

Terapie cardiovascolari e differenze di genere

Il genere è caratterizzato da alcune variabili, non solo biologiche, ma anche ambientali, culturali e socioeconomiche, che determinano le differenze tra i due sessi. Queste differenze si esplicano anche in una influenza su fisiologia e patologia e in una diversa risposta ai farmaci.

La prima segnalazione riguardo le differenze di genere in ambito farmacologico risale al 1932, quando si evidenziò che nelle femmine di ratto la dose di barbiturici ipno-inducente era del 50% inferiore rispetto a quella dei ratti maschi. Tuttavia per molto tempo si continuò a sostenere che non vi fossero differenze importanti legate al sesso nel metabolismo dei farmaci e che comunque non fossero tali da richiedere aggiustamenti terapeutici. Negli Stati Uniti alcuni ricercatori hanno cominciato a studiare l'impatto che le differenze di genere comportano rispetto al modo in cui le patologie si manifestano, si sviluppano e vengono curate a partire dagli anni Ottanta. L'avanzamento della ricerca ha confermato che la salute umana è strettamente legata agli aspetti che costituiscono il 'genere' e che donne e uomini non differiscono solo sessualmente, ma anche rispetto a fattori fisici (come il peso, la percentuale di grasso corporeo, gli enzimi epatici, gli ormoni sessuali) e alle variabili determinate dall'ambiente. Si è così affermato un nuovo approccio medico, che pone in relazione la salute e il rischio di patologia con alcune discriminanti fisiche, culturali ed economiche determinate dal genere. Riconoscere queste differenze biologiche, ma anche la dimensione sociale e culturale, è indispensabile per ottimizzare l'erogazione delle cure mediche e lo sviluppo delle politiche sanitarie, e per indirizzare la ricerca. La prospettiva di genere permette non solo di migliorare la salute di donne e uomini, ma di assicurare allo stesso tempo un più efficace utilizzo delle risorse.

La farmacologia di genere è oggi quella branca della farmacologia che evidenzia e definisce differenze di efficacia e sicurezza dei farmaci eventualmente esistenti tra uomini e donne, includendo anche le differenze derivanti dalla complessità della vita riproduttiva della donna (gravidanza, allattamento, etc.) nonché, nella donna fertile, del ciclo mensile. Oggi, inoltre, si deve tener conto del fatto che un gran numero di donne in età fertile assume associazioni estrogeniche come contraccettivi e che un numero sufficientemente elevato di donne in menopausa assume una terapia ormonale sostitutiva.

Tra uomini e donne si registrano differenze non solo in termini di risposta ai farmaci, ma anche in termini di utilizzo. Nello specifico delle terapie cardiovascolari, anche se in generale le donne assumono più farmaci rispetto agli uomini, non si dimostrano



altrettanto attente nell'adottare le terapie raccomandate dalle linee guida. Ad esempio, l'uso di acido acetilsalicilico e statine come prevenzione primaria e secondaria di eventi cardiovascolari è meno comune nelle donne rispetto agli uomini. Le donne mostrano anche minor aderenza ai regimi terapeutici rispetto agli uomini. Le ragioni di tali disparità sono poco conosciute, ma possono riguardare una complessa interazione di molteplici fattori sociali, economici e fisiologici. Ad esempio, il fatto che le donne siano sottorappresentate negli studi clinici può essere un fattore che contribuisce al riconoscimento limitato delle differenze di genere nelle risposte ai farmaci, impedendo in tal modo l'ottimizzazione di terapie per le donne di tutte le età. Il rischio 1,5-1,7 volte maggiore di eventi avversi da farmaci nelle donne può in parte derivare da una minore attenzione dei rischi associati ai farmaci nel sesso femminile, oltre a differenze di genere nelle risposte immunitarie.

Inoltre, gli uomini e le donne mostrano differenze nella farmacocinetica e farmacodinamica di molti farmaci cardiovascolari. L'assorbimento di farmaci nelle donne può essere più lento a causa di una ridotta secrezione di acido gastrico e di minor motilità gastrointestinale. Pertanto, i farmaci progettati per l'assorbimento nel duodeno, comprese le formulazioni a rivestimento enterico, possono presentare assorbimento diminuito o ritardato, soprattutto dopo un pasto. Esempi di farmaci cardiovascolari che mostrano biodisponibilità ritardata o ridotta nelle donne includono verapamil, captopril, felodipina e acido acetilsalicilico con rivestimento enterico. Per garantire un'adeguata biodisponibilità

FARMACI CARDIOVASCOLARI CON EFFETTI TERAPEUTICI E TOSSICI GENERE-SPECIFICI

Farmaci	Effetti genere-specifici
Statine	Maggior rischio di effetti avversi in donne anziane con basso peso corporeo
Agenti antiplastrinici	Inefficace prevenzione primaria dell'attacco cardiaco nelle donne Ridotta prevenzione del rischio di ictus negli uomini
Agenti antitrombotici	Maggior rischio di sanguinamento
Digossina	Aumentata mortalità nelle donne
Beta-bloccanti	Maggior effetto di riduzione della pressione arteriosa e del ritmo cardiaco in donne che praticano regolare attività fisica
Agenti antiaritmici	Aumentato rischio di prolungamento del tratto QT e di torsione di punta nelle donne
Calcio-antagonisti	Maggior effetto di riduzione della pressione arteriosa nelle donne Aumentata incidenza di edema
ACE-inibitori	Aumentata incidenza di tosse
Diuretici	Maggior rischio di iponatremia

dei farmaci da prendere a stomaco vuoto, le donne dovrebbero assumere questi medicinali prima dei pasti o aspettare più a lungo di quanto prescritto dopo aver mangiato, se il farmaco viene preso più di una volta al giorno.

Le donne possono anche avere un volume di distribuzione del farmaco inferiore a causa del minore peso corporeo e di minori volumi intravascolari, d'organo e muscolari rispetto agli uomini. Per questo motivo deve essere prestata particolare attenzione quando si somministrano nelle donne dosi di carico o bolo per via endovenosa di farmaci cardiovascolari con stretti indici terapeutici. Aggiustamenti della dose in base al peso vengono raccomandati di routine per i farmaci antiaritmici di classe I e III, digossina, eparina e altri farmaci cardiovascolari. Un'altra considerazione è che, nonostante il peso corporeo inferiore, le donne hanno generalmente una percentuale maggiore di grasso corporeo, che favorisce un maggiore volume di distribuzione normalizzato per il peso corporeo per farmaci lipofili.

Diversi enzimi coinvolti nel metabolismo dei farmaci mostrano attività maggiore negli uomini rispetto alle donne. Questi enzimi includono CYP1A2, CYP2E1, la glicoproteina-P e alcune isoforme di glucuroniltransferasi e sulfotransferasi. D'altra parte, CYP2D6 e CYP3A hanno un'attività lievemente superiore nelle donne in età fertile. Nessuna differenza di genere sembra coinvolgere CYP2C9 o CYP2C19. Il potenziale impatto di queste differenze metaboliche su disponibilità e emivita dei farmaci cardiovascolari nelle donne è poco conosciuto. Inoltre, la clearance renale o la velocità di filtrazione glomerulare nelle donne è del 10-25% più lenta rispetto agli uomini, anche dopo aggiustamento per le dimensioni corporee. Così, i farmaci cardiovascolari che subiscono eliminazione renale primaria, come la digossina, verranno eliminati più lentamente.

Infine, la gravidanza rappresenta una condizione unica per le donne, che non riguarda solo la scelta dei farmaci in base ai potenziali rischi di teratogenicità, ma che può anche alterare la farmacocinetica e la farmacodinamica dei medicinali assunti.

Donne e uomini sono fisiologicamente diversi e presentano manifestazioni cliniche delle malattie cardiovascolari specifiche per genere. Pertanto, è ovvio attendersi che i farmaci cardiovascolari mostreranno diversi profili farmacologici e farmacocinetici, sottolineando come non sia sufficiente estrapolare a una popolazione di pazienti di sesso femminile i dati provenienti da studi clinici condotti quasi esclusivamente nei maschi. I foglietti illustrativi di un numero crescente di farmaci cardiovascolari, tra cui simvastatina, atorvastatina, lovastatina, eparina, enoxaparina e sotalolo oggi riconoscono e riportano le differenze di genere che possono guidare l'aggiustamento delle dosi di carico o di mantenimento nelle pazienti donne. La pratica di considerare il genere come uno dei fattori influenzanti la prescrizione di farmaci diventerà comune grazie alla crescente disponibilità di dati da studi specifici, che migliorano le conoscenze e permettono di pesare rischi e benefici dei farmaci cardiovascolari in uomini e donne.

Manuela Casula, Elena Tragni, Alberico L. Catapano

Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale

BIBLIOGRAFIA

Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, Cuomo V: Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res* 2007; 55: 81-95.

Stolarz AJ, Rusch NJ: Gender differences in cardiovascular drugs. *Cardiovasc Drugs Ther* 2015; 29: 403-410