

INTRODUZIONE

di Nicola Lalli

Il lavoro seguente di Andrea Eligi rappresenta un ulteriore tentativo di comprendere l'effetto degli psicofarmaci in relazione a numerosi fattori molto spesso sottovalutati: fattori genetici e relativo metabolismo, fattori culturali, etc...

Ancora una volta risulta evidente che il *neurofarmaco* (dizione che a me sembra più corretta di "psicofarmaco") non è assolutamente un fattore indipendente, ma è una variabile dipendente. Ed è importante tener conto di questo fattore sia sul piano epistemologico (per la comprensione degli effetti di tali farmaci e per la conseguente, spesso riduttiva, deduzione del funzionamento della mente) che su quello strettamente clinico.

VARIABILITA' INTERETNICA NELLA RISPOSTA AI NEUROLETTICI E AGLI ANTIDEPRESSIVI

Eligi A, 2001

© Andrea Eligi, 2001

POLIMORFISMO ENZIMATICO

Nell'uomo sono state identificate alcune decine di enzimi appartenenti al sistema del citocromo P-450. Tra questi, alcuni sembrano avere un ruolo chiave nella variabilità interindividuale ed etnica della risposta ai neurolettici, antidepressivi e, più in generale, ai farmaci psicoattivi. Sono il CYP2D6, il CYP2C19, il CYP1A2 e il CYP3A3/4. Studi farmacogenetici hanno dimostrato per il CYP2D6 e il CYP2C19 uno spiccato polimorfismo genetico. Ciò vuol dire che in una data popolazione, essendoci diverse forme dello stesso enzima più o meno efficaci, gli individui a cui viene somministrato il farmaco apparterranno a uno dei seguenti due gruppi: a quello che secondo la terminologia anglosassone viene chiamato dei Poor Metabolizers (PMs) o a quello degli Extensive Metabolizers (EMs). La percentuale dei PMs e degli EMs varia in maniera significativa nelle varie popolazioni. Altro discorso per il CYP1A2 e il CYP3A3/4: nonostante non sia stato dimostrato polimorfismo per i geni associati a questi enzimi, è stata invece riscontrata un'enorme variabilità etnica nell'attività di questi.

CYP2D6

Il CYP2D6, che partecipa al metabolismo di basi lipofile, è stato il primo isoenzima del gruppo P-450 a essere identificato. E' coinvolto nel metabolismo ossidativo dell'aloiperidolo, risperidone, olanzapina, perfenazina e tioridazide ma anche numerosi altri farmaci psicotropi quali antidepressivi triciclici e gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina. Recenti studi sul fenotipo hanno chiaramente dimostrato come i PMs manchino della capacità di metabolizzare substrati noti del CYP2D6. Come si accennava sopra, la percentuale dei PMs varia molto tra i vari gruppi etnici, con percentuali che vanno dal 6-10% fra i Caucasici^{1,2}, meno dell'1% fra i cinesi, giapponesi e altre popolazioni asiatiche, 0.7-5% per la popolazione del Ghana, 3-8% per quella della Nigeria e 1.9% per gli afro-americani^{2,3}.

Gli studi condotti sul genotipo hanno invece mostrato quali siano le mutazioni associate con i PMs. Fra i Caucasici, le varianti CYP2D6A, CYP2D6B e CYP2D6D sembrerebbero le più importanti⁴. Il tipo CYP2D6B è associato al 70% dei PMs, mentre il restante 30% ovviamente è da ripartire fra il tipo CYP2D6A e CYP2D6D. Mentre il genotipo CYP2D6D corrisponde alla

delezione totale del gene ed è rappresentato pressappoco con la stessa frequenza tra i vari gruppi⁵, CYP2D6B e CYP2D6A sono estremamente rari fra le popolazioni asiatiche e africane. Caso a parte è quello dei messicani. La percentuale dei PMs è in questo caso dell'1%, come fra gli Asiatici, ma il genotipo associato è il CYP2D6B come per i Caucasici.

Sull'altro fronte, quello degli EMs, è stata riscontrato un ampio *range* di variabilità interindividuale in tutti i gruppi etnici. Fra i Caucasici, una capacità intermedia dei metabolizzazione (cioè compresa tra quella dei PMs e quella degli EMs) è in parte spiegata dall'esistenza di eterozigoti per le mutazioni CYP2D6B, CYP2D6A e CYP2D6D. Un'altra mutazione, la CYP2D6C, associata ad un metabolismo dei substrati del CYP2D6 intermedia, è stata scoperta di recente ma sembra essere comunque molto rara⁶.

Per quanto detto finora, sembrerebbe che in virtù della minore penetranza delle mutazioni del tipo B, A e C che fra i Caucasici si associano allo stato di PM, gli altri gruppi etnici necessiterebbero di alte dosi di farmaco per la maggiore attività del CYP2D6. Al contrario, numerosi studi condotti su Asiatici e Neri africani mostrano come queste popolazioni richiedano dosaggi inferiori^{7,8,9}. Tale discrepanza fra genotipo e fenotipo è stata recentemente risolta con la scoperta delle mutazioni CYP2D6J e CYP2D6Z, che conferiscono un metabolismo farmacologico lento o intermedio (SM)^{10,11}. La mutazione CYP2D6J compare in una percentuale molto alta fra gli Asiatici, del 47-70%, mentre è molto bassa fra i Caucasici. Il CYP2D6Z sarebbe invece responsabile della minore efficienza del citocromo P-450 presso gli africani. In realtà, questa mutazione porterebbe ad un differente grado di attività a seconda del substrato preso in esame. Servono in ogni caso ulteriori studi per spiegare la variabilità fenotipica tra queste popolazioni.

Le mutazioni trattate fino ad ora sono il frutto di delezioni o sostituzioni e corrispondono ad un fenotipo caratterizzato da una bassa o assente attività enzimatica. E' stata però identificata una mutazione, la variante CYP2D6L2, corrispondente a numerose copie del gene del CYP2D6, che porterebbe ad un'attività enzimatica addirittura sopra la norma (supra estensive metabolism, SEM), presente nel 7% della popolazione in Spagna ma solo nell'1% degli svedesi¹². Si attendono ulteriori studi che valutino la presenza di CYP2D6L2 in altri gruppi di popolazione.

CYP2C19

Questo enzima è coinvolto nel metabolismo (demetilazione) di sostanze acide e basiche, molti farmaci psicotropi quali diazepam e antidepressivi tricyclici. Già nel 1984 era stato provato il polimorfismo fenotipico di questo enzima¹³. Le percentuali dei PMs variano molto tra i vari gruppi etnici: abbiamo un 3% nei gruppi caucasici dell'Europa e del Nord America e un 20% nelle popolazioni dell'est asiatico. La maggiore percentuale fra gli asiatici spiegherebbe il metabolismo più lento che è stato più volte riscontrato in queste popolazioni. Meno chiari e contraddittori sono gli studi condotti sui neri americani e africani: per Pollock *et al.*¹⁴ la percentuale dei PMs ruoterebbe attorno al 18.5% (ma il campione preso in esame era piccolo), per Edeki *et al.*¹⁵ non si discosterebbe di molto da quella trovata fra i Caucasici.

Il polimorfismo del CYP2C19 è stato spiegato solo recentemente grazie alla scoperta del meccanismo genetico che ne è responsabile. In un recente studio sono state trovate due mutazioni, CYP2C19m1 e CYP2C19m2, associati assieme al 100% dei casi di PMs fra i giapponesi¹⁶. Mentre l'isoenzima CYP2C19m1 sarebbe la causa dell'83% dei casi di PMs fra i caucasici, il CYP2C19m2 sarebbe invece specifico degli asiatici perché assente fra i caucasici. Altri studi condotti in Zimbabwe e presso i neri americani confermerebbero il carattere quasi esclusivo del CYP2C19m2: la maggior parte dei PMs di queste popolazioni era omozigote per il CYP2C19m1¹⁵.

CYP1A2 E CYP3A3/4: INDUCIBILITA' ENZIMATICA DA AGENTI AMBIENTALI.

A differenza del CYP2D6 e del CYP2C19, per il CYP1A2 e il CYP3A3/4 non è stato dimostrato un polimorfismo genetico. Il primo enzima è coinvolto nel metabolismo di numerosi farmaci psicotropi (clozapina, olanzapina, imipramina, clomipramina, fluvoxamina) e non (teofilline, propranololo,

fenacetina, caffeina). Il CYP1A2 è altamente inducibile per cui mostra un'ampia variabilità interindividuale secondaria all'esposizione a vari agenti ambientali: dagli indoli contenuti nelle piante crocifere, come i cavoli e cavolini di Bruxelles, agli idrocarburi generati dal fumo di sigaretta o nella carne cotta alla brace. E' supponibile quindi che, per la sua alta inducibilità, l'attività del CYP1A2 vari sostanzialmente tra i diversi gruppi etnico-culturali a seconda delle differenti abitudini alimentari¹⁷.

Il CYP3A3/4 costituisce, forse, l'enzima più rappresentato nel fegato ed è coinvolto nel metabolismo di molte sostanze endogene (per es. gli ormoni steroidei) ed esogene. La sua attività mostra un ampio margine di variabilità interindividuale. Ciò è probabilmente dovuto all'esistenza di sostanze inibenti e inducenti l'enzima. Così come per il CYP1A2, anche per il CYP3A3/4 gli stessi meccanismi non geneticamente determinati sarebbero responsabili della minore attività dell'enzima in alcune popolazioni non occidentali, come gli indiani, i giapponesi e sudamericani.

Il fumo, l'assunzione di alcool, l'uso concomitante di droghe o farmaci, l'esposizione professionale o ambientale a tossine, sono tutti fattori che possono agevolare l'eliminazione del farmaco. Ad esempio Jann *et al.* hanno trovato che nei fumatori che consumano più di un pacchetto di sigarette al giorno le concentrazioni di aloperidolo e aloperidolo ridotto sono significativamente più basse che nei non fumatori, e che la *clearance* dello stesso farmaco è maggiore nei fumatori che nei non fumatori¹⁸.

Anche l'alcool influenza la *clearance* e il metabolismo di numerose sostanze ma in maniera differente. L'assunzione limitata nel tempo inibisce l'attività del CYP ossidasi diminuendo così la *clearance* dei farmaci che hanno un effetto immediato notevole¹⁹. Al contrario, l'uso cronico dell'alcool induce il sistema ossidativo del CYP di modo che la *clearance* di molti farmaci aumenta. Se, infine, si arriva alla cirrosi, il paziente andrà incontro, com'è noto, ad una diminuita efficacia del metabolismo ossidativo. Alcuni studi hanno accertato come gli asiatici (giapponesi esclusi) consumino una minore quantità di alcool rispetto ai caucasici, e questo per motivi psicologici e culturali²⁰. La moderazione e il contegno sono per i cinesi valori socialmente condivisi che influiscono sul minor consumo d'alcool. Inoltre l'incidenza del rush cutaneo al viso e al collo, effetto spesso spiacevole, indotto dall'alcool sembra colpire il 70-83% degli asiatici, mentre per i caucasici tale percentuale scende al 3-13%. Tal effetto dell'alcool sarebbe dovuto ad una minore attività dell'aldeide deidrogenasi e, quindi, a più alti livelli di acetaldeide nel sangue.

La dieta e lo stato nutrizionale dell'individuo influenzano la farmacocinetica del farmaco. Una condizione nutrizionale insufficiente porta ad una deficienza in coenzimi e vitamine, il che può portare effetti rilevanti sull'assorbimento, il metabolismo e l'escrezione dei farmaci. Come si accennava prima, alcuni tipi di cibi, come le crocifere (broccoli, cavoli, cavolini di Bruxelles) o la carne arrostita alla brace, incrementano l'attività dell'enzima CYP1A2. Perciò un individuo che consumi questa verdura potrebbe avere una concentrazione di farmaco, come ad esempio l'aloperidolo o la clozapina, ridotta. Al contrario il succo di pompelmo pare inibire l'enzima causando un incremento della concentrazione plasmatica di alcuni farmaci. Dollery *et al.* hanno mostrato come pure una dieta ricca di proteine e relativamente povera di carboidrati possa influire sul metabolismo farmacologico²¹. Anche alcune erbe usate dalla medicina tradizionale cinese, come il ginseng, la glycyrrhiza, ecc., hanno il potere di indurre o inibire gli enzimi del CYP. Bisogna tener conto che i rimedi tradizionali cinesi vengono spesso utilizzati in associazione alle prescrizioni mediche.

IPOTESI SU UN POSSIBILE RUOLO RECETTORIALE E DELLE PBP

E' possibile che tra etnie diverse esistano differenze nella risposta recettoriale al farmaco o, in altre parole, nella farmacodinamica del farmaco stesso. In un simile caso, l'individuo richiederebbe una concentrazione plasmatica o al livello dell'organo bersaglio diversa per raggiungere l'obiettivo terapeutico. Uno studio condotto da Seeman *et al.* ha trovato una variante del recettore per la dopamina D4 presente negli africani ma non nei caucasici²². E' possibile perciò affermare che altre

ricerche di questo tipo potrebbero in futuro scoprire un legame tra differenti risposte farmacologiche e patrimonio recettoriale diverso. Che esistano differenze farmacodinamicamente determinate sembra pure provato dall'innalzamento della prolattina, in seguito alla terapia con antipsicotici tipici, significativamente più alto fra gli asiatici che fra i caucasici.

Affinché un certo farmaco possa esercitare un effetto antipsicotico, deve attraversare la barriera ematoencefalica e interagire con i recettori del SNC. Poiché solamente la frazione libera del farmaco può attraversare la barriera ematoencefalica, anche lievi modificazioni della concentrazione delle plasma binding protein (PBP) possono determinare risposte al farmaco diverse ed effetti collaterali. L' α_1 -glicoproteina acida è una proteina che lega numerosi composti, tra cui l'aloiperidolo, clorpromazina, flufenazina, loxapina e tioridazina. Zhou *et al.* hanno scoperto che il legame di alcuni farmaci con l' α_1 -glicoproteina è significativamente minore nei cinesi che fra i caucasici²³. E' possibile ipotizzare che i pazienti cinesi vadano incontro a risposte farmacologiche alterate qualora fossero usati farmaci ad alta affinità per l' α_1 -glicoproteina. Servono comunque ulteriori ricerche a riguardo.

IMPORTANZA DEI FATTORI NON BIOLOGICI

Nonostante l'importanza attribuita da questi studi alla variabilità enzimatica interetnica, va ribadito il concetto che l'effetto del trattamento è influenzato in maniera preponderante anche da fattori che non sono primariamente biologici. Mi riferisco alle aspettative, alla compliance, all'effetto placebo e al rapporto medico-paziente, tutti elementi che per natura umana sono mediati da processi simbolici e interattivi ma che, forse per difficoltà d'analisi, hanno ricevuto scarsa considerazione dalla letteratura scientifica.

Molti dati a riguardo, provenienti da ricerche cliniche e antropologiche, anche se in maniera indiretta, sembrano supportare l'ipotesi secondo la quale i fattori culturali siano invece molto importanti nell'influenzare la collaborazione del paziente, l'osservanza della terapia e soprattutto la stessa risposta alla terapia farmacologica. Per esempio, indagini americane affermano che tra i soggetti di origine asiatica è diffusa e assai radicata l'idea che le terapie occidentali a lungo termine siano pericolose, con ripercussioni inevitabili sulla compliance del farmaco.

Uno studio condotto da Karno e al. ha preso in considerazione l'EE dei familiari di messicani immigrati e di angloamericani affetti da schizofrenia. I livelli di EE fra i primi risultò in media inferiore. Inoltre, anche se elevata, l'EE era predittiva in misura maggiore di una ricaduta della malattia fra i pazienti angloamericani²⁴.

Vale inoltre la pena di ricordare come il rapporto fra il clinico e paziente sia cruciale sia per la buona riuscita di un cammino terapeutico. La distanza culturale fra le due parti può ripercuotersi fatalmente sulla diagnosi e sulla condotta terapeutica. Per alcuni infatti sarebbe questo il motivo dell'uso di più alti dosaggi di neurolettici nella popolazione nera americana rispetto alla controparte di origine caucasica. Per Smith et al., in un campione di pazienti afroamericani ricoverati per psicosi resistente alla terapia, il 46% aveva ricevuto una diagnosi sbagliata²⁵. Nella maggior parte di questi casi si trattava di disturbo bipolare o depressione maggiore. Per Lawson W. e Hepler N. la differenza razziale fa sì che la popolazione afroamericana non solo riceva spesso diagnosi sbagliate, ma anche dosi maggiori di antipsicotici e ricoveri coatti più frequenti²⁶.

E'importante, perciò, che nella comparazione fra i vari gruppi etnici si considerino trasversalmente tutti questi fattori, in modo che l'indagine medica e la lettura dei resoconti clinici non portino a facili conclusioni solo perché investiti da una metodologia oggettivizzante di facciata. Alla domanda sul "come" un dato fenomeno viene indagato e su "cosa" viene condotto lo studio, dovrebbe affiancarsi anche l'interesse sul "chi" è il soggetto che conduce la ricerca.

VARIABILITÀ DI RISPOSTA E DI DOSAGGIO DEI NEUROLETTICI NEI DIVERSI GRUPPI ETNICI.

La letteratura scientifica sull'etnofarmacologia è cospicua. Già nel 1969, Murphy, un pioniere della psichiatria transculturale, aveva riferito di differenze etniche nella risposta ai farmaci psicotropi²⁷. Nel 1975, Raskin e Crook affermavano che i pazienti neri, sottoposti a terapia con imipramina, raggiungevano risultati migliori rispetto ad un campione di pazienti bianchi²⁸. Nell'80, si era riscontrata una concentrazione di litio maggiore nei globuli rossi dei soggetti neri rispetto ai globuli rossi dei bianchi²⁹.

Più recentemente, gli studi a riguardo hanno seguito diverse linee di indagine: da una parte, come già accennato sopra, troviamo un grande interesse per il substrato biologico e genetico delle differenze interetniche. Si moltiplicano inoltre le ricerche condotte per confrontare la risposta di campioni di etnia differente e la diversa incidenza degli effetti collaterali. Attualmente, con la diffusione degli antipsicotici atipici, si sta tentando di delineare un iter farmacologico che tenga conto delle risposte farmacodinamiche e farmacocinetiche, gli effetti collaterali e i rischi delle vecchie e nuove terapie nei vari gruppi etnici. Accanto ai primi studi multietnici retrospettivi di pazienti ospedalizzati e quindi più gravi, si affiancano ora studi prospettici di pazienti anche ambulatoriali o addirittura su soggetti sani. Fermo restando che i campioni presi in esame sono

spesso lungi dall'essere omogenei (basti pensare che nel gruppo degli asiatici vengono considerati ora cinesi, ora giapponesi, ora coreani, ecc.), non c'è dubbio che la discrepanza nei dosaggi, nella compliance e negli effetti collaterali fra caucasici e asiatici abbia costituito un continuo impulso per l'approfondimento dell'etnofarmacologia psichiatrica. Per Yamamoto e colleghi, gli asiatici richiedono in genere dosi minori di neurolettici rispetto ad altri gruppi. Rosenblat e al. hanno valutato il dosaggio di diversi agenti psicotropi (clorpromazina, aloperidolo, trifluoperazina, amitriptilina, fenalzina, diazepam, clordiazepamide). Confrontando i dati forniti da psichiatri asiatici e nordamericani, hanno osservato che nonostante la dose iniziale non fosse diversa nei due gruppi, le dosi di mantenimento di clorpromazina, aloperidolo, e amitriptilina erano inferiori nel gruppo asiatico³⁰. Allo stesso modo, uno studio retrospettivo condotto a Hong Kong da Chiu e al. ha evidenziato un uso giornaliero di antipsicotici, una volta rapportato al peso corporeo, anche di due o tre volte inferiore alle dosi dei pazienti di etnia caucasica³¹.

Anche Lin e Finder hanno confrontato le dosi iniziali e di mantenimento di pazienti caucasici e asiatici. Mentre l'incidenza dei sintomi extrapiramidali era pressappoco la stessa, ai pazienti asiatici erano prescritte dosi mediamente inferiori³². Uno studio simile condotto da Binder e colleghi, ha condotto a risultati diversi ma in un certo modo speculari: hanno osservato che pazienti ricevevano mediamente le stesse dosi di neurolettici ma che l'incidenza dei sintomi extrapiramidali era maggiore nei pazienti di etnia orientale³³. Ancora Lin e coll. hanno misurato le concentrazioni di aloperidolo e prolattina in soggetti sani maschi. Ai volontari, fu somministrato aloperidolo al dosaggio di 0.5 mg im e 1 mg oralmente³⁴. Tutti i soggetti erano in buona salute e nessuno aveva avuto in precedenza disturbi psichiatrici o una storia di abuso di sostanze. Nessuno era fumatore o abituale bevitore di alcolici. L'età e la percentuale di massa grassa non differiva tra i soggetti in maniera significativa. Ebbene, nel confronto fra i volontari caucasici e asiatici, la concentrazione di aloperidolo nel sangue era in media significativamente maggiore nei soggetti caucasici, mentre, al contrario, la risposta prolattinica superava fra i primi quella degli asiatici. Gli autori hanno concluso, perciò, che le variazioni nella risposta agli antipsicotici sia da ricercare in un diverso substrato genetico e non dipenda da fattori ambientali. Uno studio successivo condotto da Lin e altri coll. ha misurato le concentrazioni sieriche di aloperidolo in pazienti schizofrenici asiatici e caucasici trattati con una dose standard di 0.15/kg/die per un periodo di 2 settimane, seguita da una dose di mantenimento scelta in base all'andamento clinico per altri tre mesi³⁵. Fu riscontrato come durante il periodo a dose fissa il dosaggio del neurolettico fosse più alto fra gli asiatici. Nella fase successiva, quella variabile perché clinicamente determinata, gli asiatici richiedevano una dose di mantenimento più bassa.

Non tutti gli studi però confermano queste ipotesi. Anche Sramek ha riproposto l'indagine di Lin e Finder ma con risultati diversi. Infatti non ha riscontrato differenze né nei dosaggi iniziali e di mantenimento né nell'incidenza degli effetti extrapiramidali dei neurolettici. Ciò nonostante, una volta diviso il gruppo degli asiatici a seconda della loro permanenza (maggiore o no ai cinque anni), la differenza diventava significativa³⁶. A sostegno di un certo ruolo della permanenza, Potkin e colleghi hanno mostrato come gli immigrati più recenti abbiano livelli plasmatici di aloperidolo e prolattina maggiori rispetto agli asiatici nati in America³⁷. In altre parole, per questi autori non si può escludere che l'acculturazione e la lunghezza della permanenza in un paese occidentale possano avere importanti ripercussioni sulla terapia con antipsicotici.

Ruiz, Chiu e al. hanno tentato uno studio prospettico multietnico in pazienti con schizofrenia sia ospedalizzati che ambulatoriali³⁸. I pazienti sono stati classificati in base a dati biodemografici, storia psichiatrica e dosaggi di neurolettici. Sono stati esclusi dalla ricerca tutti coloro che seguivano una terapia con risperidone o clozapina. Per un corretto confronto fra i pazienti, le dosi di neurolettici sono state convertite in equivalenti di clorpromazina, una modalità già utilizzata da Davis J. nel '74, e rapportate ad un peso corporeo medio di 68 kg. I due campioni scelti tra le minoranze etniche ispanica e asiatica non solo richiedevano dosaggi inferiori a quelli del campione generale (nativi americani e non), ma spesso i neurolettici prescritti erano di efficacia minore.

Risultato questo, confermato anche da Collazo Y. ed Herrera J. nel confronto tra asiatici, ispanici e anglosassoni³⁹.

Già nel 1969 Overall e coll.⁴⁰ riscontrarono in soggetti di razza negra una risposta ad alcuni farmaci psicotropi migliore rispetto alla bianca e si è sopra accennato che più tardi, nel 1975, Raskin e Crook, ottennero migliori risultati con soggetti neri, a parità di dosaggio di imipramina. Da allora ad oggi gli studi condotti per svelare una differente risposta farmacologia dei pazienti neri sono stati piuttosto scarsi. E' ormai stata definitivamente accantonata l'ipotesi di una maggiore prevalenza della schizofrenia nelle etnie non caucasiche. E' stato appurato da numerosi studi condotti con sistemi diagnostici standardizzati, che la prevalenza di molti disturbi psichiatrici, schizofrenia compresa, non differisca tra i vari gruppi etnici. Vale la pena sottolineare però che i fattori culturali, sebbene la prevalenza rimanga la stessa, giochino un importante ruolo sulla sintomatologia e sull'espressione della malattia, basti citare gli studi condotti da Griffith J.⁴¹, da Fabrega e coll.⁴² e da Strakowski SM. sulle differenze tra pazienti neri e bianchi americani. Ciò forse spiega, almeno in parte, volendo escludere eventuali pregiudizi razziali, gli errori diagnostici e quindi terapeutici scoperti da Smith a cui si faceva riferimento sopra. Fra gli studi riguardanti i soggetti neri, alcuni hanno preso in considerazione la farmacocinetica della flufenazina e dell'aloiperidolo alla ricerca di una differenza interetnica significativa ma con scarsi risultati. Pare non ci siano differenze nel dosaggio plasmatici di flufenazina tra afroamericani e caucasici in seguito alla somministrazione di una singola dose del farmaco. Però si è stimato che l'1.9% degli afroamericani sia PM, mentre più di un terzo sia da considerare slow metabolizer. Come si dirà in seguito, ciò potrebbe condurre ad un accumulo del farmaco e ad una più alta incidenza di effetti collaterali, soprattutto per farmaci come l'aloiperidolo. Sembra infatti che fra gli afroamericani il tasso di aloiperidolo ridotto (un metabolita ancora attivo) sia più alto.

DIFFERENZE ETNICHE NELLA PREVALENZA DEGLI EFFETTI COLLATERALI

Binder e coll.⁴³ hanno valutato la frequenza di reazioni extrapiramidali negli asiatici comparandola con quella degli afroamericani e caucasici. Tutti i pazienti hanno ricevuto aloiperidolo per 22 mesi. E' stato accertato che, dopo due settimane di trattamento farmacologico con il neurolettico, il 95% dei soggetti d'origine asiatica aveva sviluppato nel corso dell'indagine sintomi extrapiramidali (reazioni distoniche acute, rigidità parkinsoniana, acatisia), mentre l'incidenza nei caucasici e nei neri d'America era rispettivamente del 60% e del 75%. Questa differenza risultava essere statisticamente significativa ($p < 0.05$), mentre non lo erano differenze demografiche quali il sesso o l'età.

Lin e Finder⁴⁴ invece, in uno studio condotto comparando asiatici e caucasici divisi per sesso, età, diagnosi e data di dimissione, hanno trovato che la percentuale di pazienti che aveva sviluppato sintomi extrapiramidali era perlopiù simile (69% asiatici, 77% caucasici). Ad ogni modo però, gli asiatici sviluppavano gli effetti collaterali a dosi più basse di farmaco (574mg/die contro 1079 mg/die equivalenti di clorpromazina). A sostegno di una maggiore percentuale di PM e SM fra gli asiatici, c'è lo studio accennato sopra condotto dallo stesso Lin e coll., che mostra come nella fase a dose fissa l'incidenza sia sensibilmente maggiore tra gli asiatici.

E' stata spesso valutata pure l'incidenza della discinesia tardiva (TD), ma con risultati meno dirimenti. La grande variabilità di incidenza segnalata dai diversi studi dipende, probabilmente, dalla differente metodologia di analisi, dal campione scelto, dai criteri diagnostici scelti per la definizione di TD e dal controllo dei fattori di rischio. Binder e coll. hanno considerato la risposta agli antipsicotici di pazienti schizofrenici in Giappone. La TD in questo campione aveva un'incidenza tra il 14 e il 21%, simile alla prevalenza media riscontrata in Europa e in Nord America (tra lo 0.5 e il 56%, in media il 20%). Per gli stessi autori non c'era correlazione tra la TD e il sesso o la dose di farmaco somministrata. Molti studi invece affermano una percentuale di TD fra gli asiatici minore. Chiu e coll. hanno trovato tra i pazienti cinesi un'incidenza di 9.3%, ben più bassa quindi di quella trovata in altri studi tra gli europei. Interessante è lo studio condotto da Pi e

coll.⁴⁵. Questi hanno considerato una popolazione asiatica transnazionale, con soggetti cinesi, coreani e giapponesi, assestando l'incidenza globale della TD attorno al 17.2%. Sono state inoltre trovate differenze significative tra campioni in base alla zona di provenienza: ad esempio, la probabilità di andare incontro a TD era più alta di 1.9-2.9 volte fuori Beijing (Cina) che fra gli abitanti della città. Gli autori hanno perciò sostenuto che i fattori ambientali possano incrementare o no l'incidenza del disturbo. Anche Ko e coll.⁴⁶, indagando sull'incidenza della TD nell'ospedale psichiatrico di Shanghai con l'AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale), fra gli 866 pazienti trattati con neurolettici, hanno trovato una percentuale dell'8.4% di TD. Questi autori associano il risultato all'uso terapeutico di dosaggi inferiori dei farmaci antipsicotici.

Numerosi gli studi che considerano altri gruppi etnici. Sramek e coll.⁴⁷ non hanno trovato grandi differenze nell'incidenza della TD in tre gruppi etnici: afroamericani (17%), caucasici (18.9), ispanici (15.2%). D'altra parte, Morgenstern e Glazer hanno calcolato che, soprattutto fra i neri, il rischio di sviluppare TD è quasi il doppio rispetto ai caucasici: per gli autori è infatti importante considerare l'età del paziente, gli anni di terapia con neurolettici e il dosaggio medio⁴⁸. Questo risultato è stato poi riconfermato da Glazer e Morgenstern l'anno successivo⁴⁹. C'è però da notare come la dose di neurolettici, significativamente più alta nei pazienti neri, e il tipo di farmaco scelto, frequentemente diverso tra i due gruppi, inficiano in parte il risultato. Da questo punto di vista, più corretto e oggettivo sembra lo studio di Lindamer L. e coll.⁵⁰ che ha raccolto campioni che, se da un lato non sono troppo numerosi, hanno però il merito di essere più uniformi. Anche questo studio confermerebbe una percentuale più alta di TD tra i neri americani (46.5% contro 27.2%), percentuale che aumenterebbe con l'età.

ETNIE E ANTIPSICOTICI COSIDDETTI ATIPICI

Nonostante i neurolettici convenzionali siano spesso efficaci nei confronti dei sintomi psicotici, hanno comunque scarsa efficacia sui sintomi negativi della malattia e su quelli che spesso vi si associano, come depressione, ansietà e indebolimento cognitivo. Inoltre, anche sui sintomi positivi, metà dei pazienti ricava poco o nessun beneficio da questi farmaci. I neurolettici convenzionali sono inoltre responsabili molto spesso di spiacevoli effetti collaterali, come sintomi acuti extrapiramidali, TD e iperprolattinemia. Questi gravosi effetti iatrogeni pesano molto sull'uso dei neurolettici e, soprattutto, limitano la *compliance* alla terapia. L'avvento degli antipsicotici di seconda generazione ha perciò acceso le speranze di trovare farmaci di provata efficacia e, allo stesso tempo, con pochi effetti neurologici collaterali. In ogni modo, se da un lato la disponibilità di più agenti antipsicotici significa ampliare l'orizzonte terapeutico, dall'altro ciò rende l'ottimizzazione del regime terapeutico sicuramente più complessa. A questo proposito, la scelta terapeutica dovrebbe essere guidata da oculare indagini scientifiche che sono purtroppo ancora insufficienti.

La clozapina è comparsa in Europa attorno agli anni '70 ma fu ritirata presto dal mercato in seguito a casi di agranulocitosi fatali. La ricerca scientifica riscattò successivamente il farmaco negli anni 80, e una decina di anni dopo negli USA la clozapina è stata reintrodotta per la cura della schizofrenia resistente alla terapia tradizionale, anche se sotto rigido controllo ematologico. In campo più strettamente etnofarmacologico, gli studi sono ancora agli inizi. Uno studio condotto in un campione di schizofrenici americani di origine caucasica e coreana, ha inteso valutare il grado di efficacia e sicurezza della clozapina in queste popolazioni.⁵¹ Gli asiatici hanno dimostrato al BPRS (brief psychiatric rating scale) un miglioramento della sintomatologia a dosaggi più bassi di farmaco e hanno mostrato una maggiore incidenza di effetti collaterali anticolinergici e non. Lieberman e coll., già nel '90, aveva scoperto come un apotipo del complesso maggiore di istocompatibilità fosse assai frequente in pazienti che avevano sviluppato agranulocitosi in seguito all'assunzione di clozapina⁵². Questi antigeni (HLA-B38, DR4, DQw3) comparirebbero assai frequentemente nella popolazione ebraica degli Ashkenazi, più esposta quindi a questa temibile complicanza della terapia. Yunis e coll.⁵³ hanno studiato un gruppo di pazienti che avevano

sviluppato l'agranulocitosi per l'uso di clozapina; fra i pazienti ebrei, il 100% era positivo per l'aplotipo associato; la percentuale scendeva a 19% nei pazienti non agranulocitici. Questo stesso aplotipo si troverebbe, anche se in percentuale minore, pure al di fuori della popolazione ebraica.

Il risperidone è stato invece introdotto negli USA nel 1994. I più importanti studi su questo farmaco, mostrano una correlazione tra dosaggio e l'insorgenza di EPS acuti. Si riporta, ad esempio, che il dosaggio di antipsicotici come il risperidone, usati in pazienti schizofrenici, sia mediamente inferiore in America Latina rispetto agli USA.⁵⁴ Frackiewicz e coll.⁵⁵ hanno esaminato gli effetti dello stesso farmaco su pazienti cosiddetti ispanici e non. Veniva somministrata, a seconda dei casi, una dose di 6mg per quattro volte al giorno oppure di 3mg due volte al giorno. Si è riscontrato un più alto grado di miglioramento dei sintomi nei soggetti latinoamericani parallelamente ad un significativa maggiore insorgenza di sintomi extrapiramidali. Praticamente assenti studi sui neri americani, a cui è comunque prassi somministrare dosi del farmaco inferiori data la maggiore suscettibilità allo sviluppo di problemi neurologici.

Dato che in America i negri con disturbi mentali, per i motivi accennati sopra, ricevono più spesso antipsicotici e più frequentemente vanno incontro a TD, con ripercussioni inevitabili sulla *compliance* della terapia, si è ritenuto utile valutare l'efficacia dei nuovi farmaci in questa popolazione. I pazienti neri resistenti ai neurolettici convenzionali potrebbero beneficiare del trattamento con clozapina. Un beneficio ulteriore sarebbe dato dalla scarsa capacità di questo farmaco di indurre EPS e TD. Sfortunatamente, tali benefici sono mitigati dal difficile monitoraggio del dosaggio e dei parametri ematochimici. Un resoconto inglese mostra come i pazienti neri africani e caraibici sono caratterizzati da una conta di globuli bianchi più bassa del livello minimo ($>3.5 \times 10^9/l$), stabilito dal Clozaril Patient Monitorino Program, affinché possano ricevere la clozapina.⁵⁶

L'olanzapina è un nuovo farmaco per molti aspetti simile alla clozapina. Molti studi a doppio cieco suggeriscono come il farmaco sia efficace su molti sintomi psicotici e sui sintomi negativi, con un dosaggio utile compreso tra i 10 e i 20 mg/die.^{57, 58} Sarebbero emerse anche capacità antidepressive rispetto all'aloiperidolo. Uno studio condotto su neri africani, comparando aloperidolo e olanzapina, ha confermato la minore percentuale (4.32% per l'olanzapina contro il 22.22% dell'aloiperidolo) di effetti collaterali avversi quali acinesia, fenomeno della ruota dentata, sindrome extrapiramidale, ipertonica, ipocinesia, tremori e parkinsonismo.⁵⁸

RISPOSTA AGLI ANTIDEPRESSIVI DEI GRUPPI ETNICI

Ci sono dati che suggeriscono una possibile differenza etnica nel modo in cui si presentano i disturbi psichiatrici. E' stato riferito, ad esempio, che fra gli afroamericani i disturbi dell'umore presentano più frequentemente sintomi psicotici, mania e irritabilità e diffidenza.⁵⁹ Molti studi epidemiologici sulla depressione, sempre nel confronto tra caucasici e neri americani, vedono i neri lamentare più spesso disturbi dell'appetito, ritardo o agitazione; i bianchi più spesso disforia, apatia, colpa e pensieri di morte. Per altri, tali differenze andrebbero corrette in base ai dati sociodemografici, il che mostrerebbe la sostanziale uguaglianza dei sintomi. E' pur vero che la più alta percentuale di sintomi paranoici tra gli afroamericani potrebbe essere interpretata come il frutto del "sospetto razziale" connesso a tanti anni di razzismo.

In generale, si può affermare che i pazienti occidentali sperimentino più frequentemente sentimenti di colpa che non gli altri. Probabilmente questo perché il concetto di colpa è legato ad una visione del mondo più individualista che focalizza l'attenzione sulla responsabilità del singolo. Le popolazioni di cultura non industrializzata assumono una responsabilità molto più collettiva, sperimentando sentimenti di vergogna anziché di colpa. Ecco perché la ricerca di un aiuto da parte del malato passa in questo caso attraverso sintomi somatici, socialmente riconosciuti. Riguardo le popolazioni asiatiche, si ritiene anche in questo caso che depressi con questa origine presentino più frequentemente sintomi somatici rispetto agli psichici. Infatti, in molte culture asiatiche tradizionali, la patogenesi di sentimenti negativi è ritenuta secondaria a disturbi di organi interni e delle loro

funzioni, il che si traduce nell'espressione metaforica corporea dei sintomi. Anche idee religiose attinenti al confucianesimo, in riferimento al corretto comportamento sociale da tenere e alle inibizioni delle emozioni, potrebbero influenzare la maniera in cui gli asiatici esprimono disturbi psicologici. In uno studio condotto da Kuo⁶⁰ su quattro popolazioni asiatiche immigrate negli USA (cinese, giapponese, coreana, filippina), si è trovata la tendenza di tutti e quattro i campioni a combinare la sintomatologia depressiva con equivalenti somatici, anche se variava il profilo sintomatologico dei vari sottogruppi. Uno studio comparativo condotto da Nakane e coll.⁶¹ sui sintomi depressivi in Cina, Giappone e Corea ha posto l'accento su una maggiore frequenza della nevrasenia, tendenze suicide, disturbi gastrointestinali e perdita di peso nei soggetti cinesi.

Un'altra indagine condotta in Germania mostra come i pazienti turchi lamentino disturbi somatici più frequentemente degli indigeni.⁶² I portoricani presentano più spesso equivalenti somatici rispetto agli statunitensi d'origine messicana e ai non ispanici.⁶³ Queste osservazioni portano a ritenere che la fenomenologia della depressione sia influenzata essenzialmente dalla cultura e non dall'etnia in sé. E' importante che nello studio interetnico della farmacocinetica ma, soprattutto, della farmacodinamica si tenga ben in mente questo quadro fenomenologico assai variegato affinché non ci siano sconfinamenti tra ambiti.

Si ritiene che le differenze interindividuali nella concentrazione del farmaco e nei suoi effetti dipendano da fattori di pertinenza essenzialmente farmacogenetica. In particolar modo, si ritiene che la differenza nel metabolismo degli antidepressivi sia associata al polimorfismo genetico e quindi alla diversa espressione funzionale dei sottotipi CYP2D6 e CYP2C19 degli enzimi del citocromo P-450.⁶⁴

Come si affermato sopra, pare ci siano differenze nella distribuzione degli alleli CYP2D6- e CYP2C19- che mediano per il fenotipo dei PMs. Per esempio, mentre una percentuale compresa fra il 2.9% e il 10% dei caucasici in America è PM con genotipo CYP2D6-, un recente studio suggerisce che circa un terzo degli afroamericani presenterebbe alterazioni di quell'enzima col risultato di una minore quota metabolizzata.⁶⁵ Anche la quota dei metabolizzatori lenti, riscontrata fra i cinesi, sarebbe dovuta ad una variante enzimatica del citocromo P-450 che comparirebbe nel 50% della popolazione.⁶⁶

Un'alta percentuale di PMs da CYP2C19- è stata documentata tra i giapponesi (tra il 18.-23%, fra i caucasici del Nord America o in Europa è del 3-6%).⁶⁷ Sebbene si conosca poco circa il ruolo di questo enzima nel metabolismo degli antidepressivi, alcuni dati dimostrano il suo coinvolgimento nella N-demetilazione degli antidepressivi triciclici come l'imipramina. Questa tesi è stata confermata dallo studio di Koyama e coll.⁶⁸ che prevedeva la misurazione delle concentrazioni di imipramina e desipramina in 28 soggetti depressi giapponesi e la caratterizzazione del genotipo CYP2C19. I pazienti hanno ricevuto una dose fissa di imipramina per almeno due settimane e i prelievi erano eseguiti 10-14h dopo l'ultima dose. Gli autori hanno mostrato come il rapporto medio desipramina/imipramina, indice della N-demetilazione, era significativamente ridotto nei pazienti dei PMs.

Poiché un metabolismo ridotto degli antidepressivi si traduce in una maggiore concentrazione del farmaco nel sangue, il che può portare ad una più alta incidenza di effetti collaterali, queste differenze etniche suggeriscono che certi gruppi possano richiedere dosi inferiori.

Già venti anni fa, alcuni ricercatori hanno dimostrato come ci fossero delle differenze nella risposta agli antidepressivi fra vari gruppi etnici. Per esempio, uno studio pilota, randomizzato, a doppio cieco e rapportato ad un campione placebo, effettuato su sei pazienti dell'est asiatico (pakistani e indiani) e su undici inglesi, volontari maschi, ha avuto risultati significativi in tal senso.⁶⁹ Non c'erano differenze significative riguardo l'età e il peso corporeo. I prelievi venivano eseguiti a distanze di tempo determinate fino ad un massimo di 24h dopo la somministrazione della stessa dose di clomipramina. I soggetti asiatici mostrarono picchi massimi e livelli medi nel sangue significativamente più alti della controparte occidentale. Il valore di questo risultato, anche se confermato da uno studio successivo che vedeva allargato il campione europeo a 25 volontari,⁷⁰ è

limitato dalla scarsa grandezza dei campioni scelti, in quanto le variazioni interindividuali possono influenzare di molto eventuali differenze statistiche nella farmacocinetica del farmaco.

Uno studio successivo di Rudorfer e altri⁷¹, ha considerato la cinetica di una singola dose di desipramina (100mg), e il suo metabolita, 2-OH-DMI, in 14 cinesi e 16 caucasici volontari e in buona salute. Sono stati raccolti campioni di sangue fino a 96h dopo la somministrazione e di urina fino a cinque giorni dopo la somministrazione. La concentrazione plasmatica media della desipramina e della 2-OH-DMI nei soggetti cinesi era più alta in tutte le misurazioni, con una significatività statistica mantenuta fino alle 48h. Parallelamente la *clearance* media della desipramina dal plasma era mediamente più alta nei volontari caucasici. Ciò ha permesso la divisione teorica della popolazione in esame in una distribuzione trimodale, che vedeva i cinesi appartenere a cluster di *clearance* bassa e intermedia e i caucasici a cluster di *clearance* intermedia e rapida. Il non aver tenuto conto del peso dei soggetti, però, costituisce una pecca metodologica di tale studio. Ciononostante, calibrando i risultati a posteriori per il peso corporeo, le differenze riguardo la *clearance* del farmaco rimangono statisticamente significative.

Un altro studio degli stessi autori, ha riproposto l'indagine con gli stessi volontari (eccetto uno) ma in numero di 10 per parte, testando questa volta la debrisoquina.⁷² Anche in questo caso, i caucasici mostrano una maggiore frazione di escrezione della debrisoquina e del suo maggiore metabolita, il 4-idrossidebrisoquina. Ma questa volta, vista la grande variabilità interindividuale, non viene raggiunta la significatività statistica. A differenza della desipramina, la debrisoquina viene eliminata dall'organismo in maniera rapida dalla maggior parte dei soggetti e non si ripropone una distribuzione trimodale come in precedenza. Contrariamente a quanto ritenuto in precedenza quindi, le due sostanze non sono metabolizzate dagli stessi enzimi oppure devono esserci dei passi biochimici intermedi ancora da scoprire.

Il pregio di questi due studi, sta soprattutto nella omogeneità dei campioni. Tutto il gruppo degli asiatici era costituito interamente da cinesi, molti dei quali caratterizzati geneticamente. Ciò permette di ipotizzare un ruolo di influenzamento primariamente genetico a discapito di altri fattori esterni. Purtroppo questo non è accaduto nella scelta del campione caucasico, né si è tenuto conto di variabili importanti come lo stato menopausale o il fumo di sigarette.

Kishimoto e Hollister⁷³ hanno inteso valutare quanto contino il peso corporeo e il patrimonio genetico nel determinare il minore dosaggio di nortriptilina utilizzato fra i giapponesi. I soggetti caucasici (10 maschi) hanno ricevuto 100 mg di nortriptilina in capsule, mentre il campione giapponese (anche esso di 10 individui maschi) 50mg in sospensione. Nonostante la dose dei giapponesi fosse la metà, questi raggiunsero un picco plasmatico più alto con un'area maggiore sotto la curva. Gli autori hanno interpretato questi dati come la prova di una maggiore biodisponibilità del farmaco nei soggetti asiatici. In realtà tale dato potrebbe essere stato determinato dalla modalità diversa di somministrazione della nortriptilina. Inoltre, i soggetti giapponesi erano più giovani e pesavano significativamente meno del gruppo caucasico. Poiché il peso corporeo è un potenziale indicatore del volume di distribuzione, è difficile interpretare questi dati sulla *clearance* e la biodisponibilità del farmaco.

Pi e coll.⁷⁴ hanno confrontato la farmacocinetica di singole dosi di 50mg di desipramina in 20 volontari asiatici con i risultati di un'indagine precedente condotta su 20 volontari caucasici che avevano ricevuto 75mg di desipramina. L'unica differenza nel metabolismo del farmaco fra i due gruppi è stato un picco plasmatico più precoce negli asiatici (a 4h contro 6.9h). Questi risultati sono stati però poi smentiti da uno studio successivo degli stessi autori, il quale ha mostrato come il picco plasmatico e la *clearance* della desipramina richiedessero tempi maggiori per gli asiatici. Anche in questo caso, la distribuzione delle *clearance* suggeriva agli autori una possibile distribuzione trimodale.

Uno studio più recente, sul metabolismo della clomipramina e i suoi metaboliti, non ha confermato questa tesi. Shimoda e coll.⁷⁵ hanno valutato la farmacocinetica del farmaco somministrato in base al peso corporeo, senza evidenziare un metabolismo più lento della clomipramina dei soggetti cinesi rispetto ad altre etnie. Per questi autori l'efficacia di basse dosi

terapeutiche dipenderebbe non da meccanismi inerenti la farmacocinetica, bensì sarebbe di natura farmacodinamica e psicosociale. Un'ulteriore possibile spiegazione chiama in causa la grande responsività degli isoenzimi del CYP e dei vari enzimi di coniugazione a fattori ambientali come ad esempio agenti farmacologici, tossine, erbe, steroidi, tabacco, alcool, caffeina e numerosi fattori dietetici. Così, uno stile di vita culturalmente determinato potrebbe modificare funzioni metaboliche e biologiche.

La metodica seguita negli studi citati sopra ha comunque il difetto di considerare assieme soggetti di sesso femminile e maschile, non considerando fattori quali lo stato menopausale, la terapia sostitutiva con ormoni, ciclo mestruale, ecc., che possono modificare l'assorbimento, la distribuzione e il metabolismo del farmaco e aumentare, quindi, la variabilità all'interno del gruppo. Inoltre in più studi, sia il gruppo degli asiatici che quello dei caucasici erano composti da più di un gruppo razziale. Per esempio, nello studio di Pi, gli asiatici provenivano dal Vietnam, Cina, Corea o Giappone; i caucasici da varie parti dell'Europa.

Per quanto riguarda la popolazione africana o quella sudamericana, i dati sono ancora scarsi. Uno studio condotto da Ziegler e Briggs su 65 pazienti depressi, in trattamento con amitriptilina e nortriptilina, ha inteso verificare l'influenza di fattori quali età, sesso, razza e il fumo di sigaretta sulla concentrazione plasmatica di mantenimento⁷⁶. I pazienti neri raggiungevano una concentrazione significativamente maggiore di nortriptilina (50%) rispetto ai pazienti caucasici, un risultato che può rendere conto del perché i pazienti neri rispondono più velocemente ai farmaci triciclici. In realtà, i risultati di questo studio sono difficili da interpretare: i criteri diagnostici sono poco chiari, non c'è stata una distribuzione per genere e non è stata somministrata la stessa dose a tutti i pazienti. Un altro studio tenutosi in Africa Occidentale⁷⁷, i ricercatori hanno confrontato la farmacocinetica della clomipramina di un campione di neri africani (n=29) e uno di razza caucasica (n=29) affetti da depressione maggiore. Nonostante i valori plasmatici del gruppo africano fossero più alti, non è stata raggiunta la significatività statistica.

Un altro campo di indagine riguarda la concentrazione eritrocitaria del litio, anche se i risultati raggiunti non siano ancora definitivi. Nei pazienti bipolari africani e afroamericani sarebbe maggiore, il che suggerisce che la popolazione africana richieda dosaggi inferiori per raggiungere l'efficacia antidepressiva e/o antimaniacale.⁷⁸ Per esempio, Okpaku e coll.⁷⁹ hanno ricavato campioni di sangue da soggetti bianchi e neri sani, hanno separato gli eritrociti e aggiunto il litio. Successivamente la concentrazione del farmaco è stata calcolata con l'ausilio di uno spettrofotometro a 0h e a 25 h dopo. Mentre la concentrazione era simile subito dopo il carico di litio, a 25h era invece sensibilmente più alta nel campione prelevato agli africani, come se l'efflusso dai globuli rossi dello ione fosse più lento.

Più tardi, Chang e altri autori⁸⁰ hanno dimostrato un'emivita plasmatica del litio significativamente più lunga nei soggetti neri rispetto ai caucasici e ai cinesi. Purtroppo, la ricerca condotta valuta l'emivita in base a sole due misurazioni (a 12h e a 25h dopo la somministrazione), limitando in parte l'affidabilità del risultato.

Non sono state trovate differenze significative tra soggetti sani sudamericani e caucasici in seguito alla somministrazione orale di 75mg di nortriptilina. Si attendono comunque ulteriori studi che prendano in considerazione soggetti depressi.⁸¹

Anche se non ci sono state ricerche dirimenti, molti dati indicano che la risposta ai farmaci antidepressivi vari a seconda dei gruppi etnici. Ad esempio, pazienti asiatici ospedalizzati con forme gravi di depressione sembrano rispondere clinicamente dosaggi combinati di imipramina e di desipramina inferiori di quelli comunemente riportati in Nord America e in Europa, forse a dimostrare che il dosaggio dei triciclici possa essere influenzato da una possibile variabilità del corredo recettoriale.⁸² Inoltre, sembra che gli asiatici abbiano una soglia più bassa nello sviluppo di effetti collaterali. Kleinman, durante la sua attività clinica in Cina, aveva riscontrato come le dosi di triciclici necessarie fossero mediamente la metà di quelle richieste dai caucasici. In alcuni studi (vedi note 69 e 70) gli asiatici orientali sviluppano più effetti collaterali e, in alcuni tests, mostrano tempi di reazione più lunghi.

La tesi secondo la quale gli asiatici necessiterebbero di dosi terapeutiche inferiori, è confortata anche da alcuni studi col litio in pazienti bipolari. Yang⁸³ ha riscontrato in pazienti di *Annual meeting of American Psychiatric Association*, 5-11 Maggio, Los Angeles, 1984

Taiwan, dopo 2 anni di terapia, una concentrazione plasmatici ottimale media di 0.5 e 0.79 mEq/l. Allo stesso modo, Chang e altri⁸⁴ ritengono che la concentrazione terapeutica ottimale sia di 0.71 e di 0.73 in pazienti cinesi residenti rispettivamente a Shanghai e a Taipei, contro una concentrazione media di 0.98 mEq/l misurata fra i pazienti europei e americani.

Anche la popolazione nera sembra richiedere dosaggi inferiori di antidepressivi per il raggiungimento della dose terapeutica. In uno studio condotto su 159 pazienti neri e 555 bianchi, affetti da depressione, Raskin e Crook⁸⁵ hanno descritto gli effetti della clorpromazina, dell'imipramina e del placebo. Il primo campione mostrava un miglioramento più rapido ad una settimana dall'inizio del trattamento, come a dimostrare una maggiore sensibilità della popolazione nera agli antidepressivi. Questo studio presenta dei vizi di metodo: la percentuale dei pazienti con diagnosi di schizofrenia era più alta tra i neri (soprattutto tra i maschi) rispetto ai caucasici; inoltre i pazienti neri erano più giovani ed economicamente svantaggiati rispetto al campione bianco. Ad ogni modo non è l'unica ricerca a sostegno di questa tesi. Sembra pure che la popolazione africana sia più soggetta allo sviluppo di effetti collaterali rispetto ai caucasici. Uno studio condotto da Kilonzo e altri⁸⁶ ha riportato come fenomeni quali tremori e sonnolenza siano più frequenti tra gli afroamericani, e questo a dosaggi di clomipramina considerati medio bassi. Un altro studio su 125 pazienti, (102 caucasici, 23 negri), mostrava come il delirio fosse più frequente nel campione dei pazienti neri (e più anziani): nonostante questi ultimi fossero il 18% del totale, comprendevano il 50% dei pazienti con episodi di delirio.⁸⁷ Servono però più studi per capire le complesse relazioni fra incidenza del delirio, fattori culturali, razza, età e dosaggi del farmaco.

Qualcuno ha pure riscontrato differenti risposte agli antidepressivi tra pazienti sudamericani e caucasici. Uno studio retrospettivo condotto da Marcos e Cancro⁸⁸ su 41 pazienti portoricani e 21 statunitensi sottoposti a terapia con antidepressivi (amitriptilina, imipramina, doxepina), ha considerato la dose massima giornaliera raggiunta da ogni paziente alla fine della settimana, il tipo e l'entità degli effetti collaterali, il miglioramento della sintomatologia. Ebbene, sembrerebbe che i dosaggi dei portoricani fossero la metà di quelli somministrati ai caucasici. In questo caso, sebbene manchino dati sulla farmacocinetica dei due campioni, sembrano giocare un ruolo importante fattori culturali, soprattutto il significato dei disturbi somatici come equivalenti depressivi.

CONCLUSIONI

Par la complessità dell'argomento trattato, è chiaro come non possa essere semplice tirare le somme di un discorso così variegato. L'etnofarmacologia è una disciplina ancora relativamente giovane e tuttora in fase di delineamento. La spinosa questione metodologica, che ha acceso numerose polemiche, ha talvolta reso i risultati delle indagini sperimentali poco dirimenti, se non contraddittori. Eppure, gli studi a proposito proseguono e si rendono sempre più necessari per molti motivi che vanno al di là della trasformazione in senso multiculturale della società. Bisogna dare una risposta ai tanti quesiti scaturiti dall'incontro terapeutico della medicina occidentale con popolazioni che occidentali non sono, ma, ancor di più, c'è la necessità di districare la matassa delle influenze che fattori quali razza, etnia e cultura esercitano sul risultato farmacologico.

Le strade seguite sono diverse. Da una parte c'è la ricerca farmacogenetica. La variabilità di geni che codificano per gli enzimi appartenenti al sistema del citocromo P450, rende conto della risposta e della tossicità di molti farmaci. La distribuzione trimodale, riscontrata in molte indagini, ne è la riprova. E' infatti probabile che il corredo genetico che caratterizza i PMs, gli EMs e gli IMs si riproponga nel metabolismo di molte sostanze. Ma a complicare le cose sta il fatto che non tutti gli enzimi esplicano la propria azione biochimica in maniera simile tra gli individui. In altre parole, alcuni di questi enzimi coinvolti, sono inducibili, possono cioè rendersi più o meno efficaci a seconda di numerosi fattori ambientali e, quindi, anche culturali. E' stato difatti mostrato come il cibo, sostanze voluttuarie, dieta, stato nutrizionale dell'individuo e l'uso di rimedi terapeutici

tradizionali, sono elementi da considerare in quanto variabili che interagiscono con la farmacocinetica di antipsicotici e antidepressivi.

Ma forse è sulla farmacodinamica e sulla *compliance* di quei farmaci che il fattore culturale esercita gli effetti più imponenti. Mi riferisco all'immaginario delle popolazioni non occidentali riguardo le terapie farmacologiche, specialmente se le terapie sono a lungo termine e gravate da effetti collaterali; all'influenza patoplastica del fattore culturale sui sintomi della malattia che, di rimbalzo, porta ad effetti farmacologici diversi fra gli individui (ad esempio, nel caso della depressione, come si possono valutare gli effetti psicologici del farmaco se per motivi culturali, sociali o religiosi la malattia colpisce soprattutto il soma?) E per ultimo, ma non certo per ordine di importanza, occorre tener presente le dinamiche che entrano in gioco nel complesso rapporto fra clinico e paziente in un situazione transculturale: sebbene l'iter terapeutico debba conformarsi al caso specifico che di volta in volta si presenta, è altrettanto importante per il medico considerare come i fattori culturali ed etnici altrui possano influenzare l'espressione e/o la vulnerabilità del paziente alla malattia perché ciò ha ripercussioni imponenti sulla *compliance* e sulla riuscita terapeutica.

Riferimenti bibliografici

- ¹ Kalow W., *Pharmacogenetics of Drug Metabolism*, ed. Pergamon Press, 1992, New York.
- ² Gonzalez F., "The molecular biology of cytochrome P450s.", *Pharmacol Rev* vol 40, pagg. 243-88, 1989.
- ³ Lin K. M., Poland R. E., Nakasaki G., *Psychopharmacology and Psychobiology of Ethnicity*, ed. American Psychiatric Press, Washington DC, 1993.
- ⁴ Meyer U. A., "Overview of enzymes of drug metabolism", *J Pharmacokinet Biopharm* vol 24, pagg. 449-59, 1996.
- ⁵ Masimirembwa C. M., Johansson I., Hasler J. A., Ingelman-Sundberg M., "Genetic Polymorphism of cythochrome P450 CYP2D6 in Zimbabwean population", *Pharmacogenetics* vol 3, pagg. 275-80.
- ⁶ Tyndale R., Aoyama T., Broly F., Matsunaga t., Inaba T., Kalow W., "Identification of a new variant CYP2D6 allele lacking the codon encoding Lys-281: possibile association with the poor metabolizer phenotype.", *Pharmacogenetics* vol 1, pagg. 26-32, 1991.
- ⁷ Bertilsson L., Lou Y. Q., Du Y. L., Liu Y., Kuang T. Y., Liao X. M., "Pronounced differences between native Chinese and Swedish populations in the polymorphic hydroxylations of debrisoquine and S-mephenytoin.", *Clin Pharmacol Ther*, vol. 51, pagg. 338-97, 1992.
- ⁸ Lennard M. S., Tucker G. T., Woods H. F., Silas J. H., Iyun A. O., "Stereoselective metabolism of metoprol in Caucasians and Nigerians-relationship to debrisoquine oxidation phenotype." *Br J Clin Pharmacol*, vol 27, pagg. 613-16, 1989.
- ⁹ Iyun A. O., Lennard M. S., Tucker G. T., Woods H. F., "Metoprol and debrisoquine metabolism in Nigerians: lack of evidence for polymorphic oxidation." *Clin Pharmacol Ther* vol 40, pagg. 387-94.
- ¹⁰ Masimirembwa C. M., Bertilsson L., Johansson I., Ingelman-Sundberg M., "Phenotyping and genotyping of S-mephenytoin hydroxylase (cytochrome P450 2C19) in a Shona population of Zimbabwe.", *Clin Pharmacol Ther*, vol 57, pagg. 656-61.
- ¹¹ Wang S. L., Huang J. D., Lai M. D., Liu B. H., Lai M. L., "Molecular basis of genetic variation in desibroquine hdroxylation in Chinese subjects: Polymorphism in RFLP and DNA sequence of CYP2D6", *Clin Pharmacol Ther* vol 53, pagg. 410-18, 1993.
- ¹² Dahl M. L., Johansson I., Bertilsson L., Ingelman-Sundberg M., Sjoqvist F., "Ultrarapid hidroxylation of debrisoquine in a Swedish population. Analysis of the molecular genetic basis." *J Pharmacol Exp Ther*, vol 274, pagg. 516-20, 1995.
- ¹³ Kupfer A., Preisig R., *Pharmacogehetics of mephenytoin: a new drug hydroxylation polymorphism in man.*, *Eur J Clin Pharmacol* vol 26, pagg. 753-9, 1984.
- ¹⁴ Pollock B. G., Perel J. M., Kirshner M., Altieri L. P. Yeager A. L., Reynolds C. F. III, S-mephenytoin 4-hidroxylation in older Americans.", *Eur J Clin Pharmacol* vol 40, pagg. 609-11, 1991.
- ¹⁵ Edeki T. I., Goldstein J. A., de Morais S. M., Hajiloo L., Butler M., Chapdelaine P., Wilkinson G. R., "Genetic polymorphism of S-mephenytoin 4'-hidroxilation in African-Americans.", *Pharmacogenetics*, vol 6, pagg. 357-60, 1993.
- ¹⁶ de Morais S. M., Wilkinson G. R., Nakamura K., Meyer U. A., Goldstein J. A., "The major genetic defect responsible for the polymorphism in S-mephenytoin metabolism in humans.", *J Bio Chem*, vol 269, pagg. 419-22, 1994.
- ¹⁷ Relling M. V., Lin J. S., Ayers G. D., Evans W. E., "Racial and gender differences in N-acetyltransferase, xanthine oxidase, and CYP1A2 activities", *Clin Pharmacol Ther*, vol 52, pagg. 643-58, 1992.
- ¹⁸ Jann M. W., Saklad S. R., Ereshefsky L., Richards A. L., Harrington C. A., Davis C. M., "Effects of smoking on haloperidol and reduced haloperidol plasma concentrations and haloperidol clearance.", *Psychopharmacology*, vol. 90, pagg. 468-70, 1986.
- ¹⁹ Lane E. A., Guthrie S., Linniola M., "Effects of ethanol on drugs and metabolite pharmacokinetics.", *Clin Pharmacokinet*, vol 10, pagg. 228-47, 1985.
- ²⁰ O'Hare T., "Differences in Asian and White drinking: consumption level, drinking contexts, and expectancies.", *Addict Behaw*, vol 20, pagg. 261-66, 1985.
- ²¹ Dollery C. T., Fraser H. S., Mucklow J. C., Bulpitt C. J., "Contribution of enviromental factors to variability in human drug metabolism.", *Drug Metab Rev*, vol. 9, pag. 207-20, 1979.
- ²² Seeman P., Ulpian C., Chouinard G., Van Tol H. H. M., Dwosh H., Lieberman J., A., "Dopamine D4 receptor variant, D4GLYCINE194, in Africans, but not in Caucasians: no association with schizophrenia.", *Am J Med Genet*, vol. 54, pagg. 384-90, 1994.
- ²³ Zhou H. H., Adedoyin A., Wilkinson G., "Differences in plasma binding of drugs between Caucasians an Chinese subjects.", *Ciln Pharmacol Ther*, vol. 48, pagg. 10-17, 1990.
- ²⁴ Karno M. J., Hough R. L., Burnam M. A., "Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders among Mexican Americans and non-Hispanic Whites in Los Angeles.", *Arch Gen Psychiatry*, vol. 44, pagg. 695-701, 1987.
- ²⁵ Smith G. N., MacEwan G. W., Ancill R. J., Hner W. G., Ehmann T. S., "Diagnostic confusion in treatment-refractory psychotic patients.", *J Clin Psychiatry*, vol. 53, pagg. 197-200, 1992.
- ²⁶ Lawson W., Hepler N., "Race as a factor in inpatient and outpatient admissions and diagnosis.", *Hosp Community Psychiatry*, vol. 140, pagg. 11571-6, 1994.

- ²⁷ Murphy H. E. M., "Ethnic variations in drug responses", *Transcult Psychiatr Res Rev*, vol. 6, pagg. 6-23, 1989.
- ²⁸ Raskin A., Crook T. H., "Antidepressants in black and white inpatients", *Arch Gen Psychiatry*, vol. 32, pagg. 643-9, 1975.
- ²⁹ Okpaku S., Freezer A., Mendels J., "A pilot study of racial differences in erythrocyte lithium transport.", *Am J Psychiatry*, vol. 137, pagg. 120-1, 1980.
- ³⁰ Rosenblat R., Tang S. W., "Do Oriental psychiatric patients receive different dosages of psychotropic medication when compared with Occidentals", *Can J Psychiatry*, vol. 32, pagg. 270-4, 1987.
- ³¹ Chiu H., Lee S., Leung C. M., Wing Y. K., "Antipsychotic prescription for Chinese Schizophrenics in Hong Kong", *Aust NZJ Psychiatry*, vol. 26, pagg. 262-4, 1992.
- ³² Lin K. M., Finder E., "Antipsychotic dosage for Asians", *Am J Psychiatry*, vol. 140, pagg. 409-1, 1983.
- ³³ Binder R. L., Kazamatsury H., Nishimura T., McNeil D. E., "Tardive Dyskinesia and antipsychotic-induced parkinsonism in Japan", *Am J Psychiatry*, vol. 144, pagg. 1494-6, 1987.
- ³⁴ Lin K., Poland R. E., Lau J. K., Rubin R. T., "Haloperidol and prolactin concentrations in Asians and Caucasians", *J Clin Psychopharmacol*, vol. 8, pagg. 195-201, 1988.
- ³⁵ Lin K., Poland R. E., Nuccio I., Matsuda K., Hathuc N., Su T. P., "Alongitudinal assessment of alopriidol doses and serum concentrations in Asians and Caucasians schizophrenic patients", *Am J Psychiatry*, vol. 146, pagg. 1307-11, 1989.
- ³⁶ Sramek J. J., Sayles M. A., Simpson G. M., "Antipsychotic dosage for Asians: a failure to replicate", *Am J Psychiatry*, vol. 143, pagg. 535-6, 1986.
- ³⁷ Potkin S. G., Shen Y., Pardes H., Phelps B. H., Zhou D., Shu L., "Aloperidol concentration elevated in Chinese patients", *Psychiatry Res*, vol. 12, pagg. 167-72, 1984.
- ³⁸ Riuz S., Chu P., Sramek J. J., Herrera J., "Neuroleptic dosing in Asian and Hispanic outpatients with schizophrenia", *Mt Sinai J Med*, vol. 63, pagg. 306-9, 1996.
- ³⁹ Collazo J., Tam R., Sramek J. J., Herrera J., "Neurolepting dosing in Hispanic and Asian inpatients with schizophrenia", *Mt Sinai J Med*, vol. 63, pagg. 310-13, 1996.
- ⁴⁰ Overall J. E., Hollister L. E., Kimbell I., Shelton J., "Extrinsic factors influencing responses to psychotherapeutic drugs", *Arch Gen Psychiatry*, vol. 21, pagg. 89-94, 1969.
- ⁴¹ Griffith J., "A community survey of psychological impairment among Anglo- and Mexican-Americans and its relationship to service utilization.", *Community Ment Health J*, vol. 21, pagg. 28-41, 1985.
- ⁴² Fabrega H., Mezzich J., Ulrich R. K., "Black-white differences in psychopathology in an urban psychiatric population", *Compr Psychiatry*, vol. 29, pagg. 285-97, 1988.
- ⁴³ Binder R. L., Kazamatsuri H., Nishimura T., McNeil D.E., "Tardive dyskinesia and antipsychotic induced parkinsonism in Japan", *Am J Psychiatry*, Vol. 144 pagg. 1494-6, 1987
- ⁴⁴ Lin K.M., Finder E., "Antipsychotic dosage for Asians", *Am J Psychiatry* Vol. 140 pagg. 490-1, 1983.
- ⁴⁵ Pi E. H., Gray G. E., Lee D. G., "Tardive dyskinesia in Asians: A multinational study.", *New Research Abstracts, 143rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association*, New York, 1990.
- ⁴⁶ Ko G., Zhang L.D., Yan W.W., Zhang M.D., Buchner D., Xia Z.Y., "The Shanghai 800: tardive dyskinesia prevalence in China", *Am J Psychiatry*, Vol. 146 pagg. 387-9, 1989.
- ⁴⁷ Sramek J., Roy S., Ahrens T., Pinanong P., Cutler N.R., Pi E., "Prevalence of tardive dyskinesia among three ethnic groups of chronic psychiatric patients", *Hosp Community Psychiatry*, Vol. 42 pagg. 490-2, 1991.
- ⁴⁸ Morgenstern H., Glazer W. M., "Identifying risk factors for tardive dyskinesia among long-term outpatients maintained with neuroleptic medications: Results of the Yale Tardive Dyskinesia Study", *Arch Gen Psychiatry*, vol. 50, pagg. 723-33, 1993.
- ⁴⁹ Glazer W. M., Morgenstern H., Doucette J., "Race and tardive dyskinesia among outpatients at a CMHC.", *Hosp Community Psychiatry*, vol. 45, pagg. 723-33, 1994.
- ⁵⁰ Lindamer L., Lacro J. P., Jeste D.V., "Relationship of ethnicity to the effects of antipsychotic medications", *Cross Cultural Psychiatry*, ed. John Wiley & Sons, New York 1999.
- ⁵¹ Matsuda K.T., Cho M.C., Lin K.M., Smith W., Young A.S., Adams J.A., "Clozapine dosage, serum levels, efficacy, and side-effect profiles: a comparison of Korean-Americans and Caucasian patients", *Psychopharmacol Bull*, Vol. 32, pagg. 253-7, 1996.
- ⁵² Lieberman J. A., Yunis J., Egea E., Canoso R. T., Kane J. M., Yunis E. J., "HLA -B38, DR4, DqW3 and clozapine-induced agranulocytosis in Jewish patients with Schizophrenia", *Arch Gen Psychiatry*, vol. 47, pagg. 945-8, 1990.
- ⁵³ Yunis J.J., Lieberman J., Yunis E.J., "Major histocompatibility complex associations with clozapine induced agranulocytosis", *Drug Saf*, Vol. 7 pagg. 7-9, 1992.
- ⁵⁴ Seeman P., Ulpian C., Chouinard G., Van Tol H.H.M., Dwosh H., Lieberman J.A., "Dopamine D4 receptor variant, D4GLYCINE194, in Africans, but not in Caucasians: no associations with schizophrenia", *Am J Med Genet*, vol 54, pagg. 384-390, 1994.
- ⁵⁵ Frackiewicz E.J., Sramek J.J., Collazo Y., Rotaru E., Herrera J.M., "Risperidone in the treatment of Hispanic schizophrenic patients", *Cult Med Psychiatry*

- ⁵⁶ Fisher N., Bygent B., "Treatment with clozapine. Black patients' low white cell counts currently mean that they cannot be treated", *BMJ*, Vol. 313, pag. 1262, 1996
- ⁵⁷ Beasley C.M., Tollefson G., Tran P., Satterlee W., Sanger T., Hamilton S., "Olanzapine versus placebo and haloperidol. Acute-phase results of the North American double-blind olanzapine trial", *Neuropsychopharmacology*, vol. 14, pagg. 111-23, 1996
- ⁵⁸ Beasley C.M., Hamilton S., Crawford A.M., Dellva M.A., Tollefson G., Tran P., "Olanzapine versus haloperidol: Acute-phase results of the international double-blind olanzapine trial", *Eur Neuropsychopharmacol*, vol. 7, pagg. 125-37, 1997
- ⁵⁹ Adebimpe V.R., Cohen E., "Schizophrenia and affective disorder in black and white patients: a methodologic note", *J Natl Med Assoc*, vol. 81, pagg. 761-5, 1989
- ⁶⁰ Kuo W., "Prevalence of depression among Asian Americans", *J Nerv Ment Dis*, vol. 172, pagg. 449-57, 1984
- ⁶¹ Nakane Y., Ohta Y., Radford M., Yan H., Wang X., Lee H.Y., "Comparative study of affective disorders in three Asian countries: differences in prevalence rates and symptom presentation", *Acta Psychol Scand*, vol. 84, pagg. 313-19, 1991.
- ⁶² Diefenbacher A., Heim G., "Somatic symptoms in Turkish and German depressed patients", *Psychosom Med*, vol. 56, pagg. 551-6, 1994
- ⁶³ Golding J.M., Lipton R.I., "Depressed mood and major depressive disorder in two ethnic groups", *J Psychiatr Res*, vol. 24, pagg. 65-82, 1990
- ⁶⁴ Kalow W., *Pharmacogenetics of drug metabolism*, ed. Pergamon Press, New York, 1992
- ⁶⁵ Kalow W., "Pharmacogenetics: its biologic roots and the medical challenge", *Clin Pharmacol Ther*, vol. 54, pagg. 235-41, 1993
- ⁶⁶ Bertilson L., Lou Y.Q., Du Y.L., Liu Y., Kuang T.Y., Liao X.M., "Pronounced differences between native Chinese and Swedish populations in the polymorphic hydroxylations of the britoquine and s-mephenytoin", *Clin Pharmacol Ther*, vol. 51, pagg. 388-97, 1992
- ⁶⁷ Nakamura K., Goto F., Ray W.A., McAllister C.B., Jacqz E., Wilkinson G.R., Branch R.A., "Interethnic differences in genetic polymorphism of the britoquin and mephenytoin hydroxylation between Japanese and Caucasian populations", *Clin Pharmacol Ther*, vol. 38, pagg. 402-8, 1985
- ⁶⁸ Koyama E., Tanaka T., Chiba K., Kawakatsu S., Morinobu S., Totsuka S., Ishizaki T., "Steady-state plasma concentrations of imipramine and desipramine in relation to s- mephenytoin 4'- hydroxylation status in Japanese depressive patients", *J Clin Psychopharmacol*, vol. 16, pagg. 286-93, 1996
- ⁶⁹ Allen J.J., Rack P.H., Vaddadi K.S., "Differences in the effects of clomipramine on English and Asian volunteers: preliminary report on a pilot study", *Postgrade Med J*, vol. 53, pagg. 79-86, 1977
- ⁷⁰ Lewis P., Rack P.H., Vaddadi K.S., Allen J.J., "Ethnic differences in drug response", *Postgrade Med J*, vol. 56, pagg. 46-9, 1980
- ⁷¹ Rudorfer M.V., Lane E.A., Chang W.H., Zhang M., Potter W.Z., "Desipramine pharmacokinetics in Chinese and Caucasian volunteers", *Br J Clin Psychopharmacol*, vol. 17, pagg. 433-40, 1984
- ⁷² Rudorfer M.V., Lane E.A., Potter W.Z., "Interethnic dissociations between debrisoquine and desipramine hydroxylation", *J Clin Psychopharmacol*, vol. 5, pagg. 89-92, 1985
- ⁷³ Kishimoto A., Hollister L.E., "Nortriptyline kinetics in Japanese and Americans", *J Clin Psychopharmacol*, vol. 4, pagg. 171-2, 1984
- ⁷⁴ Pi E.H., Simpson G.M., Cooper T.B., "Pharmacokinetics of desipramine in Caucasian and Asian volunteers", *Am J Psychiatry*, vol. 143, pagg. 1174-6, 1986
- ⁷⁵ Shimoda K., Noguchi T., Ozeki Y., "Metabolism of clomipramine in a Japanese psychiatric population: hydroxylation, desmethylation, and glucoronidation", *Neuropsychopharmacology*, vol 12, pagg. 323-33, 1995
- ⁷⁶ Ziegler V.E., Briggs J.T., "Tricyclic plasma level-effect of age, race, sex, and smoking", *JAMA*, vol. 238, pagg. 2167-9, 1977
- ⁷⁷ Bertschy G., Vandel S., "Clomipramine plasma levels among depressed outpatients in Benin, West Africa: drug compliance and comparison with Caucasian patients", *J Clin Psychopharmacol*, vol. 12, pagg. 334-6, 1992
- ⁷⁸ Stickland T., Lin K.M., Fu P., "Comparison of lithium ratio between African-American and Caucasian bipolar patients", *Biol Psychiatry*, vol. 37, pagg. 325-30, 1995
- ⁷⁹ Okpaku S., Fraxer A., Mendes J., "A pilot study of racial differences in erythrocyte lithium transport", *Am J Psychiatry*, vol. 137, pagg. 120-1, 1980
- ⁸⁰ Chang S.S., Pandey G.N., Zhang M.Y., "Racial differences in plasma and RBC lithium levels", *Annual meeting of American Psychiatric Association*, 5-11 Maggio, Los Angeles, 1984
- ⁸¹ Gaviria M., Gill A.A., Javadi J.I., "Nortriptyline kinetics in Hispanic and Anglo subjects", *J Clin Psychopharmacol*, vol. 6, pagg. 227-31, 1986
- ⁸² Yamashita I., Asano Y., "Tricyclic antidepressants: therapeutic plasma level", *Psychopharmacol Bull*, vol. 15, pagg. 40-4, 1979
- ⁸³ Yang Y.Y., "Prophylactic efficacy of lithium and its effective plasma levels in Chinese bipolar patients", *Acta Psychiatr Scand*, vol. 71, pagg. 171-5, 1985

⁸⁴Chang S.S., Pandey G.N., Yang Y.Y., "Lithium pharmacokinetics: interracial comparison", *Annual meeting of American Psychiatric Association*, 19-24 Maggio, Dallas, 1985

⁸⁵ Raskin A., Crook T., "Antidepressance in black and white inpatients", *Arch Gen Psychiatry*, vol. 32, pagg. 643-9, 1975

⁸⁶ Kilonzo G.P., Kaaya S.F., Rweikiza J.K., Kassam M., Moshi G., "Determination of appropriate clomipramine dosage among depressed African outpatients in Dar es Salaam, Tanzania", *Centr Afr J Med*, vol. 40, pagg. 178-82, 1994

⁸⁷ Rudorfer M.V., Robins E., "Amitriptyline overdose: clinical effects of tricyclic antidepressant plasma levels", *J Clin Psychiatry*, vol. 42, pagg. 457-60, 1982

⁸⁸ Marcos L.R., Cancro R., "Pharmacotherapy of Hispanic depressed patients: clinical observations", *Am J Psychotherapy*, vol. 36, pagg. 505-13, 1982