



*Department of Medical Sciences,
Section of Pharmacology, University of
Ferrara, Ferrara, Italy*



Differenze di genere nella risposta ai farmaci

Katia Varani

Associate Professor of Pharmacology





Farmacologia generale e speciale

FARMACO - Qualunque sostanza usata per esplorare o modificare sistemi fisiologici o patologici, quindi a scopo terapeutico o a scopo diagnostico con beneficio di chi li riceve (OMS). La sostanza viene somministrata anche per prevenire l'insorgenza di determinate patologie (profilassi antibiotica) (CEE)

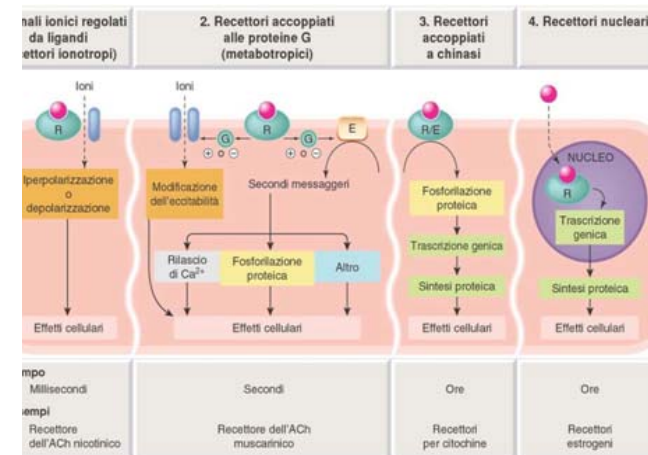
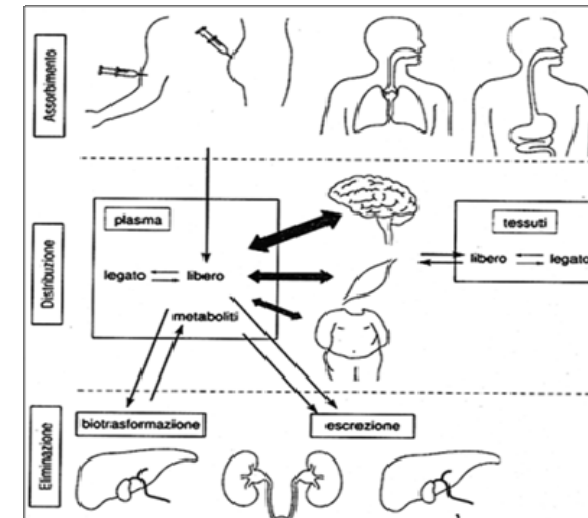
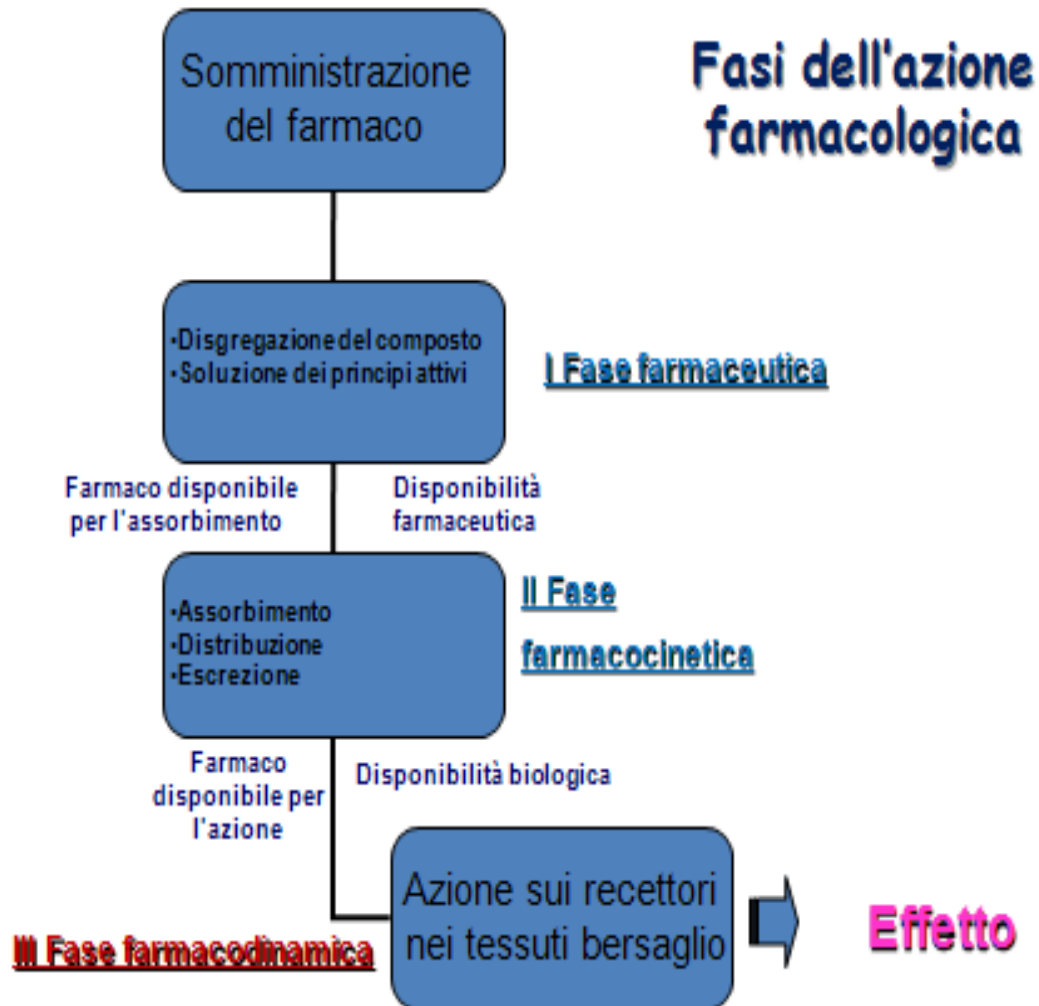
FARMACOLOGIA GENERALE

FARMACOCINETICA: ADME - assorbimento, vie di somministrazione, distribuzione, metabolismo ed eliminazione dei farmaci

FARMACODINAMICA: gli effetti biochimici e il meccanismo d'azione dei farmaci; fattori che influenzano sicurezza ed efficacia dei farmaci



Farmacocinetica e Farmacodinamica





FARMACOLOGIA SPECIALE Studia le varie classi di farmaci utilizzate nelle diverse patologie

Farmacologia di genere (gender oriented pharmacology) è quella branca della Farmacologia che evidenzia e definisce differenze di efficacia e sicurezza dei farmaci in funzione del genere



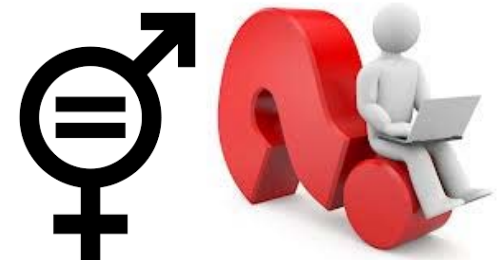


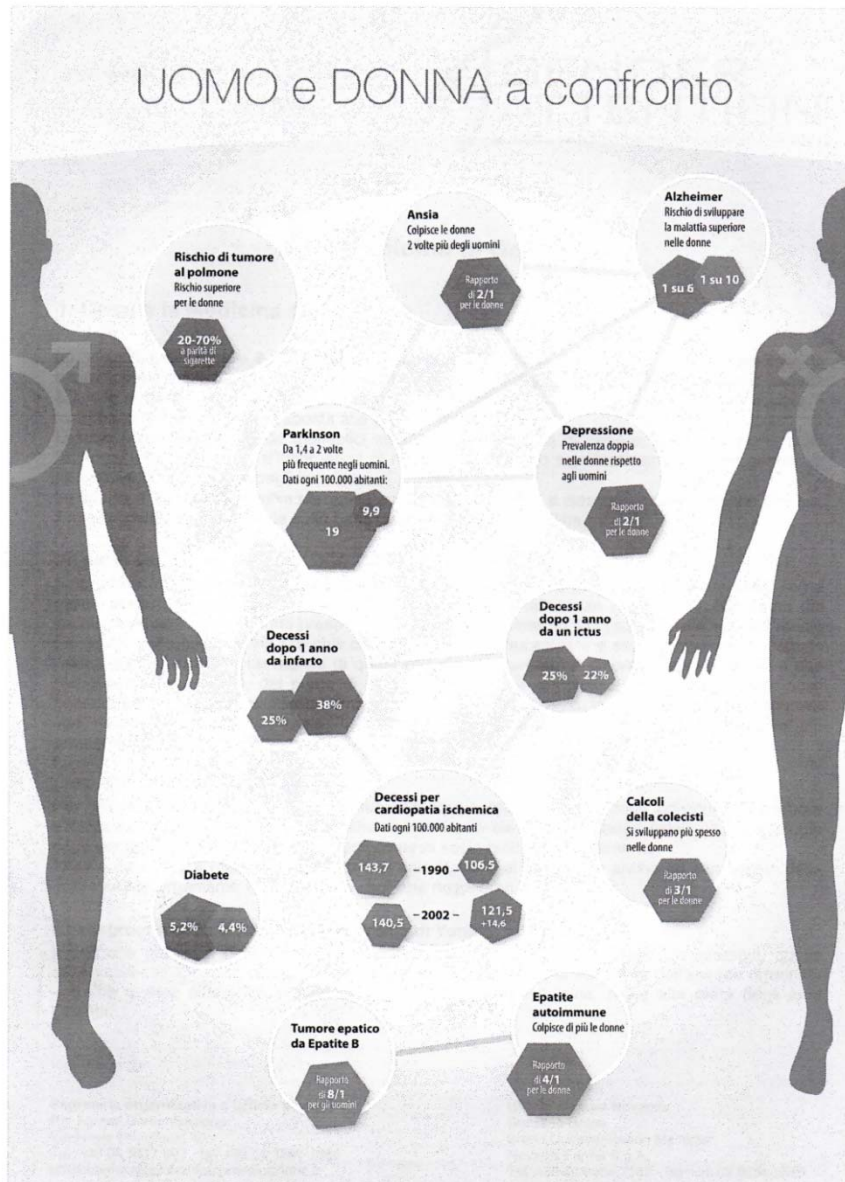
Genere e Patologie

Una questione di statistica?

Patsopoulos et al., Claims of sex differences. JAMA 2007; 298: 880-893

- La revisione di 215 articoli pubblicati tra il 1994 e il 2007 è stata effettuata per verificare la connessione tra geni e sesso in una vasta gamma di patologie e trattamenti farmacologici.
- Solo 77 articoli riportavano 432 differenze legate al sesso.
- La documentazione era insufficiente in 74 articoli che presentavano dati ambigui.
- La dimensione del campione era insufficiente per potenza statistica di fronte ad una analisi per sottogruppi.





Ansia, Depressione (2:1)

Alzheimer (6:1)

Malattie/infiammatoria (5:1)



Infarto del miocardio (5:1)

Malattie coronariche (3:1)

Parkinson (2:1)

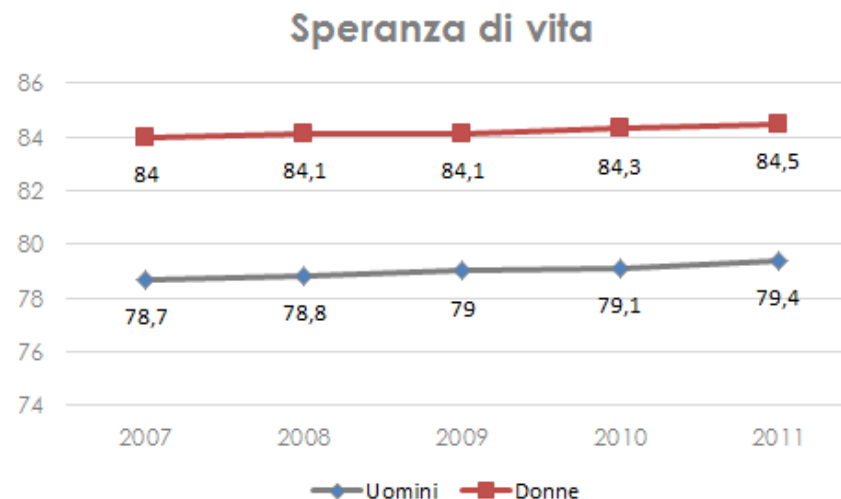


Uomo e Donna: dati a confronto

Gli ultimi dati del Ministero della Salute indicano che la speranza di vita delle donne italiane è in media 84,4 anni contro i 79,2 degli uomini, ma la misura della qualità della vita mostra una situazione capovolta.

Nel nostro Paese gli uomini che godono di buona salute sono il 75%, contro il 67% delle donne.

I maschi stanno meglio e hanno meno malattie croniche: in Italia, il 23,7% delle donne soffre di due o più patologie croniche contro il 16% degli uomini.





Donne e uomini hanno un diverso atteggiamento nei confronti della salute

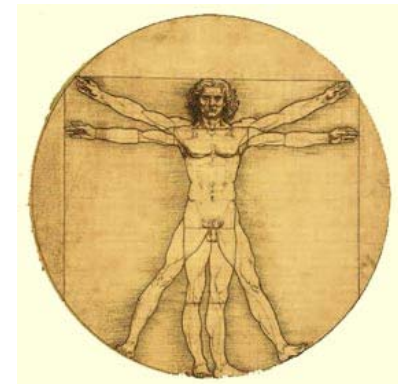
- In genere sono le donne ad occuparsi di frequente dell'acquisto e della gestione casalinga dei medicinali.
- Le donne (42%) sono le maggiori consumatrici di farmaci rispetto agli uomini (32%) (ISTAT).
- Le donne si rivelano più attente a tenere sotto controllo patologie e fattori di rischio, usufruendo maggiormente dei servizi di analisi e controllo dello stato di salute (*J Gen Intern Med.*, 2006, 21, 47-53).
- Un maggior numero di segnalazioni di reazioni avverse a farmaci riguardano le donne (Farmacovigilanza).





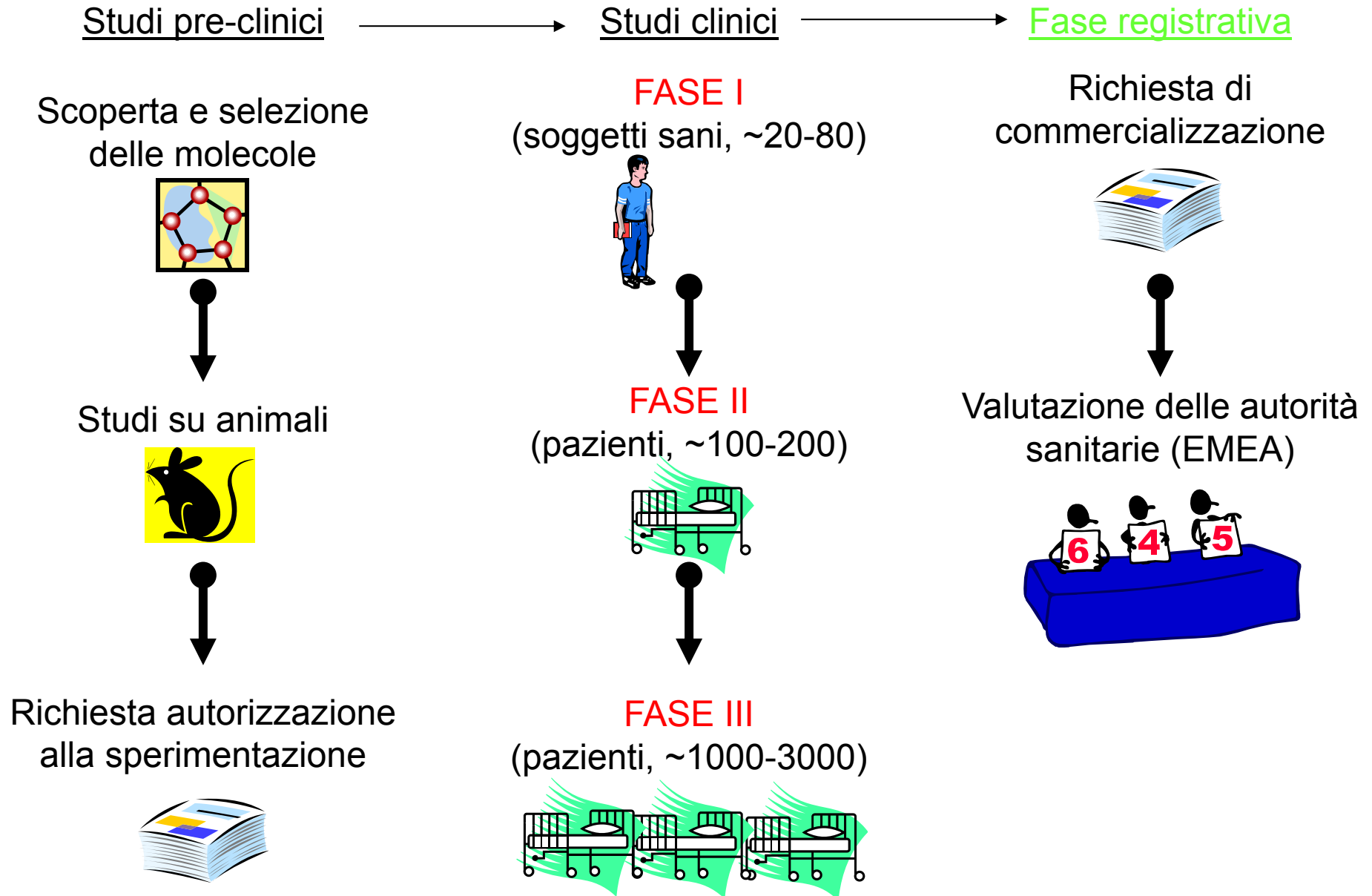
E' ancora piuttosto difficile evidenziare le differenze di genere in medicina

- A parte le problematiche risultanti da terapie ormonali o legate a gravidanza e allattamento, si ritiene correntemente che sia il genere maschile, l'UOMO, a rappresentare le caratteristiche di base della specie.
- E' noto che variabili come peso e altezza, volume di distribuzione e superficie corporea possono essere sensibilmente inferiori nella donna.
- Negli studi di Farmacocinetica il termine di paragone utilizzato è un **individuo standard del peso 70 kg**.





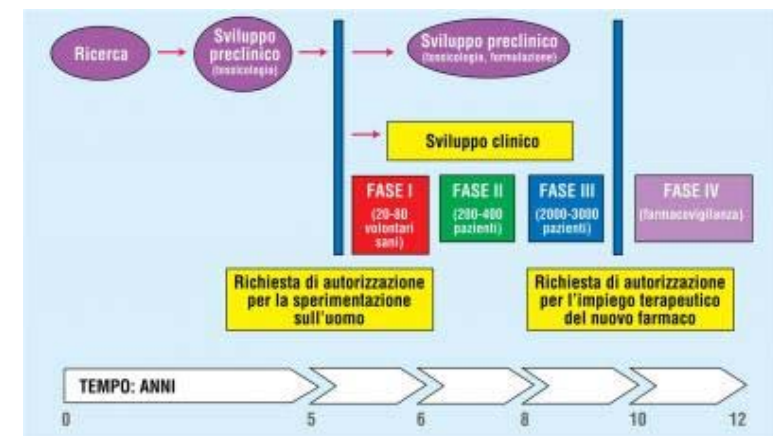
Lo sviluppo di un farmaco





Il nodo della sperimentazione

- Nella sperimentazione preclinica dei farmaci è ormai ben chiara la necessità di introdurre sempre **sottogruppi di animali maschi e femmine**.
- Nella sperimentazione clinica, fino agli anni '90, non risulta prevista **la presenza femminile** come richiesta specifica di linee guida metodologiche. Ancora oggi le donne sono per lo più rappresentate in percentuali minoritarie negli Studi Clinici di fase II e III. Negli studi di fase I, tra i volontari sani, è molto più difficile arruolare donne rispetto agli uomini. In parte è una questione basata su maggiori cautele (es. possibile gravidanza) o amplificazione della variabilità (fasi del ciclo, utilizzo della terapia contraccettiva) e in parte è una questione di minore disponibilità di tempo libero.





Raccomandazioni per linee guida dalla FDA

- I farmaci dovrebbero essere studiati, prima della loro approvazione, su **soggetti di entrambi i sessi** che rappresentino l'intera gamma di pazienti previsti per la terapia dopo la commercializzazione.
- Si devono prevedere **opportune sottoanalisi** per le differenze prevedibili: genere, effetto di ormoni esogeni, peso corporeo, età, etnia di appartenenza, malattie sottostanti, terapie concomitanti.
- Si devono valutare i dati reperiti sui **sottogruppi** sulla base di metodi statistici mirati a verificare le eventuali differenze emerse, con particolare riferimento alla farmacocinetica, attuando se è il caso gli opportuni aggiustamenti di dosaggio.





“Gender differences in drug responses”

F. Franconi, S. Brunelleschi, L. Steardo, V. Cuomo,
Pharmacological Research. 2007; 55: 81-95.

Le differenze di genere nella risposta ai farmaci sono basate su variazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche.

Gli autori concludono che poiché il sesso è una variabile fondamentale, che non si può trascurare per ottimizzare la terapia, la farmacologia di genere deve essere sempre considerata al fine di migliorare l'efficacia e la sicurezza dell'uso dei farmaci.





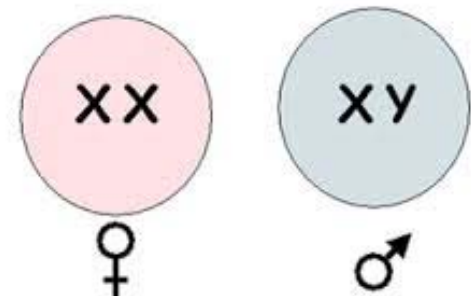
Differenze "ab ovo"

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.

Le donne si ammalano di più nonostante vivono più a lungo - PARADOSSO DONNA -
più anni di vita in disabilità





Farmacocinetica di genere

Le principali variabili legate al genere comprendono:
peso e superficie corporea,
entità e distribuzione del pannicolo adiposo,
volume plasmatico,
velocità dello svuotamento gastrico,
concentrazione delle proteine plasmatiche,
attività del sistema Citocromo P450,
funzione dei trasportatori di membrana e dei
meccanismi di estrusione cellulare.

Non tutte le ipotesi formulate sono state realmente dimostrate ad es. la maggiore espressione della P-glicoproteina (trasportatore di membrana specifico per tossine e farmaci antitumorali) e la minore efficacia metabolica nelle donne rispetto agli uomini.



Principali differenze farmacocinetiche

Gender differences in pharmacokinetic parameters: bioavailability, distribution volume, protein binding

Bioavailability by oral route	Gastrointestinal emptying time	↑ in women
	Drug transporter such as P-gp	No sex differences
Distribution volume	Gut enzymes	
	AD	↑ in women
	CYP3A4	No sex differences
	Water soluble drugs	↑ in men
	Lipophilic drugs	↑ in women
Protein binding	Albumin	No sex differences
	α_1 acid glycoprotein	↑ in men

AD: alcohol dehydrogenase; P-gp: P-glycoprotein.

Biodisponibilità

Volume di distribuzione

Legame alle proteine plasmatiche



Metabolismo Epatico

Gender differences in pharmacokinetic parameters: phase I metabolism

Hepatic	Model substrate	Clearance
CYP1A2	Caffeine, paracetamol	? ↑ in men
CYP3A4	Midazolam, nifedipine, erythromycin	↑ in women
CYP2D6	Dextrometorphan, debrisoquine, sparteine	↑ in men
CYP2C9 CYP2C19	(S)-Mephenitoine	No sex differences
CYP2E1	Chlorzoxazone	↑ in men
Transporter hepatic P-gp		↑ in women

P-gp: P-glycoprotein.

Metabolismo di fase II, maggiore nel ♂

Metabolismo di fase I

Gender differences in pharmacokinetic parameters: phase II metabolism

Conjugative	Model substrate	Clearance
Thiopurine methyl transferase	6-Mercaptopurine	↑ in men
Glucuronidation	Paracetamol	↑ in men
Dihydropyrimidine dehydrogenase	6-Mercaptopurine	↑ in men
UDP-glucuronosyl transferase	Caffeine	↑ in men
N-Acetyltransferase	Caffeine, dapsone	No sex differences
Catechol-O-methyl transferase	Norepinephrine, epinephrine	↑ in men



Farmacodinamica: effetti terapeutici e/o tossici

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.





L'affare aspirina

- L'aspirina è efficace nel trattamento dell'infarto acuto del miocardio e nella prevenzione secondaria delle malattie cardio-vascolari sia negli uomini che nelle donne ma il suo uso nella prevenzione primaria è ancora controverso. La differenza di effetto tra uomini e donne è basata su analisi di sottogruppi troppo limitati per avere significato statistico.
- “L'aspirina preferisce gli uomini” Secondo i dati del James Hogg Centre for Cardiovascular and Pulmonary Research, attraverso una metanalisi di 23 trials clinici che hanno valutato 113.000 pazienti: *“gran parte della variabilità che contraddistingue l'effetto protettivo cardiovascolare dell'aspirina sembra essere dovuto alla differenza di genere”*.
- La farmacocinetica è differente poichè la concentrazione di salicilato è più alta nella donna che nell'uomo dopo dosi uguali di aspirina. Anche la farmacodinamica è diversa poiché nella donna è presente un effetto inferiore rispetto all'uomo.





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.



Alcool

Uno studio pubblicato su *Alcoholism in Clinical and Experimental Research* e compiuto in Germania ha seguito 153 uomini e donne dipendenti dall'alcool (18-64 anni) per oltre 15 anni.

I tassi di mortalità sono risultati:

1.9 volte più alti tra gli uomini alcolisti rispetto ai non dipendenti dall'alcol;

4.6 volte più alti tra le donne alcoliste rispetto alle non dipendenti dall'alcol.

Nella donna la quantità di alcol metabolizzato nello stomaco è 4 volte inferiore a quella dell'uomo, perciò l'etanolo immesso nel circolo ematico è nettamente superiore nel sesso femminile.

La variabilità è legata al sistema enzimatico (**alcool deidrogenasi**) che interviene nell'ossidazione dell'etanolo: in queste persone l'ingestione di dosi anche piccole di bevande alcoliche causa rapidamente rossore al viso, capogiri e nausea.





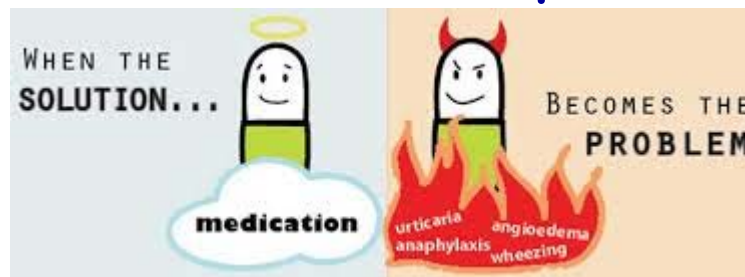
Gli effetti avversi preferiscono le donne

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.





Farmacovigilanza di genere

Le reazioni avverse sono più frequenti nel sesso femminile: circa 2 volte in più rispetto ai maschi (dati ISTAT).

In uno studio multicentrico di farmacovigilanza intensiva si è utilizzata un'analisi statistica specifica per criteri come età, indice di massa corporea e numero di farmaci prescritti contemporaneamente.

Si è così dimostrata una influenza significativa del sesso femminile per le reazioni avverse, specie se dose correlata, con una costante correlazione (presente anche nel maschio) per il numero di farmaci correntemente assunti.





Farmacovigilanza - effetti collaterali sulla donna

L'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica implementerà con l'introduzione di campi aggiuntivi (nei nuovi studi che verranno presentati e conclusi) le conoscenze su: quota di popolazione femminile realmente coinvolta nei trials; nonché presenza (o meno) di sub-analisi per genere.

La Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'AIFA provvederà ad approfondire il profilo di sicurezza di quei farmaci che vengono esclusivamente utilizzati nella donna.

Attraverso questa rete si promuoveranno campagne di sensibilizzazione tra tutti gli operatori del settore quali medici, farmacisti e personale sanitario in genere per comunicare il rischio in maniera tempestiva e ottimale.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA



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.

Una migliore conoscenza delle influenze correlate al sesso/genere riguardo all'attività farmacologica potrà in futuro permettere di "confezionare su misura" le medicine per uomini e donne.





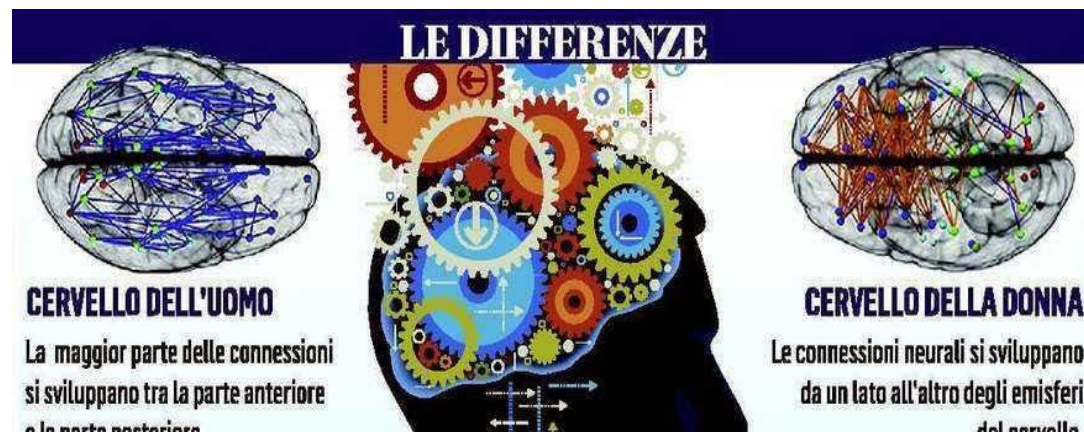
Una questione di cervello

Da secoli gli studiosi hanno discusso sull'inferiorità del cervello femminile in confronto a quello maschile (dim più piccole → capacità inf)

Grazie al progresso nella diagnostica per immagini (PET, RMN) è possibile evidenziare che il cervello della femmina e del maschio funzionano in modo qualitativamente diverso ma sostanzialmente paritario.

Infatti determinate funzioni cerebrali sono presenti in modo differenziato per generare una attività di comunicazione e di comportamento sociale complementare dei generi maschile e femminile.

Il cervello femminile è dotato di più performance di quello maschile (es. il ragionamento induttivo, le abilità matematiche, evolversi di una situazione).
Il cervello maschile è più efficiente nell'abilità spaziale e nell'orientamento.





Il cervello al maschile

Il cervello dei maschi è più grande perché contiene più liquido cefalorachidiano, così che con l'avanzare dell'età si restringe più rapidamente.

Inoltre esso contiene più "materia bianca", mentre la "materia grigia" non scarseggia affatto alle donne; solo una regione ipotalamica è più grande di circa il 5% nei maschi dove sembra risiedere la causa di una attività di eccitazione sessuale più elevata rispetto alle femmine.





Il cervello al femminile

La capacità verbale e di comunicazione è più rapida e completa. La presenza di maggiori connessioni tra i lobi del cervello spiega la migliore memoria, aiuta l'intuizione e l'analisi dei problemi.

Maggiore attività nel lobo frontale del cervello che sovrintende al comportamento e alla valutazione critica.

Il sonno delle donne è caratterizzato da maggiore attività cerebrale.

Le differenze suggeriscono una maggiore probabilità di adattamento della donna all'ambiente socio-economico.

Il cervello femminile è più "ecologico" poiché a parità di efficienza utilizza meno neuroni ed energia.

Si può affermare che le donne sono più multitasking degli uomini!



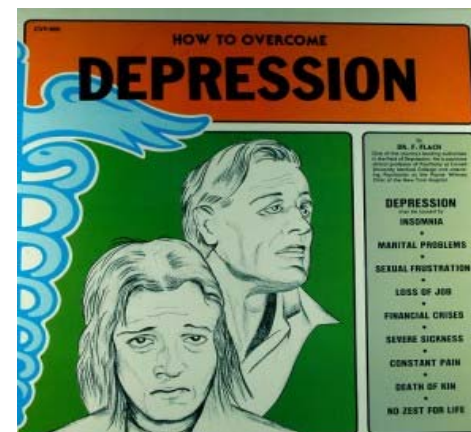


La Depressione è Donna

Il disturbo depressivo maggiore presenta una frequenza doppia nelle donne rispetto agli uomini. Ne soffrono circa 15 persone su 100. Si calcola che su 6 neonati, almeno uno soffrirà di depressione durante la sua vita.

Il disturbo depressivo può colpire chiunque a qualunque età, ma è più frequente tra i 25 e i 44 anni di età ed è due volte più comune nelle donne adolescenti e adulte, mentre le bambine e i bambini sembrano soffrirne in egual misura.

Le statistiche internazionali parlano di un rischio depressione che si spalma uniformemente sull'intera vita fertile della donna (adolescenza, gravidanza, parto, menopausa). Prima di questa epoca e dopo questa epoca i tassi di depressione si riducono.





Depressione e antidepressivi

Parlare quindi di differenze di genere potrebbe significare un approfondimento di un solco già segnato dalla storia della psichiatria a partire dall'800. A quell'epoca gli studi sulla isteria e sulle differenze tra uomini e donne segnalavano una maggiore presenza delle donne nell'area dei disturbi psichici.

Alcuni lavori sottolineano la migliore risposta delle donne a farmaci SSRI (inibitori del reuptake della serotonina) e IMAO (inibitori delle monoaminoossidasi = enzimi che degradano la serotonina), mentre i maschi risponderebbero meglio agli antidepressivi triciclici TCA che bloccano il reuptake delle ammine (acetilcolina, adrenalina, serotonina) dalle terminazione nervose.





L'ANSIA è donna: ora ci sono le prove

I ricercatori dell'Istituto di Scienze Neurologiche del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR Roma), hanno scoperto che **le donne sono geneticamente più ansiose rispetto agli uomini** per via di una predisposizione all'ansia dovuta alla presenza di una **variante del gene 5-HTTLPR implicato nella regolazione della serotonina** (un neurotrasmettitore capace di modulare le emozioni) che causa un notevole aumento della quantità della serotonina stessa e provoca la crescita degli stati ansiogeni.

"5-HTTLPR, anxiety, and gender interaction moderates right amygdala volume in healthy subjects"

Cerasa A. et al.,

**Social Cognitive and Affective Neuroscience,
2014, in press.**



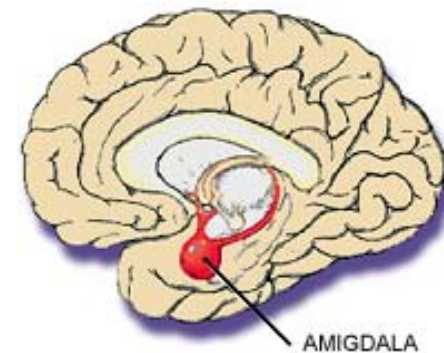


L'ANSIA è donna

Esaminando l'anatomia cerebrale di centinaia di soggetti sani gli studiosi hanno dimostrato come l'effetto di questa variante genetica a livello cerebrale sia molto influenzata dal sesso: le donne hanno una diversa regolazione e livelli di serotonina maggiori rispetto agli uomini.

Le donne portatrici della variante genetica che conferisce una dis-regolazione della serotonina sono più ansiose degli uomini e questa predisposizione si manifesta, a livello neurobiologico, con un'alterata anatomia di una regione chiave nella regolazione dell'emozione: l'amigdala".

Nel sistema nervoso centrale, la serotonina svolge un ruolo importante nella regolazione dell'umore, del sonno, della temperatura corporea, della sessualità e dell'appetito. La serotonina è coinvolta in numerosi disturbi neuropsichiatrici, deficit di serotonina causano disturbo ossessivo-compulsivo, le manie, l'ansia, la fame nervosa, bulimia e depressione.





Farmaci Cardiovascolari nelle donne ?

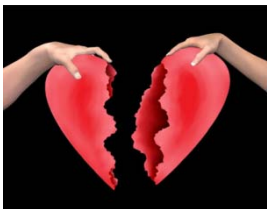
Non esistono prove certe sulla efficacia e sulla sicurezza dei farmaci cardiovascolari nelle donne in quanto non sono rappresentate negli studi clinici.

Esempi:

β bloccanti hanno una concentrazione plasmatica maggiore e un effetto anti-ipertensivo nella donna rispetto all'uomo;

Ca²⁺ antagonisti sono più efficaci nella donna;

Statine, non si sa con certezza se funzionano nella prevenzione senza dare effetti collaterali. Le statine sono considerate sicure anche se il 5% dei soggetti trattati soffrono di disturbi muscolari con dolore, debolezza e crampi che sono presenti in misura maggiore nelle donne.





Statine e riso rosso

Dato l'incremento della colesterolemia a cui si assiste in post menopausa, le donne paiono disposte a scegliere rimedi naturali.

Il riso rosso fermentato, un prodotto che si ottiene dalla fermentazione del comune riso da cucina (*Oryza sativa*) con un particolare lievito chiamato *Monascus purpureus*, noto per la presenza di monacolina K (simile alla lovastatina).

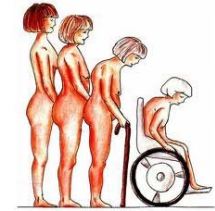
Viene utilizzato come supplemento dietetico per il trattamento dell'ipercolesterolemia.

Le statine sono i farmaci più utilizzati nel mondo per abbassare il colesterolo nonostante siano stati riportati gravi problemi per assunzione di cerivastatina dovuta alla presenza di rabdomiolisi da statine.





Osteoporosi: the silent killer



Si intende una condizione in cui lo scheletro è soggetto a perdita di massa ossea e resistenza causata da fattori nutrizionali, metabolici o patologici. Affligge circa il 23% delle donne dopo i 40 anni e il 14% degli uomini sopra i 60%. L'osteoporosi è una malattia 'sociale', che colpisce l'Italia in modo particolare, essendo il nostro Paese nella top ten dei dieci paesi 'più vecchi' del mondo, con il 20% di over 65 e il 5% di over 85.

Alcuni tra i 'ladri' di calcio dalle ossa sono: Alcool, Caffaina, Abuso di antibiotici, Pillola anticoncezionale, Diuretici, Consumo eccessivo di proteine animali e di grassi saturi, Carezza di vitamina D, Elevata assunzione di sale e di zuccheri, Stile di vita sedentario, Fumo, Stress, Abituale consumo di ansiolitici e antidepressivi.





Bifosfonati e fibrillazione atriale: la disputa continua

Due studi di farmacovigilanza sull'uso dei bifosfonati nel trattamento dell'osteoporosi post menopausa.

- Ricerca danese - database nazionale da cui sono state estratte 13.586 donne che avevano avuto una fibrillazione atriale o un flutter e 68.054 controlli, per vedere poi a ritroso l'uso dei bifosfonati nei due gruppi.
- Ricerca americana - database di un'assicurazione sulla salute confrontando 719 donne con fibrillazione atriale e 966 controlli rispetto all'uso del solo alendronato.

I risultati non sono chiari e richiedono ulteriori studi prospettici.

Si continueranno a monitorare le segnalazioni di fibrillazione atriale in pazienti trattate con bifosfonati per verificarne il rapporto beneficio/rischio.





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.





Interazioni tra Contraccettivi e Farmaci

Sono ormai ben documentate le possibili interazioni farmacologiche che influenzano la farmacocinetica (CYP 450) di questi prodotti.

Rifampicina, Rifabutina, Lamotrigina, Griseofulvina, e alcuni comuni antibiotici possono ridurre i livelli plasmatici degli estroprogestinici.

I preparati farmaceutici a base di *iperico* riportano questa avvertenza nei foglietti illustrativi, ma ciò non sempre si verifica in caso di scelta di prodotti erboristici commercializzati come integratori.

Importante l'interazione con gli inibitori delle proteasi per la terapia anti-HIV.

Attenzione anche per l'impiego contemporaneo di SSRI che potrebbero invece aumentarne le concentrazioni e il rischio di effetti collaterali.





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





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





Fitoterapia in gravidanza/allattamento

Le madri italiane sono in genere molto attente alle medicine da assumere in gravidanza o allattamento e spesso evitano con cura anche i farmaci da banco.

Meno cautele usano però per i preparati erboristici o gli integratori fitoterapici che vengono sempre ritenuti sicuri in ogni circostanza.

Gli esempi più noti sono:

artiglio del diavolo (anti-infiammatori, analgesici) determina nausea e/o irrita la mucosa gastrica;

iperico (anti-stress) determina fotosensibilizzazione;

efedra (decongestionante, antiasmatico) determina ipertensione;

alcaloidi pirrolizidinici (riduzione nausea) determinano epatotossicità e teratogenesi

antrachinoni (lassativi) determinano melanosi e irritazione delle mucose intestinali.





Fitoestrogeni e soia

I principali estrogeni vegetali della soia (genisteina, gliciteina e daidzeina) sono fitoestrogeni contenuti in numerose sostanze tra cui i legumi e i cereali.

La soia, i suoi derivati (farina, latte di soia, tofu) ed il trifoglio rosso rappresentano le principali fonti commerciali di fitoestrogeni.

Nel mondo vegetale sono ubiquitari e presenti in almeno 300 varietà di piante, di cui poche risultano commestibili.

In alternativa alla TOS sono efficaci

- nel ridurre le vampate durante la menopausa,
- mantenere la densità ossea,
- prevenire le malattie cardiovascolari e i tumori,
- riduzione della formazione dei trombi e della caduta dei capelli.





Effetto dei fitoestrogeni

L'azione dei fitoestrogeni si diversifica nella donna a secondo della ETA' ovvero della presenza degli estrogeni:

- in presenza degli ormoni (donna giovane) hanno un effetto di antagonismo recettoriale;
- in scarsa presenza ormonale (donna in menopausa) hanno un effetto simile agli agonisti.

Attenzione all'associazione con tamoxifene (tumore della mammella - farmaco antagonista dei recettori degli estrogeni). Il 70% dei carcinomi della mammella esprime numerosi recettori per gli estrogeni che è alla base della terapia adiuvante con farmaci che riducono la stimolazione di questi recettori quali il tamoxifene e derivati.





Tè verde: effetti contrastanti



Il **té verde**, ricco di polifenoli, ha numerosi effetti benefici sull'organismo umano ma se viene preso insieme ad altri preparati vegetali può risultare pericoloso per la salute. **Attenzione alla cosomministrazione di medicinali e integratori naturali come le erbe medicinali.**

Noti sono gli **effetti anti-tumorali** e di protezione del sistema **cardiovascolare** oltre alle capacità di indurre la **termogenesi** e **stimolare l'ossidazione dei lipidi**.

Un consumo esagerato può causare **gravi danni epatici** e alcune sue componenti possono **interferire con i farmaci** modificandone l'efficacia terapeutica. Ciò potrebbe dipendere dal fatto che i prodotti a base di té verde contengono spesso parti vegetali di altre piante ed è proprio la molteplicità di ingredienti che rende difficile stabilire la relazione causale tra estratti di té verde e tossicità epatica.





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.





Il caso dei farmaci bioequivalenti

Il farmaco generico o bioequivalente è una realtà che si propone come alternativa al farmaco originale o branded. E' di difficile introduzione in Italia che mostra una scarsa utilizzazione dei pazienti che continuano a preferire i farmaci branded.

Il diverso, più semplice e breve percorso di registrazione consente a questo tipo di farmaci di entrare nel mercato con prezzi molto competitivi rispetto ai farmaci branded che devono ammortizzare costi molto maggiori legati alla ricerca scientifica preclinica e clinica.

L'indagine, condotta su oltre mille donne in terapia cronica, con età media 58 anni ed equamente distribuite sul territorio, mostra che sui generici si sentono poco informate: solo il 50% li utilizza anche se quasi tutte ne hanno sentito più o meno parlare, ma il 70% fra le donne che seguono ancora le terapie con i farmaci di marca, sarebbe favorevole al cambiamento se consigliato dal medico (indagine ONDA).



**ARRIVANO
I GENERICI**



10 differenze di genere

Malattie cardiache La cardiopatia ischemica è la principale causa di morte per le donne di tutti i paesi, con un tasso di mortalità lievemente superiore a quello maschile, ed è la prima causa di morte tra le donne di età compresa tra i 44 e 59 anni. Le donne hanno maggiori probabilità degli uomini di avere un secondo infarto entro un anno dal primo.

Depressione Le donne hanno una probabilità 2-3 volte superiore a quella degli uomini di essere colpite da depressione, anche a causa dei minori livelli di serotonina nel cervello.

Osteoporosi Le donne rappresentano l'80 per cento della popolazione colpita da questa malattia.

Cancro al polmone A parità di esposizione al fumo, le donne hanno maggiori probabilità di sviluppare tumore al polmone rispetto agli uomini. Il sesso femminile è, infatti, più sensibile alle sostanze cancerogene presenti nelle sigarette.

Malattie sessualmente trasmesse Rispetto agli uomini, le donne hanno una probabilità doppia di contrarre una malattia sessualmente trasmessa. E dieci volte superiore di contrarre l'Hiv a causa di rapporti sessuali non protetti.



10 differenze di genere

Anestesia Le donne tendono a riprendersi dall'anestesia più velocemente degli uomini: in media, le donne impiegano 7 minuti contro gli 11 degli uomini

Reazioni ai farmaci Farmaci comuni, come antistaminici e antibiotici, possono provocare reazioni ed effetti collaterali diversi in donne e uomini.

Malattie autoimmuni È di sesso femminile il 75 per cento delle persone che soffrono di malattie del sistema immunitario, come la sclerosi multipla, l'artrite reumatoide e il lupus.

Alcool Le donne producono una minore quantità dell'enzima gastrico che metabolizza l'etanolo. A parità di consumo, dunque, le donne presentano una maggiore concentrazione di alcool nel sangue rispetto agli uomini, anche tenendo conto delle differenze di peso.

Dolore Gli oppioidi (morfina) potenti agenti analgesici hanno maggiore efficacia sulle donne.



Studi pre-clinici e modelli sperimentali (Coordinamento dalla Società Italiana di Farmacologia)

- Informazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche nel sesso femminile, incluso l'individuazione dei target responsabili delle differenze di genere;
- Informazioni sulla trasferibilità degli studi preclinici in clinica;
 - Informazioni sulle interazioni delle associazioni estrogeno-progestiniche con gli altri farmaci;
- Informazioni sulle risposte farmacologiche nelle varie età della vita perché le differenze di genere iniziano in utero e perché in età avanzata prevalgono le donne.





Educare alla comunicazione

Diffondere negli operatori sanitari l'importanza delle **differenze di genere** per una terapia personalizzata. Aumentare la consapevolezza nella donna verso la sua specifica biodiversità.

Nel rapporto medico-farmacista/paziente il dialogo diventa una occasione di educazione alla gestione dei farmaci e.... dei prodotti erboristici, degli integratori, degli alimenti funzionali, dei prodotti di bellezza.

Rendere la donna partecipe della propria cura anche in vista delle numerose interazioni farmaci-farmaci, farmaci-rimedi botanici, farmaci-supplementi alimentari etc.

www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed

www.farmacovigilanza.org

www.sifit.org

www.simn.org





Il rapporto con i media

Se si sfogliano le riviste femminili si possono sempre incontrare articoli e pubblicità orientati al consiglio **su dieta e salute**.

La stampa meno scientificamente qualificata usa spesso un linguaggio "magnificante" per quanto riguarda fitoterapici, integratori alimentari, cibi salutistici, cosmetici naturali.

Le **DONNE** sono forti consumatori di farmaci (es. antidolorifici, contraccettivi, TOS) e di rimedi naturali, prodotti erboristici, integratori. Assumere sostanze naturali ritenute assolutamente benefiche rappresenta un'ottima abitudine. Ma l'aumento dello stato di **personal poli-farmacia** implica un aumento dei fattori di rischio per le reazioni avverse e per le interazioni farmacologiche.





SVILUPPO DELLA RICERCA DI GENERE

Lo sviluppo della ricerca di genere permetterebbe di segnalare le differenze di assimilazione e di risposta dell'organismo femminile rispetto a quello maschile allo scopo di identificare i potenziali rischi e i benefici che si possono rilevare tra i generi.

Nasce un progetto: "Salute donna per la ricerca nella medicina di genere" in diverse aree scientifiche (OMS).

Obiettivo è quello di sviluppare la medicina di genere in modo da ottimizzare così terapie e prevenzione rispetto al target femminile in cui è sempre più evidente che farmaci e patologie si comportano in modo differente rispetto al target maschile.





ONDA: OSSERVATORIO NAZIONALE SULLA SALUTE DELLA DONNA

L'Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna studia le principali patologie che colpiscono l'universo femminile e propone strategie di prevenzione primarie e secondarie, promuovendo una cultura della salute di genere.

O.N.D.A sostiene ricerche di base e cliniche sulle principali patologie, ne valuta l'impatto sociale ed economico e informa le Istituzioni, i medici e il pubblico.

Esempi: Studio sui trend di patologie oncologiche proprie del genere femminile; Studio sull'impatto delle terapie anti-tumorali (anche farmaci biologici) sulla qualità di vita delle donne con tumore.





Ministero della Salute: progetto "La salute delle donne"



2005: Nasce il progetto da un tavolo tecnico istituito presso la Segreteria del Sottosegretariato alla Salute.

Ad esso hanno partecipato l'Istituto Superiore di Sanità, l'Agenzia Italiana per il Farmaco, l'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali e la Società Italiana di Farmacologia.

2007: Inserimento dell' AREA strategica salute della donna con finanziamenti di progetti di ricerca nell'ambito della medicina di genere.

Obiettivo: Portare ad un sostanziale miglioramento globale della terapia, che deve considerare non soltanto l'efficacia dei medicinali ma anche le loro possibili reazioni avverse.

Farmacoterapia a "misura di donna"





La tutela della salute delle donne in Italia

2005-2007: AIFA finanzia programmi di ricerca scientifica su alcune classi di farmaci che fornissero contributi rilevanti nella Farmacologia di Genere sia per patologie cliniche caratteristiche della donna sia per problemi legati a specifiche fasi del ciclo della vita femminile (gravidanza, menopausa).

2006: Università di Sassari instaura il primo ciclo di un Dottorato di Ricerca su Farmacologia di Genere.

2007: Università di Sassari instaura il primo MASTER di Ricerca su Farmacologia di Genere.

2008: Comitato Nazionale di Bioetica elabora un documento: La Sperimentazione Farmacologica sulle Donne.

2011: AIFA istituisce un gruppo di lavoro Farmaci e Genere che raccoglie numerosi esperti del settore in campo europeo.





La salute delle donne: un diritto in costruzione **UNA SFIDA MODERNA**

La promozione della salute delle donne promuove la salute di tutta la Popolazione ed è un importante investimento per il miglioramento dello stato di salute del Paese.

La nascita

Allattamento al seno

Scegliere di essere madri

Genitori Più

Consultori Familiari

Assistenza

Donne Immigrate in Italia

La lotta ai tumori HPV (papilloma virus)

Screening oncologici

Tumori al seno

La violenza contro le donne

Menopausa e osteoporosi





Guida alla salute delle donne in Italia

Disponibile in formato .pdf il manuale "Guida alla salute delle donne", a cura di Elvira Reale e con prefazione di Marina Piazza, pubblicato nel 2003 dalla Commissione Pari Opportunità ed esaurito in libreria.

Il volume, frutto di un lavoro collettivo, si rivolge alle donne e ai loro medici per cercare di superare le differenze di genere che si riscontrano anche nella medicina e nella ricerca scientifica, al fine di assicurare a tutti i cittadini il diritto alla salute.





Salute delle donne - Elvira Reale



"Qual è il consiglio che darebbe alle donne per aiutarle a costruire un corretto rapporto con la propria salute?"

Elvira Reale risponde:

Consiglierei la cura psicologica di sé rispetto alla tendenza, frutto dell'educazione, a farsi carico delle esigenze degli altri prima che delle proprie.

A questo proposito direi alle donne di cercare sempre di porre un limite e un argine alle richieste, ai bisogni, ai desideri da soddisfare degli altri e al contrario di dare più spazio ai propri.



Salute delle donne - Elvira Reale



In generale, per la salute in senso lato, direi alle donne che non fanno male le cose in cui si rintraccia un 'vero' piacere, a patto però che questo piacere sia davvero 'personale' e non appesantito o confuso con il piacere altrui".

Parole da meditare....



Elvira Reale, psicologa, lavora da circa trent'anni nei servizi di salute mentale con un'ottica di genere. Dirige oggi il Centro Prevenzione Salute Mentale Donna, Unità Operativa di Psicologia Clinica della ASL Napoli 1 e coordina il progetto speciale della Regione Campania sulla salute della donna. Oltre all'attività di ricerca con il CNR e con l'OMS sui temi della violenza, della salute mentale e dei fattori di rischio psico-sociali nella donna, ha coordinato diversi progetti per il Ministero delle Pari Opportunità e per la Commissione Nazionale di Parità.



Obiettivi futuri



1. Creare un collegamento fra i ricercatori e i medici per un' attenta valutazione di differenze biologiche, fisiologiche, patologiche tra uomini e donne al fine di un livello sempre maggiore di medicina personalizzata;
2. Sostenere i ricercatori, i medici e gli individui al fine di identificare i problemi di assistenza sanitaria e tutelare la salute sia delle donne che degli uomini;
3. Migliorare la conoscenza in campo Farmacologico sviluppando alleanze tra Università e Ditte Farmaceutiche al fine di evidenziare le differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche legate all'uso di nuovi farmaci.

