è efficace nelle prime settimane della gravidanza, non nei primi giorni come la pillola del giorno dopo.

Meccanismo d'azione



- Antagonista del progesterone SI LEGA AI SUOI RECETTORI
- Produce distacco dell'embrione e cessazione di produzione di hCG
- Il corpo luteo cessa la sua produzione di progesterone.
- Le contrazioni uterine non sono più inibite e l'embrione viene espulso

NON E' IN VENDITA IN ITALIA

CEROTTO TRANSDERMICO

I principi attivi presenti nella formulazione sono ormoni, un estrogeno (*etinilestradiolo*) e un progestinico (*norelgestromin*)

Queste sostanze sono liberate dalla matrice del cerotto e passano attraverso la pelle fino a raggiungere il sangue.

Meccanismo d'azione



Medesimo dei contraccettivi orali tradizionali: il blocco dell'ovulazione e la contemporanea alterazione dell'ambiente vaginale e uterino che viene reso inadatto alla fecondazione

VANTAGGI

- ✓ Efficaci quanto la pillola
- ✓ Applicazione settimanale
- ✓ Efficace anche in episodi di malassorbimento
- ✓ Servizio "Ricorda"

NON PUO' ESSERE APPLICATO A CHI NON PUO' USARE LA PILLOLA

SVANTAGGI

- ✓ Efficacia ridotta in donne con peso corporeo superiore ai 90 kg
- ✓ Efficacia ridotta se applicato su zone ricche di adipe
- ✓ Facile distacco
- ✓ Visibilità specie d'estate
- ✓ Irritazioni
- ✓ Smaltimento in appositi contenitori

□ La pillola è una combinazione di estrogeni e progestinici

□ Nasce da esigenze sociali

□ Impatto ambientale, nuovi equilibri

CONCLUSIONI

□ Evoluzione della pillola: minipillola, combinata, del giorno dopo...



□ La donna deve essere continuamente monitorata attraverso esami clinici

□ Numerosi effetti collaterali sia gravi che lievi

□ Applicazioni nella contraccezione e per problemi ginecologici e endocrini