



# ***CANNABIS***

## ***acquisizioni e utilizzo terapeutico***

**Dr.ssa Patrizia Maccolini**

**U.O. Anestesia-Rianimazione-Terapia Antalgica AUSL Imola**



## Un po' di storia ...

La ***Cannabis medica*** deriva dalle 2 specie di *Cannabis* o *Canapa sativa* e *indica* (in misura meno disponibile in Italia)

Il nome del genere deriva dal greco *Kànnabis* che a sua volta deriva dal sanscrito «*çanas*» che indica appunto la pianta

La specie «*sativa*» deve il suo nome al latino *sativus* (*p.p di serere = seminare*)

Rappresenta una delle colture più antiche conosciute dall'uomo (era neolitica)

## ... la coltivazione

Origine della coltivazione *Canapa* → Asia (dalla Cina occidentale all'India settentrionale) → proprietà terapeutiche e ricreative.

In Europa introdotta per merito degli Sciiti nel IV secolo a.C.  
per scopi tessili.

1700 → Diffusione coltivazione per espansione navale e coloniale per la produzione di fibra molto apprezzata per la sua resistenza (corde e funi).

Fino alla Seconda Guerra Mondiale → Italia seconda solo alla Russia per importanza di produzione e prima per qualità delle fibre a scopo tessile (Emilia Romagna e Campania).



## ...stato attuale

Oggi la *Cannabis sativa* viene coltivata principalmente per i seguenti scopi:

- Impieghi industriali (olio, saponi, vernici)
- Lavorazione tessile
- Edilizia
- Produzione carta
- Scopi terapeutici

**Non mancano però gli scopi ricreativi (chiamata in India *bhang*, in Arabia ed Egitto *hashish*, in Messico e USA *marijuana*)**

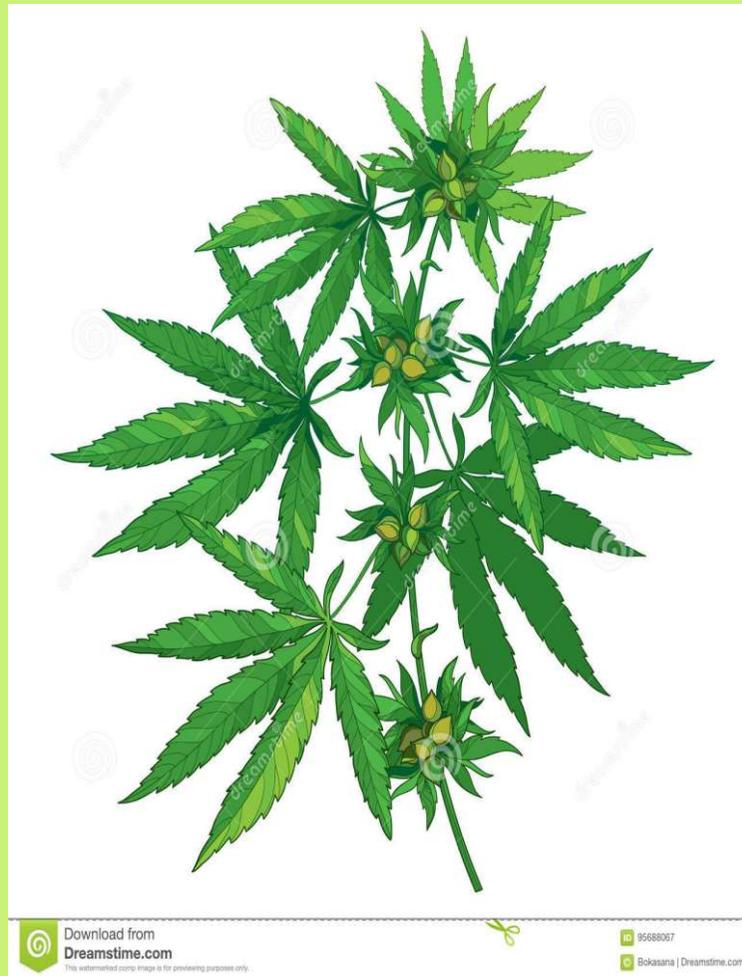
# Elementi di botanica

Pianta dioica (*fam. Cannabinacee*), radice fittonante,  
fusto eretto (4-5 mt.)



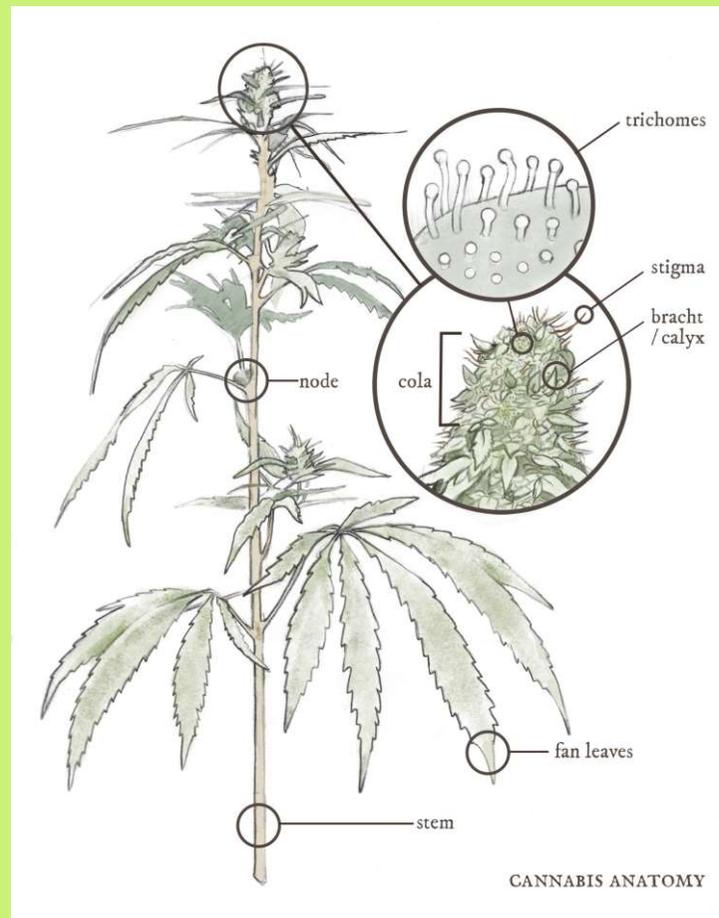
# Elementi di botanica

Foglia palmata composta da 5-7 foglioline lanceolate a margine seghettato di colore verde chiaro



# Elementi di botanica

A scopo terapeutico si utilizzano le sommità fiorite femminili (raccolte nella prima metà di agosto) ricche di peli ghiandolari contenenti olio essenziale resinoso di colore brunastro



# 545 principi attivi identificati:

- Terpeni (effetto «entourage»)
- Flavonoidi
- Ac. Grassi
- Composti azotati
- Terpenofenoli detti Cannabinoidi (104 identificati fino al 2012)

# Cannabinoidi

- $\Delta$ 9- Tetraidrocannabinolo (THC)
- Cannabinolo (CBN)
- Cannabidiolo (CBD)
- Cannabigerolo (CBG)
- Cannabidivarina (CBDV)

# Il sistema endocannabinoide

- 1963-1964 R. Mechoulam identificò la struttura del THC e del CBD
- 1988 riconosciuto il binding ad alta affinità del THC alle membrane cerebrali. Recettore CB1
- 1993 identificato il recettore CB2
- 1992-1995 isolamento degli endocannabinoidi: arachidonil-etanolamina o anandamide (1992) e 2-arachidonil glicerolo (2-AG)

# Il Sistema Endocannabinoide

- E' un complesso sistema che si trova sia nei vertebrati che negli invertebrati ed è composto da 3 elementi:
  - Recettori
  - Endocannabinoidi
  - Enzimi

# Recettori CB1

- Ippocampo (memoria)
- Corteccia cerebrale (cognizione)
- Sostanza grigia peri aqueduttale (dolore)
- Cervelletto (coordinazione motoria)
- Gangli della base (movimento)
- Ipotalamo (appetito)
- Amigdala (emozioni)
- Milza, tonsille, utero, ovaie, testicoli, miocardio
- NO nel Tronco encefalico (NO morte per overdose)

# Recettori CB2 (Ebbert 2018)

- Tessuto linfoide (linfociti B e T , monociti)
- Miocardio
- Endotelio vascolare
- Tessuto osseo e fegato
- Cervello

# Endocannabinoidi

- **Anandamide** (arachidonil -etanolammide)

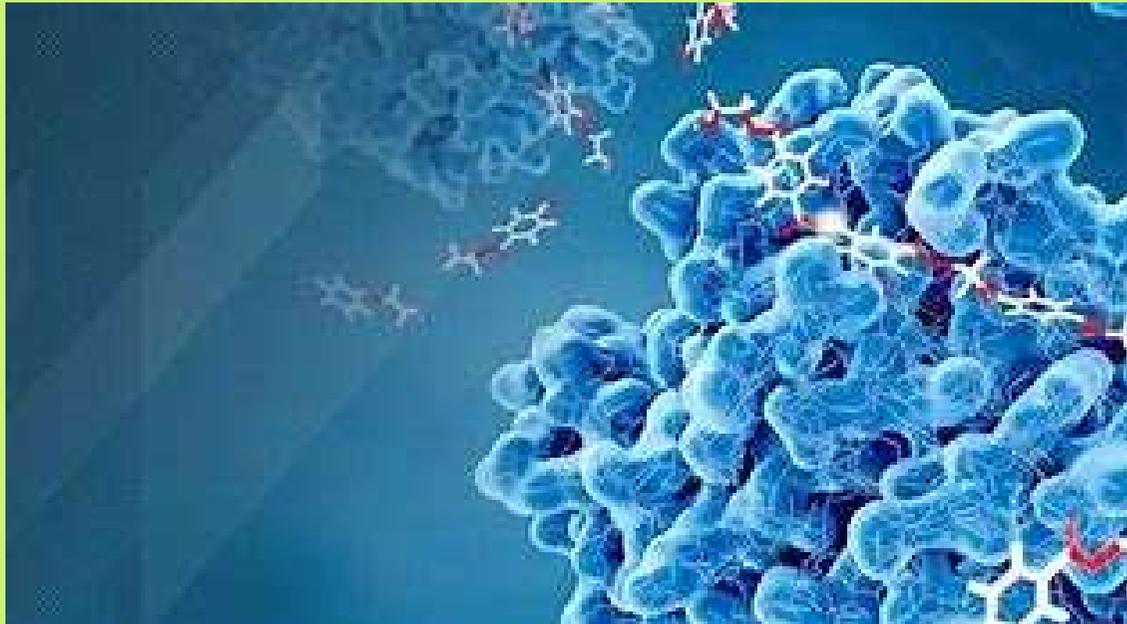
Dal sanscrito «ānanda» beatitudine interiore

Agonista CB1 (pieno o parziale a seconda dei tessuti).  
Attiva CB2 ma con scarsa efficacia. Forse antagonista

- **2-AG** (2-arachidonil glicerolo)
- 2 – arachidonil gliceril etere
- Virodamina
- N-arachidonoil - dopamina

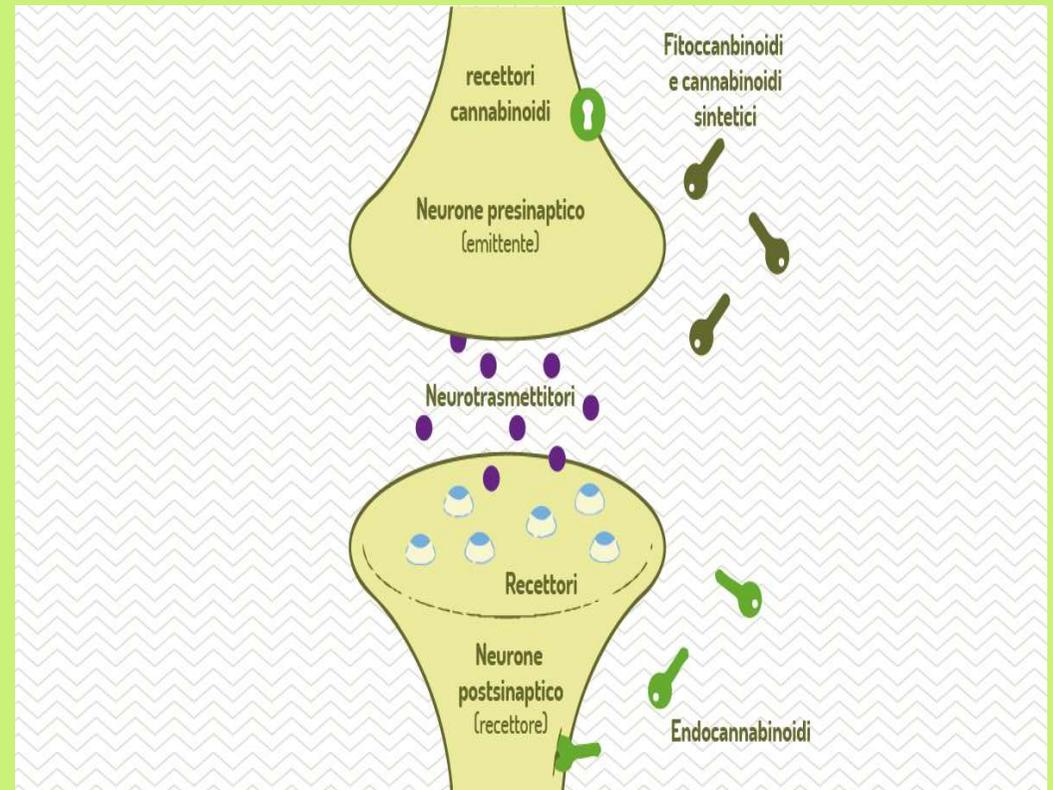
# Enzimi

Sia la *sintesi* (a partenza da fosfolipidi) che la *degradazione* (idrolisi) degli Endocannabinoidi avviene attraverso Enzimi che evitano l'accumulo



# Azione degli endocannabinoidi

- In seguito ad una lesione nervosa periferica compare una ipereccitabilità neuronale con liberazione dei fattori dell'infiammazione.
- Quando la depolarizzazione diventa eccessiva gli endocannabinoidi armonizzano l'eccesso di eccitazione cellulare con un **meccanismo retrogrado**
- Il recettore è posto a livello pre-sinaptico mentre il neurotrasmettitore (non immagazinato in vescicole) è prodotto a livello post-sinaptico
- Gli endocannabinoidi rilasciati vanno ad agire sul neurone pre-sinaptico riducendo il  $Ca^{++}$  intracellulare e inibendo il rilascio di neuropeptidi inibenti



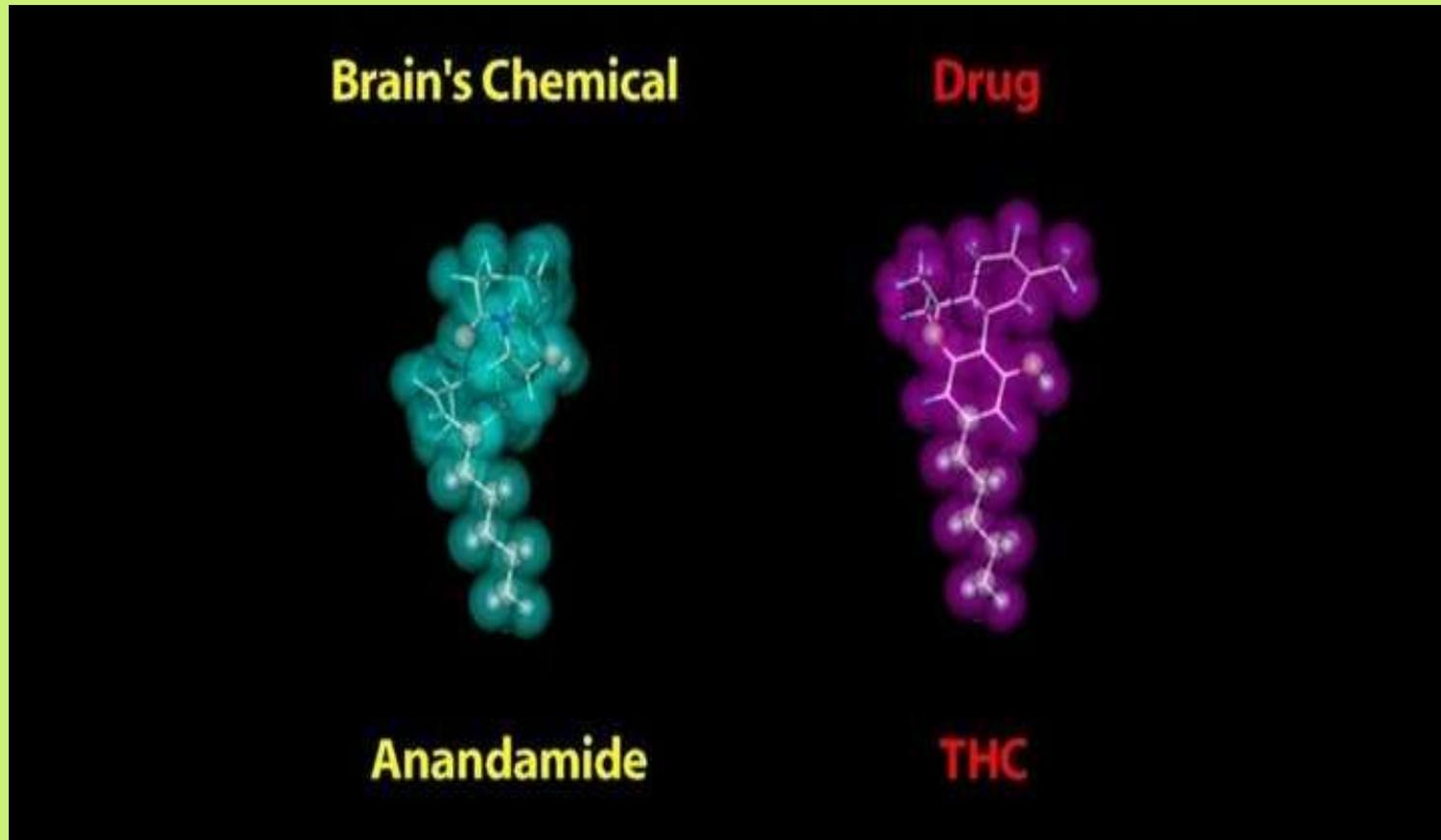
## Esempio

- Il GABA a livello post-sinaptico agisce stimolando la sazietà
- L'attivazione dell'endocannabinoide provocata dall'assaggio di un dolce gustoso attenua la sazietà provocata dal GABA e di conseguenza stimola la ripresa della alimentazione

- Studi recenti hanno dimostrato l'esistenza di un asse INTESTINO-CERVELLO (Gut- Brain) in diretta comunicazione con il nostro sistema endocannabinoide
- In Pazienti affetti da Anoressia e Bulimia sono state evidenziate alterazioni dei livelli plasmatici di Anandamide e di recettori CB1

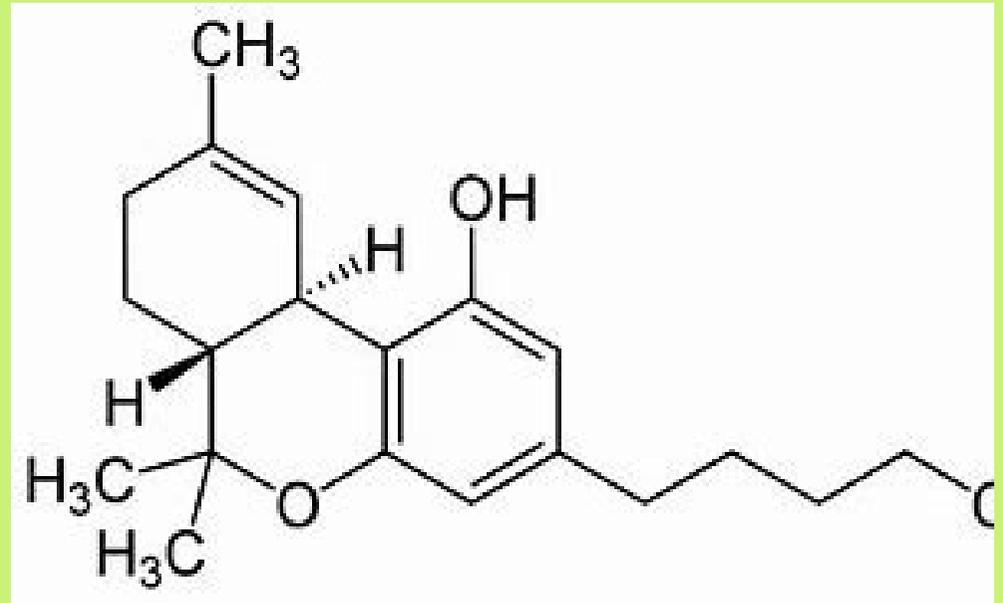
- **Il THC ed il CBD terapeutici possono quindi inserirsi in queste situazioni**
- sia perché possono aiutare a regolare l'ansia generata dal cattivo rapporto col cibo
- sia perché presentano azioni sul tono dell'umore, sul sonno, sull'infiammazione e sulla salute intestinale che risultano compromesse in questi pazienti, specialmente se il disturbo è presente da lungo tempo.

- Il THC ed il CBD terapeutici hanno una struttura chimica simile agli endocannabinoidi



# THC

- Debole agonista parziale CB1 e CB2
- Effetti farmacologici: analgesico, oressigeno, miorilassante, ansiolitico, antidepressivo, ipnotico, antiinfiammatorio, broncodilatatore



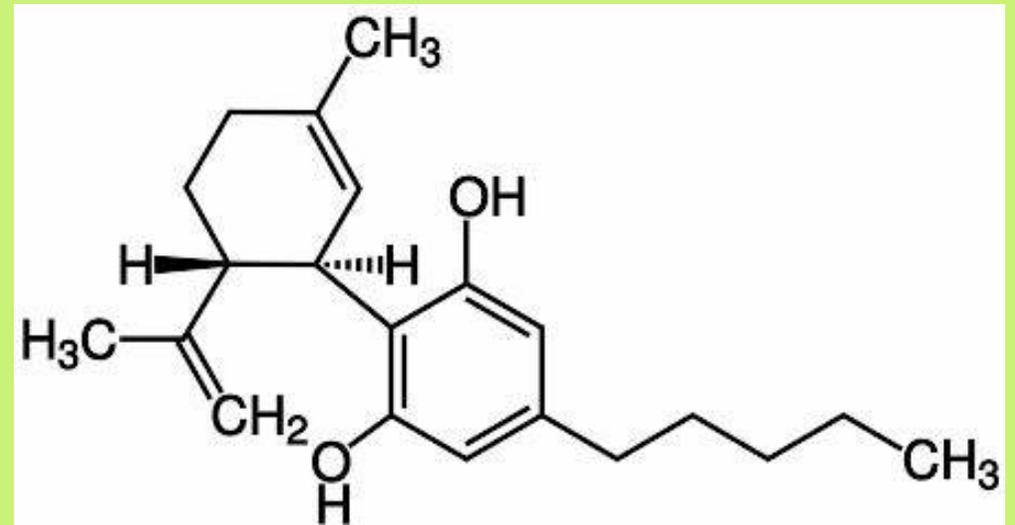
# THC

- E' tachicardizzante
- Effetti psicoattivi negativi (psicosi, delirio e allucinazioni) in base alla dose e alle esperienze precedenti.
- Ha potenziale d'abuso. E' un «rinforzatore» positivo (la stimolazione del CB1 modula il rilascio di dopamina nel circuito della ricompensa)
- Dà dipendenza (in circa il 9% dei casi)

# CBD

S. C. Britch et al. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic target **Psychopharmacology 2021 Jan; 238(1):9-28**

- Blocca gli effetti degli Agonisti CB1 (ansia, tachicardia, rabbia, sedazione)
- Effetti farmacologici: analgesico, neuroprotettivo, antiossidante, antiemetico, citotossico, antinfiammatorio
- NON dà dipendenza



# Farmacocinetica

- Composti estremamente liposolubili
- Coeff. di ripartizione olio/acqua elevato
- Sensibilità elevata a luce e calore
- Assorbimento rapido per via inalatoria 5-10 m' (durata 2-4 ore)
- Assorbimento più lento per via oromucosale 15-45 m' (durata 6-8 ore)
- Assorbimento più ritardato per os 30-90 m' (durata 6-8 ore)

# Trial clinici randomizzati

A. Cartabellotta, C. Iacono

Fondazione GIMBE

(Evidence 2017)

- Dolore cronico neuropatico (nrs > 7) in cui il trattamento con FANS, cortisonici, oppioidi si sia rivelato inefficace
- Dolore neuropatico e spasticità nella Sclerosi Multipla resistente alle terapie convenzionali
- Dolore neoplastico non controllato (nrs > 7)
- Fibromialgia, Artrite reumatoide

# Conclusioni: evidenze insufficienti

A. Cartabellotta, C. Iacono

Fondazione GIMBE

(Evidence 2017)

- Per il numero limitato di studi
- Per i limiti metodologici → molti Pazienti vengono persi al FU
- Utilizzo di outcome non standardizzati
- Procedure di randomizzazione non chiare

# Effetti avversi a breve termine che si sviluppano dal 10% al 50% dei casi

- Vertigine, senso di stordimento, linguaggio rallentato
- Nausea/vomito
- Paranoia , agitazione, attacchi di panico, disturbi percettivi
- Tachicardia, alterazione della PA
- Irritazione congiuntivale, secchezza delle fauci

# Effetti avversi a lungo termine

- Alterazione delle funzioni cognitive
- Esacerbazioni di disturbi maniacali
- Vomito ciclico (Sd. da iperemesi da cannabinoidi)
- Obesità
- Gravi malattie infettive (es. aspergillosi e TBC)

# Cannabis e Pazienti epatopatici

- Goyal H, Rahaman MR, Parisetti A

Cannabis in liver disorders: a friend or a foe?

[Eur J Gastroenterol Hepatol 2018;30\(11\);1283](#)

I costituenti della C. hanno dimostrato effetti antinfiammatori , antiossidanti ed anche epatoprotettivi sia in vivo che in vitro.

L'evidenza riguardo agli effetti avversi in chi fa uso di Marijuana nelle epatopatie è debole

# Cannabis e Pazienti nefropatici

- Rein JL - The Nephologist's guide to Cannabis and Cannabinoids  
*Curr Opin NephrolHypertens.* 2020; 29(2):248
- La C. sembra avere dei vantaggi nel curare le nefropatie croniche come coadiuvante analgesico riduce potenzialmente il bisogno di oppiacei
- La C. pare non incida sulla funzione renale nei soggetti sani

# **CBD nei bambini con encefalopatia epilettica refrattaria (CARE-E study 2019)**

- Studio clinico multicentrico
- Utilizzo di estratto CBD-THC in rapporto 20:1 (Epidiolex)
- Riduzione mediana delle crisi motorie del 36%
- Effetti collaterali lievi e moderati (sonnolenza, affaticamento, sintomi gastrointestinali)

# CASO CLINICO N.1

- È significativo, inoltre, il caso clinico di Melissa, una bambina che a sei anni ha avuto un primo attacco epilettico, a cui è stata diagnosticata una forma di epilessia resistente (Lennox Gastaut). La terapia con farmaci convenzionali (Keppra 1250 mg/die, Depakin sciroppo 650 mg/die e Rivotril al bisogno) non portava nessun miglioramento, con numerosi effetti collaterali. Nel 2018 ha iniziato la terapia con CM, varietà Bedrolite in gocce 5 gr in 50 ml di olio, poi sostituito in capsule per migliorare la palatabilità. Il neurologo di Melissa, il **dott. Ernesto Salerni**, riferisce che la **riduzione delle crisi sia per il numero che per l'intensità** è probabilmente dovuto all'azione del CBD, responsabile di una **netta riduzione della permeabilità della barriera ematoencefalica** con effetto antinfiammatorio ed antiedemigeno. La conseguenza è una riduzione della eccitabilità del tessuto nervoso e dell'innesco del processo epilettogeno. Il dottore conclude dicendo che il beneficio della terapia è **dose dipendente**, con un notevole miglioramento nella progressione del processo patologico e con buone probabilità di guarigione.

# Cosa dice la legge...

- Legge «Di Bella» 94/98 Regola la prescrizione dei farmaci galenici da parte del medico con ricetta non ripetibile
- Art.5 il medico deve richiedere il consenso al paziente



# Legge N. 38 del 15/03/2010 Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore



DM del 23/01/2013 Il Ministero della Salute ha inserito nella tab.II (sez. B) contenente l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, i medicinali di origine vegetale e a base di Cannabis e ha dato la possibilità ai Medici Chirurghi e Veterinari di prescrivere la Cannabis Medica



Andremo ad analizzare quali sono **le varietà di Cannabis** per il trattamento delle patologie per cui è prevista la **rimborsabilità** con modalità diverse da regione a regione della Cannabis Medicinale.

# Prescrizione e rimborsabilità

- Il Medico ha **totale libertà** nel prescrivere Cannabis Medica a pagamento (**non rimborsabile**), per qualunque patologia la ritenga efficace e nel rispetto della normativa vigente (Legge 94/98). In questo caso l'iter è abbastanza semplice, viene utilizzata la ricetta bianca e i costi del farmaco sono a carico del paziente.
- Con il D.M. 9 Novembre 2015, è stata prevista **la rimborsabilità** a carico del Sistema Sanitario Nazionale (o, più correttamente, a carico del Sistema Sanitario Regionale) per il trattamento di alcune condizioni patologiche.

# Trattamenti con CM per i quali è previsto il rimborso

- Effetto anticinetosico ed **antiemetico** nella nausea e vomito, **causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV**, che non può essere ottenuto con trattamenti tradizionali;
- **Analgesia** in patologie che implicano spasticità associata a dolore (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale) resistenti alla terapia tradizionale;
- **Analgesia** nel dolore cronico (con particolare riferimento al dolore neurogeno) in cui il trattamento con antinfiammatori non steroidei o con farmaci cortisonici o oppioidi si sia rivelato inefficace;
- Effetto stimolante dell'appetito nella cachessia, anoressia, **perdita dell'appetito** in pazienti oncologici o affetti da AIDS e nell'anoressia nervosa, che non può essere ottenuto con trattamenti standard;
- Effetto ipotensivo nel **glaucoma** resistente alle terapie convenzionali;
- Riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di **Gilles de la Tourette** che non può essere ottenuta con trattamenti standard.

# Patologie rimborsabili



	Abruzzo	Basilicata	Calabria	Campania	Emilia Romagna	Friuli Venezia Giulia	Lazio	Liguria	Lombardia	Marche	Molise	Piemonte	Puglia *	Sardegna	Sicilia	Toscana	Trentino	Umbria **	Valle d'Aosta	Veneto	
Dolore da Sclerosi Multipla	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	
Spasticità da Sclerosi Multipla	✓	✓	-	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	-	✓	
Lesione midollo	✓	✓	-	✓	-	-	-	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	-	-	-	✓	-	✓	
Dolore oncologico	✓	✓	-	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	-	✓	
Nausea, vomito, cachessia da HIV	✓	✓	-	✓	-	-	-	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	-	-	-	✓	-	✓	
Glaucoma	✓	✓	-	✓	-	-	-	-	✓	✓	-	✓	✓	✓	-	-	-	✓	-	✓	
Tourette	✓	✓	-	✓	-	✓	✓	-	✓	✓	-	✓	✓	✓	-	✓	-	✓	-	✓	
Dolore neuropatico cronico	✓	-	-	✓	✓	✓	✓	✓***	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓****	✓	✓	✓	✓	-	✓
Parkinson	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓	-	-	-	-	✓	-	-	
Epilessia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓	-	-	✓	-	✓	-	-	
ADHD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓	-	-	-	-	✓	-	-	
Autismo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓	-	-	-	-	✓	-	-	

- Le informazioni riportate nelle tabelle provengono dal sito internet della Camera dei deputati:

<https://www.camera.it/temiap/t/news/post-OCD15-11970>



## Quindi...

- i cannabinoidi possono essere prescritti dal medico quando le terapie convenzionali non hanno prodotto gli effetti desiderati o hanno provocato effetti secondari non tollerabili o necessitano di incrementi posologici che potrebbero determinare la comparsa di effetti collaterali.
- Il medico curante deve tener conto del rapporto rischio/beneficio considerando...

# Controindicazioni all' uso di fitocannabinoidi

- **Adolescenti** (i cannabinoidi possono interferire con lo sviluppo cerebrale)
- Individui con **disturbi cardiovascolari** (ipotensione, tachicardia)
- Pazienti con problemi di **steatosi epatica**
- Soggetti con **disturbi della sfera psichiatrica** (schizofrenia, bipolarismo e personalità borderline, depressione maggiore, personalità ossessiva-compulsiva)
- Individui con pregressa storia di **tossicodipendenza**
- Donne che pianificano una **gravidanza o in allattamento**

# Considerare anche...

- La C. è un immuno-modulante e l'uso cronico altera l'omeostasi del sistema immunitario
- Può causare dipendenza perché regola il sistema cerebrale della gratificazione e della ricompensa

# Interazione farmacologica

- THC diminuisce le concentrazioni di Duloxetina, Naprossene, Olanzapina, Aloperidolo, Clorpromazina
- CBD aumenta la concentrazione di SSRI(Sd.serotoninergica) Antidepressivi triciclici,  $\beta$ -Bloccanti, Oppioidi , Antiretrovirali, Ciclosporina

- THC e CBD aumentano la concentrazione plasmatica del Coumadin. Inoltre un uso intensivo aumenta l' INR
- L'associazione con alcol aumenta i livelli plasmatici di THC

# In Italia...

- Attualmente, sono una decina le varietà di **Cannabis Medica in commercio** e non esistono linee guida per la scelta di quella più appropriata al trattamento di una specifica patologia.
- **Carenza di reperibilità** nelle farmacie galeniche del territorio

# Varietà della C.M.

- BEDROCAN, BEDICA (Indica), BEDROBINOL, BEDIOL, BEDROLITE prodotte dalla azienda olandese Bedrocan e gestita da distributori autorizzati
- FM1 e FM2 prodotte dalla stabilimento chimico farmaceutico militare di Firenze (distribuzione gestita del Ministero della Difesa)
- PEDANIOS 22:1 e PEDANIOS 8:1 fornite dalla azienda tedesca Pedanios, succursale europea della canadese Aurora Cannabis (distribuita dal Ministero della Difesa)

- Ogni varietà si differenzia per il contenuto standardizzato dei principali fitocannabinoidi THC e CBD

# Varietà prodotti e caratteristiche

Nome commerciale	THC (%)	CBD (%)	Cultivar Dominanza	Produttore	Disponibilità in farmacia
BEDROCAN	≈ 22	<1	Sativa	Bedrocan (NL)	Mediamente presente
BEDICA	≈ 14	<1	Indica	Bedrocan (NL)	Poco presente
BEDROBINOL	≈ 12	<1	Sativa	Bedrocan (NL)	Poco presente
BEDIOL	≈ 6,5	≈ 8	Sativa	Bedrocan (NL)	Mediamente presente
BEDROLITE	<1	≈ 9	Sativa	Bedrocan (NL)	Poco presente
FM1	13-19	<1	Sativa	SCFM (IT)	Non disponibile
FM2	5-8	7,5-12	Sativa	SCFM (IT)	Poco presente
PEDANIOS 22:1	≈ 22	<1	Sativa	Aurora (CA)	Mediamente presente
PEDANIOS 8:8	≈ 8	≈ 8	Sativa	Aurora (CA)	Non disponibile

# BEDIOL

- La varietà Bediol, a differenza della Bedrocan (22%), presenta un **profilo di Cannabinoidi bilanciato**. Questa caratteristica la predilige come terapia iniziale con CM, sia per chi non ha mai assunto Cannabinoidi e sia per chi mostra una particolare sensibilità al THC, e ai relativi effetti secondari di questo cannabinoide.

## **In particolare BEDIOL ...**

- **Modulazione del dolore**
- **Riduzione dell'ansia**
- **Aumento dell'appetito**
- **Antidepressivo**
- **Miglioramento del sonno**

# FM2

- Come dimostrato **l'effetto sinergico dei Cannabinoidi ne migliora l'effetto terapeutico**, come quello analgesico del THC. Alla luce di ciò, è stato sviluppato un progetto con lo scopo di coltivare una varietà simile, completamente italiana denominata **FM2**, selezionata al CREA-CIN di Rovigo e prodotta dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze, disponibile in farmacia da Gennaio 2017. Di fatto **la Cannabis FM2 ha in gran parte sostituito la prescrizione di Bediol**. Sono entrambe **cultivar "Sativa"**, ma la Cannabis italiana non ha un profilo cannabinoide standardizzato come il Bediol, bensì presenta un range che va **dal 5-8% di THC e 7.5-12% di CBD**. Diversi pazienti, dall'assunzione di FM2, hanno riscontrato che questa variabilità tra i vari lotti di produzione potrebbe influire sulla qualità e di conseguenza sugli effetti terapeutici che si ricercano dalla terapia con Cannabis.

# Forme fitofarmaceutiche

- Tisana/Decotto con cartine o capsule apribili

Problema: non garantisce la standardizzazione della concentrazione dei fitocannabinoidi

- Cartine per la Vaporizzazione

Problema: occorrono vaporizzatori specifici e gli effetti sono più rapidi ma meno prolungati

- Capsule orali decarbossilate sono gastroresistenti, con olio di cocco per migliorare la biodisponibilità. Sono di facile assunzione
- Gocce avente come vettore olio di oliva puro o altri tipi di olio vegetale da assumere per via sub linguale.
- Colliri, creme per uso topico.

# CASO CLINICO N.2

- Età 58 anni, non guida, non ha allergie, in sovrappeso.
- **Anamnesi** in seguito a ripetuti incidenti stradali ha riportato esiti di politrauma: emiparesi destra, trauma cervicale amielico, pregressa tracheostomia (paralisi emilaringea dx), operato più volte per fratture alla spalla e AASS.
- Seguito dal 2016 dal ns. Centro di Terapia Antalgica per dolori polidistrettuali (nrs >7), resistenti alle terapie convenzionali: FANS, Paracetamolo, Oppiacei (Tramadolo , Ossicodone, Fentanil trans dermico), Gabapentin e Amitriptilina.
- Sottoposto ad infiltrazioni intrarticolari e cicli di Agopuntura

Dopo un inizio terapia con **Bediol** 20 mg/die con un incremento nel corso dei 6 mesi fino a 100 mg x 4 in compresse decarbossilate , causa imprevista irreperibilità presso le Farmacie questo è stato sostituito con **Bedrocan** a dosaggio equivalente fino a un massimo di 70 mg x 4 .

Probabilmente a seguito dell'alta concentrazione di THC il paziente ha presentato rialzo pressorio con edemi declivi.

Ciò ha necessitato una terapia cardiologica adeguata.

Dopo un mese lo stato clinico si è stabilizzato su valori pressori adeguati ed è stato possibile riprendere Bediol 100 mg x 2 fino a quando nuovamente è tornato ad essere non reperibile nelle Farmacie. In alternativa è stato proposto l'uso del **FM2** con simile titolazione del rapporto THC/CBD.

# Ad oggi...

- Riduzione del dolore altalenante (nrs < 5)
- Assume al bisogno solo paracetamolo
- Ritmo sonno/veglia più regolare
- Controllo pressorio adeguato

# Conclusioni

- Evidenze insufficienti
- Difficile titolazione della terapia
- Particolare rapporto Medico/Paziente

