

# CONTRIBUTO ALLO STUDIO SULLA INTERFERENZA TRA FARMACI E CONTRACCETTIVI ORALI

S. RUSSO, E. TAPPARELLI, L. D'ALESSIO

Divisione di Ostetricia e Ginecologia  
dell'Ospedale Civile di Montebelluna  
(Primario: Dott. E. Tapparelli)

## SUMMARY

**Contribution to the study over the interactions between drugs and oral contraceptives.**

Many recent works have shown interactions between oral steroid contraceptives and other drugs; Authors have noticed, in 9 women « on the pill », menstrual disorders (spotting, bleeding), symptoms of hormonal deficiency, and in two of them even a pregnancy, after administration of oral antibiotics.

The contraceptive failure ough to be correlated to alteration of gut bacteria determined by antibiotics, which interfere with enterohepatic circulation and absorption of contraceptive steroids.

I contraccettivi orali classici, ovvero combinati (contenenti un estrogeno ed un progestinico), hanno dimostrato essere un metodo molto efficace di contraccezione, usato comunemente.

Nonostante l'alto grado di affidabilità della pillola (la cui percentuale di errore è reputata essere tra 1/1.000 ed 1/10.000 per cento anni donna), è stato osservato da alcuni Autori un numero, seppur piccolo, di insuccessi contraccettivi dovuto all'interferenza di alcuni farmaci.

I contraccettivi orali, a loro volta, si sono dimostrati capaci di interferire con l'azione di alcuni farmaci.

I farmaci che, fino ad oggi, si sono dimostrati capaci di vanificare l'efficacia (in tutto o in parte) dei contraccettivi orali, possono essere classificati come segue:

- a) farmaci antitubercolari;
- b) farmaci antibiotici;
- c) farmaci anticonvulsivanti;
- d) farmaci attivi sul S.N.C. (analgesici e tranquillanti).

Per gli antibiotici, il meccanismo sembra esplicarsi a livello della flora batterica intestinale con successiva riduzione dell'utilizzazione degli ormoni steroidei.

Per i rimanenti farmaci, il meccanismo più probabile di interazione con gli estrogeni sembra potersi spiegare con un incremento dell'attività enzimatica a livello dei microsomi epatici. Gli estrogeni, cioè, vengono metabolizzati molto più rapidamente, e la loro azione risulta, pertanto, attenuata (2, 3, 4, 5).

Per la rifampicina, ad esempio (capace di stimolazione enzimatica nel fegato umano), in uno studio comparativo sull'attività degli enzimi microsomiali epatici dell'uomo, è stato osservato che un pretrattamento con il suddetto farmaco antitubercolare (600 mg/die per 6 giorni) può incrementare sino a quattro volte il tasso di idrossilazione dell'etinilestradiolo (2, 3, 4, 5).

Tab. 1.

Nome	Età	Parità	Numero mesi di uso dei contraccettivi	Antibiotico usato	Effetti collaterali
1 A.L.P.	25	N	13	ampicillina	spotting - concepimento
2 D.T.	29	1	28	ampicillina	emorragia intermestruale
3 T.S.	24	N	22	clortetraciclina	emorragia intermestruale - concepimento
4 M.C.B.	33	1	8	ossitettraciclina	emorragia intermestruale
5 R.T.	19	N	10	ampicillina	spotting
6 M.T.	29	2	30	clortetraciclina	emorragia intermestruale - spotting
7 F.G.	21	N	14	ossitettraciclina	spotting - emorragia intermestruale
8 P.M.	26	1	10	ampicillina	spotting - emorragia intermestruale
9 C.B.	37	3	12	clortetraciclina	emorragia intermestruale

### CASISTICA PERSONALE

Le suddette osservazioni ci hanno indotto a riesaminare alcuni casi capitati alla nostra attenzione durante gli ultimi due anni di pratica ambulatoriale.

La nostra casistica comprende nove donne che facevano uso di un contraccettivo orale di tipo combinato, a basso dosaggio, da parecchi mesi, e qualcuna addirittura da qualche anno.

Nessuna di esse, durante il trattamento, aveva lamentato alcun effetto collaterale, né tanto meno aveva manifestato segni clinici che potessero deporre per una insufficienza ormonale.

Inaspettatamente, vista la scrupolosa osservanza dell'assunzione del farmaco da parte delle pazienti, si sono verificati, in tutte, fenomeni di spotting, emorragie intermestruali, ed, in due di esse, è iniziata una gravidanza (vedi tabella 1).

Un approfondito esame ha evidenziato che vi era una sola informazione anamnestica comune a tutte le nove pazienti: esse avevano fatto uso di antibiotici, e, precisamente 5 di una tetraciclina (clortetraciclina ed ossitettraciclina) e 4 di ampicillina, a causa di processi infettivi di diversa natura nel periodo immediatamente precedente il concepimento ed i disordini mestruali.

In particolare, delle due pazienti nelle quali è iniziata una gravidanza, la prima (caso 1) faceva uso da 13 mesi di un contraccettivo orale a basso dosaggio (Norgestrel 0,25 mg + Etinilestradiolo 0,05 mg), senza aver mai presentato alcun disturbo o fenomeno collaterale. Nel corso dell'ultimo ciclo, era stata curata con ampicillina per un ascesso dentario, e durante l'assunzione le si erano manifestati, per la prima volta, numerosi episodi di spotting; episodi per i quali la paziente ci aveva consultato, ma ai quali noi, allora, abbiamo dato scarsa importanza. Pur non verificandosi, durante la settimana di intervallo, l'emorragia da privazione, la paziente riprendeva il

trattamento estroprogestinico; una visita dopo circa quindici giorni, però, permetteva di mettere in evidenza un utero aumentato di volume, con i caratteri dell'utero gravidico, ed un esame immunologico di gravidanza, infine, confermava il nostro sospetto.

L'altra (caso 3) aveva fatto uso dello stesso tipo di pillola da 22 mesi, senza alcun disturbo. Anch'essa durante l'ultimo ciclo di trattamento aveva assunto un antibiotico (clortetraciclina), prescrittala per una tonsillite. Era andata incontro, quindi, ad emorragia intermestruale, mai manifestatasi in precedenza, con assenza dell'emorragia similmentruale alla sospensione. Praticato un esame immunologico, dopo circa dieci giorni, questo rivelava la gravidanza.

Alla luce delle osservazioni riportate in letteratura, il fallimento dell'azione contraccettiva potrebbe essere imputato alla interferenza degli antibiotici con gli estroprogestinici, i quali agirebbero con meccanismo alquanto diverso da quello invocato per altri tipi di farmaci (<sup>1</sup>).

Gli steroidi contraccettivi vengono coniugati, principalmente nel fegato, sotto forma di glucuronidi e solfati, successivamente escreti nella bile con conseguente circolazione enteroepatica; la percentuale di escrezione dei predetti farmaci coniugati è dipendente dall'azione della flora batterica intestinale.

Come si sa, sia l'ampicillina che le tetraciclina ed in particolare la clortetraciclina, vengono eliminati anche attraverso la bile, e ciò è spesso causa di un « dismicrobismo

intestinale », poiché tutte le specie della flora intestinale normale (escherichia, enterococchi, lactobacilli, clostridium, batteroidi) sono sensibili a questi antibiotici.

Qualora gli antibiotici, quindi, come spesso capita, alterino la flora batterica intestinale, viene inibito il processo di deco-niugazione (ed il successivo riciclaggio degli steroidi liberi).

Gli steroidi, pertanto, andrebbero persi con conseguente riduzione della concentrazione plasmatica di essi.

Sperimentalmente, si è visto che gli antibiotici interferiscono sicuramente con la circolazione enteroepatica degli steroidi contraccettivi (7, 8, 9, 10).

La ampicillina e la neomicina, somministrate oralmente ai ratti, deprimono la circolazione enteroepatica sia del noretisterone che dell'etinilestradiolo (6).

Tale interazione è probabilmente la più importante, poiché è senz'altro significativa la percentuale di donne che possono andare incontro all'assunzione di steroidi contraccettivi contemporaneamente ad antibiotici, piuttosto che ad altri farmaci considerati.

Ciò, inoltre, è tanto più valido attualmente per il dosaggio sempre più basso dei contraccettivi usati. Il minor riscontro di insuccessi, del passato, era infatti, probabilmente, da addebitare, anche, al dosaggio più elevato degli estroprogestinici in commercio.

#### CONCLUSIONI

Alla luce dei dati della letteratura sull'argomento e della nostra osservazione personale emerge chiaramente la necessità di evitare accuratamente la prescrizione contemporanea di antibiotici e contraccettivi.

È in ogni caso indispensabile che la paziente venga edotta di questa possibilità,

onde poter gestire, in maniera pienamente responsabile, la sua contraccezione.

Dall'estrapolazione di questi dati, si può aggiungere che non soltanto i farmaci elencati, ma l'uso di qualunque altro farmaco, durante l'assunzione di contraccettivi orali, deve essere accuratamente vagliato. Ci auguriamo, inoltre, che in futuro, come già in passato, nuovi studi possano evidenziare nuove interferenze.

#### RIASSUNTO

Gli Autori, in riferimento alle recenti acquisizioni sulla interferenza tra contraccettivi orali ed altri farmaci, hanno riscontrato in 9 pazienti, che prendevano, da parecchio tempo, «la pillola», disturbi mestruali (spotting, emorragie intermestruali) deponenti per un'insufficienza ormonale e in due di esse addirittura il concepimento, in seguito all'uso contemporaneo di antibiotici per via orale.

L'insuccesso dell'azione contraccettiva sarebbe da attribuire all'alterazione della flora batterica, determinata dagli antibiotici, da cui dipende il riassorbimento degli steroidi estroprogestinici, a livello intestinale.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) Back G. J.: *Atti del Congresso sulla contraccezione*. Genova, marzo 1977. In corso di stampa.
- 2) Bolt H. M., Kappus H., Bolt M.: *Rifampicin and oral contraception*. *Lancet*, 1, 1280, 1974.
- 3) Bolt H. M., Kappus H., Käsbohrer R.: *J. Clin. Endocrinol.*, 39, 1072, 1974.
- 4) Bolt W. H., Kappus H., Bolt H. M.: *Horm. Metab.*, 6, 432, 1974.
- 5) Bolt H. M., Kappus H., Bolt M.: *European J. Pharmacology*, 8, 301, 1975.
- 6) Kempel E., Böhm W., Carol W., Klinger G.: *Zbl. Gynäk.*, 95, 1451, 1973.
- 7) Pulkkinen M. O., Willman K.: *Brit. Med. J.*, 4, 48, 1971.
- 8) Pulkkinen M. O., Willman K.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 109, 893, 1971.
- 9) Pulkkinen M. O., Willman K.: *Am. J. Obst. Gyn.*, 115, 1153, 1971.
- 10) Tikkanen M. J., Adlercreutz H., Pulkkinen M. O.: *Brit. Med. J.*, 2, 369, 1973.