

# Sessualità e benessere premenstruale: La scelta del contraccettivo e del progestinico

Nappi R.E.<sup>a,b</sup>, Tonania S.<sup>b</sup>, Santamaria V.<sup>a,b</sup>, Terrenoa E.<sup>b</sup>,  
Martinia E.<sup>b</sup>, Albani F.<sup>b</sup>, Polatti F.<sup>a</sup>

<sup>a</sup>CENTRO DI RICERCA PER LA PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA, SEZIONE DI OSTETRICIA E GINECOLOGIA, DIPARTIMENTO DI SCIENZE MORFOLOGICHE, EIDOLOGICHE E CLINICHE, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA

<sup>b</sup>UNITÀ DI ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA E DELLA MENOPAUSA, DIPARTIMENTO DI MEDICINA INTERNA ED ENDOCRINOLOGIA, IRCCS FONDAZIONE MAUGERI, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA

## INTRODUZIONE

**E**normi progressi sono stati fatti negli ultimi anni in tema di contraccezione ormonale (CO) allo scopo di ottimizzare l'accettabilità e di minimizzare la discontinuazione. L'obiettivo principale nella pratica clinica è di proporre una CO "su misura" per il profilo biopsicologico della singola donna al fine di favorire i benefici "non contraccettivi", non soltanto sul controllo del ciclo mestruale, sul dolore pelvico e sulle problematiche cosmetiche (acne, seborrea, irsutismo, ecc), ma anche sulla qualità di vita connessa al benessere psicofisico premenstruale. In questa ottica, le nuove formulazioni contraccettive si propongono di ridurre il più possibile gli effetti collaterali (nausea, tensione mammaria, ritenzione idrica, aumento di peso, cefalea, ecc) con un profilo rischio-beneficio positivo per lo stato di salute generale ed, in particolar modo, riproduttivo. Nelle formulazioni contraccettive per via orale la personalizzazione è correlata al dosaggio della componente estrogenica [etinil estradiolo (EE) nella maggior parte dei casi e, più recentemente, estradiolo valerato], ma soprattutto, come vedremo, al tipo di progestinico. Inoltre, nuovi regimi (esteso, flessibile, con una pausa più breve), ma anche vie di somministrazione innovative (vaginale, transdermica, intrauterina, sottocutanea) hanno permesso ancor di più di adattare la scelta sulle esigenze della singola donna<sup>1,2</sup>.

Nonostante tutto ciò e il fatto che numerose casistiche suggeriscano un impatto benefico della CO su moltissimi sintomi correlabili alla ciclicità mestruale, ancora molte donne non sono soddisfatte della loro scelta contraccettiva ed oppongono resistenze, più o meno consapevoli, all'utilizzo di formulazioni ormonali. In particolare, nel corso degli anni, sono emerse associazioni negative tra l'uso della CO per via orale ed il benessere mentale e sessuale delle donne, con significativi risvolti sull'accettabilità a lungo termine. È possibile, infatti, che alcune donne non sperimentino i benefici fisici, psicologici e relazionali della scelta contraccettiva ormonale in termini di immagine corporea, eroticità, intimità, pianificazione riproduttiva, qualità della vita ed energia psicofisica, e si sentano addirittura manipolate dall'uso degli ormoni, soprattutto sul versante del tono dell'umore e sul benessere sessuale<sup>3</sup>.

È indubbio che i fattori coinvolti nel benessere psicofisico e sessuale nel corso della vita riproduttiva sono molteplici e non sempre facilmente determinabili in studi clinici controllati, ma

una scelta ragionata da parte del clinico appare fondamentale per l'aderenza al metodo contraccettivo.

## EFFETTI PSICO-SESSUALI

### DELLA CONTRACCEZIONE ORMONALE (CO)

**L**a salute sessuale è sempre più considerata un indice di benessere e di qualità di vita della donna e del partner durante l'intero arco della vita riproduttiva. La sessualità femminile è multidimensionale: componenti biologiche, psicologiche e socio-culturali concorrono nell'insieme a garantire l'espressione della sessualità, soprattutto in relazione agli eventi critici riproduttivi e alle manipolazioni ormonali<sup>4</sup>.

La CO sicura ha rivoluzionato la vita di milioni di donne in tutto il mondo e ha posto la maternità sul piano della scelta consapevole e non del destino biologico. Ciò ha permesso una miglior pianificazione delle tappe critiche della vita femminile e ha costituito una spinta propulsiva all'impegno della donna nel mondo del lavoro. I CO hanno, inoltre, definitivamente interrotto il legame sessualità-riproduzione e hanno permesso di vivere l'eroticità in modo più libero e sereno. Non sempre, però, la CO viene vissuta in armonia con l'ideale di femminilità ed appare in linea con le esigenze della donna di oggi in accordo ai ritmi di vita e alla natura della relazione con il partner<sup>5</sup>.

Gli ormoni sessuali modulano le componenti fisiche, emotive e cognitive della risposta sessuale, influenzando il desiderio, l'eccitazione mentale e genitale, l'orgasmo e la soddisfazione. Questi effetti sono resi possibili dalla loro azione a livello dei centri corticali di controllo e di coordinazione che determinano quali stimoli interni e/o esterni devono essere percepiti in senso sessuale e che inviano gli appropriati comandi a tutte le altre aree del sistema nervoso centrale e periferico coinvolte nella funzione sessuale. Gli ormoni sessuali modulano, infatti, la soglia di sensibilità degli organi genitali e non genitali e delle strutture ipotalamo- limbiche, a livello delle quali, influenzando il rilascio di neurotrasmettitori e neuromodulatori specifici, evocano reazioni percettive consapevoli con valenza piacevole. Inoltre, grazie ad una serie di effetti a livello delle componenti vascolari e neuromuscolari degli organi genitali, gli ormoni sessuali esercitano un ruolo critico nell'intero processo emodinamico che governa il fenomeno della vasocongestione e della lubrificazione vulvare e vaginale, oltre che nella risposta orgasmica<sup>6</sup>.

Manipolazioni farmacologiche degli ormoni sessuali inducono numerosi fenomeni neuroendocrini adattativi che coinvolgono il riassetto complesso di un ampio numero di neurotrasmettitori, neuromodulatori e altri mediatori neuroattivi rilevanti per i comportamenti di ricerca, la soglia dolorosa, il tono dell'umore e le funzioni cognitive. Tali effetti interessano aree correlate alla funzione riproduttiva, ma anche molti altri circuiti non strettamente connessi alla riproduzione, ma che sono ad essa in un certo qual modo correlati per favorire comportamenti in linea con l'istinto di conservazione della specie<sup>7</sup>.

Studi condotti in donne in età fertile hanno riscontrato un aumento della capacità di formare relazioni interpersonali e di dare e ricevere piacere durante il periodo periovulatorio, in corrispondenza del picco androgenico, anche se i dati che indicano una correlazione tra i livelli plasmatici di androgeni ovarici e surrenalici e l'entità della risposta sessuale non sono univoci. Inoltre, non si può escludere che la maggior propensione ovulatoria all'attività sessuale possa essere in relazione con il picco estrogenico che favorisce l'eccitazione genitale e la lubrificazione<sup>8-10</sup>. Di recente, abbiamo dimostrato che l'ossitocina, un neuropeptide particolarmente rilevante per la responsività genitale e la percezione orgasmica a livello centrale e periferico, fluttua ciclicamente con un declino dopo l'ovulazione, mentre nelle donne che assumono CO per via orale non dimostra variazioni significative nell'arco del ciclo mestruale<sup>11</sup>.

Il livello di complessità che emerge dallo studio della relazione tra ciclo mestruale e sessualità deriva fondamentalmente dall'estrema difficoltà di scindere i fattori biologici dagli aspetti psicosociali e relazionali, quali per esempio il benessere psicofisico correlato alla fase premenstruale e mestruale, i ritmi di vita e le pressioni lavorative (stress, weekend, ecc.), la disponibilità e l'entità del desiderio del partner, ecc.<sup>12-14</sup>. Allo stesso modo, gli studi che hanno cercato di indagare il rapporto tra sessualità e uso di CO non hanno fornito risultati univoci sul desiderio e la risposta sessuale, a causa della presenza di numerose limitazioni metodologiche, dell'eterogeneità delle popolazioni studiate, delle differenze tra le varie formulazioni contraccettive e dell'evoluzione della contraccezione stessa in termini di dosaggio, tipo di progestinico, regimi, vie di somministrazione, ecc.<sup>15</sup>. In teoria, la CO sicura, permettendo una miglior libertà di espressione sessuale, dovrebbe esercitare un impulso positivo sull'eroticità e l'intimità di coppia. Inoltre, i metodi contraccettivi ormonali possono esercitare una serie di benefici indiretti legati ad una miglior immagine corporea (effetti cosmetici su pelle e annessi cutanei) e ad un maggior benessere psicofisico (grazie al miglioramento della sintomatologia premenstruale, della dismenorrea, ecc) che nell'insieme contribuiscono ad una sessualità soddisfacente. D'altro lato però, in alcune donne gli effetti collaterali potenziali, soprattutto sul versante della ritenzione idrica e dell'aumento di peso, delle fluttuazioni del tono dell'umore e della cefalea, dello spotting, ecc., possono esercitare un effetto deleterio sulla funzione sessuale riducendo la percezione della qualità della vita nell'arco del ciclo mestruale<sup>16,17</sup>. Inoltre, è molto comune nella pratica clinica osservare donne che riferiscono spontaneamente di non percepire più modificazioni del proprio desiderio sessuale in relazione alla ciclicità mestruale dopo l'inizio di una CO<sup>5</sup>.

Sanders e coll.<sup>18</sup> hanno riportato che gli effetti collaterali sul versante emotivo e sessuale, in particolar modo la sindrome

premenstruale e la diminuzione dell'eccitazione sessuale, rappresentano i fattori predittivi più importanti di discontinuazione/cambiamento del tipo di CO. Nell'insieme, gli effetti collaterali di natura sessuale, come il calo della libido, i disturbi dell'eccitazione, il deficit di lubrificazione, il dolore durante il rapporto sessuale (dispareunia) e la ridotta responsività sessuale in termini di soddisfazione e percezione orgasmica, sono stati potenzialmente attribuiti all'utilizzo della CO ed identificati tra i più importanti elementi che ne condizionano l'aderenza a lungo termine. Alcuni meccanismi endocrini sono stati ipotizzati per spiegare le cause possibili di una riduzione della risposta sessuale nelle utilizzatrici di CO. È noto, infatti, che essi riducono in modo significativo la produzione ovarica e surrenalica di androgeni, inducono una significativa riduzione dei livelli circolanti di testosterone libero, a causa dell'aumento notevole della globulina legante gli steroidi sessuali (SHBG), e abbassano l'attività della 5 $\alpha$ -reduttasi a livello dei tessuti periferici. Inoltre, è presente una riduzione significativa dei livelli circolanti di estradiolo stante l'inibizione dell'attività ovarica con una minor conversione da parte dei precursori circolanti legati alla SHBG che è ulteriormente modulata dal peso corporeo, dallo stile di vita, dalla funzionalità tiroidea, ecc.<sup>6,15</sup>.

Il tipo di progestinico e il rapporto estrogeno/progestinico può giocare un ruolo fondamentale nel modulare la funzione sessuale ed il comportamento in generale, sia per il differente impatto esercitato sugli androgeni circolanti, ma soprattutto per la specifica modulazione di circuiti cerebrali coinvolti nel benessere psicoemotivo che includono i sistemi opioidergico, GABAergico e serotoninergico<sup>19</sup>. È importante sottolineare, però, che sia in studi condotti nel modello animale che nella specie umana, gli effetti di modulazione della CO sui cosiddetti steroidi neuroattivi possono spiegare la presenza di sintomi negativi sul versante del tono dell'umore, ma soltanto in soggetti con una peculiare soglia di vulnerabilità neuroendocrina<sup>20</sup>. Infatti, in donne sane che non presentano disturbi latenti della serie ansiosa-depressiva la CO a basso dosaggio non induce sintomi psicologici di tipo avverso, nonostante la significativa riduzione dei livelli di neurosteroidi<sup>21</sup>. In ogni modo, effetti peculiari del tipo e della dose dei progestinici combinati con dosi variabili di EE in regimi differenti possono, in linea teorica, spiegare la varietà di azioni sul sistema nervoso centrale della CO. Studi epidemiologici confermano che la scelta di CO non influenza significativamente il tono dell'umore nella maggior parte delle donne<sup>22</sup>. L'umore in fase premenstruale tende a deteriorarsi più facilmente nelle donne con una storia di depressione pregressa e tende a migliorare in coloro che riferiscono una recente insorgenza di sintomi premenstruali o di dismenorrea<sup>22</sup>. In un ulteriore studio condotto in donne in premenopausa con depressione maggiore, la CO era associata con un numero minore di sintomi depressivi, con un miglioramento globale del tono fisico ed un numero inferiore di disturbi comorbidi della serie ansiosa, un effetto ricondotto dagli autori all'azione benefica dell'EE<sup>23</sup>. Da ultimo, adolescenti trattate con CO o placebo riportavano un numero equivalente di effetti collaterali, anche sul versante del tono dell'umore, in entrambi i gruppi<sup>24</sup>. Nel loro insieme, questi dati sul tono dell'umore ed il comportamento in generale non arrivano a conclusioni univoche, un po' come quelli raccolti in relazione alla funzione sessuale, confermando la complessità di studiare i sintomi soggettivi

correlabili all'uso della CO che sembra essere vissuta davvero in modo diverso da ogni singola donna.

In aggiunta agli effetti centrali della CO sui principali sistemi di neuromodulazione coinvolti nel tono dell'umore e nella funzione sessuale, non bisogna dimenticare l'azione periferica della mancanza di ciclicità ovarica che comporta una ridotta biodisponibilità degli steroidi sessuali a livello dei tessuti vulvo-vaginali, con le conseguenti potenziali modificazioni dell'eccitazione e della risposta orgasmica. La dose di EE sembra, in particolare, coinvolta nelle potenziali disfunzioni sessuali e nell'insorgenza di vulvo-vestibolite in donne vulnerabili<sup>25</sup>. Per esempio, una combinazione estro-progestinica a basso dosaggio contenente 15 mcg di EE e gestodene ha indotto una riduzione del desiderio sessuale dell'eccitazione e del piacere nel corso di 9 mesi di utilizzo<sup>26</sup>. Infatti, alcuni fenomeni di rimodellamento neurovascolare estrogeno-dipendenti hanno effetti significativi sul trofismo della mucosa vulvo-vaginale e sull'attività delle fibre muscolari, comportando potenziali modificazioni della congestione genitale, della lubrificazione e della sensibilità tissutale<sup>27</sup>.

Nonostante tutte queste considerazioni, la relazione tra il benessere psicosessuale e le modificazioni ormonali indotte dall'uso della CO rimane ancora da essere esplorata appieno, se si pensa che in un campione di donne che assumevano la pillola ed avevano bassissime concentrazioni di androgeni circolanti si è documentato un maggior grado di soddisfazione sessuale<sup>28</sup>. Inoltre, nessuna correlazione significativa è mai emersa tra i livelli medi di testosterone circolante e il desiderio sessuale, le interazioni sessuali o la masturbazione nelle utilizzatrici di CO, mentre nella pausa di sospensione della pillola, quando i livelli plasmatici di testosterone sono più elevati, è stata documentata una maggior motivazione sessuale (29). In un altro campione di donne che non utilizzavano la CO è stato riportato un più basso desiderio sessuale in fase premenstruale correlabile ad un decremento dei livelli di testosterone libero circolante<sup>30</sup>.

Molto recentemente, Graham e coll.<sup>31</sup> hanno dimostrato un significativo decremento dei livelli di testosterone totale, testosterone libero, e DHEA-S dopo 3 mesi di utilizzo della CO, seppure con differenze significative nel tasso di riduzione molto variabili da donna a donna. In tale studio, sono emerse alcune evidenze a supporto di una relazione tra l'entità della riduzione del testosterone totale e libero e la frequenza dei pensieri sessuali, ma alcune donne riportavano un desiderio sessuale integro e non modificato dall'uso della CO nonostante una significativa riduzione dei livelli plasmatici di testosterone libero, senza, dunque, alcuna evidenza che i livelli androgenici fossero capaci di interferire con la soddisfazione per l'attività sessuale con il partner. Questi dati sono in linea con l'idea che alcune donne possano essere più sensibili di altre alle modificazioni dei livelli circolanti di androgeni e/o, eventualmente, alla loro differente azione intra-tissutale. Inoltre, nessuna relazione significativa è stata riscontrata tra tono dell'umore negativo e cambiamenti nei livelli circolanti di androgeni<sup>31</sup>. Da ultimo, i medesimi autori, comparando due formulazioni estro-progestiniche per via orale, hanno riportato una notevole variabilità degli effetti sul tono dell'umore, con un certo grado di miglioramento del benessere mentale premenstruale nelle donne più giovani al dosaggio di 25 mcg di EE che mostravano una minor riduzione dei livelli plasmatici di testosterone libero<sup>32</sup>.

In conclusione, è evidente che appare ancora difficile stabilire un nesso causale tra lo stato ormonale della donna e il suo benessere psico-sessuale e ulteriori studi sono necessari per caratterizzare al meglio gli effetti peculiari del dosaggio estrogenico, ma soprattutto la differente attività della molecola progestinica.

#### SCELTA DEL PROGESTINICO E BENESSERE PSICO-SESSUALE

I progestinici sintetici utilizzati nella CO e nella terapia della menopausa dimostrano profonde differenze in relazione alla loro struttura chimica e alla natura dei metaboliti. È ormai noto, infatti, che è del tutto inappropriato considerare un effetto di classe dei vecchi e nuovi progestinici, dal momento che l'unica proprietà comune tra le differenti molecole è rappresentata dall'effetto progestativo sull'endometrio. Per il resto l'effetto biologico dei vari progestinici è del tutto peculiare, sia sul versante metabolico che clinico, ed anche la natura degli effetti collaterali può essere variabile ed estremamente rilevante per l'accettabilità della CO<sup>33,34</sup>. In breve, i progestinici derivano sia dal testosterone (19-nortestosterone derivati) sia dal progesterone (17-OH progesterone derivati e 19-norprogesterone derivati). In associazione all'EE, i progestinici permettono una CO efficace e si distinguono soprattutto per le differenti attività recettoriali che ne condizionano il profilo metabolico e clinico. I progestinici per via orale di più recente introduzione nel nostro mercato comprendono il clormadinone acetato (CMA), il drospirenone (DRSP) e il dienogest (DNG), quest'ultimo abbinato però all'estradiolo valerato e non al tradizionale EE<sup>33,34</sup>.

Il CMA unisce un profilo molto simile al progesterone naturale, che ne garantisce la neutralità metabolica, alle caratteristiche antiandrogeniche tipiche dei derivati del 17-OH progesterone. L'azione antiandrogenica deriva sia dall'inibizione competitiva del recettore degli androgeni sia dall'inibizione della 5-alfareduttasi, enzima coinvolto nella biotrasformazione degli androgeni. Per di più, a differenza di molti progestinici, il CMA ha il vantaggio di non legarsi alla SHBG, rimanendo libero di esplicare la sua azione antiandrogenica e rendendo così al contempo la SHBG, stimolata dall'EE, totalmente disponibile per legare gli androgeni circolanti<sup>35</sup>. Il CMA ha quindi una azione anti androgenica del tutto efficace e peculiare.

Il DRSP è un progestinico, cosiddetto di quarta generazione, con proprietà antimineralecorticoidi, in quanto derivato dallo spirolattone, ed un profilo farmacologico pressochè identico al progesterone, con un effetto antiandrogenico parziale<sup>36</sup>.

Il DNG, infine, è un progestinico cosiddetto ibrido perché è un derivato del 19-nortestosterone che possiede però le proprietà aggiuntive dei derivati del progesterone, in particolare l'attività antiandrogenica<sup>37</sup>.

Focalizzando soltanto sui nuovi progestinici a disposizione in Italia in combinazione con l'EE, è importante sottolineare che sia il CMA che il DRSP hanno un potenziale effetto benefico sul benessere psicosessuale, esercitando effetti diretti sui circuiti neuroendocrini ed indiretti, modulando l'estetica cutanea e altre dimensioni della femminilità<sup>38,39</sup>.

Per quanto riguarda il CMA, alla dose di 2 mg, numerosi studi hanno messo in evidenza effetti positivi sul controllo del ciclo, sull'acne e la seborrea, sulla dismenorrea e sul tono dell'umore, con una significativa riduzione della massa grassa

ed un bilanciamento degli effetti di 30 mcg di EE sulla ritenzione idrica e sul peso corporeo<sup>40</sup>. In particolare, in ampie casistiche di donne che presentavano una persistenza sintomatologica con altre combinazioni di CO, l'associazione con CMA ha permesso di ridurre la dismenorrea del 95% dopo 4 mesi di terapia, così come ha indotto un significativo miglioramento della regolarità mestruale, del senso di benessere, dell'estetica cutanea<sup>41-43</sup>. In uno studio prospettico della durata di 6 mesi condotto da più di 300 ginecologi tedeschi su 3772 donne adulte si è messo in evidenza un miglioramento in circa i due terzi dei casi della sintomatologia fisica ed emotiva correlata al ciclo mestruale<sup>44</sup>. L'umore depresso è apparso significativamente migliorato sia nelle nuove utilizzatrici sia nelle donne che avevano utilizzato altre pillole in precedenza, con una remissione di quasi il 90% dopo 12 mesi di CO contenente CMA<sup>45</sup>.

A proposito degli effetti neuroendocrini del CMA è importante ricordare come esista una similitudine strutturale tra un metabolita del CMA ed il neurosteroido epipregnanolone, un potente modulatore del recettore GABAA, con azione stabilizzante sul tono dell'umore<sup>45</sup>. Recentemente, Pluchino e coll.<sup>46</sup> hanno dimostrato nel modello animale della ratta castrata come il CMA sia in grado di aumentare il contenuto di allopregnanolone, un altro steroide neuroattivo capace di ridurre l'eccitabilità neuronale, nelle aree ippocampali e potenziare l'azione dell'estradiolo valerato a livello sia dell'ippocampo che dell'ipotalamo e dell'ipofisi anteriore. Un'azione di potenziamento nelle aree ippocampali è stata messa in evidenza anche sul contenuto di  $\beta$ -endorfina, ad ulteriore conferma di un impatto del CMA su alcuni circuiti nervosi che mediano il senso di benessere mentale<sup>46</sup>. È questo un dato importante in quanto verifica sperimentalmente gli effetti positivi, già dimostrati precedentemente sul sistema nervoso centrale<sup>47</sup> quando il CMA era somministrato nella preparazione contraccettiva a donne con PMS o PMDD, a cui riduce in modo altamente significativo ansia, depressione, attacchi di fame, e tono dell'umore variabile<sup>48</sup>. Uno studio di Caruso e coll.<sup>49</sup> ha evidenziato come in un gruppo di donne con acne ed irsutismo moderato-severo, seguite prospetticamente per 9 mesi, una CO contenente CMA ha migliorato la funzione sessuale, in particolare il numero di rapporti e la percezione orgasmica, ed il senso di autostima. Tale studio sottolinea ancora una volta l'importante interazione che esiste tra gli effetti positivi della CO sull'ideale di femminilità e la sessualità che tende a migliorare anche a fronte di una riduzione significativa dell'attività androgenica.

Vari studi hanno messo in evidenza gli effetti positivi del

DRSP, alla dose di 3 mg equivalenti a 25 mg di spironolattone, su molteplici aspetti della qualità di vita, incluso il benessere psicosessuale<sup>50</sup>. Tale progestinico è, per di più, oggi disponibile in tre differenti formulazioni contraccettive contenenti 30 mcg e 20 mcg di EE, quest'ultima in due regimi di assunzione 21/7 e 24/4<sup>50</sup>. A parte gli effetti positivi sul peso corporeo e la ritenzione idrica<sup>51,52</sup>, la combinazione DRSP 3 mg + 30 mcg EE si è dimostrata efficace nell'acne lieve-moderata<sup>53</sup> e ha migliorato la sintomatologia premenstruale<sup>54</sup>. Anche in combinazione alla dose di 20 mcg di EE, il DRSP si è dimostrato efficace nel prevenire sintomi correlabili alla ritenzione idrica e nel migliorare il benessere psicofisico, inclusa l'acne moderata<sup>55,56</sup>. Inoltre, in due studi pilota<sup>57,58</sup> il regime 24/4 è stato efficace nella sintomatologia fisica, emotiva e comportamentale che caratterizza il disturbo disforico della fase luteale (PMDD), una forma severa di sindrome premenstruale, in special modo sui sintomi correlati alla ritenzione idrica, sull'aumento dell'appetito e sui risvolti relazionali negativi. Tale efficacia sembra sia da attribuirsi all'intervallo più corto e alla lunga emivita del DRSP (> 30 ore) che previene la sintomatologia da sospensione di ormoni esogeni<sup>59</sup>, oltre che al possibile effetto ansiolitico derivante da una significativa modulazione neurosteroidica in corso di assunzione<sup>60</sup> e del sistema oppioidi nel modello della ratta castrata<sup>61</sup>.

L'effetto positivo della CO con DRSP sul benessere mentale in fase premenstruale<sup>62</sup> è potenzialmente correlato al miglioramento delle esperienze sessuali in donne giovani dopo 9 mesi di assunzione di 30 mcg EE + 3 mg DRSP con una significativa riduzione del dolore genitale associato all'attività sessuale<sup>63</sup>. Nel loro insieme, anche questi dati suggeriscono che la CO, soprattutto quando offre benefici extra-contraccettivi sul versante dell'estetica e del tono dell'umore, senza indurre effetti collaterali significativi, non si accompagna a conseguenze sessuali negative.

## CONCLUSIONI

**I**l benessere psicosessuale è una dimensione importante della scelta contraccettiva e il ginecologo ha oggi la possibilità di selezionare una contraccettiva "a misura di donna" che incontri davvero le aspettative di miglioramento della qualità di vita, con un buon controllo del ciclo e un numero ridotto di effetti collaterali. Le peculiarità dei nuovi progestinici e la loro estrema somiglianza col progesterone per gli effetti biologici positivi consentono davvero una personalizzazione mirata alle differenti tipologie di donne della CO orale in un'ottica integrata bio-psicologica.

## {BIBLIOGRAFIA}

1. Blumenthal PD, Edelman A. Hormonal contraception. *Obstet Gynecol* 2008;112:670-684
2. Sulak PJ. Continuous oral contraception: changing times. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22:355-374
3. Nappi RE. Sexual well-being in women using oral contraceptives. *Gynaecology Forum* 2008;13:14-17
4. Goldstein I, Meston CM, Davis SR, Traish A eds *Women's Sexual Function and Dysfunction. Study, Diagnosis and Treatment*. UK; Taylor & Francis 2006
5. Baldaro Verde J, Nappi RE, Sisto R. Contraccezione e sessualità. *Rivista di Ostetricia Ginecologia Pratica e Medicina Perinatale* 1998;13:24-28.
6. Nappi RE, Polatti F. The use of estrogen therapy in women's sexual functioning (CME). *J Sex Med* 2009;6:603-616
7. Genazzani AR, Monteleone P, Gambacciani M. Hormonal influence on the central nervous system. *Maturitas* 2002;43 (Suppl 1):S11-17

8. Morrell M, Dixen J, Carter S et al. The influence of age and cycling status on sexual arousability in women. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:66-71
9. Persky H, Dreisbach L, Miller WR et al. The relation of plasma androgen levels to sexual behaviors and attitudes of women. *Psychosom Med* 1982;44:305-319
10. Schreiner-Engel P, Schiavi RC, Smith H, White D. Sexual arousability and the menstrual cycle. *Psychosom Med* 1981;43:199-214
11. Salonia A, Nappi RE, Pontillo M et al. Menstrual cycle-related changes in plasma oxytocin are relevant to normal sexual function in healthy women. *Horm Behav* 2005;47:164-169
12. Warner P, Bancroft J. Mood, sexuality, oral contraceptives and the menstrual cycle. *J Psychosom Res* 1988;32:417-427
13. Graham CA, Sherwin BB. The relationship between mood and sexuality in women using an oral contraceptive as a treatment for premenstrual symptoms. *Psychoneuroendocrinology* 1993;18:273-281
14. McCoy NL, Matyas JR. Oral contraceptives and sexuality in university women. *Arch Sex Behav* 1996 ;25:73-90
15. Davis AR, Castaño PM. Oral contraceptives and libido in women. *Annu Rev Sex Res* 2004;15:297-320
16. Kaunitz AM. Oral contraceptive health benefits: perception versus reality. *Contraception* 1999;59:29S-33S.
17. Rosenberg M, Waugh MS. Causes and consequences of oral contraceptive noncompliance. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:276-279.
18. Sanders SA, Graham CA, Bass JL, Bancroft J. A prospective study of the effects of oral contraceptives on sexuality and well-being and their relationship to discontinuation. *Contraception* 2001;64:51-58
19. Oinonen KA, Mazmanian D. To what extent do oral contraceptives influence mood and affect? *J Affect Disord* 2002;70:229-240
20. Rapkin AJ, Biggio G, Concas A. Oral contraceptives and neuroactive steroids. *Pharmacol Biochem Behav* 2006;84:628-634
21. Rapkin AJ, Morgan M, Sogliano C, Biggio G, Concas A. Decreased neuroactive steroids induced by combined oral contraceptive pills are not associated with mood changes. *Fertil Steril* 2006;85:1371-1378
22. Joffe H, Cohen LS, Harlow BL. Impact of oral contraceptive pill use on premenstrual mood: predictors of improvement and deterioration. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1523-1530
23. Young EA, Kornstein SG, Harvey AT et al. Influences of hormone-based contraception on depressive symptoms in premenopausal women with major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32:843-853
24. O'Connell K, Davis AR, Kerns J. Oral contraceptives: side effects and depression in adolescent girls. *Contraception* 2007;75:299-304
25. Bouchard C, Brisson J, Fortier M, Morin C, Blanchette C. Use of oral contraceptive pills and vulvar vestibulitis: a case-control study. *Am J Epidemiol* 2002;156:254-261
26. Caruso S, Agnello C, Intelisano G, Farina M, Di Mari L, Cianci A. Sexual behavior of women taking low-dose oral contraceptive containing 15 microg ethinylestradiol/60 microg gestodene. *Contraception* 2004;69:237-240
27. Munarriz R, Kim NN, Goldstein I, Traish AM. Biology of female sexual function. *Urol Clin North Am* 2002;29: 685-693.
28. Bancroft J, Sherwin BB, Alexander GM, Davidson DW, Walker A. Oral contraceptives, androgens, and the sexuality of young women: II. The role of androgens. *Arch Sex Behav* 1991;20:121-135
29. Alexander GM, Sherwin BB, Bancroft J, Davidson DW. Testosterone and sexual behavior in oral contraceptive users and nonusers: a prospective study. *Horm Behav* 1990;24:388-402
30. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Treacher DF, Wheeler MJ, Forsling ML. Neurohypophysial hormone and melatonin secretion over the natural and suppressed menstrual cycle in premenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:209-216
31. Graham CA, Bancroft J, Doll HA, Greco T, Tanner A. Does oral contraceptive-induced reduction in free testosterone adversely affect the sexuality or mood of women? *Psychoneuroendocrinology* 2007;32:246-255
32. Greco T, Graham CA, Bancroft J, Tanner A, Doll HA. The effects of oral contraceptives on androgen levels and their relevance to premenstrual mood and sexual interest: a comparison of two triphasic formulations containing norgestimate and either 35 or 25 microg of ethinyl estradiol. *Contraception* 2007;76:8-17
33. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2008 ;61:171-180
34. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas* 2008 ;61:151-157
35. Bouchard P. Chlormadinone acetate (CMA) in oral contraception--a new opportunity. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2005;10(1):S7-S11
36. Foidart JM. The contraceptive profile of a new oral contraceptive with antiminerlocorticoid and antiandrogenic effects. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5 (Suppl 3):25-33
37. Oettel M, Breitbart W, Elger T, et al. The pharmacological profile of dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999;4 1):S2-S13
38. Lello S, Primavera G, Colonna L, et al. Effects of two estroprogestins containing ethinylestradiol 30 microg and drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 30 microg and chlormadinone 2 mg on skin and hormonal hyperandrogenic manifestations. *Gynecol Endocrinol* 2008;24:718-23
39. Sabatini R, Orsini G, Cagiano R, Loverro G. Noncontraceptive benefits of two combined oral contraceptives with antiandrogenic properties among adolescents. *Contraception* 2007;76:342-7
40. Uras R, Orrù M, Etzi R, et al. Evidence that in healthy young women, a six-cycle treatment with oral contraceptive containing 30 mcg of ethinylestradiol plus 2 mg of chlormadinone acetate reduces fat mass. *Contraception* 2009;79:117-21

41. Schramm G, Heckes B. Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-containing oral contraceptive. The Contraceptive Switch Study. *Contraception* 2007;76:84-90
42. Zahradnik HP. Belara--a reliable oral contraceptive with additional benefits for health and efficacy in dysmenorrhoea. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2005;10(1):S12-S8
43. Kerscher M, Reuther T, Bayrhammer J, Schramm G. Effects of an oral contraceptive containing chlormadinone and ethinylestradiol on acne-prone skin of women of different age groups: an open-label, single-centre, phase IV study. *Clin Drug Investig* 2008;28:703-11
44. Heskamp ML, Schramm GA. Efficacy of the low-dose combined oral contraceptive chlormadinone acetate/ethinylestradiol: physical and emotional benefits. *Contraception* 2010 Jan;81(1):49-56
45. Huber JC, Heskamp ML, Schramm GA. Effect of an oral contraceptive with chlormadinone acetate on depressive mood : analysis of data from four observational studies. *Clin Drug Investig* 2008;28:783-91
46. Pluchino N, Lenzi E, Merlini S, et al. Selective effect of chlormadinone acetate on brain allopregnanolone and opioids content. *Contraception* 2009;80:53-62
47. Caruso S, Rugolo S, Agnello C, Romano M, Cianci A. Quality of sexual life in hyperandrogenic women treated with an oral contraceptive containing chlormadinone acetate. *J Sex Med* 2009;6:3376-84.
48. Schramm G, Steffens D. Contraceptive efficacy and tolerability of chlormadinone acetate 2mg/ethinylestradiol 0.03 mg (Belara)<sup>®</sup>. *Clin Drug Invest* 2002;22:221-31.
49. Schramm G, Steffens D. A 12-month evaluation of the CMA containing oral contraceptive Belara<sup>®</sup>: efficacy, tolerability and antiandrogenic properties. *Contraception* 2003;67:305-12.
50. Nappi RE, Albani F, Tonani S, et al. Psychosexual well-being in women using oral contraceptives containing drospirenone. *Funct Neurol* 2009;24:71-5
51. Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N, Welter A, Heithecker R. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1816-21.
52. Fruzzetti F, Lazzarini V, Ricci C, et al. Effect of an oral contraceptive containing 30 microg ethinylestradiol plus 3 mg drospirenone on body composition of young women affected by premenstrual syndrome with symptoms of water retention. *Contraception* 2007;76:190-4.
53. van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ, Gerlinger C, Heithecker R. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis* 2002;69(4):S2-S15
54. Freeman EW, Kroll R, Rapkin A et al. PMS/PMDD Research Group. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:561-569
55. Bitzer J, Paoletti AM. Added benefits and user satisfaction with a low-dose oral contraceptive containing drospirenone: results of three multicentre trials. *Clin Drug Investig* 2009;29:73-78
56. Maloney JM, Dietze P Jr, Watson D et al. Treatment of acne using a 3-milligram drospirenone/20-microgram ethinyl estradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;112:773-781
57. Mishell DR Jr. An oral contraceptive with 3 approved indications. *J Reprod Med* 2008;53(9):S717-S719
58. Rapkin AJ. YAZ in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Reprod Med* 2008;53 (9):S729-S741
59. Sulak PJ, Scow RD, Preece C, Riggs MW, Kuehl TJ. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 2000;95:261-266
60. Paoletti AM, Lello S, Fratta S, Orrù M, Ranuzzi F, Sogliano C, Concas A, Biggio G, Melis GB. Psychological effect of the oral contraceptive formulation containing 3 mg of drospirenone plus 30 microg of ethinyl estradiol. *Fertil Steril* 2004;81:645-51
61. Genazzani AR, Pluchino N, Begliuomini S, et al. Drospirenone increases central and peripheral beta-endorphin in ovariectomized female rats. *Menopause* 2007;14:63-73
62. Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005; 72:414-421
63. Caruso S, Agnello C, Intelisano G et al. Prospective study on sexual behavior of women using 30 microg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone oral contraceptive. *Contraception* 2005;72:19-23