

Etnopsicofarmacologia. Aspetti biologici e culturali della risposta al trattamento medico in psichiatria

Ethnopsychopharmacology. Biological and cultural aspects of response to medical treatment in psychiatry

V. Manna, M.T. Daniele, M. Pinto

Dipartimento di Salute Mentale, ASL Roma H, Albano Laziale

Summary

Objectives

In this paper we review the psychiatric literature focusing the effects of ethnicity on the effectiveness and tolerability of psychopharmacological compounds. Recently, our society has become more ethnically and culturally diverse. During the last few decades, much attention has been given to cross-cultural psychiatry. Similarly, given the current high rates of immigration, much attention focused on the clinical needs of ethnic minority populations. Additionally, globalisation has oriented research toward the psychiatric needs of multi-ethnic groups. The rapid movement of populations around the world means that many psychiatrists are increasingly faced with providing treatment for individuals who come from cultures about which they know little. The characteristics of mental illness itself may prove challenging in such circumstances, as it can be influenced by cultural differences in, for example, the degree of somatisation of symptoms. Research has shown ethnic differences in clinical presentation, treatment, clinical response, and outcome of mental illnesses.

Methods

PubMed and PsycInfo (1970-2009) databases were searched for english language articles using the keywords: ethnicity, psychotropic drugs, pharmacokinetics, pharmacodynamics, pharmacogenetics, transcultural psychiatry. We reviewed papers that addressed the following aspects of ethno-psychopharmacology: 1. ethnic differences in clinical response to psychopharmacologic treatment of mental disorders; 2. research to determine accurate pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles across different ethnic groups; 3. biological and cultural factors influencing individual response to drugs. Ethnicity is reported to be an important, but often ignored factor in psychopharmacology. The association between ethnicity and pharmacology has been reported in the medical literature for several decades. However, the relationship between ethnicity and psychopharmacology has become widely recognised only in the last

few years. Biological factors influencing individual response to drugs are being extensively studied in psychiatry. Most of the psychiatric medications have been developed in the occidental countries. The safety trials for almost all the psychopharmacologic compounds have been conducted in the populations living in these parts of the world. Although these drugs are used all over the world there is a limited research to determine accurate pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles across different ethnic groups.

Results

Ethnic differences in pharmacodynamics are clearly demonstrated. In fact, Caucasians are more sensitive to a variety of drugs than Asians or African-Caribbeans. A number of ethnically-specific variations were found in the genetic and non-genetic mechanisms affecting pharmacokinetics and dynamics of psychotropic drugs, which might underlie the differences in drug use and response across ethnicities. There are several factors that must be taken into consideration in making decisions about medication that depend on patient's ethnicity. A recently recognised key factor in the study of pharmacokinetics is pharmacogenetics. An ethnic group-related pharmacogenetic variation may lead to significant genetically-determined modifications of metabolising enzymes (Tab. III). This, in turn, leads to differing therapeutic levels and half-lives and, therefore, variable therapeutic and adverse effect profiles. In particular, some studies reported dramatic cross-ethnic and cross-national variations in dosing practices and side-effect profiles in response to practically all classes of psychotropics.

Conclusions

Anthropologists have described "ethnocentrism", a general tendency of people from one culture to unconsciously perceive and value other cultures in terms of their own values, but phenomenologically considered as absolute and universally applicable. In addition to ethno-biological determinants of drug response, there are significant cultural factors, like the concurrent use of pluralistic health systems, alternative therapies and folk

Corrispondenza

Vincenzo Manna, Dipartimento di Salute Mentale, ASL Roma H, via Gallerie di Sotto 6, Albano Laziale (Roma), Italia • Tel. 06 93273367 • Fax 06 93263387 • E-mail: v.manna@aslromah.it

remedies which might support, hinder or complicate pharmacotherapy and treatment adherence. There are few studies addressing social and cultural differences in attitudes toward psychotropic medications. In this brief review article we highlight some key factors which clinicians need to be aware of. The effectiveness of pharmacological treatment for psychiatric problems could be

influenced significantly by the ethnic and cultural background of the patient (Tables IV-V).

Key words

Psychotropic drugs • Pharmacokinetics • Pharmacodynamics • Pharmacogenetics • Transcultural psychiatry

Riassunto

Obiettivi

In questo lavoro viene passata in rassegna la letteratura psichiatrica circa gli effetti dell'etnicità sull'efficacia e la tollerabilità dei composti psicofarmacologici. Di recente, la nostra società è diventata sempre più variegata sul piano etnico e culturale. Nel corso degli ultimi decenni, molta attenzione è stata riservata al settore della psichiatria transculturale. Allo stesso modo, dati gli attuali elevati tassi d'immigrazione, maggiore attenzione è stata riservata alle esigenze cliniche delle popolazioni appartenenti a minoranze etniche. Inoltre, la globalizzazione ha orientato la ricerca verso le esigenze psichiatriche dei gruppi multietnici. Il rapido movimento delle popolazioni in tutto il mondo implica la possibilità che, sempre più spesso, molti psichiatri siano chiamati a fornire un trattamento a persone che provengono da culture, di cui essi sanno poco. Le caratteristiche della malattia mentale stessa possono rivelarsi di difficile interpretazione, in tali circostanze, essendo la sua espressione influenzata da differenze culturali, come, ad esempio, il grado di somatizzazione dei sintomi. La ricerca ha dimostrato differenze etniche nella presentazione, nel trattamento, nella risposta clinica e nell'esito delle malattie mentali.

Metodi

Sui databases PubMed and PsycInfo (1970-2009) sono stati cercati gli articoli in lingua inglese usando le parole chiave: etnicità, farmaci psicotropi, farmacocinetica, farmacodinamica, farmacogenetica, psichiatria transculturale. Abbiamo passato in rassegna i lavori che affrontavano i seguenti aspetti dell'etno-psicofarmacologia: 1. differenze etniche nella risposta clinica al trattamento psicofarmacologico dei disturbi mentali; 2. ricerche volte a determinare accurati profili di farmacodinamica e di farmacocinetica tra differenti gruppi etnici; 3. fattori biologici e culturali influenti sulla risposta individuale ai farmaci. L'etnicità è considerata una componente importante, ma spesso ignorata in psicofarmacologia. L'associazione tra etnicità e farmacologia è stata sottolineata, nella letteratura medica, già da diversi decenni. Tuttavia, il rapporto tra etnicità e psicofarmacologia è stato ampiamente riconosciuto solo in questi ultimi anni. Fattori biologici che influenzano la risposta individuale ai farmaci sono stati ampiamente studiati in psichiatria. La maggior parte dei farmaci psichiatrici sono stati sviluppati nei paesi occidentali. Le prove di sicurezza per quasi tutti i composti psicofarmacologici sono stati condotti su popolazioni, che vivono solo in queste parti del

mondo. Anche se questi farmaci sono utilizzati in tutto il mondo, vi è stata una limitata ricerca volta a stabilire precisi profili di farmacocinetica e di farmacodinamica, tra i diversi gruppi etnici.

Risultati

Differenze etniche in farmacodinamica sono state chiaramente dimostrate. È un dato di fatto che i caucasici presentino una maggiore sensibilità a numerosi psicofarmaci rispetto agli asiatici e agli afro-caraibici. Numerose variazioni, genetiche e non genetiche, etnicamente specifiche, interessano i meccanismi della farmacocinetica e della farmacodinamica degli psicofarmaci e possono essere alla base delle differenze, nell'utilizzo degli psicofarmaci e nella risposta ad essi, tra le diverse etnie. Un fattore di recente riconosciuto chiave nello studio della farmacocinetica è rappresentato dalla farmacogenetica. Una variazione farmacogenetica, legata al gruppo etnico, può portare a significative variazioni nell'attività degli enzimi che metabolizzano i farmaci (Tab. III). Ciò, a sua volta, porta ad una diversa biodisponibilità dei farmaci, a diverse emivite e, quindi, a profili variabili negli effetti terapeutici ed in quelli indesiderati. In particolare, alcuni studi riportano drammatiche variazioni trans-etniche e trans-nazionali nei dosaggi e negli effetti collaterali, in risposta a quasi tutte le classi di farmaci psicotropi.

Conclusioni

Gli antropologi hanno descritto come "etnocentrismo", una generale tendenza delle persone di una cultura, a percepire e valutare le altre culture in termini inconsciamente basati sulla propria cultura d'origine, considerata fenomenologicamente come assoluta e universalmente applicabile. In aggiunta ai fattori etno-biologici di risposta ai farmaci, ci sono significativi fattori culturali, come l'uso concomitante di sistemi terapeutici diversi, di terapie alternative e di rimedi popolari, che potrebbero sostenere, ostacolare o complicare la farmacoterapia e l'aderenza al trattamento farmacologico. Pochi studi hanno affrontato le differenze sociali e culturali negli atteggiamenti verso i farmaci psicotropi. In questo breve articolo, di revisione della letteratura scientifica più recente, sono stati evidenziati alcuni fattori chiave, di cui i clinici dovrebbero essere consapevoli. L'efficacia del trattamento psicofarmacologico in psichiatria può essere influenzato, infatti, in modo significativo, dalla etnicità e dalla cultura del paziente (Tabb. IV-V).

Parole chiave

Farmaci psicotropi • Farmacocinetica • Farmacodinamica • Farmacogenetica • Psichiatria transculturale

Introduzione

I fenomeni migratori sono sempre stati presenti nella storia dell'umanità. Un intenso e duraturo flusso migratorio negli ultimi decenni, dopo aver interessato soprattutto gli Stati Uniti d'America, si è intensificato verso tutti i paesi del mondo a più alto reddito. La globalizzazione ha notevolmente contribuito al fenomeno migratorio ma ha anche indotto maggiore attenzione verso i migranti, che si declinano, nelle società occidentali, in numerosi e diversi gruppi etnici e razziali. Le società moderne sono diventate sempre più complesse. Il mondo intero evolve in un villaggio globale. Il rapido movimento della popolazione intorno al mondo, solitamente volontario, ma a volte indotto da altre e gravi motivazioni ed esigenze, porta sempre più psichiatri a dover stabilire un trattamento per persone che provengono da culture, delle quali essi hanno scarse conoscenze. La necessità di integrare le diverse culture nella pratica medica e psichiatrica diventa sempre più importante e critica. In tutto il mondo, per l'aumentata facilità dei viaggi, per l'intensa migrazione, ma anche per i progressi delle tecnologie dell'informazione, si è rafforzata l'interazione tra e persone provenienti da sistemi culturali e sociali diversi. Di conseguenza, gli operatori della salute ed in particolare i professionisti della salute mentale sono sempre più chiamati a trattare pazienti provenienti da contesti culturali molto diversi da quelli in cui essi vivono e si sono formati professionalmente¹. La definizione clinica delle caratteristiche della malattia può risultare impegnativa, in tali circostanze, e può essere influenzata dalle differenze culturali, ad esempio, riguardo al grado di espressione somatica dei sintomi. Si sa da tempo che fattori socioculturali, genetici e ambientali svolgono un ruolo rilevante, in molti aspetti della vita di un individuo, da come si esprimono le emozioni, al tipo d'alimenti che si assume. Più di recente, un crescente corpo di ricerca ha iniziato ad evidenziare le differenze nel modo in cui i gruppi etnici e razziali rispondono ai farmaci utilizzati in psichiatria. Numerosi studiosi nordamericani hanno osservato variazioni drammatiche, interetniche e transnazionali, nelle dosi efficaci e nei profili di sicurezza, praticamente in risposta a tutte le classi di farmaci psicotropi. Anche se i risultati variano nei diversi studi, una serie di osservazioni cliniche indicano che molti asiatici, africani e, in misura minore, ispanici, possono rispondere a dosi più basse di molti farmaci

psichiatrici, e possono presentare maggiori effetti collaterali, anche a dosi relativamente basse. I meccanismi che spiegano queste differenze sono discussi di seguito in breve².

In questo lavoro viene passata in rassegna la letteratura psichiatrica circa gli effetti dell'etnicità sull'efficacia e la tollerabilità dei composti psicofarmacologici.

Sui database PubMed e PsycInfo (1970-2009) sono stati cercati gli articoli in lingua inglese usando le parole chiave: etnicità, farmaci psicotropi, farmacocinetica, farmacodinamica, farmacogenetica, psichiatria transculturale. Abbiamo passato in rassegna i lavori che affrontavano i seguenti aspetti della etno-psicofarmacologia: 1. differenze etniche nella risposta clinica al trattamento psicofarmacologico dei disturbi mentali; 2. ricerche volte a determinare aspetti di farmacogenomica ed accurati profili di farmacodinamica e di farmacocinetica tra differenti gruppi etnici; 3. fattori biologici e culturali influenti sulla risposta individuale ai farmaci.

Fattori etnici e culturali in psicofarmacologia

La maggior parte dei farmaci psichiatrici, tranne poche eccezioni, è stata sviluppata in Occidente, in particolare negli Stati Uniti, nel Regno Unito e in Europa. La loro sicurezza è stata studiata, perciò, solo nelle popolazioni, che vivono in queste parti del mondo. Nonostante il fatto che questi farmaci sono utilizzati in tutto il mondo, vi è un numero limitato di ricerche, volte a stabilire i precisi profili di farmacocinetica e farmacodinamica, tra i vari gruppi etnici. I clinici di solito adottano un atteggiamento "universalistico" nella gestione delle malattie psichiatriche, evidenziando, in tutte le popolazioni del mondo, le strette affinità e le similitudini tra le diverse condizioni cliniche e la loro simile risposta allo specifico trattamento psicofarmacologico. Ciò sembra trascurare, però, le informazioni emergenti, da parte della letteratura scientifica internazionale, che auspica un approccio più "relativistico" alla psicofarmacoterapia, che tende verso la personalizzazione degli interventi³.

Gli antropologi hanno descritto "l'assolutismo fenomenologico" come una tendenza generale delle persone di una cultura a percepire e valutare le altre culture in termini, inconsciamente, basati su se stessi, ma fenomenologicamente vissuti, come un assoluto, universalmente applicabile, secondo

una visione etnocentrica. Oltre ai determinanti etno-biologici della risposta ai farmaci, vi sono importanti fattori culturali interferenti, come l'uso concomitante di una pluralità di interventi sanitari, tra cui, per esempio, le terapie alternative ed i rimedi popolari, che potrebbero sostenere, ostacolare o complicare l'approccio psicofarmacologico e l'aderenza al trattamento.

L'effetto terapeutico delle sostanze farmacologicamente attive è determinato dai processi di farmacocinetica e farmacodinamica. Un fattore chiave riconosciuto di recente nell'ambito degli studi di farmacocinetica è svolto dalla farmacogenetica. I determinanti etno-biologici della risposta agli psicofarmaci includono non solo gli aspetti farmacogenetici, espressi in peculiarità farmacocinetiche o farmacodinamiche, ma anche considerazioni più ampie sull'applicazione di questi dati nella gestione psico-farmaco-terapeutica delle diverse patologie psichiatriche. Differenze nella farmacodinamica sono state chiaramente dimostrate tra i diversi ceppi etnici. I caucasici presentano, per esempio, una maggiore sensibilità, verso diversi farmaci, rispetto agli asiatici ed agli afro-caraibici. Una variazione farmacogenetica, in un determinato gruppo etnico, può portare a notevoli e specifiche variazioni, geneticamente determinate, del metabolismo enzimatico, con effetti farmacocinetici rilevanti sul piano clinico. Ciò, a sua volta, può portare ad una diversa emivita dello psicofarmaco assunto, a livelli biologici diversi, con profili variabili sul piano non solo dell'efficacia terapeutica, ma anche su quello della sicurezza ⁴.

Etnicità

Le questioni di carattere generale, come le definizioni d'etnia e le classificazioni dei gruppi etnici

provocano usualmente notevoli discussioni e dibattiti. Il concetto d'etnia è una costruzione sociale e culturale convenzionale, di solito investita di una stabilità, di una continuità e di un'importanza biologica, non giustificata (Tab. I).

L'etnia è stata definita variamente come appartenenza ad una specifica razza (ad es. per il colore della pelle), come appartenenza ad una nazionalità (ad es. italiano) oppure adottando una serie di criteri demografici diversi. La definizione d'etnicità può essere basata a livello sociale, ad un livello di identità individuale o, come è usuale nella pratica clinica e di ricerca medica, ad un livello che riconosce una combinazione di fattori sociali, culturali e fenotipici, piuttosto che sulla base di differenze genotipiche. È l'associazione delle somiglianze fenotipiche con le variazioni farmacogenetiche nel metabolismo dei farmaci, che rendono le variazioni d'etno-farmacogenetica d'importanza clinica. L'associarsi di somiglianze fenotipiche con specifiche credenze culturali sulla salute, sottolinea l'importanza di un approccio bio-psico-sociale. A livello d'identità, le persone vedono se stesse come appartenenti ad un gruppo con comuni origini geografiche, condizioni migratorie, razza, lingua, religione o fede, che trascendono i legami di parentela ed i confini della comunità prossima. L'etnia è anche strettamente legata alla condivisione di tradizioni, valori, simboli, musica popolare e ricordi collettivi, regole di comportamento sociale, prodotti alimentari e modelli di vita e di lavoro. Tutto aiuta a definire i confini dell'identità etnica. Una tale variabilità, nella definizione d'etnia, riflette la dinamica sottesa all'interazione tra fattori biologici e socio-culturali. È quest'interazione bio-psico-sociale che costituisce il contesto in cui il rapporto medico-paziente si colloca e nel quale lo psicofarmaco viene prescritto ed assunto.

TABELLA I.

Definizioni d'etnia, razza e cultura. *Definitions of ethnicity, race, and culture.*

Etnia – Autoriconoscimento e riconoscimento sociale d'appartenenza ad un gruppo comune, che condivide provenienza geografica, razza, lingua e religione, che trascende parentela e vicinato. Le categorie etniche mantengono una forte componente razziale. Queste categorie sono riconosciute dagli individui e condivise socialmente. Un gruppo etnico è un gruppo sociale, caratterizzato da elementi distintivi per tradizione, storia comune e persistenza nel gruppo di generazione in generazione

Razza – Largamente percepita sulla base dell'aspetto e degli attributi biologici e genetici. Le differenze razziali sono perpetuate nella società perché hanno significato culturale e sociale

Cultura – Sistema condiviso di concetti o rappresentazioni mentali stabiliti dalla convenzione e riprodotto con sistemi tradizionali di trasmissione. La gente vive secondo una cultura piuttosto che in una cultura

Il ruolo dell'etnicità in psicofarmacologia

Osservazioni cliniche sull'interazione tra etnia e psicofarmacologia sono state riportate in letteratura medica da diversi decenni. Tuttavia, il rapporto tra etnicità e psicofarmacologia è diventato ampiamente riconosciuto solo negli ultimi due o tre decenni. La migrazione su larga scala, che ha avuto inizio dopo la Seconda Guerra Mondiale, in primo luogo verso gli Stati Uniti d'America e, più recentemente, verso altri paesi ad alto reddito, ha notevolmente contribuito ad aumentare l'attenzione verso questi aspetti clinico-antropologici.

L'efficacia del trattamento farmacologico dei problemi psichiatrici può essere influenzata dall'etnia del paziente. Diversi fattori devono essere presi in considerazione nel prendere decisioni circa l'uso dei farmaci più opportuni, ma anche sulle loro dosi e sul monitoraggio degli effetti indesiderati e collaterali, in rapporto all'etnia del paziente. L'attenzione del clinico, in questo periodo storico, è attirata soprattutto da considerazioni genetiche. Abbiamo conosciuto per decenni che alcuni enzimi coinvolti nel metabolismo dei farmaci variano nella loro efficienza, sistematicamente su base etnica. Ogni studente di medicina sa che un'elevata percentuale di persone provenienti dall'Estremo Oriente non può metabolizzare l'alcol in modo efficiente e che ha spiacevoli effetti collaterali dopo l'assunzione di basse quantità d'alcol. In queste popolazioni l'alcol può indurre una reazione, il "flushing" (intenso rossore, vampata facciale, nausea, vertigini e tachicardia) che, però, sembra avere effetti protettivi sul rischio d'alcolismo. Negli ultimi anni abbiamo scoperto non solo la base genetica delle differenze enzimatiche, riguardo al metabolismo dell'alcol, ma anche i sistemi enzimatici critici, che giocano un ruolo nel metabolismo dei farmaci lipofili, eli-

minabili dal corpo per escrezione. Queste molecole lipofile, farmacologicamente attive, sono di solito biotrasformate in composti più idrofili, che sono così facilmente rimossi dall'emuntorio renale.

Il rapporto tra etnicità e psicofarmacologia si basa su tre fattori principali: 1. farmacogenetica; 2. farmacocinetica; 3. farmacodinamica⁵.

La farmacogenetica studia i fattori genetici e quelli ambientali che influenzano l'espressione genica e, quindi, le funzioni enzimatiche dell'organismo. Alcuni di questi enzimi agiscono sulle sostanze attive psico-farmacologicamente. Alcune soggetti sono scarsi o lenti metabolizzatori; altri sono forti o rapidi metabolizzatori di alcuni o di molti psicofarmaci.

La farmacocinetica studia il destino e la distribuzione degli agenti psicofarmacologici nell'organismo. Essa s'interessa, in particolare, di quattro processi fondamentali: l'assorbimento, la distribuzione, la biotrasformazione e l'escrezione del farmaco.

La farmacodinamica riguarda l'interazione tra agenti psicofarmacologici, recettori ed altri target intracellulari. Le sostanze che si legano a tali recettori possono essere esogene o endogene (Tab. II).

Oltre a questi tre fattori biologici, dobbiamo anche prendere in considerazione fattori non biologici, che possono influenzare il rapporto tra etnicità e psicofarmacologia⁶. Questi fattori sono tutti collegati alla cultura e comprendono: la dieta, l'effetto placebo, i modelli di prescrizione, lo stress, i fattori di conformità, il consumo d'erbe, gli effetti climatici, ecc.

Farmacogenetica e risposte allo psicofarmaco

Farmacocinetica

La capacità di una persona di rispondere ad un particolare farmaco è determinata principalmente dalla sua genetica. Variazioni genetiche influenza-

TABELLA II.

Farmacocinetica e farmacodinamica – definizioni. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics – definitions.*

Farmacocinetica – Studia la distribuzione e il destino di un farmaco in un organismo vivente. Essa è determinata da quattro distinti processi: l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione. I processi metabolici mostrano sostanziali differenze interetniche, ma anche interindividuali. Altezza, peso, differenze d'acidità gastrica e di percentuale di grasso corporeo possono dipendere da razza, cultura ed abitudini alimentari, ma possono certamente influenzare la farmacocinetica degli psicofarmaci

Farmacodinamica – Studia gli effetti dello psicofarmaco sulla persona. Essa s'interessa agli effetti intracellulari, neurotrasmettoriali, sinaptici, neurofisiologici, comportamentali, psicologici e sociali delle sostanze psicotrope e ai loro meccanismi d'azione

no il modo in cui l'organismo gestisce il farmaco attraverso l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione.

Va sottolineata la rilevanza del ruolo svolto, in ambito farmacocinetico, dal sistema enzimatico del citocromo P450⁷. Molti farmaci che usiamo nella pratica psichiatrica vengono metabolizzati dal sistema del citocromo P450 (CYP). Il sistema CYP consiste in una serie di diversi enzimi la cui classificazione rispetta la seguente nomenclatura: CYP (numero) (lettera) (numero) * (numero). Il primo numero si riferisce ad un gruppo di composti che hanno un'elevata (> 40%) sequenza di proteine omologhe. Vi è poi una lettera che si riferisce a sottofamiglie che hanno omologia superiore al 55%. Il secondo numero si riferisce ai membri delle sottofamiglie che sono codificati da un determinato gene. Infine, vi è un numero che segue l'asterisco (*), che rappresenta specifici alleli del gene. Il sistema del citocromo P450 si differenzia nel suo profilo genetico per gruppo etnico e, di conseguenza, si differenzia l'efficienza dei suoi componenti enzimatici, in termini di metabolismo dei farmaci. Il sistema P450 è coinvolto nel metabolismo di molti farmaci lipofili. In psicofarmacologia, sono stati più intensamente studiati gli inibitori selettivi del reuptake di serotonina (SSRI), che sono sia substrati sia inibitori di questi enzimi. Ad esempio, la paroxetina e la fluoxetina sono potenti inibitori del CYP2D6 e, quindi, hanno la possibilità di aumentare le concentrazioni plasmatiche d'alcuni farmaci antipsicotici, metabolizzati da questo stesso enzima. Il sistema del citocromo P450 (CYP) è un gruppo d'enzimi di grande interesse per gli psichiatri, perché metabolizza un gran numero di farmaci psicotropi. Questi enzimi mostrano notevoli variazioni genetiche. La loro attività può essere indotta o inibita da specifici substrati. Questo notevole polimorfismo genetico degli enzimi CYP induce nei singoli individui una vasta gamma d'attività enzimatiche, permettendo di distinguere intensi metabolizzatori (*extensive metabolizers*, EMs), scarsi metabolizzatori (*poor metabolizers*, PMs) o lenti metabolizzatori (*slow metabolizers*, SMs). Le proporzioni di EMs, SMs e PMs variano tra i diversi gruppi etnici. Ad esempio, in relazione all'enzima CYP2D6, tra gli asiatici dall'1 al 6% sono PMs, tra i caucasici dal 5 al 10% sono PMs. D'altro canto, con l'enzima CYP2C19, il 15-25% degli asiatici sono PMs, mentre il 2-10% di razza caucasica hanno poca o nessuna attività. Questi

enzimi sono sotto controllo genetico, ma alcuni isoenzimi possono essere indotti da substrati specifici, quali fenobarbital, etanolo e steroidi. Possono anche essere inibiti da alcuni farmaci che sono potenti inibitori competitivi di alcuni di questi enzimi, come ad esempio ketoconazolo e cimetidina⁶. In aggiunta ai classici esempi di risposta specifica su base etnica, è stato scoperto e confermato il controllo genetico su un gran numero d'enzimi coinvolti nel metabolismo dei farmaci. Per esempio, il sistema enzimatico del citocromo P450 è stato collegato con l'ossidazione di diversi agenti chemioterapici. Più di 20 diversi isoenzimi P450 sono stati isolati e ciascuno è codificato da un gene specifico. Entrambi i fenotipi e i genotipi di questo sistema enzimatico mostrano chiaramente variazioni, interindividuali ed interetniche, verosimilmente legate all'adeguamento differente alle diverse esposizioni ambientali.

La Tabella III mostra i sottosistemi CYP coinvolti nel metabolismo degli psicofarmaci.

I polimorfismi del CYP2D6 possono notevolmente aumentare il tasso d'eliminazione di un farmaco o ridurlo il metabolismo. Le proporzioni delle popolazioni, che rientrano in una o l'altra di queste categorie, variano notevolmente con l'origine etnica. L'ambiente, in particolare l'alimentazione, modifica l'espressione genica nell'uomo e ciò vale anche per l'espressione genica nel sistema nervoso umano. Lin et al. riportano che variazioni etniche, in questi enzimi, si verificano in circa l'1% delle persone dell'est asiatico e in circa l'8,1% degli afro-americani⁸.

Altri enzimi mostrano un simile campo di variazione. I beta-bloccanti, per esempio, hanno dimostrato di essere relativamente inefficaci nel trattamento dell'ipertensione arteriosa, in pazienti afro-americani, ma sono più efficaci negli asiatici, con i caucasici in posizione intermedia⁹.

Allo stesso modo, la clozapina ha indotto uno stato d'agranulocitosi più frequentemente negli ebrei ashkenazi, specialmente in quelli con uno specifico gruppo di markers HLA¹⁰.

Bisogna sempre tenere presente che altri farmaci, quali gli analgesici, ed altri trattamenti fisici possono essere utilizzati dai singoli pazienti e da chi ne ha cura, anche senza indicazioni o necessità. Le persone provenienti da gruppi etnici minoritari, spesso, utilizzano approcci multipli nella ricerca d'aiuto. È probabile, pertanto, che altri farmaci, prescritti o non-prescritti, insieme con altri fattori

TABELLA III.

Effetti dei quattro principali sottosistemi CYP sugli psicofarmaci. *Effects of the four principal cytochrome systems on psychotropic drugs.*

Sottosistema dei citocromi	Principali psicofarmaci interessati
P450 2D6	Antipsicotici (tipici ed atipici) Antidepressivi tricyclici SSRI Farmaci vari tra cui: amfetamine, propranololo e venlafaxina
P450 2C19	Benzodiazepine Clomipramina ed imipramina Citalopram Propranololo
P450 3A4	Alcuni antidepressivi come sertralina, venlafaxina, nefazodone Sedativi ipnotici come clonazepam, diazepam, midazolam, triazolam e zolpidem Alcuni farmaci come: carbamazepina e codeina
P450 1A2	L'antipsicotico clozapina Alcuni antidepressivi tricyclici come amitriptilina, imipramina e maprolitina Alcune sostanze come caffeina e propranololo

ambientali, possano influenzare la farmacocinetica degli psicofarmaci prescritti. Queste variazioni possono essere dovute a fattori genetici, farmacocinetici, alimentari o ambientali, nonché a variazioni nelle abitudini di assunzione dei farmaci stessi ¹¹.

Studi clinici sulle differenze, nell'efficacia e nella sicurezza dei trattamenti, tra le diverse popolazioni sono solo ai primi passi. È, quindi, ancora lontana la completa comprensione delle variazioni interetniche, circa l'uso degli agenti psicofarmacologici. Abbiamo bisogno di conoscere il genotipo dei nostri pazienti prima di prescrivere loro farmaci, come gli SSRI, che interagiscono con questo sistema enzimatico?

Dobbiamo provvedere all'acquisto di sistemi di analisi clinica, come il Roche Amplichip CYP450, ora approvato per l'uso negli Stati Uniti?

Un editoriale del *British Medical Journal* del 17 aprile 2007 ha presentato una revisione critica delle evidenze scientifiche e conclude che la relazione tra genotipo P450 e antidepressivi è debole. Infatti, ci sono tanti altri fattori biologici, non solo metabolici, che influenzano le concentrazioni plasmatiche dei farmaci. Sebbene sia innegabile il ruolo del sistema del citocromo P450, nelle differenze etno-psicofarmacologiche, non sappiamo ancora esattamente quanto sia importante, in re-

lazione alle differenze evidenziate clinicamente. La pertinenza delle varianti genetiche e degli enzimi associati al trattamento dei pazienti asiatici dell'Estremo Oriente è stata evidenziata ed investigata. Infine, è stata sottolineata l'importanza di altre influenze culturali, che possono interagire con la vulnerabilità genetica, come il sostegno proveniente dalla famiglia e dalla comunità, la specifica confessione religiosa, nonché la fede che il paziente ripone nelle capacità taumaturgiche e nell'intervento del trascendente, piuttosto che nella psichiatria.

Un'interessante e abbastanza comune variazione è il "flushing" (intenso rossore, vampata facciale, nausea, vertigini e tachicardia) indotto da alcol, che ha una distribuzione variabile in tutte le razze, a causa di differenze negli enzimi che agiscono sul metabolismo dell'alcol. Sebbene i meccanismi delle vampate da alcol siano stati ben descritti, i rapporti tra livelli ematici, intensità dell'effetto e dosaggio assunto non sono così ben conosciuti e dipendono da più variabili farmacocinetiche.

L'enzima aldeide-deidrogenasi (ALDH), che è coinvolto nel metabolismo d'etanolo, n'è il migliore esempio ¹². Circa il 50% degli asiatici orientali ha una forma dell'enzima insufficiente a metabolizzare l'alcol. Ciò si traduce in un accumu-

lo d'acetaldeide con risposta in "flushing" dopo assunzione d'alcol. Questo fenotipo "carente" è ereditato attraverso una mutazione dominante nel ALDH2*2 allele. La mutazione allelica ALDH2*2 perturba la funzione di una subunità polipeptidica ALDH e ne riduce l'attività enzimatica¹³. Dato che la mutazione è dominante negativa, gli individui con uno (eterozigote) o due (omozigote) ALDH 2*2 alleli sono più lenti nell'ossidare l'acetaldeide d'alcol durante il metabolismo, con conseguente "flushing". Queste persone bevono meno alcol e presentano più bassi tassi di dipendenza da alcol, rispetto a chi presenta l'omozigosi ALDH2*1. In aggiunta, circa il 85-90% dei cinesi e d'altri asiatici orientali hanno un polimorfismo funzionale del gene dell'alcol-deidrogenasi (ADH2), che porta ad una maggiore capacità di trasformare l'alcol in acetaldeide, rispetto alla forma del gene presente nella maggior parte degli occidentali caucasici. Questo polimorfismo ADH2 ha dimostrato avere un effetto protettivo rispetto all'abuso alcolico ed all'insorgere d'alcolismo.

Variazioni genetiche riguardano anche la distribuzione dei farmaci. Il livello plasmatico d'alfa-1-glicoproteina acida, una proteina plasmatica, che lega nel sangue molti farmaci psicotropi, ad esempio, è notevolmente inferiore negli asiatici rispetto, alle popolazioni caucasiche¹⁴.

Farmacodinamica

I profili genetici determinano anche gli effetti degli psicofarmaci sui loro target (farmacodinamica) come recettori, trasportatori, neurotrasmettitori e molecole intracellulari coinvolte nella trasduzione del segnale neuronale. Variazioni genetiche sono presenti in geni che codificano biosintesi e catabolismo dei neurotrasmettitori, come la triptofano-idrossilasi (TPH), la tirosina-idrossilasi (TH), la catecolo-O-metiltransferasi (COMT) o le monoamino-ossidasi (MAO). La COMT è un enzima che catalizza la biodegradazione di catecolamine, tra cui la dopamina. Una transizione da guanina (G) a adenina (A) nel codone 158 del gene COMT produce una sostituzione di metionina con valina (Val158Met), che è legata ad una bassa attività enzimatica COMT. Il polimorfismo COMT è associato a numerosi disturbi psichiatrici e neurologici, compresa la schizofrenia e il morbo di Parkinson. Circa l'80% dei cinesi, dei giapponesi e dei coreani

presenta un genotipo che sintetizza valina, con un'alta attività enzimatica come fenotipo, mentre il 50% dei caucasici presenta il fenotipo con bassa attività enzimatica¹⁵.

Un altro esempio è il polimorfismo del gene trasportatore della serotonina (SLC6A4). Il trasportatore della serotonina è un target per gli antidepressivi triciclici e per gli antidepressivi inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI). La regione "promoter" del trasportatore della serotonina è polimorfico. Un "promoter" corto porta ad un basso livello d'espressione genica, mentre un lungo "promoter" aumenta la trascrizione del gene del trasportatore. La maggior parte dei farmaci antidepressivi agisce aumentando i livelli sinaptici di serotonina, per ciò la variazione genetica nei geni serotonina correlati è in grado di influenzare l'efficacia della terapia antidepressiva. La maggior parte degli studi svolti nella ricerca della correlazione tra variazioni genetiche nei geni della serotonina e risposta antidepressiva si sono concentrati sui polimorfismi nel gene trasportatore della serotonina (SLC6A4) che è il target dei farmaci SSRI e della maggior parte dei triciclici. I due polimorfismi che hanno dimostrato di modificare l'espressione di SLC6A4 sono l'allele breve 5-HTTLPR e il SCL6A4 introne 2. In uno studio recente è stata dimostrata una significativa associazione tra l'omozigosi per il polimorfismo 5-HTTLPR del gene SLC6A4 e la remissione in risposta alla terapia dopo trattamento antidepressivo. L'omozigosi SLC6A4 introne 2 è associata invece ad una minore risposta terapeutica. Questi risultati suggeriscono che variazioni geneticamente determinate nei geni dei recettori della serotonina influiscono sensibilmente sull'efficacia dei farmaci antidepressivi comunemente prescritti¹⁶.

È stato evidenziato che circa l'80% dei giapponesi, il 40% degli europei-americani e il 30% degli afro-americani hanno la forma abbreviata di genotipo¹⁷. In teoria, una tale differenza può comportare una differenza di risposta al trattamento con antidepressivi SSRI. Tale effetto è stato dimostrato in un modello murino, geneticamente manipolato. Tuttavia, uno studio con un campione clinico di piccole dimensioni, confrontando la risposta clinica dei cinesi alla sertralina, rispetto ai pazienti caucasici, non ha mostrato alcuna significativa associazione del polimorfismo SLC6A4 con la risposta terapeutica al farmaco¹⁸.

Progressi della ricerca etno-psicofarmacologica

Popolazioni d'origine africana

Contrariamente alle generali credenze, secondo cui le popolazioni africane ed afro-americane richiedono dosi più alte d'agenti psicofarmacologici rispetto alle popolazioni caucasiche, per il trattamento delle maggior parte dei disturbi psichiatrici, recenti studi hanno dimostrato che ciò non è vero¹⁹⁻²¹. Questi studi hanno dimostrato che gli afro-americani necessitano di dosi più basse di antidepressivi triciclici (desipramina, imipramina e nortriptilina) della popolazione caucasica, per il trattamento delle depressione maggiore e, similmente, di più basse dosi di SSRI (fluoxetina e sertralina)¹⁹.

La popolazione di colore necessita di uguali dosi di neurolettici della popolazione caucasica, nel trattamento della schizofrenia. In rapporto all'uso d'antipsicotici atipici, invece, le popolazioni d'origine africana necessitano di più alte dosi di clozapina rispetto ai caucasici, nel trattamento della schizofrenia. Essi, inoltre, rispondono solo a dosi più alte di olanzapina, ma a dosi equivalenti di risperidone, sempre rispetto alle dosi medie utilizzate nella popolazione di pelle bianca²⁰.

Popolazioni d'origine ispanica e latino-americana

Recenti studi hanno dimostrato che le popolazioni d'origine ispanica necessitano di più bassi livelli di neurolettici nel trattamento della schizofrenia. Inoltre, essi richiedono più basse dosi d'antipsicotici atipici, come il risperidone. È noto e confermato che gli ispano-americani si avvantaggiano di più basse dosi che antidepressivi triciclici e che presentano minori effetti collaterali indotti da questa classe di farmaci. Molte evidenze segnalano, inoltre, che gli ispanici tendono a somatizzare più dei caucasici⁶.

Popolazioni d'origine asiatica

Gli asiatici rappresentano più della metà della popolazione mondiale, ma essi stessi sono costituiti da gruppi etnici molto diversi tra loro, su base genetica, culturale e linguistica. Comprendere il ruolo svolto dall'etnia di un individuo nella risposta a farmaci psicotropi è di straordinaria importanza, nel trattamento di disturbi psichiatrici, tra gli asiatici. Una recente ricerca ha sostenuto il concetto

che gli asiatici sono portatori di specifici profili genetici che possono influenzare sia la farmacocinetica sia la farmacodinamica d'alcuni psicofarmaci²².

Tra i diversi gruppi etnici, i popoli asiatici sono tra i più studiati per quanto riguarda le differenze etno-psicofarmacologiche⁶.

Numerosi studi hanno dimostrato che i pazienti asiatici, rispetto alle popolazioni caucasiche, per raggiungere lo stesso risultato clinico, richiedono minore quantità dei seguenti psicofarmaci: neurolettici (aloperidolo, clozapina); sali di litio; antidepressivi triciclici (clomipramina, desipramina). Allo stesso modo, le popolazioni asiatiche hanno dimostrato di essere più sensibili agli stessi psicofarmaci e, quindi, di avere più gravi effetti indesiderati a dosi equivalenti, rispetto alle popolazioni caucasiche. Questa è un'altra conferma del fatto che le popolazioni asiatiche necessitano di dosaggi inferiori per ottenere effetti clinicamente rilevanti, con questi psicofarmaci, rispetto alle popolazioni occidentali²³.

Le questioni relative alla farmacocinetica e farmacodinamica dei farmaci psicotropi in Asia sono state ampiamente studiate²⁴. È generalmente accettato che i pazienti asiatici richiedono basse dosi di farmaci antipsicotici, rispetto ai pazienti caucasici. In uno studio i livelli plasmatici d'aloperidolo sono risultati superiori del 52% nei cinesi, rispetto ai caucasici trattati, con dosi equivalenti di farmaco²⁵. In un altro studio, i pazienti caucasici, dopo dosi equivalenti di farmaco, avevano inferiori livelli sierici di aloperidolo e di prolattina, rispetto ai pazienti asiatici²⁶. È stato, inoltre, dimostrato che i popoli asiatici sono più vulnerabili allo sviluppo d'effetti collaterali extrapiramidali, come distonia e parkinsonismo, dopo trattamento con neurolettici. I tassi di discinesia tardiva differiscono tra i diversi sottogruppi etnici asiatici, variando dall'8% di Pechino, in Cina, ad oltre il 20% in Giappone. I diversi tassi di disturbi del movimento, rilevati tra i cinesi ospedalizzati, nelle diverse regioni della Cina, suggeriscono che non solo fattori genetici, ma anche fattori ambientali, contribuiscono a queste variazioni²⁷.

I ricercatori ritengono che non vi è alcuna differenza significativa nella farmacocinetica del litio tra i diversi gruppi etnici. Comunque, revisioni di letteratura e descrizioni di casi clinici suggeriscono che le persone di origine asiatica potrebbero rispondere a dosi più basse di litio rispetto ai non

asiatici. Livelli terapeutici ottimali di litio (0,71-0,73 mmol/l) sono stati raccomandati per gli asiatici con disordine bipolare ²⁸.

Analoghi studi sono stati effettuati per il trattamento antidepressivo dei pazienti asiatici. In generale, i pazienti asiatici presentano un più alto picco dei livelli plasmatici ed una più ampia area sottesa alla curva (AUCs) rispetto ai pazienti caucasici, con un certo numero di trattamenti antidepressivi, compresi desipramina, clomipramina e nortriptilina ²⁹. La possibilità di variazioni etniche, in risposta agli SSRI, non è ancora stata studiata sistematicamente. Ulteriori ricerche sulle variazioni etniche nella farmacocinetica e nella farmacodinamica degli SSRI saranno necessarie.

Studi di farmacocinetica hanno indicato che gli asiatici hanno un più basso volume di distribuzione di diazepam e più bassi livelli sierici di diazepam e del suo metabolita, desmetildiazepam, rispetto agli occidentali. Simili differenze nella farmacocinetica tra i pazienti asiatici e quelli caucasici sono stati osservati anche con l'alprazolam ³⁰.

Studi futuri sono auspicabili per determinare le variazioni genetiche, esistenti tra i diversi gruppi etnici asiatici, associate ad una diversa efficacia o ad un diverso profilo di sicurezza dei farmaci psicotropi.

Differenze etniche negli effetti terapeutici

La maggior parte dei dati disponibili sulle differenze etniche in psicofarmacologia proviene dagli Stati Uniti. Tra tutti gli psicofarmaci, sono stati soprattutto i neurolettici quelli maggiormente investigati.

Neurolettici

Differenze razziali nelle dosi di neurolettici che producono effetti indesiderati sono stati studiati estensivamente in asiatico-americani (giapponesi, coreani e cinesi). Binder & Levy hanno riferito che, nel loro campione, entro due settimane dall'inizio del trattamento, avevano sviluppato effetti collaterali extrapiramidali il 95% dei soggetti asiatici, mentre ciò avveniva solo nel 60% dei pazienti afro-americani e nel 67% dei pazienti caucasici. Sebbene il numero di pazienti in ciascun gruppo fosse piccolo, queste differenze sono risultate statisticamente significative ³¹. Jann et al. hanno riferito che i cinesi presentavano più frequenti ed intensi

effetti collaterali extrapiramidali con aloperidolo e che nel loro sangue i livelli di farmaco erano relativamente più elevati a dosaggi equivalenti ³². Chang et al. hanno riportato che i livelli plasmatici d'alooperidolo erano più bassi ed il loro steady state era generalmente più basso, nei pazienti di origine cinese, rispetto ai pazienti non-cinesi, suggerendo l'effetto su questi dati di diversi fattori metabolici ³³. Gli asiatico-americani tendono ad avere, a dosi equivalenti, perciò, più elevati livelli sierici di aloperidolo e, anche, una più marcata risposta in iperprolattinemia, rispetto al gruppo caucasico di confronto ³⁴. Gli effetti registrati dopo aloperidolo negli asiatico-americani potrebbe essere legato ad un più lento e ridotto metabolismo ³²⁻³⁵. È stato ipotizzato per l'enzima CYP2D6 un ruolo fondamentale in tale metabolismo ^{26 30}. Alcuni studiosi hanno dimostrato più elevati livelli sierici d'alooperidolo, in americani con ascendenze dell'Estremo Oriente, rispetto a volontari sani caucasici. Essi sono stati in grado di dimostrare che gli asiatico-americani, rispondono, nel trattamento della schizofrenia, in maniera ottimale a livelli sierici d'alooperidolo più bassi rispetto agli altri gruppi etnici ³⁶.

Fenomeni analoghi non sono stati evidenziati in altri gruppi etnici. In rapporto a queste osservazioni, ripetutamente confermate, i clinici devono rivedere le loro abitudini prescrittive, correggendole in funzione dell'etnia del paziente.

Antidepressivi

Alcune differenze fondamentali tra i vari gruppi etnici sono state segnalate, inoltre, per i farmaci antidepressivi. Allen et al. ³⁷, Lewis et al. ³⁸ e Rudorfer et al. ³⁹ hanno segnalato che gli occidentali sembrano avere più bassi livelli plasmatici di antidepressivi triciclici e di raggiungere picchi plasmatici più tardivi, quando confrontati con gli asiatici, ma anche con gli asiatico-americani, con ascendenti indiani e dell'estremo oriente. Queste differenze sono state attribuite ad una più lenta idrossilazione di tali molecole tra gli asiatici, rispetto ai caucasici ⁴⁰. Quando hanno studiato la cinetica della nortriptilina, in volontari non-depressi, Gaviria et al. ⁴¹ hanno osservato che la pretesa ipersensibilità al farmaco, nel loro gruppo di volontari ispanici, era causata da un'effettiva ipersensibilità recettoriale, in quanto questo gruppo è stato segnalato rispondere a dosi più basse e con maggiori effetti collaterali agli antidepressivi triciclici. Lin et al. ³

hanno riconfermato questi dati, sostenendo l'opportunità di utilizzare più basse dosi, di questi farmaci, in questo gruppo etnico. Kishimoto & Hollister⁴² e Rudorfer et al.³⁹ hanno segnalato per gli asiatici un più lento metabolismo degli antidepressivi triciclici, ma altri studi non sono stati in grado di confermarlo⁴³⁻⁴⁵. Due studi asiatici hanno dimostrato che pazienti asiatici, gravemente depressi, rispondono al trattamento combinato di imipramina e desipramina, a basso dosaggio, in confronto ai dosaggi medi efficaci per gli occidentali⁴⁶⁻⁴⁷. Gli afro-americani sono stati segnalati per avere più frequenti e più gravi effetti collaterali neurologici, dopo assunzione d'antidepressivi, ma i meccanismi sottesi a tali effetti non sono ancora del tutto chiari⁴⁸. I dosaggi d'antidepressivi devono essere attentamente individualizzati, nel corso di un periodo di tempo prolungato. Va sottolineato, comunque, che le variazioni farmacocinetiche intra-etniche osservate per i triciclici sono notevolmente superiori alle differenze tra i diversi gruppi etnici. La lentezza nel raggiungere il picco ematico negli occidentali può essere dovuto a una più rapida idrossilazione. I dati più recenti sugli antidepressivi, così come sugli antipsicotici atipici, sono anche meno chiari per quanto riguarda dosaggi ed effetti collaterali, nel confronto tra i vari gruppi etnici. È possibile che antidepressivi, come la moclobemide mostrino maggiori variazioni metaboliche, rispetto agli altri antidepressivi a causa delle variazioni dell'attività delle mono-amino-ossidasi, nei diversi gruppi etnici.

Sali di litio

Le differenze razziali nei livelli di sodio e di litio nelle emazie sono ben conosciute⁴⁹. Differenze farmacocinetiche interetniche possono esistere, ma la loro esatta natura ed il loro impatto clinico non sono stati ancora del tutto chiariti. Il litio si è dimostrato efficace a bassi livelli, tra i pazienti giapponesi. I pazienti di Taiwan sono trattati in mantenimento con livelli superiori rispetto alla media giapponese, ma inferiore a quella degli americani. I pazienti di Taiwan sono mantenuti, in media, a livelli di litiemia di 0,5-0,79 mEq/l, mentre i pazienti cinesi rispondono a livelli di circa 0,71-0,73 mEq/l, ma negli asiatico-americani di origine cinese, non sono stati segnalate differenze di farmacocinetica³⁴.

I fattori ambientali, personali e dietetici diventano ancora più importanti nella prescrizione di sali

di litio e nel mantenimento dei singoli pazienti in trattamento.

Benzodiazepine

Le prove relative alla risposta ai diversi dosaggi di benzodiazepine, nei vari gruppi etnici, in sostanza non sono approdate a risultati stabili e conclusivi. Benché gli asiatico-americani metabolizzino il diazepam più lentamente, mantenendo più elevati livelli serici del farmaco, in uno studio, il suo impiego clinico, in questo gruppo etnico, non ha dimostrato alcun significativo incremento degli effetti⁵⁰. Nello studio degli effetti dell'adinazolam, gli afro-americani hanno presentato un'alta clearance, una più alta concentrazione di suoi metaboliti e maggiori effetti sulle performance psicomotorie. Questo è stato attribuito ad ossidazione epatica ed escrezione renale, il che può spiegare il maggiore effetto della sostanza sugli afro-americani. Altri ricercatori hanno dimostrato differenze farmacocinetiche tra il gruppo di asiatico-americani e quello di caucasici^{26 30 51}.

Fattori di personalità

All'interno d'ogni gruppo etnico esistono evidenti diversità tra i singoli individui, con comportamenti distinti sul piano culturale e sociale, diverse credenze e differenti impostazioni nell'interazione interpersonale. La personalità è modellata da fattori sociali e culturali. Si sa ancora relativamente poco circa il contributo potenziale dei fattori culturali ed etnici nel determinare se un particolare paziente potrà beneficiare di un particolare trattamento²⁴. Trattati di personalità, culturalmente modulati, come dipendenza o autonomia, evitamento del pericolo o ricerca di novità, nonché aspetti soggettivi della risposta agli psicofarmaci, svolgono un ruolo importante nella farmacocinetica e nella farmacodinamica, per cui andrebbero studiati insieme al dato etnico. Nelle convinzioni di molti ricercatori e clinici, le condizioni patologiche ed i trattamenti specifici mantengono una loro intrinseca universalità, per cui le differenze registrate andrebbero ascritte solo a fattori psicosociali e culturali⁵². Ciò porta erroneamente molti clinici ad ignorare significative ed autentiche variabilità inter-individuali. Etnia e cultura possono influenzare indirettamente i tratti di personalità, che a loro volta potrebbero influenzare, in un individuo, la risposta ai farmaci. La scarsa attenzione alle diversità biologiche inte-

rindividuali ha influito sulla lentezza dei progressi nella ricerca sulla diversità biologica, sottesa ai fattori etnici e farmacogenetici, che influiscono su efficacia e sicurezza dei farmaci. Le persone con retroterra etnici diversi potrebbero differire nelle loro risposte biologiche, tanto quanto nella percezione culturale degli effetti del trattamento psicofarmacologico. Il pregiudizio culturale può interferire sulla corretta gestione della terapia, quando il clinico interpreta come bassa aderenza al trattamento (su base culturale o caratteriale) la richiesta di modificare dosi, durate e frequenze di somministrazione delle terapie, che ha, invece, cause biologiche. I pazienti, appartenenti ad etnie diverse da quella occidentale, che lamentano effetti collaterali negativi e che richiedono variazioni del dosaggio non necessariamente vanno considerati come “non aderenti” al trattamento. Al contrario, spesso essi segnalano con precisione la loro “specificità” risposta ai farmaci. L’uso clinico di linee guida è crescente, ma queste sono originate sulla base dei dati clinici e sperimentali esistenti, la maggior parte dei quali non ha incluso pazienti appartenenti a minoranze etniche. Norme e linee guida, basate sulle ricerche effettuate sulle popolazioni occidentali possono avere scarsa rilevanza per il trattamento efficace dei disturbi psichiatrici, tra le altre etnie. Fattori individuali di personalità svolgono, inoltre, un ruolo importante nella ricerca d’aiuto, nella scelta dei modelli di cura, influenzando, comunque, l’adesione al trattamento.

I fattori ambientali

Alcuni fattori ambientali, quali le condizioni socio-economiche, il lavoro, la condizione abitativa e l’occupazione, differiscono tra i diversi gruppi etnici, anche all’interno dello stesso paese (Tab. IV).

Fattori ambientali possono influire sulla farmacogenetica e sulla correlata farmacocinetica degli psicofarmaci. Se alcuni gruppi culturali ed etnici sono esposti a specifici fattori ambientali, per un lungo periodo di tempo, possono indurre adattamenti del metabolismo, che portano a differenze nella risposta terapeutica, associata all’etnia, ma non determinata da fattori genetici⁵³.

Westermeyer ha sostenuto che ulteriori fattori influenzano la farmacocinetica tra cui l’uso di tabacco, di caffeina (in cola, tè e caffè), di cibi specifici, di terapie associate a base di erbe e ri-

medi tradizionali, così come pure i livelli di inquinamento ambientale. Il sostegno sociale alle famiglie, ad un livello macro e microsociale, ma anche fattori personali importanti, come la risposta allo stress, possono influenzare la prognosi e l’esito del trattamento psichiatrico⁴⁹. Persone esposte ad un maggiore stress, in condizioni di minore integrazione sociale, hanno maggiori probabilità di sviluppare malattie mentali, ma anche di avere un cattivo risultato clinico e sociale, dal trattamento psicofarmacologica⁵⁴. Lo stress comportamentale è un fattore di rischio per malattie psichiatriche e neurodegenerative in quanto interferisce sull’attività neurotrasmettitoriale cerebrale. Recenti dati sperimentali hanno dimostrato che un singolo evento stressante provoca in tempi brevi un aumento di rilascio sinaptico di glutammato – il principale trasmettitore eccitatorio coinvolto nella comunicazione tra neuroni – a livello della corteccia frontale/prefrontale. L’aumento di rilascio di

TABELLA IV.

Fattori sociali e ambientali che interessano le differenze etniche. *Social and environmental factors that reard ethnic differences.*

Fattori demografici
Etnia
Età
Genere
Fattori farmacogenetici
Differenze enzimatiche, recettoriali, su trasportatori ed altri fattori coinvolti
Fattori farmacocinetici
Differenze enzimatiche
Abitudini alimentari
Fumo
Farmaci o rimedi naturali concomitanti
Fattori dietetici
Alimenti tabù
Alimenti speciali
Grasso corporeo e peso
Fattori ambientali
Modelli alternativi
Farmaci alternativi
Sistemi d’assistenza sanitaria
Abitudini prescrittive

glutammato è dovuto all'azione del corticosterone – un ormone rilasciato dalle capsule surrenali in seguito a eventi stressanti – su un recettore di tipo glucocorticoide ad azione rapida (non genomica), che a sua volta induce rapide modificazioni nei meccanismi molecolari sinaptici regolatori del rilascio di glutammato. Il rilascio eccessivo di glutammato può essere una risposta inadeguata allo stress e funzionare come meccanismo scatenante alcune patologie mentali, impedendo una corretta reazione adattiva dell'organismo a eventi stressanti. Secondo un recente studio, il trattamento a lungo termine con farmaci usati per la terapia di depressione e ansia, dotati di diversi meccanismi d'azione primari, blocca l'effetto dello stress sul rilascio di glutammato e apre prospettive interessanti per strategie farmacologiche alternative nella cura di diverse patologie psichiatriche⁵⁵.

Lin et al. sostengono che le alterazioni dei livelli di stress e di sostegno sociale può cambiare l'efficacia terapeutica dei diversi trattamenti psicotropi³. Ad esempio, è noto che un'alta emotività espressa (EE) (caratterizzata da frequenti critiche, ostilità ed ipercoinvolgimento emotivo familiare) incide sulla prognosi e può provocare ricadute negli schizofrenici, anche con dosi standard di neurolettici. Diverse malattie fisiche possono essere causate da fattori dietetici che, a loro volta, incidono sulla farmacodinamica dei farmaci prescritti. Anche, rituali religiosi e tabù possono influenzare la tempistica di assunzione dei farmaci ed il loro assorbimento. Rimedi tradizionali a base di piante, entro sistemi medici tradizionali complessi, come quello tibetano o ayurvedico, o semplicemente presi in erboristeria, sono utilizzati ampiamente in diversi gruppi etnici. Molti di questi preparati, come l'iperico, sono farmacologicamente attivi e capaci di significative interazioni con gli psicofarmaci prescritti. I farmaci tradizionali possono contenere grandi quantità di metalli pesanti come oro, argento, stagno, rame, bario, piombo, mercurio, zinco, antimonio e ferro. In aggiunta ai prodotti d'erboristeria o ai farmaci tradizionali, possono essere raccomandate restrizioni dietetiche, che, anch'esse possono incidere sull'assorbimento degli alimenti e dei farmaci prescritti. Altri rimedi folclorici possono essere utilizzati⁴. Numerosi gruppi di minoranza etnica utilizzano rimedi sanitari multipli, anche magico-rituali, in cui, talora, assumono pozioni e preparati, di cui non sempre possono o sanno fornire informazioni dettagliate al medico. I professionisti della

salute devono porre domande, in modo sensibile e attento, essendo questo un ambito particolarmente delicato sul piano etnico-culturale⁵⁶. Lin et al. ricordano che i farmaci e le altre sostanze utilizzate tradizionalmente come rimedi terapeutici (xenobiotici) sono metabolizzati da diversi enzimi, la cui attività varia sostanzialmente tra i diversi individui e tra i diversi gruppi etnici, sia per fattori genetici sia per fattori ambientali³. Sebbene le differenze interindividuali e interetniche siano sostanziali, i meccanismi responsabili di tali variazioni sono stati scarsamente investigati e risultano ancora ampiamente sconosciuti⁸. Molti fattori incidono sulla risposta agli psicofarmaci, soprattutto di natura genetica, per esempio, le attività determinate dal sistema dei citocromi nel fegato, che incidono sul metabolismo dei farmaci, ma anche quelli culturali. Ad esempio, il 45% degli egiziani sono fumatori, con una media di consumo per adulto di 1201 sigarette l'anno. A titolo di confronto, in Grecia è di 3230 sigarette/anno, mentre in Norvegia è di 739 sigarette/anno (*United Nations Development Programme Human Development Report*, <http://www.undp.org2003>). Per ulteriore esempio, la maggior parte della popolazione araba consuma grandi quantità di tè, mentre è più spesso assunto caffè in Europa e negli Stati Uniti. Il tè arabo ha un alto contenuto d'acido tannico, che ostacola l'assorbimento del ferro nello stomaco e causa lieve anemia. Ciò, a sua volta, può portare a problemi come vertigini e stanchezza, che possono essere erroneamente attribuiti all'effetto degli psicofarmaci.

Le infezioni elmintiche devono essere prese in considerazione, in molti paesi africani e medio-orientali. Queste includono la schistosomiasi (bilarziosi), che interessa la funzione epatica e può portare a cirrosi, splenomegalia e ipertensione portale. Questi disturbi influiscono, naturalmente sul metabolismo epatico dei farmaci⁵⁷. Un altro fattore importante è l'uso, o meglio l'abuso, di farmaci a base d'erbe associate a psicofarmaci, in rapporto alle potenziali interazioni farmacologiche crociate. Questi farmaci a base d'erbe purtroppo sono largamente disponibili sul mercato e sono offerte persino da venditori ambulanti, nei mercati dei diversi paesi arabi. Altri fattori, come personalità, "locus di control", dieta, stile di vita familiare e grado di sostegno sociale possono svolgere un ruolo rilevante^{58 59}.

Come già detto in precedenza, sia fattori biologici sia fattori non biologici svolgono un ruolo cruciale

nella risposta agli psicofarmaci. Questa interazione è meno ben studiata nei gruppi etnici minoritari. Le culture differiscono tra loro nel modo in cui informano i propri membri, mettendoli in guardia nei confronti di determinati disturbi mentali e comportamentali.

Non vi è alcun dubbio che è la cultura a definire cos'è una malattia, chi è malato, qual è il ruolo sociale del malato, quali i fattori di protezione, che possono influenzare la risposta individuale allo stress^{1 54}.

Un diverso livello di stress soggettivo, una diversa disponibilità di sostegno sociale, una diversa conflittualità interpersonale può modificare la risposta al trattamento. Il ruolo dello stress cronico nei rifugiati e nelle minoranze etniche può significare che il soggetto, che richiede un trattamento psicofarmacologico, ha già assunto o sta assumendo altri trattamenti tradizionali o fitoterapici, secondo i sistemi medici della cultura di provenienza (p.es. cinese, tibetano, ayurvedico, ecc.), rendendo le interazioni più probabili e meno prevedibili. Un ulteriore effetto dello stress soggettivo sull'efficacia e tollerabilità del trattamento psicofarmacologico riguarda il sesso della persona. Non in tutte le culture, per esempio, alla donna è permesso esprimere una richiesta d'aiuto per un proprio disagio "psichico". In rapporto alle diverse culture, inoltre, variano fortemente le modalità d'espressione del disagio, nonché le persone della comunità autorizzate a fornire un eventuale intervento di sostegno, all'individuo in difficoltà⁵⁴⁻⁵⁶.

Il ruolo di genere determina aspettative diverse ed un diverso sostegno sociale, nelle diverse culture. I ruoli di genere sono definiti dalla cultura di provenienza e dall'etnia, ma possono essere essi stessi fonte di stress per la persona, che si riconosce nella cultura dominante, del paese in cui vive e non in quella di provenienza, entrando così potenzialmente in conflitto, più o meno esplicito, con i membri della propria comunità etnica.

Aspetti prescrittivi

Le diverse culture presentano un'ampia variabilità nelle diverse componenti che portano alla prescrizione ed all'assunzione di farmaci. Non sempre sono disponibili tutti i farmaci, in rapporto al locale sistema di assistenza sanitaria. In aggiunta, le credenze e gli atteggiamenti da parte di entrambi, medico e paziente, determinano quali farmaci so-

no prescritti e ciò che può essere ottenuto nel corso del trattamento⁵². Un altro fattore chiave per il modello di prescrizione è lo stereotipo di pazienti che il medico segue. I medici americani sono propensi ad usare dosaggi più elevati di neurolettici nei pazienti afro-americani, nonché a prescrivere più numerosi trattamenti long-acting, prevedendo, pregiudizialmente, una loro scarsa risposta al trattamento ed una loro scarsa compliance. L'aderenza al trattamento farmacologico dipende da numerosi fattori, quali modelli di malattia e credenze in materia di salute, contesti sociali di cura, esperienza personale e del gruppo di appartenenza, tipo di farmaco e via di somministrazione, dosaggio, numero di assunzioni, effetti collaterali, ecc. Molti pazienti psichiatrici necessitano di trattamento con farmaci per via orale o per via intramuscolare con terapie "long acting", a lungo termine. Anche se i trattamenti sono stati sviluppati per migliorare il rispetto della terapia, il loro successo nei membri di gruppi etnici di minoranza non è garantito. Divergenze nelle credenze tra pazienti e medici e difficoltà di comunicazione sono stati considerati come i principali motivi di tale mancata aderenza al trattamento, per differenze etniche³. Questa bassa aderenza ai trattamenti è stata anche attribuita alla scarsa comprensione dei protocolli terapeutici, da parte dei gruppi etnici minoritari. Interventi didattici adeguati possono migliorare il rispetto della prescrizione, migliorando il contesto culturale, in cui l'atto medico viene inserito. Gli aspetti pregiudiziali, nel medico e nel paziente, inficiano formidabilmente gli effetti della terapia psicofarmacologica, a prescindere dalla loro origine etnica o culturale⁵². Basti pensare ai tanti che credono la depressione essere semplicemente uno stato d'animo reattivo ad eventi di vita avversi. Perché mai assumere un trattamento? Meglio una bella vacanza o divertirsi con gli amici senza pensarci più ... Quando possibile, un corretto approccio psico-educazionale, rivolto al paziente psichiatrico ed alla sua famiglia, risulta essere premessa indispensabile al trattamento ed alla sua corretta prosecuzione nel tempo⁵⁶ (Tab. IV).

Aspetti sociali dell'etnopsicofarmacologia

In alcune culture tradizionali, come quella araba, la capacità d'interazione umana del medico è considerata molto più importante delle sue capa-

TABELLA IV.

Pianificazione del trattamento psicofarmacologico per le minoranze etniche. *Psychotropic drug treatment planning for ethnic minorities.*

Prima di prescrivere
Controllare la dieta
Verificare i tabù religiosi
Controllare il fumo, l'alcool, le droghe, ecc.
Mentre si sta prescrivendo
Iniziare a basso dosaggio
Avere una bassa soglia per l'individuazione d'effetti collaterali
Regolare, se necessario, i dosaggi
Fornire ogni opportuna informazione
Dopo la prescrizione
Monitorare gli effetti collaterali
Verificare il rispetto della posologia
Verifica ambientale e per fattori dietetici

cità tecniche e delle sue conoscenze scientifiche. La natura umana di questa interazione dipende dal modo in cui il medico si occupa del paziente e della sua famiglia, nonché dalla misura in cui il medico esprime il rispetto e l'accettazione delle locali norme culturali e spirituali.

Nelle culture tradizionali, l'integrazione sociale è un valore prioritario rispetto all'autonomia dell'individuo. È la famiglia, non l'individuo, l'unità di base della società. La dipendenza è più naturale e l'infermità è vissuta come meno alienante, dal contesto sociale, in queste culture. Quando l'affiliazione è valutata socialmente più importante delle capacità e delle realizzazioni individuali, come si appare agli altri diventa vitale, e la vergogna, invece che colpa, diventa una forza motrice. Allo stesso modo, la malattia fisica e le manifestazioni somatiche di stress psicologico diventano più comprensibili e accettabili ed evocano un atteggiamento sociale di sostegno e cura. Al contrario, in particolari contesti, una vaga denuncia di sintomi psicopatologici può essere ignorata o essere considerata, stigmatizzando il paziente, come "sciocco" o, peggio, "folle". In alcune culture, come la cultura araba, la collettività della comunità ha valore preponderante rispetto all'individualità dei suoi membri. Le decisioni sono prese non a livello individuale,

ma ad un livello familiare, tribale o comunitario, nell'interesse collettivo percepito.

Come si può aderire alle linee guida dell'etica professionale psichiatrica e allo stesso tempo non contraddire i valori e le norme delle società tradizionali?

Come si può praticare la psichiatria su basi scientifiche senza mostrare disprezzo o scarsa attenzione per i valori socialmente condivisi nelle società tradizionali?

D'altro canto, come possiamo garantire che il rispetto per la cultura locale non diventi un pretesto per aggirare le linee guida etiche, a scapito dei diritti dei pazienti psichiatrici? ^{60 61}.

Che ci piaccia o no, l'incontro tra la psichiatria e il diritto, nelle società tradizionali, esplicita il conflitto di concezioni sul valore della salute, da un lato, e sul valore della libertà, dell'integrità e dell'autonomia dell'individuo, dall'altro. La cultura, l'etnia e, talvolta, fattori socio-demografici, come il livello d'istruzione, l'età e il sesso, possono suggerire diversi atteggiamenti, tra le diverse culture, per quanto riguarda l'importanza dell'autonomia del paziente e del suo consenso informato alle cure.

Quanto viene percepita come socialmente pericolosa la violazione delle convenzioni culturali, fatta dai membri della comunità medica, che le infrangono, in perfetta buona fede, dando priorità alla salute dei singoli pazienti?

Le culture più autoritarie, purtroppo, sono anche le più fragili. La minaccia percepita da queste culture, nel confronto con le verità della scienza, le rende ancora più intransigenti ed aggressive. In nome della tradizione, in queste culture si è pronti a sacrificare la salute, l'autonomia, la libertà e persino la vita dell'individuo, appartenente a quella stessa cultura, quando ne vengono infrante le convenzioni ed i tabù.

In che modo e in quale misura sono perturbati, in questi casi, le capacità di risposta adeguata alle reali difficoltà degli individui e delle famiglie?

In che modo l'acculturazione cambia le credenze dei pazienti delle varie etnie?

Molti studi sono ancora necessari in questo specifico ambito di ricerca ⁵².

Variazioni transculturali delle attitudini al trattamento medico

Per rispondere a queste domande, può essere utile prendere in considerazione come gli individui interagiscono in società tradizionali, come nella

cultura araba. Solo così possiamo essere in grado di capire le sfide e le difficoltà nell'attuazione di linee guida, come la Dichiarazione di Madrid (*World Psychiatric Association*, 1996), che definiscono il rispetto di regole etiche nella pratica psichiatrica⁶².

Si deve prima avere familiarità con le principali caratteristiche che differenziano la posizione del singolo individuo all'interno della sua comunità, in una società tradizionale, rispetto alle società occidentali. Anche se le società non dovrebbero essere considerate in un modo stereotipato, si può delineare un quadro generale di atteggiamenti comuni riconoscibili al loro interno⁶³. Con ciò non si vuole intendere che queste caratteristiche siano inflessibili o stereotipate^{60 61} (Tab. V).

Aspetti transculturali nei livelli d'emotività espressa

Confrontando gli studi tra società tradizionali e non tradizionali, circa l'emotività espressa (EE), troviamo che il tasso di recidiva di depressione nel campione di uno studio egiziano (una società "tradizionale") è del 56%, molto simile ai tassi di recidiva del Regno Unito e degli Stati Uniti d'America (considerate società "non tradizionali"), al 53 e 58%, rispettivamente. Più una famiglia è critica rispetto al paziente, maggiore è il rischio di ricaduta, ma, anche l'indifferenza emotiva è un fattore critico. La distinzione tra società tradizionali e non tradizionali si trova nella determinazione della migliore linea di demarcazione che separa

TABELLA V.

Le differenze tra società tradizionali e non tradizionali, in materia di relazioni interpersonali e loro rilevanza per le cure mediche. *Differences between traditional and non-traditional societies concerning interpersonal relationships and their prominence for medical care.*

Società tradizionali	Società non tradizionali
Orientate alla famiglia ed al gruppo familiare	Orientate all'individuo
Famiglia estesa	Famiglia nucleare
Status sociale determinato da età e posizione nel gruppo familiare	Status sociale raggiunto con i propri personali sforzi e capacità
Le relazioni tra i parenti sono obbligatorie	Le relazioni tra i parenti sono una questione di scelta individuale
Matrimonio combinato, con elementi di scelta dipendenti soprattutto dal rapporto inter-familiare (interessi?)	Scelta individuale del partner coniugale, determinato dal rapporto interpersonale (amore?)
Ampie conoscenze della vita dei parenti, anche distanti nel tempo e nello spazio	Prevalente o esclusiva conoscenza della vita dei soli parenti più stretti
Decisioni prese in famiglia	Decisioni individuali ed autonome
"Locus of control" esterno	"Locus of control" interno
La decisione del medico è rispettata, riverita, mai contestata né contraddetta a prescindere da scientificità e risultati (principio d'autorità)	La decisione del medico è rispettata, ma verificata in termini di scientificità e contestata in caso di risultati nulli, negativi o dannosi (malpractice)
Rare citazioni per malpractice	Citazioni frequenti per pratiche scorrette
Deferenza alla volontà di Dio	Auto-determinazione
I singoli possono essere sostituiti; la famiglia (o la tribù) deve continuare; si è orgogliosi dei legami familiari	L'individuo è insostituibile; la famiglia o la comunità passa in secondo piano; si è orgogliosi di sé stessi
Orgoglio della famiglia che si prende cura del paziente malato di mente. Dipendenza da Dio per quanto riguarda salute e malattia. Malattia e recupero attribuiti a Dio	Cura dei pazienti con malattie mentali affidata a servizi professionali (psichiatrici) ed alla comunità. La malattia e la guarigione dipendono da cause comprensibili e, talora, trattabili
Guarigione e recupero non determinato dalle azioni dell'individuo	Guarigione e recupero auto-determinato

il punto più alto di emozione espressa da quello di troppo bassa o assente risonanza emotiva^{64 68}. In città come New York o Londra si registrano risultati ampiamente sovrapponibili, circa il ruolo negativo della EE nelle recidive e nelle ricadute sindromiche, mentre a Los Angeles, che ha una popolazione ispanica molto numerosa, si hanno dati più vicini a quelli egiziani. Infatti, ispanici ed arabi sono gruppi etnici con maggiore emotività espressa. È un peccato non sapere con certezza qual è l'influenza sui pazienti dell'affetto familiare, del "calore emotivo", o, meglio, qual è l'effetto del calore familiare, rispetto all'indifferenza emotiva, o all'espressione d'emotività ostile e critica, nelle relazioni interpersonali in ambito familiare. Nelle società tradizionali, come in una famiglia egiziana, infatti, le critiche possono essere prese come un segno d'attenzione, d'interesse e d'amore. L'espressione forte delle emozioni può essere vista come una sorta di tratto condiviso, in molti contesti sociali tradizionali, in tutto il mondo^{60 61}.

Conclusioni

La nostra società sta diventando sempre più disomogenea sul piano etnico e culturale. La conoscenza e la comprensione delle differenze etniche, in psicofarmacologia, sono diventate indispensabili nella pratica clinica in psichiatria. Molte questioni relative agli effetti che condizionano, sul piano genetico e culturale, l'efficacia ed il profilo di sicurezza degli psicofarmaci restano senza risposta. La ricerca farmacogenetica continuerà a fornire ulteriori informazioni per quanto riguarda i fattori genetici che influenzano la farmacocinetica e la farmacodinamica, nei diversi gruppi etnici. Durante le ultime decadi è stata data maggiore rilevanza alla psichiatria transculturale. Maggiore attenzione è stata riservata ai bisogni clinici delle popolazioni di minoranza etnica, in rapporto al crescente fenomeno della migrazione verso i paesi a più alto reddito. Inoltre, la globalizzazione ha spinto a cercare risposte soddisfacenti al bisogno di salute mentale, che proviene dai gruppi multi-etnici. Tutto ciò ha sviluppato l'etno-psicofarmacologia. Queste conoscenze e questi sforzi hanno prodotto già alcuni benefici nel trattamento dei diversi gruppi etnici e razziali, che non avevano ricevuto sufficiente attenzione in passato. Naturalmente ulteriori sforzi in ambito scientifico saranno necessari, in futuro, su questa linea di ricerca.

Considerazioni etniche e culturali sono importanti nei trial clinici, ma anche nella pratica quotidiana, in una società multietnica. I clinici devono essere consapevoli degli effetti terapeutici e della sicurezza dei trattamenti psico-farmacologici, nei membri delle diverse etnie. Inoltre, queste differenze evidenziano l'interazione tra fattori biologici e fattori culturali, che possono essere importanti strumenti, nello sviluppo della prassi medica, nell'epoca della farmacogenetica⁶⁸.

La pratica della psichiatria è in una fase cruciale. Nessuna delle famose teorie sulle origini del disturbo psichiatrico, apparse nel secolo scorso, dalla pura riflessologia comportamentale alle elaborate formulazioni psicodinamiche, si è rivelata sufficiente a descrivere in pieno lo sviluppo e le funzioni della mente umana, in condizioni di salute e di malattia. La ricerca mondiale e le nostre speranze sembrano orientarsi verso la conoscenza delle basi neurobiologiche sottese alla complessità della mente⁶⁹. Pragmatici e pratici, come questi studi sanno essere, essi risultano troppo semplicistici per fornire tutte le risposte e tutte le soluzioni. È giunto il momento di una più opportuna riflessione. Forse il patrimonio culturale proveniente dalle società tradizionali può essere d'aiuto. Ogni cultura ha il potenziale per contribuire al progresso della psichiatria, che resta una complessa disciplina multidimensionale. Conoscere le altre culture può diminuire i pregiudizi e le incomprensioni etnocentriche, migliorando la qualità dell'assistenza psichiatrica fornita agli utenti provenienti da qualsiasi cultura^{70 71}. Per coloro che sono incaricati di fornire i modelli dell'assistenza psichiatrica, la conoscenza dei contributi provenienti da altre culture è di grande importanza. Ciò offre l'opportunità di progettare servizi più accettabili per tutti gli utenti. La psichiatria transculturale contribuisce a ridurre la stigmatizzazione della malattia psichiatrica e, potenzialmente, migliora le prestazioni dei servizi, rendendoli più umani. Infine, l'interazione tra cultura, ambiente e biologia sulla neuroplasticità cerebrale fornisce un ancoraggio, per l'eziologia, la diagnosi e la gestione della salute mentale. Può l'approccio transculturale stimolare l'approfondimento delle nostre conoscenze sul genoma e sulla sua espressione?

Può l'approccio transculturale aiutare a chiarire le origini etniche, culturali e razziali delle differenze nella risposta al trattamento psichiatrico?

Può aiutarci a scegliere il trattamento psicofarma-

cologico più efficace con il minimo d'effetti collaterali?

Arriverà mai il giorno in cui i pazienti, che accogliamo in ambito psichiatrico, dopo un semplice prelievo ematico ed adeguati esami di laboratorio, potranno ricevere il farmaco più efficace e con la migliore tollerabilità, senza tener conto delle loro caratteristiche socio-culturali?

In realtà, nonostante i necessari ed inevitabili progressi scientifici, diagnostici e terapeutici, il rapporto tra paziente e medico resta fondamentale nella prassi clinica in psichiatria e, con ogni probabilità, tale resterà anche in futuro. Questo rapporto nasce e si consuma in un clima culturale, d'interazioni sociali espressive, che dovrà diventare, in un futuro prossimo, necessariamente e sempre più transculturale ⁷².

Bibliografia

- 1 Manna V. *Immigrazione e salute mentale: l'etnopsichiatria*. *Realtà Medica* 2006;4:77-80.
- 2 Lin KM, Anderson D, Poland R. *Ethnicity and psychopharmacology: bridging the gap*. *Psychiatr Clin North Am* 1995;18:635-47.
- 3 Lin KM, Poland R, Anderson D. *Psychopharmacology, ethnicity and culture*. *Transcult Psychiatr Res Rev* 1995;32:3-40.
- 4 Dinesh B, Kamaldeep B. *Ethnic and cultural factors in psychopharmacology*. *Adv Psychiatr Treat* 1999;5:89-95.
- 5 Ruiz P. *Ethnopsychopharmacology: recent research advances*. *Psichiatriki* 2005;16:132-4.
- 6 Pi EH, Gray GE. *A cross-cultural perspective on psychopharmacology*. *Essent Psychopharmacol* 1998;2:233-62.
- 7 Ruiz P. *Ethnic consideration in the psychopharmacology treatment of patients with schizophrenia*. *Mental Health Outcomes* 2002;12:7-8.
- 8 Lin K M, Poland R, Nakasaki G. *Psychopharmacology and psychobiology of ethnicity*. Washington, DC: American Psychiatric Association Press 1993.
- 9 Dimsdale J, Ziegler M, Graham R. *The effect of hypertension sodium and race in isoproprenol sensitivity*. *Clin Exp Hypertens* 1988;10:747-56.
- 10 Lieberman J, Yunis I, Eglá E. *HLA-1338, DR4, DRW3 and clozapine induced agranulocytosis in Jewish patients with schizophrenia*. *Archives of Chemical Psychiatry* 1990;47:945-8.
- 11 Frackiewicz E, Stanek J, Herrera E. *Ethnicity and antipsychotic response*. *Ann Pharmacother* 1997;31:1360-9.
- 12 Agarwal DP, Goedde HP. *Alcohol metabolism, alcohol intolerance and alcoholism: biochemical and pharmacogenetic approaches*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag 1990.
- 13 Wall TL, Shea SH, Chan KK. *A genetic association with the development of alcohol and other substance use behaviour in Asian Americans*. *J Abnorm Psychol* 2001;110:173-8.
- 14 Zhou HH, Adedoyin A, Wilkinson GR. *Differences in plasma binding of drugs between Caucasians and Chinese subjects*. *Clin Pharmacol Ther* 1990;48:10-7.
- 15 Glatt SJ, Faraone SV, Tsuang MT. *Association between a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case-control and family-based studies*. *Am J Psychiatry* 2003;160:469-76.
- 16 Wilkie MJV, Day RK, Smith G, et al. *Polymorphisms in the SLC6A4 and HTR2A genes influence treatment outcome following antidepressant therapy*. *Pharmacogenomics J* 2009;9:61-70.
- 17 Gelernter J, Kranzler H, Cubells JF. *Serotonin transporter protein (SLC6A4) allele and haplotype frequencies and linkage disequilibria in African- and European-American and Japanese populations and in alcohol-dependent subjects*. *Human Genetics* 1997;101:234-46.
- 18 Ng CH, Eastal S, Tan S. *Serotonin transporter polymorphisms and clinical response to sertraline across ethnicities*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:953-7.
- 19 Varner RV, Ruiz P, Small DR. *Black and white patients response to antidepressant treatment for major depression*. *Psychiatr Q* 1998;69:117-25.
- 20 Varner RV, Ruiz P, Small DR. *Ethno-psychopharmacology in the public sector*. In: Ruiz P, editor. *Ethnicity and pharmacology. Review of Psychiatry Series, vol. 19*. Washington, DC: American Psychiatric Association Press 2000, pp. 115-29.
- 21 Ruiz P, Varner RV, Small DR. *Ethnic differences in the neuroleptic treatment of schizophrenia*. *Psychiatr Q* 1999;70:163-72.
- 22 Pi EH, Simpson GM. *Cross-culture psychopharmacology: a current clinical perspective*. *Psychiatr Serv* 2005;56:31-3.
- 23 Pi EH, Zhu W. *New research advances in ethno-psychopharmacology: an Asian perspective*. *International Psychiatry* 2007;4:57-8.
- 24 Lin KM, Smith MW. *Psychopharmacology in the context of culture and ethnicity*. In: Ruiz P, editor. *Ethnicity and pharmacology. Review of Psychiatry Series, vol. 19*. Washington, DC: American Psychiatric Association Press 2000, pp. 1-36.

- 25 Potkin SG, Shen Y, Pardes H. *Haloperidol concentrations elevated in Chinese patients*. *Psychiatry Res* 1984;12:167-72.
- 26 Lin KM, Poland RE, Lau JK. *Haloperidol and prolactin concentrations in Asians and Caucasians*. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8:195-201.
- 27 Pi EH, Simpson GM. *Medication-induced movement disorders*. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. 7th edn. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins 2000, pp. 2265-71.
- 28 Yang YY, Yeh EK, Chang SS. *Maintenance lithium levels could be lowered: based on Taiwanese and Danish studies*. *J Formos Med Assoc* 1991;90:509-13.
- 29 Pi EH, Gray GE. *Ethnopharmacology for Asians*. In: Ruiz P, editor. *Ethnicity and pharmacology. Review of Psychiatry Series, vol. 19*. Washington, DC: American Psychiatric Association Press 2000, pp. 91-113.
- 30 Lin KM, Lau JK, Smith MW. *Comparison of alprazolam plasma levels and behavioral effects in normal Asian and Caucasian male volunteers*. *Psychopharmacology (Berlin)* 1988;96:365-9.
- 31 Binder E, Levy R. *Extrapyramidal reactions in Asians*. *Am J Psychiatry* 1981;138:1243-4.
- 32 Jann M, Chang W, Davis C. *Haloperidol and reduced haloperidol plasma levels in Chinese vs. non Chinese psychiatric patients*. *Psychiatry Res* 1989;30:45-52.
- 33 Chang SS, Jann M, Hwu HG. *Ethnic comparison of haloperidol and reduced haloperidol plasma levels: Taiwan Chinese versus American non-Chinese*. *J Formos Med Assoc* 1991;90:572-8.
- 34 Chang SS, Chen TY, Lee CA. *Lithium plasma reduced haloperidol versus haloperidol ratios in Chinese patients*. *Biol Psychiatry* 1987;22:1406-8.
- 35 Jann M, Lam Y, Chang W. *Haloperidol and reduced haloperidol plasma concentration in different ethnic populations and inter individual variabilities in haloperidol metabolism*. In: Lin KM, Poland R, Nakasaki G, editors. *Psychopharmacology and psychobiology of ethnicity*. Washington, DC: American Psychiatric Association Press 1993, pp. 114-27.
- 36 Lin K M, Poland R, Nuccio I. *Longitudinal assessment of haloperidol dosage and serum concentrations in Asian and Caucasian schizophrenic patients*. *Am J Psychiatry* 1989;146:1307-11.
- 37 Allen J, Rack P, Vaddadi K. *Differences in the effects of clomipramine on English and Asian volunteers*. *Postgrad Med J* 1977;53:79-86.
- 38 Lewis P, Rack P, Vaddadi K. *Ethnic differences in drug response*. *Postgrad Med J* 1980;56:46-9.
- 39 Rudorfer E, Lam E, Chang W. *Desipramine pharmacokinetics in Chinese and Caucasian volunteers*. *Br J Clin Pharmacol* 1984;17:433-40.
- 40 Kilow W. *Ethnic differences in drug metabolism*. *Clinical Pharmacokinetics* 1982;71:373-400.
- 41 Gaviria M, Gill A, Javid J. *Nortriptyline kinetics in Hispanic and Anglo subjects*. *J Clin Psychopharmacol* 1986;6:227-31.
- 42 Kishimoto A, Hollister L. *Nortriptyline kinetics in Japanese and Americans*. *J Clin Psychopharmacol* 1984;4:171-2.
- 43 Pi EH, Simpson G, Cooper T. *Pharmacokinetics of desipramine in Caucasian and Asian volunteers*. *Am J Psychiatry* 1986;143:1174-6.
- 44 Pi EH, Tran-Johnson T, Walker N. *Pharmacokinetics of desipramine in Caucasian and Asian volunteers*. *Psychopharmacol Bull* 1989;25:483-7.
- 45 Silver B, Lin K M, Poland R. *Ethnicity and pharmacology of tricyclic antidepressants*. In: Lin K M, Poland R, Nakasaki G, editors. *Psychopharmacology and psychobiology of ethnicity*. Washington, DC: APA Press 1993, pp. 61-89.
- 46 Yamashita I, Asano Y. *Tricyclic antidepressants*. *Psychopharmacol Bull* 1979;15:40-1.
- 47 Hu W, Lee C, Yang Y. *Imipramine plasma levels and clinical response*. *Bulletin of the Chinese Society of Neurology and Psychiatry* 1983;9:40-9.
- 48 Escobar J, Tacaon V. *Antidepressant agents in a cross cultural study*. *Psychopharmacol Bull* 1980;16:49-52.
- 49 Westermeyer J. *Psychiatric care of migrants*. Washington, DC: American Psychiatric Association Press 1989.
- 50 Kumana C, Lauder I, Chan M. *Differences in diazepam pharmacokinetics in Chinese and white Caucasians*. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;32:211-5.
- 51 Zhang Y, Reviriego J, Lou Y. *Diazepam metabolism in native Chinese poor and extensive hydroxylators of S-mephenytoin*. *Clin Pharmacol Therapeut* 1990;48:496-50.
- 52 Manna V. *Neuroscienze e convinzioni*. <http://www.salus.it/psichiatria> 2008.
- 53 Smith M, Mendoza R. *Ethnicity and pharmacogenetics*. *Mount Sinai Journ Med* 1996;63:285-90.
- 54 Manna V, Daniele M T, Pinto M. *Immigrazione, stress e psicopatologia*. *Difesa Sociale, Istituto Italiano di Medicina Sociale* 2006;(3-4):61-82.
- 55 Musazzi L, Milanese M, Farisello P, Zappettini S, Tardito D, et al. *Acute stress increases depolarization-evoked glutamate release in the rat prefrontal/frontal cortex. The dampening action of antidepressants*. *PLoS ONE* 2010;5(1):e8566. doi:10.1371/journal.pone.0008566.

- ⁵⁶ Dawkins K. *The interaction of ethnicity, socio-cultural factors and gender in clinical psychopharmacology*. Psychopharmacol Bull 1996;32:283-9.
- ⁵⁷ Haslett C, Chilvers E, Boom N. *Davidson's principles and practice of medicine*. 19th edn. New York: Churchill Livingstone 2002.
- ⁵⁸ Okasha A. *Okasha's clinical psychiatry*. Cairo: Anglo Egyptian Bookshop 1988.
- ⁵⁹ Ruiz P. *Ethnicity and psychopharmacology*. In: Oldham J, Riba M, editors. *Review of psychiatry*, vol. 19. Washington, DC: American Psychiatric Association Press 2000.
- ⁶⁰ Okasha A, Okasha T. *Notes on mental disorders in pharaonic Egypt*. History of Psychiatry 2000;11:413-24.
- ⁶¹ Okasha A. *The impact of Arab culture on psychiatric ethics*. In: Okasha A, Arboleda-Florez J, Sartorius N, editors. *Ethics, culture and psychiatry. International perspectives*. Washington, DC: American Psychiatric Association Press 2000.
- ⁶² World Psychiatric Association. *Declaration of Madrid on Ethical Standards for Psychiatric Practice*. Approved by the General Assembly on 25 August 1996 and amended by the General Assembly in Yokohama, Japan, in August 2002. <http://wpanet.org/newhome/>
- ⁶³ Leff J. *Psychiatry around the globe: a transcultural view*. London: Gaskell 1988.
- ⁶⁴ Vaughn CE, Leff JP. *The influence of family and social factors on the course of psychiatric illness: a comparison of schizophrenic and depressed neurotic patients*. Br J Psychiatry 1976;129:125-37.
- ⁶⁵ Hooly J M, Orley J, Teasdale J D. *Level of expressed emotion and relapse in depressed patients*. Br J Psychiatry 1986;148:642-7.
- ⁶⁶ Montero I, Gomez-Beneyto M, Ruiz I. *The influence of family expressed emotion on the course of schizophrenia in a sample of Spanish patients*. Br J Psychiatry 1992;161:217-22.
- ⁶⁷ Okasha A, El Akabawi A, Snyder K. *Expressed emotion, perceived criticism, and relapse in depression: a replication in an Egyptian community*. Am J Psychiatry 1994;151:1001-5.
- ⁶⁸ Lin KM. *Psychopharmacology in cross-cultural psychiatry*. Mt Sinai J Med 1996;63:283-4.
- ⁶⁹ Manna V. *Mente, cervello, coscienza: verso una nuova sintesi scientifica?* Giorn Ital Psicopat 2008;14:279-92.
- ⁷⁰ Mohit A. *Middle East culture: mental health and mental illness*. In: Lopez-Ibor J, Lieh-Mak F, Visotsky H, editors. *One world, one language: paving the way to better perspectives for mental health*. Seattle: Hogrefe & Huber 1999, pp. 125-36.
- ⁷¹ Kuske D. *Ethno-psychopharmacology*. Int Psychiatry 2007;4:54-5.
- ⁷² Ng CH, Lin KM, Singh BS, et al. *Ethno-psychopharmacology. Advances in current practice*. Cambridge: University Press 2008.