Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.139.107.241 Sat, 04 May 2024, 09:37:39

Flavia Franconi
Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Sassari

Ilaria Campesi
Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Sassari

Farmacologia di genere

INTRODUZIONE

La farmacologia di genere è quella branca della farmacologia che evidenzia e definisce differenze di efficacia e sicurezza dei farmaci in funzione del genere, eventualmente esistenti tra uomini e donne, includendo anche le differenze derivanti dalla complessità della vita riproduttiva della donna (gravidanza, allattamento, ecc.) nonché, nella donna fertile, del ciclo mensile. Oggi, inoltre, si deve tener conto, almeno per quanto concerne la farmacologia e conseguentemente la terapia, del fatto che un gran numero di donne in età fertile (circa 100 milioni per anno nel mondo) assume associazioni estro-progestiniche come contraccettivi (OC) e che un numero sufficientemente elevato, sebbene in diminuzione, di donne in menopausa assume associazione estro-progestiniche (la cosiddetta terapia ormonale sostitutiva) e ciò può determinare differenze significative nella risposta ai farmaci.
Le precedenti osservazioni indicano che le differenze di genere in parte dipendono dagli ormoni, ma bisogna considerare che il genere è una costruzione poliedrica composta dal ruolo sociale, dai comportamenti, dai valori e dalle attitudini, dai fattori legati all'ambiente sociale e dalle interazioni che questi hanno sui fatti biologici, e tutto ciò partecipa alle creazione delle differenze.
In realtà, è sempre più evidente che vi è un cuore femminile e un cuore maschile, che vi sono vasi sanguigni maschili e femminili, che vi è un cervello femminile e un cervello maschile così come vi è un apparato riproduttivo femminile e uno maschile. 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 devono essere esaminate in funzione dell'età ed è importante sapere che esse iniziano in utero e che possono variare nel tempo. Per esempio, è noto, da molti anni, che le donne hanno un metabolismo dell'etanolo diverso rispetto a quello dell'uomo perché uno degli enzimi coinvolti nel metabolismo dell'etanolo, l'alcoldeidrogenasi gastrica, è meno rappresentato nel sesso femminile rispetto a quello maschile e ciò aumenta la biodisponibilità dell'etanolo. Mentre è meno noto che la maggior differenza è presente nell'età giovanile per poi diminuire. Il precedente esempio sottolinea che 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.

Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.139.107.241 Sat, 04 May 2024, 09:37:39

Le differenze di genere per quanto riguarda la farmacologia si possono dividere in due grandi categorie: quelle farmacocinetiche e quelle farmacodinamiche. Le prime sono le più note anche perché sono più facili da studiare mentre le seconde, apparentemente, sono meno numerose, ma ogni giorno la ricerca biomedica ne evidenzia o ne suggerisce delle nuove.

CONSUMO DEI FARMACI DA PARTE DELLE DONNE

Le donne sono le maggiori consumatrici di farmaci, con consumi superiori compresi tra il 20% e il 30% rispetto agli uomini, accompagnati anche da maggiori consumi di integratori alimentari e rimedi botanici (circa il 40% in più)[1]. Numerose sono le motivazioni che portano le donne a un maggiore consumo e potremmo così riassumerle:

- Le donne si ammalano di più, nonostante la loro più lunga aspettativa di vita (*paradosso donna*) e presentano una maggiore prevalenza di sintomatologie dolorose (emicrania, dolori muscolo-scheletrici). Inoltre, le donne sono più povere e la relazione inversa tra povertà e salute è ben nota. Poi bisogna considerare che i profondi mutamenti del ruolo sociale della donna hanno fatto sì che essa abbia acquisito comportamenti "non salubri", come l'abitudine al bere e al fumo. Il risultato è stato quello di un aumento nella popolazione femminile delle malattie un tempo prevalenti nel genere maschile[2].
- Le donne sono più numerose nella popolazione anziana; per esempio, nel nostro Paese il 54% dei soggetti di età compresa tra i 65 e i 74 anni è di sesso femminile, mentre dai 75 anni in poi la proporzione sale al 63%[2]. Da ricordare anche che gli uomini spesso guadagnano anni di vita in salute mentre le donne acquisiscono anni di vita in disabilità.
- Gli eventi fisiologici della vita della donna (mestruazioni, gravidanza, menopausa) sono stati e sono eccessivamente medicalizzati. Ricordiamo che un recente studio effettuato su un database amministrativo della Regione Emilia-Romagna evidenzia che il 70% delle partorienti ha assunto almeno un farmaco con obbligo di prescrizione, mentre il 48% ha assunto un farmaco diverso da vitamine e sali minerali. Il maggior consumo si osserva al terzo trimestre[3] ed è importante anche sottolineare che una 1 donna su 100 ha assunto un farmaco con potenziale effetto teratogeno[3].
- Le donne, per attenuare il disagio derivante dal loro ruolo nella società, si rivolgono al medico mentre gli uomini ricorrono maggiormente a mezzi al di fuori del SSN (vedi consumo di alcol).
- Le donne sono maggiormente vittime di violenza, basti pensare che il 23,7% e il 18,8% della popolazione femminile italiana ha subito violenza sessuale o fisica[4].
- L'attitudine della donna a prestare maggiore attenzione al proprio stato di salute e la maggiore consapevolezza della propria condizione patologica, soprattutto in caso di malattie croniche non fatali[5].
- Alcune ricerche internazionali hanno evidenziato che il maggior consumo di farmaci nelle donne possa essere l'espressione di una maggiore tendenza del medico a trattare le donne piuttosto che gli uomini con lo stesso quadro clinico, avendosi così un sovra-trattamento delle donne e un sotto-trattamento degli uomini[6].

Se andiamo ad analizzare quanto succede nel nostro Paese, utilizzando i dati contenuti nel rapporto OsMed[7] che contiene i dati del consumo e della spesa

Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.139.107.241 Sat, 04 May 2024, 09:37:39

pubblica di farmaci erogati a carico del SSN tramite l'assistenza territoriale (farmaci di classe A), è evidente che si ha un maggior consumo sia come DDD/1000 abitanti die che in termini di spesa lorda pro capite (in euro) nelle donne. Tuttavia, si osservano comportamenti differenti in rapporto all'età; infatti, le donne sono maggiori consumatrici di farmaci rispetto agli uomini, soprattutto nelle fasce di età comprese tra i 15 e i 54 anni, mentre nella fascia di età pre-post-menopausale la differenza si riduce con un'inversione del trend dai 55 anni in poi.
Al di fuori dell'età pediatrica, si riscontrano delle differenze in funzione delle diverse categorie dei medicinali. Le donne in età fertile consumano più antimicrobici, farmaci per il sistema ematopoietico, preparati ormonali (ricordiamo che nei dati presentati nel rapporto OSMED-2008, la maggior parte degli OC non sono presenti perché a carico del cittadino), mentre in tutte le fasce di età consumano più antineoplastici e antidepressivi, mentre i farmaci per l'apparato cardiovascolare e i prodotti dermatologici sono prescritti in maniera maggiore dagli uomini in tutte le fasce di età. Con l'avanzare dell'età, negli uomini, aumenta in maniera notevole il consumo dei farmaci per l'ipertrofia prostatica benigna. La situazione italiana è analoga a quanto avviene in altre parti del mondo[8-10].

IL PREGIUDIZIO DI GENERE E SOTTORAPPRESENTAZIONE NELLA SPERIMENTAZIONE

Cause: il bias di genere

Il bias di genere, ancora oggi esistente nella ricerca farmacologica, trova le sue origini tanto in una non corretta metodologia della ricerca, quanto nel permanere di un pregiudizio *ad excludendum* delle donne basato sulla:

- *cecità di genere* (gender blindness), ossia sull'assunto che, al di fuori della sfera sessuale, l'uomo e la donna fossero molto simili;
- *fattori di tipo etico*, suggeriti dal timore che le donne sottoposte a sperimentazione possano andare incontro a gravidanza, compromettendo la salute del feto o del nascituro a causa dell'eventuale insorgenza di effetti teratogeni (tragedia del talidomide)[11];
- *fattori di tipo economico*, poiché la ricerca di genere sarebbe più complessa e più costosa a causa delle importanti e continue variazioni dei parametri fisiologici della donna, dovuti anche alle fluttuazioni ormonali, la cui complessità ciclica mal si adatterebbe ai modelli standard tradizionali degli studi sperimentali[12]. La cosiddetta "variabilità femminile" è, invece, una chiara espressione della complessità della realtà clinica;
- *fattori socio-culturali*, rappresentati dalla resistenza delle donne a partecipare a studi clinici, generata, probabilmente, da difficoltà connesse al loro ruolo nella società, quali il tempo richiesto per la partecipazione e una scarsa attenzione da parte dei reclutatori alle necessità pratiche e/o psico-logiche femminili[13].

La partecipazione delle donne agli studi randomizzati a doppio cieco sarebbe, invece, opportuna e necessaria perché la loro esclusione, derivante da un atteggiamento che potremmo definire protezionistico, non risolve gli eventuali problemi di sicurezza ed efficacia, ma semplicemente ritarda la loro soluzione al periodo successivo all'introduzione del farmaco sul mercato. Infatti, l'estrapolazione alle donne dei risultati della ricerca condotta sugli uomini, come ha sostenuto il Medical Research Council del Canada nel 1998, minimizza l'utilità della stessa ricerca.

Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.139.107.241 Sat, 04 May 2024, 09:37:39

Lo scarso arruolamento delle donne si associa a una ricerca preclinica prevalentemente condotta su animali maschi, aggravando così la carenza di conoscenza del "femminile" e conseguentemente pone il problema se i risultati ottenuti su animali maschi siano estrapolabili alle donne.
Il bias di genere non sempre riguarda la donna, ma può investire anche la sfera maschile. In alcune aree patologiche a netta prevalenza femminile, come emicrania o depressione, il pregiudizio riguarda gli uomini, ai quali non viene diagnosticata la malattia oppure non è prescritto un trattamento adeguato[14]. Particolarmente rilevante è l'esempio della depressione che è spesso causa di ideazione e comportamenti suicidari, e il numero dei suicidi, nella maggior parte dei Paesi occidentali, compresa l'Italia, è maggiore tra gli uomini, forse anche a causa di una ridotta diagnosi di depressione negli uomini[15].

Arruolamento

La sottorappresentazione delle donne nelle sperimentazioni cliniche è un problema noto da tempo e soprattutto negli Stati Uniti e in alcuni Paesi del Nord Europa si è cercato di superarlo. In effetti, negli ultimi cinque anni, si è assistito a un incremento dell'arruolamento delle donne soprattutto nelle sperimentazioni di fase III. Però le donne sono sottorappresentate nell'oncologia non genere-specifica dove si attestano al 38,8%[16,17] oppure nell'area cardiovascolare[18].
Si osserva, invece, che l'arruolamento delle donne rimane ancora fortemente carente nelle fasi precoci (fase 1 e fase 2) della sperimentazione clinica, anche se si registra un leggero trend positivo come illustrato nella Tabella 1[19]. Anche se l'aumento è di lieve entità, esso è sicuramente importante perché è proprio nelle fasi I e II che si studia la farmacocinetica e che si trova la dose, che si mettono in evidenza gli effetti avversi dose-dipendenti, che si raccolgono i primi dati sull'efficacia. A parità di dose di farmaco, le differenze farmacocinetiche possono produrre risposte marcatamente differenti e genere-specifiche[20]; è pertanto indispensabile che le donne siano arruolate in queste fasi. Tale esclusione potrebbe persino aver limitato e ridotto l'identificazione di farmaci utilizzabili in maniera specifica per il genere femminile[21].

Analisi di genere e prospettive

L'arruolamento delle donne nei protocolli sperimentali è, quindi, una condizione necessaria ma non sufficiente per arrivare all'equità della cura: è infatti necessario anche che il disegno degli studi clinici preveda un'analisi di genere, e sempre nel

Tabella 1. Studi di fase I che hanno reclutato donne nel periodo 2005-2006 divisi per categorie terapeutiche.

Categoria terapeutica	% degli studi che includono le donne	% delle donne arruolate
Anestetici, analgesici e antireumatici	88	33,8
Farmaci per il sistema cardiovascolare e renale	54,5	27,8
Farmaci gastrointestinali	60	43,8
Metabolismo e sistema endocrino	65,5	36,4
Sistema nervoso	36,4	33,2
Malattie Mentali	67,9	26,0
Oncologia	76,9	34,2
Sistema respiratorio ed allergie	41,7	24,9
Modificata da Pinnow et al.[21]		

Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.139.107.241 Sat, 04 May 2024, 09:37:39

disegno appare opportuno considerare le varie categorie di donne. Nel disegno degli studi è necessario considerare l'interazione età-genere poiché le differenze di genere possono essere età-dipendenti, ed esse sono già presenti durante lo sviluppo embrionale[11]. È opportuno inoltre che, quando le differenze emergono, siano prodotte raccomandazioni genere-specifiche.
Attualmente, infatti, molte delle linee-guida sono basate su studi condotti prevalentemente negli uomini adulti e ciò concorre a una minore appropriatezza della cura nelle donne rispetto agli uomini. Infatti, questo studio evidenzia che solo il 75% delle donne anziane riceve una terapia appropriata contro l'83% degli uomini[22].
Come vedremo meglio nel paragrafo successivo, è arrivato anche il momento di calcolare la dose media del farmaco in funzione del peso o della superficie corporea (in genere una donna pesa 10 kg di meno ed è più bassa di 10 cm rispetto all'uomo).
È quindi senz'altro opportuno sensibilizzare l'industria farmaceutica alla problematica di genere poiché al momento gli studi finanziati con fondi pubblici arruolano più donne rispetto a quelli finanziati dai privati[16]. È opportuno sensibilizzare le autorità regolatorie su questa problematica anche per cercare di armonizzare la normativa internazionale ed è senz'altro urgente che aumenti l'arruolamento delle donne nelle fasi precoci della ricerca clinica anche in considerazione del fatto che il consumo dei farmaci è maggiore nelle donne e che le donne spesso sono più soggette a politerapia[23] e che presentano reazioni avverse più frequenti e più gravi[24].

DIFFERENZE DI GENERE IN FARMACOLOGIA

Differenze farmacocinetiche

Le differenze biologiche tra i due sessi sono notevoli e queste influenzano molti parametri farmacocinetici e ciò in parte dipende anche dagli ormoni e dall'età.

Assorbimento e biodisponibilità

Il pH gastrico e la motilità gastro-intestinale sono ridotti nelle donne rispetto agli uomini e ambedue sono influenzati dagli ormoni, pertanto variano durante il ciclo mestruale e la gravidanza[25]. La riduzione di 0,5 unità pH osservata nelle donne aumenta l'assorbimento di medicamenti basici (benzodiazepine, antidepressivi) e modifica la velocità della dissoluzione delle forme farmaceutiche che hanno una dissoluzione pH dipendente[26]. Mentre, la diminuita motilità intestinale potrebbe richiedere un prolungamento dell'intervallo tra cibo e farmaco.
Le differenze di genere nell'assorbimento si estendono ad altri sistemi importanti per l'assorbimento dei farmaci come il sistema polmonare e la cute. Il sistema polmonare è sessualmente dimorfico[25]; e ciò, anche in assenza di dettagliati e puntuali studi specifici, ci porta a ipotizzare un differente assorbimento dei farmaci come è stato descritto per la ciclosporina; infatti essa, quando somministrata per via inalatoria, è meno assorbita nelle donne che negli uomini[27].
La via transdermica è molto utilizzata (cerotti); ma solo pochi studi hanno focalizzato la loro attenzione sulle possibili differenze di genere con questa via di somministrazione. Purtroppo essi non permettono nessuna conclusione; tuttavia, viste le differenze di genere esistenti a livello cutaneo, non appare improbabile la possibilità di differenze genere specifiche.

Metabolismo

Il metabolismo è sessualmente dimorfico sia per quanto riguarda gli enzimi di fase 1 sia per quelli di fase 2 e dipende dal singolo enzima coinvolto.

Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.139.107.241 Sat, 04 May 2024, 09:37:39

In breve, la CYP3A4, che metabolizza circa il 50-60% dei farmaci, è: 1) più manifesta nelle donne essendo l'espressione tessuto-specifica[28]; 2) indotta dagli xenobiotici (rifampicina, fenobarbitale, corticosteroidi, estrogeni, testosterone, cibi, rimedi botanici, contaminati ambientali) in maniera genere-specifica[29]. In linea generale, molti substrati di CYP3A4 hanno una maggiore clearance di circa 15-30% nelle donne anche dopo correzione per il peso corporeo, il che implica la possibilità di interazioni genere-specifiche. Infine, sono possibili interazioni dinamiche per gli stessi substrati con la P-glicoproteina, un trasportare che facilita l'efflusso dei farmaci dalle cellule, e quindi regola la disposizione e la concentrazione intracellulare dei medicamenti genere-dipendenti, perché l'espressione epatica della P-glicoproteina è minore nelle donne[30]. Quindi, queste ultime accumulano più farmaco a livello epatico dove può essere metabolizzato più rapidamente.

La CYP2D6 è più attiva e più espressa nel fegato dell'uomo, il che comporta una maggiore clearance nell'uomo specialmente se siamo di fronte agli "extensive metabolizer"[31]. Questo enzima metabolizza farmaci importanti come antiaritmici (encainide, flecainide, mexiletine, propafenone), beta-bloccanti e antidepressivi[11]. È per questo che i livelli ematici di flecainide sono più alti nelle donne rispetto agli uomini e ciò si accompagna a maggiore frequenza di effetti avversi[32]. Fra i beta-bloccanti, il metoprololo e il propranololo presentano livelli maggiori nella donna, e differenze ancora maggiori si osservano nelle donne che prendono OC[11]. Per altri, come il carvedilolo, nebivololo, alprenololo, non si osservano significative differenze[33], altri ancora come l'atenolo non sono substrati dell'enzima. Le differenze appena elencate sono anche alla base delle maggiori reazioni avverse viste con beta-bloccanti substrati della CYP2D6 nelle donne[34].

Le CYP2C9 e la CYP2C19 sembrano avere un declino età dipendente maggiore del 25% nelle donne in confronto agli uomini[35].

Le CYP2E1 e la CYP1A2 sembrano essere più espresse nell'uomo mentre la CYP1A6 e la CYP2B6 sappiamo essere più attive nella donna che non nell'uomo[29].

Specifiche differenze di genere sono presenti anche con gli enzimi di fase; infatti, la sulfotransferasi, la glutatione-S-transferasi e la UDP-glucuronsil-transferasi sono più espresse nelle donne[11].

La presenza di induttori e di inibitori degli enzimi e di polimorfismi genetici impedisce di arrivare a conclusioni generali, per cui diventa necessario studiare ogni singola molecola, se non il singolo enantiomero, considerando addirittura ogni singolo periodo della vita[11,36]. Inoltre, le differenze nel metabolismo possono dipendere dall'etnia del soggetto, dall'uso di associazioni estroprogestiniche, dalle condizioni del paziente. L'uso massiccio da parte delle donne di estrogeni e progestinici rende indispensabile conoscere le interazioni fra questi e gli altri medicinali. Interazioni che possono aumentare e o diminuire l'attività degli ormoni oppure possono diminuire o aumentare l'attività del farmaco associato. La numerosità di queste interazioni e la possibilità di scoprirne di nuove consigliano un aggiornamento costante, per esempio sul sito http://www.fpnotebook.com/Gyn/Pharm/OrlCntrcptvDrgIntrctn.htm. Infine, si ricorda che gli enzimi metabolizzanti i farmaci sono presenti anche in altri organi e che il metabolismo dei farmaci potrebbe variare nei singoli organi in funzione del genere.

In conclusione, è arrivato il momento di iniziare a pensare che la biodisponibilità del farmaco possa dipendere dal genere senza dimenticare che tali differenze potrebbero essere funzione del singolo farmaco, dell'età, della via di somministrazione utilizzata e della politerapia.

Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.139.107.241 Sat, 04 May 2024, 09:37:39

Distribuzione
La dimensione corporea è fondamentale per calcolare il dosaggio medio di un farmaco, dosaggio che fino a ora è stato calcolato sulle dimensioni di un maschio caucasico di 70 kg (una donna, lo ricordiamo, in media pesa 10 kg di meno). Il corpo femminile e maschile differiscono anche per la composizione. Infatti, quello femminile ha una quantità superiore di massa grassa (25%) e una minore quantità di massa muscolare (10%) e di acqua totale (15-20%) avendo anche organi più piccoli[25,36]. I precedenti parametri variano con l'età. Infatti, il grasso cresce dal 33% delle donne adulte e fertili al 48% delle donne in menopausa, negli uomini si passa invece dal 18% al 36%[36], mentre l'acqua e il volume degli organi diminuiscono. Inoltre, l'acqua extracellulare e gli elettroliti variano in funzione del ciclo mestruale; infatti, l'acqua è massima durante la fase follicolare e ovulatoria[25]. Per ridurre, almeno in parte, le differenze dovute alla dimensione e alla composizione corporea si potrebbe normalizzare la dose dei medicamenti per il peso corporeo o per la superficie corporea.
Per quanto riguarda i farmaci del sistema cardiovascolare ci sono raccomandazioni relativamente alla normalizzazione del peso per: la digossina, per alcuni antiaritmici, per l'eparina e i trombolitici. Purtroppo esse non sono sempre applicate nella pratica clinica[28].
Riassumendo, le donne hanno un volume di distribuzione minore per quanto riguarda i farmaci idrofili mentre il contrario si realizza con i farmaci lipofili e questo appare importante e rilevante per i farmaci a basso indice terapeutico. Le differenze di dimensione potrebbero essere in parte corrette somministrando una dose corretta per il peso corporeo o per la superficie.

Eliminazione
Le differenze di genere coinvolgono anche l'escrezione renale. La velocità di filtrazione glomerulare e il flusso sanguineo renale sono più bassi nella giovane donna che non nell'uomo giovane. La velocità di filtrazione renale rimane più bassa (10%) nelle donne anche dopo la correzione per il peso. A questa differenza si attribuisce, per esempio, la differente clearance della digossina che risulta essere del 12%-14% più bassa nella femmina che nel maschio.
La velocità della filtrazione glomerulare e il flusso renale decadono con l'età in maniera maggiore nell'uomo che non nella donna e all'età di 70 anni essi sono uguali nei due sessi[37]. Ciò suggerisce che l'eventuale correzione della dose e/o del regime terapeutico deve essere fatta attraverso algoritmi che considerano la clearance della creatinina, l'età, il sesso, la creatinina sierica; tali algoritmi sono disponibili on line sul sito http://www.kidney.org o http://www.nkdep.nih.gov (per SI units).
Poco si sa sulle GD a livello dei trasportatori renali e di altri organi, ma i pochi lavori sull'argomento sembrano suggerire differenze anche a questo livello.

Differenze farmacodinamiche
Le differenze farmacodinamiche sono difficili da individuare e risultano in parte mediate dagli ormoni sessuali, in parte dai geni e in parte dall'ambiente. I recettori intracellulari e di membrana degli ormoni sessuali sono presenti in molti tessuti, ossa, vasi, cervello, fegato, ecc. e partecipano alla regolazione di molte funzioni come il sistema redox cellulare e il destino cellulare[38,39], il dolore, la memoria, l'apprendimento, interagendo, per esempio, con i recettori degli oppioidi, della glicina, del GABA, del glutammato[40,41]. Senza contare che alcuni derivati del progesterone, i cosiddetti neurosteroidi, svolgono un ruolo chiave nelle attività promosse dall'attivazione dei recettori GABA-A[42]. È evidente che le modificazioni ormono-dipendenti hanno un'alta probabilità di essere

Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.139.107.241 Sat, 04 May 2024, 09:37:39

età-dipendenti e ciclo-specifiche, essendo condizionate anche dalla gravidanza e dal puerperio. Per esempio, durante la gravidanza si ha una concentrazione particolarmente alta di neurosteroidi[42].
La cellula maschile è caratterizzata dalla presenza di un cromosoma X e un cromosoma Y. Quella femminile ha due cromosomi X, uno di questi viene inattivato durante lo sviluppo dell'embrione. Questo fa sì che i geni del cromosoma X (X-linked imprinted genes) di origine materna saranno più espressi nei maschi, mentre nelle femmine saranno presenti anche quelli di origine paterna[43]; inoltre, il silenziamento del cromosoma X è spesso imperfetto e ciò porta a una diversa espressione di geni foriera di differenze[44].
Infine, sia l'ambiente esterno (fattori ambientali, sociali) sia quello interno (nutrienti, dieta, composti chimici) possono influenzare in maniera genere-specifica l'attività di regolazione dei geni, ed è proprio grazie all'epigenetica che possiamo capire come il sociale impatta sul bio, modificandolo stabilmente.
Le differenze di tipo farmacodinamico sono alla base della maggiore suscettibilità delle donne verso la sindrome del QT lungo, delle fratture dai tiazolidonici, ecc. (vedi oltre).

FARMACI CHE AGISCONO SUL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

È molto difficile avere delle chiare indicazioni sull'efficacia terapeutica dei farmaci cardiovascolari perché in questa aerea le donne sono state assolutamente sottorappresentate e lo sono tuttora[19,45,46]. Questo ha prodotto molti punti interrogativi relativamente all'efficacia e alla sicurezza dei farmaci cardiovascolari nella donna[45-47] e non poteva che essere così perché gli studi effettuati sugli animali maschi e sugli uomini sono stati traslati alle donne senza considerare le loro specifiche differenze fisiologiche e patologiche. Per notizie più dettagliate sui farmaci cardiovascolari, si consiglia di leggere le review appena citate.
Ma appare paradigmatico che nel 2009 non si sappia ancora con certezza se le statine funzionano nella prevenzione primaria delle donne[48-53]. Le statine sono generalmente considerate sicure[48], però, al di là della tossicità epatica, è stato calcolato che l'1-5% dei soggetti trattati soffrano di disturbi muscolari (dolore, debolezza, crampi accompagnati da un aumento delle creatine chinasi) che possono portare anche al drop-out[54] e questo sembra essere più frequente nelle donne che negli uomini[55]. Inoltre, alcuni autori sostengono che, nella pratica clinica, la miopatia potrebbe essere molto più frequente (33%) di quanto sospettato. Dall'altra parte, la Food and Drug Administration ha evidenziato che tra il novembre 1997 e il maggio 2004 gli effetti avversi (ADE) causati dalla simvastatina sono stati 49.350, di cui 416 decessi[48]. Quindi prima di esporre le donne agli effetti collaterali da statina forse sarebbe opportuno essere sicuri sull'efficacia nella prevenzione primaria.
Nelle giovani donne, inoltre, è necessario tenere presente un probabile effetto teratogeno, essendo stati evidenziati disturbi neurologici gravi e disturbi agli arti in bambini nati da donne che nel corso della gravidanza avevano assunto statine.
Attualmente, non vi è dubbio che per quanto riguarda la prevenzione secondaria le statine risultano attive anche nelle donne[11]. Dove peraltro sarebbe opportuno scegliere la statina da somministrare considerando le differenze farmacocinetiche delle stesse anche se non esclusivamente per evitare interazioni pericolose. Infatti, alcune statine quali la lovastatina, l'atorvastatina e la simvastatina sono metabolizzate dalla CYP3A4 (maggiore nelle femmine), quindi in presenza di inibitori di questo enzima si possono avere maggior ADE[54], altre come la

Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.139.107.241 Sat, 04 May 2024, 09:37:39

rosuvastatina sono substrato della CYP2C19, mentre altre ancora come la pravastatina non sono substrato delle CYP. È da considerare anche che le statine lipofile hanno un volume di distribuzione maggiore nelle donne.

FARMACI CHE AGISCONO SUL SISTEMA NERVOSO

Tante le differenze di cui potremo parlare ma ci limitiamo a due esempi significativi: gli antidepressivi e gli analgesici.

Antidepressivi

La depressione, tra i 14 e i 44 anni, costituisce la prima causa di disfunzionalità nelle donne, che sono le maggiori consumatrici di farmaci antidepressivi. Tra gli antidepressivi, gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) sono quelli più usati. Gli ADE da SSRI sono abbastanza comuni e sono più frequenti e più gravi nelle donne[56]. Essi sono associati alla cosiddetta reazione serotoninergica soprattutto se assunti insieme ad altri farmaci che interferiscono con la serotonina, per esempio i triplani, sindrome che, se non viene curata, può evolvere in coma, acidosi metabolica, rabdomiolisi, insufficienza renale e morte. Gli SSRI sono stati recentemente associati nelle donne a stroke emorragico fatale[57]. Mentre i triciclici e gli SSRI sono associati a morte cardiaca improvvisa e ciò merita studi approfonditi[58] e a un aumento di tutte le cause di morte[57]. In linea con questo, è l'osservazione che l'uso di SSRI possa contribuire ad aumentare i costi per l'ospedalizzazione[59].
È importante ricordare che antidepressivi sono metabolizzati dalle CYP, in particolare la CYP2D6; possono però intervenire altri enzimi in funzione della singola molecola. Essi possono anche inibire le CYP; in particolare, la fluoxetina e la paroxetina sono forti inibitori della CYP2D6, mentre la sertralina e il citalopram, la venlafaxina, la mirtazapina e la reboxetina sono inibitori deboli. Altri, come la fluvoxamina, inibiscono marcatamente le CYP1A2 e CYP2C19. Queste conoscenze possono impedire interazioni importanti quando è necessario somministrare altri farmaci e indicano che ci può essere un metabolismo genere specifico soprattutto per i substrati della CYP2D6. Per esempio, ci domandiamo se l'efficacia del tamoxifene, nella prevenzione delle recidive del tumore della mammella, mediata da un metabolita prodotto dalla CYP2D6, rimane in corso di co-terapia con inibitori della CYP2D6[60].
I bambini nati da donne trattate nel secondo e terzo trimestre con SSRI hanno una maggiore probabilità di sviluppare ipertensione polmonare e ciò si associa a preoccupazioni precedenti legate all'uso di SSRI in gravidanza (irritabilità, difficoltà a nutrirsi e più raramente difficoltà respiratoria). Ricordiamo, infine, che la paroxetina è stata recentemente riclassificata da classe C a D perché l'esposizione nel primo trimestre di gravidanza sembra essere associata a rischio di malformazioni cardiache.

Analgesici

Classicamente gli analgesici si dividono in oppioidi e non oppioidi. I primi esercitano la loro azione mediante tre sottotipi recettoriali: μ, k e δ e gli agonisti sembrano avere una maggiore efficacia nelle donne rispetto agli uomini[61]. Gli uomini si autosomministrano dosi maggiori di morfina (circa 2,4 volte) rispetto alle donne. Le donne hanno una maggiore probabilità di sviluppare depressione respiratoria (www.iasppain.org). Inoltre, le donne, sembrano presentare maggiore analgesia con gli agonisti dei recettori k (pentazocina, butorfanolo) al punto che numerosi autori sostengono che l'uso degli agonisti k nelle donne possa

Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.139.107.241 Sat, 04 May 2024, 09:37:39

rappresentare una valida alternativa alla morfina[61].
Le donne vanno più facilmente incontro a depressione respiratoria in seguito a terapia con analgesici oppioidi[11]. In effetti, i risultati di 8 studi clinici indicano che la dose di morfina necessaria per avere una risposta analgesica è minore nelle donne (60%) rispetto a quella necessaria per gli uomini[11]. Tali differenze non riguardano solamente gli agonisti dei recettori mu, ma si estendono agli agonisti dei recettori K come pentazocina, nalbufina e butorfanolo che risultano più efficaci nella donna[11] che nell'uomo.
È evidente, al momento attuale, che le problematiche di sicurezza con i trattamenti farmacologici sono di particolare rilevanza nel sesso femminile.
Per quanto riguarda gli analgesici non oppioidi, differenze sono state accertate con l'ibuprofene che, a parità di concentrazioni plasmatiche, è più efficace negli uomini[61]. Questi dati fanno sospettare differenze di tipo farmacodinamico[62]. Tutto ciò suggerisce che vi possono essere differenze di genere fino a oggi insospettate anche nel trattamento con gli antinfiammatori non steroidei[61].

GLI EFFETTI AVVERSI (ADE)

Cause

Le donne hanno un rischio maggiore (1,5-1,7 volte) di sviluppare ADE[63]. Gli stessi autori hanno anche evidenziato che il 59% dei ricoveri ospedalieri dovuto a ADE è a carico dalle donne. Alla maggior gravità e alla maggiore frequenza delle ADE concorrono tutta una serie di fattori come:

- *una particolare suscettibilità femminile* (vedi torsades de point, delle fratture da tiazolidindioni, *lupus erythematosus* da procainamide, da idralazina, sanguinamento da trombolitici, ecc.)[11];
- *la politerapia*, che è più frequente nelle donne, perché come abbiamo già detto consumano più farmaci[11];
- *l'età*: ci sono più donne anziane che uomini anziani;
- *possibilità di sopradosaggio*: il dosaggio individuato per soggetti di sesso maschile di 70 kg, quindi con possibilità di sovradosaggio nel sesso femmile specialmente per le donne piccole;
- *la depressione*: questa patologia è associata a un maggior rischio di ADE[64] e la depressione è più frequente nelle donne che negli uomini[65];
- *il diverso atteggiamento del medico*[66].

Sono state descritte ADE che sembrano essere esclusivo appannaggio del sesso femminile, come le fratture degli arti in seguito a terapia con tiazolidindioni[67]. La genesi di questo ADE non è ancora chiarità, però sembra gli estrogeni vi giochino un ruolo importante[68].
Nella prassi, più frequentemente si osserva che certi tipi di ADE hanno una prevalenza maggiore nelle donne che negli uomini. È questo il caso della sindrome del QT lungo acquisita, che talvolta può andare verso il torsades de point, una grave aritmia che può essere anche fatale. Ciò dipende dal fatto che, dopo la pubertà, la ripolarizzazione cardiaca è più lunga di circa 20 msec nella donna[69]. Fra l'altro, essa è indotta da più di 100 molecole fra di loro molto eterogenee (per essere sempre al corrente, consultate il sito http://www.torsades.org) fra cui spiccano gli antiaritmici, gli antipsicotici, gli antidepressivi, gli antibiotici macrolidi (per es., l'eritromicina), gli antifunginei azolici, ecc.
Il rischio aritmogeno può aumentare se si associano due farmaci che possiedono

Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.139.107.241 Sat, 04 May 2024, 09:37:39

entrambi la capacità di prolungare l'intervallo QT. Però, può anche accadere che un farmaco che prolunga il QT venga associato a un altro farmaco che inibisce il metabolismo del primo farmaco.
Quindi prima di prescrivere un farmaco che induce un prolungamento del tratto QT, si dovrebbe considerare: a) la disponibilità di alternative terapeutiche ugualmente efficaci ma con un miglior profilo di sicurezza; b) la storia personale o familiare (per es., una storia di episodi di sincope in età infantile o giovanile, casi in famiglia di morte improvvisa in giovane età); c) evitare nei pazienti in trattamento con farmaci che allungano il QT, se possibile, la co-somministrazione di farmaci che possano a loro volta indurre lo stesso effetto o che inibiscano il metabolismo del farmaco in questione. Il cuore femminile, poi, è più sensibile ai chiemoterapici in genere e non solo alle antracicline, sviluppando più facilmente insufficienza cardiaca dopo il trattamento con chemioterapici[70].
È inoltre noto, dal 1980, che le donne sanguinano di più in corso di terapia eparinica[71] ed essere donna comporta una maggiore frequenza di porpora trombocitopenica, una patologia su base immunitaria più frequentemente indotta dall'eparina ad alto peso molecolare[72].
Le alterazione del metabolismo indotte da farmaci con conseguenti fratture si trovano più frequentemente nel sesso femminile in corso di terapia con eparina e anticoagulanti orali[11].

CLASSI DI FARMACI GENERE-SPECIFICI PER LA DONNA

La maggior parte delle donne italiane vive oltre un terzo della propria vita in menopausa e spesso vive la menopausa come una malattia e non come un cambiamento naturale e fisiologico. Perciò, la terapia ormonale sostitutiva (TOS) è stata proposta a milioni di donne sulla base di dati provenienti da studi osservazionali e per di più brevi. Dopo la comparsa di due studi indipendenti di buona qualità come il Women's Health Initiative (WH) e il Milion Women Study si è avuto una riduzione di questa terapia. Infatti, i due studi hanno evidenziato che la TOS:

- non solo non riduce il rischio cardiovascolare ma, al contrario, lo aumenta, soprattutto nel primo anno di trattamento, così come il rischio di infarto, di tromboembolismo venoso (TEV) e di ictus ischemico, indipendentemente da altri fattori, e il rischio aumenta in rapporto all'età e alla durata del trattamento[73];
- eleva il rischio di carcinoma invasivo della mammella[74,75] essendo il rischio maggiore con l'associazione estro-progestinica rispetto alla solo estrogenica o a quella con titolone[76,77]; dopo cinque anni dall'interruzione della terapia, il rischio di carcinoma torna agli stessi livelli delle donne che non hanno praticato la TOS;
- non protegge dal rischio di aterosclerosi periferica[78];
- non migliora o non previene il deterioramento delle funzioni cognitive in donne di età superiore ai 65 anni, nelle quali al contrario è stato dimostrato un aumentato del rischio di demenza[79,80];
- non ha effetti protettivi rispetto all'incontinenza urinaria, anzi si osserva un aumento della comparsa di incontinenza da sforzo e mista nelle donne sane, e peggioramento di tutti i tipi di incontinenza nelle donne già precedentemente incontinenti[81];
- riduce i sintomi della menopausa, con forte miglioramento della sintomatologia vasomotoria e dei disturbi del sonno[82,83];

Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.139.107.241 Sat, 04 May 2024, 09:37:39

- riduce il rischio per il carcinoma colon-retto[82,83];
- previene l'osteoporosi, con riduzione del numero di fratture totali e delle fratture dell'anca[82,83].

I risultati di tali studi contrastano con i dati della ricerca sponsorizzata[84] e hanno portato l'EMEA a rivalutare il rapporto beneficio/rischio per le indicazioni autorizzate. Da questo nuovo calcolo sono nate delle raccomandazioni che possono essere così riassunte: tale rapporto per la TOS è da considerarsi favorevole solamente nel trattamento dei sintomi della menopausa (sintomi vasomotori quali sudorazione e vampate di calore, disturbi vaginali legati a secchezza delle mucose, quali dispareunia, disturbi del sonno) e il trattamento deve essere fatto con la dose efficace minima e per un periodo breve di tempo. Mentre, per la prevenzione dell'osteoporosi, deve essere considerata un'opzione di seconda scelta, dopo accurata valutazione del rapporto individuale beneficio/rischio, per il trattamento di donne intolleranti ad altre terapie di prevenzione dell'osteoporosi e per coloro in cui le altre terapie sono controindicate o non hanno prodotto alcun beneficio. Quindi, nelle donne sane che non mostrano i sintomi della menopausa la TOS non andrebbe impiegata poiché il rapporto rischio/beneficio è generalmente non favorevole. Le conclusioni della revisione hanno riguardato tutti i prodotti a base di estrogeni o di tipo combinato estro-progestinico impiegati nella TOS.

AZIONI INTRAPRESE IN ITALIA

Recentemente in Italia si è incominciato a prendere atto dell'esistenza del problema grazie anche all'azione di alcune società scientifiche e all'azione delle poche persone che si occupano della salute e medicina di genere, che non è la medicina delle donne. Ma è qualcosa di più complesso, perché la medicina e la salute di genere non si occupano solo del corpo, ma anche delle influenze dell'ambiente inteso nel senso più ampio sulla salute.
In Italia, qualcosa è stato fatto, però tutto è avvenuto in maniera sporadica, quasi lasciato alla volontà dei singoli. In breve, nel 2005, è stato, infatti, istituito presso il Ministero della Salute il Tavolo di Lavoro "Salute delle donne e farmaci per le donne", cui hanno partecipato l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), l'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali (ASSR) e la Società Italiana di Farmacologia (SIF), coordinato dal Sottosegretario Elisabetta Alberti Casellati. Nel 2007 è stato istituita, dall'allora Ministro della Sanità Livia Turco, la Commissione sulla Salute delle Donne. I lavori della commissione si sono conclusi con la pubblicazione del Rapporto "Stato di salute delle donne in Italia", che raccomanda di raccogliere i dati di genere sulla salute e proporre approfondimenti metodologici di rilevazione e analisi statistica, proporre percorsi di formazione specifica a livello universitario e per gli operatori del SSN e di promuovere programmi di ricerca in una prospettiva di genere. Nell'ambito dei programmi di finanziamento promossi dal Ministero della Salute, nell'anno 2007, è stata inserita l'area strategica salute della donna e sono stati finanziati progetti di ricerca nel campo della medicina di genere. L'AIFA, nell'ambito dei tre bandi 2005-2007, dei programmi di ricerca scientifica indipendente, ha finanziato alcune tematiche dedicate a progetti di ricerca sui farmaci che fornissero contributi rilevanti alla farmacologia di genere sia per patologie cliniche caratteristiche della donna, sia per problemi clinici legati a specifiche fasi del ciclo della vita femminile, come la gravidanza e la menopausa.
Molto importate appare l'azione intrapresa dal Comitato Nazionale di Bioetica che ha elaborato, nel 2008, un documento dal titolo "La sperimentazione

Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.139.107.241 Sat, 04 May 2024, 09:37:39

farmacologica sulle donne". Altrettanto importante è l'indagine conoscitiva svolta dalla 12ª commissione permanente del Senato (Igiene e Sanità), presieduta dal Sen. Antonio Tomassini, che in molte sue parti evidenzia la necessità di considerare il determinante genere per programmare nuovi interventi sanitari.
Per preparare gli esperti, l'Università di Sassari, nel 2006, ha poi istituito un dottorato di "Farmacologia di Genere" e nel 2009 sono uscite le prime due dottorande. Sempre l'università di Sassari partecipa a un consorzio europeo che ha lo scopo di fare il primo master europeo di genere.
Infine, nel 2010-2011, l'Agenas ha istituito gruppi di lavoro per linee guida di genere nelle malattie cardiovascolari e respiratorie. Inoltre, nel 2011, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha istituito un gruppo di Lavoro "Farmaci e Genere".
Ovviamente, è stata creata una serie di eventi per diffondere la problematica, ma quello che ancora manca sono le azioni costanti che hanno lo scopo di applicare i concetti nella medicina di genere nella realtà clinica. L'area è talmente grande e ancora talmente da esplorare, che è necessario attivare anche precise linee di ricerca sia preclinica sia clinica anche per aderire alle raccomandazioni dell'OMS. Senza queste azioni sarà impossibile arrivare all'equità della cura. È altrettanto importante sottolineare che non si arriva solo all'equità della cura, ma attraverso la farmacologia di genere si arriva anche all'appropriatezza della cura. Fare farmacologia di genere significa anche poter indurre un notevole risparmio sulla spesa farmaceutica non più basata sul mero taglio, ma mediante l'appropriatezza.

GLOSSARIO

AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco): è l'organismo di diritto pubblico che opera sulla base degli indirizzi e della vigilanza del Ministero della Salute, in autonomia, trasparenza ed economicità. Scopo dell'AIFA è garantire, in raccordo con le Regioni, l'unitarietà nazionale del sistema farmaceutico nazionale, promuovere l'impiego sicuro e appropriato dei medicinali, favorire la ricerca e lo sviluppo e tenere rapporti con le altre Agenzie Internazionali.

Assistenza farmaceutica territoriale (o *assistenza farmaceutica convenzionata*): indica l'erogazione di farmaci a carico del SSN tramite farmacie pubbliche o private, con esclusione quindi dell'erogazione ospedaliera e della distribuzione diretta da parte di strutture sanitarie pubbliche alternative a quelle convenzionali.

ATC (classificazione Anatomica Terapeutica Chimica): sistema internazionale di classificazione dei farmaci curato dal Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. La classificazione assegna, sulla base dell'uso terapeutico principale, un codice univoco articolato in cinque livelli gerarchici corrispondenti rispettivamente a gruppo anatomico principale su cui il farmaco agisce (I livello), gruppo terapeutico (II livello) sottogruppo chimico/farmacologico/terapeutico (livelli III e IV) e singolo principio attivo (V livello).

AUC (*Area Under the Curve*): area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo. Dipende dall'entità di assorbimento, dal volume di distribuzione e dalla velocità di eliminazione del farmaco.

Biodisponibilità: percentuale o frazione della dose di farmaco somministrata che entra effettivamente nel circolo sistemico ed è in grado di distribuirsi a tutto l'organismo.

Clearance: volume di sangue virtualmente ripulito, nell'unità di tempo, dai processi di eliminazione.

Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.139.107.241 Sat, 04 May 2024, 09:37:39

Cmax: massimo valore di concentrazione plasmatica del farmaco.

CYP (*Citocromo P450*): superfamiglia enzimatica di emoproteine coinvolte nella detossificazione dell'organismo, essendo in grado di agire su una gran numero di differenti substrati, sia esogeni (farmaci e tossine di origine esterna) sia endogeni (prodotti di scarto dell'organismo).

DDD (*Defined Daily Dose*, dosi definite giornaliere): valori di riferimento standard, utilizzati per misurare i consumi di farmaci in accordo con le raccomandazioni dell'OMS. Rappresentano la dose media giornaliera di mantenimento per un farmaco, nella sua indicazione principale in pazienti adulti. Il numero di DDD si esprime abitualmente in DDD/1000 abitanti die, che indica il numero medio di dosi di farmaco consumati.

Farmacologia di genere: branca della farmacologia volta a indagare e definire, dove presenti, le differenze di efficacia e sicurezza dei farmaci con lo scopo di superare il pregiudizio di genere che ha caratterizzato in passato la ricerca farmacologica, sia preclinica sia clinica.

Fase I: gli studi clinici di fase I hanno lo scopo di valutare la dose massima del farmaco in studio tollerata dall'uomo e gli effetti collaterali. Sono condotti generalmente su un numero limitato di volontari sani.

Fase II: negli studi clinici di fase II viene valutato se il farmaco funziona sufficientemente bene per essere testato in fase III e forniscono maggiori informazioni sugli effetti collaterali e come gestirli e sulla dose efficace. È arruolato un numero limitato (100-300) di pazienti affetti dalla patologia per la quale il farmaco è stato sviluppato.

Fase III: negli studi clinici di fase III è arruolato un numero molto maggiore di soggetti (>1000) e ha lo scopo di determinare se il farmaco è efficace e sicuro confrontandolo con la migliore terapia farmacologica al momento disponibile.

Fase IV: gli studi di fase IV servono a valutare l'efficacia e la sicurezza dopo l'immisione sul mercato e quindi nelle reali condizioni di impiego.

Food and Drug Administration (FDA): agenzia federale statunitense cui sono affidati compiti di tutela della salute pubblica attraverso la sorveglianza dell'efficacia e della sicurezza dei medicinali a uso umano e a uso veterinario e della sicurezza e controllo degli alimenti.

Gender bias: gli effetti di un errore sistematico (bias) causato dal pregiudizio legato al genere.

Gender blindness (cecità di genere): distorsione legata alla convinzione che l'uomo e la donna siano biologicamente e fisiologicamente molto simili.

Genere: l'insieme delle differenze uomo-donna basate sulla cultura.

Metanalisi: tecnica clinico-statistica che permette di analizzare una serie di studi condotti sullo stesso argomento, consentendo una sintesi quantitativa dei risultati e permettendo di superare la scarsità di dati e quindi la scarsa potenza degli studi, oppure superare la discordanza dei risultati.

Reazione avversa (o *Adverse Drug Reaction*, ADR): è la reazione, nociva e non intenzionale, a un medicinale impiegato alle dosi normalmente somministrate nel paziente a scopi profilattici, diagnostici o terapeutici o per ripristinarne, correggerne o modificarne le funzioni fisiologiche. Si distingue in reazione avversa grave e reazione avversa inattesa. La reazione avversa grave: se provoca il decesso di un individuo, o ne mette in pericolo la vita, ne richiede o prolunga il ricovero ospedaliero, provoca disabilità o incapacità persistente o significativa o

Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.139.107.241 Sat, 04 May 2024, 09:37:39

comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita. Reazione avversa inattesa: la reazione avversa di cui non sono previsti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto la natura, la gravità o l'esito. Definizione OMS di reazione avversa: qualsiasi risposta a un farmaco che sia dannosa e inattesa e che sopravvenga alle dosi comunemente usate nell'uomo a scopo di profilassi, diagnosi o terapia (WHO Technical Report Series No. 425, 1969).

Sesso: l'insieme delle differenze uomo-donna basate sulla biologia.

Volume di distribuzione (o *volume apparente di distribuzione*): volume di liquido che sarebbe necessario per contenere tutto il farmaco presente nell'organismo alla stessa concentrazione in cui si trova nel sangue o nel plasma. È dato dal rapporto fra la quantità di farmaco nell'organismo all'equilibrio di distribuzione e la sua concentrazione plasmatica. Dipende dalla lipofilia del farmaco, dal suo legame con le proteine plasmatiche e dall'affinità per esso dei tessuti di deposito.

BIBLIOGRAFIA

1. Anthony M, Lee KY, Bertram CT, et al. Gender and age differences in medications dispensed from a national chain drugstore. J Womens Health (Larchmt) 2008; 17: 735-43.
2. Rapporto Osservasalute 2008. Stato di salute e qualità dell'assistenza delle Regioni Italiane. Milano: Prex, 2009.
3. Gagne JJ, Maio V, Berghella V, Louis DZ, Gonnella JS. Prescription drug use during pregnancy: a population-based study in Regione Emilia-Romagna, Italy. Eur J Clin Pharmacol 2008; 64: 1125.
4. Rapporto Osservasalute 2006. Stato di salute e qualità dell'assistenza delle Regioni Italiane. Milano: Prex, 2007.
5. Donne e Farmaci. Rapporto 2003, Progetto ARNO, Vol. VII. Bologna: Ed. Centauro, 2004.
6. Hamberg K, Risberg G, Johansson E. Male and female physicians show different patterns of gender bias: a paper-case study of management of irritable bowel syndrome. Scand J Public Health 2004; 32: 144.
7. L'uso dei Farmaci in Italia, Rapporto Nazionale Anno 2008, Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali, Istituto Superiore di Sanità, Agenzia Italiana del Farmaco. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2008.
8. Center for Disease Control and Prevention and National Center for Prevention Health Statistics, 2000 Federal, Provincial and Territorial Advisory Committee on Population Health. Statistical report on the health of Canadians. Ottawa: Health Canada 1999. Woodwell DA2000, 315. http:// www.cdc.gov/nchs/data/ad/ad315.pdf
9. Kennerfalk A, Ruigomez A, Wallander MA, Wilhelmsen L, Johansson S. Geriatric drug therapy and healthcare utilization in the United kingdom. Ann Pharmacother 2002; 36: 797-803.
10. Australian Bureau of Health Statistics. http://www.abs.gov.au/ausstats/abs@.nsf/e4f0188fe31ea27bca2568b60003b55d/c753f95316ec729fca256888001cfcbc!OpenDocument
11. Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, Cuomo V. Gender differences in drug responses. Pharmacol Res 2007; 55: 81-95.
12. Britton A, McKee M, Black N, McPherson K, Sanderson C, Bain C. Threats to applicability of randomised trials: exclusions and selective participation. J Health Serv Res Policy 1999; 4: 112-21.
13. Ding EL, Powe NR, Manson JE, et al. Sex differences in perceived risks, distrust, and willingness to participate in clinical trials: a randomized study of cardiovascular prevention trials. Arch Intern Med 2007; 167: 905.
14. Risberg G, Johansson EE, Hamberg K. A theoretical model for analysing gender bias in medicine. Int J Equity Health 2009; 8: 28.
15. Hawton K, van Heeringen K. Suicide. Lancet 2009; 373: 1372.
16. Jagsi R, Motomura AR, Amarnath S, et al. Under-representation of women in high-impact published clinical cancer research. Cancer 2009; 115: 3293.

Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.139.107.241 Sat, 04 May 2024, 09:37:39

17. Murthy VH, Krumholz HM, Gross CP. Participation in cancer clinical trials: race-, sex-, and age-based disparities. JAMA 2004; 291: 2720.
18. Yang Y, Carlin AS, Faustino PJ, et al. Participation of women in clinical trials for new drugs approved by the Food and Drug Administration in 2000-2002. J Womens Health (Larchmt) 2009; 18: 303.
19. Pinnow E, Sharma P, Parekh A, et al. Increasing participation of women in early phase clinical trials approved by the FDA. Womens Health Issues 2009; 19: 89.
20. Wizemann TM, Pardue ML (eds). Exploring the biological contributions to human health: Does sex matter? Washington, DC: National Academy Press, 2001.
21. Prout MN, Fish SS. Participation of women in clinical trials of drug therapies: a context for the controversies. Medscape Womens Health 2001; 6: 1.
22. Johnell K, Weitoft GR, Fastbom J. Sex differences in inappropriate drug use: a register-based study of over 600,000 older people. Ann Pharmacother 2009; 43: 1233.
23. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? Am J Clin Dermatol 2001; 2: 349.
24. Government Accountability Office (GAO). Drugs withdrawn from market. Drug safety: most drugs withdrawn in recent years had greater health risks for women. GAO-01-286R, 2001. http://www.gao.gov/new.items/d01286r.pdf
25. Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacokinet 2009; 48: 143-57.
26. Donovan MD. Sex and racial differences in pharmacological response: effect of route of administration and drug delivery system on pharmacokinetics. J Women Health 2005; 14: 30-7.
27. Rohatagi S, Calic F, Harding N, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of inhaled cyclosporin A (ADI628) after single and repeated administration in healthy male and female subjects and asthmatic patients. J Clin Pharmacol 2000; 40: 1211-26.
28. Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM, Blaschke TF. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2004; 44: 499-523.
29. Waxman DJ, Holloway MG. Sex differences in the expression of hepatic drug metabolizing enzymes. Mol Pharmacol 2009; 76: 215-28.
30. Bebawy M, Chetty M. Gender differences in p-glycoprotein expression and function: effects on drug disposition and outcome. Curr Drug Metab 2009; 10: 322-8.
31. Schwartz JB. The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. Clin Pharmacol Ther 2007; 82: 87-96.
32. Doki K, Homma M, Kuga K, et al. Gender-associated differences in pharmacokinetics and anti-arrhythmic effects of flecainide in Japanese patients with supraventricular tachyarrhythmia. Eur J Clin Pharmacol 2007; 63: 951-7.
33. Flockhart DA. Drug interactions: cytochrome P450 drug interaction table. Indiana University School of Medicine 2007. http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm
34. Thurmann PA, Haack S, Werner U, et al. Tolerability of ß-blockers metabolized via cytochrome P450 2D6 is sex-dependent. Clin Pharmacol Ther 2006; 80: 551-3.
35. Hagg S, Spigset O, Dahlqvist R. Influence of gender and oral contraceptives on CYP2D6 and CYP2C19 activity in healthy volunteers. Brit J Clin Pharmacol 2001; 51: 169-73.
36. Anderson GD. Gender differences in pharmacological response. Int Rev Neurobiol 2008; 83: 1-15.
37. Kielstein JT, Bode-Böger SM, Frölich JC, Ritz E, Haller H, Fliser D. Asymmetric dimethylarginine, blood pressure, and renal perfusion in elderly subjects. Circulation 2003; 107: 1891-95.
38. Malorni W, Campesi I, Straface E, et al. Redox features of the cell: a gender perspective. Antioxid Redox Signal 2007; 9: 1779-801.
39. Maselli A, Matarrese P, Straface E, et al. Cell sex: a new look at cell fate studies. FASEB J 2009; 23: 978-84.
40. Li W, Jin X, Covey DF, et al. Neuroactive steroids and human recombinant rho1 GABAC receptors. J Pharmacol Exp Ther 2007; 323: 236.
41. Jiang P, Kong Y, Zhang XB, Wang W, Liu CF, Xu TL. Glycine receptor in rat hippocampal and spinal cord neurons as a molecular target for rapid actions of 17-beta-estradiol. Mol Pain 2009; 5: 2.

Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.139.107.241 Sat, 04 May 2024, 09:37:39

42. Mostallino MC Sanna E, Concas A, et al. Plasticity and function of extrasynaptic GABAA receptors during pregnancy and after delivery. Psychoneuroendocrinology 2009; doi:10.1016/j.psyneuen.2009.06.013.
43. Gabory A, Attig L, Junien C. Sexual dimorphism in environmental epigenetic programming. Mol Cell Endocrinol 2009; 304: 8.
44. Zhang W, Bleibel WK, Roe CA. Gender-specific differences in expression in human lymphoblastoid cell lines. Pharmacogenet Genomics 2007; 17: 447.
45. Regitz-Zagrosek V. Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease. Nat Rev Drug Discov 2006; 5: 425-39.
46. Pilote L, Dasgupta K, Guru V, et al. A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. CMAJ 2007; 176: S1-S44.
47. Jochmann N, Stangl K, Garbe E, Baumann G, Stangl V. Females specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. Eur Heart J 2005; 26: 1585-95.
48. Kendrick M. Should women be offered cholesterol lowering drugs to prevent cardiovascular disease? BMJ 2007; 334: 983.
49. Walsh JM, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. JAMA 2004; 291: 2243.
50. Ali R, Alexander KP. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in older adults: a review of the evidence. Am J Geriatr Pharmacother 2007; 5: 52.
51. Mizuno K, Nakaya N, Ohashi Y, et al. Usefulness of pravastatin in primary prevention of cardiovascular events in women: analysis of the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA study). Circulation 2008; 117: 494.
52. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364: 685.
53. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009; 338: b2376.
54. Kapur NK, Musunuru K. Clinical efficacy and safety of statins in managing cardiovascular risk. Vasc Health Risk Manag 2008; 4: 341.
55. Rosenberg H, Allard D. Women and statin use: a women's health advocacy perspective. Scand Cardiovasc J 2008; 42: 268.
56. Spigset O. Adverse reactions of selective serotonin reuptake inhibitors: response from a spontaneous reporting system. Drug Saf 1999; 20: 277.
57. Smoller JW, Allison M, Cochrane BB, et al. Antidepressant use and risk of incident cardiovascular morbidity and mortality among postmenopausal women in the women's health initiative study. Arch Intern Med 2009; 169: 2128-39.
58. Whang W, Kubzansky LD, Kawachi I, et al. Depression and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease in women: results from the Nurses' Health Study. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 950-8.
59. Sheffield R, Sasso A, Young C, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor usage patterns as risk factors for hospitalization. Adm Policy Ment Health 2002; 30: 121-39.
60. Hoskins JM, Carey LA, McLeod HL. CYP2D6 and tamoxifen: DNA matters in breast cancer. Rev Cancer 2009; 9: 576.
61. Paller CJ, Campbell CM, Edwards RR, et al. Sex-based differences in pain perception and treatment. Pain Med 2009; 10: 289.
62. Guzmán CB, Graham KA, Grace LA, et al. Sex-dependent effect of cyclooxygenase-2 inhibition on mouse spatial memory. Behav Brain Res 2009; 199: 355.
63. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. BMJ 2004: 329: 15.
64. Onder G, Liperoti R, Soldato M, Cipriani MC, Bernabei R, Landi F. Depression and risk of nursing home admission among older adults in home care in Europe: results from the Aged in Home Care (AdHOC) study. J Clin Psychiat 2007; 68: 1392-8.
65. Zender R, Olshansky E. Women's mental health: depression and anxiety. Nurs Clin North Am 2009; 44: 355-64.

Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.139.107.241 Sat, 04 May 2024, 09:37:39

66. Akhter N, Milford-Beland S, Roe MT, Piana RN, Kao J, Shroff A. Gender differences among patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). Am Heart J 2009; 157: 141-8.
67. Murphy CE, Rodgers PT. Effects of thiazolidinediones on bone loss and fracture. Ann Pharmacother 2007; 41: 2014-18.
68. Hong L, Sultana H, Paulius K, et al. Steroid regulation of proliferation and osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells: a gender difference. J Steroid Biochem Mol Biol 2009; 114: 180.
69. Kurokawa J, Suzuki T, Furukawa T. New aspects for the treatment of cardiac diseases based on the diversity of functional controls on cardiac muscles: acute effects of female hormones on cardiac ion channels and cardiac repolarization. J Pharmacol Sci 2009; 109: 334.
70. Rudy E. Drugs that induce heart failure: an overview. Drug Therapy Topics 2007; 36: 1-6.
71. Walker AM, Jick H. Predictors of bleeding during heparin therapy. JAMA 1980; 244: 1209.
72. Warkentin TE, Sheppard JA, Sigouin CS, et al. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. Blood 2006; 108: 2937.
73. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288: 321.
74. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA 2003; 289: 3243.
75. Manson JE, Hsia J Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Eng J Med 2003; 349: 523.
76. Women Study Collaborators. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2007; 369: 1703.
77. Reeves GG, Beral V, Green J, et al. Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis. Lancet Oncol 2006; 7: 910.
78. Hsia J, Criqui MH, Rodabough RJ, et al. Estrogen plus progestin and the risk of peripheral arterial disease. The women's health initiative. Circulation 2004; 109: 620.
79. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative. JAMA 2003; 289: 2663.
80. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. JAMA 2003; 289: 2651.
81. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. JAMA 2005; 293: 935.
82. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. N Engl J Med 2003; 348: 1839.
83. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the women's health initiative randomized trial. JAMA 2003; 290: 1729.
84. Heiss G, Wallace R, Anderson et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. JAMA 2008; 299: 1036.

Indirizzo dell'Autore:
Prof.ssa Flavia Franconi
Dipartimento di Scienze del Farmaco
Università di Sassari
Via Muroni 23/A
07100 Sassari
E-mail: franconi@uniss.it