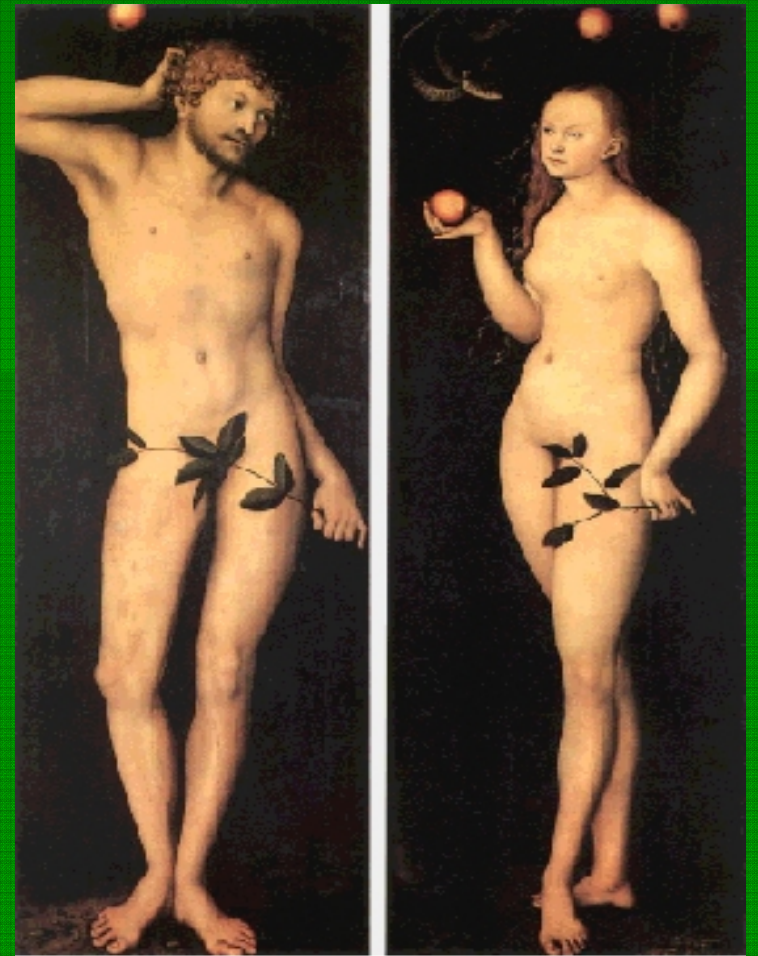


FARMACOLOGIA DI GENERE

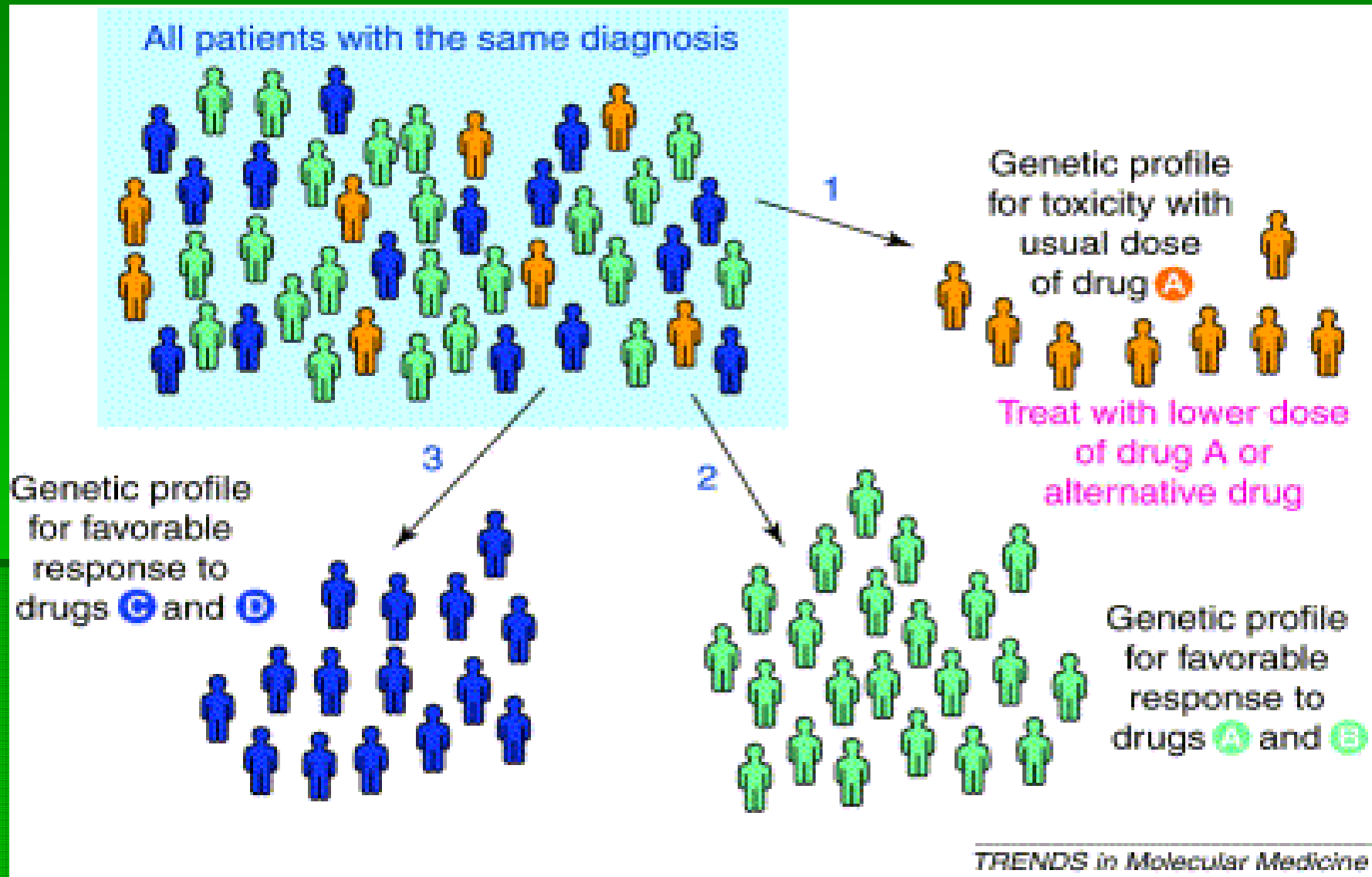
Prof. Maurizio Tagliatela



CAMPOBASSO 15-05-08

LA MEDICINA PERSONALIZZATA

“Il farmaco giusto alla dose giusta per il paziente giusto”



FATTORI RESPONSABILI DI VARIABILITA' INTER-INDIVIDUALE DI RISPOSTA A FARMACI

- ETA'
- CO-MORBIDITA' (PATOLOGIE ASSOCIATE)
- DIETA E BMI
- FATTORI COGNITIVI ED EMOZIONALI (PLACEBO)
- ABITUDINI (FUMO, ALCOOL, FARMACI, ...)
- GENETICA (SESSO, RAZZA, E TRATTI SPECIFICI)

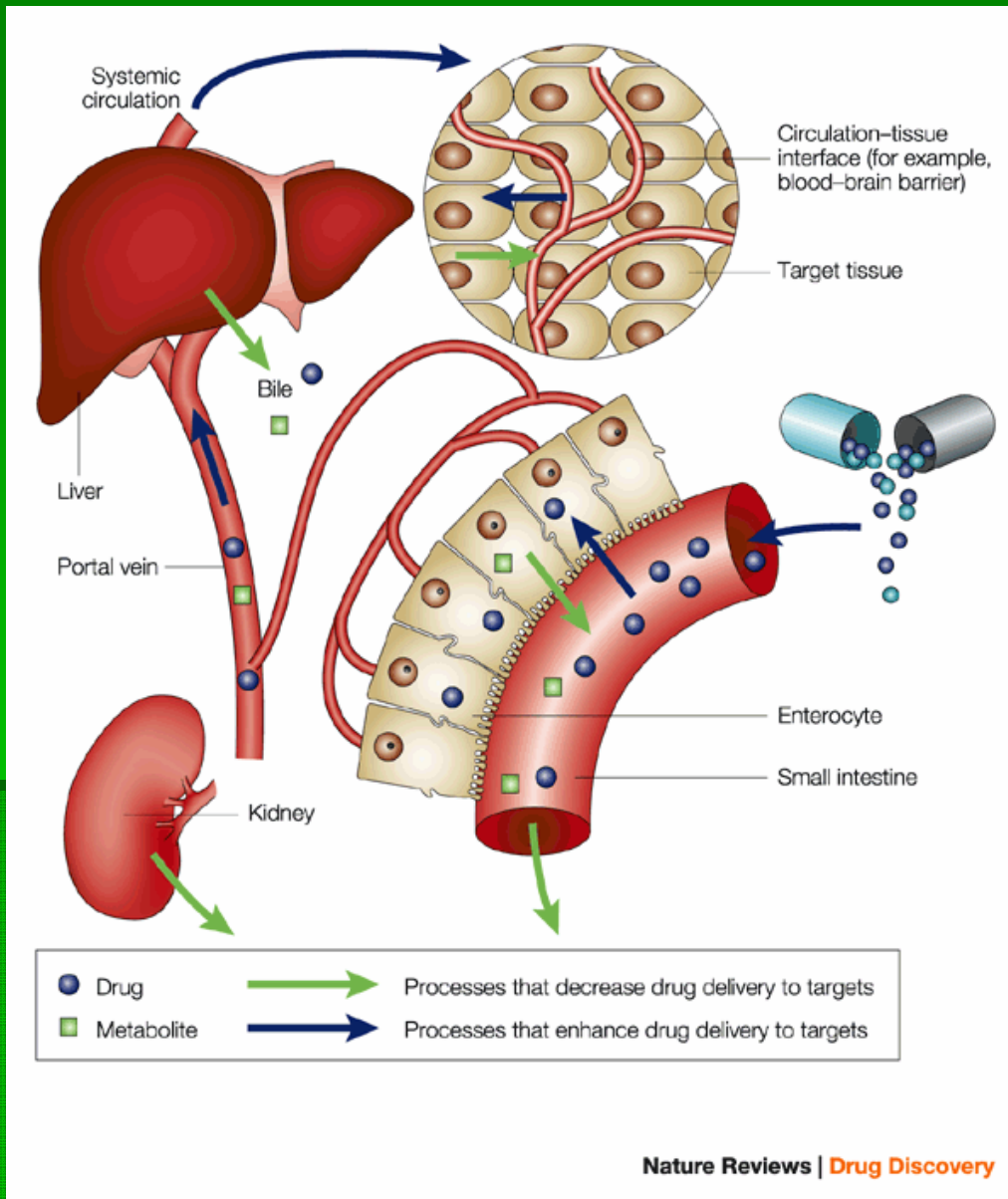
1932: Nicholas e Barrow evidenziarono che la dose di barbiturici ipno-inducente nelle femmine di ratto era del 50% inferiore rispetto a quella dei ratti maschi, dando così origine alla FARMACOLOGIA DI GENERE.

ARGOMENTI ATTUALI IN FARMACOLOGIA DI GENERE

- **DONNE E CONSUMO DI FARMACI**
 - Le donne consumano mediamente il 20-30% in più di farmaci rispetto ai maschi (ed il 40% in più di integratori alimentari)
- **DONNE E POSOLOGIE**
 - I dosaggi medi sono calibrati su un maschio di peso medio 70Kg
- **DONNE E SPERIMENTAZIONE CLINICA**
 - Fino al 1993, le donne non erano ammesse
- **DONNE E SPERIMENTAZIONE PRE-CLINICA**
 - Viene effettuata prevalentemente su animali maschi
- **DONNE E GRAVIDANZA/ALLATTAMENTO**
 - Teratogenesi e tossicologia perinatale
- **DONNE E REAZIONI AVVERSE**
 - Il sesso femminile è spesso un fattore predisponente



LA RISPOSTA AL FARMACO



➤ **Farmacocinetica**
Assorbimento
Distribuzione
Metabolismo
Escrezione
(ADME)

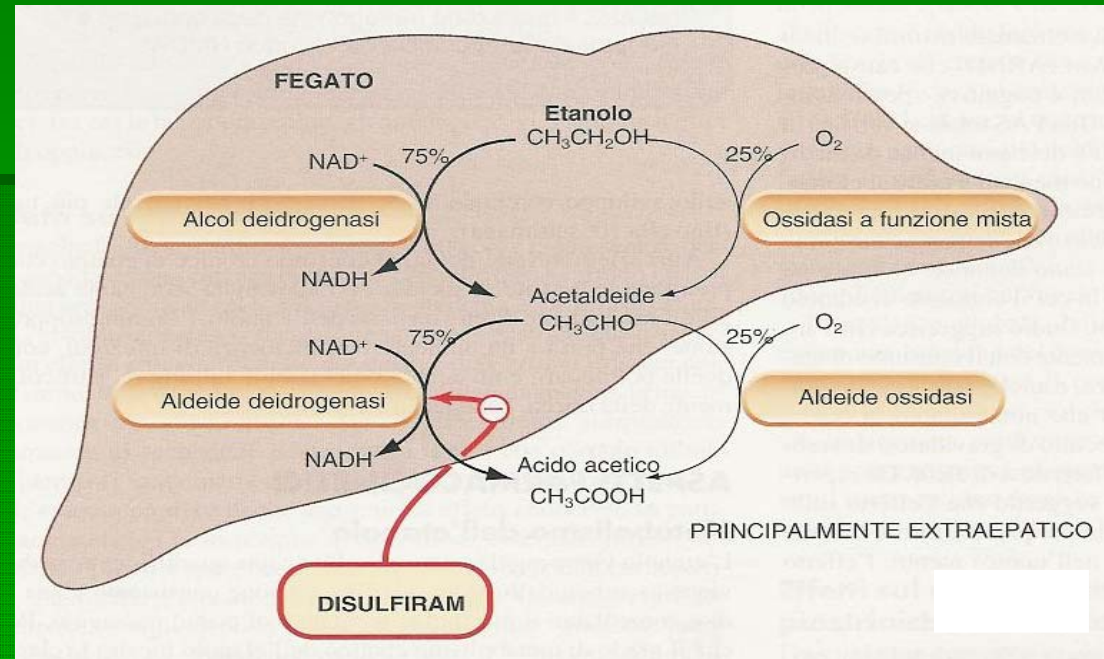
➤ **Farmacodinamica**
"drug target"

DIFFERENZE FISIOLOGICHE DI GENERE CHE INFLUENZANO I PARAMETRI FARMACOCINETICI

- Maggiore percentuale di grasso corporeo
- Maggiore flusso ematico cerebrale
- Ridotto tempo di svuotamento gastrico
- Ridotta secrezione acida gastrica
- Minore peso corporeo
- Minore volume del sangue
- Minore legame a proteine plasmatiche (α 1 glicoproteina acida)
- Minore biotrasformazione epatica
- Minore clearance renale

[Adapted with permission from: S. G. Kornstein and C. K. Kirkwood: Handbook of Female Psychopharmacology (edited by M. Steiner and G. Koren), Martin Dunitz, London, 2003, p 1 (143).]

DIFFERENZE DI GENERE DEL METABOLISMO DELL'ETANOLO



- L'attività alcool-deidrogenasica gastrica è MINORE nella donna → a parità di dose, i livelli ematici di etanolo sono MAGGIORI nella donna

DIFFERENZE DI GENERE NEL METABOLISMO DI FASE I

Metabolizing enzyme	F > M	F = M	F < M	References
CYP3A4 ^a	•			65–70, 79, 82, 83, 86–93, 97–100
CYP2C19		•		108
CYP2D6			•	106
CYP1A2			•	69, 70

^aSee text, as conflicting studies for activity of CYP3A4 exist.

SEX DIFFERENCES IN PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS

Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2004. 44:499–523
 doi: 10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121453
 Copyright © 2004 by Annual Reviews. All rights reserved
 First published online as a Review in Advance on September 15, 2003

DIFFERENZE DI GENERE NEL METABOLISMO DI FASE I

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.

IER

Pharmacological Research 55 (2007) 81–95

www.elsevier.com/

Review

Gender differences in drug responses

Flavia Franconi^{a,1}, Sandra Brunelleschi^{b,1}, Luca Steardo^{c,*1}, Vincenzo Cuomo^{c,1}

DIFFERENZE DI GENERE NEL METABOLISMO DI FASE II

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
<i>N</i> -Acetyltransferase	Caffeine, dapsone	No sex differences
Catechol- <i>O</i> -methyl transferase	Norepinephrine, epinephrine	↑ in men

DIFFERENZE DI GENERE DEI PARAMETRI FARMACODINAMICI: FARMACI DEL SNC - ANTIPSIKOTICI

- Maggior legame della dopamina ai recettori D₂ nella corteccia frontale nelle donne rispetto agli uomini
- Questo, oltre a fattori farmacocinetici, potrebbe contribuire alla maggiore efficacia clinica (ma anche maggiore incidenza di effetti collaterali come le distonie e le discinesie!) dimostrata dai farmaci antipsicotici nelle donne

TABLE 1. Extrastriatal Dopamine D₂-Like Receptor Binding Potentials in Brain Regions of Interest in Healthy Men and Women

Brain Region of Interest	(B _{max} /K _d)				F ^a	p	Difference Between Means	
	Men (N=12)		Women (N=12)				Absolute	Percent
	Mean	SD	Mean	SD				
Frontal cortex	0.34	0.11	0.46	0.07	7.32	0.04 ^b	0.12	26.1
Anterior cingulate cortex								
Left	0.39	0.13	0.55	0.08	8.45	<0.01	0.16	29.1
Right	0.43	0.15	0.56	0.08	6.62	0.02	0.13	23.2
Prefrontal cortex								
Left	0.26	0.13	0.39	0.10	3.18	0.09	0.13	35.9
Right	0.34	0.17	0.39	0.06	2.44	0.13	0.05	12.8
Dorsolateral prefrontal cortex								
Left	0.32	0.19	0.46	0.09	2.77	0.11	0.14	30.4
Right	0.37	0.24	0.47	0.11	0.29	0.60	0.10	21.3
Temporal cortex	1.00	0.23	1.15	0.21	1.52	0.70 ^b	0.15	13.0
Thalamus	2.50	0.35	2.64	0.21	0.23	1.00 ^b	0.14	5.3

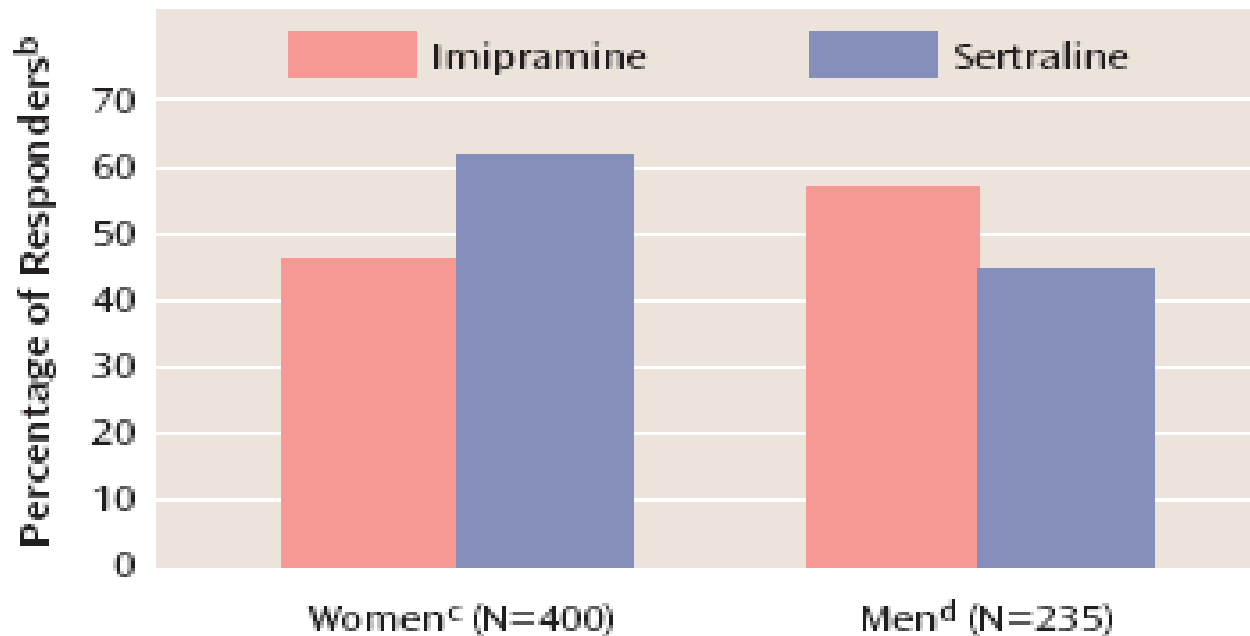
^a One-way analysis of variance with age and volume of region of interest as covariates, df=1, 20.

^b Bonferroni corrected.

DIFFERENZE DI GENERE DEI PARAMETRI FARMACODINAMICI: FARMACI DEL SNC - ANTIDEPRESSIVI

Le donne sembrano rispondere meglio degli uomini agli inibitori selettivi della serotonina (SSRI) rispetto agli antidepressivi triciclici; il contrario si verifica per gli uomini.

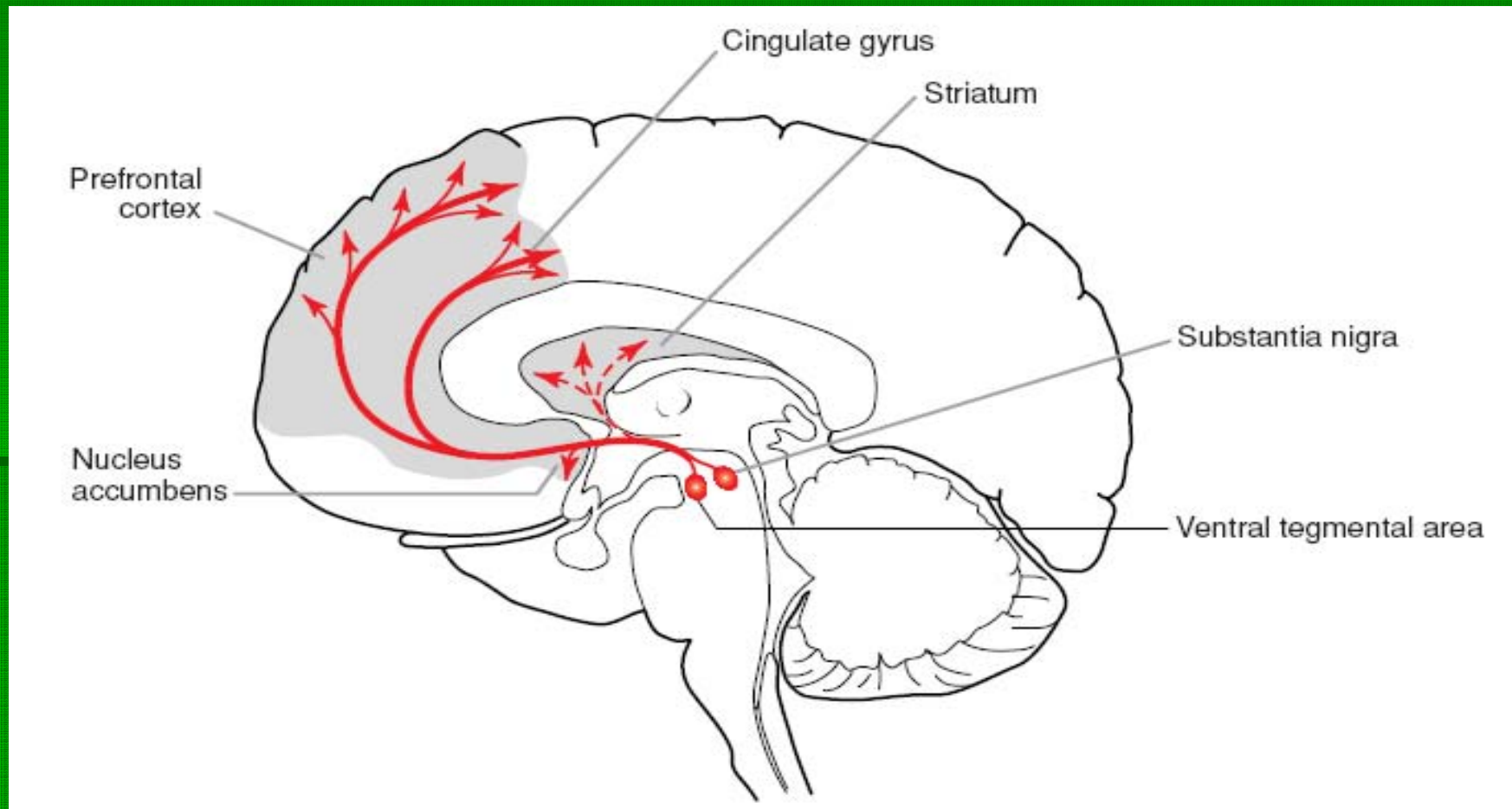
FIGURE 1. Rates of Response to Sertraline and Imipramine at Endpoint Among Men and Women With Chronic Depression in a 12-Week Double-Blind Treatment Study^a



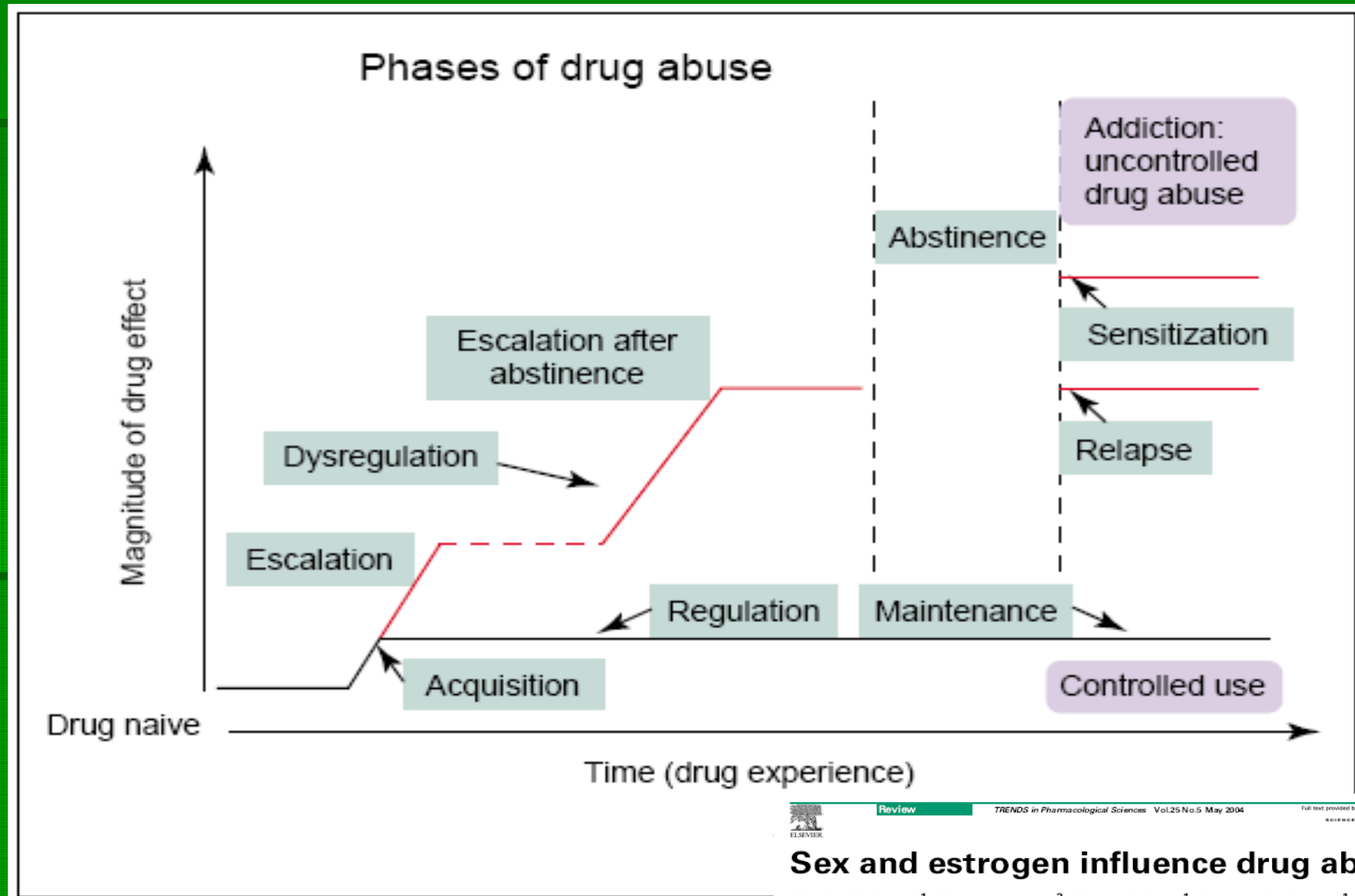
DIFFERENZE DI GENERE RELATIVE AI FARMACI D'ABUSO

- Attualmente, il consumo di farmaci illegali è maggiore nei maschi
- I tassi di crescita sono però maggiori nelle donne per alcool, marijuhana, oppioidi e cocaina (come per il gioco d'azzardo)
- Le donne cercano di smettere più frequentemente dei maschi
- Una volta dipendenti, le donne hanno maggiori difficoltà a smettere

- Ricompense naturali e farmaci d'abuso influenzano il comportamento aumentando i livelli sinaptici di dopamina nel nucleus accumbens (NAc), il componente principale dello striato ventrale



FASI DELLO SVILUPPO DELL'ABUSO AI FARMACI IN MODELLI ANIMALI



Review

TRENDS in Pharmacological Sciences Vol.25 No.5 May 2004

Full text provided by www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT

Sex and estrogen influence drug abuse

Marilyn E. Carroll¹, Wendy J. Lynch², Megan E. Roth¹, Andrew D. Morgan¹ and Kelly P. Cosgrove²

DIFFERENZE DI GENERE NELL'ACQUISIZIONE E MANTENIMENTO DELL'AUTOSOMMINISTRAZIONE DI FARMACI D'ABUSO

	Cocaine (0.2 mg kg ⁻¹)	Methamphetamine (0.02 mg kg ⁻¹)	Heroin (0.015 mg kg ⁻¹)
Acquisition: percentage of group meeting acquisition criterion			
Males	30.0	11.1	91.7
Females	70.0 ^a	55.0 ^a	90.0
Acquisition: number of days to meet acquisition criterion^b			
Males	16.7 ± 0.7	29.0 ± 1.5	13.0 ± 2.1
Females	7.6 ± 1.6 ^a	18.0 ± 0.5 ^a	8.7 ± 2.4
Maintenance: number of infusions in days 25–30^b			
Males	150 ± 20	170 ± 0	35 ± 5
Females	185 ± 22	160 ± 25	40 ± 6

^aSignificant sex differences ($P < 0.05$).

^bMean ± SEM.



Review

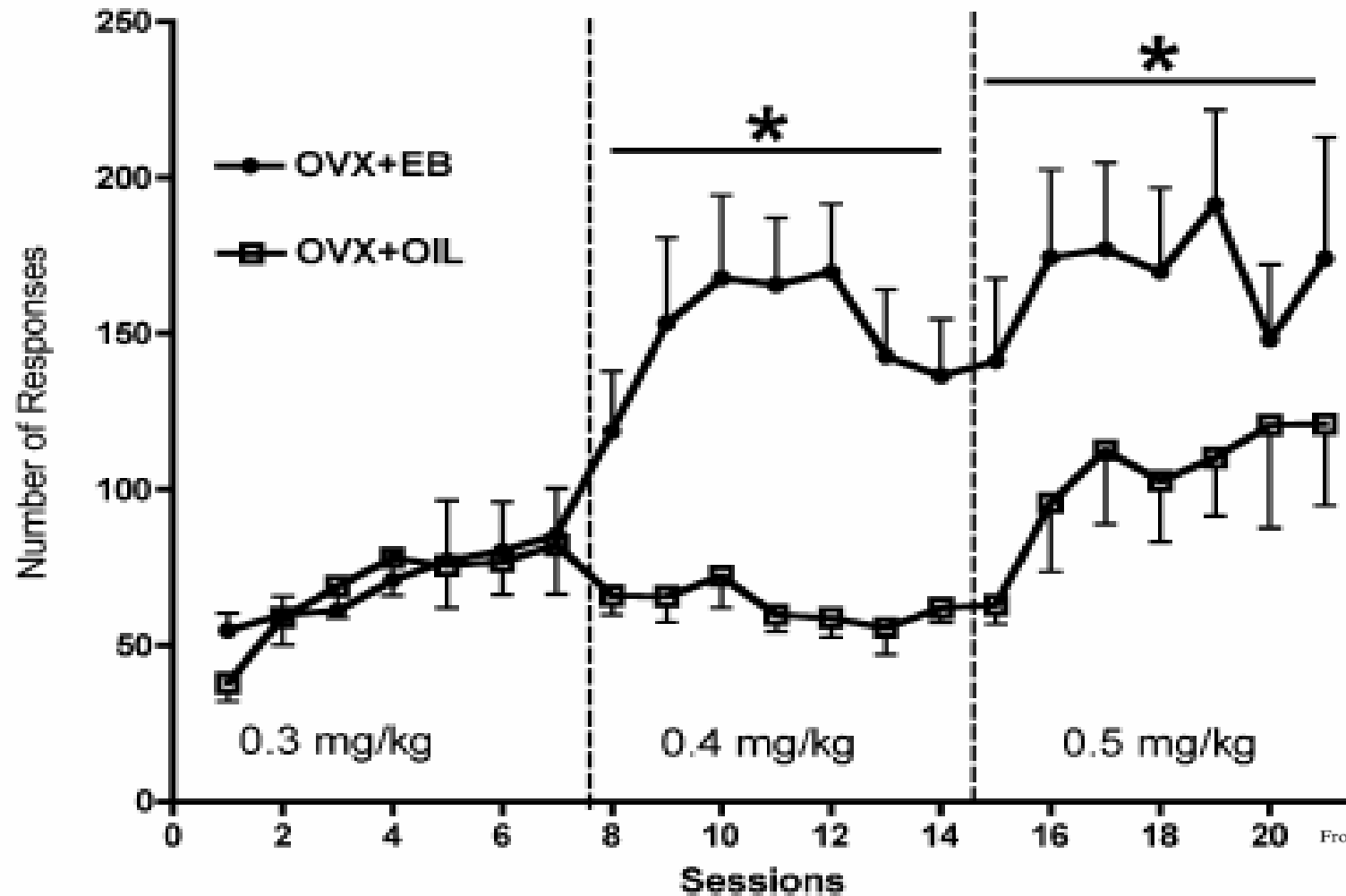
TRENDS in Pharmacological Sciences Vol.25 No.5 May 2004

Full text provided by www.sciencedirect.com
SCIENCE @ DIRECT

Sex and estrogen influence drug abuse

Marilyn E. Carroll¹, Wendy J. Lynch², Megan E. Roth¹, Andrew D. Morgan¹ and Kelly P. Cosgrove²

RUOLO DEGLI ESTROGENI NELL' AUTOSOMMINISTRAZIONE DI COCAINA



Frontiers in Neuroendocrinology 29 (2008) 36–47

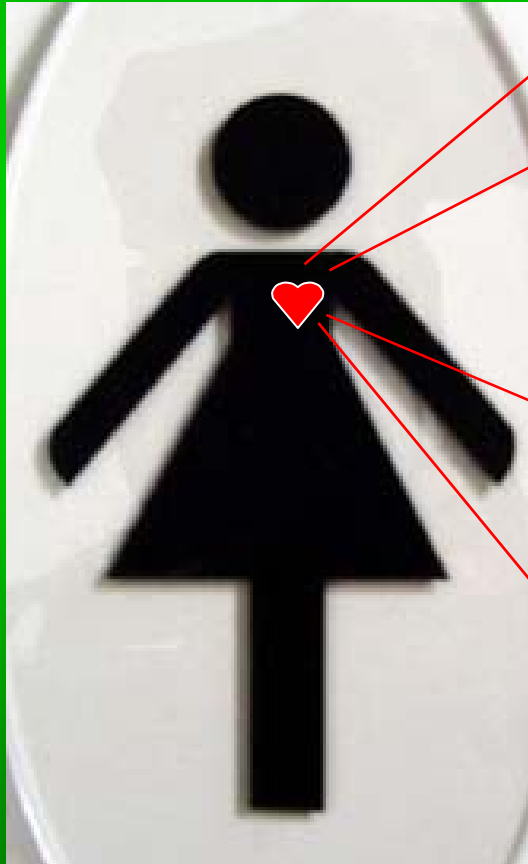
Review

Sex differences in drug abuse

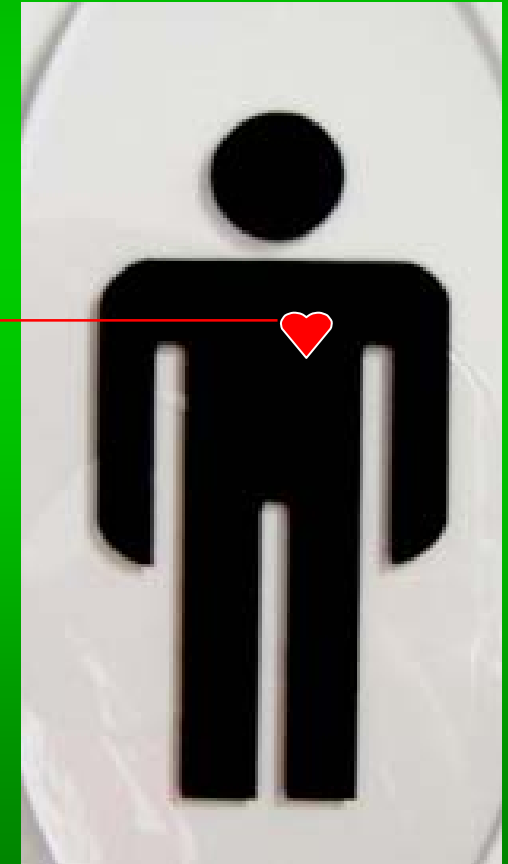
Jill B. Becker^{a,b,c,d,*}, Ming Hu^b

DIFFERENZE DI GENERE DEI PARAMETRI FARMACODINAMICI: SISTEMA CARDIOVASCOLARE

Donne e uomini mostrano alcune differenze nel sistema cardiovascolare che potrebbero spiegare le diverse risposte terapeutiche ai vari farmaci



- La dimensione del cuore è più piccola nelle donne
- La frequenza cardiaca di riposo è di 3-5 battiti più alta rispetto agli uomini
- La lunghezza del ciclo cardiaco è più lunga negli uomini
- Nelle donne la lunghezza del ciclo cardiaco varia dall'inizio alla fine del ciclo mestruale ed è prolungato durante le mestruazioni
- Le donne hanno un QT corretto più lungo e un tempo di recupero del nodo del seno più breve



DIFFERENZE DI GENERE DI RISPOSTE TERAPEUTICHE E TOSSICHE NEL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

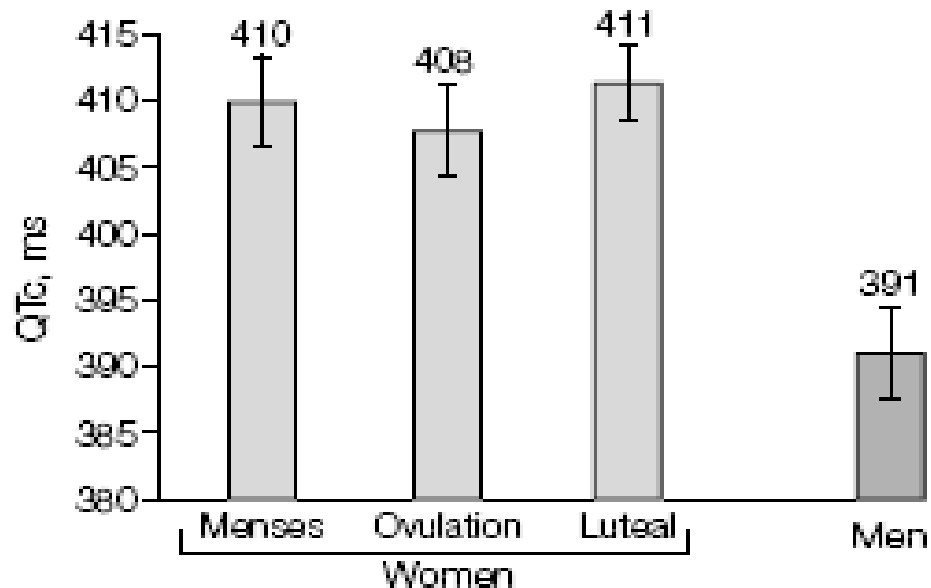
Drug	Gender-specific effects
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	Found to be not effective in women in some major studies (possibly as a result of study design) More side effects in women
Digitalis	More deaths reported in women
Aspirin	Not effective in primary prevention of myocardial infarction in women
Diuretics	More frequently used in women
Statins	More side effects in elderly, low-body-weight patients
Beta-blockers	Found to be not effective in women in some major studies (possibly as a result of study design)
Sotalol and QT-prolonging drugs	More tachycardia in women
Thrombolytic agents and anticoagulants	More side effects in women

CV, cardiovascular.

Therapeutic implications
of the gender-specific aspects of
cardiovascular disease

GENERE-DIPENDENZA DEL QTc

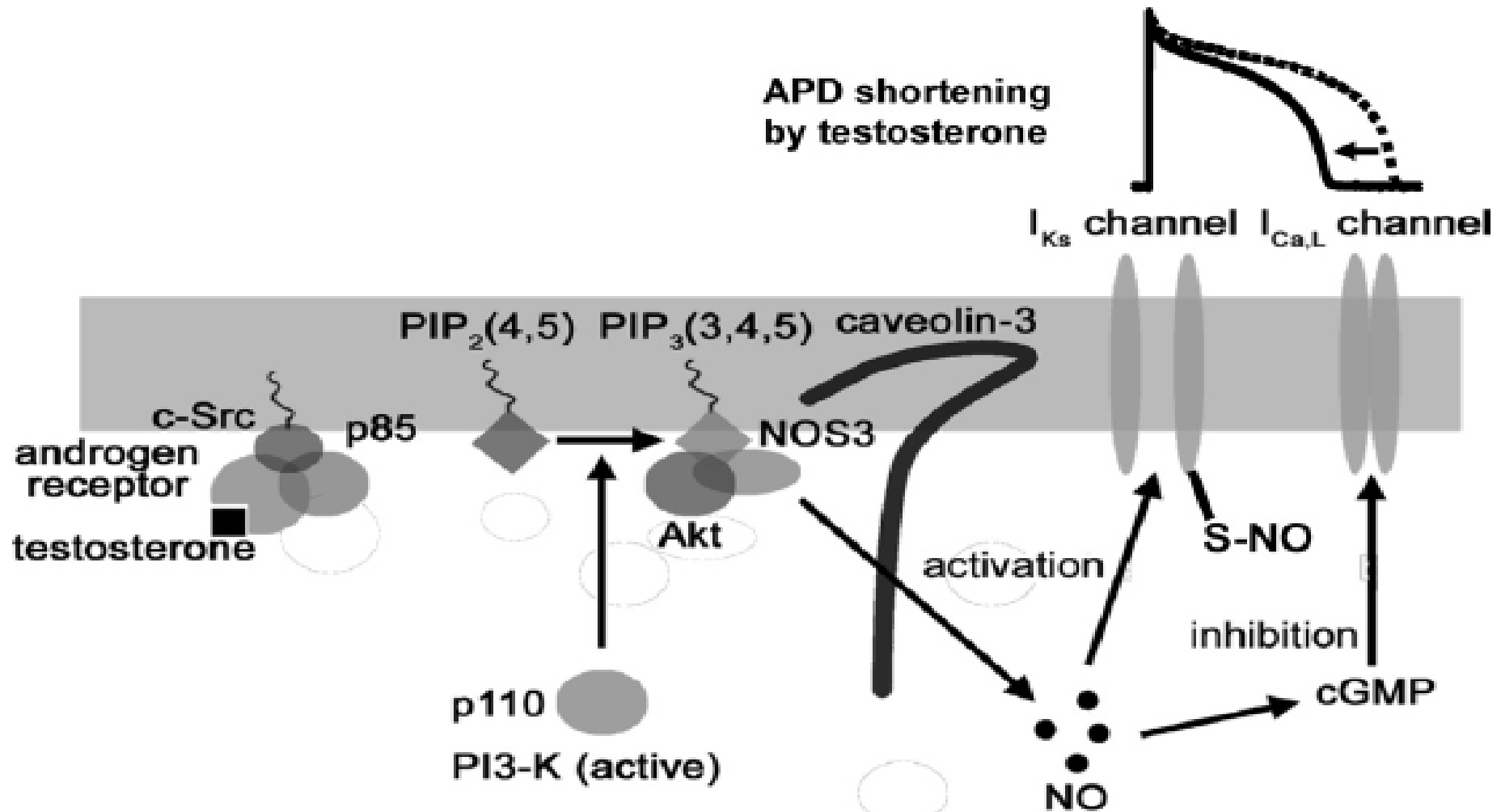
Figure 1. Baseline QTc Intervals (Bazett correction) in Women During the 3 Phases of the Menstrual Cycle and in Men



Error bars represent SEMs. For comparison of all 3 phases of menstrual cycle compared with men, $P = .001$.

Le donne presentano un QT maggiore, indipendente dalla fase del ciclo

GENERE-DIPENDENZA DEL QTc: RUOLO DEL TESTOSTERONE



December 2007

Biol. Pharm. Bull. 30(12) 2231—2237 (2007)

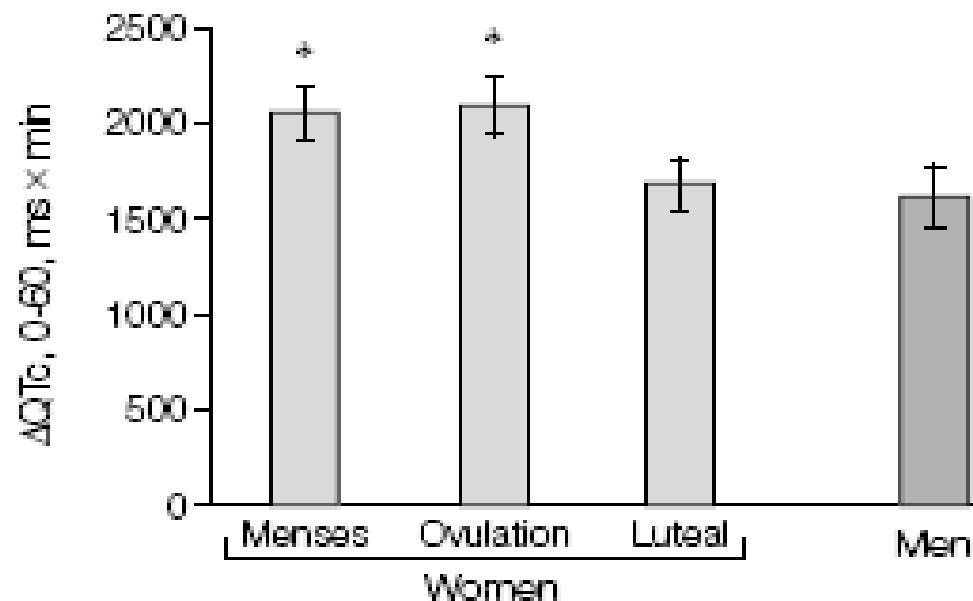
Review

Compartmentalized Regulations of Ion Channels in the Heart

Junko KUROKAWA

GENERE-DIPENDENZA DELLA RISPOSTA ALL'ANTIARITMICO IBUTILIDE

Figure 3. Mean Change in QTc Interval Area Under the Curve During the First Hour After Ibutilide Infusion



Error bars indicate SEMs. Asterisk indicates $P = .03$ for menses and $P = .04$ for ovulation compared with men.

L'antiaritmico ibutilide prolunga il QT nella pre-ovulazione ed ovulazione, ma non nella fase luteinica

**Le differenze di genere sono
un fattore di rischio per le
reazioni avverse ai farmaci
(ADR)?**

REAZIONI AVVERSE DA FARMACI (RAF)

- Il 51% dei farmaci presenta gravi RAF non note prima dell'AIC
- Il 3% è ritirato dal commercio per problemi di tollerabilità durante i primi 5-10 anni di utilizzo
- Il 5-10% subisce restrizioni nell'utilizzo e /o nei dosaggi

CAUSE	NUMERO DI MORTI
Malattie cardiovascolari	743.460
Tumori	529.904
Stroke	150.108
Malattie polmonari	101.077
Incidenti	90.523
RAF	*76.000
Polmoniti	75.719
Diabete	53.894

*Le RAF diventano la 4^a causa di morte se si considera il limite fiduciale superiore (137.000).

FARMACOLOGIA DI GENERE E RAF

Sebbene le donne sembrano maggiormente soggette a danni epatici indotti da farmaci, e risultano più suscettibili alle reazioni avverse gastrointestinali (FANS) e cutanee allergiche, anche farmaci di altre classi mostrano effetti genere-dipendenti.

Table I Drugs (according to ATC classification) involved according to gender.

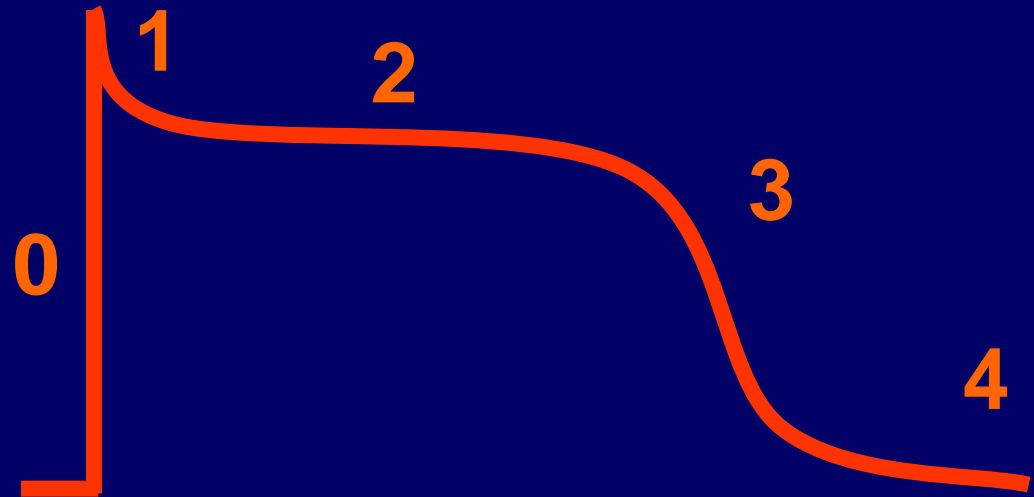
Drugs	RR	95% CI
Digestive and metabolic	0.99	0.96–1.02
Hematological	0.98	0.95–1.02
Cardiovascular	1.02	0.97–1.07
Dermatological	0.99	0.98–1.01
Genito-urinary and sexl hormone	1.03*	1.01–1.05
Systemic hormones	0.99*	0.98–1.00
Antiinfectious	0.88*	0.81–0.95
Antineoplastic and immunological	1.04*	1.00–1.08
Musculo-skeletal	0.98	0.94–1.02
Central nervous system	1.04	0.98–1.11
Antiparasitic	1.03*	1.01–1.05
Respiratory	1.03*	1.01–1.05
Sensory	1.00	0.99–1.00
Various	1.01	0.98–1.03

Data are presented as relative risk (RR) with 95% confidence interval (CI).

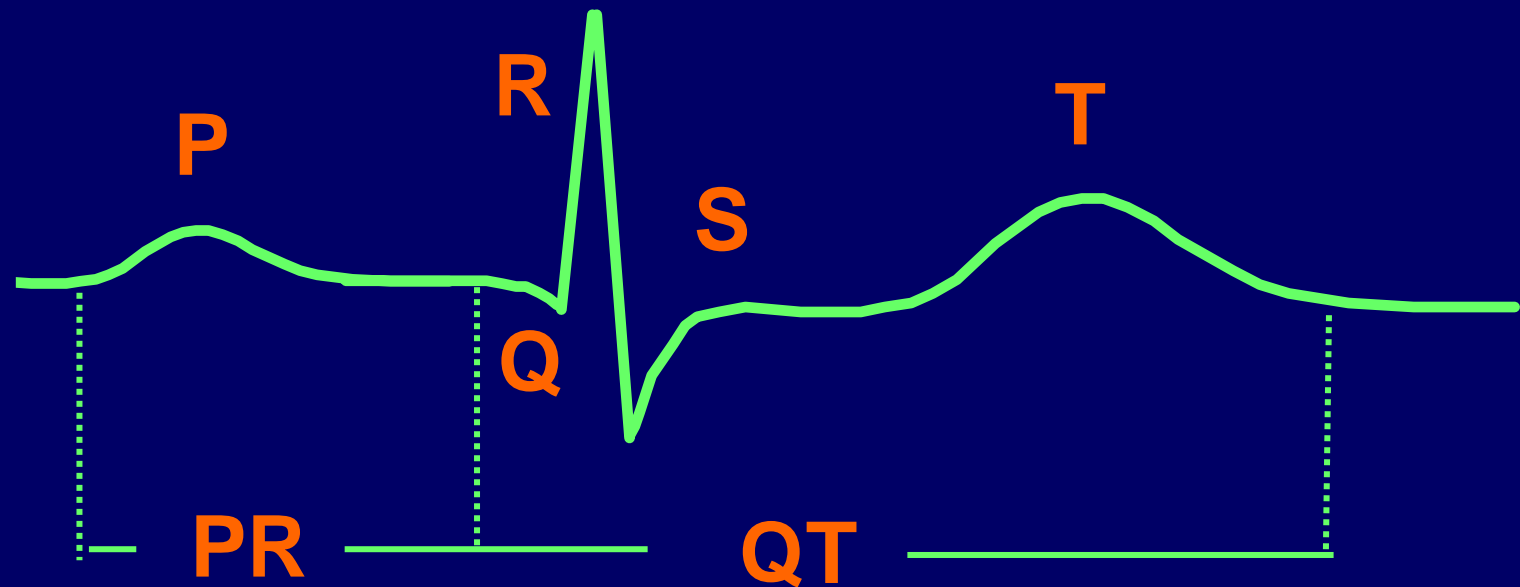
*Statistically significant difference between males and females.

CARDIAC ACTION POTENTIAL AND ECG

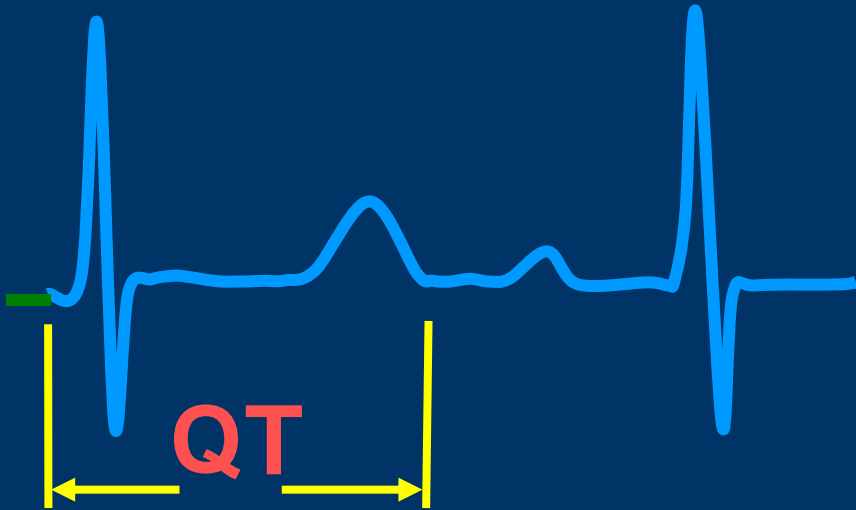
VENTRICULAR
ACTION
POTENTIAL



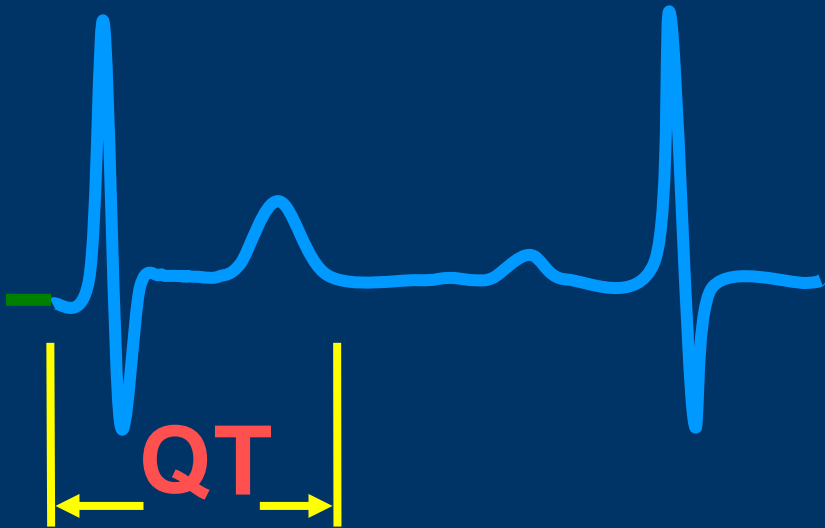
ECG



QT PROLONGATION AND ECG

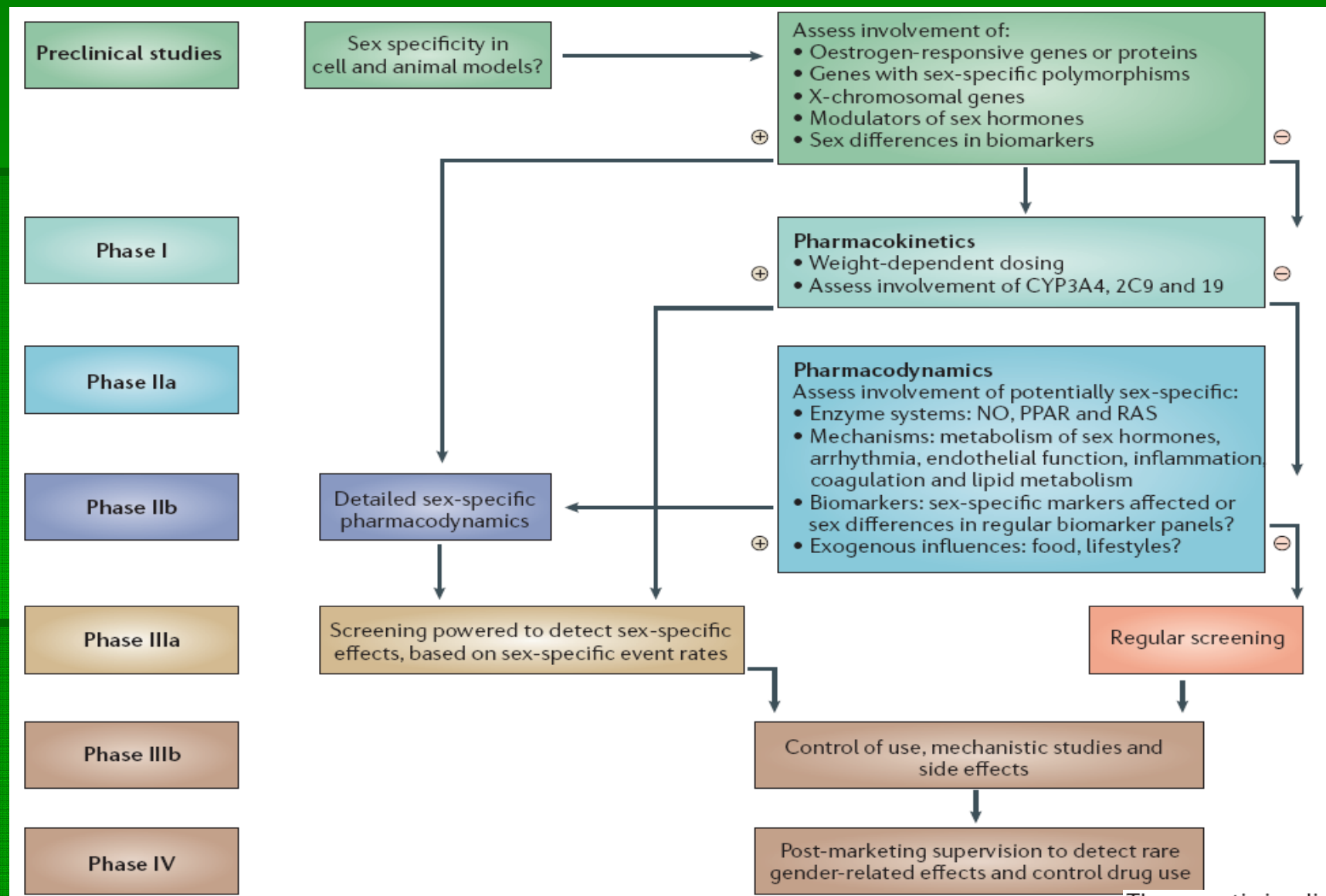


- IDIOPATHIC OR INHERITED



- ACQUIRED
(MOSTLY CAUSED BY DRUGS
OR ELECTROLYTE IMBALANCE)

STRATEGIE PER INDIVIDUARE DIFFERENZE DI GENERE DURANTE LO SVILUPPO FARMACEUTICO



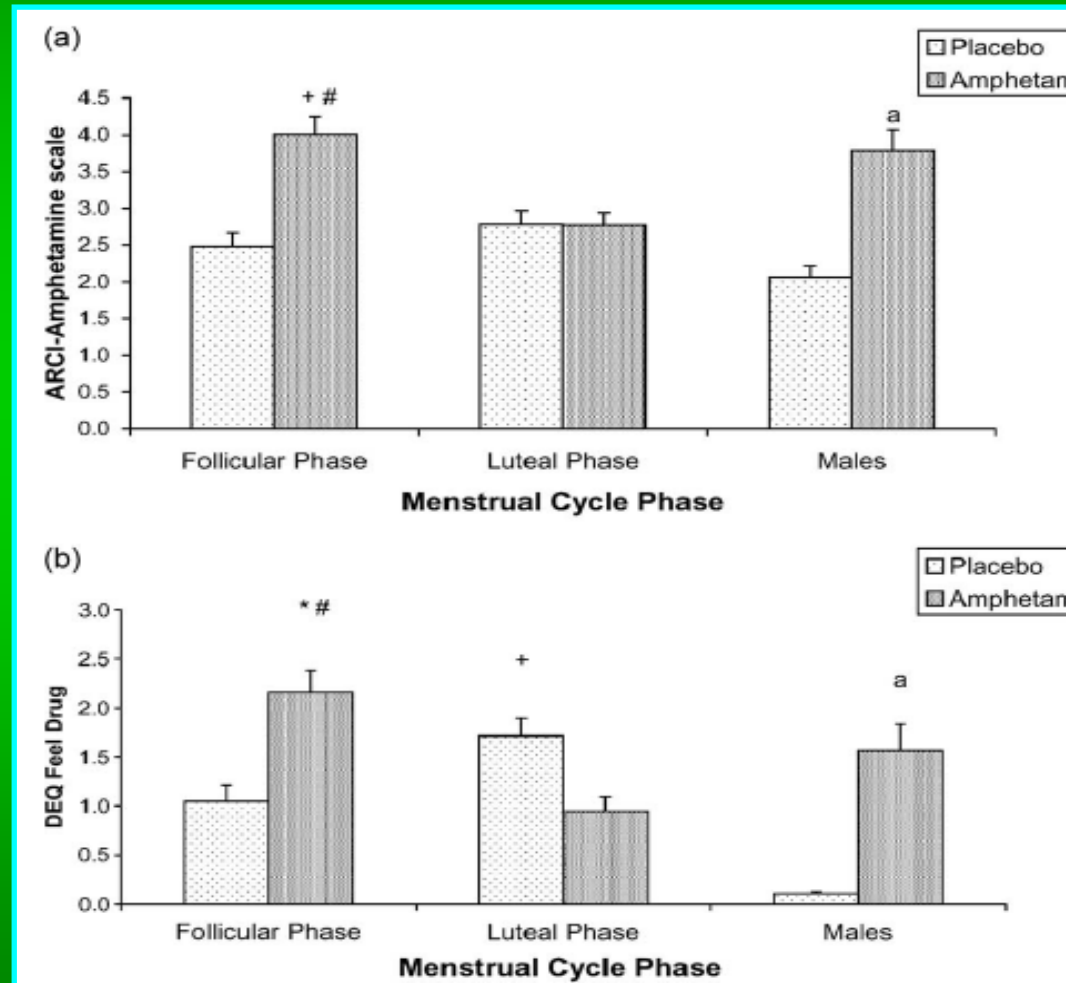
In futuro saranno necessari:

- studi scientifici contenenti informazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche nel sesso femminile;
- studi che individuano il ruolo dei vari enzimi, proteine ecc responsabili delle differenze di genere;
- studi preclinici su animali d'entrambi i sessi per valutare l'efficacia e la tossicità sessodipendente;
- studi clinici d'intervento disegnati in modo da evidenziare le differenze di genere attraverso analisi specifiche;
- estensione dei precedenti studi in età pediatrica vista la precocità dell'insorgenza delle differenze di genere.

Nell'attesa di tali risultati si possono adottare alcune misure per cercare di ottimizzare la terapia nel genere femminile come:

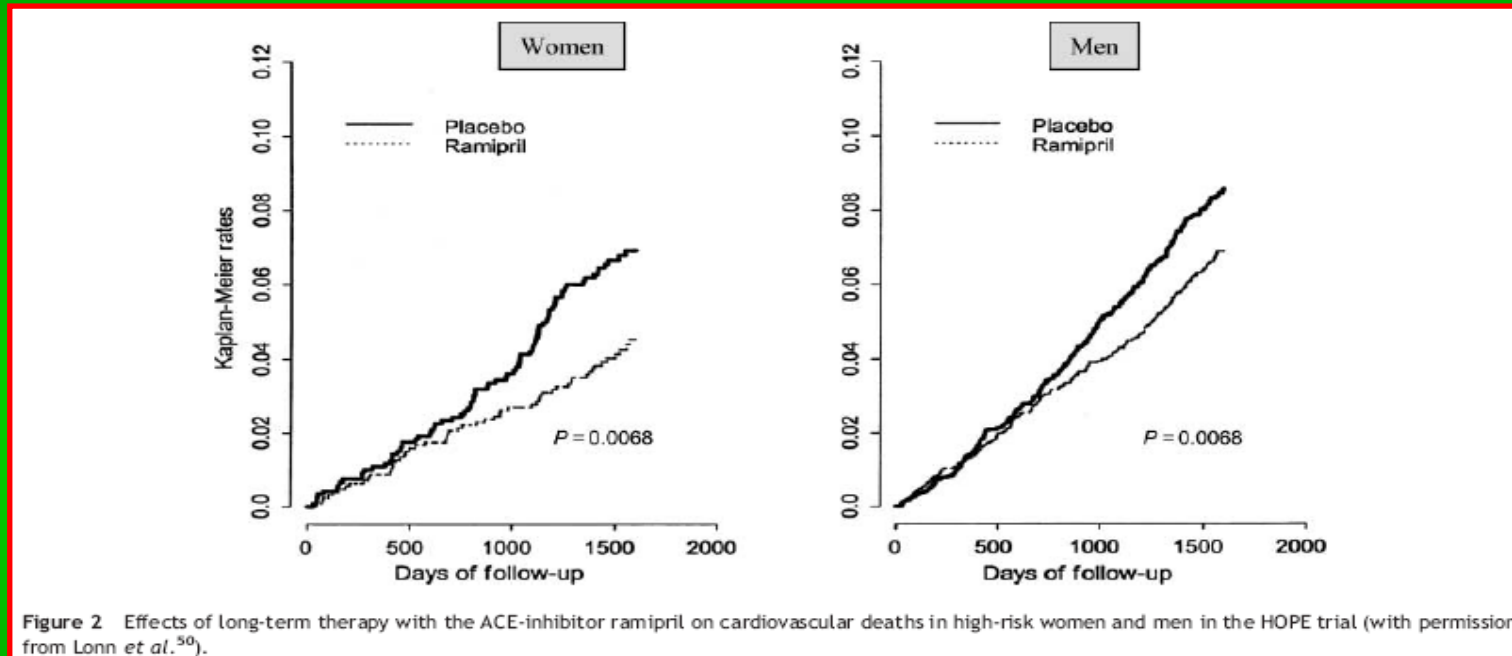
- normalizzare la dose in funzione del peso corporeo o della superficie corporea;
- limitare e/o evitare l'uso d'associazioni tra estrogeni – progestinici – farmaci – supplementi-nutrienti- rimedi botanici di cui sono state descritte interazioni che possono influenzare l'efficacia e/o la sicurezza del trattamento;
- fare informazione costante e continua presso gli operatori sanitari e presso le donne per sensibilizzare entrambi alle problematiche della farmacologia di genere perché conoscere un problema significa iniziare a risolverlo.

Le donne, nella fase luteinica del ciclo mestruale mostrano una ridotta risposta all'anfetamina rispetto agli uomini



Tara L. White et al., Pharmacology Biochemistry and Behavior, 2002

- Le donne mostrano livelli plasmatici di β -bloccanti più alti e quindi un maggiore effetto antiipertensivo rispetto agli uomini, con aumenti minori della frequenza cardiaca durante l'esercizio fisico
- Anche la terapia con ACE inibitori mostra una maggiore efficacia in termini di mortalità e morbilità nelle donne rispetto agli uomini



- I calcio-antagonisti sono più efficaci nelle donne nel ridurre la pressione arteriosa, ma non hanno effetti sulla diminuzione del rischio cardiovascolare complessivo
- La digitale mostra una maggiore tossicità nelle donne ma ciò sembra essere attribuibile ad un eccessivo dosaggio del farmaco

- Il trattamento con farmaci antiaritmici causa nelle donne, con maggiore frequenza rispetto agli uomini, l'insorgenza di torsioni di punta e di sindrome del QT lungo acquisita

- La cardioaspirina nelle donne mostra un'efficacia non chiara in fase di prevenzione primaria, a fronte di un chiaro effetto in fase di prevenzione secondaria

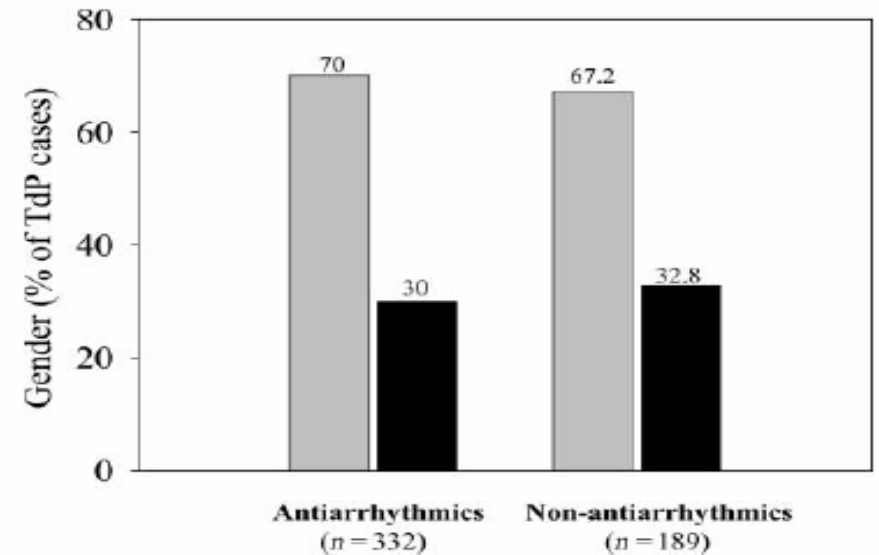


Figure 3 Relation between female (grey bars) and male (black bars) genders and *torsades de pointe* tachycardia for antiarrhythmic and non-antiarrhythmic drugs in a database search (modified with permission from Bednar *et al.*⁹³).

