



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

NEUROFARBA

Dipartimento di Neuroscienze,
Psicologia, Area del Farmaco e
Salute del Bambino



Farmacologia Clinica

Prof.ssa Raimondi Laura

a.a. 2019-2020

- **I contraccettivi ormonali**
 - La pillola (Contraccettivo E/P Orale)
 - Il cerotto transdermico
 - L'anello vaginale

 - La minipillola (Progestinico)
 - Dispositivo Intrauterino Medicato
- **I metodi di barriera**
 - Preservativo
 - Spermicidi
 - Diaframma
- **Altri metodi contraccettivi non ormonali**
 - Coito interrotto
 - Metodi contraccettivi naturali
 - metodo del muco cervicale (Billings)
 - temperatura basale
 - metodo Ogino-Knaus
 - IUD
 - Sterilizzazione

Efficacia di metodo contraccettivo

L'indice di Pearl è lo standard internazionale per valutare l'efficacia di un metodo contraccettivo. E' il rapporto tra:

- numero di gravidanze osservate nel periodo considerato
- numero di cicli mestruali nei quali è stato utilizzato un determinato metodo contraccettivo.

$$\text{Indice di Pearl} = \frac{\text{numero di gravidanze} \times 1200}{\text{numero di cicli mestruali valutati}}$$

Minore è questo valore **più elevata è l'efficacia del metodo** contraccettivo.

L'incidenza di gravidanze (pregnancy rate) è un indice che considera la percentuale di gravidanze che si verifica nella popolazione in studio.

$$\text{Pregnancy rate} = \frac{\text{numero di gravidanze} \times 100}{\text{numero di donne trattate}}$$

GLI ESTRO PROGESTINICI

Sono i contraccettivi che utilizzano la combinazione di un estrogeno e di un progestinico. Costituiscono il metodo contraccettivo reversibile più efficace tra quelli in uso, con una percentuale di fallimento non superiore allo 0.5-1 %.

- *L'estrogeno agisce determinando la soppressione della secrezione di FSH e inibendo la maturazione follicolare.*
- *Il progestinico sopprime il picco dell'LH, e quindi l'ovulazione: determina inoltre l'aumento della viscosità del muco cervicale inibendo i movimenti degli spermatozoi e la fecondazione.*

GLI ESTROGENI

*L'Etinil Estradiolo si distingue dall'estradiolo naturale (struttura del ciclopentanoperidrofenantrene) a 17 atomi di Carbonio) per la presenza del gruppo etinilico che assegna alla molecola estrogenica **maggior attività farmacologica** in particolare quella soppressiva sul FSH.*

In virtù del gruppo etinilico, l'EE sviluppa ed esaspera alcuni effetti farmacologici tipici degli estrogeni in particolare quelli sul metabolismo lipidico e glucidico, sul bilancio idrico-elettrolitico e sui meccanismi coagulativi.

ATTIVITA' DEI PROGESTINICI

Alcuni preparati progestinici mantengono, nonostante l'elaborazione chimica, residue azioni farmacologiche riconducibili alla loro molecola di origine

*In particolare è stato verificato che alcuni prodotti derivati dal 19 Nor-Testosterone possano mantenere una **residua azione androgenica** che si traduce non tanto in effetti o manifestazioni cliniche tipiche quali l'acne, la seborrea o l'ipertricosi, quanto in azioni interferenti sul metabolismo dell'insulina, degli zuccheri e su quello lipidico*

ATTIVITA' DEI PROGESTINICI

Ogni progestinico poi si può caratterizzare per la presenza più o meno spiccata di altre attività quali :

l'attività glucocorticoide, quella mineralcorticoide o antimineralcorticoide, una attività più o meno spiccatamente antigonadotropa, progestativa , estrogenica o antiestrogenica.

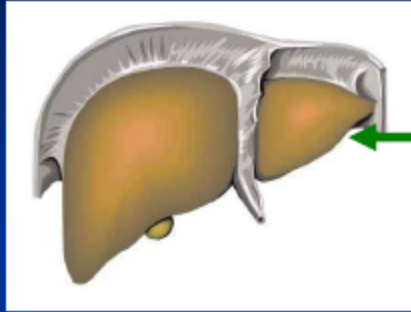
Questo aspetto fa sì che ogni progestinico sia in grado di caratterizzare le associazioni estro progestiniche che lo contengono con attività ed effetti specifici.

Di fatto le differenti caratteristiche dei farmaci favoriscono la personalizzazione della contraccezione

EFFETTO DEGLI ESTROGENI

Gli Estrogeni, sia il 17 β Estradiolo che l' Etil Estradiolo:

- **migliorano** il metabolismo del Colesterolo e aumentano la produzione epatica di HDL innalzandone le concentrazioni plasmatiche
- **innalzano** tuttavia anche i Trigliceridi.
- **potenziano** la ritenzione di sodio e di acqua aumentando il substrato reninico mediante la stimolazione epatica dell' Angiotensinogeno che ne è precursore.
- **determinano** una azione procoagulativa inducendo l' incremento di alcuni fattori di origine epatica che favoriscono i fenomeni coagulativi e che contribuiscono alla creazione degli eventi trombotici.

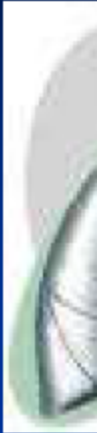


(Renina substrato)
Angiotensinogeno



Estrogeni

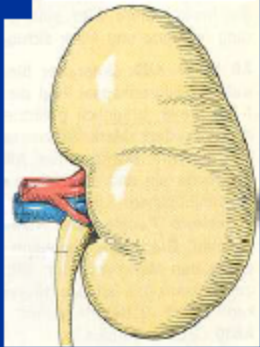
Angiotensina I



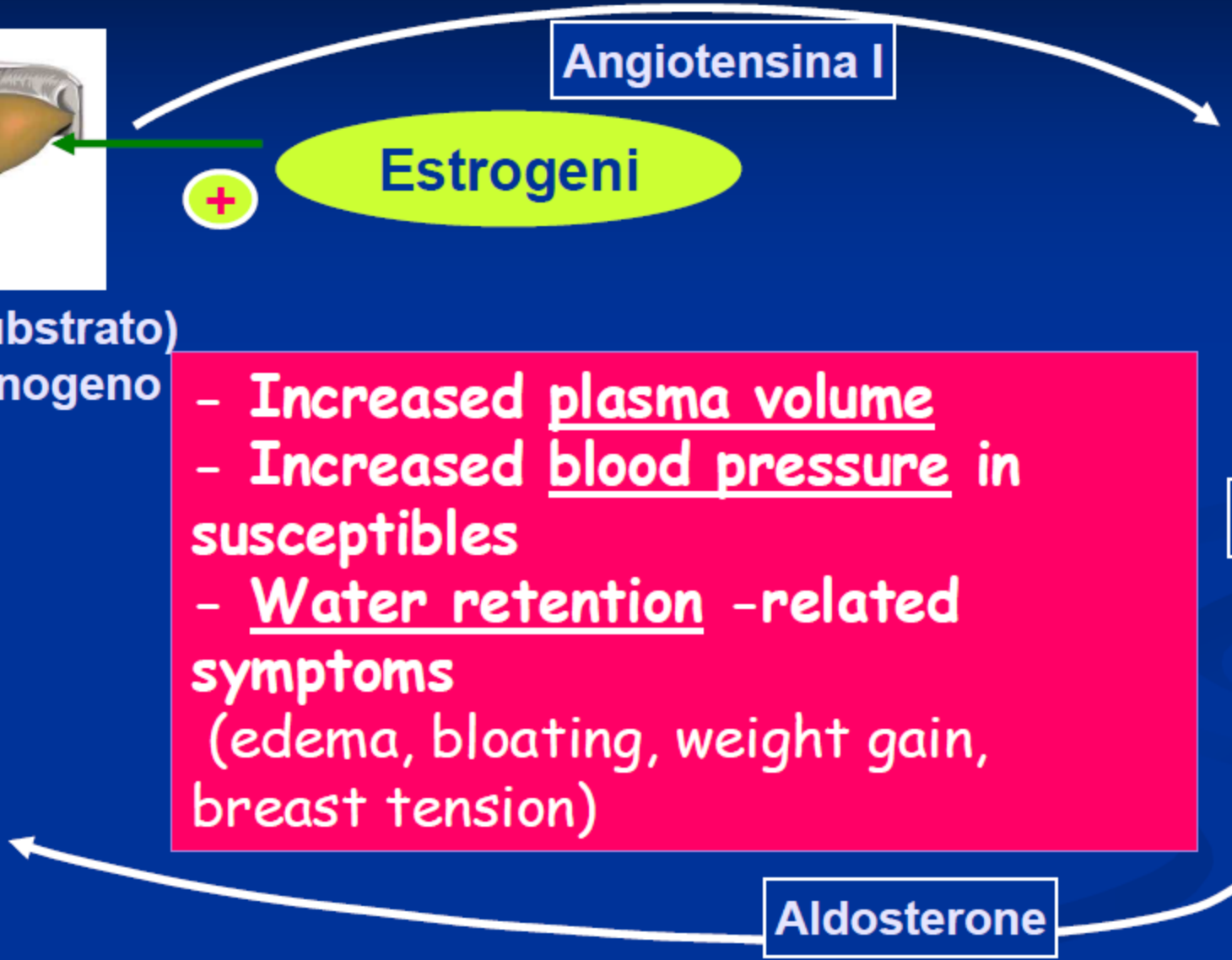
Ang

- Increased plasma volume
- Increased blood pressure in susceptibles
- Water retention -related symptoms (edema, bloating, weight gain, breast tension)

Renina



Aldosterone



EFFETTI DEI PROGESTINICI

I progestinici determinano:

- *una minore produzione epatica di Apoproteina A1, principale frazione proteica del Colesterolo HDL*
- *aumentano l'attività delle Lipasi epatiche, enzimi che accelerano il catabolismo dell'HDL*

Ciò comporta un calo delle HDL circolanti e un rapporto sfavorevole LDL vs HDL a vantaggio delle prime con il risultato finale di un maggiore

- *effetto aterogenico*

*E' la **residua azione androgenica** di alcuni progestinici ed in particolare dei derivati del 19 Nor testosterone che è stata messa sotto accusa per l'influenza negativa sul metabolismo lipidico e su quello glucidico.*

EFFETTI DEI PROGESTINICI

Anche il *metabolismo glucidico ed insulinico* è influenzato dalla residua attività androgenica dei progestinici.

L'effetto androgenico fa sì che la sensibilità periferica all'insulina si deteriori: viene indotta una ipersecrezione compensatoria di insulina.

Queste azioni si assommano alla neoglucogenesi epatica e periferica indotta dagli estrogeni deteriorando complessivamente il metabolismo degli zuccheri.

ASSOCIAZIONI ESTRO-PROGESTINICHE

Possono contenere
ETINILESTRADIOLO

ESTRADIOLO

ESTRADIOLO VALERATO (con vari dosaggi)

Varia il PROGESTINICO:
varie famiglie, vari dosaggi

Variano FORMULAZIONE e VIA DI
SOMMINISTRAZIONE

Classificazione degli estroprogestinici orali

- In base al dosaggio estrogenico
- In base al tipo di estrogeno
- In base al tipo di progestinico
- In base allo schema posologico

In base al dosaggio estrogenico:

- Medio/Alto dosaggio (EE 50 mcg)
- Basso dosaggio (EE 30 mcg)
- Bassissimo dosaggio (EE 20 mcg)
- Ultraridotto (EE 15 mcg)
- Naturale (E2 , E2 Valerato) (2/3 mg)

Oppure...

In base al tipo di progestinico:

- Prima generazione
- Seconda generazione
- Terza generazione
- Nuovi progestinici

Oppure...

In base allo schema posologico:

- Monofasica a 21 giorni
- Monofasica a 24 giorni
- Bifasica
- Trifasica
- Polifasica
- Continuativa 3/6 mesi

CEROTTO CONTRACCETTIVO (VIA TRANSDERMICA)

Il cerotto transdermico attualmente in commercio in Italia (Evra) contiene EE e Norelgestromina.

E' caratterizzato da un rilascio cutaneo e un assorbimento ematico di EE pari a 20 mcg/die e si pone pertanto tra i contraccettivi a basso contenuto estrogenico .

La durata di ogni cerotto è di 7 giorni e il cerotto viene riapplicato per 3 settimane seguite da 7 giorni di intervallo. Presenta il vantaggio di eliminare l'effetto di primo passaggio epatico, l'eliminazione della somministrazione giornaliera e quello della assenza di interferenze contraccettive dovute a vomito o diarrea persistenti.



Composizione:



600 microgrammi etnilestradiolo

20 $\mu\text{g}/\text{die}$

+

6 mg norelgestromina

150 $\mu\text{g}/\text{die}$

Anello vaginale

L'anello vaginale attualmente in commercio in Italia (Nuvaring) contiene EE e Etonorgestrel:

è caratterizzato da un rilascio transvaginale e un assorbimento ematico di 15 mcg/ die di EE e si pone tra i contraccettivi a bassissimo contenuto estrogenico. Posto in vagina per 21 giorni viene rimosso per 7 giorni durante i quali compare il flusso mestruale.

** Le concentrazioni ormonali sieriche sono costanti con l'assenza di picchi ormonali giornalieri*

Presenta elevata compliance per il basso numero di somministrazioni, perché elimina l'effetto di primo passaggio epatico, non ha interazioni contraccettive dovute a vomito o diarrea persistenti e basso impatto sintomatologico.

CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE

Tromboflebite, disordini tromboembolici, malattia cerebrovascolare e coronarica

Funzionalità epatica danneggiata

Patologia tumorale

Iperlipemia congenita

Età > 40 e fumatrici

CONTROINDICAZIONI RELATIVE

Iperensione

Chirurgia elettiva

Epilessia

Diabete mellito

Categoria 4: l'uso del metodo rappresenta un inaccettabile rischio per la salute

- Fattori di rischio cardiovascolari multipli
- Trombofilia congenita nota
- Trombosi venosa profonda o tromboembolismo polmonare in corso o anamnesi positiva per TVE
- Patologia valvolare cardiaca con complicazioni CVS
- Accidenti cerebrovascolari
- Patologia coronarica o ischemica cardiaca
- Allattamento < 6 settimane dal postpartum

- Calcolosi della colecisti (sintomatica in corso o sotto trattamento medico)
- Colestasi da pillola
- Cirrosi compensata
- Perdite ematiche vaginali / uterine non diagnosticate
- Allattamento (tra 6 settimane e 6 mesi postpartum)
- Postpartum <21 gg in donna che non allatta

- Fumo >35 anni meno di 15 sig/die (classe 2 se ha smesso di fumare da oltre un anno)
- Iperensione sotto controllo, o tra 140/159 e 100/109
- Iperlipidemia
- Obesità BMI 35-39 kg/m²
- Familiarità per TEV in parenti di primo grado <45a (classe 2 se parenti >45a)
- Immobilità non legata a chirurgia (sedia a rotelle)
- Portatore di mutazione BRCA1 e 2
- Precedente K mammella, con malattia in remissione >5 anni, massa mammaria di natura non determinata
- Interazioni farmacologiche

Effetti collaterali

- *Gli effetti collaterali e indesiderati più frequentemente percepiti e riferiti dalla donna sono rappresentati dalle alterazioni mestruali dovute al cattivo controllo della maturazione endometriale: lo **spotting** è presente nel 10-30% dei casi durante il 1° trimestre di assunzione mentre sono meno frequenti le **emorragie mestruali**.*
- *La **cefalea o l'emicrania**, la **tensione mammaria**, la **nausea**, l'**aumento di peso**, la **ritenzione idrica** incidono in maniera percentualmente differente da preparato a preparato, ma sono eventi sostanzialmente rari*
- *Le **cause** che più frequentemente inducono la donna (o il medico) **alla interruzione** della terapia sono comunque le irregolarità mestruali (18-21 %), la **cefalea e l'emicrania** (6-12%) e la **percezione dell'aumento di peso e della ritenzione idrica** (4-25 %).*

Principali cause di interruzione della pillola

	Interruzione su consiglio medico (%)	su propria iniziativa (%)
Cefalea	12	6
Tensione mammaria	2	5
Nausea	2	4
Alterazioni mestruali	18	21
Aumento di peso	4	25
Ritenzione idrica	3	25
Parametri ematochimici	3	
Iperensione arteriosa	4	
Potenziale effetto sulla salute	5	18
Altre	15	25