

Medical Women's International Association
Associazione Italiana Donne Medico - AIDM
Sezione della Città Metropolitana di TORINO



ASSOCIAZIONE ITALIANA
DONNE MEDICO

Dr.ssa Ornella Testori

FARMACOLOGIA di GENERE

Giornata di Formazione sulla Medicina di Genere

SPI CGIL

Fortino (v. Cigna) – 19 maggio 2017

qualche definizione

La FARMACOLOGIA è la scienza che ha per oggetto di studio la composizione dei farmaci e la loro azione sull'organismo;

La FARMACOLOGIA di GENERE definisce differenze di efficacia e sicurezza dei farmaci in funzione del genere, includendo anche le differenze derivanti dalla complessità della vita riproduttiva della donna (ciclo mensile, gravidanza, allattamento...).

Oltre 100 milioni di donne nel mondo assumono estroprogenici (contraccettivi orali; trattamento della menopausa), e ciò può determinare differenze significative nella risposta agli altri farmaci.

Ma il genere è anche composto dal ruolo sociale, dai comportamenti, dai valori e dalle attitudini, dai fattori legati alla società e dalle interazioni che questi hanno sui fatti biologici, e tutto ciò partecipa alla creazione delle differenze.

Le diversità non devono essere ignorate, ma devono essere utilizzate per arrivare alla cura migliore possibile per le donne e le bambine e per gli uomini e per i bambini.

Le differenze di genere non si limitano ai farmaci ma si estendono a molti xenobiotici, come inquinanti ambientali, metalli pesanti, fumo da tabacco e a molte altre sostanze di abuso, i rimedi botanici, i supplementi alimentari, ecc.

Quindi la diversità della risposta ad agenti esterni è più vasta di quella pensata fino a pochi anni fa e questo può avere importanti conseguenze sulle interazioni farmaco-farmaco, farmaco-cibo, farmaco-rimedi botanici.

Le differenze di genere per quanto riguarda la farmacologia si possono dividere in due grandi categorie:

- **FARMACOCINETICA**, che studia:
 - l'assorbimento,
 - le vie di somministrazione,
 - la distribuzione,
 - il metabolismo,
 - l'eliminazione dei farmaci.
- **FARMACODINAMICA**, che studia:
 - gli effetti biochimici e il meccanismo d'azione dei farmaci,
 - i fattori che influenzano la sicurezza e l'efficacia dei farmaci.

qualche altra definizione

FARMACO è

qualunque sostanza usata per esplorare o modificare sistemi fisiologici o patologici, a scopo profilattico, terapeutico o diagnostico, con beneficio di chi li riceve (OMS).

FARMACOVIGILANZA è:

la disciplina e l'insieme di attività volte all'individuazione, valutazione e prevenzione di effetti avversi o altri problemi correlati all'utilizzo dei farmaci.

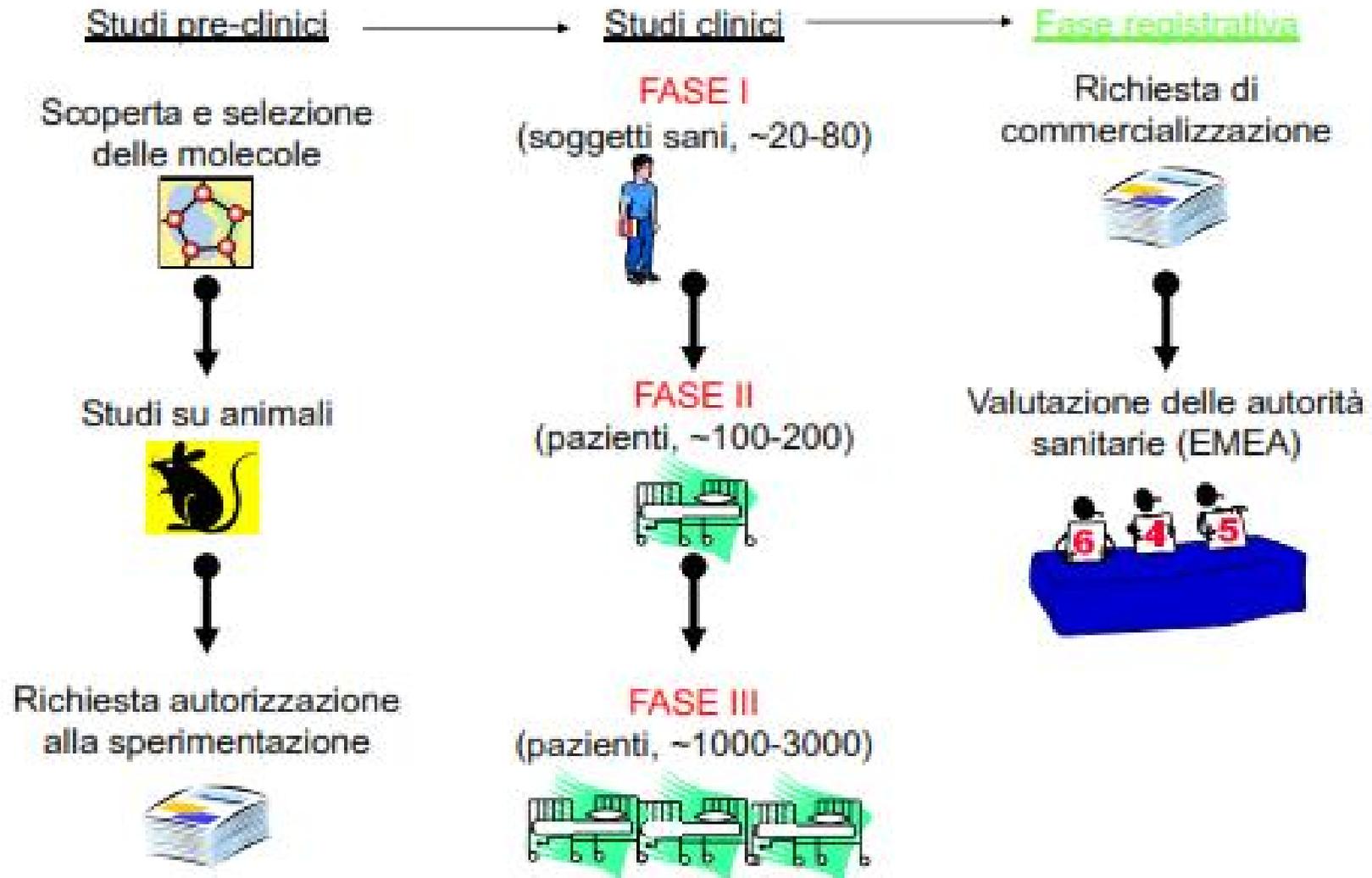
PER AVERE EFFETTO TERAPEUTICO

- un farmaco deve raggiungere e mantenere determinate concentrazioni plasmatiche (= concentrazioni terapeutiche)
- se le concentrazioni sono inferiori a quelle terapeutiche, la terapia non è corretta e può essere inefficace
- se le concentrazioni plasmatiche sono superiori alle terapeutiche, SI HA SOVRADOSAGGIO (che può essere molto pericoloso , e per lo meno genera costi inutili).

La Ricerca farmacologica tiene conto delle differenze di genere quanto a farmacocinetica, farmacodinamica, reazioni avverse ?

Come avviene la ricerca sperimentale sui farmaci ?

lo sviluppo di un farmaco



**Fase preclinica: avviene pressoché
esclusivamente su animali maschi**



***Insieme agli animali si usano le cellule:
ci sono differenze tra cellule maschili e
femminili, che non sono separate né analizzate.***

fasi successive (1-4):

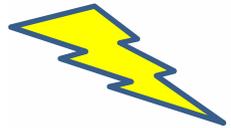
**assenza quasi totale di donne fino al 1993
sottorappresentazione anche ai giorni nostri**

RICERCA FARMACOLOGICA

FDA: arruolamento delle donne negli studi randomizzati in doppio cieco **sconsigliato fino al 1993**. Perché? I motivi principali sono stati:



Gender blindness (cecità di genere): uomo e donna sono considerati simili al di fuori della sfera sessuale



Politica “protezionistica” : tragedie causate da talidomide (+ di 10.000 malformazioni fetali) e dietilstilbestrolo (carcinomi della vagina in ragazze di 20 anni), somministrati in gravidanza alla madre. Nel 1962 fu introdotto l'obbligo di sperimentare i nuovi farmaci anche su animali gravidi per testarne gli effetti sui feti.

pregiudizi di genere

Giustificazione silenziosa della *Gender blindness* in farmacologia:

- la maggior variabilità di risposta farmacologica nelle donne (**variazioni ormonali**) richiede un numero più elevato di gruppi sperimentali. Innalza i tempi, e, soprattutto, i **COSTI** della ricerca
- la **reticenza** delle donne a partecipare alle sperimentazioni cliniche. Motivi:
 - Timore di ledere la propria capacità riproduttiva (possibili effetti teratogeni dei farmaci)
 - Carenza di tempo

Conseguenze della «Gender blindness»:

le linee guida basate su studi condotti prevalentemente su uomini adulti concorrono ad una minore appropriatezza della cura nelle donne.

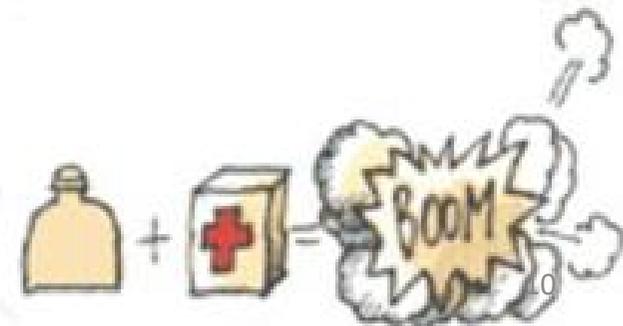
eppure le donne (tra 15 e 54 anni) sono le maggiori consumatrici di farmaci:

- estroprogestinici
- antidolorifici, in quanto soffrono maggiormente di malattie dolorose croniche
- rimedi *naturali* a scopo salutistico o cosmetico e corrono più rischi di interazioni tra farmaci (es: problema iperico).

Età	donne	uomini
0-4	114	134.6
5-14	79.5	97
15-24	156	101
25-34	270.7	145
35-44	394.6	284.7
45-54	733.5	716
55-64	1471	1687
65-74	2507	2919
75 over	3173	3696

La tabella riporta la distribuzione per età e sesso del consumo di farmaci rimborsati dal SSN nel 2008, misurati in DDD = Defined Daily Dose

La **defined daily dose** (DDD) o **dose definita giornaliera** è l'unità di misura standard della prescrizione farmaceutica, definita dall'[Organizzazione mondiale della sanità](#) come la "dose di mantenimento giornaliera media di un farmaco utilizzato per la sua indicazione principale nell'adulto"¹



Quante sono le donne in Italia? Dati ISTAT

Le donne sono il 59% della popolazione di età > 65 anni

Età media delle donne: 74.9 negli Anni '70; 83.2 oggi

Età media degli uomini: 69 negli Anni '70; 77.6 oggi

Se però si considera la speranza di vita in buona salute, il vantaggio delle donne è molto più contenuto o anche nullo.

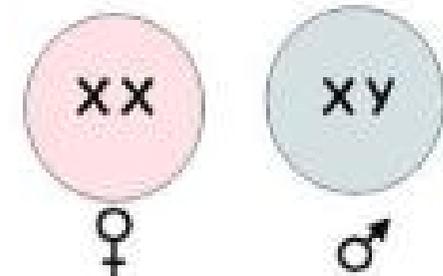
**Gli uomini si ritengono per lo più in salute (50.3%),
Le donne si ritengono e sono maggiormente affette da patologie**

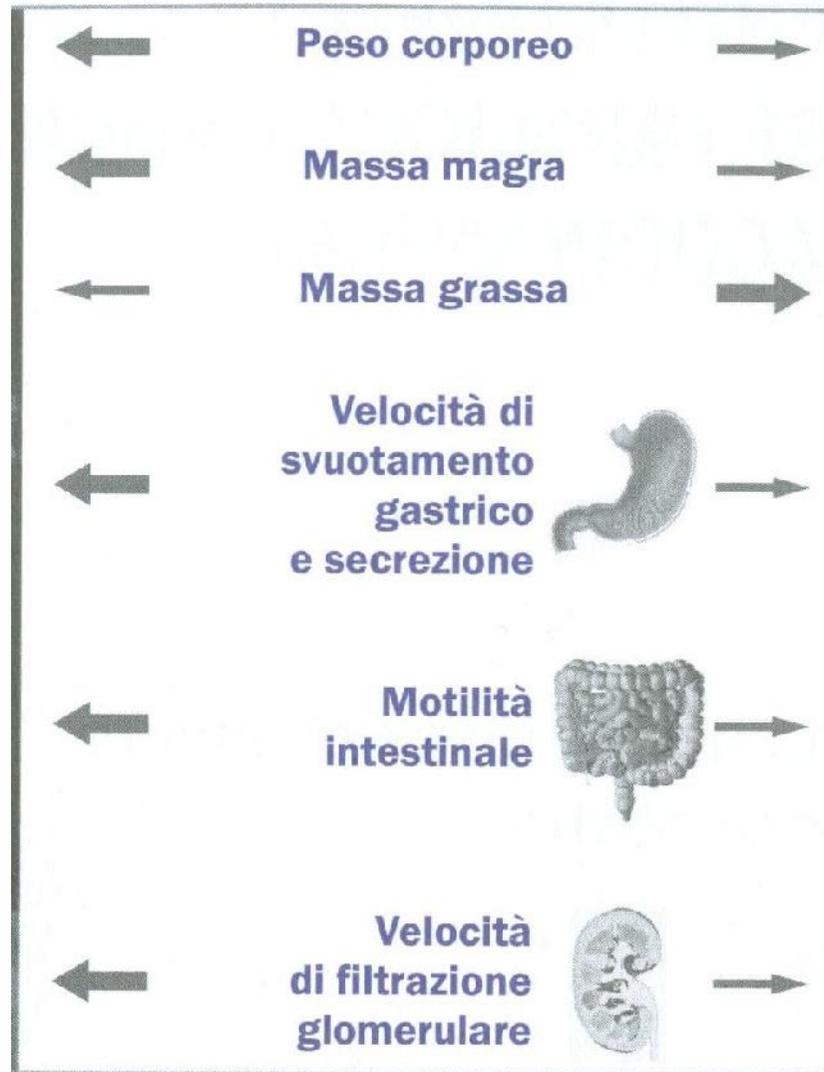
Differenze "ab ovo"

Il cromosoma Y, assente nelle femmine, codifica circa 27 proteine nei mammiferi, che possono ovviamente influenzare lo sviluppo del maschio.

Il cromosoma X rappresenta un fattore protettivo per la sua doppia presenza nella femmina. Peptidi regolatori o recettori possono quindi presentare diversi profili nei maschi e nelle femmine per una questione "genetica" (es. il recettore AT_2 per l'angiotensina codificato nel cromosoma X).

Sebbene le maggiori influenze delle caratteristiche legate al sesso si rivelino alla pubertà, si possono evidenziare differenze di genere fin dalla vita fetale e neonatale.





POST OVO: tra uomo e donna vi sono differenze biologiche che influenzano assorbimento, distribuzione, eliminazione dei farmaci

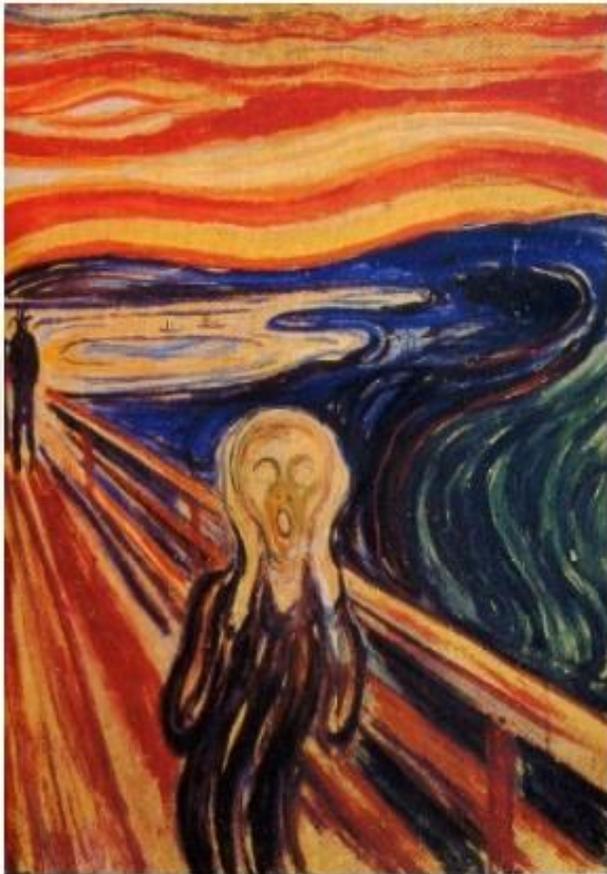


Il dosaggio medio di un farmaco è fissato su un maschio caucasico di 70kg



- La donna pesa di meno ed ha una quantità di tessuto adiposo $> 25\%$ rispetto ad uomo
- Nella donna il grasso varia con l'età: in età fertile è 33% del peso corporeo, diventa 48% in post-menopausa. Nell'uomo si passa da 18% a 36% .
- Farmaci lipofili (ad es, antipsicotici, BDZ) tendono ad accumularsi nel tessuto adiposo, per poi essere rilasciati. Proprio le donne anziane.... sono le meno studiate.
- Il pH gastrico può variare durante il ciclo e in gravidanza
- La filtrazione glomerulare è influenzata dal peso, ma, anche dopo la sua correzione, nella donna è minore del 10% .

REAZIONI AVVERSE



Eventi indesiderati e nocivi conseguenti all'uso di un medicinale (1.25 milioni di segnalazioni nel 2016)

- Segnalazione di tutte le ADR
- Sospetta ADR va segnalata
- 5% di ricoveri in Europa
- 197.000 morti/anno in Europa
- quinta causa di morte in Europa
- 79 miliardi di euro all'anno in Europa

Gli eventi avversi sono più gravi e frequenti nelle donne

Gli effetti avversi preferiscono le donne

Il fatto che le maggiori segnalazioni di effetti avversi riguardino le donne è oggi materia di discussione.

In uno studio condotto in Canada si è registrato che il 70% dei ricoveri per reazioni avverse ai farmaci (ADR) era costituito da donne. Numerosi lavori scientifici sostengono che le donne sono più esposte degli uomini ad ADR.

Questa maggiore sensibilità al rischio può dipendere da vari motivi: classe di medicinale, tipo di effetto avverso, età e stato fisiologico della donna. Anche il ruolo di caregiver aumenta il rischio di ADR.

Non va però trascurato il fatto che le donne risultano generalmente sottoposte a dosaggi di farmaci che sono stati stabiliti su risultati ottenuti in sperimentazioni effettuate prevalentemente su uomini.

Qualche esempio:

- **reazioni avverse**
- **interferenze**

Linea e farmaci



Le donne sono in genere più preoccupate per la linea e spesso risultano più a rischio per obesità (ginoide in età giovanile e "a mela" post menopausa).

Non si deve dimenticare che l'impiego di Orlistat e/o prodotti per il controllo del peso a base di fibre indigeribili e/o sequestranti i nutrienti possono influenzare l'assorbimento e i livelli plasmatici di vari farmaci.

Reazioni avverse in soggetti in terapia con farmaci ad attività anticoagulante e/o antiaggregante piastrinica per interazioni di tipo farmacocinetico;

In particolare alcune piante medicinali sono note per indurre diverse isoforme degli enzimi CYP450, alterando il metabolismo degli anticoagulanti orali.



Iperico e farmaci: relazione pericolosa

Negli ultimi anni, l'iperico ha avuto una diffusione sempre più ampia, sotto la spinta di campagne promozionali che ne vantano le proprietà antidepressive in assenza di effetti indesiderati: sono ormai molte segnalazioni sull'interazione con alcuni farmaci assunti contemporaneamente.

L'iperico aumenta l'attività degli enzimi responsabili della trasformazione di alcuni farmaci, con una conseguente riduzione dell'effetto terapeutico dei farmaci stessi. Per contro, sospendendo l'assunzione dell'iperico, si verifica l'effetto opposto, cioè un aumento della concentrazione nel sangue del farmaco interagente, che potrebbe raggiungere livelli tossici.

Oltre a questo meccanismo, l'iperico è in grado di aumentare pericolosamente il livello di alcuni neurotrasmettitori nel cervello.

Attualmente, i farmaci per cui esistono segnalazioni sono alcuni:

Anticoagulanti

Anticonvulsivanti

Antiemetici

Antidepressivi

Antiretrovirali

Contraccettivi orali

Antiasmatici

Immunosoppressori e antirigetto

Digossina Tiroxina

E' sempre bene tenere al corrente il proprio medico riguardo a qualsiasi rimedio fitoterapico e/o integratore dietetico si stia assumendo

L'effetto placebo è correlato al genere?

Non è chiaro. Se al paziente viene somministrata questa sostanza lasciandogli credere che risolverà il suo problema, nella maggior parte delle situazioni questa sostanza avrà un reale effetto positivo. Questo vuol dire che nel meccanismo di guarigione non influiscono solo le sostanze chimiche contenute nei medicinali ma enorme importanza hanno anche i fattori emozionali e cognitivi.

Con un placebo si può rimediare all'asma, alle allergie, al dolore e all'ipertensione, e si possono addirittura ridurre le dimensioni di un tumore.

Le donne sono meno sensibili all'effetto placebo e più soggette alla presenza di effetti collaterali.





Caffeina



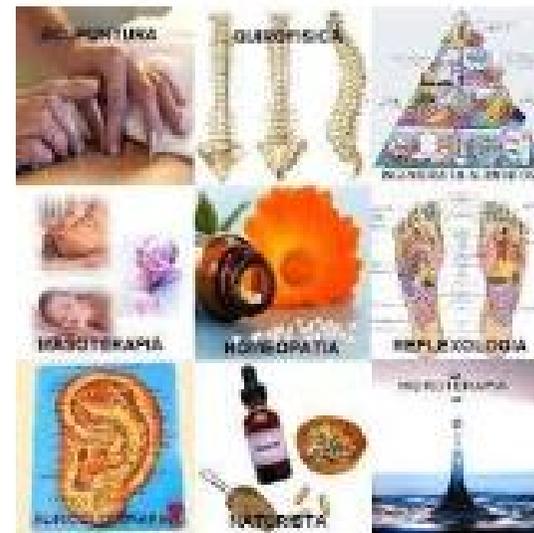
Uno studio su circa 35.000 donne, condotto dai ricercatori del *Karolinska Institute* (Svezia) ha dimostrato che il rischio d'infarto diminuiva del 25% tra coloro che bevevano più di una tazzina di caffè al giorno. Non bere affatto caffè aumentava il rischio di infarto in modo leggero. L'azione della caffeina potrebbe essere legata alla sua capacità di contrastare le proteine mediatrici dell'infiammazione e di ridurre l'omocisteina.

Il caffè ha proprietà antiossidanti e grazie alla sua preziosa caffeina, ha un "effetto benefico sulla memoria, sulla lucidità mentale, sulla concentrazione. E' inoltre uno stimolante del sistema nervoso, allevia la stanchezza e stimola il tono muscolare". Esiste una correlazione inversa tra l'assunzione del caffè e il rischio di insorgenza di Parkinson e Alzheimer.

I Farmaci fanno bene solo a chi li produce

In Italia, secondo le linee guida emanate dal Ministero della Salute, tra le medicine e le pratiche non convenzionali solo nove discipline sono ritenute rilevanti da un punto di vista sociale:

Agopuntura
Fitoterapia
Medicina antroposofica
Medicina Ayurvedica
Medicina Omeopatica
Medicina tradizionale cinese
Omotossicologia
Osteopatia
Chiropratica



Quali sono le sostanze utilizzate da queste 9 discipline e come interagiscono con i farmaci convenzionali?

Interazioni tra Fitoterapia e Farmaci

INTERAZIONI FARMACOCINETICHE

Può legarsi al farmaco formando un complesso insolubile nei liquidi gastrointestinali, impedendone l'assorbimento;

Può assorbire il farmaco impedendone l'assorbimento;

Può modificare il pH gastrico;

Può accelerare o rallentare la motilità intestinale;

Può modulare la glicoproteina-P (P-gp).

INTERAZIONI FARMACODINAMICHE

Prodotti/coumadin + aspirina = aumento dell'effetto emorragico

Prodotti/ginko, aglio + FANS = aumento dell'effetto antiaggregante

Prodotti/arancio amaro, efedra + anti-ipertensivi = riduzione dell'effetto anti-ipertensivo

Prodotti/mirtillo + warfarin = aumento emorragia



Almeno 300 specie vegetali contengono **fitoestrogeni**

Soia semi
Tofu
Soia farina
Soia proteine
Soia latte
Miso
Soia formaggio
Tofu yogurt
Soia salsa
Piselli sgranati

Gruppi di popolazione con elevate assunzioni di fitoestrogeni:

- vegetariani e vegani (isoflavoni e lignani);
- particolari gruppi etnici come Giapponesi e Cinesi (isoflavoni);
- consumatori di alimenti a base di soia (isoflavoni);
- consumatori di integratori con fitoestrogeni.

L'assunzione di fitoestrogeni
riduce il rischio di



Ma aumenta il rischio di k
mammario? ? ?

- patologie cardiovascolari;
- ipercolesterolemia;
- sindrome premestruale;
- menopausa;
- osteoporosi;
- neoplasie.

Gli integratori di genere

L'associazione delle aziende di prodotti salutistici ha rivelato che l'Italia è il paese Europeo in cui si vendono più integratori, per una cifra stimata di oltre 1,6 miliardi di euro annui.

Al primo posto ci sono i fermenti lattici, poi i prodotti salini, quelli per il controllo del peso, i multivitaminici e i sistemici per i capelli. Un esercito di pillole & co, che il 75% del campione ha dichiarato di utilizzare almeno una volta all'anno per mantenere il proprio benessere o porre rimedio a piccoli disturbi.

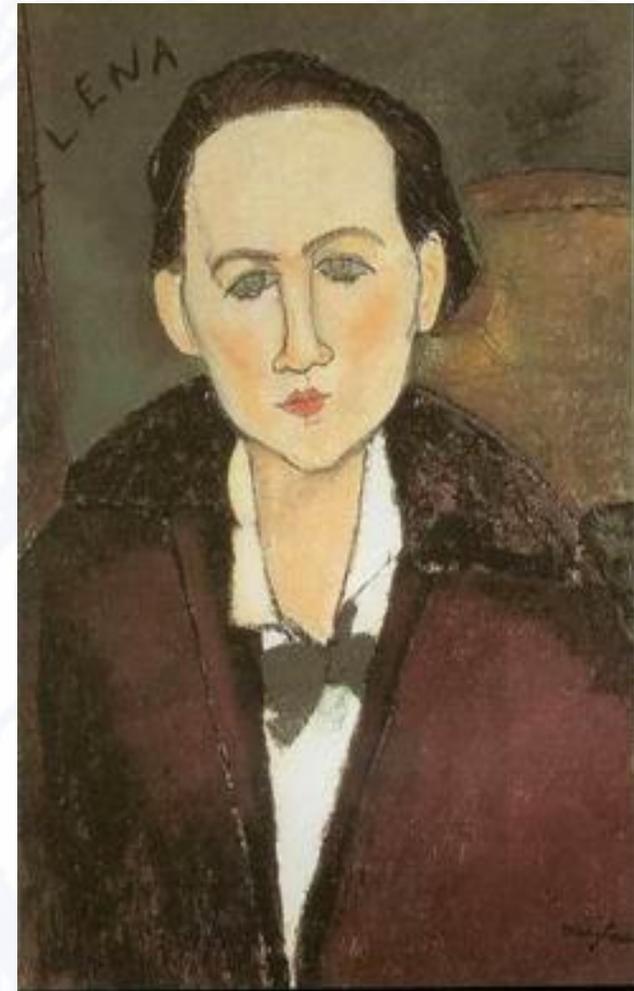
Il mercato si è fatto più sensibile alle differenze di genere: molti integratori, per lo più vitaminici o minerali e "ricostituenti" sono **formulati con criteri diversi per uomini e donne**.

E qualche foglietto illustrativo comincia a riportare questioni di genere tra le avvertenze considerate.



ACE-INIBITORI

- **Le donne sono poco arruolate** (in media, in oltre 20 grossi studi, < 30%): difficile trarre conclusioni definitive
- Nello studio HOPE (pazienti ad alto rischio cardiaco), ramipril sembra prevenire mortalità CV sia in uomo che donna. Perindopril: OK in uomo, ma non in donna
- In linea generale, hanno **efficacia minore** (1.5-2 volte) nelle donne rispetto ad uomini; **nelle donne, maggiore prevalenza di effetti collaterali**





ACE INHIBITORS

Cough occurs more frequently of in females on ACE inhibitor than men [Os I et al, Am J Hypertens 1994;7:1012-1015]



Angioedema has been suggested to be more frequent in females on ACE inhibitors than men (Miller DR et al, Hypertension. 2008;51:1624-1630).



Diuretici: differenze di genere

- Molto usati, specie anziani e donne.
- A causa di cadute associate a vertigini, sono la terza causa di eventi avversi negli anziani in comunità e potrebbero provocare osteoporosi in ambo i sessi.
- **IpoKemia e ipoNaemia** da diuretici sono più frequenti in donne.
- **Furosemide (< 80 mg)** è associato a **maggiore mortalità nelle donne** con scompenso cardiaco rispetto a uomini (Cohen, 2004)
- Secondo alcuni studi, **nelle donne è più difficile raggiungere i valori di pressione ottimali**; quando si raggiungono, la riduzione del rischio CV è assai maggiore nelle donne rispetto agli uomini



Statine: differenze di genere

- Il metabolismo lipidico è molto influenzato dagli ormoni sessuali e, quindi, anche dalla pillola estro-progestinica
- Le donne sono sottorappresentate negli studi, sia di prevenzione primaria che secondaria.
- Alcuni hanno messo in dubbio l'efficacia delle statine nella donna, che, comunque, sono più efficaci nell'uomo.





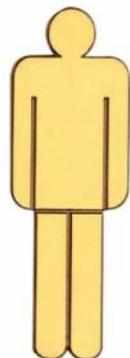
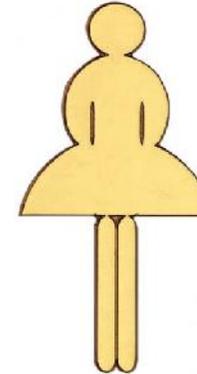
Original Contribution

Analgesic Use and the Risk of Hearing Loss in Women

Sharon G. Curhan*, Josef Shargorodsky, Roland Eavey, and Gary C. Curhan

* Correspondence to Dr. Sharon G. Curhan, Channing Laboratory, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, 181 Longwood Avenue, Boston, MA 02115 (e-mail: scurhan@partners.org).

Initially submitted November 21, 2011; accepted for publication February 29, 2012.

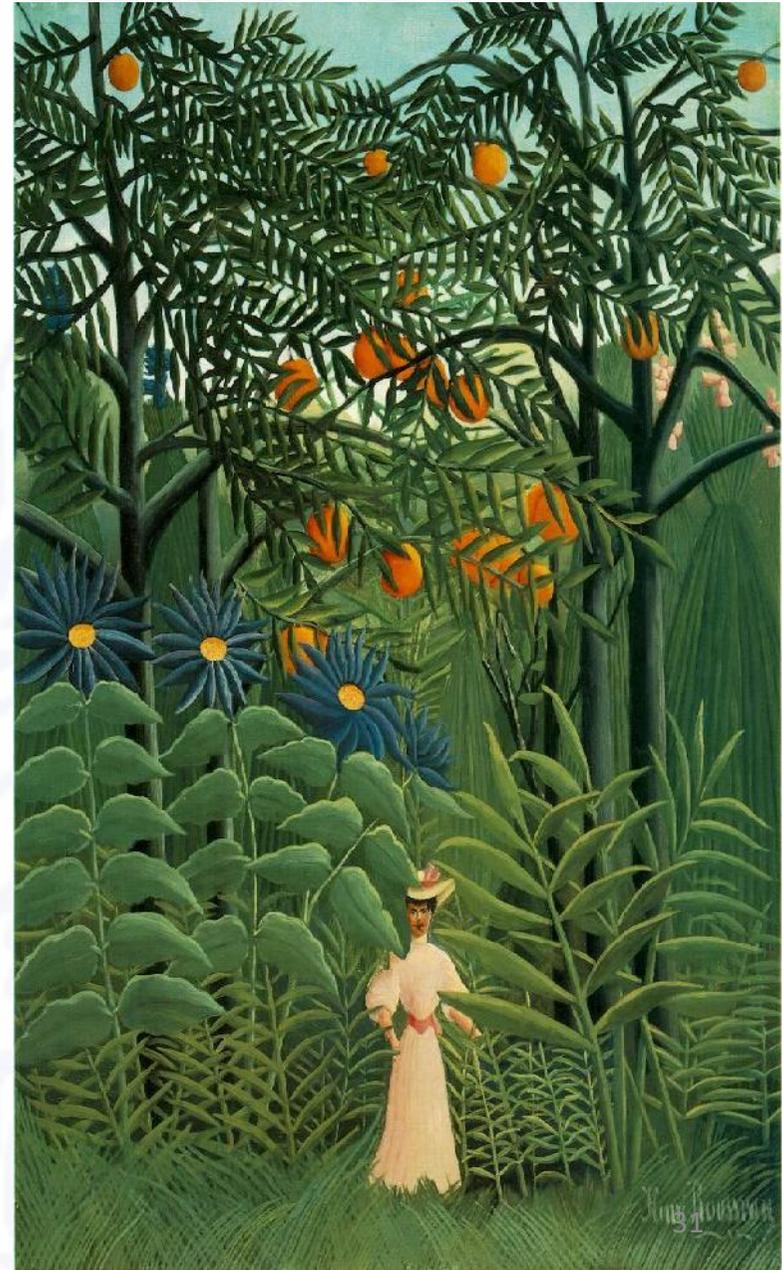


L'uso di ibuprofene e di paracetamolo può ridurre l'udito nella donna, ma non nell'uomo

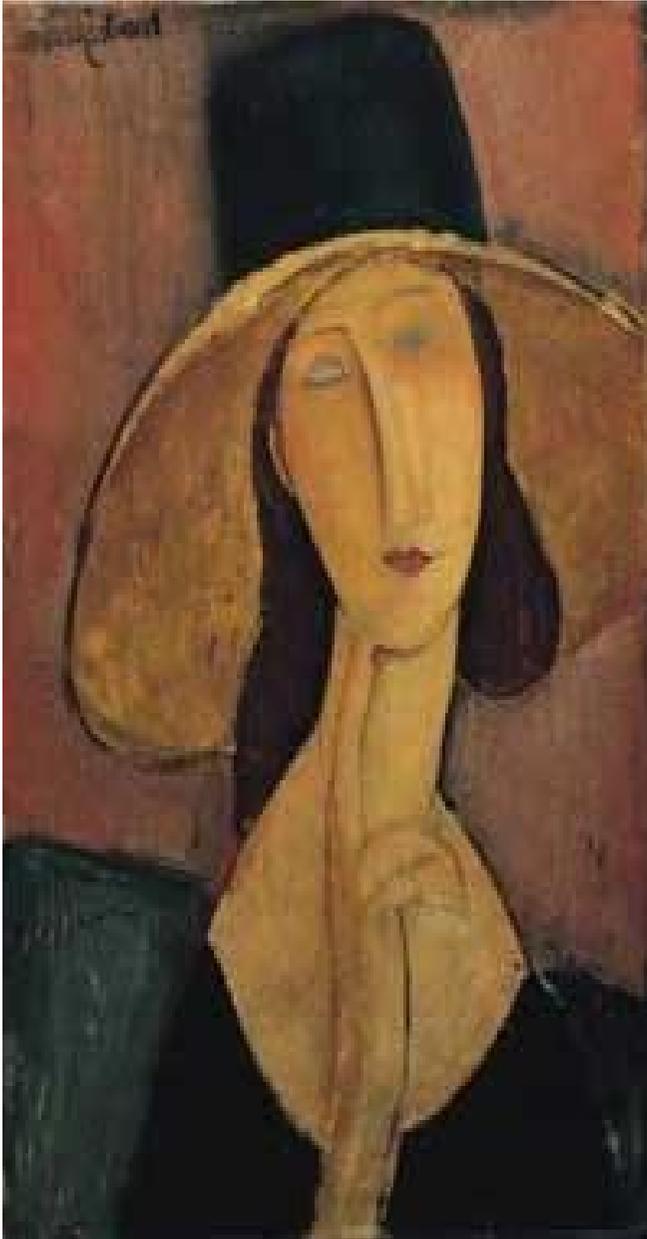
ANTIDIABETICI

La metformina
aumenta la concentrazione
dell'acido lattico, più nelle
donne (ciò dipende dagli
estrogeni)

L'insulina
induce l'ipoglicemia e
l'aumento di peso, più
facilmente nelle donne



Donne e zolpidem



Le donne eliminano lo zolpidem più lentamente degli uomini e potrebbero superare 50 ng/ml

Ri-analisi dei dati: 10 mg zolpidem a rilascio immediato- dopo 8 h **15%** donne e **3%** uomini hanno zolpidem > 50 ng/ml.

Con 12.5 mg a rilascio modificato: **33%** donne e **25%** uomini hanno > 50 ng/ml

FDA ha chiesto alle aziende farmaceutiche di predisporre differente dosaggio per tutte le formulazioni

A rilascio immediato: 10 mg M, 5 mg F

A rilascio modificato: 12.5 mg M, 6.25 mg F

Ci sono rischi maggiori con formulazioni a rilascio modificato



Concludendo, che fare?



- ✓ **analizzare separatamente i risultati uomo-donna**
- ✓ **monitorare attentamente le differenze**
- ✓ **valutare criticamente le differenze**
- ✓ **segnalare reazioni avverse ed effetti indesiderati: fatelo anche voi, segnalatelo al farmacista o al medico; oppure compilare il modulo rilasciato dal farmacista e inviare voi stessi la segnalazione alla farmacovigilanza dell'AIFA.**
- ✓ **varare studi ad hoc**

concludendo

Differenze di genere e FARMACI

Un approccio di genere alla salute deve essere capace di contrastare le disuguaglianze, i pregiudizi, gli assunti nella medicina, nella ricerca biomedica, nello studio dell'eziologia e dei fattori di rischio, nella sperimentazione farmaceutica.

Senza un orientamento di genere la politica della salute risulta metodologicamente scorretta oltre che discriminatoria.

La conoscenza delle differenze di genere favorisce una maggiore appropriatezza della terapia ed una maggiore tutela della salute per entrambi i generi.

Non vi è antagonismo ma sinergia



grazie dell'attenzione