



## ARTICOLO ORIGINALE

### L'ETNOPSICOFARMACOLOGIA

#### I nuovi paradigmi delle neuroscienze culturali nella pratica clinica

Angelo Bruschi<sup>1</sup>, Vittorio Infante<sup>2</sup>, Giuliano Albergo<sup>3</sup>, Cinzia Niolu<sup>4</sup>

ISSN: 2283-8961

#### Abstract

L'attenzione per la ricerca in ambito etnopsicofarmacologico sta gradualmente crescendo. Alle prime ricerche delle cosiddette *psichiatrie esotiche* (coloniali) e a quelle successive sui *fenomeni migratori*, da qualche decennio, si sono aggiunte le nuove ricerche che danno più ampia considerazione ai contesti di *evoluzione multiculturale* e di *eterogeneità etnico-culturale*. La rivisitazione dello stesso modello medico *diatesi-stress* e dei fattori psico-culturali, biologici e sociali legati all'etnia o all'area geografica di appartenenza del paziente, stanno rigenerando il campo delle *neuroscienze culturali*. In questo articolo viene esaminata la variabilità interetnica nell'efficacia e nella tollerabilità delle terapie psicofarmacologiche ed i fattori che contribuiscono a tali differenze.

*The focus for the research in the ethnopharmacological field is gradually increasing. At the first researches of the so-called exotic's psychiatry (colonial) and to the later ones on migratory phenomena, for some decades, has been added some new ones that gives a larger consideration to the contexts of multicultural evolution and ethnic-cultural heterogeneity. The re-examination of the same diathesis-stress medical model and of the psycho-cultural, biological and social*

---

<sup>1</sup> Psichiatra e psicoterapeuta, Dottore di Ricerca in Neuroscienze, Resp. Dh di Psichiatria, Asl Viterbo

<sup>2</sup> Psichiatra e psicoterapeuta, SPDC Policlinico Tor Vergata, Roma

<sup>3</sup> Specializzando in psichiatria, SPDC Policlinico Tor Vergata, Roma

<sup>4</sup> Prof. Associato di Psichiatria, Dip. di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata, Resp. SPDC

*factors related to the patient's ethnicity or geographical area of origin, they are regenerating the cultural neurosciences field. This paper examines the interethnic variability in the efficacy and tolerability of psychopharmacological therapies and the contributing factors to those differences.*

**Key words:** etnopsicofarmacologia, neuroscienze culturali, variabilità interetnica, fattori psico-culturali, fattori biologici, fattori ambientali, farmacocinetica, farmacodinamica, farmacogenetica

## **Introduzione**

Gli strumenti di cura in uso nel setting psichiatrico sono disciplinati da accordi terapeutici e da regole relazionali e risultano dinamicamente connessi a fattori psico-culturali, ambientali, genetici e neurobiologici fortemente legati all'area geografica di provenienza ed al gruppo etnico di riferimento. Pertanto, un'appropriata condotta clinica deve comprendere possibili revisioni in chiave culturale dei modelli teorici di riferimento e delle prassi cliniche codificate. L'interesse per le ricerche etnopsicofarmacologiche è andato gradualmente crescendo negli ultimi quarant'anni, e dai primi studi comparativi si è passati a quelli più recenti delle neuroscienze-culturali orientati da un lato ad una valutazione dell'efficacia, degli effetti collaterali e della compliance e dall'altro a determinare le differenze nella farmacocinetica e nella farmacodinamica dei farmaci psicotropi, e le ragioni di tali variazioni (Pi e Simpson, 2005).

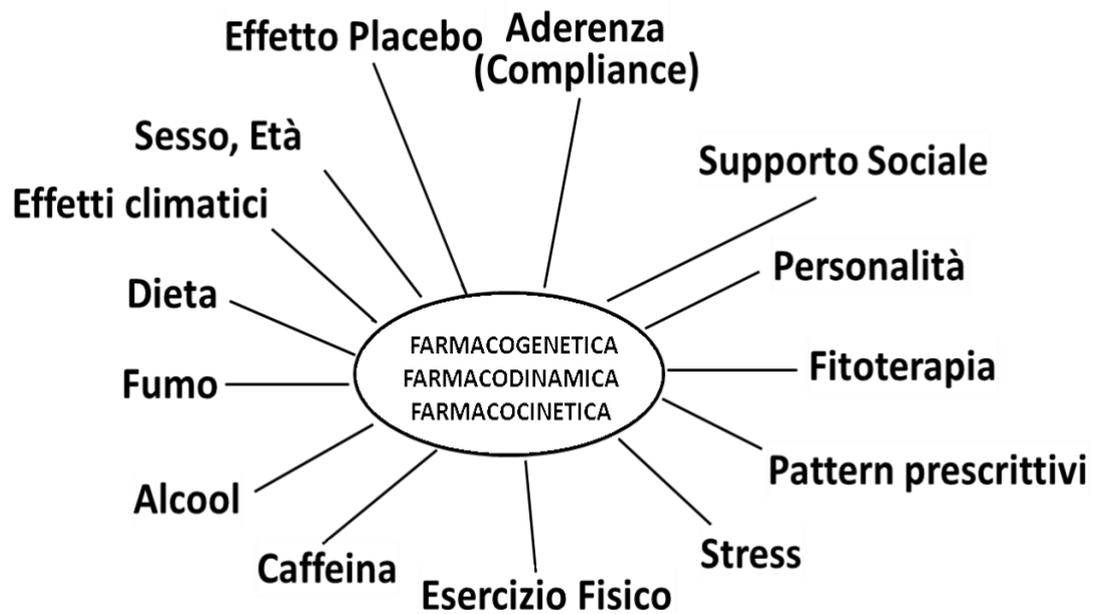
## **Etnia e psicofarmacologia**

Osservazioni cliniche sull'interazione tra etnia e psicofarmacologia sono state riportate in letteratura scientifica da diverso tempo. A questo proposito, già negli anni 70 Murphy distinse un certo numero di *fattori biologici* e *non biologici* in ordine ad una differente reattività ai farmaci (Murphy, 1969). Nel decennio successivo, Gutheil, nei suoi studi di *psicologia della farmacologia*, con l'argomento principe *placebo-nocebo*, propose una maggior attenzione ai *fattori terapeutici specifici e aspecifici* delle terapie psichiatriche e ad eventuali determinanti *intra e inter-culturali* (Gutheil, 1982).

Più di recente, alcuni autori hanno così distinto i diversi fattori coinvolti nella produzione della risposta ai farmaci psicoattivi: *fattori biologici* (genotipo, età e genere); *fattori ambientali* (clima, fumo, inquinamento, alimentazione, alcol, farmaci, fitoterapie, caffeina, stress, esercizio fisico); *fattori culturali* (relazioni familiari ed atteggiamento dei membri della famiglia nei confronti delle emozioni espresse dal paziente in farmacoterapia, credenze sulla malattia, visione stigmatizzante o discriminatoria dei sintomi psichiatrici, atteggiamenti, aspettative e reazioni che si hanno verso il farmaco e verso il medico che lo prescrive, comprensione della necessità di assumere una terapia, aderenza al trattamento, ruolo dell'effetto placebo, caratteristiche personologiche, abitudini prescrittive dei clinici, costi e disponibilità dei farmaci, di trattamenti alternativi, strutture assistenziali, sistemi di supporto e reti di professionisti) (Pi e Simpson, 2005; Poolsup et al., 2000; Pi e Gray, 1998).

Come si vedrà, l'insieme dei fattori etnopsicofarmacologici (psico-culturali, biologici e ambientali) è in grado di agire sul profilo farmacogenetico dell'individuo, il quale può a sua volta influenzare la farmacocinetica e la farmacodinamica degli agenti psicofarmacologici, dando conto della notevole variabilità inter-etnica della risposta clinica e degli effetti collaterali dei farmaci psicotropi.

Il rapporto tra etnia e psicofarmacologia si fonda infatti su tre fattori principali: la farmacogenetica, la farmacocinetica e la farmacodinamica (Fig. 1). La farmacogenetica studia i fattori genetici ed ambientali in grado di influenzare l'espressione dei geni deputati al metabolismo dei composti farmacologici. La farmacocinetica è da intendersi come l'insieme dei quattro processi responsabili del destino del farmaco all'interno dell'organismo: assorbimento, distribuzione, biotrasformazione ed escrezione. La farmacodinamica riguarda invece l'interazione tra agenti farmacologici e recettori bersaglio ed attiene alla comparsa degli effetti terapeutici e collaterali (Ruiz, 2005).



**Figura. 1** – da Pi e Gray, 1998

### **Ruolo dei fattori genetici nella variabilità interetnica della risposta farmacologica**

Il contributo genetico alla variabilità interetnica della risposta farmacologica risiede nella natura estremamente polimorfica dei geni coinvolti nei processi di farmacocinetica e farmacodinamica, caratterizzati da un'espressività ampiamente variabile tra le diverse popolazioni (De Luca et al., 2007).

#### *Variabilità interetnica farmacocinetica della risposta farmacologica*

Nell'ambito dei meccanismi di assorbimento sono state evidenziate differenze su base genetica per la glicoproteina-P intestinale, codificata dal gene MDR1 (Human Multi Drug Resistance) ed in grado di ridurre la concentrazione intracellulare di molti farmaci. La minore prevalenza di un allele (T) del gene che codifica per tale proteina, sarebbe responsabile di una maggiore concentrazione plasmatica di alcuni principi attivi nelle popolazioni africane (Fromm, 2002; Schaeffeler et al., 2001). Tale aspetto può incidere in modo decisivo sulla gestione della terapia farmacologica: ad esempio, gli afro-americani trattati con il litio carbonato presentano una concentrazione intracellulare del farmaco superiore ai caucasici, con possibile comparsa di effetti tossici già nel range di sicurezza considerato convenzionale; al contrario, le concentrazioni intracellulari di litio sono sostanzialmente sovrapponibili tra caucasici ed asiatici (Strickland et al., 1995).

Variazioni genetiche riguardano anche la distribuzione dei farmaci: l'aloperidolo, a parità di dosaggio assunto, ha una distribuzione di circa il 50% superiore nei pazienti schizofrenici e nella popolazione sana di origine asiatica rispetto ai caucasici (Potkin et al., 1984). I livelli plasmatici dell' $\alpha$ 1-glicoproteina acida, proteina carrier per molti psicofarmaci, sono significativamente inferiori negli asiatici rispetto ai caucasici, così che la quota libera, attiva dei farmaci, risulta più alta nei primi che nei secondi (Zhou et al., 1990). Tra le popolazioni africane è stato osservato un aumento dell'emivita plasmatica del litio, con ricadute potenzialmente rilevanti nella scelta del dosaggio e nel monitoraggio del trattamento (Chang et al., 1984).

L'area nella quale i polimorfismi genetici rivestono il peso maggiore in termini di variabilità della risposta farmacologica è però quella dei processi metabolici. La maggior parte dei farmaci viene catabolizzata da enzimi di fase I e II. Nella fase I, mediata da uno o più enzimi del citocromo P450 (CYP), avviene l'ossidazione dei substrati. Nella fase II, mediata dalle transferasi, hanno luogo i processi di coniugazione. I citocromi maggiormente coinvolti nel metabolismo dei farmaci psichiatrici sono il CYP2D6, il CYP2C19, il CYP3A4 e il CYP1A2 (Tabella 1). (Tseng, 1999; Evans, 2004; Mejer, 2004).

I geni che codificano per i citocromi sono largamente polimorfici e ciò determina ampie variazioni interetniche nell'attività enzimatica, permettendo di distinguere scarsi metabolizzatori (poor metabolizers: PMs), intensi metabolizzatori (extensive metabolizers: EMs) e ultra rapidi metabolizzatori (ultra-rapid metabolizers: UMs). (Mejer, 2004; Ma et al., 2002).

Le proporzioni di PMs, EMs e UMs variano tra i diversi gruppi etnici. Ad esempio, considerando il CYP2D6, sono PMs dall'1 al 6% degli asiatici e dal 5 al 10% dei caucasici (Manna et al., 2010). Questi soggetti, che presentano un deficit dell'attività enzimatica, risultano estremamente sensibili a tutti i farmaci metabolizzati dal 2D6, fenomeno osservato frequentemente in seguito alla somministrazione di antipsicotici e antidepressivi triciclici (Tseng, 1999; Lin et al., 1995). Al contrario, il 30% della popolazione etiopica ed il 21% di quella saudita sono UMs per il 2D6. Ciò determina che, in questi ultimi, si possa verificare una mancata risposta ai dosaggi standard dei farmaci substrato di questo isoenzima (Aklillu et al., 1996; Bernard et al., 2006). 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 (Manna et al., 2010).

Inoltre, questi sistemi enzimatici, pur essendo sotto controllo genetico, possono essere inibiti o indotti da substrati specifici, comunemente di tipo farmacologico (Tabella 1).

	<b>FARMACI METABOLIZZATI</b>	<b>INIBITORI</b>	<b>INDUTTORI</b>
CYP1A2	<p>Antidepressivi: triciclici (demetilazione), fluvoxamina</p> <p>Antipsicotici: clozapina, olanzapina, aloperidolo</p> <p>Inibitori delle colinesterasi: tacrina</p>	Fluvoxamina	<p>Carbamazepina</p> <p>Fenobarbitale</p> <p>Fenitoina</p>
CYP2C9	<p>Antiepilettici: fenobarbitale, fenitoina, acido valproico</p>	<p>Fluoxetina</p> <p>Fluvoxamina</p> <p>Valproato</p>	<p>Carbamazepina</p> <p>Fenobarbitale</p> <p>Fenitoina</p>
CYP2C19	<p>Antidepressivi: triciclici (demetilazione), citalopram</p> <p>Benzodiazepine: diazepam</p> <p>Antiepilettici: fenitoina</p>	<p>Fluvoxamina</p> <p>Fluoxetina</p>	<p>Carbamazepina</p> <p>Fenobarbitale</p> <p>Fenitoina</p>

CYP2D6	<p>Antidepressivi: triciclici (idrossilazione), fluoxetina, paroxetina, venlafaxina, mirtazapina</p> <p>Antipsicotici: aloperidolo, tioridazina, perfenazina, risperidone, clozapina, olanzapina, aripiprazolo</p> <p>Inibitori delle colinesterasi: donepezil, galantamina</p>	<p>Tioridazina</p> <p>Perfenazina</p> <p>Fluoxetina</p> <p>Paroxetina</p> <p>Duloxetina</p>	<p>Nessuno conosciuto</p>
CYP3A4	<p>Antidepressivi: triciclici (demetilazione), sertralina, nefazodone, reboxetina</p> <p>Antipsicotici: clozapina, risperidone, quetiapina, aripiprazolo</p> <p>Benzodiazepine: alprazoloam, triazolam, midazolam</p> <p>Antiepilettici: carbamazepina, etosuccimide, tiagabina</p> <p>Inibitori delle colinesterasi: donepezil, galantamina</p> <p>Anti-Parkinson: bromocriptina, pergolide, selegilina</p>	<p>Nefazodone</p> <p>Fluvoxamina</p> <p>Fluoxetina</p>	<p>Carbamazepina</p> <p>Fenobarbitale</p> <p>Fenitoina</p> <p>Iperico</p>

Sebbene il ruolo del sistema del citocromo P450 nel determinismo delle differenze etnopsicofarmacologiche sia preminente, variazioni su base genetica sono state descritte anche relativamente agli enzimi di fase II come la N-acetil-transferasi, l'alcool-deidrogenasi, la dopamina-idrossilasi, la monoamino-ossidasi, la superossido-dismutasi, la tio-metil-transferasi, la glucuronil-transferasi e la glutatione-S-transferasi, ampiamente variabili nelle diverse etnie per quantità ed attività, con significative ricadute sul metabolismo farmacologico e sugli effetti clinici. Ad esempio, tra gli afro-americani trattati con adinazolam (una benzodiazepina non commercializzata in Italia), è stato riscontrato un processo di ossidazione epatico accelerato ed un'aumentata reattività psicomotoria dovuta ad una maggiore produzione di un catabolita non ulteriormente metabolizzabile ma escreto direttamente per via renale (Bhugra e Bhui, 2004).

Per gli enzimi di acetilazione, deputati al metabolismo del clonazepam e di altri farmaci, fino all'83% dei cinesi presenta una rapida attività catalitica, mentre solo il 50% dei caucasici e degli africani è rapido acetilatore (Sjöqvist, 1997). Un deficit dell'enzima aldeide-deidrogenasi, comune nelle popolazioni cinesi, giapponesi, vietnamite e coreane, è responsabile della *flushing response* in seguito all'assunzione di minime quantità di alcool, con intenso rossore facciale, vertigini, nausea e tachicardia. Infatti, circa il 50% degli asiatici orientali possiede una forma dell'enzima insufficiente a metabolizzare l'alcool, con conseguente accumulo di acetaldeide, sostanza tossica che provoca la risposta *flushing* in modo simile a quanto accade in chi assume disulfiram e sostanze alcoliche (Manna et al., 2009).

Altri enzimi mostrano un simile grado di variabilità genetica. Ad esempio, la clearance del paracetamolo, metabolizzato per il 90% attraverso glucuronazione, è del 20% più lenta negli asiatici rispetto agli europei. Mentre, sempre negli asiatici, per una differente distribuzione dei recettori beta-adrenergici dovuta ad un polimorfismo genetico, il trattamento con beta-bloccanti dà luogo ad effetti potenziati sulla pressione sanguigna e sul ritmo cardiaco, con conseguente necessità di ridurre i dosaggi comunemente impiegati. Al contrario, nei pazienti afroamericani i beta-bloccanti risultano relativamente inefficaci nel controllo della pressione sanguigna (Dimsdale et al., 1988).

*Variabilità interetnica farmacodinamica nella risposta farmacologica*

L'assetto farmacogenetico incide anche sul profilo farmacodinamico, cioè sugli effetti che gli psicofarmaci producono in seguito all'interazione con i loro recettori target. Ad esempio, la presenza di un particolare cluster antigenico del sistema HLA, diffuso fra gli ebrei ashkenazi e in alcune popolazioni amerindie, correla con un maggior rischio di agranulocitosi secondaria a clozapina (Lieberman et al., 1990).

Un altro esempio è l'omozigosi del polimorfismo 5-HTTLPR del gene che codifica per il trasportatore della serotonina (SLC6A4): questa variante molecolare (descritta in circa l'80% dei giapponesi, nel 40% degli europei-americani e nel 30% degli afro-americani) è associata ad una ridotta espressione genica del trasportatore stesso e potrebbe diminuire l'efficacia della terapia antidepressiva con farmaci serotoninergici (Gelernter et al., 1997).

Una bassa attività enzimatica della catecol-O-metiltransferasi (COMT), osservata nel 50% dei caucasici, si riflette in una diminuzione del catabolismo della dopamina. Al contrario, l'80% dei cinesi, dei giapponesi e dei coreani presenta un genotipo associato ad un'alta attività enzimatica (Glatt et al., 2003). Differenze nella farmacodinamica sono state chiaramente dimostrate tra i diversi gruppi etnici. Ad esempio, le popolazioni di origine africana presentano una più marcata sensibilità agli antidepressivi triciclici, agli SSRI e agli antipsicotici, eccetto che alla clozapina. Pertanto, rispetto ai caucasici, questi pazienti necessiterebbero di dosi inferiori di agenti psicofarmacologici per il trattamento della maggior parte dei disturbi psicopatologici (Ruiz et al., 1999; Varner et al., 1998). I caucasici, rispetto alle altre etnie, manifesterebbero più precocemente effetti collaterali di tipo extrapiramidale e, in particolare, discinesie tardive (Lin et al., 1993). Anche le popolazioni latino-americane richiedono più bassi livelli di neurolettici e di antidepressivi triciclici (Pi e Gray, 1998).

Analogha considerazione riguarda gli afro-americani, nei quali, in particolare, l'impiego dei triciclici è correlato a più frequenti effetti collaterali di tipo neurologico. Allo stesso modo, gli asiatici, rispetto agli occidentali, presentano una sensibilità superiore ai tricicli ed una risposta terapeutica a livelli plasmatici inferiori (Pi et al., 1993). Nelle popolazioni orientali è stata inoltre riportata una maggiore efficacia del litio a minori concentrazioni ematiche (Bond, 1991).

### **Ruolo dei fattori biologici non genetici nella variabilità interetnica della risposta farmacologica**

I fattori biologici non genetici (età e genere) sono in grado di modificare l'espressione dei geni coinvolti nel metabolismo e nei meccanismi di risposta ai farmaci psicotropi.

L'età avanzata si caratterizza per una ridotta attività catalitica degli enzimi citocromiali e per una progressiva perdita di neuroni con diminuzione della densità dei recettori degli psicofarmaci (Salzaman, 1984).

Anche il genere può influenzare la farmacocinetica e la farmacodinamica degli agenti psicotropi poiché gli ormoni steroidei di tipo sessuale, substrato del sistema del citocromo P450, possono modificarne l'attività metabolica attraverso un'inibizione per competizione.

### **Ruolo dei fattori ambientali nella variabilità interetnica della risposta farmacologica**

Diversi fattori ambientali possono condizionare l'assetto farmacogenetico e la correlata risposta agli psicofarmaci.

Il tipo di dieta influenza direttamente l'espressione genica e l'attività enzimatica (come nel caso del succo di pompelmo e di diete ricche in protidi e glucidi). Infatti, esistono differenze nei *pattern metabolici* di farmaci come l'antipirina in gruppi etnici di stessa derivazione ma dislocati in varie zone del globo rispetto ai relativi connazionali non immigrati, come gli indiani e i sudanesi in Gran Bretagna, o gli asiatici e gli ispanici a S. Francisco. L'alimentazione ha inoltre un ruolo centrale nella formazione dei depositi di tessuto adiposo, che possono modificare il volume di distribuzione e la biodisponibilità degli psicofarmaci lipofili. Anche le transferasi deputate al metabolismo dei farmaci sono geneticamente determinate ma inducibili da fattori alimentari, oltre che da alcool, caffeina, contraccettivi orali e tabacco. In particolare, il fumo di sigaretta, estremamente diffuso nelle popolazioni arabe (con una prevalenza del 45% tra gli egiziani) è un induttore enzimatico citocromiale. Anche le erbe medicinali sono substrati naturali degli enzimi metabolizzatori e possono interagire con i farmaci psicotropi (Lin e Smith, 2000).

### **Ruolo dei fattori culturali nella variabilità interetnica della risposta farmacologica**

Unitamente agli aspetti biologici ed ambientali, gli elementi di ordine culturale condizionano marcatamente la variabilità interetnica della risposta ai farmaci psichiatrici in termini di efficacia, compliance, follow up, effetti collaterali ed effetti placebo.

Lin, Poland e Nakasaki hanno approfondito questo tema nell'opera *Psychopharmacology and Psychobiology of Ethnicity* edita nel 1993, descrivendo le differenze nella risposta agli psicofarmaci nelle diverse etnie in rapporto all'interazione tra fattori biologici e socio-culturali (Lin et al., 1993).

I pazienti appartenenti alla cultura asiatica, avendo la tendenza a non percepire la sofferenza psicologica come sintomo, esprimono i propri disagi in termini comportamentali e somatici piuttosto che emotivi. Sovente accedono agli ambulatori di Medicina Generale lamentando esclusivamente sintomi fisici e non affettivi. Tali influenze culturali sulla sintomatologia riportata possono fuorviare i clinici che non hanno familiarità con gli atteggiamenti e le credenze di queste popolazioni verso la malattia mentale. Inoltre, è comune in essi l'impiego di rimedi tradizionali locali, soprattutto come intervento di prima linea. È pertanto necessario esplorare eventuali interazioni derivate dalla contemporanea assunzione di psicofarmaci e prodotti della medicina tradizionale locale che possano influenzare efficacia, tossicità, compliance, effetti placebo e percezione di eventuali effetti collaterali (Ruiz, 1997). In particolare, i pazienti asiatici attribuiscono agli effetti collaterali e clinici dei trattamenti, come la diminuzione dello stato di allerta psicofisica, un significato negativo avvertito a livello corporeo come peggioramento. Nei pazienti del sud-est asiatico, xerostomia e rigidità muscolare sono interpretate come sintomi alternativamente buoni o cattivi (Lin et al., 1993). In un gruppo di pazienti cinesi sono state evidenziate variazioni percettive degli effetti collaterali: la polidipsia e la poliuria legate al litio sono state interpretate come positive piuttosto che negative e non si sono registrate lamentele, invece comuni nei pazienti occidentali trattati con questo farmaco, quali appiattimento, perdita di creatività, aumento ponderale e sapore metallico.

I pazienti di cultura africana presentano talora credenze magico-religiose che complicano l'interpretazione dei deliri a sfondo culturale. In questi popoli le aspettative di una guarigione concreta sono molto elevate per la proiezione sul medico occidentale di "fantasie di onnipotenza tecnocratica". Tali pazienti, peraltro immuni alle dipendenze da farmaci così frequenti nelle società industrializzate, mostrano una notevole sensibilità culturale agli effetti avversi dei trattamenti, con attribuzione all'esterno delle cause del malessere (per l'influenza di maledizioni e benedizioni). Inoltre, si rivolgono spesso a guaritori popolari e ricorrono all'assunzione di fitoterapici, anche in associazione ai farmaci occidentali, con possibili interferenze farmacocinetiche e farmacodinamiche che il clinico è chiamato a conoscere e ad indagare. È stato notato come essi ricevano erroneamente una sovra-diagnosi di schizofrenia, più frequenti trattamenti Long Acting e dosaggi più elevati di antipsicotici, sebbene, per gli aspetti farmacodinamici discussi precedentemente, richiederebbero dosaggi inferiori. Nondimeno, in alcuni studi è stato dimostrato che l'efficacia dei trattamenti è maggiore in questi soggetti i cui tratti personologici si fondano su una cultura centrata sulla interdipendenza, sull'adattamento sociale e sulla fiducia reciproca tra i membri, piuttosto che su una cultura basata sulla tendenza all'individualismo, all'affermazione personale e all'indipendenza. In studi condotti con fenotiazine ed antidepressivi nella popolazione nord-americana, è stata riscontrata una maggiore frequenza dell'effetto placebo tra gli afro-americani e gli ispanici piuttosto che nei bianchi. I pazienti di origine africana attribuiscono spesso un valore simbolico alle caratteristiche fisiche del farmaco, come il suo aspetto: ad esempio, le pillole nere sono riconosciute come agenti stimolanti e quelle bianche come analgesici (per i caucasici vale invece l'opposto) (Lin et al., 1993).

Tra i popoli ispano-americani è comune lo stigma verso gli psicofarmaci e lo scarso ricorso ai Servizi di Salute Mentale con più frequenti visite ai Medici di Medicina Generale o, in alcuni casi, a guaritori come *curanderos*, *espiritistas* e *santeros*. Sul piano clinico, invece, presentano più spesso somatizzazioni ed effetti avversi di natura farmacologica.

I pazienti di origine araba hanno con il proprio curante un rapporto solido e diretto, basato sul rispetto e sulle norme socio-culturali. Essi manifestano una maggiore polarizzazione sugli aspetti somatici dei disturbi mentali e una forte tendenza allo stigma.

## **Conclusioni**

Il fondamento dell'approccio etnopsicofarmacologico è rappresentato da valutazioni cliniche che tengano conto dello specifico contesto culturale di appartenenza del paziente. In particolare, la formulazione delle diagnosi deve essere fatta su base culturale. Per la scelta del farmaco da somministrare occorre fare riferimento al contesto bio-etnico, alla storia medica e alle terapie concomitanti, siano esse consistenti in farmaci occidentali o in rimedi tradizionali. Il clinico che opera in società culturalmente disomogenee come quella in cui attualmente viviamo, non può prescindere dalla conoscenza delle differenze nell'attività enzimatica che presiede al metabolismo dei farmaci nei diversi gruppi etnici. Inoltre, quando praticabile, sarebbe utile procedere ad indagini farmacogenetiche individualizzate. In fase di monitoraggio, è necessario procedere lentamente e coinvolgere la famiglia. In caso di insorgenza di effetti collaterali intollerabili, bisogna utilizzare la dose minima efficace o fare ricorso a trattamenti alternativi. In caso di risposta assente, può essere utile aumentare la posologia, cambiare farmaco o dosarne i livelli plasmatici.

## BIBLIOGRAFIA

- Aklillu, E. et al., *Frequent distribution of ultrarapid metabolizers of debrisoquine in an Ethiopian population carrying duplicated and multiduplicated functional CYP2D6 alleles*. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1996, 278: 441-446.
- Ameyaw, M. M. et al., *MOR1 pharmacogenetics: frequency of the C3435T mutation in exon 26 is significantly influenced by ethnicity*. *Pharmacogenetics*. 2001, 11: 217-221.
- Bernard, S. et al., *Interethnic differences in genetic polymorphisms of CYP2D6 in the U.S. population: clinical implications*. *The Oncologist*. 2006, 11: 126-135.
- Bhugra, D., Bhui, K., *Ethnic and cultural factors in psychopharmacology*. *Advances in Psychiatric Treatment*. 1999, 2 (5): 89-95.
- Bond, W. S., *Ethnicity and psychotropic drugs*. [Clinical Pharmacy](#). 1991, 10 (6): 467-70.
- Chang, S. S., Pandey, G. N., Zhang, M. Y., Ku, N. F., Davis, J. M., *Racial differences in plasma and RBC lithium levels*. Paper presented at the annual meeting of American Psychiatric Association. Continuing Medical Education Syllabus and Scientific Proceedings. 1984, 239-240.
- De Luca, V., Eligi, A., Romano, C., *Il contributo della psichiatria culturale alla psicofarmacologia clinica*. *Lo Psichiatra*. 2007, 1 (3): 12-20.
- Dimsdale, J., Ziegler, M., Graham, R., *The effect of hypertension sodium and race in isoprenalol sensitivity*. *Clinical and Experimental Hypertension*. 1988, 10: 747-56.
- Evans, W. E. et al., *Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics*. *Nature*. 2004, 429: 464-468.
- Fromm, M. F., *The influence of MDR1 polymorphisms on P-glycoprotein expressions and function in human*. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2002, 54: 1295-131.
- Gelernter, J., Kranzler, H., Cubells, J. F., *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.

Glatt, S. J., Faraone, S. V., Tsuang, M. T., *Association between a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case-control and family-based studies*. American Journal of Psychiatry. 2003, 160: 469-76.

Gutheil, T. G., *The psychology of psychopharmacology*. Bulletin of the Menninger Clinic. 1982, 46 (4): 321-30.

Lieberman, J., Yunis, I., Egla, E., *HLA-1338, DR4, DRW 3 and clozapine induced agranulocytosis in Jewish patients with schizophrenia*. Archives of Chemical Psychiatry. 1990, 47: 945-8.

Lin, K. M., Poland, R. E., Nakasaki, G., *Psychopharmacology and Psychobiology of Ethnicity*. American Psychiatric Press. 1993.

Lin, K. M., Poland, R., Anderson, D., *Psychopharmacology, ethnicity and culture*. Transcultural Psychiatric Research Review. 1995, 32: 3-40.

Mejer, U. A., *Pharmacogenetics five decades therapeutic lessons from genetic diversity*. Nature Review Genetic. 2004, 5: 669-676.

Ma, M. K. et al., *Genetics basis of drug metabolism*. American Journal of Health System Pharmacy. 2002, 59: 2061-2069.

Manna, V., Daniele, M. T., Pinto, M., *Ethnopsychopharmacology. Biological and cultural aspects of response to medical treatment in psychiatry*. Giornale Italiano di Psicopatologia. 2010, 16: 326-345.

McLellan, R. A. et al., *Frequent occurrence of CYP2D6 gene duplication in Saudi Arabians*. Pharmacogenetics. 1997, 7: 187-191.

Murphy, H., *Ethnic variations in drug response: results of an international survey*. Transcultural Psychiatric Research Review. 1969, 6: 5-23.

Pi, E. H., Wang, A. L., Gray, G. E., *Asian/non-Asian transcultural tricyclic antidepressant psychopharmacology: a review*. [Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry](#). 1993, 17 (5): 691-702.

Pi, E. H., Gray, G. E., *A cross-cultural perspective on psychopharmacology*. Essential Psychopharmacology. 1998, 2: 233-262.

- Pi, E. H., Simpson, G. M., *Cross-cultural psychopharmacology: a current clinical perspective*. Psychiatric Services. 2005, 56 (1): 31-3.
- Poolsup, N. et al., *Pharmacogenetics and psychopharmacotherapy*. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2000, 25: 197-220.
- Potkin, S. G. et al., *Haloperidol concentrations elevated in Chinese patients*. Psychiatry Research. 1984, 12: 167-72.
- Ruiz, P., Varner, R. V., Small, D. R., *Ethnic differences in the neuroleptic treatment of schizophrenia*. Psychiatr Quaterly. 1999, 70: 163-72.
- Ruiz, P., *Ethnopsychopharmacology: recent research advances*. Psychiatriki. 2005, 16: 132-134.
- Ruiz, P., *The role of ethnicity in psychopharmacology*. International Psychiatry. 2007, 4 (3): 55-56.
- Salzaman, C., *Clinical geriatric psychopharmacology*. 1984. New York: McGraw-Hill.
- Lin, K. M., Smith, M. W., *Psychopharmacotherapy in the context of culture and ethnicity* (Vol. 19). 2000. American Psychiatric Press.
- Schaeffeler, E. et al. *Frequency of C3435T polymorphic of MDR1 gene in African people*. Lancet. 2001, 358: 383-384.
- Sjöqvist, F. A., *New classification system for drug interactions*. European Journal of Clinical Pharmacology. 1997, 52 (Suppl): 327a.
- Strickland, T. L. et al., *Comparison of lithium ratio between African-American and Caucasian bipolar patients*. Biological Psychiatry. 1995, 37 (5): 325-330.
- Tseng, W. S., *Culture and psychotherapy: review and practical guidelines*. Transcultural Psychiatry. Sage Publications. 1999, 36; 131.
- Varner, R. V., Ruiz, P., Small, D. R., *Black and white patients' response to antidepressant treatment for major depression*. Psychiatr Quaterly. 1998, 69: 117-25.
- Zhou, H. H., Adedoyin, A., Wilkinson, G. R., *Differences in plasma binding of drugs between Caucasians and Chinese subjects*. Clinical Pharmacological Therapy. 1990, 48: 10-7.