



Dipendenze da farmaci nell'anziano in ottica di genere

Professore Giorgio Racagni
Professore Emerito di Farmacologia | Università degli Studi di Milano





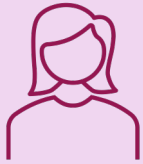
Profilo Clinico

differenze epidemiologiche e tipologia di sostanze prescritte



Tipologia di Farmaci Prescritti

Profilo Femminile



Maggiore prevalenza d'uso e rischio di dipendenza da:

Benzodiazepine: Prescritte estesamente per la gestione di insonnia e stati d'ansia cronici.

Antidepressivi: Ampio utilizzo in presenza di sindromi ansioso-depressive persistenti.

Profilo Maschile



Associazione più frequente con:

Oppioidi: Maggiore propensione all'uso prolungato per la terapia del dolore severo.

Comorbidità con Alcol: Elevato rischio di interazione pericolosa tra farmaci e abuso di sostanze alcoliche.

Differenze Biologiche e Farmacocinetica

Le donne anziane presentano alterazioni fisiologiche critiche:

Massa Grassa Maggiore:

Provoca il sequestro e l'accumulo di farmaci lipofili (es. benzodiazepine), allungandone l'emivita biologica.



Metabolismo ed Eliminazione:

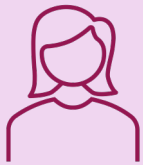
Il declino del metabolismo epatico e della clearance renale riduce la velocità di smaltimento del principio attivo.

Risultato Clinico:

Effetto terapeutico prolungato ("effetto accumulo") e rischio di tolleranza e dipendenza drasticamente superiore.

Fattori psicologici e psichiatrici

Vulnerabilità femminile



Alta prevalenza di depressione maggiore e disturbi d'ansia non compensati.

Frequente ricorso all'automedicazione (self-medication) per gestire lo stress emotivo o l'isolamento sociale.

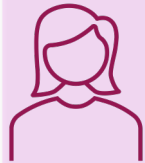
Barriere maschili



Marcata sottodiagnosi dei disturbi d'ansia e dell'umore per barriere culturali.

Forte stigma correlato alla malattia mentale, che ostacola attivamente la ricerca di un aiuto specialistico.

Decorso Clinico della Dipendenza



Donne: Presentano un tempo significativamente ridotto tra l'inizio dell'uso del farmaco e l'instaurarsi della dipendenza conclamata. La patologia tende alla cronicizzazione

SVILUPPO RAPIDO

Telescoping

Effetto Telescopico nelle Donne



Uomini: Evidenziano generalmente un esordio più tardivo della dipendenza, che si manifesta però fin da subito con pattern d'abuso più severi e complessi.



Meccanismi neurobiologici

dimorfismo sessuale nei sistemi recettoriali GABAergico e degli oppioidi



Sistema GABAergico

- **Il sistema GABAergico è generalmente conservato tra i sessi**, senza differenze globali nei principali marcatori, come **GAD65/67**, in molte regioni cerebrali.
- **Tuttavia, specifiche subunità recettoriali e particolari circuiti neuronali mostrano differenze dipendenti dal sesso**, suggerendo una **modulazione fine del sistema**, piuttosto che una divergenza globale della trasmissione GABAergica.

Modulazione delle Subunità GABA_A

- *Maschi*: Conservano una maggiore espressione corticale della subunità $\alpha 1$ (effetto prevalentemente sedativo).
- *Femmine*: La senescenza e il deficit estrogenico post-menopausale riducono l'espressione delle subunità $\alpha 2$, $\alpha 5$ e $\beta 3$, modificando l'eccitabilità neuronale basale.

Queste differenze possono influenzare:

- il tono inibitorio (cioè il livello complessivo di inibizione neurale);
- l'eccitabilità delle reti neuronali;
- la vulnerabilità ai disturbi psichiatrici.

Sistema GABAergico

Differenze Regionali:

Nell'ippocampo e nella corteccia entorinale, le differenze tra i sessi emergono come correlazioni dipendenti dall'età, ad esempio attraverso diverse traiettorie di espressione delle subunità del recettore GABA_A **nei maschi e nelle femmine.**

Nell'ipotalamo e nelle regioni limbiche, i livelli basali di GABA **differiscono tra i sessi** e variano nel corso del ciclo estrale.

Questi risultati evidenziano:

- una marcata specificità regionale;
- una modulazione da parte della biologia riproduttiva (in particolare dell'assetto ormonale e del ciclo estrale).

Sistema GABAergico

Fattori ormonali:

Le differenze tra i sessi sono presenti anche *prima* dell'influenza degli ormoni sessuali. Nei neuroni embrionali, le differenze nella funzione dei recettori GABA_A *persistono* indipendentemente dagli ormoni gonadici.

Questo suggerisce:

- l'esistenza di meccanismi guidati dal patrimonio genetico e dai cromosomi sessuali;
- un'origine precoce, durante lo sviluppo embrionale, del dimorfismo del sistema GABAergico.

Differenze nell'espressione dei geni correlati al sistema GABAergico (GAD1/GAD2):

Si osserva una tendenza a una maggiore espressione dei marcatori GABAergici (ad esempio GAD1 e GAD2) nelle regioni limbiche e ipotalamiche dei **maschi**.

- Questo indica:
differenze tra i sessi nell'identità e nella distribuzione dei neuroni GABAergici.

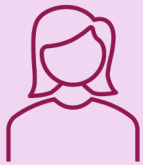
Sistema degli oppioidi

Dimorfismo nella Risposta Antinocicettiva

- **Recettore μ (MOR):** Le **femmine** presentano una minore analgesia mediata da MOR e una ridotta attivazione della via discendente nel grigio periacqueduttale (PAG)
- **Recettore κ (KOR):** Le **femmine** mostrano una spiccata sensibilità agli agonisti κ , correlati a risposte di stress cronico, ansia e disforia.
- **Recettore δ (DOR):** Regola in modo sesso-specifico la resilienza emotiva e il tono dell'umore (ruolo meno chiaro).

Risposta agli oppioidi: evidenze cliniche

Risposta clinica femminile



Risposta analgesica altamente variabile, fortemente influenzata dagli assetti ormonali.

Maggiore vulnerabilità allo sviluppo di effetti collaterali severi.

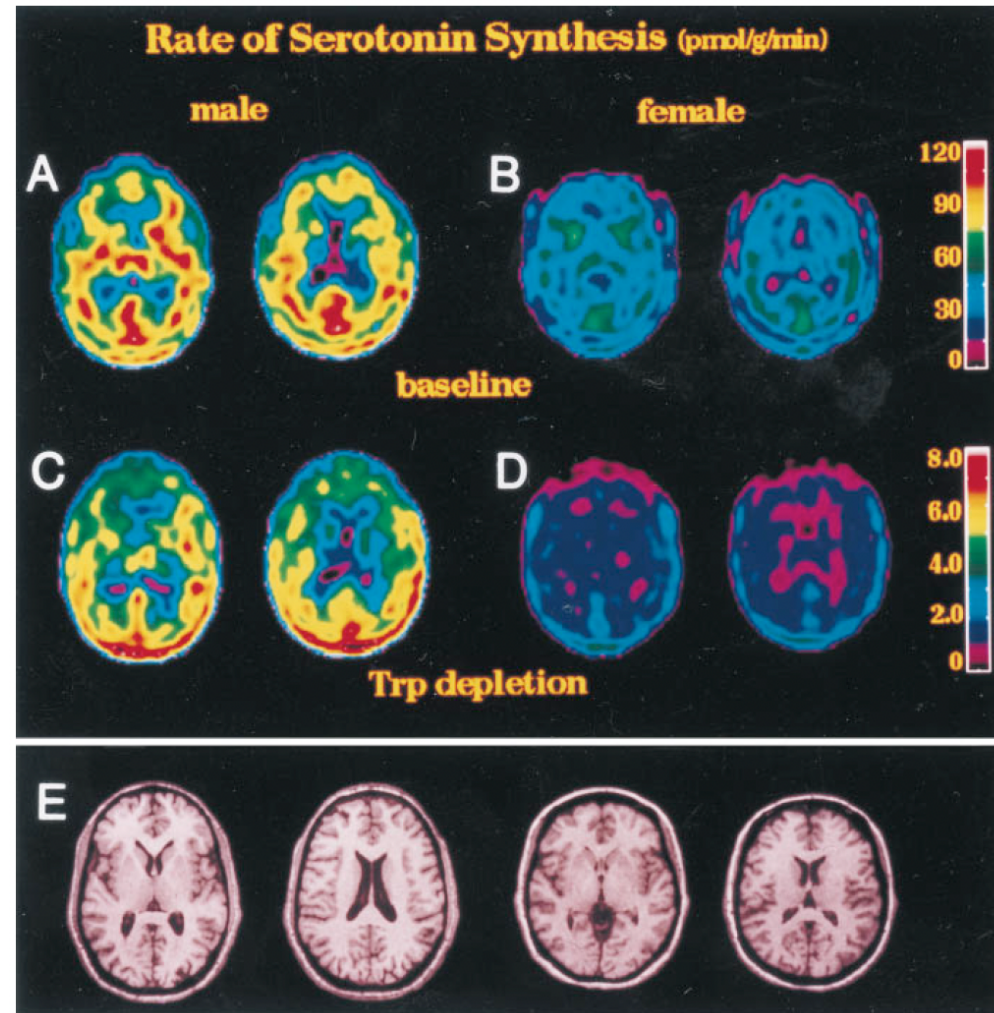
Risposta clinica maschile



Maggiore propensione all'autosomministrazione di dosi elevate.

Rischio significativamente superiore di abuso primario e dipendenza fisica.

Sistema serotonergico



Il tasso medio di sintesi di serotonina nei **maschi** sani è risultato del 52% più elevato rispetto alle **femmine** sane; questa marcata differenza potrebbe rappresentare un fattore rilevante nella minore incidenza della depressione maggiore unipolare osservata nei maschi.

Conclusioni

La dipendenza da farmaci nell'anziano è fortemente influenzata dal genere: nelle donne prevale una dipendenza iatrogena legata a prescrizioni croniche, mentre negli uomini è più frequente l'uso improprio associato a comorbidità (es. alcol).

Strategie per una Gestione Farmacologica Sicura

1. **Terapia Personalizzata di Genere:** Sviluppo di linee guida posologiche geriatriche che tengano conto del sesso del paziente per evitare il sottodosaggio analgesico o il sovradosaggio ipnotico.
2. **Stewardship Prescrittiva:** Monitoraggio attivo delle terapie croniche con benzodiazepine e antidepressivi nelle donne anziane per intercettare precocemente i segni di dipendenza.
3. **De-prescrizione Guidata (Deprescribing):** Attuazione di protocolli di scalaggio lento e progressivo, supportati da interventi non farmacologici (es. Terapia Cognitivo-Comportamentale per l'Insonnia - CBT-I).