

22. L'impiego medico dei cannabinoidi esogeni

Bosco Oliviero ¹, Cruciani Mario ¹, Seri Catia ², Serpelloni Giovanni ³

¹ Dipartimento delle Dipendenze ULSS 20 Verona

² Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

³ Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

Premesse

Negli ultimi anni la ricerca scientifica ha fornito una serie di informazioni sui possibili usi medici di alcuni componenti della cannabis. Certamente la ricerca in questo campo potrà portare nuove informazioni su quali componenti della cannabis possano essere efficaci e sicure per coadiuvare il trattamento di alcune patologie o ridurre fastidiosi sintomi correlati a varie malattie (dolore, nausea, ecc.).

Come è noto, questa pianta e i suoi derivati contengono molte sostanze psicoattive presenti in percentuali variabili e non perfettamente costanti, alcune delle quali particolarmente attive, altre inerti, altre ancora dotate di tossicità per l'uomo. Va quindi preliminarmente chiarito che nella pianta di cannabis e nei suoi derivati vi sono moltissime componenti e non solo il Δ^9 THC. Pertanto, è necessario fare chiarezza relativamente ad una serie di informazioni e a volte cattive interpretazioni che da tempo si leggono sull'effetto terapeutico della cannabis nel suo complesso (e non solo di alcuni dei suoi componenti) e dei suoi derivati, glorificandone in maniera inopportuna l'uso per scopi medici. A questo proposito, di seguito si riportano alcune precisazioni che si ritiene necessario fare.

1. La dizione "uso terapeutico della cannabis" viene spesso impropriamente utilizzata per supportare l'ipotesi che la cannabis, sotto forma di "spinello" variamente confezionato e utilizzando quindi le sostanze psicoattive contenute in varia forma e quantità nella pianta lavorata, possa avere sempre e di per sé effetti "terapeutici", assegnando quindi a questo termine un'accezione implicitamente positiva, nonché di tipo scientifico, utilizzando a supporto di questo concetto la presupposta "terapeuticità" di questa pianta nel suo complesso.

Utilizzo improprio
dei termini



Varietà di elementi	2. Va precisato che la cannabis è una pianta che presenta diverse specie e varianti che al proprio interno possono contenere almeno una sessantina di vari principi, sostanze ed elementi variamente e farmacologicamente psicoattivi, alcuni dei quali biologicamente attivi, altri inerti.
Variabilità di principio attivo	3. Tali componenti psicoattivi sono presenti nella pianta di cannabis e nei suoi derivati (marijuana, hashish, olio di hashish). La loro preparazione e manipolazione avviene in maniera del tutto artigianale. Pertanto, le percentuali di principio attivo in essi contenuti, a parità di quantità di prodotto grezzo, risultano essere molto variabili, non stabili da pianta a pianta, né da specie a specie, e mutevoli nel tempo.
Le ricerche scientifiche	4. Nel vero senso della parola, l'uso "terapeutico" di una sostanza presuppone che siano state fatte varie ricerche scientifiche su di essa. Tali ricerche devono necessariamente partire dal presupposto che il prodotto, o la sostanza che si va a testare, sia prima di tutto stabile e definito nelle sue quantità unitarie di assunzione e nelle qualità farmacologiche oggetto dell'osservazione, sia per poterne determinare e comprendere la farmacocinetica che la farmacodinamica. Ciò non esiste, invece, per l'uso della "cannabis", così come invece si legge spesso su alcuni articoli e pubblicazioni che promuovono l'uso indiscriminato dei prodotti derivanti dalla pianta, facendo riferimento ai suoi derivati artigianali.
Assunzione di quantità variabili di prodotti e concentrazioni	5. In altre parole, chi assume cannabis (e quindi non la sostanza attiva frutto della ricerca scientifica mediante estrazione controllata o sintesi di precisi principi attivi), assume una quantità variabile di prodotti e di concentrazioni di principi attivi che non possono essere annoverate "nell'uso medico" propriamente detto. Questo si basa, invece, sull'utilizzo di farmaci ben studiati, precisamente definiti in quantità e componenti.
Efficacia terapeutica per giustificare l'uso di cannabis	6. Sempre più spesso, l'efficacia "terapeutica" dei derivati artigianali della cannabis viene dichiarata e promossa, forse in maniera strumentale, per giustificare un uso voluttuario e ricreazionale indipendentemente dagli scopi medici.
Necessità di sperimentazioni per i farmaci	7. L'uso dei "farmaci", intesi nel senso letterale e specifico del termine, che contengono componenti controllati e stabili della cannabis, può trovare sicure applicazioni dopo le rigorose sperimentazioni che sono previste per tutti i farmaci. Ciò al fine di garantirne prima di tutto il campo di applicazione e la patologia che ne può beneficiare, la loro sicurezza, e quindi l'efficacia. Solo in base a tali evidenze è possibile approvare un uso medico del farmaco per il suo riscontro e confermato "effetto terapeutico".
Nessuna preclusione alla sperimentazione	8. Per questo non vi deve essere alcuna preclusione alla sperimentazione scientifica di prodotti farmaceutici a base di principi attivi della cannabis, prodotti e preparati con le modalità e le regole previste dalla ricerca scientifica. Per contro, però, non può essere accettata la proposta di un "uso terapeutico" basato sull'utilizzo di prodotti artigianali, non controllati né controllabili nei contenuti e nella qualità della loro manifattura.
Percezione distorta circa l'innocuità della cannabis	9. Pertanto, non può essere accettata una confusione semantica di questo tipo che crea una distorta percezione e convinzione nelle persone, so-

prattutto nei giovani, circa l'innocuità di tale insieme di sostanze.

10. Infine, la principale conseguenza del fatto che si voglia dare un'immagine "terapeutica" anche dei derivati artigianali della cannabis è un rafforzamento dell'errato concetto che la cannabis in quanto tale, poiché alcuni suoi componenti possono avere effetti benefici e possono essere effettivamente impiegati (se lavorati in modo appropriato da aziende farmaceutiche specializzate e autorizzate) per la cura di qualche patologia, possa essere utilizzata anche per scopi voluttuari. Ciò, però, è decisamente in contrasto con le evidenze scientifiche fino ad ora riportate in cui sono stati chiaramente mostrati i danni che la cannabis e i suoi derivati artigianali provocano sull'organismo umano ed in particolare sulle funzioni cognitive e sul regolare sviluppo e maturazione cerebrale.

Benefici vs danni

Uso medico dei cannabinoidi esogeni

L'uso dei derivati della cannabis, sia a scopo ricreazionale che medico, è praticato da migliaia di anni. Molto probabilmente la cannabis è originaria dell'Asia e le prime evidenze archeologiche che testimoniano la sua presenza risalgono ad oltre 10 mila anni fa.

Tra il 2700 e il 2000 a.C., la cannabis veniva utilizzata in Cina per trattare i dolori reumatici e altri disturbi di diversa natura, mentre in India e in America Centrale, oltre ad essere impiegata nella medicina tradizionale, essa ricopriva un importante ruolo religioso.

Veniva descritta come medicinale efficace per molte indicazioni ma già se ne conoscevano gli effetti collaterali. Negli scritti risulta che andava usata con cautela perché dosi eccessive facevano vedere demoni o provocavano allucinazioni e rendevano il passo barcollante.

In Europa, i primi ritrovamenti fanno risalire l'uso della cannabis a circa 2500 anni fa, ma le conoscenze in ambito medico rimangono solo sporadiche apparizioni, legate ad esperienze vissute o raccontate da soggetti provenienti da viaggi in oriente. E' solo nel diciannovesimo secolo che in Europa si registra la vera e propria scoperta scientifica della cannabis potenzialmente utile per scopi terapeutici (O'Shaughnessy, 1839).

Un'interessante storia legata al nome hashish viene dal lontano 1090, quando Hasan-I-Saban, un forte sostenitore Ismailiti, fondò in Persia l'ordine degli Hashishiyans, noti in occidente come gli "Assassini" che uccidevano i loro oppositori politici (Nahas GG e riferimenti bibliografici in esso contenuti). Alcuni studi sostengono che il nome Hashishiyans non derivi da "seguaci di Hasan", ma piuttosto da hashish, a causa del presunto elevato consumo che questi guerriglieri ne facevano, fornito loro per convincerli a combattere.

Attualmente la cannabis risulta essere la droga più diffusa negli Stati Uniti, così come in numerosi altri paesi nel mondo, a causa dei suoi effetti psicotropici.

L'uso della cannabis come farmaco nella storia

Il principio attivo responsabile degli effetti psicotropici associati all'assunzione di cannabis è il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) ma studi sulla composizione di questa pianta hanno permesso di estrarre ed identificare più di 60 fitocannabinoidi in essa presenti, oltre a numerose altre sostanze chimiche, anch'esse associate a specifiche attività biologiche (Muntoni et al., 2002). L'assunzione della pianta di cannabis o di suoi derivati ed estratti, dunque, si-

Cannabis: non solo THC



gnifica assumere tutti questi fitocannabinoidi e altre sostanze chimiche, contemporaneamente. Gli effetti ad essi associati possono essere molteplici e più o meno tossici per l'organismo.

L'uso terapeutico della cannabis ha visto un notevole sviluppo dopo l'introduzione di preparazioni controllate contenenti un singolo componente chimico o di estratti purificati la cui composizione chimica è nota ed accuratamente definita. A fronte della grande quantità di letteratura e degli innumerevoli siti dedicati ai molteplici usi della cannabis a scopo terapeutico, i potenziali consumatori andrebbero quindi sensibilizzati sul fatto che la sostanza reperibile attraverso il mercato illegale è ben altra cosa rispetto a quella impiegata per uso medico. La sua pericolosità riguarda sia la qualità della sostanza che la quantità di principio attivo in essa contenuto, che può essere presente in concentrazioni variabili.

Oltre al THC, l'altra principale molecola attiva presente nella cannabis è il cannabidiolo (CBD). Il THC è stato dimostrato essere il principale costituente psicoattivo in grado di slatentizzare psicosi latenti. Il CBD, al contrario, non induce effetti psicotici e sembra avere delle proprietà protettive, antipsicotiche, come a controbilanciare alcuni degli effetti del THC (Morgan CJA, Curran HV, 2008).

Le varietà di cannabis disponibili sul mercato illecito negli ultimi anni hanno visto aumentare notevolmente le percentuali di THC a discapito di quelle del CBD. Si assiste ad un aumento della potenza dal punto di vista degli effetti psicotropici esilaranti dei prodotti, fino ad arrivare ad una varietà di cannabis disponibile nel mercato illecito, denominata "skunk", che ha portato le percentuali di THC dal 3-4% al 12-18%, a fronte di percentuali di CBD dell'1,5% circa. La conseguenza è un aumento del rischio di sviluppare psicosi, come osservato in alcuni utilizzatori di questa specie di cannabis definita "molto potente" (Di Forti et al., 2009) e come riportato da numerose altre pubblicazioni negli ultimi anni.

Sistema
endocannabinoide
e terapie

Il sistema endocannabinoide è coinvolto in diverse funzioni del nostro organismo, quali appetito, spasticità muscolare, attività analgesica (sinergia con gli oppioidi endogeni), memoria, proprietà anticonvulsivanti, azione vasodilatatoria e ipotensiva, regolazione dei processi riproduttivi, regolazione della risposta immunitaria.

Gli endocannabinoidi vengono prodotti in condizioni fisiologiche per modulare azioni sia a livello del sistema nervoso centrale che periferico. Negli ultimi anni, si sono sviluppate numerose ricerche per comprendere il meccanismo d'azione dei derivati della cannabis ai quali sono seguiti studi sulla farmacologia e la fisiologia del sistema endocannabinoide.

Studi clinici hanno mostrato l'utilità terapeutica di alcuni cannabinoidi ma attualmente le uniche indicazioni per le quali dei cannabinoidi sono approvati come farmaci in alcuni paesi, sono il trattamento della nausea e del vomito indotti dalla chemioterapia, la stimolazione dell'appetito in pazienti con anoressia correlata all'AIDS e la spasticità da sclerosi multipla.

L'uso terapeutico della cannabis, dei suoi estratti o di analoghi cannabinoidi esogeni è infatti limitato dagli effetti psicotropici ad essi correlati e al loro potenziale di sviluppare abuso negli assuntori (Pryce et al. 2005).

Disponibilità di
medicinali
con THC

I derivati della cannabis hanno numerose potenzialità terapeutiche, come illustrato in Tabella 1. Alcune indicazioni terapeutiche sono state adeguatamente esplorate, altre sono in corso di sperimentazione clinica. In Tabella vengono citate, inoltre, alcune indicazioni che rispondono a delle ipotesi di

meccanismo, rappresentando un potenziale terapeutico privo però di evidenze scientifiche, allo stato attuale della ricerca.

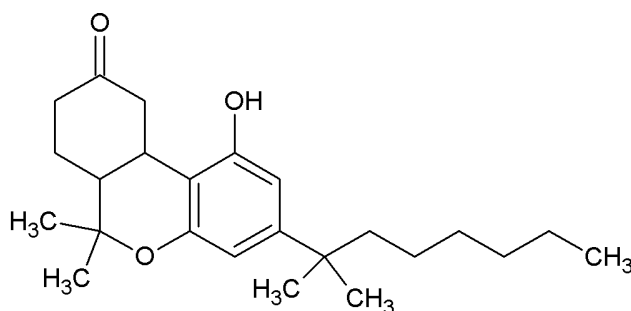
Sono varie le norme giuridiche che riconoscono l'uso medico della cannabis in diversi paesi. A tal proposito, è opportuno ricordare che in Italia è previsto l'utilizzo di sostanze stupefacenti e psicotrope ad uso medico, con attività terapeutica dimostrata, quali oppiacei, barbiturici, benzodiazepine, amfetamini e per quanto riguarda i derivati della cannabis, nel 2006, il Ministero della Salute, con un'ordinanza, consentiva l'importazione di cannabinoidi a scopo terapeutico in mancanza di alternative medicinali per quei pazienti che non rispondono alle terapie convenzionali, seguendo le previsioni dell'art. 2 del D.M. 11-2-1997 (importazione di specialità medicinali registrate all'estero). Attualmente, infatti, i cannabinoidi non sono presenti sul mercato italiano.

Il THC è disponibile come preparazione per uso orale o spray (Sativex®, Bedrocan®, Cannador®). Il Sativex®, per esempio, è una preparazione farmaceutica ottenuta direttamente dalla pianta di cannabis e contenente una composizione standardizzata di THC e cannabidiolo (CBD) in rapporto 1:1. Un'altra preparazione in fase sperimentale è il Cannador® per il quale questo rapporto è di 2:1. Il dronabinol invece è il nome non proprietario del THC e il corrispondente prodotto di sintesi è commercializzato in Germania, Olanda e negli USA con il nome Marinol®.

Oltre a preparati di cannabis e THC, sono stati sviluppati anche altri preparati farmaceutici contenenti diversi cannabinoidi. Un esempio è il nabilone (Cesamet®, Figura 1) che rappresenta un analogo sintetico del THC. E' una molecola in grado di attivare i recettori CB1 ed è disponibile in commercio per il trattamento dell'emesi in alcuni paesi quali Canada, USA, Gran Bretagna, Irlanda e Messico.

Medicinali contenenti cannabinoidi diversi dal THC

Figura 1 - Struttura del nabilone.



Oltre alle preparazioni citate e ampiamente usate in ambito di sperimentazione clinica, sono in fase di ricerca anche altri prodotti di natura sintetica. L'acido ajulemico e il delta-8-tetraidrocannabinolo sono due cannabinoidi a struttura molto simile a quella del THC; il levonantradol e la benzopirano-peridina sono altri due cannabinoidi sintetici molto studiati, che si discostano maggiormente dalla struttura del THC. Tra gli agonisti dei recettori CB1, inoltre, si annoverano numerosi composti di sintesi in fase di caratterizzazione sperimentale.

Altri principi attivi in sperimentazione

Numerosi studi sperimentali e diverse dichiarazioni aneddotiche supportano l'ipotesi dell'uso terapeutico della cannabis fumata. Alcuni sostengono che l'erba della cannabis non provochi danni nell'organismo ma costituisca un efficace metodo terapeutico. Per questo motivo dovrebbe essere resa accessi-

Il fumo di cannabis e la posizione dell'FDA



bile a numerose tipologie di malati.

Una dichiarazione della Food and Drug Administration (FDA, 2006), l'organo statunitense deputato al controllo sui farmaci, ha espresso un parere molto netto sull'argomento: la cannabis è una sostanza che non ha un uso medico accettato secondo le procedure standard di approvazione dei farmaci. Non possiede un profilo di sicurezza accettabile nemmeno sotto stretta supervisione medica e possiede un potenziale di generare dipendenza. La cannabis (marijuana), dunque, è inserita nella tabella delle sostanze controllate negli Stati Uniti (Schedule I del Controlled Substances Act) ed anche in Italia è una sostanza stupefacente controllata secondo il D.P.R. 309/90, così come in numerosi altri Paesi nel mondo.

Il fumo di cannabis, inoltre, porta con sé tutte le conseguenze negative degli effetti tossici associati all'inalazione dei sottoprodotti che si producono durante la pirolisi nel processo di combustione della sigaretta.

Indicazioni all'uso terapeutico

Le principali indicazioni di uso dei farmaci contenenti cannabinoidi sono essenzialmente quelle relative ai disturbi associati alla chemioterapia, quali nausea e vomito, in pazienti che non rispondono alle terapie antiemetiche convenzionali e quella per la stimolazione dell'appetito in pazienti con AIDS, i quali spesso soffrono di anoressia con conseguente perdita di peso corporeo. Numerose altre indicazioni sono in fase di ricerca clinica e necessitano di conferme sperimentali. Di seguito tratteremo i dati preliminari relativi ad alcune indicazioni terapeutiche.

Azione
anti-nausea e
vomito

Sulla base di esperienze aneddotiche di pazienti che riferivano che l'inalazione di derivati della cannabis li aiutava a controllare la nausea e il vomito causati dalla chemioterapia, sono stati in seguito programmati studi clinici controllati, nei quali l'efficacia antiemetica dei cannabinoidi veniva messa a confronto con quella dei farmaci convenzionali o di un placebo. Una revisione sistematica della letteratura, pubblicata sull'autorevole rivista medica British Medical Journal, ha passato in rassegna tutti gli studi scientifici sull'argomento e ne ha selezionati trenta pubblicati tra il 1975 e il 1997 che rispondevano a criteri scientifici prestabiliti, coinvolgenti quasi millequattrocento pazienti (Tramèr et al., 2001). I risultati della revisione hanno evidenziato che l'efficacia antiemetica di cannabinoidi quali il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC), il nabilone o il levonantradol, è risultata leggermente superiore a quella dei farmaci convenzionali (proclorperazina, metoclopramide, clorpromazina, tetilperazina, aloperidolo, domperidone e alizapride). Negli studi cross-over, inoltre, i cannabinoidi erano preferiti agli altri farmaci. Per contro, numerosi pazienti che ricevevano cannabinoidi dovevano interrompere il trattamento per via del manifestarsi di effetti collaterali. La Food and Drug Administration (FDA) ha autorizzato, a partire dal 1985, l'immissione in commercio del dronabinol (THC sintetico) con questa specifica indicazione, seguito dal nabilone, un altro cannabinoide sintetico, messo in commercio in Gran Bretagna. Attualmente tali farmaci sono comunemente reperibili in vari paesi tra cui Canada, Stati Uniti, Belgio, Germania, Olanda, Svizzera, Israele, Irlanda, Messico, Sud Africa.

La stimolazione dell'appetito è una delle esperienze più comuni sperimentate dagli utilizzatori di cannabis e diversi studi clinici controllati condotti negli anni '90, hanno testato, in pazienti HIV positivi, l'efficacia del dronabinol nella stimolazione dell'appetito (Gorter et al., 1992). La FDA ne ha autorizzato l'uso quale "stimolante per l'appetito nei pazienti con perdita di peso AIDS-correlata" a partire dal 1992; il farmaco è stato successivamente registrato, con questa specifica indicazione, anche in alcuni paesi europei. Tale indicazione ha perso attualmente parte della sua importanza, almeno nei paesi industrializzati, vista la diminuzione dei casi di AIDS e della cachessia correlata, a seguito della disponibilità di terapie antiretrovirali efficaci.

Stimolazione
dell'appetito

Come discusso precedentemente, la cannabis è stata utilizzata nella medicina tradizionale anche per i suoi effetti analgesici.

Azione analgesica

Più recentemente, le proprietà antidolorifiche dei cannabinoidi sono state dimostrate in vari modelli animali ed in studi clinici (Clappert et al., 2010). Una rassegna della letteratura pubblicata sul British Medical Journal riguardante gli effetti analgesici dei cannabinoidi (Campbell et al., 2001) ha analizzato studi clinici randomizzati controllati con pazienti affetti da dolore acuto, cronico o correlato alla presenza di tumori. Dai risultati è emerso che i cannabinoidi non mostravano una efficacia superiore alla codeina nel controllo del dolore e che l'utilizzo era ulteriormente limitato da effetti depressivi che si manifestavano sul Sistema Nervoso Centrale.

Nonostante l'analgesia indotta dai cannabinoidi sia riconosciuta efficace su modelli animali, le evidenze di efficacia sull'uomo sono ancora piuttosto contrastanti. Alcuni studi clinici che coinvolgono pazienti con dolori di tipo neuropatico (come ad esempio sclerosi multipla, neuropatie, fibromialgia) hanno prodotto risultati positivi. Tuttavia, studi che misuravano l'efficacia dei cannabinoidi per il trattamento del dolore acuto (come ad esempio il dolore post operatorio), hanno generato prevalentemente risultati negativi (Haze-kamp and Grotenhermen, 2010). Gli studi disponibili evidenziano, dunque, la necessità di ulteriori sperimentazioni cliniche per vari tipi di applicazioni dei cannabinoidi, come appunto, il potenziale ruolo dei cannabinoidi per il trattamento del dolore neuropatico, area in cui, attualmente, pochi farmaci (inclusa la morfina) sono efficaci. Altre potenziali indicazioni possono essere la terapia del dolore tumorale (Guzman, 2003), dove oltre all'effetto antalgico vi può essere un effetto positivo sull'appetito, con riduzione della nausea da chemioterapia e il trattamento del dolore muscolo-scheletrico. Anche il trattamento dell'emicrania può essere un'indicazione della cannabis terapeutica (Russo, 1998), ma sono necessari studi clinici controllati per valutarne l'effettiva efficacia.

Il Center for Medicinal Cannabis Research (CMCR, 2010) di San Diego (California) ha recentemente pubblicato un nuovo report sull'esito delle indagini cliniche condotte per valutare il potenziale utilizzo terapeutico dei cannabinoidi, inclusa la cannabis fumata, per la terapia del dolore in patologie come la neuropatia o la sclerosi multipla.

Complessivamente, il CMCR ha approvato 15 studi clinici e quattro ricerche pre-cliniche. Quattro studi hanno esaminato gli effetti analgesici dei cannabinoidi in pazienti affetti da dolore cronico conseguente a lesioni o patologie del Sistema Nervoso Centrale, come trattamento complementare alle terapie standard, in pazienti che non ottenevano beneficio dalle tradizionali terapie per alleviare il dolore. I risultati degli studi suggeriscono meccanismi di azione non ancora pienamente sfruttati dalle terapie correnti. Tuttavia, i ricercatori evidenziano la necessità di ulteriori studi per comprendere a pie-



no i meccanismi di azione e il potenziale terapeutico effettivo dei composti cannabinoidi.

Spasticità e sclerosi multipla

Alcuni studi hanno evidenziato un possibile ruolo del THC in pazienti con spasticità legata a sclerosi multipla. Una recente revisione della letteratura pubblicata sulla rivista BMC Neurology (Lakhan et.al, 2009) ha analizzato i dati delle pubblicazioni relative a studi clinici randomizzati sull'uso di preparazioni contenenti THC e CBD per il trattamento della spasticità, pubblicati nel periodo 2002-2007. Sei studi corrispondevano ai criteri di ricerca, per un totale di 481 pazienti affetti da sclerosi multipla, ai quali era stata somministrata una combinazione di estratti di THC e CBD. I risultati evidenziavano un beneficio terapeutico nell'alleviare i sintomi di spasticità nei malati di sclerosi multipla, ma che questo beneficio poteva essere accompagnato da effetti collaterali più o meno marcati, anche in funzione della dose di trattamento somministrata. Altre sperimentazioni cliniche randomizzate-controllate non sono state in grado di dimostrare una evidenza oggettiva misurata secondo delle metodologie standard, né degli effettivi benefici dei cannabinoidi della Cannabis sativa sulla spasticità nei pazienti affetti da sclerosi multipla. Tuttavia, la valutazione soggettiva dei pazienti evidenziava un miglioramento della spasticità, della qualità del sonno e del dolore (Thaera GM et al., 2009).

Alcune evidenze, inoltre, indicano che i cannabinoidi sarebbero in grado di produrre degli effetti neuroprotettivi e antiinfiammatori, rallentando i processi degenerativi della sclerosi e di altre malattie degenerative (Pryce et al., 2003). Una recente pubblicazione evidenzia come i cannabinoidi, quali ad esempio gli estratti medicinali a base di cannabis, siano sempre più utilizzati per il trattamento della spasticità associata alla sclerosi multipla. L'autore della revisione scientifica (Smith PF, 2010) riporta che gli studi clinici disponibili, nonostante evidenzino lievi effetti collaterali associati all'uso di questi preparati, durano solitamente pochi mesi ed è possibile che un uso a lungo termine possa determinare altri effetti collaterali. Motivi che possono essere di preoccupazione soprattutto per l'uso dei cannabinoidi terapeutici negli adolescenti, nei soggetti predisposti a psicosi e nelle donne in gravidanza.

E' notizia recente quella dell'approvazione, nel Regno Unito, del Sativex®, preparazione farmaceutica ottenuta da un estratto di cannabis, contenente THC e cannabidiolo (CBD) in rapporto 1:1, per il trattamento della spasticità in pazienti affetti da sclerosi multipla. Ulteriori studi sono in corso in diversi altri Paesi per la valutazione di questo farmaco. Negli Stati Uniti, l'FDA non ha approvato il Sativex®, ma solo il suo uso in alcuni studi clinici.

Neuroprotezione

Evidenze scientifiche indicano che i cannabinoidi potrebbero essere utili nel trattamento del morbo di Parkinson, attraverso l'inibizione nell'azione eccitatoria del neurotrasmettitore glutammato, contrastando i danni ossidativi che si manifestano a livello dei neuroni. L'effetto inibitorio dei cannabinoidi su specie reattive dell'ossigeno, sulla tossicità del glutammato e su fattori di necrosi tumorale, suggeriscono una loro potenziale azione neuroprotettiva (Croxford JL, 2003).

Il morbo di Parkinson è caratterizzato dalla progressiva perdita di neuroni dopaminergici nell'area nigrostriatale, portando a disturbi di tipo motorio e cognitivo. Uno studio ha investigato il meccanismo molecolare con cui un agonista dei cannabinoidi, non selettivo, era in grado di proteggere i neuroni di questa area cerebrale da neurotossicità e neuroinfiammazione, in un modello animale (topo) (Price DA et al., 2009).

Un altro disturbo neurodegenerativo è la malattia di Huntington. Uno studio

pilota randomizzato, su 44 pazienti affetti da questa malattia, ha evidenziato che il trattamento con nabilone era sicuro e ben tollerato, senza la manifestazione di episodi psicotici, suggerendo la possibilità di svolgere studi con il nabilone più ampi e lunghi per questa malattia (Curtis et al., 2009).

Dunque, le proprietà antiossidanti, antiglutamatergiche e antiinfiammatorie dovute all'azione dei cannabinoidi, rende questi ultimi di interesse per lo studio di molecole in grado di intervenire nel trattamento di rilevanti patologie neurodegenerative quali il morbo di Alzheimer, la sclerosi multipla, il morbo di Huntington e la sclerosi laterale amiotrofica (Romero J et al., 2009). In particolare, studi recenti riportano l'esplorazione delle potenzialità terapeutiche del cannabidiolo (CBD) nella prevenzione e trattamento delle principali patologie neurodegenerative. Sembra infatti che il CBD sia in grado di proteggere le cellule neuronali e non neuronali da una serie di agenti che inducono tossicità, come i β -amilodi, la 6-idrossidopamina o il glutammato e che sono considerati essere alla base di malattie come il Parkinson e l'Alzheimer. Le attività antiinfiammatorie e neuroprotettive del CBD sembrano essere in parte associata alle sue proprietà antiossidanti, dovute alla presenza di due gruppi ossidrilici nella struttura chimica, ma in parte a meccanismi molecolari non ancora del tutto noti, rappresentando una sfida per studi futuri e potenziali prospettive terapeutiche (Iuvone T et al., 2009).

Il glaucoma è una patologia che dipende dalla pressione intraoculare per la quale non esistono cure farmacologiche efficaci, e che porta alla cecità. A partire dagli anni '70, è stata riportata la capacità del THC di diminuire la pressione intraoculare, rappresentando un potenziale terapeutico per il trattamento del glaucoma. Da queste prime osservazioni sono stati condotti numerosi studi per confermare l'efficacia di diversi cannabinoidi quali THC, CBD, cannabigerolo e cannabinoidi sintetici nel ridurre la pressione intraoculare quando somministrati per via sistemica o topica. Il THC potrebbe inoltre aumentare la circolazione sanguigna nella retina come dimostrato in uno studio aperto (Plange et al., 2007). Negli ultimi anni, nonostante un iniziale interesse sull'argomento, è stato pubblicato solamente un nuovo studio clinico (Tomida et al., 2006) il quale evidenzia una modesta riduzione della pressione intraoculare dopo somministrazione di THC sublinguale. Tuttavia, l'effetto è sintomatico e di breve durata, come riportato anche in altri studi. Esiste inoltre l'esigenza di verificare l'entità del rischio dei cannabinoidi di produrre dipendenza quando usati per il trattamento del glaucoma.

Glaucoma

Dati recenti ipotizzano che molecole in grado di stimolare il sistema endocannabinoidale potrebbero avere un potenziale interesse nel trattamento di disturbi psichiatrici come l'ansia, la depressione e le dipendenze. Alcune molecole di sintesi in grado di interferire con i livelli degli endocannabinoidi possono avere un potenziale per il trattamento della dipendenza dalla cannabis stessa (Clapper et al., 2009) o nel trattamento di ansia e depressione (Piomelli et al. 2006) ma ad oggi sono disponibili solo pochi studi in merito.

Alcuni pazienti affetti da disturbo bipolare che usano cannabis, riportano che questa sostanza è in grado di alleviare sintomi quali depressione e manie. Uno studio clinico attualmente in corso (ClinicalTrials.gov 2010) ha come obiettivo quello di verificare se una combinazione standardizzata di estratti della pianta di cannabis contenenti un rapporto di THC:CBD 1:1 sia in grado di alleviare alcuni dei sintomi del disturbo bipolare in pazienti che non rispondono ai trattamenti convenzionali.

Altri studi, inoltre, si stanno occupando di verificare il potenziale terapeutico

Malattie
psichiatriche



co della cannabis, in particolare di estratti del principio attivo cannabidiolo (CBD), e di verificare l'azione antipsicotica nel trattamento di pazienti affetti da schizofrenia, come osservato in uno studio che ha utilizzato CBD purificato (Leweke et al., 2007). Per contro, la somministrazione endovenosa di solo THC produce, nei pazienti schizofrenici, un aumento di sintomi quali psicosi e disturbi cognitivi (D'Souza et al., 2005).

Prospettive future

Nonostante molteplici studi clinici dimostrino l'efficacia dell'uso di THC e di derivati del THC nel trattamento di numerose condizioni patologiche, il problema dell'elevato livello di tossicità e la potenzialità di sviluppare abuso da parte di queste molecole ne limita notevolmente l'effettivo utilizzo a scopi terapeutici. Nuove linee di ricerca sono orientate verso l'individuazione di molecole in grado di modulare indirettamente il sistema endocannabinoide, piuttosto che di attivarlo direttamente, come fanno gli agonisti. Un'azione modulatoria nel sito di interesse potrebbe far perdere gli effetti indesiderati che si osservano con gli agonisti i quali, una volta somministrati, attivano in modo generalizzato tutto il sistema cannabinoide.

Un'altra opportunità è quella di sviluppare in laboratorio dei cannabinoidi sintetici in grado di attivare i recettori cannabinoidi CB1 ma non in grado di attraversare la barriera ematoencefalica. Questo potrebbe costituire un nuovo approccio terapeutico che sfrutterebbe l'azione di queste molecole attraverso l'attivazione dei recettori espressi nel sistema periferico per trattare patologie ad esso correlate, senza però raggiungere il cervello, dove l'azione produrrebbe gli effetti psicotropici indesiderati (Gerra et al., 2010).

Un esempio è fornito dall'identificazione di un composto denominato URB937 che agisce da potente inibitore del FAAH, un enzima che idrolizza le ammidi degli acidi grassi e responsabile della degradazione del cannabinoide endogeno anandamide (Clapper JT et al., 2010). L'URB937 agisce solo a livello periferico (non attraversa la barriera ematoencefalica), sopprime l'attività del FAAH comportando un aumento dei livelli di anandamide. Questo provoca un forte effetto analgesico in un modello sperimentale del dolore su roditori. Sembra che l'inibizione periferica del FAAH amplifichi il meccanismo dell'analgesia mediato dall'anandamide, regolando la trasmissione del dolore verso il midollo spinale e il cervello. Questo meccanismo di attivazione indiretta del sistema endocannabinoide potrebbe essere associato a minori effetti collaterali che si manifestano quando l'attivazione avviene a livello centrale, offrendo un nuovo approccio alla terapia del dolore (Clapper JT et al., 2010).

Tabella 1 - Potenziali campi di utilizzo terapeutico della cannabis.

Indicazioni accettate (*)	<ul style="list-style-type: none"> • Nausea e vomito in chemioterapia • Stimolazione dell'appetito nei pazienti con anoressia AIDS-correlata • Spasticità dovuta a sclerosi multipla
Indicazioni in corso di studio	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia del dolore • Sclerosi multipla • Glaucoma • Malattie psichiatriche • Traumi cerebrali/Ictus • Sindrome di Tourette • Glioblastomi • Artrite reumatoide • Malattie infiammatorie croniche intestinali (morbo di Crohn, colite ulcerosa) • Epilessia • Disturbi del sonno • Disturbi della vescica • Asma bronchiale
Altre potenziali indicazioni	<ul style="list-style-type: none"> • Sindromi da astinenza nelle dipendenze da sostanze da cannabinoidi • Allergie • Patologie tumorali • Malattie autoimmuni (lupus eritematoso) • Malattie neurodegenerative (morbo di Alzheimer, corea di Huntington, morbo di Parkinson) • Patologie cardiovascolari (aterosclerosi, ipertensione arteriosa) • Sindromi ansioso-depressive • Spasticità nelle lesioni midollari (tetraplegia, paraplegia) • Prurito

(*) in alcuni paesi nel mondo.

Bibliografia

- Campbell FA et al. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ* 2001; 323 (7 July): 1-6.
- Clapper JR, Magieri RA, Piomelli D. The endocannabinoid system as a target for the treatment of cannabis dependence. *Neuropharmacology* 2009; 56 (Suppl 1): 235-243.
- Clapper JR, Moreno-Sanz G, Russo R, Guijarro A, Vacondio F, Duranti A, Tontini A, Sanchini S, Sciolino NR, Spradley JM, Andrea G, Hohmann AG, Calignano AC, Mor M, Tarzia G, Piomelli D. Anandamide suppresses pain initiation through a peripheral endocannabinoid mechanism. *Nature Neuroscience* 13, 1265 - 1270 (2010).
- ClinicalTrials.gov identifier: NCT00397605. University of British Columbia. Cannabinoids in Bipolar Affective Disorder. 2010 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00397605?term=cannabis%2C+depression&rank=13>



- CMCR (2010), Report to the Legislature and Governor of the State of California presenting findings pursuant to SB847 which created the CMCR and provided state funding, University of California, February 2010.
- Croxford JL. Therapeutic potential of cannabinoids in CNS disease. *CNS Drugs*. 2003;17(3):179-202.
- Curtis A, Mitchell I, Patel S, Ives N, Rickards H. A pilot study using nabilone for symptomatic treatment in Huntington's disease. *Mov Disord*. 2009 Nov 15;24(15):2254-9.
- Di Forti M, Morgan C, Dazzan P, Pariente C, Mondelli V, Reis Marques T, Handley R, Luzi S, Russo M, Paparelli A, Butt A, Stilo SA, Wiffen B, Powell J, Murray RM. High-potency cannabis and the risk of psychosis. *The British Journal of Psychiatry* (2009) 195: 488-491.
- Di Forti M, Morgan C, Dazzan P, Pariente C, Mondelli V, Reis Marques T, Handley R, Luzi S, Russo M,
- Paparelli A, Butt A, Stilo SA, Wiffen B, Powell J, Murray RM. High-potency cannabis and the risk of psychosis. *The British Journal of Psychiatry* (2009) 195: 488-491.
- D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, Forselius-Bielen K, Doersch A, Braley G, Gueorguieva R, Cooper TB, Krystal JH. Delta-9- tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol. Psychiatry* 2005;57(6):594-608.
- FDA. US Food and Drug Administration. Inter-agency advisory regarding claims that smoked marijuana is a medicine. April 20, 2006. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108643>
- Gerra G, Zaimovic A, Gerra ML, Ciccocioppo R, Cippitelli A, Serpelloni G, Somaini L. Pharmacology and toxicology of Cannabis derivatives and endocannabinoid agonists. *Recent Pat CNS Drug Discov*. 2010 Jan;5(1):46-52.
- Gorter, R; Seifried, M; and Volberding, P. Dronabinol effects on weight in patients with HIV infection. *AIDS* 6:127, 1992.
- Guzmán Manuel. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nature review. Cancer* Volume 3. 745-755. October 2003.
- Hazekamp A, Grotenhermen F. Review on clinical studies with cannabis and cannabinoids 2005-2009. *Cannabinoids* 2010; 5 (special issue):1-21. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00397605?term=cannabis%2C+depression&rank=13>
- Iuvone T, Esposito G, De Filippis D, Scuderi C, Steardo L. Cannabidiol: A Promising Drug for Neurodegenerative Disorders? *CNS Neuroscience & Therapeutics*. Volume 15, Issue 1, pages 65–75, 2009.
- Lakhan SE and Rowland M. Whole plant cannabis extracts in the treatment of spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *BMC Neurology* 2009, 9:59 doi:10.1186/1471-2377-9-59.
- Leweke FM, Koethe D, Gerth CW, Nolden BM, Schreiber D, Hänsel A, Neatby MA, Juelicher A, Hellmich M,
- Klosterkötter J. Cannabidiol as an antipsychotic. A double-blind, controlled clinical trial on cannabidiol vs. amisulpride in acute schizophrenia. Abstract for oral sessions / *European Psychiatry* 2007;22:S14.02.
- Morgan CJA, Curran HV. Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. *The British Journal of Psychiatry* (2008) 192, 306–307.
- Muntoni AL, Melis M, Diana M, Electrophysiological effects of cannabinoids in the basal ganglia, 2002.
- Nahas GG. Hashish In Islam 9th To 18th Century. *Bull. N.Y. Acad. Med*. Vol. 58, No. 9, December 1982.
- O'Shaughnessy WB. On the preparations of the indian hemp, or gunjah (cannabis indica); their effects on the animal system in health, and their utility in the treatment of tetanus and other convulsive diseases. 1839. *Trans. of the Med. and Phys. Society of Bengal* (1838-40):421-61.
- Piomelli D, Tarzia G, Duranti A, et al. Pharmacological profile of the selective FAAH inhibitor KDS-4103 (URB597). *CNS Drug Rev* 2006; 12(1) 21-38.
- Plange N, Arend KO, Kaup M, Doehmen B, Adams H, Hendricks S, Cordes A, Huth J, Sponzel WE, Remky A. Dronabinol and retinal hemodynamics in humans. *Am. J. Ophthalmol*. 2007;143(1):173-174.
- Price DA, Martinez AA, Seillier A, Koek W, Acosta Y, Fernandez E, Strong R, Lutz B, Marsicano G, Roberts JL, Giuffrida A. WIN55,212-2, a cannabinoid receptor agonist, protects against nigrostriatal cell loss in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*. 2009 Jun;29(11):2177-86.
- Pryce G, Ahmed Z, Hankey DJR, Jackson SJ, Croxford JL, Pocock JM, Ledent C, Petzold A, Thompson AJ, Giovannoni G, Cuzner ML, Baker D. Cannabinoids inhibit neurodegeneration in models of multiple sclerosis. *Brain* (2003), 126, 2191-2202.
- Pryce G, Baker D. Emerging properties of cannabinoid medicines in management of multiple sclerosis. *Trends Neurosci* 2005; 28(5): 272-276.
- Romero J, Orgado JM. Cannabinoids and neurodegenerative diseases. *CNS Neurol Disord*

- Drug Targets. 2009 Dec;8(6):440-50.
- Russo E. Cannabis for migraine treatment: the once and future prescription? An historical and scientific review. *Pain*. 1998 May;76(1-2):3-8.
 - Smith PF. New approaches in the management of spasticity in multiple sclerosis patients: role of cannabinoids. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2010;6 59–63.
 - Thaera GM, Wellik KE, Carter JL, Demaerschalk BM, Wingerchuk DM. Do cannabinoids reduce multiple sclerosis-related spasticity? *Neurologist*. 2009 Nov;15(6):369-71.
 - Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, Flint M, Pertwee RG, Robson PJ. Effect of Sublingual Application of Cannabinoids on Intraocular Pressure: A Pilot Study. (2006) *Journal of Glaucoma* 15(5):349-353.
 - Tramèr MR et al. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ*, 323 (2001):16-24.

