

CANNABINOIDI E DOLORE NEUROPATICO CENTRALE. UNA RASSEGNA

CANNABINOIDS AND CENTRAL NEUROPATHIC PAIN A REVIEW

Francesco Crestani

*SOC Terapia del Dolore e Cure Palliative
ASL 18, Rovigo-Trecenta*

Riassunto

Solo recentemente la comunità medica ha portato alla luce la base scientifica farmacologica degli effetti della cannabis. E' stato identificato, nella seconda metà del secolo scorso, il suo maggiore principio attivo costituito dal delta-9-tetraidrocannabinolo e, successivamente, sono stati identificati recettori e individuati ligandi endogeni detti endocannabinoidi. È da tempo riconosciuto l'effetto dei cannabinoidi, i principi attivi della cannabis, nella sindrome da deperimento nell'AIDS, nonché nel trattamento della nausea e del vomito in corso di chemioterapia per neoplasie. I cannabinoidi, inoltre, posseggono proprietà analgesiche, particolarmente interessanti per quanto riguarda il dolore neuropatico specialmente centrale. L'articolo esamina le conoscenze attuali in merito ed espone le indicazioni pratiche e le procedure per la prescrizione dei farmaci cannabinoidi.

Parole chiave

Cannabinoidi, delta-9-tetraidrocannabinolo cannabidiolo, dolore neuropatico centrale

Summary

Only recently, the medical community highlighted the pharmacological scientific bases of the effects of Cannabis. The most important active principle, Delta-9-tetrahydrocannabinol, was identified in the second half of the last century, and receptors were subsequently identified and endogenous ligands, called endocannabinoids, were characterized. The effectiveness of the cannabinoids in the treatment of nausea and vomit due to anti-neoplastic chemotherapy and in the wasting-syndrome during AIDS is recognized. Moreover, the cannabinoids have shown analgesic properties, particularly interesting with regard to the central neuropathic pain. This article will review the current knowledge and will give practical guidance on how to proceed in prescribing cannabinoids.

Key words

Cannabinoids, delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol, neuropathic central pain

INTRODUZIONE

Il dolore neuropatico

Il dolore neuropatico può essere causato da una lesione o una malattia del sistema somatosensoriale¹ e si stima che interessi fino al 7-8 per cento della popolazione europea.² La più recente rassegna sistematica di studi epidemiologici riporta una stima di prevalenza di dolore con caratteristiche neuropatiche fra il 6,9 e il 10 per cento.³ E' considerato uno dei dolori cronici più difficili da trattare e con un impatto devastante sul benessere psicologico, la vita sociale e gli altri aspetti correlati alla qualità di vita.⁴

Il dolore neuropatico può originare da lesioni del sistema nervoso periferico, da insulti tossici e da malattie, e può essere considerato una risposta mal adattativa “...nel senso che il dolore né protegge né promuove la guarigione”.⁵

L'approccio terapeutico resta un significativo problema, in quanto questo dolore risponde scarsamente alle terapie correnti. Nei trial clinici randomizzati, non più della metà dei pazienti risponde in maniera significativa alla farmacoterapia, considerando che viene definito un successo il sollievo parziale dal dolore⁶ e la risposta a molti farmaci non è predittibile,⁷ inoltre gli effetti collaterali possono limitarne il dosaggio e contribuire a una riduzione inadeguata del sintomo.

Il sistema nervoso può essere lesionato sia a livello periferico che centrale. Il dolore centrale può essere dovuto a lesione delle vie somestesiche a livello del midollo spinale, del tronco cerebrale, del talamo o di altre strutture encefaliche, e si ritiene in genere che la lesione debba interessare le vie spino-talamo-corticali; qualsiasi patologia che interessi queste strutture può essere all'origine di un dolore centrale. Il danno al Sistema Nervoso Centrale (SNC) può essere dovuto a trauma al midollo spinale, quale una sezione trasversa, ma il midollo potrebbe essere interessato anche da compressioni, siringomielia, lesioni vascolari, tumori e sclerosi multipla (SM). Lesioni simili si possono riscontrare a livello tronco-encefalico, come per esempio la sindrome talamica di Dejerine-Roussy, dovuta a insulti ischemici o emorragici a livello del talamo. Altre cause di dolore centrale sono la malattia di Parkinson, l'infezione da HIV e le cause iatrogene (mielopatia post-attinica e interventi sul sistema nervoso quali le cordotomie).⁸ In particolare i pazienti affetti da sclerosi multipla soffrono frequentemente di

dolore sia acuto che cronico, che è stato considerato il sintomo più comune,⁹⁻¹⁰ con una prevalenza che arriva, secondo stime recenti, all'83 per cento.¹¹

Esso è responsabile di gran parte del loro handicap e talvolta costituisce causa principale dell'interruzione della loro attività professionale. Le cause del dolore sono difficili da differenziare, ma certi tipi di dolore sono comuni, come la nevralgia trigeminale, presente nel 5 per cento dei pazienti, e la spasticità nel 50 per cento. Più della metà dei dolori osservati nei pazienti con sclerosi a placche è di tipo neurologico, con disestesie, anestesia dolorosa del trigemino, sensazioni brucianti ad arti e tronco, scariche elettriche e fitte. In meno di un caso su cinque il dolore sopraggiunge nel corso di un accesso e regredisce con il trattamento di quest'ultimo. Perlopiù il dolore di tipo centrale è persistente, evolve indipendentemente dalle crisi e si accompagna spesso ad altri disturbi soggettivi della sensibilità (parestesie) e più raramente a un deficit sensitivo.¹²

E' stato peraltro riportato che l'incidenza e la prevalenza di dolore neuropatico centrale raggiunge l'8-10 per cento dei pazienti colpiti da eventi ischemico-emorragici cerebrali a livello talamico, il 30 per cento dei malati di sclerosi multipla e fino al 30-60 per cento dei mielolesi.¹³

Cannabis e cannabinoidi

La canapa, in latino “*Cannabis sativa*” è una pianta che appartiene all'ordine Urticales, famiglia delle Cannabaceae. Il nome discenderebbe dall'assiro qunnabu o qunnabu.¹⁴

I botanici hanno stabilito che esiste una sola specie di Cannabis, non essendo state rilevate variazioni decisive tra i vari tipi, e così eliminando dalla classificazione la *Cannabis indica*, varietà che contiene in maggiore quantità i principi attivi. In Europa, la diffusione della Cannabis risale all'Ottocento, in occasione delle campagne militari di Napoleone in Egitto.¹⁵

I primi studi risalgono al 1839: O'Shaughnessy, un medico irlandese, somministrava la cannabis a soggetti affetti da diverse patologie, dall'epilessia ai reumatismi, riscontrando un'efficacia anticonvulsivante, analgesica, antiemetica.¹⁶ Durante il secolo diciannovesimo e nei primi decenni del ventesimo, la cannabis fu un medicinale di uso comune nella pratica clinica, anche italiana, finché la disponibilità di altri tipi di trattamento (non erano stati ancora scoperti i principi attivi e non poteva esserci standardizzazione della droga base né degli estratti) e, “in maniera importante, la pressione sociopolitica”,¹⁷ non portarono al suo declino. Ancora nel 1962 Benigni e collaboratori, nel

loro storico trattato di fitoterapia, scrivevano: “I suoi impieghi terapeutici sono in relazione soprattutto con l'azione analgesica di questa droga, azione molto simile a quella dell'oppio di cui la canapa indiana può essere considerata un succedaneo”.¹⁸

Di lì a poco, nel 1964, il gruppo israeliano guidato da R. Mechoulam isolava il principio attivo più importante della pianta, ponendo le premesse per una sua rivalutazione scientifica.

Alla fine degli anni Novanta, uno dei padri della terapia del dolore, Patrick Wall, scriveva: “Si tratta di un altro rimedio vegetale con una pessima reputazione. Ma oggi sta subendo un'incredibile rivalutazione come analgesico terapeutico che ripete a distanza di venti anni la storia del passaggio degli oppiacei da droghe considerate un pericolo sociale a strumenti terapeutici con un fondamento scientifico”.¹⁹

Principi attivi

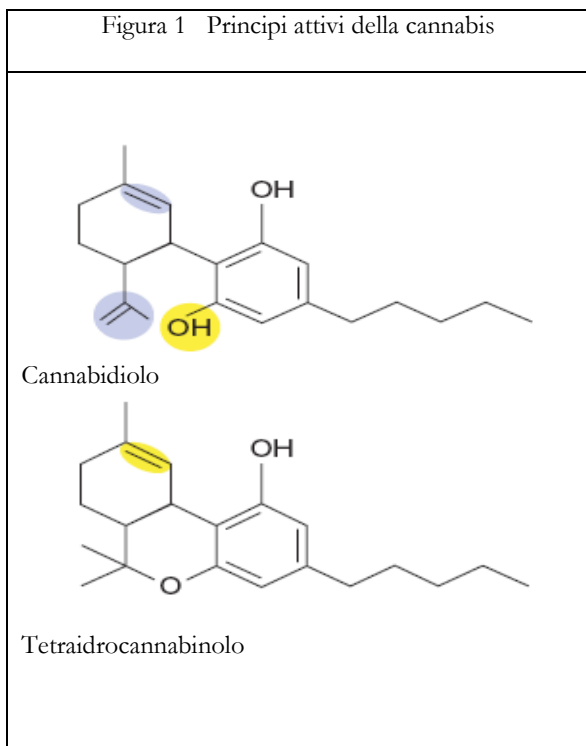
La pianta *Cannabis sativa* contiene centinaia di sostanze a varia struttura chimica. Di queste, fino a oggi, sono stati identificati circa 66 composti appartenenti alla famiglia dei cannabinoidi, accomunati da una particolare struttura di 21 atomi di carbonio,²⁰ raggruppati in una classe chimica, quella dei terpenoidi, idrocarburi aromatici contenenti ossigeno, non polari e con bassa solubilità in acqua.

Il delta 9-tetraidrocannabinolo, “ Δ^9 THC ” è stato isolato, come principio attivo della Cannabis²¹ nel 1964.

La ricerca sul suo potenziale utilizzo nel campo medico l'ha riconosciuto come responsabile principale delle proprietà farmacologiche della pianta,²² sebbene altri composti contribuiscano ad alcuni di questi effetti, in particolare il cannabidiolo, privo di effetti psicoattivi, ma dotato di attività antipsicotica, analgesica e antiinfiammatoria. Quando il THC è somministrato insieme al CBD vi è una riduzione degli effetti ansiogeni, disforici e dei potenziali effetti sulla memoria.^{23,24} (Figura 1)

Recettori e cannabinoidi endogeni

Il recettore cerebrale per i cannabinoidi, denominato CB1, si trova distribuito prevalentemente, ma non esclusivamente, nel sistema nervoso centrale e periferico, in parallelo con le strutture cerebrali, la cui messa in opera giustifica molti degli effetti propri dei cannabinoidi. Sono presenti anche in alcuni organi e tessuti, tra cui ghiandole endocrine, apparato riproduttivo, urinario, gastrointestinale.²⁵ Successivamente, è stato identificato il recettore CB2 sulle cellule immunocompetenti. La sua distribuzione è centrale e periferica, in particolare nelle cellule dell'intestino, del fegato, della milza, nelle tonsille, nei linfociti e nei monociti e in particolare nelle mast-cellule.²⁶ Alla scoperta di tali recettori ha fatto seguito, nel 1992, l'identificazione delle sostanze endogene “leganti” a questi recettori, denominate endocannabinoidi. Tale termine, che è stato coniato dai ricercatori italiani nel 1995,²⁷ identifica una nuova classe di neuromediatori accomunati dalla capacità di interagire con i recettori cannabinoidi. Questi endocannabinoidi sono derivati dall'acido arachidonico, acido grasso polinsaturo di membrana. Gli endocannabinoidi sino a ora identificati sono sette, dei quali i più importanti sono l'anandamide (N-arachidonoil etanolamide “AEA”) che deve il suo nome alla parola sanscrita “Ananda”, che significa “stato di grazia”,²⁸ e il 2-arachidonoil glicerolo “2-AG”.^{29,30} L'AEA non si lega solo ai recettori CB1 e CB2, ma agisce anche sul recettore vanilloide “PV1”.³¹



Gli endocannabinoidi, al contrario di altri mediatori chimici, non sono prodotti e immagazzinati nelle microvescicole, ma vengono prodotti "su domanda" dai loro predecessori e quindi rilasciati dal versante post-sinaptico, giungendo al pre-sinaptico dove attivano i recettori. Essi quindi mediano un segnale retrogrado che dal post-sinaptico va al pre-sinaptico. Dopo il loro rilascio, vengono rapidamente disattivati per captazione "reuptake" nelle cellule e metabolizzati.³²

L'attivazione dei recettori CB1 porta a una inibizione retrograda del rilascio di istamina, serotonina, glutammato, acetilcolina, dopamina, GABA, colecistochinina, D-aspartato, glicina e noradrenalina. Queste complesse interazioni spiegano non solo il gran numero di azioni fisiologiche dei cannabinoidi, ma anche gli effetti farmacologici delle preparazioni di cannabis.³³

Farmacologia dei recettori cannabinoidi

E' stato notato che, in maniera interessante, le nostre prime conoscenze sul sistema del dolore sono derivate dalla ricerca su sostanze analgesiche derivate da piante, cioè l'oppio (*Papaver somniferum*) per quel che riguarda la morfina, il peperoncino (*Capsicum annum*, *C. frutescens*, *C. chinensis*) per la capsaicina, il salice (*Salix spp.*) per l'acido salicilico, e la cannabis per THC, CBD e gli altri cannabinoidi.³⁴

Le proprietà antinocicettive dei cannabinoidi sono state dimostrate in vari modelli animali di dolore acuto, per esempio usando stimoli termici,³⁵ chimici,³⁶ meccanici,³⁷ e viscerali.³⁸

Sono state studiate le lesioni da legatura cronica, la legatura parziale dello sciatico, la legatura dei nervi spinali e altre forme di lesione sperimentale.³⁹

Inoltre, si sono dimostrati efficaci anche nel dolore cronico sia infiammatorio⁴⁰ che neuropatico.⁴¹ I cannabinoidi hanno dimostrato di inibire il dolore "potenzialmente in ogni paradigma di dolore sperimentale" in sede sovra spinale, spinale e periferica.¹⁷

Le aree del SNC deputate al controllo del dolore sono molto ricche di recettori per i cannabinoidi e la stimolazione di questi recettori attiva un circuito che riduce il dolore.⁴² I recettori CB1 sono stati identificati su tre strutture: neuroni afferenti primari sia sulle fibre di tipo C che su quelle di tipo A β / δ , gangli della radice dorsale, neuroni intrinseci spinali e terminali (nel funicolo dorsolaterale, nel corno dorsale e a livello della lamina X'), e neuroni che proiettano al cervello (midollo rostrale ventro-midiale, sostanza grigia periacqueduttale, amigdala

e talamo). L'antinocicezione indotta dai cannabinoidi agisce sui vari livelli della via sensitiva del dolore attivando le vie antinocicettive.⁴³

A livello spinale, l'effetto analgesico dei cannabinoidi sembra ottenuto dall'attivazione dei recettore κ degli oppioidi. Infatti, l'effetto analgesico viene annullato sia dalla somministrazione intratecale di un antagonista del recettore κ sia dall'anti-siero per il recettore κ .⁴⁴

Sempre a livello spinale, i cannabinoidi bloccano l'espressione del c-fos in risposta a stimoli nocivi,⁴⁵ agiscono sui meccanismi di wind-up⁴⁶ e riducono l'iperalgia attraverso l'inibizione del calcitonin gene-related peptide.⁴⁷

La sostanza grigia periacqueduttale PAG è una delle aree più fortemente coinvolte nella mediazione dell'analgesia dei cannabinoidi. Ciò può essere dovuto in parte all'inibizione diretta del rilascio del GABA nel PAG e nel midollo, in parte può essere correlata all'inibizione del rilascio di glutammato. Infatti, l'iperalgia indotta dall'antagonista CB1 viene attenuata dalla somministrazione di antagonisti del recettore NMDA.^{48, 49}

Nel nucleo ventrale-postero-laterale del talamo i cannabinoidi sono dieci volte più attivi della morfina sui neuroni wide-dynamic range, coinvolti nel dolore;⁵⁰ il sistema dei recettori CB1 è attivo tonicamente e la sua attività aumenta in risposta a stimoli nocivi.⁵¹ E' stata dimostrata l'esistenza di un circuito mesencefalico attivato dai cannabinoidi per ridurre la sensazione dolorifica nel midollo rostro ventromidiale (RVM).⁵² Infatti, l'inattivazione di questa regione previene l'analgesia da cannabinoidi. L'antinocicezione indotta dai cannabinoidi a livello della via discendente può essere correlata, almeno in parte, al rilascio di noradrenalina. È stato dimostrato che l'effetto antinocicettivo può essere attenuato dalla somministrazione di yohimbina, ma non è influenzato dalla metisergide.⁵³ Un altro meccanismo analgesico indotto dai cannabinoidi è mediato dall'azione della dopamina sui recettori D2 essendo potenziata da agonisti e attenuata da antagonisti selettivi.⁵⁴

Il sistema endocannabinoide è coinvolto anche nell'analgesia da stress.⁵⁵ In più, sistema cannabinoide e oppioidi mostrano un sinergismo mediato dai recettori a livello spinale e sovraspinale.⁵⁶ Come esposto, a livello spinale i cannabinoidi attivano i recettori κ mentre gli oppioidi attivano i recettori μ e δ . A livello sovraspinale il sinergismo avviene per attivazione dei recettore μ , indicando che l'analgesia da morfina, che viene mediata prevalentemente da recettore μ , può essere aumentata dai cannabinoidi attraverso l'attivazione dei recettori κ .

E' stato dimostrato che l'utilizzo dei cannabinoidi riduce la necessità della morfina. Il THC è in grado di ridurre la dose minima efficace (ED50) della morfina del 55%, del metadone del 75% e della codeina del 96%.⁵⁷ I recettori CB1 sono 10 volte più frequenti nel SNC dei più studiati recettori coinvolti nel dolore, i recettori oppioidi μ .⁵⁸ Un vantaggio dei cannabinoidi è che i loro specifici recettori, a differenza di quelli della morfina, sono assenti nelle zone del cervello che controllano il respiro, per cui non vi è rischio di depressione respiratoria.⁵⁹

Diversamente dagli oppioidi, i cannabinoidi non perdono la loro efficacia nel trattamento del dolore neuropatico in quanto meno recettori scompaiono in questa situazione (la distruzione delle fibre afferenti primarie con la rizotomia⁶⁰ o con la somministrazione neonatale di capsaicina⁶¹ riduce l'espressione dei recettori CB1 meno di quelli oppioidi). Al contrario, vi è minor espressione dei recettori oppioidi nelle corna posteriori. I cannabinoidi sono altresì coinvolti nel sistema delle risposte immunitarie e infiammatorie, le quali possono agire sulla infiammazione neurogena inibendo la secrezione della sostanza P e attivando il recettore vanilloide (VP1) dei terminali delle fibre afferenti sia centrali che periferiche. Gli endocannabinoidi sono anche in relazione con il sistema della cicloossigenasi; anandamide e 2-acil glicerolo vengono infatti metabolizzati dalla COX-2 per dar origine a prostanoidei pro-infiammatori, anche se la via di metabolizzazione predominante è quella della Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH).

In corso di infiammazione vi è un aumento dell'attività della COX-2, che quindi può determinare una riduzione del tono endocannabinoide, e gli inibitori della COX-2 potrebbero ridurre il dolore anche grazie alla riduzione della trasformazione degli endocannabinoidi antinocicettivi nei prostanoidei nocicettivi.⁶² Il sistema endocannabinoide è attivo anche in periferia, ove la stimolazione dei CB1 riduce il dolore, l'infiammazione e l'iperalgia.⁶³

Recentemente è stato visto che i cannabinoidi hanno un maggior effetto sul dolore neuropatico. In modelli animali di dolore neuropatico vi è una *up-regulation* dei recettori CB1 nelle strutture nervose deputate nell'elaborazione del dolore come la superficie delle corna dorsali ipsilaterali⁶⁴ o il talamo controlaterale⁶⁵ aumentando così gli effetti analgesici degli agonisti dei recettori cannabinoidi.

L'*up-regulation* dei recettori centrali CB1 dopo lesione nervosa indica un ruolo di questi in tali patologie e spiega anche gli effetti degli agonisti per i recettori cannabinoidi sul dolore cronico neuropatico.⁶⁶

Si ipotizza che nel dolore neuropatico siano più coinvolte le fibre A δ , che sono mieliniche, di piccolo calibro, connesse ai meccanocettori coinvolti nella trasmissione della sensazione tattile alla pressione e presenti solamente nella cute. Sulle fibre A δ vi è una predominanza di recettori per i cannabinoidi rispetto a quelli per gli oppioidi prevalenti nelle fibre C. Questo potrebbe spiegare in parte la maggior potenza dei cannabinoidi nel trattamento del dolore neuropatico.⁶⁷ Inoltre le vie utilizzate nell'analgesia mediata da recettori cannabinoidi a livello della zona superficiale delle radici dorsali sono diverse da quelle caratterizzate dall'analgesia mediata dai recettori oppioidi μ , e questo potrebbe spiegare perché gli agonisti dei recettori cannabinoidi restano efficaci, al contrario della morfina, in modelli animali di dolore neuropatico.⁶⁸

Recettori CB2 sono presenti sulla microglia, una popolazione di cellule macrofagiche presenti nel SNC che sono funzionalmente e anatomicamente simili ai mastociti.⁶⁹

La microglia secerne fattori pro-infiammatori e induce il rilascio di vari mediatori (come ossido nitrico, neurotrofine, radicali liberi) che sono associati con la formazione di nuove sinapsi e nella plasticità neuronale.

Durante lo sviluppo del dolore cronico neuropatico il numero di recettori CB2 sulla microglia aumenta, segno che le cellule stanno cercando di catturare la maggior quantità possibile di cannabinoidi presenti nelle vicinanze per alleviare il dolore.⁷⁰ La microglia sembra essere coinvolta nello sviluppo del dolore neuropatico attraverso il rilascio di diverse citochine, che notoriamente producono sensibilizzazione a livello spinale.⁷¹

In maniera interessante, la stimolazione dei recettori CB2 attenua l'attivazione della microglia^{72,73} e il rilascio di citochine dalla microglia attivata.^{74,75} In accordo con ciò, gli agonisti CB2 inducono effetti analgesici in modelli di dolore neuropatico⁷⁶ e riducono sperimentalmente l'attivazione della microglia nel dolore neuropatico.⁷⁷ I dati di laboratorio dimostrano il ruolo cruciale dei recettori cannabinoidi CB2 nella regolazione delle risposte immuni centrali in corso di tale dolore.^{78, 79}

I cannabinoidi hanno dimostrato un potenziale terapeutico maggiore rispetto agli oppioidi nel trattare la neuropatia diabetica. Il delta-9 THC ha mostrato aumentata efficacia terapeutica antinocicettiva nei ratti diabetici, laddove la morfina aveva efficacia ridotta; inoltre una dose non nocicettiva di delta-9-THC, somministrata insieme alla morfina, aumentava le proprietà antinocicettive della morfina sia nei topi diabetici che *naive*.⁸⁰

Un recente studio di *imaging* funzionale cerebrale in volontari ha investigato il modo in cui il THC influenza l'iperalgia indotta dalla capsaicina. Lo studio suggerisce che "i meccanismi periferici da soli non rendono conto degli effetti dissociativi del THC sul dolore che sono stati osservati. Invece i dati rivelano che l'attività dell'amigdala contribuisce alla risposta...e suggerisce che gli effetti dissociativi del THC sul cervello sono importanti nel sollievo dal dolore negli umani".⁸¹ In altre parole, i cannabinoidi, e il THC in particolare, possono avere effetti differenziali sulle componenti sensoriali (come l'intensità e la qualità) rispetto quelle affettive (spiaccevolezza, sofferenza) del dolore.⁸²

Un approccio alternativo per sfruttare il potenziale terapeutico dei cannabinoidi è quello di massimizzare l'effetto degli endocannabinoidi, l'azione dei quali viene interrotta dal *re-uptake* e dal metabolismo a opera di vari enzimi, quali la Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH), la monoacilglicerol lipasi (MAGL), e la cicloossigenasi tipo 2 (COX2). Prevenendo il metabolismo o l'*uptake* degli endocannabinoidi si aumenta la concentrazione di questi composti nei tessuti e si è prodotta analgesia nei modelli sperimentali di dolore.⁸³

Futuri agonisti selettivi per i recettori CB1 e CB2 periferici potrebbero ridurre gli effetti psicoattivi centrali.⁸⁴

La ricerca sul sistema endocannabinoide si è negli ultimi tempi evoluta verso il concetto di "endocannabinoide", cioè un complesso sistema che include altri mediatori simili agli endocannabinoidi e i loro spesso ridondanti enzimi metabolici e i target molecolari "promiscui". Questa peculiare complessità del sistema endocannabinoide non ha scoraggiato gli sforzi tesi alla sua manipolazione farmacologica che, tuttavia, sembra richiedere lo sviluppo di farmaci multitarget, o la rivisitazione dei composti naturali con più di un meccanismo d'azione.

Infatti queste molecole, rispetto alle "pallottole magiche", sembrano offrire vantaggi nella modulazione dell'"endocannabinoide" con modalità più sicure ed efficaci terapeuticamente.⁸⁵

Come è stato scritto "la storia dell'industria farmaceutica del ventesimo secolo ...è stata la storia di singole molecole altamente mirate basate particolarmente sull'obiettivo di ottenere un profilo farmacologico "pulito", riducendo così gli effetti collaterali e migliorando il rapporto rischio/beneficio. Questo sacro Graal non è stato ancora raggiunto al momento. Le reazioni avverse ai farmaci sono la quarta causa di morte negli USA e provocano circa 25.000 morti all'anno nel Regno Unito...La nostra risposta a questo paradosso è considerare ancora gli estratti di piante come farmaci,

*laddove gli estratti di queste piante hanno una lunga storia di uso popolare con apparente basso rischio di effetti avversi seri. I cannabinoidi forniscono un eccellente esempio che questo approccio e si coniuga con le richieste di alti standard di qualità delle autorità di regolamentazione".*⁸⁶

Ne deriva la rivalutazione del concetto di sinergia così come sviluppato in fitoterapia (l'interazione fra i diversi componenti, con potenziamento degli effetti benefici e attenuazione degli effetti indesiderabili)⁸⁷ e di cui la cannabis rappresenta un tipico esempio.^{88, 89}

Oltre al THC e al CBD, infatti, altri fitocannabinoidi possono contribuire all'attività.⁹⁰ Effetto *entourage* è il termine usato per descrivere l'aumento dell'efficacia, con miglioramento dell'effetto terapeutico, derivato combinando fitocannabinoidi e altre molecole derivanti dalle piante.⁹¹

Il cannabidiolo, il terzo più importante cannabinoide nella cannabis, è dotato di effetto analgesico⁹² così come il cannabigerolo,⁹³ ma possono contribuire i terpenoidi, quali il mircene, che è dotato di effetto analgesico, bloccato, al contrario dei cannabinoidi, dal naloxone.⁹⁴

I terpeni inoltre possono aiutare a mitigare gli effetti collaterali del THC.⁸⁸

Interessante si è dimostrata recentemente l'azione del β -cariofillene, uno dei maggiori componenti dell'olio essenziale di cannabis, e che si è dimostrato anti-infiammatorio, agonista selettivo CB2 e sperimentalmente in grado di agire sul dolore neuropatico. Quindi la cannabis produce almeno due sostanze interamente diverse dal punto di vista chimico in grado di agire sui recettori CB2.^{95, 96}

All'azione analgesica possono inoltre contribuire anche i flavonoidi.²³

Sistema endocannabinoide, neuroinfiammazione e neurodegenerazione

Oltre che a livello sintomatico, si è ipotizzato che i cannabinoidi possano influire anche sui meccanismi di neuroinfiammazione e neurodegenerazione alla base di patologie quali la sclerosi multipla o la sclerosi laterale amiotrofica.

Vi è evidenza ormai che classiche malattie neuroinfiammatorie, come la sclerosi multipla, presentano aspetti neurodegenerativi, mentre classici disordini degenerativi quali l'Alzheimer, il Parkinson e la sclerosi laterale amiotrofica abbiano aspetti anche infiammatori. I cannabinoidi esogeni ed endogeni regolano la funzione del sistema immunitario limitando le risposte immuni. Di converso, i cannabinoidi proteggono l'integrità e la

funzione neuronale grazie alla prevenzione del danno eccito-tossico. Ci sono sempre maggiori evidenze che il sistema endocannabinoide è coinvolto sia nei processi infiammatori che degenerativi tipici di queste condizioni patologiche, e non solo gioca un ruolo di modulatore nei processi patologici, ma è anche alterato dalle stesse malattie.⁹⁷

Gli effetti dei recettori CB1 sono maggiori sulla neuroprotezione,⁹⁸ mentre quelli dei recettori CB2 sono più importanti sulla modulazione della risposta immunitaria,⁹⁹ sebbene possa esistere una sovrapposizione potenziale così come possa esistere un meccanismo non CB1/CB2 mediato. Quindi gli agenti in grado di modulare i recettori cannabinoidi o gli endocannabinoidi forniscono promettenti opportunità terapeutiche nel trattamento dei disordini infiammatori e del SNC.^{100,101}

Studi clinici

I cannabinoidi hanno dimostrato effetto analgesico in vari tipologie di dolore,¹⁰² come il dolore da cancro,¹⁰³⁻¹⁰⁵ la febbre mediterranea,¹⁰⁶ l'artrite reumatoide,¹⁰⁷ il dolore postoperatorio,¹⁰⁸ la fibromialgia,¹⁰⁹⁻¹¹¹ la cefalea,¹¹² e le neuropatie periferiche.¹¹³

Una prima metanalisi sul dolore risale al 2001.¹¹⁴ Gli Autori concludevano che i cannabinoidi non erano più efficaci della codeina, e che il loro uso era associato a numerosi effetti indesiderabili. In realtà l'articolo, che oltretutto si basava su una casistica disomogenea e numericamente insufficiente a trarre conclusioni,¹¹⁵ se da un lato ridimensionava l'efficacia analgesica dei cannabinoidi nel dolore acuto (per esempio nel dolore postoperatorio), paragonandola a quella degli oppioidi minori, dall'altro riconosceva il potenziale ruolo terapeutico di queste sostanze in alcune forme di dolore cronico che non sempre rispondono agli oppioidi, quali per esempio il dolore da spasticità muscolare e il dolore neuropatico.

Lo studio apriva un decennio che è stato ricco di ricerche sia di laboratorio che cliniche. Infatti, successive sperimentazioni cliniche della durata che varia da giorni a mesi, che hanno coinvolto più di mille pazienti, hanno dimostrato l'efficacia dei cannabinoidi nel dolore cronico neuropatico di tipo centrale. Si riportano qui solo gli studi controllati. Già nel 1990 uno studio in doppio cieco su caso singolo di lesione spinale aveva dimostrato che THC e codeina avevano effetto analgesico in confronto al placebo.¹¹⁶

Wade e collaboratori hanno studiato un gruppo di

pazienti con dolore neuropatico di varia origine (SM, lesione spinale, lesione del plesso brachiale e dolore da amputazione) non responsivi ai trattamenti standard. Estratti di cannabis hanno migliorato i sintomi neurogenici, con effetti collaterali generalmente ben tollerati.¹¹⁷

Lo studio CAMS (Cannabinoidi per il trattamento della spasticità e degli altri sintomi correlati alla SM) ha dimostrato che i cannabinoidi non avevano effetti sulla spasticità controllata con la scala di Ashworth, tuttavia i pazienti riferivano riduzione di dolore e spasticità.¹¹⁸

Nello studio di Karst e collaboratori è stato utilizzato il cannabinoide sintetico CT-3, che si è dimostrato efficace nella riduzione del dolore rispetto al placebo. I differenti gruppi di pazienti non riportavano però intensità di dolore simile basale, fatto che potrebbe risultare in una sorgente di bias riguardo ai risultati finali.¹¹⁹

Lo studio di Notcutt e collaboratori è stato effettuato su malati con dolori cronici, specialmente neuropatici, con riduzione del dolore. Gli effetti collaterali sono stati comuni, ma di scarsa entità e simili a quelli che si riscontrano con l'uso di farmaci psicoattivi usati per il dolore cronico.¹²⁰

L'analogo sintetico del THC, dronabinolo, ha dimostrato significativo effetto analgesico in pazienti con SM.¹²¹ Berman e collaboratori hanno invece studiato pazienti con dolore da avulsione del plesso brachiale; accanto alla riduzione del dolore si è avuto anche miglioramento del sonno.¹²² Ancora il THC-CBD, estratto di cannabis, è stato utilizzato in malati di sclerosi multipla, e anche qui si è avuto miglioramento sia del dolore che del sonno.¹²³

Nella neuropatia sensoriale HIV correlate la cannabis in forma di sigarette si è dimostrata efficace nel ridurre il dolore ed è stata ben tollerata; la prima somministrazione di cannabis ha ridotto il dolore del 72 per cento mentre il placebo del 15 per cento. I risultati sono comparabili a quelli degli altri farmaci orali utilizzati.¹²⁴

125 pazienti affetti da dolore neuropatico di origine periferica trattati con Sativex hanno avuto riduzione del dolore e dell'allodinia, con miglioramento del sonno, del Pain Disability Index e del Patient's Global Impression of Change.¹²⁵ Il derivato dronabinolo si è inoltre dimostrato efficace come adiuvante in pazienti con dolore cronico che non rispondevano in modo adeguato agli oppioidi.¹²⁶ Altri due studi hanno utilizzato sigarette di Cannabis somministrate in maniera standardizzata, dimostrando riduzione del dolore e con effetti psicoattivi minimi e ben tollerati.^{127,128}

Sulla base di questi e di altri studi sono state elaborate due

metanalisi e una rassegna sistematica.¹²⁹⁻¹³¹ La prima è specifica per quanto riguarda il dolore neuropatico e la sclerosi multipla, la seconda si occupa del dolore cronico più in generale. Nella prima si sono utilizzati i dati di 298 pazienti che includevano 222 pazienti trattati con cannabis e 76 con placebo; si è concluso che i farmaci attivi inducevano una variazione di risposta rispetto all'inizio che variava da 1,5 a 11 punti rispetto alla scala considerata.¹²⁹ All'osservazione finale, i preparati cannabinoidi erano superiori rispetto al placebo, e l'effetto collaterale più osservato era lo stordimento riportato nel 35 per cento dei pazienti. D'altra parte anche il 10,1 per cento dei pazienti trattati con placebo lamentava lo stesso effetto collaterale. Gli autori osservavano che, come può esistere una popolazione che risponde al placebo, ne può esistere una che risponde ai cannabinoidi, per la qual cosa quando si somministra il farmaco a pazienti che hanno recettori per la cannabis il risultato è anche maggiore di un risultato medio, mentre se il paziente non ha recettori per la cannabis il risultato sarà negativo. La risposta analgesica si è conservata per un periodo di *follow-up* di 6-10 settimane. La conclusione comunque è che i cannabinoidi determinano una risposta clinicamente e significativamente rilevante nel ridurre i livelli di dolore neuropatico.

La seconda metanalisi teneva conto di 18 studi; veniva escluso lo studio di Karst e collaboratori a causa dei diversi livelli di dolore basale nei gruppi, e lo studio di Abrams e collaboratori per motivi "etici", in quanto questi autori avevano utilizzato cannabis in forma di fumo.¹³⁰ In realtà, oltre che in questo studio, come abbiamo visto, altri autori, successivamente alla pubblicazione della metanalisi, hanno dimostrato la fattibilità, la ripetibilità e l'efficacia di questa modalità di somministrazione. Gli autori concludevano che il trattamento con cannabis è moderatamente efficace nel dolore cronico, ma che gli effetti benefici possono essere parzialmente (o completamente) controbilanciati dagli effetti collaterali.

La rassegna sistematica utilizza i dati di 776 pazienti; la qualità degli studi è definita eccellente.¹³¹ Quindici dei diciotto studi considerati hanno dimostrato un effetto analgesico significativo rispetto al placebo e inoltre un miglioramento significativo del sonno. Secondo questi autori non ci sono stati effetti avversi seri, quelli più comuni erano generalmente ben tollerati, e portavano a un abbandono della terapia solo in pochi casi.

Una rassegna sistematica sul trattamento del dolore nella SM, in forma di tesi, è disponibile su internet;¹³² i risultati sono già apparsi.¹³³ I dati pubblicati si riferiscono a quindici studi, e i farmaci includevano:

antidepressivi, anticonvulsivanti, detrometorfano/chinidina, oppioidi/antagonisti degli oppioidi, cannabinoidi.

La "pooled effect size" per gli antiepilettici (4 studi, 78 partecipanti) era di -1,88, mentre quella dei cannabinoidi (3 studi, 565 partecipanti) era di 0,08. Le conclusioni dell'articolo pubblicato sono uguali a quanto riportato dagli stessi autori nel lavoro disponibile sul web, eccetto per l'ultima frase aggiunta che attenua il giudizio dato nella tesi, riportando infatti che "*il piccolo numero di trial precludeva specifiche raccomandazioni?*". Secondo invece quanto riportato nella tesi, il THC-CBD può essere efficace nella riduzione del dolore neuropatico centrale da sclerosi multipla, con evidenza di classe 1. L'effetto collaterale più comune sono state le vertigini, riportate dal 20 al 58 per cento dei soggetti. Altri eventi avversi sono stati la fatigue-sonnolenza e la cefalea; in un trial il 26 per cento dei pazienti riferiva bruciore, riportato però anche dal 23 per cento dei pazienti trattati con placebo, e gli autori ipotizzano quindi che il disturbo fosse dovuto alla formulazione con etanolo dello spray orale. Studi successivi non riportano più il problema, indicando che sono state prodotte formulazioni meno irritanti. Comunque gli effetti collaterali sono stati ritenuti tollerabili dai pazienti. L'unico altro farmaco che ha dimostrato evidenza di classe 1 è stata l'associazione destrometorfano/chinidina. Antidepressivi, antiepilettici, oppioidi e antagonisti degli oppioidi non hanno dimostrato pari livello di evidenza, e gli effetti avversi gastrointestinali e neurologici erano significativi.

Linee guida di trattamento farmacologico del dolore neuropatico

Basandosi sulla letteratura internazionale, reperita sul Database Cochrane e su Medline, la Federazione Europea delle Società di Neurologia EFNS ha prodotto delle linee guida sul trattamento farmacologico del dolore neuropatico. La letteratura è stata classificata secondo le modalità dell'Evidence Based Medicine¹³⁴ in modo da proporre un "*grading*" di raccomandazioni terapeutiche. Le prime linee guida sono state pubblicate nel 2006.¹³⁵ Già in questa pubblicazione i cannabinoidi hanno dimostrato un livello di evidenza A per il dolore neuropatico centrale da SM, e risultati positivi sono riportati per il dolore neuropatico a multipla eziologia.

Le linee guida sono state riviste nel 2010.¹³⁶ In tale revisione i cannabinoidi (THC e spray oromucos THC-CBD) hanno dimostrato un livello di evidenza A per efficacia nel dolore centrale da SM, al pari del pregabalin per le lesioni spinali, mentre la lamotrigina, per il dolore post-ictus, i

triciclici, per le lesioni spinali e dolore post ictus, il tramadolo per le lesioni spinali, e gli oppioidi hanno tutti un'evidenza B.

Carbamazepina, gabapentin, lamotrigina (per le lesioni spinali), levetiracetam, mexiletina, ketamina e valproato si sono dimostrati inefficaci o con risultati contraddittori.

I cannabinoidi però vengono proposti come terza raccomandazione (per i casi refrattari), dopo gabapentin, pregabalin e triciclici.

Nella polineuropatia da HIV si sono dimostrati moderatamente utili solo i cerotti di capsaicina (livello A), la lamotrigina (livello B) e la cannabis fumata (livello A).

Nella neuropatia multi-eziologica, livello A di efficacia si ha solo per l'antidepressivo bupropione, l'oppioide levorfanolo, e i cannabinoidi (analogo sintetico e spray orale). Metadone e triciclici (nortriptilina, clomipramina) hanno dimostrato un livello di evidenza B. Scarsa o nulla evidenza per amitriptilina, destrometorfano, codeina, gabapentin, venlafaxina, cerotti di lidocaina, lamotrigina, mexiletina e nabilone.

Ci si può chiedere perchè i cannabinoidi vengano proposti solo per casi refrattari, dopo farmaci che hanno dimostrato di avere minor evidenza clinica. L'articolo riporta che gli effetti avversi sono stati registrati fino al 90 per cento dei pazienti negli studi studi estesi fino a tre anni, peraltro senza sviluppo di tolleranza, come riportato da Rog e Nurmikko.¹³⁷ Gli eventi avversi citati sono vertigini, bocca secca, sedazione, fatigue, effetti gastrointestinali e discomfot orale. Tali effetti dovrebbero essere ponderati con quelli dei farmaci proposti come prima linea, cioè gabapentin, pregabalin e triciclici. Per esempio, per il gabapentin sono stati riportati come effetti collaterali molto comuni e comuni: infezioni virali, polmonite, infezioni respiratorie e delle vie urinarie, otite media, leucopenia, anoressia, aumento dell'appetito, ostilità, confusione e instabilità emotiva, depressione, ansia, nervosismo, anomalie del pensiero, sonnolenza, capogiri, atassia, convulsioni, ipercinesia, disartria, amnesia, tremori, insonnia, cefalea, sensazioni come parestesia, ipoestesia, coordinazione anomala, nistagmo, aumento, riduzione o assenza di riflessi, disturbi della vista come ambliopia, diplopia, vertigini, ipertensione, vasodilatazione, dispnea, bronchite, faringite, tosse, rinite, vomito, nausea, anomalie dentali, gengivite, diarrea, dolore addominale, dispepsia, stipsi, secchezza delle fauci o della gola, flatulenza, edema facciale, porpora, eruzioni cutanee, prurito, acne, artralgia, mialgia, dolore alla schiena, contrazioni muscolari, impotenza, affaticamento,

febbre, edema periferico, disturbi della deambulazione, astenia, dolore, malessere e sindrome influenzale (dal riassunto delle caratteristiche del prodotto).

Un paragrafo dell'articolo è dedicato agli effetti sulla qualità della vita (QoL), il sonno e l'umore. Viene riportato che “*gli oppioidi e il tramadolo migliorano l'impatto del dolore sul sonno, ma hanno effetti discrepanti sulla “Quality of Life”*: i cannabinoidi hanno dimostrato di migliorare la qualità della vita e il sonno, ma questi farmaci generalmente non migliorano l'umore”. Quest'ultima affermazione però fa riferimento bibliografico a cinque articoli, dei quali quattro si riferiscono al tramadolo, mentre uno solo ai cannabinoidi.

Al di là di queste incongruenze, le linee guida indicano chiaramente che in caso di dolore neuropatico centrale, una volta che il paziente non risponda a gabapentin, pregabalin e triciclici, è raccomandato prendere in considerazione la terapia con cannabinoidi.

Studi clinici recenti

Gli autori delle linee guida concludevano auspicando nuovi studi clinici. Dopo la pubblicazione di questo articolo nel 2010, sono apparsi nuovi trial che dimostrano l'efficacia della terapia con i cannabinoidi.

Tra questi, alcuni hanno riportato esperienze cliniche positive con cannabis fumata, anche in questi casi con miglioramento del sonno oltre il dolore e con scarsi effetti collaterali.¹³⁸⁻¹⁴⁰

Lo studio di Langford e collaboratori ha dato risultati contraddittori, in quanto vi è stata risposta, ma era simile nel gruppo placebo; invece nella seconda fase dello studio, tesa a indagare il mantenimento dell'efficacia, c'è stato un effetto marcato del farmaco THC-CBD*.¹⁴¹

Wilsey e collaboratori hanno trattato trentanove pazienti con dolore neuropatico centrale e periferico resistente ai trattamenti tradizionali con cannabis vaporizzata (con un vaporizzatore) riportando effetto analgesico sia con una dose media (3,53%) che bassa (1,29%) di THC; gli effetti psicoattivi erano minimi e ben tollerati; gli effetti neuropsicologici erano di durata limitata e reversibili in 1 o 2 ore, e nessun paziente si è ritirato dallo studio. Il *number needed to treat* era di 3,2 per la dose bassa, e di 2,9 per la media (gli autori notano che il pregabalin ha un NNT di 3,9 e il gabapentin di 3,8).¹⁴²

Lynch e collaboratori hanno invece utilizzato il THC-CBD per la prima volta nel dolore neuropatico causato da chemioterapia; si è trattato di uno studio pilota randomizzato contro placebo effettuato su 16 pazienti. Lo

studio ha dimostrato che cinque pazienti riportavano riduzione del dolore.¹⁴³

Inoltre è stata pubblicata un'altra metanalisi specifica sulla neuropatia sensoriale HIV-correlata, le cui conclusioni evidenziano che solo tre farmaci hanno dimostrato efficacia: l'rhNGF, farmaco solo sperimentale e non disponibile in clinica, la capsaicina 8%, farmaco che può essere applicato solo da un medico o da un operatore sanitario sotto il controllo di un medico e previa anestesia locale, e la cannabis in forma di sigarette.¹⁴⁴

Spasticità dolorosa da lesioni neurogene

La sclerosi multipla e le lesioni spinali sono accompagnate in molti casi da spasmi, che sono dolorosi di per sé.¹⁴⁵ Dal punto di vista del paziente non vi è in realtà differenza sostanziale con il dolore strettamente neuropatico, essendo simili le cause (il danno nervoso e la neuroinfiammazione) e simili gli effetti (la sensazione dolorosa). Anche la terapia è sovrapponibile per quel che riguarda i cannabinoidi. Essi infatti si sono dimostrati efficaci in caso di spasticità, come evidenziato in recenti metanalisi e review.^{146,147} Lakhan e Rowland hanno evidenziato beneficio terapeutico con la combinazione di THC e CBD in caso di SM; l'esperienza soggettiva nella riduzione del sintomo era generalmente significativa, ma le misure obiettive non dimostravano variazioni.¹⁴⁸ In realtà, la validità delle misure obiettive, come la scala di Ashworth, è stata criticata^{149,150} e comunque uno studio di *follow-up* a lungo termine ha dimostrato una riduzione significativa della scala di Hashworth.¹⁵¹

Peraltro uno studio su modelli animali ha evidenziato proprietà anti-spastiche obiettive; in un modello animale di SM, l'encefalite allergica sperimentale, i cannabinoidi hanno ridotto spasticità e tremore¹⁵² e si è potuto appurare che l'effetto è mediato dai recettori CB1, peraltro presenti nelle regioni cerebrali deputate al controllo del movimento.¹⁵³ Queste evidenze hanno portato all'ipotesi che i cannabinoidi abbiano una funzione anti-spastica naturale nel SNC.¹⁵⁴

Un'ulteriore recente metanalisi di tre studi per un totale di 666 pazienti trattati con THC-CBD ha dimostrato riduzione significativa della spasticità, con effetti collaterali di scarsa entità.¹⁵⁵

Dopo la pubblicazione di queste metanalisi, altri studi hanno confermato l'effetto antispastico di queste sostanze.^{156,157} Ulteriori studi hanno riguardato la spasticità in pazienti con lesioni spinali, dimostrando l'efficacia di vari composti cannabinoidi (THC, Delta9-THC, nabilone) con scarsità di effetti collaterali.¹⁵⁸⁻¹⁶¹

Altri effetti positivi dei cannabinoidi

L'ubiquitarità del sistema endocannabinoide permette di spiegare le diverse risposte fisiologiche che si riscontrano con la sua modulazione. Già si è detto che migliora il sonno nei pazienti; l'esperienza con gli estratti di cannabis in numerosi studi in fase I-III in 2000 soggetti ha dimostrato un marcato miglioramento soggettivo dei parametri del sonno in una grande varietà di condizioni dolorose incluse la SM, il dolore neuropatico periferico, il dolore intrattabile da tumore e l'artrite reumatoide, con accettabile profilo di effetti collaterali. Non vi è stata tolleranza ai benefici, né bisogno di aumentare il dosaggio in studi estesi fino a quattro anni, laddove il 40-50 per cento dei soggetti conseguivano un sonno di qualità buona o molto buona.¹⁶²

Gli effetti sull'umore possono essere bifasici e bidirezionali. Il THC (e derivati), a certe condizioni e a certe dosi, esercita effetti ansiolitici e antidepressivi.^{117,163-166}

Per quanto riguarda gli effetti antidepressivi, vari rapporti clinici riportano che i pazienti sofferenti di diverse patologie croniche usavano la cannabis anche per migliorare il senso di benessere e per lenire l'ansietà e la depressione.¹⁶⁷⁻¹⁶⁹ Tuttavia, in differenti condizioni e a dosi maggiori, può indurre disforia. Messe insieme, le evidenze corroborano per un ruolo dei recettori CB1 nel controllo del comportamento emotivo e suggeriscono l'esistenza di un tono endocannabinoide ansiolitico.¹⁷⁰

Particolarmente interessanti sembrano le azioni del CBD, che possiede proprietà ansiolitiche non mediate dai recettori cannabinoidi.¹⁷¹ Un altro effetto dei cannabinoidi da tenere in considerazione nei pazienti affetti da dolore cronico è la stimolazione dell'appetito che è possibile ottenere con queste sostanze¹⁷² e che è in larga parte dipendente dalla stimolazione dei recettori CB1.¹⁷³

La dipendenza e l'abuso di oppiacei utilizzati a scopo terapeutico è un problema che negli ultimi tempi ha suscitato grande preoccupazione.¹⁷⁴⁻¹⁷⁶ I dati sull'effetto cumulativo dei cannabinoidi quando usati con gli oppioidi nella riduzione del dolore potrebbero avere un impatto positivo non solo sul dolore e la qualità della vita, ma anche sulla morbilità e la mortalità derivante dai farmaci oppiacei, e sulla dipendenza da oppiacei sia nei pazienti che nella popolazione generale. Si ricorda il recente rapporto dei Centers for Disease Control and Prevention (CDC) di Atlanta, i quali hanno denunciato come le overdose da antidolorifici oppiacei abbia ucciso, solo nel 2008, quasi 15mila cittadini USA. Dei 20.044 decessi dovuti a overdose da farmaci da prescrizione, 14.800 (73,8%) sono stati causati da oppiacei da prescrizione.^{177,178}

Inoltre gli studi dimostrano che i cannabinoidi preven-
gono lo sviluppo di tolleranza e l'astinenza degli op-
pioidi¹⁷⁹ e possono riattivare l'analgesia da oppioidi dopo
che un precedente dosaggio è diventato inefficace.¹⁸⁰

Inoltre ulteriori ricerche suggeriscono che i cannabinoidi
possono interrompere i segnali sui recettori oppioidi,
intervenendo sia sul *craving* per gli oppiacei sia sulla
severità dell'astinenza.^{181,182} Uno studio su 350 pazienti in
terapia con cannabis ha dimostrato che il 66 per cento
riportavano di usarla come sostituto per farmaci di
prescrizione. I pazienti riferivano vari motivi di uso della
sostanza al posto dei comuni farmaci: il 65 per cento
riportava minori effetti collaterali, il 57 per cento riferiva
una miglior gestione dei sintomi, e il 34 per cento trovava
che la cannabis aveva meno potenziali di indurre astinenza
rispetto agli altri farmaci.¹⁸³

Controindicazioni

I cannabinoidi sono controindicati nei pazienti che hanno
una rara, anormale sensibilità ai componenti dei preparati.
Le preoccupazioni che si avevano negli anni Novanta
riguardo i possibili effetti modulatori nei pazienti
immunodepressi sono state al centro dello studio
randomizzato e controllato di Abrams e collaboratori, che
non ha dimostrato riduzione della conta delle cellule CD4
e CD8 in pazienti con infezione da HIV dopo assunzione
di Cannabis fumata e THC per os.¹⁸⁴

Queste conclusioni sono state rafforzate da un recente
studio su macachi rhesus che ha dimostrato che il carico
virale da SIV (virus da immunodeficienza delle scimmie)
non è peggiorato dalla somministrazione di THC per sei
mesi, e anzi vi era stata una riduzione della mortalità,
riduzione del carico virale e miglioramento nel rapporto
CD4 su CD8.¹⁸⁵ Vi sono evidenze che suggeriscono che
l'uso di cannabis possa avere un impatto negativo sul
sistema nervoso fetale^{186,187} per la qual cosa non va usata
in gravidanza, fatta eccezione, come riportano le note
tecniche del THC-CBD, per i casi in cui i vantaggi offerti
dal trattamento risultino maggiori dei possibili rischi per il
feto e/o l'embrione. Il dronabinol^o è stato rilevato nel
latte materno. Pertanto, l'uso di cannabis durante l'allatta-
mento non è raccomandato.

Effetti collaterali

Molte preoccupazioni riguardo all'utilizzo terapeutico dei
cannabinoidi derivano dagli studi sui possibili effetti
negativi dell'uso ricreativo di cannabis; ma non è
ovviamente lecito trasferire automaticamente le cono-
scenze derivate da un uso voluttuario, con sostanze non

farmacologicamente controllate e fuori da una supervi-
sione medica, all'uso in un *setting* terapeutico su pazienti
affetti da patologie, dietro prescrizione e controllo
medico, con farmaci dai principi attivi standardizzati e con
effetto riproducibile.¹⁸⁸ Si terrà comunque conto in questo
paragrafo anche dei dati provenienti dagli studi sulla
canapa ricreazionale. Tra le sostanze farmacologicamente
attive, la cannabis è un caso più unico che raro, in quanto
non è mai stato dimostrato alcun caso di decesso da
overdose. Si è stimato, come è riportato da Annas, che la
DL50 sia circa da 1:20.000 a 1:40.000.¹⁸⁹ Insufficienze
d'organo secondarie a terapia non sono mai state descritte
e non è richiesto nessun esame di laboratorio di
monitoraggio. L'Institute of Medicine americano
conclude, dopo una revisione commissionata dal governo,
che "eccetto per i danni associati al fumo, gli effetti
collaterali della marijuana sono nel range di quelli tollerati
per gli altri farmaci".¹⁹⁰

Una rassegna sistematica del 2008 sugli effetti collaterali
ha dimostrato che la gran maggioranza di questi erano
non seri (96,6%). Tra i 164 eventi avversi seri il più
comune fu riacutizzazione di sclerosi multipla (12,8%, 21
casi), vomito (9,8%, 16 casi) e infezioni delle vie urinarie
(9,1%, 15 casi). Tuttavia i ricercatori riportano che non
c'era evidenza di maggior incidenza di eventi avversi seri
rispetto al gruppo trattato con farmaci di controllo.¹⁹¹
Inoltre gli effetti collaterali seri non erano riportati in
maniera uguale in letteratura, con il 99% derivante da soli
due trial. Il più comune effetto collaterale non serio era la
vertigine, seguita da sonnolenza, spasmi muscolari,
disturbi gastrointestinali, dolore, bocca secca e disturbi
vescicali. Diversamente dagli eventi seri, la frequenza degli
eventi non seri era circa il doppio tra i partecipanti
assegnati al gruppo cannabinoidi rispetto ai controlli.

La rassegna sistematica di Lynch non riporta effetti
collaterali importanti; l'evento più severo riportato era la
frattura di una gamba a causa di una caduta presu-
mibilmente dovuta a vertigini in un paziente trattato con
nabilone.¹³¹ Gli eventi non seri più frequenti sono stati
sedazione, vertigini, bocca secca, nausea e disturbi della
concentrazione. Meno frequentemente erano riportati
ridotta coordinazione, atassia, cefalea, pensiero paranoico,
agitazione, dissociazione, euforia e disforia.

Gli autori riferiscono che gli effetti collaterali sono
generalmente descritti come ben tollerati, transitori e non
hanno portato all'abbandono dello studio.

*"Questa è una significativa differenza dalla frequenza di abbandono
segnalata in studi con altri analgesici quali gli oppioidi, dove la
frequenza di abbandono del trattamento è nel range del 33%".*

Come ha anche dimostrato un *survey*, gli effetti psicologici e cognitivi sono stati ritenuti complessivamente accettabili dai pazienti.¹⁹² Nell'ambito dello studio CAMS, un sottostudio chiamato CAMSPEC è stato realizzato per valutare specificamente gli effetti neuropsicologici, e ha trovato riduzione dell'apprendimento verbale. Altri studi non hanno trovato influenze cognitive (rassegna in Papatanasopoulos et al).¹⁹³

Uno studio su THC-CBD randomizzato, in doppio cieco, contro placebo, della durata di 8 settimane ha focalizzato gli eventi avversi cognitivi utilizzando vari parametri e test e non ha trovato evidenza di significative riduzioni delle funzioni cognitive. Non vi è stata peraltro evidenza di psicopatologie.¹⁹⁴

In una metanalisi di tutte le pubblicazioni su THC-CBD, la dipendenza e gli effetti collaterali psicoattivi sono stati giudicati minimi. Euforia e depressione sono stati osservati solo nel 2,2% e 2,9% dei pazienti. Non è stato osservato un singolo caso di sindrome di astinenza o sviluppo di tolleranza.¹⁹⁵

24 volontari affetti da SM hanno interrotto all'improvviso la terapia con THC-CBD dopo più di un anno di uso continuo e non hanno dimostrato alcun sintomo di astinenza. Mentre i sintomi della malattia sono riapparsi dopo 7-10 giorni dall'interruzione del farmaco, i precedenti livelli di controllo dei sintomi sono stati facilmente ristabiliti dopo una nuova titolazione con il cannabinoide.¹⁹⁶

I dati epidemiologici sull'uso voluttuario indicano che circa il 10 per cento dei consumatori abituali di cannabis diventa dipendente, contro il 15 per cento dei consumatori di alcool, il 23 per cento di oppiacei e il 32 per cento di nicotina.¹⁹⁷

I dati che provengono dallo studio dei consumatori a uso ludico sembrano dimostrare un'associazione positiva fra utilizzo precoce, in età adolescenziale, di cannabis e declino del QI.¹⁹⁸ Come è stato evidenziato, il declino neurocognitivo è evidenziabile solo in coloro che iniziano l'assunzione da adolescenti, e non da adulti, e altri studi citati mostrano deficit solo in alcune funzioni, e non persistenti; tali deficit si hanno solo con inizio da adolescenti e con l'uso persistente per almeno due decenni. Questo porta a una maggior difficoltà a isolare tutti i fattori di confondimento; coloro che riportano uso non regolare, 50.6 per cento, non mostrano alcun declino. Queste osservazioni chiariscono la necessità di interpretare i risultati nel contesto di pattern specifici di utilizzo di cannabis piuttosto che nell'uso di cannabis per sé.¹⁹⁹

In uno studio su 1318 soggetti seguiti per 12 anni, Lyketsos e collaboratori hanno dimostrato un declino cognitivo simile tra gli utilizzatori pesanti, modici e i non

consumatori di cannabis, per la qual cosa concludevano "su lunghi periodi, in persone sotto i 65 anni, il declino cognitivo è strettamente associato con l'invecchiamento e il livello di educazione, ma non appare associato all'uso di marijuana".²⁰⁰ Una recente rianalisi critica di tali dati conclude che il rapporto causale tra uso di cannabis e riduzione del QI risulta sovrastimato, fino a ridursi a zero, se si tengono nel dovuto conto gli effetti confondenti dei fattori socio-economici, i quali vanno valutati in maniera particolarmente attenta data la loro variabilità nel tempo.²⁰¹

Si è anche trovato che l'uso di cannabis negli adolescenti che hanno il primo episodio di psicosi è accompagnato da performance migliori ai test neuropsicologici²⁰² ed è stata trovata anche un'altra paradossale evidenza: nel Regno Unito si è avuto aumento di "psicosi da cannabis" fra il 1999 e il 2004. Successivamente la sostanza è stata riclassificata, con riduzione quindi delle conseguenze legali nel suo uso; questo ha portato a una riduzione delle psicosi. Nel 2009 la cannabis è stata riportata al livello precedente di classificazione, più stringente, e i livelli di psicosi sono risaliti, all'opposto di quanto si poteva presumere.²⁰³ Come è stato affermato, d'altra parte, nel bilancio fra rischi e potenziali benefici della cannabis, è un truismo per i medici pratici che molte delle condizioni per le quali essa viene prescritta, come il dolore, possono pure creare deficit cognitivi.¹⁸⁸

Sull'altro piatto della bilancia, come evidenziato nei paragrafi precedenti, il sistema cannabinoide è neuroprotettivo. Nei pazienti con Alzheimer vi sono alterazioni degli endocannabinoidi; i cannabinoidi proteggono i neuroni dalla sostanza beta amiloide, stimolano la neurogenesi, inibiscono l'acetilcolinesterasi e riducono la neuroinfiammazione.²⁰⁴⁻²⁰⁷ La modulazione del sistema cannabinoide è quindi una promettente strategia per rallentare la progressione dell'invecchiamento cerebrale e per alleviare i sintomi dei disordini neurodegenerativi.^{208,209}

In particolare, il CBD è in grado di antagonizzare gli effetti psicotropi del THC e rappresenta una potenziale terapia su una vasta gamma di disturbi psichiatrici quali ansietà, depressione e psicosi.²¹⁰ Come già riportato, alcune evidenze sembrano suggerire che l'uso di cannabis possa avere un impatto negativo sul sistema nervoso fetale,^{211,212} per la qual cosa, se possibile, non va usata in gravidanza. Se viene consumata una grande quantità di cannabis ne deriva generalmente agitazione e confusione, seguite da sedazione. Si tratta di sintomi auto-limitanti che generalmente scompaiono del tutto dopo che i componenti psicoattivi siano stati metabolizzati ed escreti.²¹³

Questa condizione è stata definita da alcuni “psicosi acuta da cannabis” e ciò ha generato preoccupazione riguardo a una possibile psicosi a lungo termine. Vi è qualche documentazione di una sindrome di reazioni acute schizofreniformi che può apparire in giovani adulti sotto stress e che hanno altre vulnerabilità a disturbi di tipo schizofrenico. Inoltre c'è associazione tra storia di uso di cannabis e schizofrenia, ma la direzione causale di questo link non è stata stabilita.²¹⁴ Il primo studio di coorte che metteva in relazione l'uso di cannabis con la schizofrenia riportava un aumento di rischio del 3,1 (IC 1,7- 5,5)²¹⁵ anche se una recente revisione di tali dati dimostra che il rischio nei consumatori “moderati” cala progressivamente negli anni.²¹⁶ D'altra parte, la prevalenza di schizofrenia non è cambiata negli ultimi cinquant'anni nonostante l'aumento di uso di cannabis nella popolazione generale.²¹⁷

I dati epidemiologici non sostengono una relazione eziologica; infatti vi è evidenza che in molti Paesi sviluppati vi sia stato un forte aumento del consumo di cannabis negli ultimi decenni,^{218,219} tuttavia non vi è stato pari aumento di nuove diagnosi di schizofrenia; anzi sembra che ci sia una riduzione di tali diagnosi.²²⁰

Consistenti evidenze sistematiche propendono per un ruolo causale, perlomeno con l'utilizzo fin dall'adolescenza.^{221,222} Da notare che lo studio osservazionale di Kuepper e collaboratori conclude per aumenti di rischio di 1,9 e di 2,2 rispettivamente per l'insorgenza e la persistenza di sintomi psicotici dopo uso di cannabis, ma con limiti fiduciali inferiori - cioè quelli ai quali il valore può scendere tenendo conto della probabilità statistica - rispettivamente di 1,1 e 1,2: quindi molto vicini a 1, cioè al non-rischio, valore che potrebbe essere anche raggiunto se si dovesse tener conto di qualche fattore di confondimento non identificato, o se fosse lecito ed eticamente accettabile procedere a veri e propri studi sperimentali come nelle prove sui nuovi farmaci. Ma, se pur sembra certa un'associazione, non è ancora possibile concludere in maniera evidente che vi sia tale fattore causale, e non possono essere esclusi fattori confondenti e una causalità inversa (cioè è possibile che si confonda la causa con l'effetto. E' stata proposta anche l'ipotesi dell'“auto-medicazione”, anche se sembra valga più per i sintomi negativi della malattia).²²³⁻²²⁵

Per questo, una recente rassegna di metanalisi conclude che vi sono conoscenze insufficienti per determinare il livello di rischio associato all'uso di cannabis.²²⁶ E quindi evidenze più forti, che considerino anche i fattori confondenti e i bias, sono necessarie prima di accettare un ruolo eziologico.²²⁷

E' opportuno ricordare un interessante esercizio statistico nel quale, utilizzando le migliori stime disponibili per Inghilterra e Galles dell'incidenza della schizofrenia e di altri tipi di psicosi, delle frequenze di consumo “leggero” e “pesante” di cannabis, e del rischio apparente di un rapporto causale tra uso di cannabis e malattia mentale, gli autori hanno calcolato quanti casi di prevenzione del consumo di cannabis sarebbero necessari per prevenire un singolo caso di schizofrenia o di altra psicosi. Ebbene, nel caso degli utilizzatori “pesanti” questo numero è risultato sempre superiore a 1.000, variando in funzione congiunta del sesso, dell'età e del tipo di disturbo tra 1.360 e 10.870. E tali cifre sono risultate mediamente 4-5 volte superiori nel caso dei consumatori “leggeri”.²²⁸

Sembra che vi siano fattori genetici in grado di favorire questi disturbi in associazione all'uso di cannabis.^{229,230}

La ricerca ha anche aperto prospettive di utilizzo dei fitocannabinoidi, come il CBD, proprio nella terapia della schizofrenia. Tale sostanza infatti può migliorare i sintomi positivi e negativi della malattia.^{231,232}

Dati questi rischi l'uso di cannabinoidi dovrebbe essere strettamente controllato o anche evitato negli adolescenti che abbiano avuto precedenti sintomi di disturbi mentali o nei pazienti con significativa storia personale o familiare di disturbi psichici.²³³ Queste raccomandazioni appaiono per altro logiche visto che negli adolescenti il SNC è ancora in formazione e quindi è presumibile che la cannabis, così come del resto qualsiasi altro farmaco in grado di agire a questo livello (o anche l'alcool), può interferire su un normale sviluppo. Non mancano peraltro significative esperienze con i cannabinoidi anche in età pediatrica.²³⁴⁻²³⁸ Tra i sintomi fisici dell'assunzione di cannabis abbiamo l'aumento della frequenza cardiaca e ipotensione ortostatica, per cui si raccomanda cautela nel caso di assunzione da parte di anziani.^{239,240}

L'utilizzo dei cannabinoidi attraverso il fumo, come peraltro è stato fatto in recenti studi clinici controllati, non è innanzitutto conveniente in quanto provoca la distruzione di gran parte del principio attivo. E' peraltro una via molto rapida di somministrazione in quanto l'assorbimento è molto veloce, al pari dell'uso endovenoso, e gli utilizzatori esperti riescono a dosare bene le quantità aggiustando la frequenza e la profondità delle inalazioni.²⁴¹ Comunque fumare cannabinoidi non sembra avere lo stesso profilo di rischio del fumo di nicotina, a parte la possibile irritazione bronchiale e la bronchite.²⁴²

Il fumo di cannabis non era associato con un aumentato rischio di sviluppare malattia ostruttiva cronica polmonare

(COPD) in un campione randomizzato di 878 persone; gli studiosi hanno concluso che fumare sia tabacco che fumo aumentava sinergicamente il rischio di sintomi respiratori e COPD, ma il fumo di sola cannabis non era associato a aumentato rischio di sintomi respiratori e COPD.²⁴³ Risultati simili sono emersi da un recente studio longitudinale con test spirometrici eseguito su 5000 persone seguite per vent'anni: l'esposizione equivalente a una modica inalazione giornaliera di cannabis per sette anni non riduceva la performance ai test spirometrici.²⁴⁴

Riguardo al rischio di tumore polmonare, in letteratura sono presenti opinioni diverse, in relazione ai tipi di studio, la numerosità e i vari fattori confondenti. Tuttavia sono degni di nota due recenti studi di ottima fattura. Uno studio retrospettivo caso-controllo non ha dimostrato alcuna associazione fra uso di cannabis e tumori del polmone e delle vie superiori aero-digestive; anzi, un piccolo, ma significativo effetto protettivo è stato dimostrato in un gruppo di consumatori.²⁴⁵

Un secondo studio caso-controllo riguardante l'uso di cannabis e il carcinoma squamoso di testa e collo ha concluso che l'uso di cannabis è associato con rischio ridotto di tali tumori.²⁴⁶

In qualsiasi caso è preferibile, onde evitare l'inalazione di fumi e prodotti della combustione, l'assunzione attraverso vaporizzatori, che permettono il rilascio dei principi attivi senza raggiungere la temperatura di combustione, producendo un vapore sottile che può essere dosato e inalato senza alcuna produzione di fumo.²⁴⁷

Uno studio retrospettivo su 163 pazienti ha trovato un'associazione fra uso ludico di cannabis e tumori del testicolo, pur con i limiti di questa forma di ricerca: infatti gli utilizzatori attuali avevano un aumento del rischio minore e non significativo rispetto agli ex-utilizzatori, quelli che la usavano una volta la settimana avevano rischio aumentato mentre quelli che ne consumavano di più non avevano aumenti significativi del rischio, e coloro che la usavano da meno di dieci anni avevano più rischio di quelli che la usavano da più di dieci (e, per inciso, lo studio dimostrerebbe un effetto antitumorale della cocaina).²⁴⁸

I cannabinoidi stanno suscitando peraltro molto interesse come possibili agenti antitumorali: si sono accumulate diverse evidenze in vitro e in vivo di un loro effetto contro diversi tipi di tumore.²⁴⁹⁻²⁵³

Riguardo agli effetti dei trattamenti terapeutici a lungo termine, non vi sono studi longitudinali di questo tipo, a parte uno sui pazienti statunitensi ai quali la FDA e il National Institute of Drug Abuse forniva cannabis

medica. Si trattava di sette pazienti seguiti per trent'anni: su quattro di essi un controllo eseguito nel 2001 riportava modiche alterazioni delle funzioni polmonari in due pazienti e nessun'altra sequela, in base a una batteria di test, comprensivi di RMN cerebrale, test di funzionalità polmonare, radiografie del torace, test neuropsicologici, ormonali e immunologici, EEG ed esami neurologici.²⁵⁴

Interazioni

Vi è sempre maggior evidenza, come già riferito, che i cannabinoidi possano aumentare l'azione analgesica degli oppioidi²⁵⁵ e quindi il loro uso può permettere di ridurre il dosaggio di oppioidi nei pazienti con dolore cronico.²⁵⁶

Finora non sono stati descritti effetti collaterali gravi da interazione con i farmaci. Le note tecniche del THC-CBD riportano in particolare di usare cautela nell'utilizzo di ipnotici, sedativi e di farmaci con potenziali effetti sedanti in quanto si potrebbe avere un effetto additivo della sedazione ed effetti sul rilassamento dei muscoli. Le note tecniche del Marinol, approvate dalla FDA, riportano che il farmaco (THC) è stato somministrato insieme a diversi medicinali, come agenti citotossici, anti-infettivi, sedativi, oppioidi analgesici senza nessuna significativa interazione clinica.²⁵⁷

Farmaci cannabinoidi e prescrivibilità

Il Decreto Ministeriale 18 aprile 2007 inserisce nella Tabella delle sostanze dotate di attività terapeutica i derivati naturali e di sintesi dei cannabinoidi, correggendo un grossolano errore della Legge 49/2006 (cosiddetta Fini-Giovanardi) che aveva posto queste sostanze fra quelle prive di questa attività. E' quindi possibile prescrivere tali farmaci; di seguito si descriveranno le possibili opzioni (*Tabella 1*).

Dronabinol

Alla luce dei risultati che sono stati pubblicati sull'effetto antiemetico paragonato al trattamento convenzionale, la Food and Drug Administration (FDA), nel 1985 ha autorizzato la commercializzazione di THC sintetico (Dronabinol, denominazione internazionale non-proprietaria, INN, del Delta9 -THC) per il trattamento della nausea e del vomito causati dalla chemioterapia e per la sindrome da deperimento nell'AIDS.

Principi attivi: Dronabinol (THC)

Forma farmaceutica: capsule 2,5-5-10 mg

Indicazioni: antiemetico dopo chemioterapia e stimolante dell'appetito in AIDS

Posologia media: 5 mg x 3 volte/di

Tabella 1 Schema della prescrivibilità dei farmaci cannabinoidi

Sostanza	Indicazioni	Disponibilità in Italia
Drobinadol (THC puro sintetico)	Antiemetico dopo chemioterapia e stimolante dell'appetito in AIDS	Solo per importazione
Nabilone (derivato sintetico del THC)	Antiemetico dopo chemioterapia	Solo per importazione
THC-CBD (spray orale, THC e CBD estratti da Cannabis)	Spasmi nella sclerosi multipla	Solo su prescrizione di centro ospedaliero o neurologo autorizzati (Fascia H)
Infiorescenza	Qualsiasi patologia	Qualsiasi medico, con ricetta "bianca", spesa a carico del paziente. Eventualmente anche a carico del SSN se prescritta in ospedale. <u>Nota solo per i neurologi:</u> in caso di prescrizione per spasmi nella SM è opportuno prescrivere THC-CBD come prima scelta.

Nabilone^o

Sempre con l'indicazione della nausea e vomito associate alla chemioterapia è stato commercializzato all'estero un altro cannabinoide sintetico, il Nabilone, anch' esso di sintesi, con una leggera modificazione della struttura rispetto al Dronabinol e che dovrebbe avere un potenziale psicotropo più basso.

Principio attivo: Nabilone

Forma farmaceutica: capsule 1 mg

Indicazioni: antiemetico dopo chemioterapia

Posologia media: 1-2 cps 2-3 volte/dì.

Visto che questi farmaci sono confezionati in capsule e in compresse, ciò comporta irregolarità nell'assorbimento intestinale, che è molto lento, e metabolizzazione del farmaco a livello epatico con produzione di derivati meno attivi. Questo può indurre ad assumere dosaggi elevati con possibili effetti indesiderati del principio attivo di THC.

Questi due farmaci, come si è detto, non sono presenti sul mercato italiano, ed è necessario perciò ricorrere all'importazione: il medico deve redigere una prescrizione ai sensi dell'articolo 2 del decreto del Ministero della Sanità 11 febbraio 1997 (Modalità di importazione di

specialità medicinali registrate all'estero).

Nabilone: iniziare con 0,5 mg per la sera; aumentare la dose di 0,5 mg ogni due o tre giorni fino a un massimo di 2 mg per due volte al dì.

Dronabinol: iniziare con 2,5 mg per os la sera; aumentare la dose di 2,5 mg ogni due o tre giorni fino a un massimo di 10 mg per due volte al dì.²⁵⁸

THC-CBD

Dal 2013 è invece disponibile sul mercato italiano il THC-CBD, un prodotto farmacologico in forma di spray ad assorbimento oromucosale, composto di due principi attivi, il tetraidrocannabinolo "THC" e il cannabidiolo "CBD" in rapporto 1:1, estratti da *Cannabis sativa*.

Ogni ml di prodotto contiene: 38-44 mg e 35-42 mg di due estratti (estratti molli) della *Cannabis sativa* L., folium cum flore (foglie e fiori di cannabis) corrispondenti a 27 mg di delta-9-tetraidrocannabinolo e a 25 mg di cannabidiolo. 100 microlitri (un puff) contengono 2,7 mg di delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) e 2,5 mg di cannabidiolo (CBD). 100 microlitri di spray contengono inoltre fino a 0,04 g di alcol.

L'associazione del CBD è in grado di modulare l'azione

del THC, limitandone gli effetti collaterali e prolungandone la durata di azione. Il farmaco è stato approvato dal Ministero della Salute del Canada nel 2005 per il trattamento del dolore neuropatico nella sclerosi multipla e nel 2007 anche per il dolore da cancro. Successivamente è stato introdotto in vari Paesi europei.

THC-CBD spray (in fascia H - uso ospedaliero) è stato approvato con Determinazione AIFA pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n. 100 del 30/04/2013. Tuttavia, la ricetta deve essere esclusivamente redatta da centro ospedaliero o dallo specialista neurologo autorizzati.

Indicazioni: THC-CBD spray è indicato come trattamento per alleviare i sintomi in pazienti adulti affetti da spasticità da moderata a grave dovuta alla sclerosi multipla che non hanno manifestato una risposta adeguata ad altri medicinali antispastici e che hanno mostrato un miglioramento clinicamente significativo dei sintomi associati alla spasticità nel corso di un periodo di prova iniziale della terapia. E' un farmaco sottoposto a monitoraggio. Pertanto, per la sua prescrizione (Ricetta Non Ripetibile Limitativa) dovrà essere compilata la scheda di monitoraggio disponibile sulla piattaforma web dell'AIFA. Le funzionalità di questo registro sono rivolte ai medici e ai farmacisti che dovranno registrare i pazienti sul nuovo applicativo web e, per quelli che risulteranno eleggibili, inserire sia i dati relativi al trattamento (eleggibilità e follow-up) che alla dispensazione del farmaco, previa verifica dell'effettiva erogazione del farmaco da parte dei farmacisti.

La confezione contiene 3 flaconi da 10 ml (90 erogazioni per ciascun flacone) ed è rimborsata in classe H. Una confezione di tre flaconi corrisponde mediamente a un mese di trattamento. Il prezzo ex factory (IVA esclusa) è di € 440,00, il prezzo al pubblico (IVA inclusa) € 726,18.

Infiorescenze di cannabis

Dal 2013 in Italia la cannabis è riconosciuta ufficialmente come farmaco. La conferma è arrivata dalla pubblicazione di un apposito decreto firmato dal Ministro della salute Balduzzi sulla [Gazzetta Ufficiale](#) (GU Serie Generale n.33 del 8-2-2013), che recita: *Nella tabella II, sezione B, del decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309/1990 ovvero il testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, sono inseriti, secondo l'ordine alfabetico: Medicinali di origine vegetale a base di cannabis (sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e tinture).* (Decreto 23 gennaio 2013).²⁵⁹

Dal 2003 sono disponibili nelle farmacie dei Paesi Bassi

due specialità medicinali a base di infiorescenze di cannabis, una costituita da THC 19% circa e CBD 1% circa e una costituita da THC 11% e CBD meno dell'1%; dal 2007 è disponibile un'altra specialità (6% di THC e 7,5% cannabidiolo, in forma granulare) e dal 2011 un'altra (THC 14% e CBD meno dell'1%, in forma granulare).

Il Ministero della Salute olandese ha istituito un apposito ufficio (Bureau voor Medicinale Cannabis, www.cannabisoffice.nl) le cui finalità sono quelle di seguire la produzione della cannabis terapeutica, occupandosi del controllo sulla qualità e la distribuzione. In Italia questi preparati non hanno indicazioni mediche approvate.

Le informazioni per i medici diffuse dal Ministero olandese riferiscono che:

“I dati attualmente disponibili dimostrano che la Cannabis medicinale può aiutare ad alleviare:

dolore e spasmi muscolari, crampi associati alla SM o a danni al midollo spinale, nausea, riduzione dell'appetito, perdita di peso e debilitazione associati a cancro e AIDS, nausea e vomito indotti da farmaci o radioterapia per cancro o AIDS, dolore neurogeno di lunga durata causato, per esempio, da danni ai nervi, dolore dell'arto fantasma, nevralgie facciali o dolore cronico in seguito ad attacco di herpes zoster, tic associati con la sindrome di Tourette. Molto pochi di questi dati derivano da ampie ricerche cliniche. Tuttavia, i risultati della ricerca su piccola scala (ma molto promettente) confermano gli effetti che questo farmaco può avere, come riportano le esperienze dei singoli medici e pazienti. Un medico può prescrivere la cannabis medicinale solo se i trattamenti standard e i farmaci registrati non stanno avendo l'effetto desiderato o stanno causando troppi effetti collaterali.

Allo stato attuale, la cannabis medicinale non può aiutare a curare le condizioni di cui sopra. Si può, tuttavia, alleviare i sintomi associati con esse, e/o ridurre gli effetti collaterali di altri farmaci. Spetta ai medici determinare quali condizioni potrebbero trarre beneficio dal trattamento con la cannabis medicinale, e le circostanze in cui usarla sarebbe giusto per il paziente. In tal modo essi non sono limitati alla lista delle caratteristiche sopra indicate. La quantità di cannabis al giorno dovrebbe essere determinata su base individuale. Il dosaggio iniziale deve essere basso e può essere aumentato lentamente in relazione di come i sintomi evolvono.

Il dosaggio necessario per raggiungere gli effetti desiderati è spesso diverso o inferiore al dosaggio che induce effetti collaterali di tipo psicotropo (sensazione sgradevole con

capogiro, confusione, stanchezza, paranoia). Due metodi di somministrazione sono raccomandati: via orale o inalatoria. L'inalazione di cannabis presenta un forte e rapido effetto terapeutico rispetto alla somministrazione orale, ma risulta essere di più breve durata.

Orale (the)

Bere 1 tazza (0,2 litri) di tè alla sera, caldo o freddo. Quando si utilizza questo metodo, tenere presente che ci vuole una media di due settimane prima di raggiungere il massimo effetto della sostanza; se dopo circa due settimane il risultato è troppo limitato o insoddisfacente, bere una tazza in più (0,2 litri) al mattino.

Preparazione del the

Far bollire 0,5 grammi di cannabis per 15 minuti in mezzo litro d'acqua in un tegame coperto. Prima di utilizzare, filtrare ed eliminare le parti solide del tè. Addolcire la bevanda a piacere con miele o zucchero. Il the rimanente può essere conservato in un thermos, nel caso in cui se ne preveda il consumo il giorno stesso. Quando il the è preparato per diversi giorni, è possibile conservarlo in frigorifero per un massimo di 5 giorni. Una sostanza grassa (la crema di latte) deve essere aggiunta al the, al fine di mantenere i principi attivi in soluzione, altrimenti i principi attivi si separano e aderiscono alle pareti del contenitore.

Inalazione (vaporizzatore):

1-2 volte al giorno, inalare un paio di volte fino a quando l'effetto desiderato o fino a quando vengono raggiunti gli effetti psicologici. Attendere 5-15 minuti dopo la prima inalazione e tra le inalazioni per avere il tempo di percepire efficacemente l'azione della sostanza. Bisogna considerare che con la somministrazione ripetuta di cannabis, ci vogliono 15 giorni per arrivare a concentrazioni stazionarie di dronabinol nel corpo.

Uso del vaporizzatore

La cannabis viene riscaldata, producendo l'evaporazione dei principi attivi. Successivamente, le sostanze così vaporizzate, convogliate in un apposito sacchetto, possono essere inalate evitando perciò la combustione. La temperatura di riscaldamento della sostanza è raggiunta quando un vapore appena visibile (una nebbia leggera) si viene a formare, ma senza produzione di fumo denso. Per i vaporizzatori muniti di un termostato, la temperatura dovrebbe essere fissata tra i 180-195°C. E' possibile riutilizzare 2-3 volte nel vaporizzatore la dose di cannabis

perché il principio attivo viene liberato anche dopo ripetuti riscaldamenti.²⁶⁰

La modalità di preparazione in acqua riportata sembrerebbe derivare da studi di laboratorio; in realtà, essendo i cannabinoidi liposolubili, è difficile che i principi attivi si rendano totalmente disponibili in tale modo. Vi sono altre modalità, derivate in parte dall'esperienza pratica dei pazienti, che vengono qui riportate per completezza di informazione, e non pretendono di essere procedure di prescrizione.

Per quanto riguarda l'infusione: far bollire la dose di cannabis per 15 minuti in una tazza di latte e con l'aggiunta di un cucchiaino di burro; la cannabis non deve subire temperature al di sopra dei 140 gradi. E' poi possibile passare l'infuso con un colino cercando di recuperare i residui grattandoli attraverso lo stesso, oppure ingerire il tutto addolcendo a piacere. Altra modalità è la preparazione dell'olio: es. 5 grammi di infiorescenza in 20 ml di olio di oliva (o multipli). Riscaldare a non più di 140° (controllare eventualmente con un termometro da cucina) e lasciare in caldo per 45 minuti; far raffreddare e ripetere l'operazione per almeno due/tre volte. Togliere, filtrare e spremere i fiori per far uscire tutto l'olio e i principi attivi. Mettere il tutto in un boccetta scura, conservare in frigo e assumere in gocce. Comunque la pubblicazione del decreto dell' 8-2-2013 permetterebbe ai farmacisti di produrre derivati quali tinture, estratti e altri.

Nel caso in cui la ricetta venga scritta da un medico (generico o specialista) come ricetta non ripetibile su ricettario privato (ricetta "bianca"), valida 30 giorni dalla data di redazione, essa deve riportare *obbligatoriamente* il riferimento numerico o alfanumerico di collegamento a dati d'archivio in proprio possesso che consenta di risalire all'identità del paziente trattato.

- data di redazione
- prescrizione della sostanza incluso il titolo, tra i 3 disponibili (es. *Cannabis sativa infiorescenze titolata al 19% in THC 50 mg - Bedrocan*)
- forma farmaceutica *cartine* (l'unica possibile)
- numero di dosi
- posologia (non obbligatoria, è raccomandato che ci sia)
- specificare le esigenze particolari che giustificano la prescrizione estemporanea (esempio: il paziente non ha risposto o ha risposto in maniera non adeguata o insufficiente, alle usuali terapie o ha riportato effetti collaterali che non hanno permesso di proseguire la terapia, mancanza di prodotto industriale, trattamento del dolore in paziente affetto da...), in base a quanto previsto

dalla Legge 94/98.

-Timbro e firma del medico

Da compilare il consenso del paziente al trattamento medico. Tutte le prescrizioni di infiorescenza devono conformarsi a quanto stabilito dall'art. 5 della legge 94/98, indipendentemente dalla patologia. Non vi sono altri limiti o vincoli prescrittivi laddove vi sia letteratura medica a supporto, in particolare le preparazioni magistrali a base di infiorescenza e simili possono essere prescritte da tutti i medici, indipendentemente dalla specializzazione. Nota solo per i neurologi: in caso di prescrizione per gli spasmi nella SM è opportuno prescrivere THC-CBD come prima scelta. In caso di inefficacia, utilizzare l'infiorescenza. Su questo punto si è espresso recentemente il Ministero della salute con il comunicato che segue:

“Le prescrizioni di preparazioni magistrali sono regolamentate dall'articolo 5 del D.L. 1 febbraio 1998, n. 23, convertito dalla Legge 8 aprile 1998, n. 94. Le preparazioni magistrali di sostanze vegetali a base di cannabis, possono essere allestite dietro presentazione di prescrizione medica non ripetibile.

Gli unici prodotti che possono essere impiegati per l'allestimento di tali preparazioni sono le sostanze vegetali esportate dall'Office for Medicinal Cannabis del Ministero della salute, del welfare e dello sport olandese. Tali prodotti sono regolarmente in commercio secondo quanto previsto dalle Convenzioni internazionali in materia di sostanze stupefacenti, in quanto oggetto di specifica autorizzazione dell'International Narcotics Control Board, INCB, ma sono sprovvisti di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi delle direttive comunitarie in materia di medicinali ad uso umano. Non esistono quindi indicazioni terapeutiche autorizzate per tali sostanze vegetali, ai sensi delle direttive citate.

*Si sottolinea che, non avendo tali preparazioni magistrali a base di sostanze vegetali indicazioni terapeutiche autorizzate, devono essere applicate le disposizioni dei commi 3 e 4 del citato articolo 5 [ovvero occorre il consenso informato e non vanno scritte le generalità del paziente, ma un codice alfanumerico, n.d.r.]. Il THC-CBD, il cui principio attivo è una preparazione vegetale costituita da una miscela di due estratti della *Cannabis sativa*, il cannabidiolo (CBD) e delta-9-tetraidrocannabinolo (THC), è stato autorizzato in Italia nell'aprile del 2013 ed è stato classificato, ai fini della fornitura, come medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti neurologi. Qualora tale principio attivo fosse disponibile, nella prescrizione magistrale si dovrebbe tenere conto di quanto indicato nelle note della Tabella 4 della Farmacopea Ufficiale: i preparati magistrali a base di principi attivi contenuti in medicinali di origine industriale e soggetti a ricetta limitativa secondo gli art. 92, 93 e 94*

del Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni possono essere allestiti solo alle condizioni previste in sede di AIC per i medicinali industriali corrispondenti.

Il delta - 9 - THC di sintesi o dronabinol, registrato negli USA con indicazioni nei casi di perdita di appetito e di peso nei pazienti con AIDS, non è classificato dall'INCB tra le sostanze stupefacenti (yellow list) ma tra le sostanze psicotrope (green list); il nabilone, registrato negli USA con indicazioni quale antiemetico in corso di chemioterapia, è sotto controllo in Italia e in alcuni altri Paesi. Eventuali preparazioni magistrali a base di dronabinol richiedono una prescrizione medica non ripetibile.”²⁶¹

Se è stato prescritto il galenico (*Cannabis flos*) su ricettario privato del medico generico o specialista ospedaliero, la ricetta può essere inoltre presentata in una qualsiasi farmacia dotata di laboratorio galenico. In questo caso il paziente deve però pagare direttamente il farmaco al prezzo di circa 35 euro al grammo, ma le farmacie ospedaliere potrebbero acquistare (già alcune lo fanno) sempre dalla ditta importatrice su richiesta del medico ospedaliero a circa 15 euro al grammo.

Si ricorda che, per ora, dei vari preparati vegetali di *Cannabis sativa*, solo due sono importati in Italia A.C.E.F.

Come si è visto, il prezzo della sostanza, a causa delle spese di importazione e dei meccanismi automatici di ricarico dovuti ai regolamenti sulle preparazioni magistrali, è di circa 35 euro al grammo, prezzo che è, letteralmente, superiore a quello dell'oro (quotazione oro 29,47 euro/grammo, dal sito de Il Sole 24Ore http://finanza-mercato.ilsole24ore.com/quotazioni/valore-oro-oggi/?refresh_ce, accesso 10/12/2013).

Per inciso, nei Paesi Bassi il prezzo è di 7,5 euro al grammo. Ne deriva che se il paziente assume un grammo al giorno di sostanza, (secondo un recente *survey*, la dose di cannabis medicinale usata alla settimana varia da 3 g o meno (40,1%) a 7 g o più (23,3%)²⁶² la spesa mensile si aggirerà sui mille euro (o multipli, nel caso occorranza più grammi);

spesa quindi che in pratica risulta insostenibile, visto che, tra l'altro, si tratta di pazienti gravemente disabili.

E' comunque possibile che il paziente, sotto trattamento con cannabinoidi, non abbia necessità di qualche altro tipo di farmaco, quindi con un certo risparmio delle spese mediche. Inoltre alle farmacie ospedaliere il galenico non costa 35 euro, ma 15. Si noti che, sul mercato illegale, la cannabis costa da circa tre euro al grammo fino a dieci mediamente. Si tratta, naturalmente, di un prodotto a contenuto ignoto di principio attivo, non standardizzato,

non controllato, e che può presentare vari contaminanti, incluso il fungo *Aspergillus*, batteri, metalli pesanti, pesticidi, vetro, sabbia.²⁴⁰ Non è consigliabile l'acquisto dell'attrezzatura per la coltivazione indoor della pianta, in quanto è possibile una denuncia penale.

Si ricorda che varie Regioni (Friuli Venezia Giulia l.r. 2 del 7-02-2013, Veneto l.r. 38 del 28-09-2012, Toscana l.r. 18 dell'8-05-2012, Marche l.r. 1 del 22-01-2013, Liguria l.r. 28 del 9-08-2013, Puglia deliberazione 308 del 9-02-2013 e ultima l'Abruzzo dal dicembre 2013) hanno approvato Leggi Regionali sull'erogazione dei medicinali e dei preparati galenici a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche, ma tali leggi sono per ora in pratica rimaste inapplicata a causa della mancanza di direttive operative.

In Italia è attivo il Consiglio per la Ricerca e la Sperimentazione in Agricoltura (CRA-CIN), che ovviamente non è un ente di ricerca in farmacologia, ma che, con la sua sezione di Rovigo, è all'avanguardia nella ricerca sulla cannabis e le possibili applicazioni biomediche. In questo Istituto sono stati selezionati dei chemiotipi fissi a solo THC, o CBD, o cannabigerolo, o cannabidivirina, nonché un chemiotipo privo di cannabinoidi, utilizzabile come placebo.²⁶³⁻²⁶⁵

La volontà di non dipendere più dalle importazioni per la cannabis medicinale in un prossimo futuro è stata espressa dal Senato con l'approvazione dell'ordine del giorno G-102 presentato in occasione dell'approvazione del ddl n° 1771 il 16-9-2009 sulle "terapie del dolore e cure palliative" attualmente in vigore, con il quale si impegnava il Governo a verificare in tempi brevi la fattibilità di una convenzione con lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze, per la produzione o lavorazione di cannabis medicinale coltivata in Italia ai fini della fornitura al servizio sanitario pubblico. La proposta di trasferire la cannabis prodotta al CRA-CIN allo Stabilimento di Firenze non è ancora stata attuata, causa difficoltà burocratiche, e periodicamente perciò vari chili di sostanza vengono distrutti.

Conclusioni

Negli ultimi trent'anni la cannabis è la pianta più studiata nel campo della medicina per la sue proprietà terapeutiche in varie specialità. Nel dolore i cannabinoidi hanno dimostrato in alcuni studi un'efficacia paragonabile a quella dei cosiddetti "oppiacei minori" e un'azione sinergica con gli oppioidi. Inoltre i cannabinoidi associati alla morfina potrebbero aumentarne l'efficacia nel trattamento del dolore con riduzione del suo dosaggio.

Gli effetti indesiderati dei cannabinoidi sono più tollerati rispetto a quelli degli oppioidi e degli psicostimolanti, per cui hanno un buon margine di sicurezza e un limitato potenziale di abuso. I cannabinoidi mancano di recettori individuabili a livello delle strutture cerebrali tronco-encefaliche e soprattutto bulbo-spinali che controllano la respirazione e la circolazione e ciò spiega la mancanza di mortalità acuta, al contrario di quanto avviene proprio per gli oppiacei. La loro liposolubilità, il loro accumulo nei tessuti adiposi e il lento rilascio possono essere un motivo per cui i sintomi fisici di astinenza sono così attenuati e l'interruzione dell'assunzione non causa problemi gravi. Una peculiarità dei cannabinoidi è che possono avere più di una indicazione, in quanto, vista l'ubiquitarità e l'importanza del sistema endocannabinoide, contemporaneamente all'effetto analgesico, anti-nausea e stimolante l'appetito, si può sfruttare la loro azione positiva sul tono dell'umore e sul sonno.

Un recente sondaggio proposto dal *New England Journal of Medicine* ha dimostrato che il 76 per cento dei lettori era favorevole all'uso medico della cannabis, con un totale di 1446 voti da 72 nazioni. Le percentuali a favore erano simili sia nel Nord America, in America Latina e in Europa (78%). I medici a favore spesso hanno puntato sulla loro responsabilità di caregivers nell'alleviare il dolore. Molti hanno sottolineato i noti rischi dei comuni analgesici, o hanno sostenuto la scelta dei pazienti, o hanno descritto la propria personale esperienza con questa sostanza. I contrari hanno puntato sulla mancanza di evidenza, sull'incertezza dell'origine del prodotto e sulle preoccupazioni riguardanti gli effetti collaterali, inclusa la psicosi.²⁶⁶

Riguardo alle evidenze, abbiamo visto che, pur se gli studi sono ancora poco numerosi, tuttavia non mancano, e anzi vi sono evidenze anche maggiori rispetto a farmaci di uso comune. Riguardo ai prodotti, già ora l'industria farmaceutica fornisce cannabinoidi a contenuto controllato e standardizzato.

Riguardo infine gli effetti collaterali, come ha concluso l'Institute of Medicine statunitense, sono nell'ambito degli effetti tollerati per altri tipi di farmaci.

Necessitano naturalmente ulteriori studi che definiscano meglio il ruolo terapeutico di queste sostanze.

Poiché però il dolore neuropatico centrale rappresenta una sfida per chi si occupa di terapia antalgica, visto il suo grave impatto sulla vita dei malati e la sua difficoltà di gestione, i cannabinoidi possono rappresentare un'opportunità in più nel bagaglio terapeutico del medico.

Bibliografia

- 1) Treede RD et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 29; 70(18): 1630-1635.
- 2) Bouhassira D et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008; 136(3): 380-387.
- 3) Van Hecke O et al. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain* 2013; Nov 26. pii: S0304-3959(13)00610-6. doi: 10.1016/j.pain.2013.11.013. [Epub ahead of print]
- 4) Torrance N et al. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain*. 2006 Apr; 7(4): 281-289.
- 5) Costigan M et al. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci*. 2009; 32: 1-32.
- 6) Dworkin RH et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85(3 Suppl): S3-14.
- 7) Dworkin RH et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007 Dec 5;132 (3):237-51.
- 8) Pagni CA et al. Dolore centrale. In: Panerai, Tiengo(Eds). *Le basi farmacologiche della terapia del dolore*. Milano, 2003; 511-525.
- 9) Aring CD. Pain in multiple sclerosis. *JAMA*. 1973; 223: 547.
- 10) O'Connor AB et al. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain*. 2008; 137: 96-111.
- 11) Truini A et al. Treating pain in multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2011; 12: 2355-2368.
- 12) Brochet B. I dolori centrali. In Brasseur L, Chauvin M, Guilbaud G (Eds). *Dolori*. UPSA, Napoli 1998: 447-464.
- 13) Tasker RR. Dolore centrale. In: Bonica's. *Trattamento del dolore*. Terza ed. Antonio Delfino Edit, Roma 2003: 443-445.
- 14) Morgante A. Notizie storiche sulla diffusione della "Canapa Indiana" tratte dalla lettura dei testi antichi. *Acta Phytotherapeutica* 2004; III, 3: 6-12.
- 15) Russo EB. History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. *Chemistry and Biodiversity* 2007; 4: 1614-1648.
- 16) Booth M. *Cannabis*. Bantam Books, New York 2004: 1-15.
- 17) Baker D, Pryce G, Giovannoni G et al. The therapeutic potential of cannabis. *The Lancet Neurology* 2003; 2(5): 291-298
- 18) Benigni R, Capra C, Cattorini PE. *Piante medicinali*. Chimica, farmacologia e terapia. Inverni della Beffa, Milano, 1962: 206-215.
- 19) Wall P. *Perché proviamo dolore*. Einaudi, Torino 1999: 131-132.
- 20) Shoyama Y et al. Biosynthesis of cannabinoid acids. *Phytochemistry* 1975; 14: 2189-2297.
- 21) Mechoulam R, Shvo Y. The structure of cannabinoid. *Tetrahedron* 1963; 19: 2073-2078.
- 22) Matsuda LA et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 346: 561-564.
- 23) Russo E et al. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses*. 2006; 66(2): 234-246.
- 24) Morgan CJ et al. Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study: naturalistic study. *Br J Psychiatry* 2010; 197(4): 285-290.
- 25) Howlett AC et al. International Union of Pharmacology XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharm Rev* 2002; 54: 161-202.
- 26) Munro S et al. M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993; 74: 129-180.
- 27) Di Marzo V, Fontana A. Anandamide, an endogenous cannabinomimetic eicosanoid: 'killing two birds with one stone'. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1995; 53(1): 1-11.
- 28) Devane WA et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258: 1946-1949.
- 29) Mechoulam R et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptor. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 83-90.
- 30) Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signaling. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 873-884.
- 31) Hogestatt ED, Zygmunt PM. Cardiovascular pharmacology of anandamide. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acid* 2002; 66: 343-351.
- 32) Di Marzo V et al. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 771-784.
- 33) Grotenhermen F. Cannabinoids. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2005; 4(5): 507-530.
- 34) Russo EB. Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4(1): 245-259.
- 35) Guindon J, Beaulieu P. Antihyperalgesic effects of local injections of anandamide, ibuprofen, rofecoxib and their combinations in a model of neuropathic pain. *Neuropharmacology* 2006; 50(7): 814-823.
- 36) Ulugöl A et al. The additive antinociceptive interaction between WIN 55,212-2, a cannabinoid agonist, and ketorolac. *Anesth Analg* 2006; 102(2): 443-447.
- 37) Smith FL et al. Characterization of delta9-tetrahydrocannabinol and anandamide antinociception in nonarthritic and arthritic rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1998; 60(1): 183-191.
- 38) Welburn PJ et al. Effect of cannabinoids on the abdominal constriction response in mice: within cannabinoid interactions. *Psychopharmacologia*. 1976; 46(1): 83-85.
- 39) Rahn EJ, Hohmann AG. Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: from the bench to the bedside. *Neurotherapeutics* 2009; 6(4): 713-737.
- 40) Tsou K et al. Suppression of noxious stimulus-evoked expression of Fos protein-like immunoreactivity in rat spinal cord by a selective cannabinoid agonist. *Neuroscience*. 1996; 70(3): 791-798.
- 41) Herzberg U et al. The analgesic effects of R(+)-WIN 55,212-2 mesylate, a high affinity cannabinoid agonist, in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci Lett* 1997; 17, 221(2-3):157-160.
- 42) Pacher P et al. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2006; 58(3): 389-462.
- 43) Guindon J, Hohmann AG. The endocannabinoid system and pain. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2009; 8(6):403-421.
- 44) Pugh G al. The role of endogenous opioids in enhancing the antinociception produced by the combination of delta-9-tetrahydrocannabinol in the spinal cord. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 279: 608-616.
- 45) Iversen L, Chapman V. Cannabinoids: a real prospect for pain relief? *Curr Opin Pharmacol* 2002; 2(1): 50-55.
- 46) Strangman NM, Walker JM. Cannabinoid WIN 55,212-2 inhibits the activity-dependent facilitation of spinal nociceptive responses. *J Neurophysiol* 1999; 82(1): 472-477.
- 47) Richardson JD et al. Antihyperalgesic effects of spinal cannabinoids. *Eur J Pharmacol* 1998; 19, 345(2): 145-153.
- 48) Vaughan CW et al. Actions of cannabinoids on membrane properties and synaptic transmission in rat periaqueductal gray neurons in vitro. *Mol Pharmacol* 2000; 57: 288-295.
- 49) Richardson JD et al. Hypoactivity of the spinal cannabinoid system results in NMDA-dependent hyperalgesia. *J Neurosci* 1998; 18: 451-457.
- 50) Martin WJ et al. Suppression of noxious stimulus-evoked activity in the ventral posterolateral nucleus of the thalamus by a cannabinoid agonist: correlation between electrophysiological and antinociceptive effects. *J Neurosci* 1996; 15, 16(20): 6601-6611.
- 51) Martin WJ et al. Spinal cannabinoids are anti-allodynic in rats with persistent inflammation. *Pain* 1999; 82, 199-205.
- 52) Meng ID et al. An analgesia circuit activated by cannabinoids. *Nature* 1998; 395: 381-383.
- 53) Lichtman AH, Martin BR. Cannabinoid-induced antinociception is mediated by a spinal alpha2-noradrenergic mechanism. *Brain Res* 1991; 55: 309-314.
- 54) Carta G et al. Dopamine D2 receptor antagonists prevent delta-9-tetrahydrocannabinol-induced antinociception in rats. *Eur J Pharmacol* 1999; 384: 153-156.
- 55) Hohmann AG et al. An endocannabinoid mechanism for stress-induced analgesia. *Nature* 2005; 23, 435(7045):1108-1112.
- 56) Bushlin I et al. Cannabinoid-opioid interactions during neuropathic pain and analgesia. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10(1): 80-86.
- 57) Cichewicz DL et al. Enhancement mu opioid antinociception by oral delta9-tetrahydrocannabinol: dose-response analysis and receptor identification. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289(2): 859-867.
- 58) Burns HD et al. [18F]MK-9470, a positron emission tomography (PET) tracer for in vivo human PET brain imaging of the cannabinoid-1 receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 5, 104(23): 9800-9805.
- 59) Herkenham M et al. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87(5): 1932-1936.
- 60) Bridges D et al. The synthetic cannabinoid WIN55, 212-2 attenuates hyperalgesia and allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Br J*

- Pharmacol 2001; 133(4): 586-594.
- 61) Hohmann AG, Herkenham M. Regulation of cannabinoid and mu opioid receptors in rat lumbar spinal cord following neonatal capsaicin treatment. *Neurosci Lett* 1998; 7, 252(1): 13-16.
 - 62) Walker JM, Hohmann AG. Cannabinoid mechanisms of pain suppression. *Handb Exp Pharmacol* 2005; 168: 509-554.
 - 63) Richardson JD et al. Cannabinoids reduce hyperalgesia and inflammation via interaction with peripheral CB1 receptors. *Pain* 1998; 75(1): 111-119.
 - 64) Lim G et al. Upregulation of spinal cannabinoid-1-receptors following nerve injury enhances the effects of Win 55,212-2 on neuropathic pain behaviors in rats. *Pain*. 2003; 105(1-2): 275-283.
 - 65) Siegling A et al. Cannabinoid CB(1) receptor upregulation in a rat model of chronic neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001; 9, 415(1): R5-7.
 - 66) Manzanares J et al. Role of the cannabinoid system in pain control and therapeutic implications for the management of acute and chronic pain episodes. *Curr Neuropharmacol* 2006; 4(3): 239-257.
 - 67) Kandel E et al. Principles of Neural Science. McGraw-Hill, New York 2000: pp 1-50.
 - 68) Mao J et al. Two distinctive antinociceptive systems in rats with pathological pain. *Neurosci Lett* 2000; 11, 280(1): 13-16.
 - 69) Zogopoulos P et al. The role of endocannabinoids in pain modulation. *Fundam Clin Pharmacol* 2013; 27(1): 64-80.
 - 70) Zhang J et al. Induction of CB2 receptor expression in the rat spinal cord of neuropathic but not inflammatory chronic pain models. *Eur J Neurosci* 2003; 17(12): 2750-2754.
 - 71) DeLeo JA et al. The role of neuroinflammation and neuroimmune activation in persistent pain. *Pain* 2001; 1, 90(1-2): 1-6.
 - 72) Ehrhart J et al. Stimulation of cannabinoid receptor 2 (CB2) suppresses microglial activation. *J Neuroinflammation* 2005; 12, 2: 29.
 - 73) Romero-Sandoval A, Eisenach JC. Spinal cannabinoid receptor type 2 activation reduces hypersensitivity and spinal cord glial activation after paw incision. *Anesthesiology* 2007; 106(4): 787-794.
 - 74) Puffenbarger RA et al. Cannabinoids inhibit LPS-inducible cytokine mRNA expression in rat microglial cells. *Glia* 2000; 1, 29(1): 58-69.
 - 75) Sheng WS et al. Synthetic cannabinoid WIN55,212-2 inhibits generation of inflammatory mediators by IL-1beta-stimulated human astrocytes. *Glia* 2005; 15, 49(2): 211-219.
 - 76) Ibrahim MM et al. Activation of CB2 cannabinoid receptors by AM1241 inhibits experimental neuropathic pain: pain inhibition by receptors not present in the CNS. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 2,100(18): 10529-10533.
 - 77) Romero-Sandoval et al. Spinal microglial and perivascular cell cannabinoid receptor type 2 activation reduces behavioral hypersensitivity without tolerance after peripheral nerve injury. *Anesthesiology* 2008; 108(4): 722-734.
 - 78) Racz I et al. Crucial role of CB(2) cannabinoid receptor in the regulation of central immune responses during neuropathic pain. *J Neurosci* 2008; 12, 28(46): 12125-12135.
 - 79) Anand P et al. Targeting CB2 receptors and the endocannabinoid system for the treatment of pain. *Brain Res Rev* 2009; 60(1): 255-266.
 - 80) Williams J et al. Decreased basal endogenous opioid levels in diabetic rodents: effects on morphine and delta-9-tetrahydrocannabinoid-induced antinociception. *Eur J Pharmacol* 2008; 14, 584(1): 78-86.
 - 81) Lee MC et al. Amygdala activity contributes to the dissociative effect of cannabis on pain perception. *Pain* 2013; 154(1): 124-134.
 - 82) Fine PG, Rosenfeld MJ. The endocannabinoid system, canna-binoids, and pain. *Rambam Maimonides Med J* 2013; 29, 4 (4).
 - 83) Jhaveri MD et al. Endocannabinoid metabolism and uptake: novel targets for neuropathic and inflammatory pain. *Br J Pharmacol* 2007; 152(5):624-632.
 - 84) Hosking RD, Zajicek JP. Therapeutic potential of cannabis in pain medicine. *Br J Anaesth* 2008; 101(1): 59-68.
 - 85) Maione S et al. Endocannabinoids: A unique opportunity to develop multitarget analgesics. *Pain* 2013; 15, pii: S0304-3959(13)00118-8. doi: 10.1016/j.pain.2013.03.023. [Epub ahead of print]
 - 86) Wright S. Cannabinoid-based medicines for neurological disorders--clinical evidence. *Mol Neurobiol* 2007; 36(1): 129-136.
 - 87) Williamson EM, Synergy-myth or reality? In Enst E, Herbal Medicine: A Concise Overview for Professionals. Butterworth Heinemann, Oxford 2001: 4-58.
 - 88) Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol* 2011;163(7): 1344-1364.
 - 89) Williamson EM. Synergy and other interactions in phytomedicines. *Phytomedicine* 2001; 8(5): 401-409.
 - 90) Russo EB, McPartland JM. Cannabis is more than simply delta(9)-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology Berl* 2003; 165(4): 431-432.
 - 91) Trevasik NL et al. Intestinal lymphatic transport enhances the post-prandial oral bioavailability of a novel cannabinoid receptor agonist via avoidance of first-pass metabolism. *Pharm Res* 2009; 26(6): 1486-1495.
 - 92) Davis WM et al. Neurobehavioral actions of cannabichromene and interactions with delta 9-tetrahydrocannabinol. *Gen Pharmacol*. 1983;14(2):247-252.
 - 93) Evans FJ. Cannabinoids: the separation of central from peripheral effects on a structural basis. *Planta Med* 1991; 57(7): S60-67.
 - 94) Rao VS et al. Effect of myrcene on nociception in mice. *J Pharm Pharmacol* 1990; 42(12): 877-878.
 - 95) Gertsch J et al. Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 1, 105(26): 9099-9104.
 - 96) Klauke AL et al. The cannabinoid CB2 receptor-selective phytocannabinoid beta-caryophyllene exerts analgesic effects in mouse models of inflammatory and neuropathic pain. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 22.
 - 97) Centonze D et al. The endocannabinoid system is dysregulated in multiple sclerosis and in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain*. 2007; 130(Pt 10): 2543-2553.
 - 98) Zhao P et al. Cannabinoid receptor activation reduces TNF alpha-induced surface localization of AMPAR-type glutamate receptors and excitotoxicity. *Neuropharmacology* 2010; 58(2): 551-558.
 - 99) Palazuelos J et al. The CB(2) cannabinoid receptor controls myeloid progenitor trafficking: involvement in the pathogenesis of an animal model of multiple sclerosis. *J Biol Chem* 2008; 9; 283(19).
 - 100) Baker D et al. Cannabinoid control of neuroinflammation related to multiple sclerosis. *Br J Pharmacol*. 2007 Nov;152(5):649-654.
 - 101) Rossi S et al. The endocannabinoid system in the inflammatory and neurodegenerative processes of multiple sclerosis and of amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol* 2010; 224(1): 92-102.
 - 102) Russo EB. Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4(1): 245-259.
 - 103) Noyes R Jr et al. Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol* 1975; 15(2-3):139-143.
 - 104) Johnson JR et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39(2): 167-179.
 - 105) (105) Portenoy RK et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain* 2012; 13(5): 438-449.
 - 106) Holdcroft A et al. Pain relief with oral cannabinoids in familial Mediterranean fever. *Anaesthesia* 1997; 52(5): 483-486.
 - 107) Blake DR et al. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(1): 50-52.
 - 108) Holdcroft A et al. A multicenter dose-escalation study of the analgesic and adverse effects of an oral cannabis extract (Cannador) for postoperative pain management. *Anesthesiology* 2006; 104(5): 1040-1046.
 - 109) Skrabek RQ. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain* 2008; 9(2): 164-173.
 - 110) Ware MA et al. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2010; 1, 110(2): 604-610.
 - 111) Fiz J et al. Cannabis use in patients with fibromyalgia: effect on symptoms relief and health-related quality of life. *PLoS One* 2011; 21; 6(4): e18440.
 - 112) Robbins MS et al. Cluster attacks responsive to recreational cannabis and dronabinol. *Headache* 2009; 49(6): 914-916.
 - 113) Bestard JA, Toth CC. An open-label comparison of nabilone and gabapentin as adjuvant therapy or monotherapy in the management of neuropathic pain in patients with peripheral neuropathy. *Pain Pract* 2011; 11(4): 353-368.

- 114) Campbell FA et al. Are Cannabinoids an Effective and Safe Treatment Option in the Management of Pain? A Qualitative Systematic Review. *BMJ* 2001; 323: 13-18.
- 115) Bianchi M. Usi innovativi di farmaci antichi. L'attuale rivalutazione della cannabis e dei cannabinoidi, Convegno Università La Sapienza, Roma, 6 Ottobre 2001.
- 116) Maurer M et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in a single case double-blind trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1990; 240(1): 1-4.
- 117) Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clinical Rehabilitation* 2003; 17: 18-26.
- 118) Zajicek J et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 8, 362(9395):1517-1526.
- 119) Karst M et al. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 1, 290 (13): 1757-1762.
- 120) Notcutt W et al. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 'N of 1' studies. *Anaesthesia* 2004; 59(5): 440-452.
- 121) Svendsen KB et al. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ* 2004; 31, 329 (7460): 253.
- 122) Berman JS et al. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Pain*. 2004; 112(3): 299-306.
- 123) Rog DJ et al. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 27, 65(6): 812-819.
- 124) Abrams DI et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2007; 13; 68(7): 515-521.
- 125) Nurmikko TJ et al. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2007; 15,133(1-3): 210-220.
- 126) Narang S et al. Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy. *J Pain* 2008; 9(3): 254-264.
- 127) Wilsey B et al. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *J Pain* 2008; 9(6): 506-521.
- 128) Ellis RJ et al. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34(3): 672-680.
- 129) Iskedjian M et al. Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(1): 17-24.
- 130) Martín-Sánchez E et al. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Med* 2009; 10(8):1353-1368.
- 131) Lynch ME et al. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72(5): 735-744.
- 132) Jawahar R et al. A systematic review of pharmacological pain management in multiple sclerosis. Under review in *Neurology*. https://digarchive.library.vcu.edu/bitstream/handle/10156/4366/RJawahar_DissertationETD.pdf?sequence=3 accesso il 31-11-13
- 133) Jawahar R et al. A systematic review of pharmacological pain management in multiple sclerosis. *Drugs*. 2013 Oct; 73(15): 1711-1722.
- 134) Brainin M et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004. *Eur J Neurol*. 2004 Sep; 11(9): 577-581.
- 135) Attal N et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2006; 13(11): 1153-1169.
- 136) Attal N et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010; 17(9): 1113-e88
- 137) Rog DJ et al. Oromucosal delta9-tetrahydrocannabinol/cannabinoid for neuropathic pain associated with multiple sclerosis: an uncontrolled, open-label, 2-year extension trial. *Clin Ther* 2007; 29(9): 2068-2079.
- 138) Ellis RJ et al. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34(3): 672-680.
- 139) Ware MA et al. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2010; 5,182(14): E694-701.
- 140) Corey-Bloom J et al. Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *CMAJ* 2012; 10;184(10):1143-1150.
- 141) Langford RM et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2013; 260(4): 984-997.
- 142) Wilsey B et al. Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *J Pain* 2013; 14(2): 136-148.
- 143) Lynch ME et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Pilot Trial With Extension Using an Oral Mucosal Cannabinoid Extract for Treatment of Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain 2013; 4. pii: S0885-3924(13)00238-8. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.02.018. [Epub ahead of print]
- 144) Phillips TJ et al. Pharmacological treatment of painful HIV-associated sensory neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One* 2010; 28; 5(12): e14433.
- 145) Manzanares J et al. Role of the cannabinoid system in pain control and therapeutic implications for the management of acute and chronic pain episodes. *Curr Neuropharmacol* 2006; 4(3): 239-257.
- 146) Leussink VI et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: the role of cannabinoids in treating spasticity. *Ther Adv Neurol Disord* 2012; 5(5): 255-266.
- 147) Smith PF. New approaches in the management of spasticity in multiple sclerosis patients: role of cannabinoids. *Ther Clin Risk Manag* 2010; 3(6): 59-63.
- 148) Lakhan SE et al. Whole plant cannabis extracts in the treatment of spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *BMC Neurol* 2009; 4, 9:59.
- 149) Fleuren JF et al. Stop using the Ashworth Scale for the assessment of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(1): 46-52.
- 150) Sunnerhagen KS. Stop using the Ashworth scale for the assessment of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(1):2.
- 151) Zajicek JP et al. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(12): 1664-1669.
- 152) Baker D et al. Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. *FASEB J*. 2001; 15(2): 300-302.
- 153) Pryce G, Baker D. Control of spasticity in a multiple sclerosis model is mediated by CB1, not CB2, cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol* 2007;150(4): 519-525.
- 154) Baker D, Pryce G. The endocannabinoid system and multiple sclerosis. *Curr Pharm Des* 2008; 14(23): 2326-2336
- 155) Wade DT et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16(6): 707-714.
- 156) Novotna A et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011; 18(9): 1122-1131.
- 157) Notcutt W et al. A placebo-controlled, parallel-group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex® (nabiximols). *Mult Scler* 2012; 18(2): 219-228.
- 158) Kogel RW et al. Treatment of Spasticity in Spinal Cord Injury with Dronabinol, a Tetrahydrocannabinol Derivative. *Am J Ther* 1995; 2(10): 799-805.
- 159) Brenneisen R et al. The effect of orally and rectally administered delta 9-tetrahydrocannabinol on spasticity: a pilot study with 2 patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34(10): 446-452.
- 160) Hagenbach U et al. The treatment of spasticity with Delta9-tetrahydrocannabinol in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2007; 45(8): 551-562.
- 161) Pooyania S et al. A randomized, double-blinded, crossover pilot study assessing the effect of nabilone on spasticity in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2010; 91(5): 703-707.
- 162) Russo EB et al. Cannabis, pain, and sleep: lessons from therapeutic clinical trials of Sativex, a cannabis-based medicine. *Chem Biodivers* 2007; 4(8): 1729-1743.
- 163) Ilaria RL et al. Nabilone, a cannabinol derivative, in the treatment of anxiety neurosis. *Curr Ther Res* 1981; 29: 943-949.
- 164) Fabre LF, McLendon D. The efficacy and safety of nabilone (a synthetic cannabinoid) in the treatment of anxiety. *J Clin Pharmacol* 1981; 21(8-9 Suppl): 377S-382S.
- 165) Glass RM et al. Single-dose study of nabilone in anxious volunteers. *J Clin Pharmacol* 1981; 21(8-9 Suppl): 383S-396S.

- 166) Consroe P et al. The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1997; 38(1): 44-48.
- 167) Page SA, Verhoef MJ. Medicinal marijuana use: experiences of people with multiple sclerosis. *Can Fam Physician* 2006; 52: 64-65.
- 168) Blass K. Treating depression with cannabinoids. *Cannabinoids* 2008; 3(2): 8-10.
- 169) Regelson W et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol as an effective antidepressant and appetite-stimulating agent in advanced cancer patients. In: Braude MC, Szara S (Eds). *Pharmacology of marijuana*. Vol. 2. Raven Press, New York 1976: 763-776.
- 170) Pacher P et al. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2006; 58(3): 389-462.
- 171) Campos AC et al. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2012; 5, 367(1607): 3364-3378.
- 172) Kirkham TC. Cannabinoids and appetite: food craving and food pleasure. *Int Rev Psychiatry* 2009; 21(2):163-171.
- 173) Williams CM, Kirkham TC. Reversal of delta 9-THC hyperphagia by SR141716 and naloxone but not dexfenfluramine. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 71(1-2): 333-340.
- 174) Substance Abuse and Mental Health Service Administration SAMHSA Results from the 2007 National Survey on Drug Use and Health: National Findings. NSDUH Series H-32, DHHS Publication No. SMA 07-4293. Rockville, MD. Office of Applied Studies.
- 175) Dhalla IA et al. Prescribing of opioid analgesics and related mortality before and after the introduction of long-acting oxycodone. *CMAJ* 2009; 8; 181(12): 891-896.
- 176) Compton WM, Volkow ND. Major increases in opioid analgesic abuse in the United States: concerns and strategies. *Drug Alcohol Depend* 2006 1; 81(2):103-107.
- 177) Center for Disease Control and Prevention. Vital Signs: Overdoses of Prescription Opioid Pain Relievers --- United States, 1999—2008. 4, 2011 /60(43): 1487-1492.
- 178) Lucas P. Cannabis as an adjunct to or substitute for opiates in the treatment of chronic pain. *J Psychoactive Drugs* 2012; 44(2): 125-133.
- 179) Cichewicz DL, Welch SP. Modulation of oral morphine antinociceptive tolerance and naloxone-precipitated withdrawal signs by oral Delta 9-tetrahydrocannabinol. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003 Jun; 305(3): 812-817.
- 180) I Cichewicz DL, McCarthy EA. Antinociceptive synergy between delta(9)-tetrahydrocannabinol and opioids after oral administration. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 304(3):1010-1015.
- 181) Blume L et al. Cannabinoid receptor interacting protein 1° (CRIP1A) modulates striatal neuropharmacology and signal transduction in cannabinoid, dopamine and opioid receptor systems. Presented at the 21st Annual Symposium on the Cannabinoids, International Cannabinoid Research Society, Research Triangle Park, NC, USA 2011.
- 182) Ramesh D et al. Effects of chronic manipulation of the endocannabinoid system on precipitated opioid withdrawal. Presented at the 21st Annual Symposium on the Cannabinoids, International Cannabinoid Research Society, Research Triangle Park, NC, USA 2011.
- 183) Reiman A. Cannabis as a substitute for alcohol and other drugs. *Ham Reduct J* 2009; 3: 6:35.
- 184) Abrams Di et al. Cannabinoid administration attenuates the progression of simian immunodeficiency virus. *Ann Intern Med* 2003; 19; 139(4): 258-266.
- 185) Molina PE et al. Cannabinoid administration attenuates the progression of simian immunod virus. *AIDS Res Hum Retr* 2011; 27(6): 585-592.
- 186) Fried PA, Smith AM. A literature review of the consequences of prenatal marijuana exposure. An emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. *Neurotoxicol Teratol* 2001; 23(1): 1-11.
- 187) Smith AM. Effects of prenatal marijuana on visuospatial working memory: an fMRI study in young adults. *Neuro Ter* 2006;28(2):286-295.
- 188) Cohen PJ. Medical marijuana: the conflict between scientific evidence and political ideology. Part one of two. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2009; 23(1): 4-25.
- 189) Annas GJ. Reefer madness--the federal response to California's medical-marijuana law. *N Engl J Med* 1997; 7, 337(6): 435-439.
- 190) Joy JE et al. Marijuana and medicine: assessing the science base. Washington, DC: National Academy of Science, Institute of Medicine, 1999.
- 191) Wang T et al. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ* 2008; 17, 178(13): 1669-1678.
- 192) Ware MA et al. Cannabis use for chronic non-cancer pain: results of a prospective survey. *Pain* 2003; 102(1-2): 211-216.
- 193) Papathanasopoulos P et al. Multiple sclerosis, cannabinoids, and cognition. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008 Winter; 20(1):36-51.
- 194) Aragona M et al. Psychopathological and cognitive effects of therapeutic cannabinoids in multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, crossover study. *Clin Neuropharmacol*. 2009; 32(1): 41-47.
- 195) Robson P. Abuse potential and psychoactive effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol oromucosal spray (Sativex), a new cannabinoid medicine. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10(5): 675-685.
- 196) Wade DT et al. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006; 12(5): 639-645.
- 197) Anthony JC et al. (1994). Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: Basic findings from the National Comorbidity Survey. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 1994; 2: 244-268.
- 198) Meier MH et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 2; 109(40): E2657-64.
- 199) Gonzalez R et al. Long-term effects of adolescent-onset and persistent use of cannabis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 2,109(40): 15970
- 200) Lyketsos CG et al. Cannabis use and cognitive decline in persons under 65 years of age. *Am J Epidemiol* 1999 1; 149(9): 794-800.
- 201) Røgeberg O. Correlations between cannabis use and IQ change in the Dunedin cohort are consistent with confounding from socioeconomic status. *PNAS*, 2013 110 (11) 4251-4254.
- 202) Moreno-Granados JM et al. Neuropsychological assessment of memory in child and adolescent first episode psychosis: Cannabis and «the paradox effect» *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2013; 2: pii: S1888-9891(13)00060-8. doi: 10.1016/j.rpsm.2013.04.001. [Epub ahead of print]
- 203) Hamilton I et al. Effect of reclassification of cannabis on hospital admissions for cannabis psychosis: A time series analysis. *Int J Drug Policy* 2013; 15. pii: S0955-3959(13)00090-X. doi: 10.1016/j.drugpo.2013.05.016. [Epub ahead of print]
- 204) Martín-Moreno AM et al. Prolonged oral cannabinoid administration prevents neuroinflammation, lowers beta-amyloid levels and improves cognitive performance in Tg APP 2576 mice. *J Neuroinflammation* 2012; 16; 9: 8.
- 205) Mulder J et al. Molecular reorganization of endocannabinoid signalling in Alzheimer's disease. *Brain* 2011; 134(Pt 4):1041-1060.
- 206) Martín-Moreno AM et al. Cannabidiol and other cannabinoids reduce microglial activation in vitro and in vivo: relevance to Alzheimer's disease. *Mol Pharmacol* 2011; 79(6): 964-973.
- 207) Campbell VA, Gowran A. Alzheimer's disease; taking the edge off with cannabinoids? *Br J Pharmacol* 2007; 152(5): 655-662.
- 208) Skaper SD, Di Marzo V. Endocannabinoids in nervous system health and disease: the big picture in a nutshell. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2012; 5, 367(1607): 3193-3200.
- 209) Bilkei-Gorzo A. The endocannabinoid system in normal and pathological brain ageing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2012; 5, 367(1607): 3326-3341.
- 210) Campos AC et al. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2012; 5, 367(1607): 3364-3378.
- 211) Smith AM et al. Effects of prenatal marijuana on response inhibition: an fMRI study of young adults. *Neurotoxicol Teratol* 2004; 26(4): 533-542.
- 212) Fried PA et al. A literature review of the consequences of prenatal marijuana exposure. An emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. *Neurotoxicol Teratol* 2001; 23(1): 1-11.
- 213) Aggarwal SK. Cannabinergic pain medicine: a concise clinical primer and survey of randomized-controlled trial results. *Clin J Pain* 2013; 29(2): 162-171.
- 214) The Advisory Council's report - Further consideration of the classification of cannabis under the Misuse of Drugs Act 1971 Home Office, London, Dec 2005. Accesso 1-12-2013.
- 215) Andréasson S et al. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987; 26; 2(8574):1483-1486.
- 216) Manrique-García E et al. Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychoses: 35 years of follow-up of a population-based cohort. *Psychol Med* 2012; 42(6): 1321.
- 217) McGrath J et al. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med* 2004; 28, 2.

- 218) Degenhardt L et al. Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug Alcl Dep* 2003; 71(1):37-48.
- 219) Hickman Met al. Cannabis and schizophrenia: model projections of the impact of the rise in cannabis use on historical and future trends in schizophrenia in England and Wales. *Addiction* 2007; 102(4): 597-606.
- 220) Frisher M et al. Assessing the impact of cannabis use on trends in diagnosed schizophrenia in the United Kingdom from 1996 to 2005. *Schizophr Res* 2009; 113(2-3):123-128.
- 221) Kuepper R et al. Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *BMJ* 2011; 1, 342: d738.
- 222) Moore TH et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007; 28, 370(9584): 319-328.
- 223) Castle DJ. Cannabis and psychosis: what causes what? *F1000 Med Rep*. 2013; 5: 1.
- 224) Macleod J. Cannabis use and symptom experience amongst people with mental illness: a commentary on Degenhardt et al. *Psychol Med* 2007; 37(7): 913-916.
- 225) Baker D et al. The therapeutic potential of cannabis. *Lancet Neurol* 2003; 2(5): 291-298.
- 226) Minozzi S, et al. An overview of systematic reviews on cannabis and psychosis: discussing apparently conflicting results. *Drug Alcohol Rev* 2010; 29(3): 304-317.
- 227) Gage SH et al. Stronger evidence is needed before accepting that cannabis plays an important role in the aetiology of schizophrenia in the population. *F1000 Med Rep* 2013; 5: 2.
- 228) Hickman M et al. If cannabis caused schizophrenia--how many cannabis users may need to be prevented in order to prevent one case of schizophrenia? England and Wales calculations. *Addiction* 2009; 104(11): 1856-1861.
- 229) Henquet C et al. An experimental study of catechol-o-methyltransferase Val158Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31(12): 2748-2757.
- 230) Decoster J et al. Age at onset of psychotic disorder: cannabis, BDNF Val66Met, and sex-specific models of gene-environment interaction. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2011; 156B(3): 363-369.
- 231) Robson PJ et al. Cannabinoids and Schizophrenia: Therapeutic Prospects. *Curr Pharm Des*. 2013 Jun 14. [Epub ahead of print]
- 232) Deiana S. Medical use of cannabis. Cannabidiol: a new light for schizophrenia? *Drug Test Anal* 2013; 5(1): 46-51.
- 233) Aggarwal SK. Cannabinergic pain medicine: a concise clinical primer and survey of randomized-controlled trial results. *Clin J Pain* 2013; 29(2): 162-171.
- 234) Chan HS et al. Nabilone versus prochlorperazine for control of cancer chemotherapy-induced emesis in children: a double-blind, crossover trial. *Pediatrics* 1987; 79(6): 946-952.
- 235) Abrahamov A et al. An efficient new cannabinoid antiemetic in pediatric oncology. *Life Sci* 1995; 56(23-24): 2097-2102.
- 236) Hasan A et al. Oral delta 9-tetrahydrocannabinol improved refractory Gilles de la Tourette syndrome in an adolescent by increasing intracortical inhibition: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30(2): 190-192.
- 237) Porter BE, Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; 29(3): 574-577.
- 238) Foroughi M et al. Spontaneous regression of septum pellucidum/forniceal pilocytic astrocytomas--possible role of Cannabis inhalation. *Childs Nerv Syst* 2011; 27(4): 671-679.
- 239) Grotenhermen F et al. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(29-30): 495-501.
- 240) Leung L. Cannabis and its derivatives: review of medical use. *J Am Board Fam Med* 2011; 24(4): 452-462.
- 241) Iversen L. Cannabis and the brain. *Brain* 2003; 126(Pt 6): 1252-1270.
- 242) Melamede R. Cannabis and tobacco smoke are not equally carcinogenic. *Harm Reduct J* 2005; 18; 2: 21.
- 243) Tan WC et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ* 2009; 14, 180(8): 814-820
- 244) Pletcher MJ et al. Association between marijuana exposure and pulmonary function over 20 years. *JAMA* 2012;307(2):173-81.
- 245) Hashibe M et al. Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(10): 1829-1834.
- 246) Liang C et al. A population-based case-control study of marijuana use and head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009; 2(8): 759-768.
- 247) Abrams DI et al. Vaporization as a smokeless cannabis delivery system: a pilot study. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82(5): 572-578.
- 248) Lacson JC et al. Population-based case-control study of recreational drug use and testis cancer risk confirms an association between marijuana use and nonseminoma risk. *Cancer* 2012; 1; 118(21): 5374-5383.
- 249) Cridge BJ, Rosengren RJ. Critical appraisal of the potential use of cannabinoids in cancer management. *Cancer Manag Res* 2013; 30, 5: 301-313.
- 250) Ligresti A et al. Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 318(3): 1375-1387.
- 251) Alexander A et al. Cannabinoids in the treatment of cancer. *Cancer Lett* 2009; 18; 285(1): 6-12.
- 252) Lacson JC et al. Population-based case-control study of recreational drug use and testis cancer risk confirms an association between marijuana use and nonseminoma risk. *Cancer*. 2012 Nov 1; 118(21): 5374-5383.
- 253) Guindon J, Hohmann AG. The endocannabinoid system and cancer: therapeutic implication. *Br J Pharmacol* 2011; 163(7): 1447-1463.
- 254) Russo E et al. Chronic cannabis use in the compassionate investigational new drug program: An examination of benefits and adverse effects of legal clinical cannabis. *J Cannabis Ther* 2001; 2: 3-57.
- 255) Cichewicz DL. Synergistic interactions between cannabinoid and opioid analgesics. *Life Sci* 2004; 30, 74(11): 1317-1324.
- 256) Aggarwal SK et al. Characteristics of patients with chronic pain accessing treatment with medical cannabis in Washington State. *J Opioid Manag*. 2009; 5(5): 257-286.
- 257) Label for Marinol. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/05n0479/05N-0479-emc0004-04.pdf>, accesso 4-12-13.
- 258) Clark AJ et al. Guidelines for the use of cannabinoid compounds in chronic pain. *Pain Res Manag* 2005;10 Suppl A:44A-6A.
- 259) http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2013-02-08&atto.codiceRedazionale=13A00942&elenco30giorni=false.
- 260) <http://www.cannabisbureau.nl/en/MedicinalCannabis/Doctorsandpharmacists/Groundsforuse/> accesso 13-12-2013.
- 261) http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=3842&area=sostanzeStupefacenti&menu=sostanze accesso 13-12-2013.
- 262) Reinarman C et al. Who are medical marijuana patients? Population characteristics from nine California assessment clinics. *J Psychoactive Drugs* 2011; 43(2): 128-135.
- 263) Buccellato E et al. Acute and chronic cannabinoid extracts administration affects motor function in a CREAE model of multiple sclerosis. *J Ethnopharmacol* 2011; 133(3):1033-1038.
- 264) Appendino G et al. Antibacterial cannabinoids from Cannabis sativa: a structure-activity study. *J Nat Prod* 2008; 71(8): 1427-1430.
- 265) Appendino G et al. Antibacterial cannabinoids from Cannabis sativa: a structure-activity study. *J Nat Prod* 2008; 71(8): 1427-1430.
- 266) Bostwick JM et al. Clinical decisions. Medicinal use of marijuana. *N Engl J Med* 2013; 28, 368(9): 866-868.