



## Il Progesterone

Il Progesterone è certamente l'ormone centrale nella comprensione dei processi riproduttivi. Bersaglio pressoché esclusivo dell'ormone è l'utero con le sue funzioni mestruali e riproduttive. Le sue azioni uterotropiche sono state studiate per molti anni nel tentativo di differenziarne le azioni dirette od indirette (attraverso fattori paracrini) sui tessuti uterini. Dopo molti anni tuttavia il P è l'unico fattore chiave noto, del quale si riconosce l'importanza fondamentale nei processi riproduttivi ed in particolare nel processo dell'impianto e dello sviluppo iniziale dell'embrione.

Da ormai moltissimi anni si è cercato di produrre progestinici nella finalità primaria di formulare composti simili, per gli effetti, al P ma in grado di resistere alla degradazione enzimatica del fegato e rimanere attivi quando somministrati per via orale. I progestinici sintetici tuttavia non sono consigliati nei trattamenti dell'infertilità per la loro potenziale teratogenicità. Questo limite all'uso dei composti sintetici, unitamente all'elevata metabolizzazione epatica del P somministrato per via orale, già dal suo primo passaggio attraverso il fegato ha sviluppato l'interesse della ricerca per l'uso della sua sostituzione/supplementazione fisiologica/terapeutica del P mediante vie di somministrazioni non orali.

Questa motivazione ha poi portato a studiare e conoscere altri e nuovi dettagli dei processi di regolazione dell'impianto embrionale e dell'inizio della vita.

Sono note da tempo le relazioni esistenti tra i due attori fondamentali della steroidogenesi ovarica, l'E2 ed il P. L'E2 media gli effetti genomici del P sull'endometrio attraverso l'induzione della sintesi dei recettori endometriali per il P. Più recentemente tuttavia si sono scoperti nuovi effetti del P non strettamente mediati dai suoi recettori (effetti cosiddetti non genomici), come quello neurormonale sul sistema nervoso centrale o quello di induzione di una quiescenza della contrattilità uterina, nonché quelli sugli spermatozoi stessi o, ancora, quelli sull'inibizione dell'attività embriotossica reattiva al trofoblasto. Si è poi più recentemente stabilito come il P possa determinare tutta quella coorte di effetti endometriali noti a concentrazioni circolanti molto più basse rispetto a quelle già note dalla fisiologia del ciclo mestruale. Questa evidenza ha quindi aperto la strada a nuove applicazioni per lo sviluppo di preparazioni farmacologiche somministrabili per via vaginale che beneficino del duplice effetto dell'esclusione del primo passaggio attraverso il fegato e del primo passaggio dell'ormone attraverso l'unico organo bersaglio di interesse farmacologico per il prodotto: l'utero. Il miometrio e l'endometrio metabolizzano in situ il P in 20a-idrossi-progesterone e nell'allopregnanolone, due metabolici sui cui effetti biologici in questi tessuti non è ancora stata fatta piena luce.

## **Effetti biologici del progesterone**

Il P durante il ciclo ovarico viene principalmente sintetizzato dalle cellule della granulosa dell'ovaio, fino ad allora solo estrogenosecernenti, contestualmente all'ovulazione ed in rapporto al picco dell'LH. Esso agisce sull'endometrio mediante:

- un'azione antiproliferativa antagonista a quella degli estrogeni ;
- una preparazione dell'endometrio adeguata all'impianto embrionale attraverso: a) effetti specifici sulle cellule stromali (decidualizzazione); b) modificazioni strutturali e secretive delle cellule epiteliali luminale e ghiandolari dell'endometrio; c) effetti di modificazione strutturale e di portata sul microcircolo endometriale ;
- un'azione tocolitica sull'endometrio (riduzione dell'attività contrattile);
- un'azione inibitrice dell'embriotossicità materna verso il trofoblasto embrionale .

Il P produce un endometrio aumentato di spessore per la proliferazione delle sue cellule epiteliali, un aumento di volume delle sue cellule stromali (da stellate a globose, rotonde) una imbibizione edematosa della matrice extracellulare ed una drammatica modificazione del microcircolo endometriale che, con l'aumento del calibro dei vasi e la formazione di veri e propri laghi venosi, determina un aumento della trasudazione di liquido sulla superficie della cavità uterina ed una predisposizione alla vascolarizzazione rapida e avvolgente dell'embrione immediatamente dopo il suo processo di invasione dell'endometrio stesso ( [Figg. 2](#) , [3](#) ).

Queste modificazioni strutturali si accompagnano ad una produzione complessa ed articolata di fattori, prevalentemente proteici o glicoproteici, prodotti dalle cellule epiteliali, stromali e di derivazione trasudatizia dalla matrice extracellulare che vengono a comporre il terreno di coltura naturale che accoglie, nel lume della cavità uterina, gli embrioni per circa tre giorni prima dell'impianto, condizionandone quindi il successo e l'inizio della gravidanza. Tutte queste azioni sono modulate da un apporto appropriato, nei tempi e nelle quantità, del P sull'endometrio dirette alla facilitazione dell'impianto embrionale ed al supporto della gravidanza precoce nel periodo che segue l'impianto. Il P viene fisiologicamente prodotto prevalentemente dal corpo luteo gravidico fino a circa l'8a settimana di gravidanza quando la sua produzione è di fatto sostituita da quella del trofoblasto placentare. Da qui le indicazioni utili, mimando la fisiologia, per trattamenti suppletivi od integrativi del P proposti da alcuni Autori: fino alla 8a settimana di gravidanza o, per gli effetti tocolitici, fino alla 12a quando il rischio abortivo scema considerevolmente. La quantità di recettori del P nelle cellule trofoblastiche intermedie delle pazienti che hanno aborto spontaneo è inferiore a quella rilevabile nelle donne che si sottopongono ad aborto volontario. Questo dato enfatizza il ruolo del P nel sostegno delle gravidanze a rischio abortivo ).

## **Il progesterone per via vaginale: gli effetti sull'endometrio**

È stato ampiamente dimostrato che il P per via vaginale è in grado di provvedere esaustivamente a tutte quelle modificazioni endometriali necessarie per determinare una buona fase luteale di un ciclo mestruale e le migliori condizioni strutturali e biochimiche per l'impianto embrionale. Questo non può invece dirsi per il P somministrato per via orale. Studiando la morfologia endometriale delle donne infertili, Bourgain et al. hanno osservato come la somministrazione vaginale del P ma non quella orale induca costantemente endometri "in fase". Nelle pazienti infertili una duplicazione delle trasformazioni secretive dell'endometrio nelle sue componenti ghiandolare e stromale, così come avviene nei cicli mestruali normali e qui sopra riportate, costituiscono il prerequisito assoluto e fondamentale per la preparazione farmacologica endometriale adeguata per l'impianto embrionale. Questo spiega perché molti specialisti di infertilità scelgano correntemente l'uso della somministrazione del P vaginale come trattamento routinario per il supporto della fase luteale. In passato i ricercatori hanno usato vari sistemi di rilascio per somministrare P per via vaginale, quali ovuli vaginali su supporto oleoso, le compresse orali del P micronizzato per uso vaginale ed altri supporti che consentissero al P, uno steroide lipofilo, di essere veicolato e rilasciato per un suo assorbimento attraverso la mucosa vaginale. Tutti questi trattamenti richiedevano molteplici somministrazioni quotidiane rendendo i trattamenti a lungo termine impraticabili. Recentemente tuttavia un nuovo gel per il supporto ed il rilascio continuato del P è stato approvato come sistema di rilascio per terapie suppletive/sostitutive del P. In studi seriati il rilascio continuo del P attraverso questo gel, nella sua preparazione all'8% di contenuto dello steroide, ha dimostrato la capacità di produrre complete trasformazioni secretive dell'endometrio, così come ha dimostrato di consentire lo sviluppo ed il mantenimento di una gravidanza nelle donne con ovaie inattive od attive. Con l'opportunità di potere utilizzare il gel al P anche in una somministrazione quotidiana evitandone somministrazioni multiple nel corso della giornata, il prodotto si è rivelato utile anche per trattamenti di lunga durata (come nel supporto delle fasi iniziali della gravidanza). In altre diverse applicazioni, come quelle della Hormone Replacement Therapy ( [HRT](#) ), le complete trasformazioni secretive dell'endometrio non sono strettamente richieste nella loro completezza, essendo necessario solo utilizzare l'effetto antiproliferativo del P per prevenire la tendenza all'iperplasia endometriale, una tendenza osservabile quando il tessuto è sotto l'effetto esclusivo/prevalente degli estrogeni. La nuova possibilità di applicazioni singole del P per via vaginale nel quotidiano ha quindi di fatto aperto nuove possibilità terapeutiche anche per trattamenti di altre e diverse patologie endometriali. Il gel vaginale è una emulsione e non una preparazione esclusivamente oleosa: questo gli consente proprietà farmacocinetiche caratterizzate da grande stabilità di rilascio e di assorbimento del P libero indipendentemente dal grado di commistione con l'eccepiante ( [Figg. 4a, b, c](#) ).

Il P in gel vaginale è in grado di produrre, in analogia con la curva di produzione endogena, il sanguinamento uterino da privazione allorché ne si sospenda l'applicazione; questo effetto si produce senza quegli effetti collaterali soggettivi caratteristici invece dell'uso dei progestinici sintetici); questo ha peraltro portato a considerare con successo l'uso di gel del P anche nelle donne con amenorrea secondaria. L'uso di quantità del P ridotte rispetto a quelle usuali (90 mg) si è rivelato comunque in grado di determinare la predecidualizzazione dell'endometrio,

significando che le dosi normalmente impiegate potrebbero essere virtualmente ridotte negli usi terapeutici prospettici . I risultati ottenuti con la somministrazione di gel del P in ogni regime farmacologico hanno dimostrato di ottenere un migliore controllo del sanguinamento uterino quando confrontato con quello ottenibile con progestinici sintetici orali ( [MPA](#) ). Il P per via vaginale beneficia inoltre di una scarsissima incidenza di effetti collaterali rispetto all'uso di progestinici sintetici .

È ormai noto che una certa quota del P somministrato per via vaginale transita direttamente all'interno dei tessuti uterini e sappiamo anche che i livelli circolanti del P non ne riflettono le concentrazioni tissutali. Il passaggio diretto del P dalla vagina all'utero consente al gel di beneficiare: a) dell'assenza del carico epatico della sua somministrazione orale (circa l'80% del P somministrato per via orale viene estratto dal fegato e quivi metabolizzato durante il primo passaggio attraverso il circolo enteroepatico); b) degli effetti di un'adeguata concentrazione intraendometriale ottenibile con bassi livelli circolanti ( [Figg. 5a, b](#) ).

L'uso del P per via vaginale anche in somministrazioni protratte non sembra offrire svantaggi sul sistema cardiovascolare , già invece riportati per i progestinici sintetici .

In conclusione il gel vaginale del P si candida autorevolmente come la terapia elettiva di supporto delle fasi luteali nei casi di sterilità dovuti a questa condizione, nei casi di ART come supporto e sostegno delle fasi luteali su cicli indotti, nei cicli di ovodonazione e nel sostegno delle fasi iniziali di gravidanza laddove esista un rischio abortivo imputabile a problemi endocrini, immunologici e di ipercontrattilità uterina. Il suo uso offre documentati vantaggi rispetto a: l'uso del P per via orale, a causa degli sgradevoli e pericolosi effetti ipnotici dei metaboliti del P che si liberano per questa via di somministrazione; altre formulazioni per via vaginale a base lipidica, per la necessità con queste ultime di molteplici somministrazioni quotidiane; le formulazioni intramuscolari, per il dolore prodotto dalle iniezioni intramuscolari di soluzioni oleose ripetute per molti giorni e per il rischio di formazioni ascessuali che queste iniezioni possono portare con sé. Il gel vaginale non comporta quel fastidiosissimo percollamento vaginale di sostanza oleosa che caratterizza altri supporti di veicolo per il P vaginale.

## **Gli effetti sulla contrattilità uterina**

La contrattilità uterina influenza il trasporto degli spermatozoi e la migrazione delle uova e degli embrioni attraverso la cavità uterina e, probabilmente, lo stesso processo di impianto embrionale. La contrattilità uterina abnorme può invece causare dolore pelvico, dismenorrea aborto spontaneo e parto prematuro). La contrattilità uterina abnorme è stata studiata in varie e diverse condizioni di patologia ginecologica come nell'endometriosi, nell'aborto spontaneo e ricorrente e nei fallimenti reiterati dell'impianto embrionale. Anche se profili di contrazioni uterine del P normali sono state evidenziate anche su uteri in vitro denervati mediante valutazione delle variazioni di pressioni endoluminali, le contrazioni uterine in vivo sono state caratterizzate in vivo da Matinez Gaudo, Lyons, Ijlander, Bulletti durante il ciclo mestruale con definizione di specifici patterns di contrattilità - la contrattilità uterina aumenta con gli estrogeni e si riduce con il P. Questo conferma l'effetto di induzione della quiescenza della contrattilità uterina ottenibile con il P esogeno. Questo ormone riduce la frequenza e l'ampiezza delle contrazioni uterine e, durante la sua "prevalenza" nei tessuti uterini, gradualmente ne inverte il pattern di contrazioni cervico-fundico, proprio della fase follicolare, in quello convergente al centro dell'utero prima e fundico-cervicale poi, con il persistere della sua presenza tissutale. Questo effetto sulle contrazioni ad effetto pompa sulla cavità uterina e sul suo contenuto (gameti o debris endometriale) condiziona lo spostamento dei suoi contenuti. Poiché l'endometrio ha la soffice consistenza di un gel, di spessore variabile durante il ciclo mestruale e si muove su spinta ondulatoria di tipo peristaltico indotta dal miometrio sottostante e poiché su questo gel l'embrione deve trovare le condizioni biofisiche e biochimiche idonee all'impianto (quiescenza delle pareti di endometrio predecidualizzato su cui l'embrione trova il milieu biochimico idoneo con il quale cerca di aderire e penetrare la parete endometriale stessa), l'effetto del P è quello di consentire alle attività biochimiche proprie dell'embrione e dell'endometrio di trovare interazione stabile in un ambiente miorilassato. La riduzione della frequenza di contrazioni, le modificazioni nella direzione della propagazione delle onde di contrazione prodotte dal P nella fase secretiva del ciclo endometriale, confermano il ruolo del P come composto uterorilassante e lo candidano come sostegno delle fasi luteali, dei cicli di induzione dell'ovulazione con finalità riproduttiva e nell'ottimizzazione della preparazione endometriale all'impianto e nella prevenzione di alcuni aborti spontanei. Già precedentemente si era dimostrato che il P in gel vaginale riduceva le contrattilità uterine anche quando il P endogeno era elevato; recentemente l'uso del P ha confermato questo effetto con la riduzione di contrazioni uterine e crampi in pazienti in corso di gravidanza iniziale e minaccia di aborto (entro la 10a settimana) (Bulletti et al. 2001, unpublished data).

L'uso del P nei cicli di In Vitro Fertilization (IVF) ha rivelato un'efficacia nella riduzione delle contrattilità uterine inversamente proporzionale alla percentuale dell'impianto, dimostrando l'efficacia del P in gel vaginale nel rendere quiescente la contrattilità uterina contestualmente al miglioramento dell'efficacia dell'impianto embrionale.

L'uso del P per via vaginale nei trattamenti per la sterilità ha ripetutamente offerto risultati

superiori rispetto all'utilizzazione della via orale e uguali o superiori a quella intramuscolare.

### **L'efficacia del progesterone nei programmi di procreazione assistita**

Efficacia del progesterone nei programmi di procreazione medicalmente assistita in cicli di ovodonazione

	Crinone 8%*	Progesterone I.M.
	90 mg	100 mg
Gravidanza	n. 54	n. 18
Totale gravidanze:		
chimiche	54%	39%
cliniche	48%	28%



- Applicazione del gel 6-12 ore prima dell'*Embryo Transfer* (IVF).
- Dopo l'inseminazione uterina (COH-IUI).
- Con l'ovulazione (non COH-IUI).
- Se il ciclo di ART ha avuto successo, si usa fino alla 7a-12a settimana di gravidanza fino a quando la placentazione sostituisce la produzione endogena dell'ovaio.

### *I livelli sierici di progesterone*

- Sono variabili ma sempre più bassi rispetto alle somministrazioni orali e intramuscolari.
- Questo non è determinante perché le sue concentrazioni endometriali sono più alte rispetto alla somministrazione delle stesse dosi del P per altra via.

### *Cosa deve sapere la paziente*

- Alcune pazienti hanno un modesto spotting ematico cui non corrisponde una minore efficacia del farmaco. Il gel del P ha un'efficacia pari o superiore all'utilizzazione della via I.M. nella tutela dell'impianto embrionale e nella prevenzione dell'aborto.

### *Il progesterone per via vaginale*

- Non determina gli effetti collaterali ipnotici caratteristici della somministrazione del P per via orale.
- Non determina il fastidio del dolore/rischio di raccolte ascessuali dei composti intramuscolari del P in sospensione oleosa.
- Non richiede somministrazioni multiple come gli altri prodotti per via vaginale.
- Nella forma di rilascio "gel" è veicolato da una ridottissima quantità di gel che, essendo bioadesivo alla parete vaginale, non percola dalla vagina.

## **I progestinici**

Il progestinico svolge prevalentemente un'azione antiproliferativa (ed antitumorale) sull'endometrio stimolato dagli estrogeni contenuti nella pillola ma porta con sé altri più complessi effetti metabolici. Possiamo affermare che il progestinico più che l'estrogeno distingue una pillola dall'altra e le caratteristiche che si porta con sé. In questo capitolo vengono rappresentati i progestinici di sintesi in ordine alla loro chimica di origine. Schematicamente i pregnani, che mantengono le caratteristiche strutturali del P (composto a 21 atomi di carbonio o C21), si caratterizzano per gli scarsi effetti androgenici e per una bassissima interferenza con gli estrogeni a livello delle sintesi epatiche, alcuni loro metaboliti hanno effetti ipnotici e partecipano alle modificazioni dell'umore. Gli estrani, ad eccezione del dienogest, hanno una qualche seppur modesta attività androgenica: a questo gruppo appartengono progestinici cosiddetti "di 1a generazione". I gonani, offrono una potente azione progestinica anche a bassi dosaggi. I composti di 2a generazione differiscono da quelli di 3a generazione per la significativa ulteriore riduzione della loro attività androgenica (vedi il diverso effetto sulle frazioni High-density Lipoprotein - HDL - e Low-density Lipoprotein - LDL - del colesterolo indotte dai due gruppi di associazioni). I derivati del nortestosterone (composti a 19 atomi di carbonio), hanno un effetto - androgenico - di riduzione della sensibilità periferica all'insulina. I derivati dello spironolattone si caratterizzano per la residua azione natriuretica .

## Derivati del progesterone

Pregnani

Progesterone

Medrogestone

Diidrogesterone

17-idrossiprogesterone

Medrossiprogesterone acetato

Ciproterone acetato

Megestrol acetato

Clormadinone acetato

19-norprogesterone

Nomegestrolo acetato

Trimegestone

### **Derivati del nortestosterone**

Estrani

Progestinici di *1a generazione*

Noretisterone

Noretisterone acetato

Noretinodrel

Etinodiolo diacetato

Linestrenolo

"Ibrido" con derivati  
17-idrossiprogesterone

*Dienogest*

Gonani

Progestinici di *2a generazione* □□□□ *Levonorgestrel*

Progestinici di *3a generazione* □□□□ *Norgestimato*

*Desogestrel*

*Gestodene*

Derivati dello spironolattone

Drospirenone

In corsivo quelli che vengono attualmente impiegati in associazioni e/p.

Consideriamo sinteticamente le caratteristiche dei singoli composti.

*Ciproterone acetato*: è un progestinico con uno speciale tropismo per il tessuto adiposo dal quale viene rimosso molto lentamente. Offre anche un'azione antiandrogenica, sia per competizione di legame col recettore degli androgeni, che per riduzione dell'attività della 5 $\alpha$ -reduttasi cutanea.

*Levonorgestrel*: è un progestinico di 2a generazione, derivato dal 19-nortestosterone. È un composto biologicamente attivo e, a differenza di altri progestinici, non si comporta come pro-farmaco, essendo, peraltro, i suoi metaboliti biologicamente inattivi. Per quel che riguarda l'attività farmacologica, l'LNG presenta effetti anabolici piuttosto che androgenici rispetto all'androgeno di riferimento (testosterone propionato). Ha effetti inibitori sull'ovulazione a dosaggi nettamente più bassi rispetto a quelli necessari per avere un'azione di tipo androgenico e/o anabolizzante. Più giusto appare affermare che l'LNG, alle dosi utilizzate negli estroprogestinici in clinica, non presenta effetti androgenici, ma piuttosto antiestrogenici. In vivo non presenta effetti di tipo glicocorticoide né mineralcorticoide e/o antimineralcorticoide. Somministrato per os non va incontro a metabolismo di primo passaggio, risultando completamente biodisponibile. Dopo singole somministrazioni di 0,15 mg (più 30 mcg di EE) i livelli plasmatici di LNG raggiungono un picco di 3-4 ng/ml e scendono a valori < 1 ng il giorno dopo. L'assorbimento è rapido, avendo un T<sub>max</sub> di 1-2 ore. Esiste una relazione lineare tra concentrazione plasmatica e quantità della dose. Lo steady state viene raggiunto dopo pochi giorni di somministrazione. L'aspetto della pressoché totale biodisponibilità dell'LNG (virtualmente del 100%) è estremamente importante nella farmacologia dei progestinici. Infatti, la farmacocinetica dei progestinici risulta molto complessa a causa del variabile grado di metabolizzazione e di legame con le diverse proteine plasmatiche di trasporto, con grandi differenze interindividuali nel raggiungimento dei livelli plasmatici per un medesimo dosaggio; avere un composto con alta biodisponibilità consente di ottenere un'azione farmacologica più costante, senza dover aumentare le dosi nel tentativo di coprire le esigenze di una potenziale sottopopolazione caratterizzata da una bassa biodisponibilità. L'LNG è un progestinico largamente utilizzato in clinica; esso è contenuto nelle formulazioni estroprogestiniche orali 150-100 mcg associato ad EE rispettivamente a 30-20 mcg.

*Desogestrel*: l'effettore biologico è il 3-chetodesogestrel, il principale metabolita epatico del progestinico che può dunque definirsi un profarmaco. Il composto attivo è parzialmente legato alla [SHBG](#), ma non ne inibisce la sintesi. Ha attività antigonadotropa e progestinica, con una bassissima affinità per il recettore androgenico ed un ottimo profilo lipidemico nelle utilizzatrici.

*Gestodene*: è un progestinico di 3a generazione, derivato dal 19-nortestosterone. È un composto biologicamente attivo e, a differenza di altri progestinici, non si comporta come pro-farmaco per quel che riguarda l'attività farmacologica. Gestodene esplica effetti progestinici molto spiccati mentre possiede un'attività androgenica molto modesta. È il più potente tra i progestinici utilizzati nella contraccezione orale, ha effetti inibitori sull'ovulazione a dosaggi nettamente più bassi rispetto a quelli di altri progestinici. Gestodene esplica inoltre una spiccata azione antiestrogenica. Non esplica alcuna azione glicocorticoide né mineralcorticoide ma a dosaggi superiori a quelli contraccettivi al contrario esplica un'azione antimineralcorticoide. Somministrato per os non va incontro a metabolismo di primo passaggio, risultando

completamente biodisponibile. L'assorbimento è rapido, avendo un Tmax di 1 ora dopo somministrazione di una singola dose di 60 mcg. Appare legato per il 30% alle albumine e per il 50-70% alle [SHBG](#). L'emivita del gestodene quando assunto in concomitanza con l'EE è di circa 20 ore.

*Dienogest*: è un progestinico ibrido che si colloca a metà tra i derivati del 19-nortestosterone e quelli del 17-idrossiprogesterone ( [17OHP](#) ). Lavora sui recettori del P senza effetti androgenici, qualcuno ne ha saggiato anche effetti antiandrogenici

*Drospirenone*: non si lega alla [SHBG](#) come tutti gli ormoni steroidei naturali. Si caratterizza per attività progestiniche ed effetti antimineralcorticoidi. Grazie a questo suo specifico effetto biologico sembra adatto ad antagonizzare l'azione sodio-retentiva dell'EE, con modesta riduzione del peso corporeo e della pressione arteriosa. Sembra avere anche un effetto antiandrogenico genomico (per antagonismo recettoriale).

Alla luce delle più recenti evidenze che si sovrappongono in letteratura sui rischi connessi agli estroprogestinici utilizzati in varie formulazioni associative e dosi, non essendo possibile ancora trarre conclusioni di indirizzo - ad eccezione di quelle che si possono evidenziare in altri capitoli di questa trattazione -, per i numerosi studi in corso e per le condizioni individuali delle utilizzatrici offerte da altrettanto numerosi parametri di importante preosservazione, possiamo tuttavia qui riferire che il messaggio mediale impartito dalla comunità scientifica e farmaceutica negli scorsi decenni "quanto più è piccola quanto è meglio" è un messaggio incompleto e fallace nella scelta di una contraccezione orale essendo il tipo di progestinico utilizzato un parametro di importanza spesso prevalente sulle dosi di comune utilizzazione.

### I progestinici e ...

*La minipillola*

È una pillola che include un solo ormone: il progestinico. Si assume quotidianamente previo controllo ed indicazione medica. Serve la prescrizione. Funziona cambiando le caratteristiche del muco cervicale sì da renderlo ostile al passaggio degli spermatozoi ed inoltre mal preparando l'endometrio all'eventuale annidamento dell'ovocita fecondato. Solitamente ha effetti collaterali indesiderati più miti rispetto alle pillole classiche. Determina tra l'altro una riduzione dell'entità dei sanguinamenti uterini ciclici, una minore dolorabilità degli stessi, una riduzione del rischio di infiammazioni pelviche e dei carcinomi ovarico ed endometriale. Può determinare sanguinamenti irregolari, aumento di peso, tensione mammaria ed assenza assoluta di sanguinamenti uterini.

*La contraccezione di emergenza (inclusa la pillola del giorno dopo)*

La probabilità di concepimento con un rapporto non protetto è del 33% nel giorno dell'effettiva rottura del follicolo.

La *pillola* va prescritta dal medico e si usa dopo avere avuto rapporti non protetti da nessun metodo di controllo delle nascite. È costituita da ormoni steroidei femminili e va presa entro le 72 ore dopo il coito non protetto. Funziona interferendo con l'ovulazione e probabilmente con il trasporto dei gameti (ovocita e spermatozoi) lungo il tratto uterino per modificazioni sostanziali del muco cervicale e per modificazione della contrattilità uterina. I preparati ormonali se somministrati prima dell'ovulazione interrompono la crescita del follicolo, causando un ciclo anovulatorio o un ritardo nell'ovulazione stessa; un intervento postovulatorio agisce con ogni probabilità soprattutto sulla recettività endometriale. Può causare nausea, vomito, tensione mammaria, sanguinamenti irregolari, mal di testa. L'uso frequente di questi prodotti può anche determinare cicli irregolari ed imprevedibili.

Lo *schema di Yuzpe* era basato sull'assunzione di due confetti contenenti 0,05 mg di EE e 50 mg di d,l-norgestrel. Oggi è stato sostituito con quello contenente 0,25 mg di LNG assunto due volte a distanza di 12 ore entro 72 ore dal rapporto a rischio. L'uso è condizionato dall'esclusione della possibilità di una gravidanza in corso, dalla presenza di controindicazioni assolute all'uso degli estrogeni e dall'allattamento. Anche qui si segnalano nausea e vomito, cefalea, tensione addominale e mammaria. L'efficacia è stata calcolata tra il 75 e l'80%: è influenzato dal ritardo con il quale si inizia il trattamento.

LNG alle dosi di 0,75 mg ripetuta dopo 12 ore, entro 72 ore dal rapporto non protetto, è un metodo efficace di intercezione, con minori effetti collaterali. Rappresentano una controindicazione al trattamento la presenza di gravi disfunzioni epatiche ed una gravidanza già in atto. Il concomitante uso di barbiturici, difenildantoina, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, ritonavir e griseofulvina può modificare il metabolismo dell'LNG, inficiandone l'effetto. L'efficacia è alta ed i fallimenti intorno all'1,1%, ma anche in questo caso l'efficacia è condizionata dalla precocità dell'intervento.

Era stato proposto come intercezione post-coitale anche l'uso del *danazolo*, derivato del testosterone con effetti progestinici ed attività antigonadotropa e luteolitica, al dosaggio di 800 mg ripetuto dopo 12 e dopo 24 ore.

### **L'efficacia dei progestinici nell'intercezione postcoitale**

Tipo	Fallimenti
Etinilestradiolo	fino a 2,4%
Estrogeni coniugati	"
Estroprogestinici	1-2,6%

Danazol 3-4,7%

Dispositivi intrauterini ( [IUD](#) ) 0,1%

*La pillola RU486* (o mifepristone) non è la pillola del giorno dopo o contraccezione di emergenza. Essa è costituita da una serie di pillole che in sequenza determinano un aborto di gravidanze allo stadio iniziale. Viene largamente usata in Europa ed è stata approvata per il suo uso negli Stati Uniti nel settembre 2000. Viene anche chiamata pillola abortiva ed il suo uso è prevalentemente svolto in regime di ricovero ospedaliero. Funziona determinando l'assottigliamento della rima endometriale di un utero che abbia completato l'impianto di un embrione al suo interno, determinandone uno sfaldamento e l'aborto. Si può usare fino a 6 settimane dopo avere iniziato la gravidanza (8a settimana di amenorrea in chi ha cicli regolari) con ottime probabilità di conseguire un aborto e di evitare procedure più invasive. Sono da annoverare come effetti collaterali indesiderati i crampi uterini ed il sanguinamento che anche se talvolta solo sotto forma di spotting prosegue fino a 9-16 giorni dopo. In caso di sanguinamento profuso il controllo medico provvederà a valutare se si tratti di un fallimento della procedura. Usato impropriamente anche come pillola del giorno dopo determina una mancata evoluzione maturativa follicolare, interferisce con l'impianto e con le fasi precoci della gravidanza. Somministrato in dose singola entro 72 ore dal rapporto si dimostra il metodo di intercezione ormonale più efficace. Nella maggior parte dei paesi si usa solo sotto stretta sorveglianza medica in ospedale.

*Depo-Provera*. Si tratta di una sistema di controllo delle nascite somministrato trimestralmente per via iniettiva intramuscolare. È un ormone, un progestinico, che ha il fine di prevenire l'ovulazione, di modificare le caratteristiche biofisiche del muco cervicale sì da impedire agli spermatozoi di raggiungere l'ovocita e di rendere ostili le condizioni dell'endometrio all'impianto dell'embrione determinandone una riduzione sostanziale dello spessore. Causa talvolta sanguinamenti irregolari od assenti, aumento di peso e tensione mammaria.

*Norplant (LNG), Implanon (etonogestrel)*: si tratta di un dispositivo impiantabile sotto la cute che contiene un progestinico che viene lentamente rilasciato nel corso di 3-5 anni quando viene impiantato da un medico sotto la pelle dell'avambraccio. Esso consente di prevenire la possibilità di divenire gravida con un meccanismo molto simile a quello ottenibile con una minipillola. Modifica il muco e lo rende ostile al passaggio degli spermatozoi, inoltre rende sottile

l'endometrio rendendolo incapace di accettare l'annidamento dell'ovocita fecondato. Sono annoverabili modificazioni imprevedibili del sanguinamento uterino ciclico, tensione mammaria, aumento di peso e, in rari casi, infezioni nella sede di impianto del dispositivo a lento rilascio di progestinico. Vengono ancora annoverati tra i vantaggi dell'uso un'alta efficacia contraccettiva, una buona compliance (derivata dalla percentuale di discontinuazione d'uso) ed un pronto recupero della fertilità dopo sua rimozione (a differenza degli iniettabili). Più specifiche indicazioni sono per pazienti con diabete, ipertensione, anemia falciforme e HIV per le quali non vi è controindicazione; infine non vi è modificazione del contenuto minerale osseo nei suoi valori massimi durante l'uso. Tra gli svantaggi annoveriamo la procedura che seppure minimamente invasiva abbisogna di tempi ed operatori ed una irregolarità di sanguinamento.

**I progestinici inclusi nelle varie formulazioni di contraccettivi orali**

<b>Etinilestradiolo</b>	<b>Formulazione</b>	<b>Progestinico</b>	
		<b>Preparati</b>	

<b>(mg)</b>				<b>(mg)</b>
<b>g)</b>				

50	Monofasica	Levonorgestrel 0,25	Evanor D
----	------------	---------------------	----------

Novogyn 21

50	Monofasica	Levonorgestrel 0,125	Microgynon
----	------------	----------------------	------------

30	Monofasica	Ciproterone acetato	Diane
----	------------	---------------------	-------

30/40/30      Trifasica      Levonorgestrel 0,05/  
0,075/0,125      Trigynon, Trinordiol

40/30      Bifasica (22 giorni)      Desogestrel 0,25/  
0,125      Dueva, Gracial

30      Monofasica      Desogestrel 0,15      Planum Practil 21

Levonorgestrel 0,15      Egogyn 30 Ovranel

Gestodene 0,075      Ginoden, Minulet

Dienogest 2      Valette\*

Drospirenone 3      Jasmine\*



di trombosi, attacchi cardiaci ed ictus. Il fumo è fortemente sconsigliato per l'effetto cumulo del rischio sull'apparato cardiovascolare che si porta dietro e quello prodotto dagli ormoni steroidei in genere. Le pazienti che hanno fatto uso del prodotto in modo non coerente con le istruzioni devono fare una prova di gravidanza per escludere l'inefficacia del presidio stesso. Il prodotto, proprietà della Organon Inc West Orange NJ ed NV Organon Netherland, è stato testato in grandi studi multicentrici con oltre 2300 donne in Europa, Stati Uniti, Canada ed Israele. I trial hanno valutato il prodotto per efficacia contraccettiva, accettabilità ed innocuità per la salute. Come per la pillola contraccettiva la Nuva Ring non è per tutti: devono esserne escluse dall'uso le donne con problemi cardiovascolari, trombosi e vari tipi di cancro. Le portatrici di anelli vaginali non dovrebbero fumare.

*I progestinici nei contraccettivi transdermici.* La FDA ha annunciato il 20 novembre 2001 l'approvazione di Ortho Evra il primo cerotto transdermico ad uso controllo delle nascite. La prescrizione del cerotto settimanale a rilascio di un progestinico il norelgestromin (un progestinico) e di EE (un estrogeno) attraverso la cute nel sangue per prevenire una gravidanza. Il sistema di rilascio consiste in un serbatoio a tre strati che rilascia costantemente gli ormoni nel tempo attraverso la cute quando glielo si applica. Il cerotto si applica praticamente ovunque nel corpo tranne che sul seno e si sostituisce ogni settimana per 3 settimane di un ciclo di quattro. La 4a settimana quando la donna non ha cerotti avviene il sanguinamento uterino da privazione come con ogni altro contraccettivo orale. Uguale alla contraccezione orale sia per efficacia che per rischi generici (tromboembolismo venoso, attacchi cardiaci ed ictus) è relativamente controindicata nelle fumatrici (> 20 sigarette/die) e di età > 35 anni per l'effetto sommatorio dei due rischi sul sistema cardiovascolare. Sono stati svolti molti trial che hanno coinvolto 4578 donne di cui 3319 hanno usato Ortho Evra. Le altre donne nei trial hanno usato pillole come controllo. I trial hanno dimostrato l'efficacia contraccettiva dei TD settimanali come valida alternativa all'assunzione quotidiana di pillole contraccettive. Questa nuova forma di contraccettiva sembra essere meno efficace della pillola in donne di peso > a 198 pounds. Il 5% delle donne accusa la mancanza di un'adesione completa dei cerotti alla cute ed il 2% ha sospeso l'uso per l'irritazione che i paches gli producevano sulla pelle. I sistemi di rilascio della Ortho Evra sono stati prodotti dalla RW Jhonson in New Jersey e verranno commercializzati in contenitori di tre cerotti per un mese. Saranno inoltre disponibili confezioni da un cerotto qualora uno di quelli in confezione dovesse essere non utilizzato/utilizzabile per varie ragioni.

- [Bibliografia](#)
- [Tabelle](#)

**Approfondimenti:** [www.carlobulletti.com](http://www.carlobulletti.com) , [www.apog.it](http://www.apog.it)

C. Bulletti - U.O. Fisiopatologia della Riproduzione, Ospedale di Rimini-AUSL di Rimini