



Indicazioni cliniche della Cannabis nella Terapia del Dolore.

Dr. Carlo Grizzetti.

SSD Cure Palliative e Centro HUB in Terapia del Dolore

ASST Settelaghi

Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi Varese

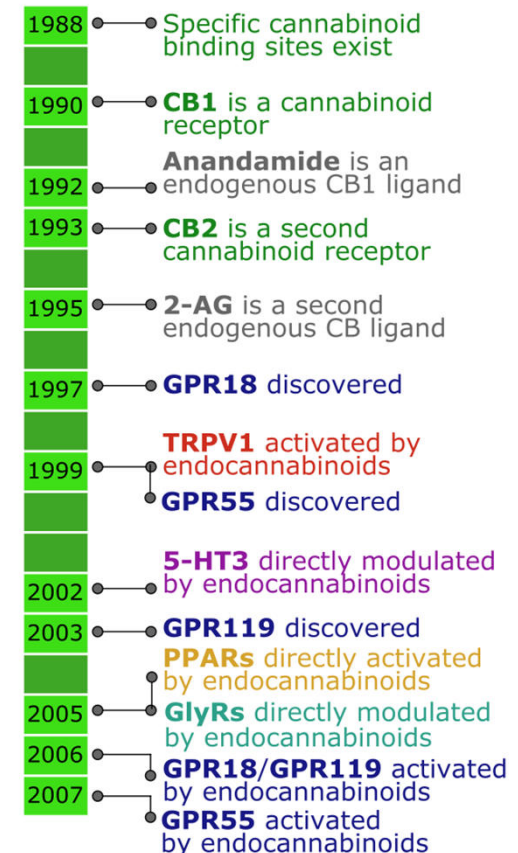
Il Sistema endocannabinoide

- Nell'antichità degli anni 80 l'idea era che il THC avesse un effetto diretto sulle membrane neuronali. Solo più recentemente venne definita l'esistenza di uno specifico recettore.
- Non si ha un recettore senza un ligando endogeno.
- L'anandamide (AEA) è stato il primo endocannabinoide scoperto in grado di attivare il recettore CB1. A differenza di molti altri neurotrasmettitori che agiscono per rilascio sinaptico l'anandamide è una molecola lipidica prodotta da uno stimolo attraverso una serie di enzimi
- Questa ricerca pionieristica è stata rapidamente seguita dalle scoperte di un secondo recettore cannabinoide, per lo più espresso in cellule immunitarie, e un secondo endocannabinoide, 2-arachidonilglicerolo (2-AG).
- Gli endocannabinoide sono in grado di modulare sia la conduzione che i fenomeni di sensitizzazione oltre alla infiammazione attraverso recettori CB1, che vengono impegnati anche da cannabinoidi esogeni quali il Delta9 THC

Endocannabinoid Receptors

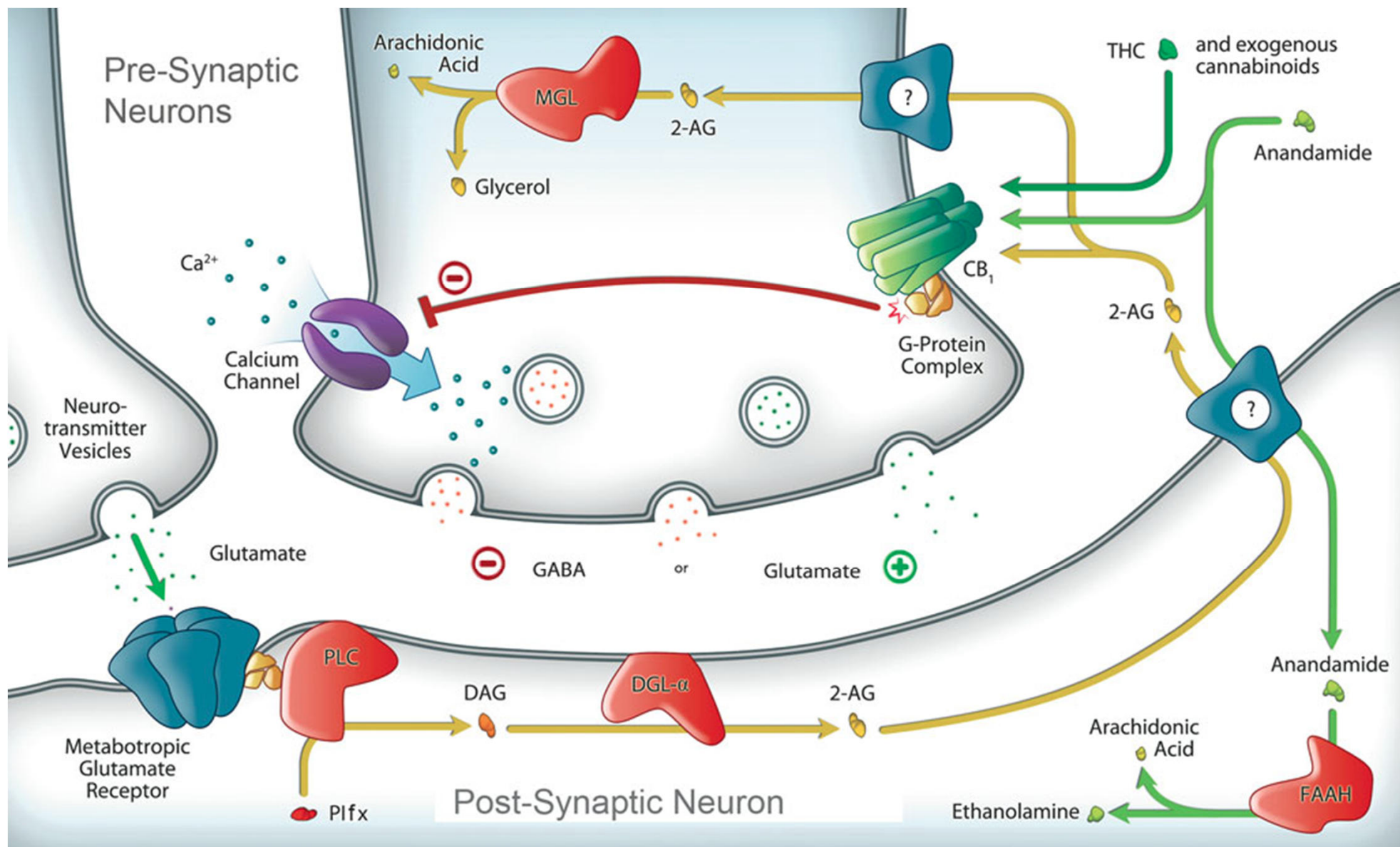


Timeline of Key Discoveries



Quali sono gli endocannabinoidi?

- Gli endocannabinoidi sono sostanze chimiche naturali identificati nell'animale: Anandamide (ANA) e 2 -arachidonilglicerolo (2-AG).
- Le funzioni sono: rilassarsi, mangiare, dormire, dimenticare e proteggere
- La ricerca sui recettori degli endocannabinoidi è intensa. Ora sappiamo che molti effetti degli endocannabinoidi non sono mediati dal recettore CB1 o CB2. Questi includono effetti sulla pressione arteriosa, sull'infiammazione, sul dolore e sulla crescita delle cellule tumorali. Infatti, gli endocannabinoidi possono legarsi direttamente ad almeno otto diversi recettori oltre CB1 e CB2.



CB1

- Il recettore CB1 è il più studiato recettore del sistema endocannabinoide. Sono recettori accoppiati a proteine G (GPCR). Questi recettori si trovano all'interno della membrana cellulare e al momento dell'attivazione, iniziano una cascata di segnali all'interno della cellula che porta a effetti specifici. I due endocannabinoidi più comuni in grado di attivare CB1 sono anandamide e 2-AG.
- I più alti livelli di espressione di CB1 sono nel sistema nervoso centrale (SNC). In realtà, ci sono più recettori CB1 nel cervello di qualsiasi altro tipo di GPCR.
- Nel 1999, fu riportato il primo topo senza recettore CB1 eliminato geneticamente (cioè un "knockout CB1").

Effetti del recettore CB1

- Regulates learning and memory
- Neuronal development & synaptic plasticity
- Regulates reward and addiction
- Reduces pain
- Reduces neuroinflammation and degeneration
- Regulates metabolism & food intake
- Regulates bone mass
- Cardiovascular effects

[Handb Exp Pharmacol](#). 2015;231:129-83. doi: 10.1007/978-3-319-20825-1_5.

Genetic Manipulation of the Endocannabinoid System.

[Zimmer A](#)¹.

CB2

- Il recettore CB2 è prevalentemente espresso nel sistema nervoso centrale. E' presente nel sistema ematopoietico della immunità cellulare e riveste un ruolo importante nell'infiammazione. Tuttavia, ora sappiamo che il CB2 è espresso in una varietà di cellule, incluse quelle nel SNC, nel fegato e nelle ossa. Il CB1 non è più considerato l'unico recettore dei cannabinoidi che influisce sulla memoria e sulla cognizione.
- La sequenza aminoacidica del recettore CB2 è relativamente simile al recettore CB1. Quindi non sorprendentemente, il recettore CB2 è attivato da cannabinoidi simili al recettore CB1, tra cui anandamide e 2-AG.
- Studiando topi con il recettore eliminato geneticamente, molte funzioni del recettore CB2 sono state definite. I topi privi di CB2 avevano avuto condizioni più gravi in una varietà di modelli di malattia.

Assenza recettore CB2

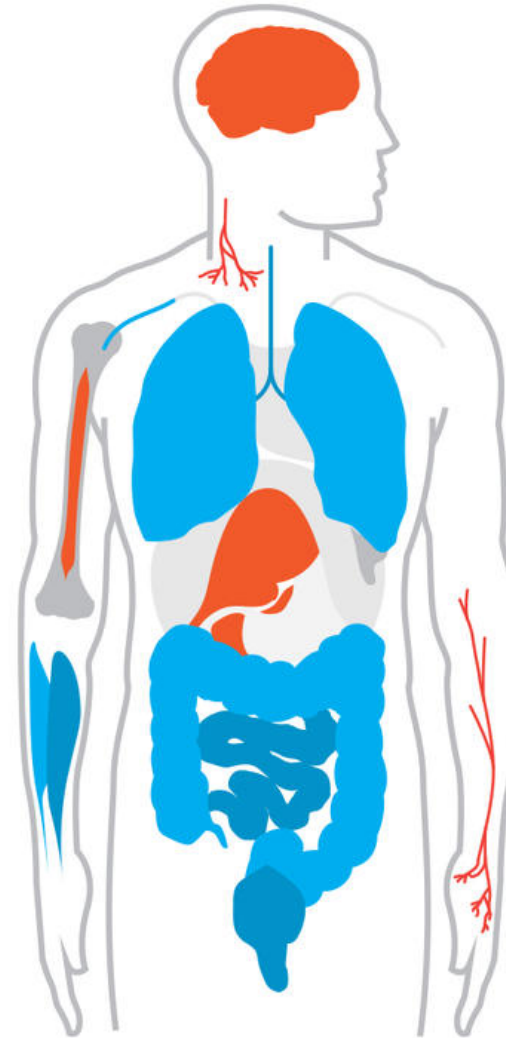
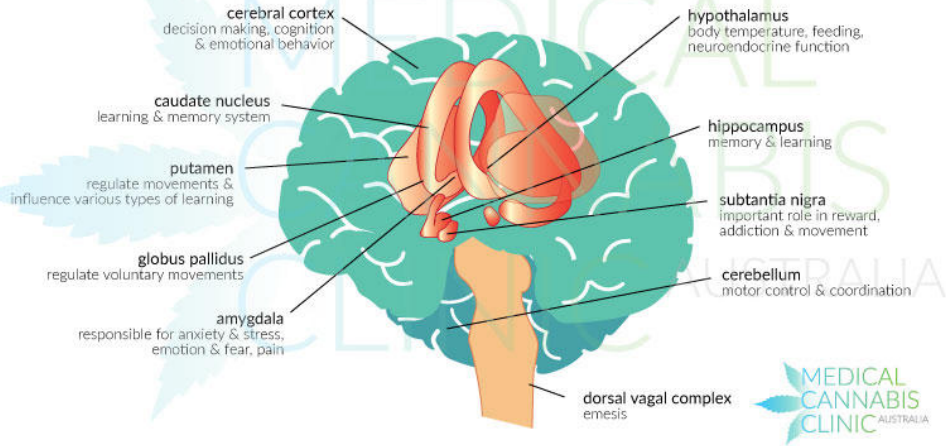
- Allergic and autoimmune inflammatory diseases
- Osteoporosis (loss of bone mass)
- Neurodegenerative diseases
- Ischemic injury from stroke or heart attack
- Chronic pain
- Hepatic (liver) injury and disease
- Alcohol and nicotine addiction
- Weight gain
- Stress responses

[Handb Exp Pharmacol](#). 2015;231:129-83. doi: 10.1007/978-3-319-20825-1_5.

Genetic Manipulation of the Endocannabinoid System.

[Zimmer A](#)¹.

Distribution of CB1 Receptors in the Brain



CB1 Present:

- Central nervous system (brain & spine)
- Lungs
- Vascular system
- Muscles
- Gastrointestinal tract
- Reproductive organs

CB2 Present:

- Spleen
- Bones
- Skin

CB1 + CB2 Present:

- Immune system
- Liver
- Bone Marrow
- Pancreas

Neuromodulazione centrale e periferica

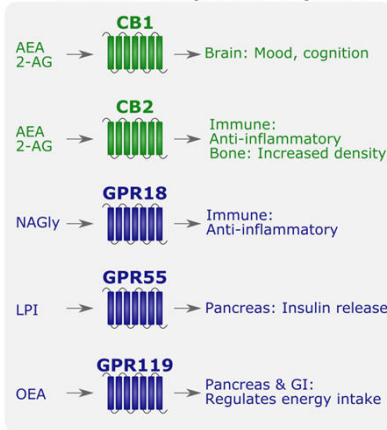
- **CB1**.. La concentrazione principale è nel Sistema nervoso, sia su neuroni nocicettivi che sensitivi della radice dorsale . Nel g.trigeminali, La concentrazione è elevata nel cervello e ridotta nel tronco cerebrale e nel midollo spinale. I recettori sono presenti anche nel sistema nervoso periferico Il recettore però è presente in bassa concentrazione in diversi tessuti non neuronali (fegato, cuore, stomaco, testicolo, adipociti)
- **CB2**. Il recettore è presente su organi immune-related quali tonsille, milza, timo, midollo osseo sulle cellule mediatrici della risposta immune B linfociti, monociti, macrofagi, mast-cellule e cellule della microglia.
- I recettori **CB2** sono anche nel sistema nervoso: Corteccia, ippocampo, globo pallido, fibre di Purkinje cerebellari e nuclei nucleo motore vago, nucleo ambiguo, nucleo trigeminale e neuroni sensitivi spinali. La concentrazione dei CB2 è nel SNC più limitata e molto ridotta rispetto ai CB1.

Endocannabinoid Receptors

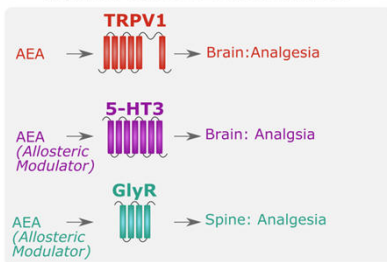
PROF. of POT

Key Ligands, Locations & Effects

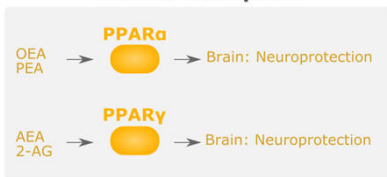
G-Protein Coupled Receptors



Ligand-Gated Ion Channels



Nuclear Receptors



Receptor ligands, locations and effects are not comprehensive, but only highlight key examples. Only endogenous ligands are considered. AEA=anandamide, 5-HT=serotonin, GlyR=glycine receptor

- Il GPR18 può essere attivato dall'anandamide, ma il suo principale ligando endocannabinoide sembra essere la **N-arachidonilglicina (NAGly), che è un metabolita dell'anandamide**. Il recettore GPR18 è espresso molto nel midollo spinale, nell'intestino tenue, nelle cellule immunitarie, nella milza, nel midollo osseo, nel timo, nei polmoni, nel testicolo e nel cervelletto. L'attivazione del GPR18 può abbassare la pressione sanguigna. Ha anche funzioni significative nelle cellule immunitarie. Agisce come un potente chemotattico e, ovvero induce la migrazione delle cellule immunitarie.
- Il GPR55 è attivato dagli endocannabinoidi 2-AG e anandamide, ma il suo **ligando principale sembra essere un altro endocannabinoide chiamato lisofosfatidilinositolo (LPI)**. Questo recettore è espresso ad alti livelli nel sistema nervoso centrale, così come le ghiandole surrenali, il tratto gastrointestinale, il polmone, il fegato, l'utero, la vescica e i reni. L'attivazione del GPR55 provoca ipotensione (abbassa la pressione sanguigna), è antinfiammatoria e in alcuni casi è anti-nocicettiva (blocco del dolore). Il GPR55 regola il bilancio energetico, e potrebbe essere coinvolto nello sviluppo di malattie come l'obesità e il diabete. Si esprime anche nelle cellule ossee con un possibile ruolo nell'osteoporosi. GPR55 è neuroprotettivo come dimostrato nei modelli di sclerosi multipla
- GPR119 L'espressione di GPR119 è limitata a un numero limitato di tessuti. Si trova principalmente nel **pancreas e nel tratto gastrointestinale** - suggerendo che il suo ruolo è la regolazione dell'energia e del metabolismo. GPR119 è attivato principalmente dall'endocannabinoide OEA, con attivazione minima da parte di altri endocannabinoidi come anandamide e 2-AG. L'attivazione riduce l'assunzione di cibo, migliora la gestione della glicemia e diminuisce il peso corporeo. Questi effetti sembrano essere mediati attraverso la regolazione di ormoni come l'insulina e GLP-1.
- Recettori vanilloidi Il potenziale transitorio recettore vanilloide 1 (TRPV1) è un canale ionico espresso sia sui neuroni sensitivi che nel cervello. Nei nervi sensoriali, TRPV1 agisce su un sensore per stimoli potenziali. Si attiva in risposta al calore e alle sostanze proinfiammatorie. **La disregolazione di TRPV1 è anche coinvolta nel dolore cronico.**
- Esistono molti sottotipi di recettori della serotonina (5-HT) nei quali mediano i diversi effetti. Il sottotipo 5-HT3 è unico tra i recettori 5-HT poiché è un canale ionico invece di un GPCR ed è più noto per **nausea e vomito mediati**, in particolare dopo la **chemioterapia**. Diversi farmaci anti-nausea agiscono inibendo questo canale ionico. Ha anche un ruolo nel dolore neuropatico. può legarsi direttamente al recettore 5-HT3 e inibirne l'attivazione.

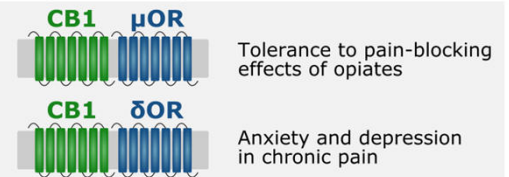
Dimerizzazione dei recettori

- Questo processo si sta dimostrando molto importante per il funzionamento dei cannabinoidi, sia nello sviluppo degli effetti terapeutici sia negli effetti collaterali indesiderati.
- Tolleranza agli effetti antidolorifici degli oppiacei
- Depressione e ansia nel dolore cronico
- Effetti negativi della cannabis sulla memoria
- Morbo di Parkinson e di Huntington
- Metastasi delle cellule tumorali

Cannabinoid Receptor Dimers

Partner Receptors & Conditions

Opioid Receptors



Serotonin Receptors



Dopamine Receptors



Adenosine Receptors



Orexin Receptors



Chemokine Receptors



Endocannabinoidi e autoregolazione

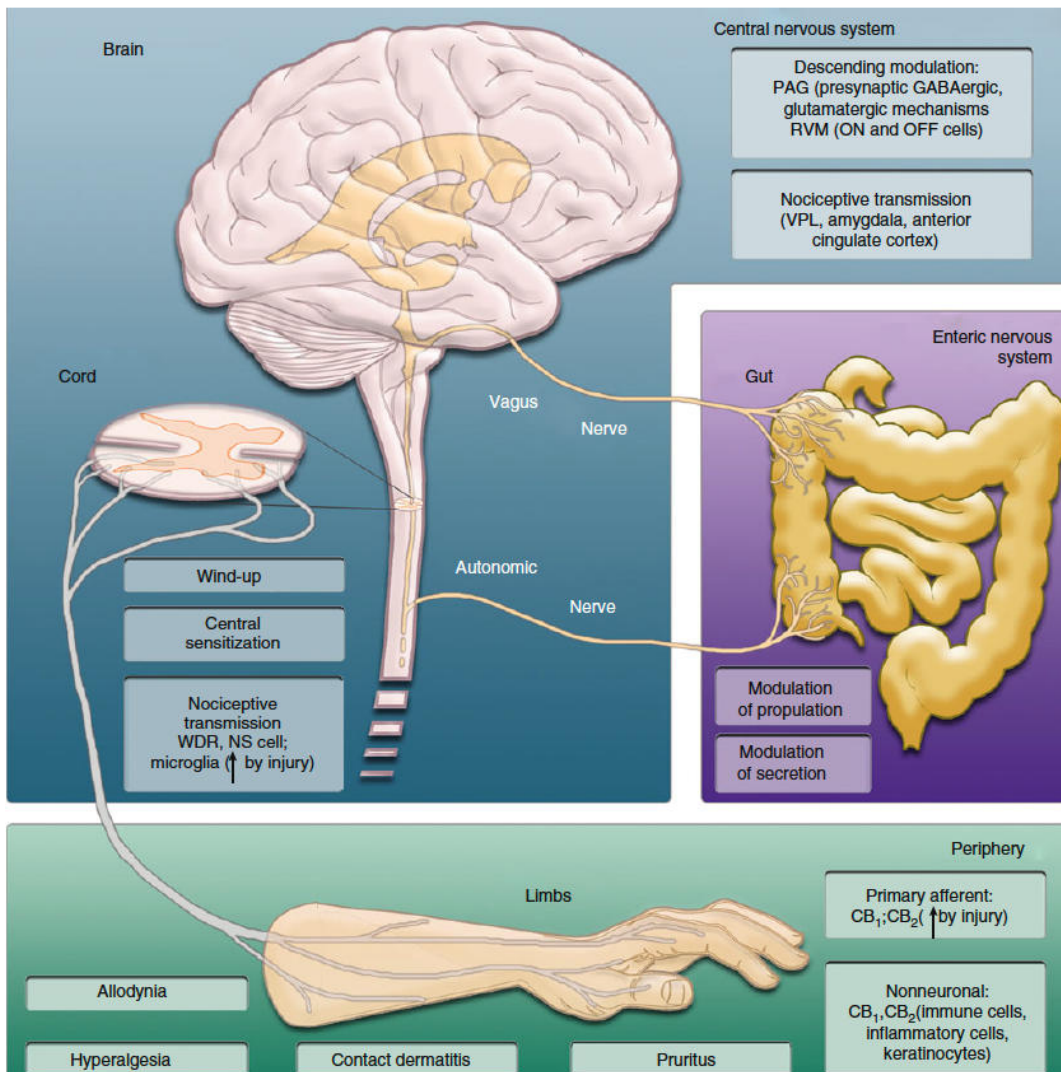
- Alimentazione : HIV-AIDS. Sindrome anoressia-cachessia
- Sonno: Regolazione ritmo sonno-veglia
- Amnesia : PTSD
- Effetto protettivo forme neurodegenerative, Glaucoma
- Controllo del dolore neuropatico cronico
- Controllo dei movimenti nella spasticità e delle clonie nella Tourette Syndrome

Effetti degli endocannabinoidi

- Su sistema cardiovascolare: ipotensione, bradicardia, effetto protettivo nello shock emorragico, vasodilatatore.
- Sistema immunitario: stimola sintesi dell'Interleukina 6, inibitore del fattore alfa-TNF, induzione dell'apoptosi, serotoninergico.
- Antiinfiammatorio ed antiossidante.
- Livelli elevati nel liquor pazienti affetti da schizofrenia
- Livelli elevati nel ratto con spasticità indotta
- Livelli elevati in particolari condizioni cliniche. meningioma, neuroblastoma, linfoma

Effetti degli endocannabinoidi

- Modulazione del dolore (amigdala, talamo)
- Controllo del disturbo psicomotorio
- Controllo degli ormoni pituitari, del ciclo sonno-veglia, della termogenesi e dell'ipotalamo (appetito)
- Controllo del tremore e della spasticità
- Effetto inibitorio su dopamine e GABA nel Nucleo striato
- Inibitorio su globus pallidus.
- Effetti neuroprotettivi ed antinfiammatorio: azione elettiva di modulazione sul dolore neuropatico
- Riduzione dell'edema e della risposta infiammatoria nel trauma cranico



- I cannabinoidi modulano il dolore ed altre patologie (dermatite da contatto, prurito) così come altre funzioni fisiologiche es transitò e secrezioni del tratto GE attraverso l'impegno dei recettori CB1 E CB2 attraverso meccanismi multipli. In periferia i cannabinoidi agiscono attraverso meccanismi neuronali e non neuronali in grado di controllare infiammazione, allodinia ed iperalgesia.
- Nel midollo modulano la nocicezione attraverso il sistema ascendente nel tratto spinotalamico modulando la risposta in ampiezza dei neuroni WDR e dei neuroni nocicettivi specifici.
- Meccanismi simili sono stati osservati a livello rostro, nel talamo e nella corteccia cingolo anteriore.
- Nei sistemi discendenti modulano l'attività presinaptica dei neuroni glutamatergici e GABAergici

T.R. Deer et al. (eds.), Comprehensive Treatment of Chronic Pain by Medical, Interventional, and Integrative Approaches, 181DOI 10.1007/978-1-4614-1560-2_18, © American Academy of Pain Medicine 2013
 Role of Cannabinoids in Pain Management
 Ethan B. Russo and Andrea G. Hohmann

Cannabis

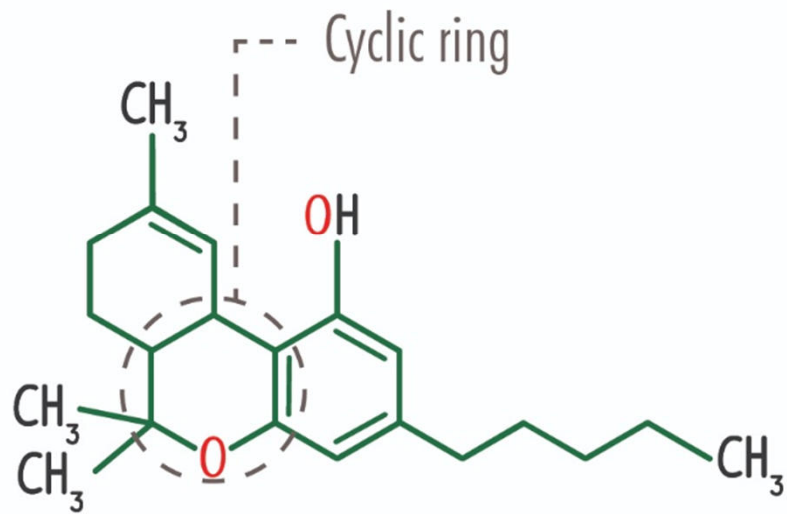
- Nel 1980 Turner descrive 423 componenti. Nel 1995 483.
- Dal 2002 al 2012 vengono identificati 104 Cannabinoidi. I componenti totali salgono a 545.
- Con il termine Cannabinoide vengono definiti sia gli estratti dal caratteristico anello terpenofenolico C21 sia i c.d. Fitocannabinoidi derivati dai prodotti di trasformazione.
- I principi isolati sono definiti in Classi.

Table 1.1 Constituents of *C. sativa* L. by chemical class as of the end of 2012

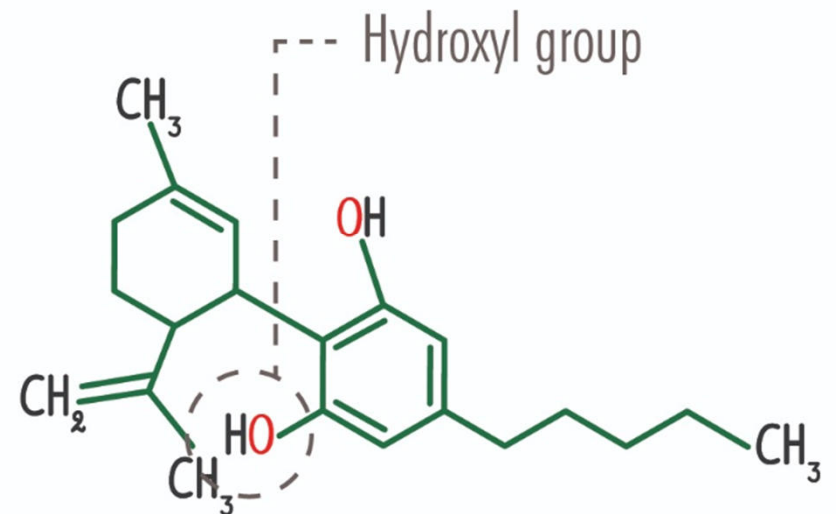
Chemical class	Number of compounds
Δ^9 -THC type	18
Δ^8 -THC type	2
CBG type	17
CBC type	8
CBD type	8
CBND type	2
CBE type	5
CBL type	3
CBN type	10
CBT type	9
Misc type	22
Total cannabinoids	104
Total noncannabinoids	441
Total	545

Cannabinoidi 104

- Delta-9-trans-tetraidrocannabinolo (Δ^9 -THC) Type.
- Delta-8-trans-tetraidrocannabinolo (Δ^8 -THC) Type
- Cannabigerolo (CNG) Type
- Cannabichromene (CBC) type
- Cannabidiolo D) type
- Cannabielsoin (CBE) Type
- Cannabicyclol (CBL) type
- Cannabinolo (CBN) type
- Cannabitriolo (CBT) Type
- Miscellanea-type



Tetrahydrocannabinol (THC)



Cannabidiol (CBD)

THC e CBD

THC e CBD

- THC
 - Attiva i recettori CB1 e CB2.
 - Sopprime attività locomotoria, induce ipotermia e catalessi.
 - Antinocicettivo
 - Interviene nella modulazione dell'AMP ciclico
 - Induce per attivazione di entrambi i recettori il c.d. "Active state"
- CBD
 - Scarsa attività psicoattiva.
 - Attività antiinfiammatoria, ansiolitica, antiemetica, nausea, azione neuroprotettiva ed antiossidante.
 - Antinocicettivo efficace sul dolore neuropatico e sulla spasticità.

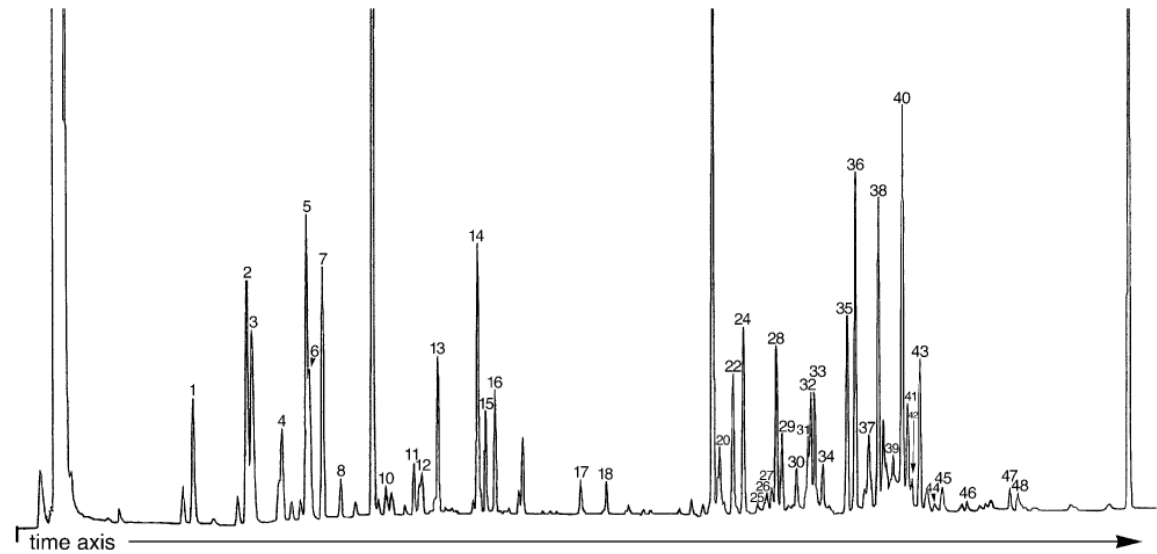
Farmaci a base di Cannabinoidi

- **Sativex:** Delta-9-THC tetraidrocannabinolo e cannabidiolo.
- **Cesament:** Nabilone analogo del Delta-9- tetraidrocannabinolo.
- **Marinol:** Dronabinolo THC sintetico.
- **Acomplia:** Rimonabant.

- **Ma la Cannabis non è il THC**
 - La Pianta contiene molti altri componenti farmacologicamente attivi
 - Le prove cliniche lo dimostrano
 - I pazienti lo dimostrano

Componenti non Cannabinoidi: un problema?

- Terpeni
- Flavonoidi
- Steroidi
- Fenantreni
- Acidi grassi
- Composti nitrogenati
- Xantone (chetone)
- Bifenili



[Phytochemistry](#). 2010 Dec;71(17-18):2058-73. doi: 10.1016/j.phytochem.2010.10.001. Epub 2010 Oct 30.

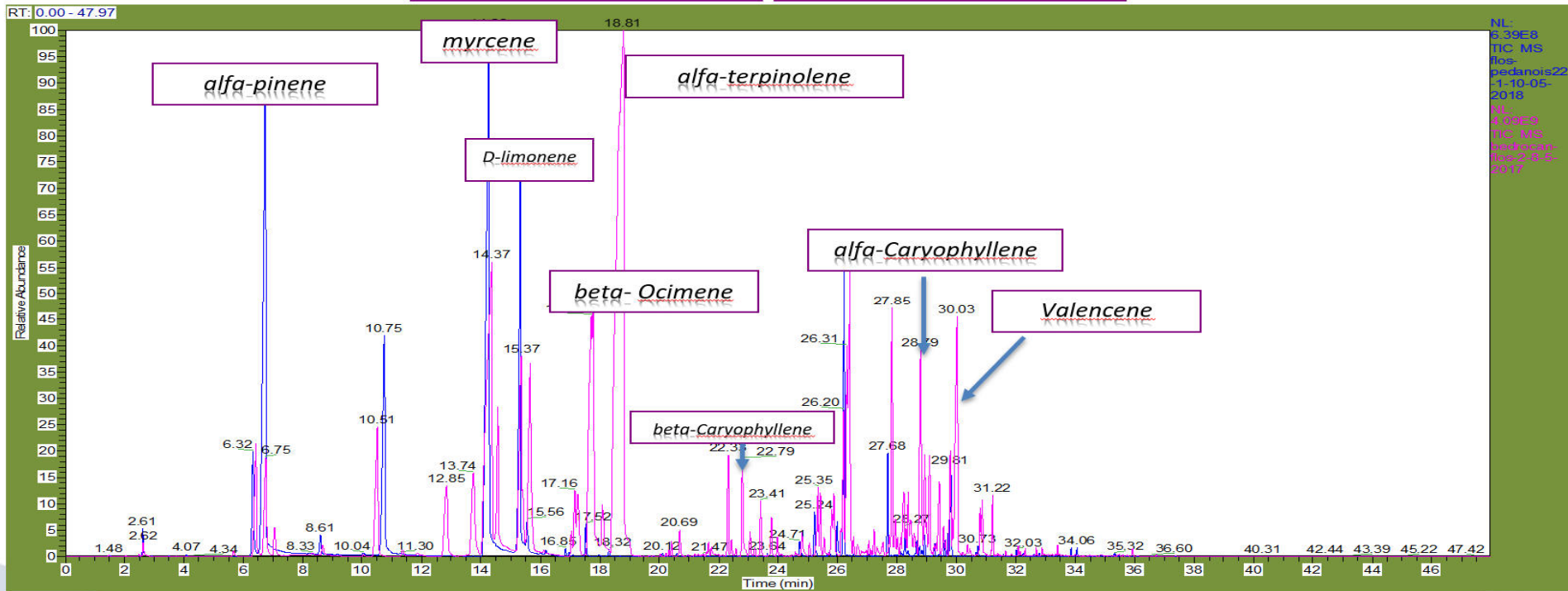
Metabolic fingerprinting of *Cannabis sativa* L., cannabinoids and terpenoids for chemotaxonomic and drug standardization purposes.

[Fischedick JT](#)¹, [Hazekamp A](#), [Erkelens T](#), [Choi YH](#), [Verpoorte R](#).

Profilo terpenico rappresentativo di *Bedrocan* e *Pedanius 22/1*
 (TIC – cromatogramma di analisi in spazio di testa)

Rosa- *Bedrocan*

Blu - *Pedanius*



NL: 8.39E8
 TIC MS
 floe-pedanius22
 -1-10-05-
 2018
 NL: 4.09E9
 TIC MS
 bedrocan-
 floe-2-8-5-
 2017

Differenti concentrazioni e composti assenti/presenti nei due chemotipi



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
 FACOLTÀ DI MEDICINA VETERINARIA

Dr.ssa Sara Panseri, Ph.D

Dipartimento di
 Scienze veterinarie per la Salute
 la Produzione animale
 e la Sicurezza alimentare



Componenti non Cannabinoidi : effetto “entourage”

- β -myrcene è analgesico, anti-infiammatori, anti-convulsivanti, e un rilassante muscolare scheletrico.
- β -cariofillene è analgesico e anti-infiammatorio, spasmolitico viscerale, ed è tecnicamente un cannabinoidomimetico perché si lega ai recettori CB2 (ma non il recettore CB1 quindi non è psicoattiva).
- D-limonene è un antiossidante, antidepressivo e anticonvulsivante, e blocca carcinogenesi indotta da benz [a] antracene, uno dei "catrami" generati dalla combustione.
- D-linalolo è sedativo, ansiolitico, analgesico ed anti-infiammatorio. In vitro e induce l'apoptosi nelle cellule tumorali.
- α -pinene è anti-infiammatorio, aiuta memoria come un inibitore della acetilcolinesterasi. Effetti broncodilatatori.

Terpeni & cannabinoidi

- **I terpeni possono facilitare i cannabinoidi:**

- A diffondere nel polmone e nel fegato
- Il loro metabolismo epatico
- Il loro passaggio attraverso la barriera emato-encefalica
- Il legame con il recettore

Terpenes: *Sedative & Anxiolytic Effects*

PROF of POT

	Locomotor	Hypnotic	Anxiolytic	Anticonvulsant	Motor coordination	GABA _A receptor	GABA levels	NMDA receptor	Glutamate levels	A _{2A} receptor	CB ₂ receptor
Myrcene	X	X	X	X	X	X	X				
Pinene	X	X	X	X	?		X				
Phytol	X	X	X	X	X	X	X	X			
Terpinolene	X	?	?	?	?	?	X				
α-Terpineol	?	?	?	?	?	?	X				
Limonene	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Linalool	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
B-Caryophyllene			X	X	X						X

In Vivo Activities
? = Not tested

Mechanisms

- **Ma sono anche dotati di attività farmacologica propria.**

SUBSCRIBE

SCIENTIFIC
AMERICAN

English ▾ Cart  Sign In | Register

THE SCIENCES MIND HEALTH TECH SUSTAINABILITY EDUCATION VIDEO PODCASTS BLOGS STORE 

CHEMISTRY

Some of the Parts: Is Marijuana's “Entourage Effect” Scientifically Valid?

Industry players swear pot's many chemicals work in concert, but most scientists hear a THC solo

By Angus Chen on April 20, 2017

Tuttavia, non ci sono prove concrete che l'effetto entourage sia reale. Gli studi clinici in doppio cieco, il gold standard per gli studi di ricerca in medicina, non sono mai stati condotti per indagare sugli effetti dei terpeni di marijuana o dei suoi cannabinoidi diversi dal THC. "Con la marijuana, la maggior parte di ciò che hai a che fare sono prove aneddotiche", dice Holmes di Phylos. "Ma la verità è che ci sono dati molto, molto poco attendibili".

Indicazioni.

- Dolore cronico.
- Dolore neuropatico.
- Spasticità (mielolesioni malattie neurodegenerative,)
- SM
- SLA
- Glaucoma
- Morbo di Crohn
- Fibromialgia
- Sindrome Astenia-Cachessia
- Nausea e vomito nella malattia neoplastica
- Malattie autoimmuni
- Malattie neurodegenerative (M di Alzheimer, Parkinson)
- Malattie cardiovascolari (Ipertensione)
- Malattie Psichiatriche
- Disturbi del sonno
- Epilessia refrattaria
- Sindromi metaboliche
- Malattie dermatologiche
- Malattie degenerative ed infiammatorie della retina
- Neoplasie

Cannabis e Dolore

- Definizione dei termini: La cannabis è una pianta morfologicamente e biochimicamente molto variabile. La dizione «marijuana» oltre ad una obsoleta accezione negativa ha designato una sostanza analgesica utilizzata da millenni.
- Le stesse definizioni «indica» e «sativa» non sono utili dal punto di vista né tassonomico né farmacologico.
- Solo nel 2016 compaiono studi sistemici che documentano l'azione analgesica pur nell'ambito di ricerche svolte nell'ambito dell'abuso e dell'uso ricreativo. La ricerca svolta in questi ambiti ha creato un clima di allarme ed estremamente sfavorevole all'utilizzo della cannabis come farmaco

Qualche considerazione

- La cannabis non è un analgesico di scelta nel dolore acuto. Non è efficace come gli oppioidi in quanto il meccanismo d'azione è completamente differente.
- Il vantaggio della cannabis è però evidente nella gestione del dolore cronico in particolare dolore neuropatico condizioni in cui gli oppioidi sono inefficaci.
- L'uso terapeutico della cannabis è diverso per finalità e metodi rispetto all'uso ricreativo dove la ricerca dell'effetto «high» rappresenta nell'uso clinico l'effetto collaterale indesiderato che cerca il controllo del dolore senza alterazioni cognitive o effetti euforizzanti.

Dipendenza

- Il rischio di addiction nell'uso clinico è estremamente contenuto inoltre l'incidenza di mortalità, sequele rilevanti, tolleranza, aumento della posologia e fenomeni di astinenza è documentata prossima allo 0%.
- Riduzione ulteriore del rischio si ottiene con l'utilizzo di estratti e conoscenza dei principi attivi e della loro concentrazione finale in termini di rapporto THC/CBD
- Controllo della via di somministrazione e controllo dell'effetto di picco. Analogamente a quanto avviene ad esempio per l'ossicodone in forma pronta.
- Controllo del dolore da cancro

Qual è il punto critico ?

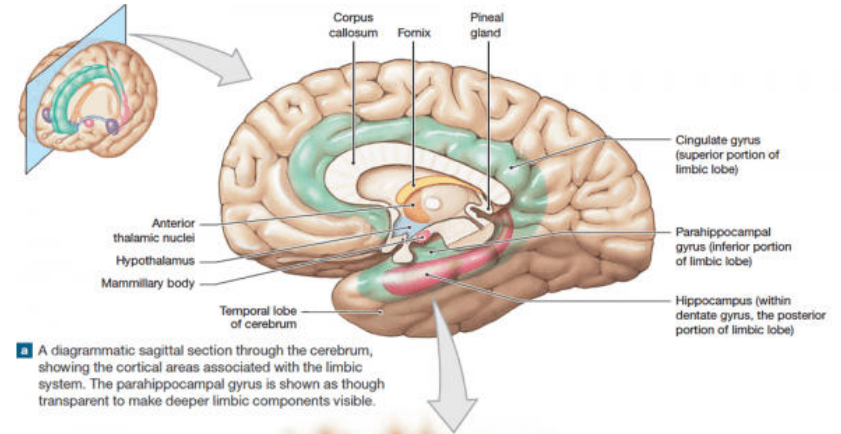
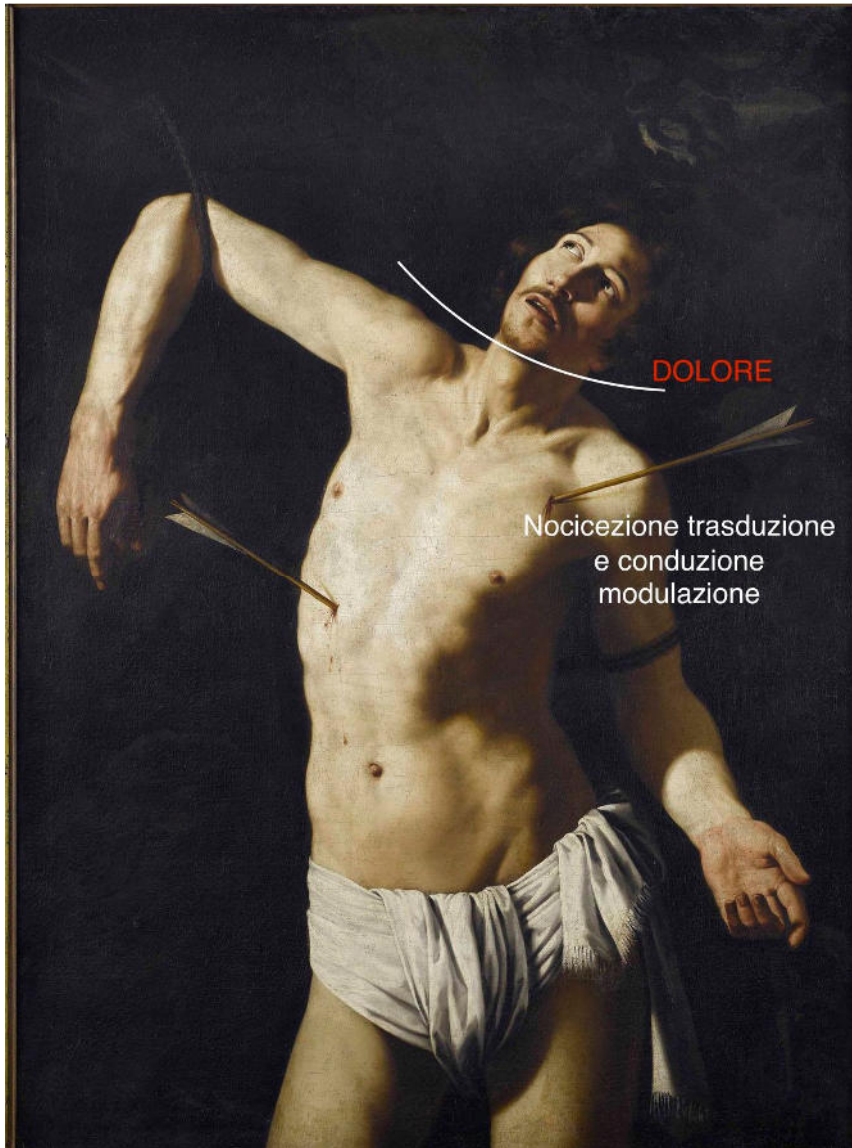
- Team Israeliani hanno una grande esperienza nel trattamento del dolore con cannabis. Riportate in forma estesa ma in forma aneddottica.
- Sospendere temporaneamente incredulità e diffidenza.
 - Opioid crisis. Non è (ancora) un problema ma potrebbe diventarlo.
 - Farmaci non oppioidi non sono efficaci nel dolore cronico e comportano effetti collaterali importanti. Uso a lungo termine nel dolore cronico. Non vi sono al momento alternative.
 - L'uso è planetario è nella maggior parte dei casi utilizzato per controllare il dolore e solo il paziente è in grado di riferire il beneficio dalla assunzione di un farmaco.

Restored Self: A Phenomenological Study of Pain Relief by Cannabis

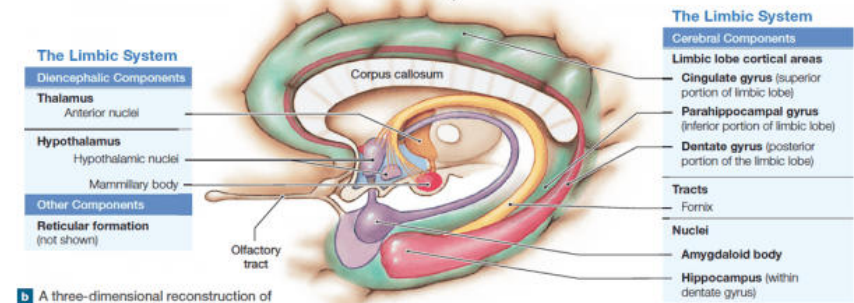
Maya Lavie-Ajayi, PhD* and Pesach Shvartzman, MD†

*The Spitzer Department of Social Work and the Israeli Center for Qualitative Research of People and Societies, and †Pain and Palliative Care Unit, Siaal Research Center for Family Medicine and Primary Care, Division of Community Health, Ben Gurion University of the Negev, Beer-Sheva, Israel

- Quello che emerge è che la cannabis permette di interrompere quel circuito che nel dolore cronico trascina il paziente nella depressione e nella inanimazione.
- Il dolore seppure presente e in taluni casi ininterrotto diventa tollerabile. Il paziente prende le distanze dal ballast emotivo che innesca meccanismi depressivi frequenti e invalidanti nel dolore cronico.
- L'attività fisiologica è in rapporto alla elevata densità dei recettori CB1 nel sistema limbico elemento responsabile del tono affettivo del dolore



a A diagrammatic sagittal section through the cerebrum, showing the cortical areas associated with the limbic system. The parahippocampal gyrus is shown as though transparent to make deeper limbic components visible.



b A three-dimensional reconstruction of the limbic system, showing the relationships among the major components.

Dolore

Cannabis difficile da usare perché è difficile da capire.

- La cannabis non è una illusione collettiva.
- La cannabis non è la cura di tutti i mali.
- La cannabis è in grado di ridurre e talvolta sospendere l'assunzione di oppioidi nel trattamento del dolore cronico.
- Sappiamo che molti dei risultati pubblicati soffrono del fatto che sono ottenuti con cannabis non standard e con una elevata chemovariabilità.
- Conoscere e utilizzare la estrema variabilità chimica del preparato ed adattarla alla estrema variabilità del paziente con l'obiettivo di produrre un positivo effetto sulla sua qualità di vita.

Evidenze di uso clinico.

Efficacia dimostrata

Dimostrata efficacia o sostanziale evidenza di efficacia.	Trattamento del dolore cronico dell'adulto Dolore da spasticità nella sclerosi multipla Nausea e vomito indotti da chemioterapia Epilessia farmaco-resistente.
Evidenza moderata di efficacia	Miglioramento delle condizioni generali associati a disturbi del sonno associati a dolore cronico, sleep apnea, sclerosi multipla fibromialgie. Riduzione della pressione intraoculare nel glaucoma.

The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids: An update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report Donald I. Abrams Hematology-Oncology, Zuckerberg San Francisco General Hospital, Professor of Clinical Medicine, University of California San Francisco Ward 84, 995 Potrero Avenue, San Francisco, CA 94110, USA

Studi di efficacia

- In 2017, the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine published an extensive review of 10,000 cannabis publications titled *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids*.
- Health Canada: *Information for health care professionals: cannabis (marihuana marijuana) and the cannabinoids*.
- The Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS) is the largest analysis of the long-term safety of cannabis for the treatment of chronic pain.

Cannabis and Pain: A Clinical Review

Kevin P. Hill, Matthew D. Palastro, Brian Johnson, and Joseph W. Ditre
Cannabis and Cannabinoids research

- Recente meta-analisi di una recente revisione della letteratura la somministrazione di cannabis contro placebo ha dimostrato una efficacia importante nella riduzione del dolore e una consistente riduzione degli indici di VAS.
- La maggior parte degli studi ha analizzato l'utilizzo di estratti della infiorescenza, mentre solo 5 hanno utilizzato cannabis vaporizzata.

Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2015;313:2456–2473.

Studi non ricompresi nella metanalisi

- La metanalisi di studi placebo controllo ha dimostrato che Cannabis per inalazione ha provocato una riduzione del dolore dose dipendente in pazienti affetti da neuropatia diabetica dolorosa refrattaria a trattamento.
- Tuttavia sempre nel trattamento del dolore correlato a danno centrale in un trial controllato, placebo randomizzato su 42 pazienti l'inalazione di cannabis ha dimostrato l'efficacia nella riduzione del dolore ma senza evidenze di una correlazione dose-dipendente.
- Nella più recente revisione della National Academies si conclude che esistono *conclusive or substantial evidence* che la cannabis sia efficace nel trattamento del dolore.

Wallace MS, Marcotte TD, Umlauf A, et al. Efficacy of inhaled cannabis on painful diabetic neuropathy. *J Pain*. 2015;16:616–627.

Wilsey BL, Deutsch R, Samara E, et al. A preliminary evaluation of the relationship of cannabinoid blood concentrations with the analgesic response to vaporized cannabis. *J Pain Res*. 2016;9:587–598.

Qual è il ruolo della Cannabis nel del dolore cronico?

- Riusciamo a trattare il dolore cronico in maniera soddisfacente?
- Molti studi sono centrati sull'epifenomeno (riduzione del VAS) piuttosto che nel trattare la sofferenza del paziente.
- Ma la diagnosi in Terapia del dolore è fondamentale: il dolore neuropatico è completamente differente dal dolore infiammatorio, che è differente dal dolore viscerale che è differente dal dolore ischemico.
- Gli oppioidi sono farmaci insostituibili nel dolore acuto, ma quando il dolore è cronico e non correlato a patologia neoplastica diventano poco efficaci e poco maneggevoli nel lungo termine.

Linee guida nel dolore neuropatico.

- Prima linea di trattamento:
 - gabapentinoidi,
 - antidepressivi triciclici e SNRI
- Seconda linea:
 - tramadolo e oppioidi a rilascio controllato
- Queste linee guida sono state espresse in un momento ove non vi era dimostrazione della efficacia dei Cannabinoidi nel trattamento del dolore neuropatico. Per quanto detto sino ad ora è indispensabile rivedere tali indicazioni anche in una prospettiva di riduzione del danno.
- Certamente è indispensabile valutare con attenzione a quale paziente può giovare la somministrazione di Cannabis: come ogni trattamento è necessaria una corretta valutazione diagnostica ed un costante rivalutazione del paziente. Come per ogni farmaco vi sono pazienti nei quali non è efficace: sta al clinico utilizzare correttamente questa risorsa come ogni altro farmaco in grado di modulare l'eccitabilità neuronale.

Cosa manca in molti studi ?

- Estendere la dimostrazione della sua efficacia.
- Comprendere la relazione tra dose e risposta.
- Definire quale «cannabis» utilizzare
- Definire quali le vie di somministrazione.
- Quali sono gli effetti collaterali in particolare a lungo termine.

Inflorescenza base di Cannabis prescrivibili in Italia.

Varietà	THC	CBD
Bedrocan	19%	< 1%
Bediol	6,5%	8%
Bedrobinol	12%	<1%
Bedica	14%	<1%
Bedrolite	<1%	9%
FM1	13 -20%	< 1%
FM2	5 – 8 %	7,5 – 12 %
Pedanos 22/1	@22 %	< 1%
Pedanos 8/8	@ 8 %	@ 8 %
Pedanos 1/9	< 1%	@ 9 %

Oleolita FM2

LOTTO FM2 (THC 5% - 8% e CBD 7,5% - 12%)	
CBDA mg/ml	3
CBD mg/ml	4,1
THCA mg/ml	0,5
THC mg/ml	4,1

LOTTO FM2 (THC 5% - 8% e CBD 7,5% - 12%)	
CBDA mg/ml	0,7
CBD mg/ml	9,4
THCA mg/ml	0,8
THC mg/ml	5,9

LOTTO FM2 (THC 5% - 8% e CBD 7,5% - 12%)	
CBDA mg/ml	0,7
CBD mg/ml	9,4
THCA mg/ml	0,8
THC mg/ml	5,9

Titolazione

Indicare la concentrazione peso/peso per determinare con precisione gli aumenti posologici necessari

Dott. Carlo Grizzetti
Medico Chirurgo
Specialista in Anestesia Rianimazione.
SSD Cure Palliative e Terapia del Dolore.
Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi Varese.
Viale L. Borri 57 21100 Varese.
Abit.: Via Sicilia 3/b 21046 Malnate (VA)

carlo.grizzetti@asst-settelaghi.it

Tel. +39 0332 278366
Casa + 390332278156

Varese 25 Luglio 2018

Paziente: _____

R/ Cannabis Flos 6% THC / 7,5% CBD (Bediol) 5 g
Olio di oliva F.U. 50 ml

F.s.a. estrazione oleosa secondo metodica SIF-AP. Effetua poi diluizione dell'olio fino ad ottenere una concentrazione peso/peso pari a 4 mg THC e 5 mg CBD per grammo di olio.

POSODOLOGIA: 5 gocce per via orale, 3 volte al giorno.

Vie di somministrazione

Via di somministrazione	Vaporizzatore	Orale	Oromucosale	Topica
Onset	5-10	60-180	15-45	Variabile
Durata (h)	2-4	6-8	6-8	Variabile
Vantaggi	Azione rapida, cinetica lineare. Mancanza effetto di primo passaggio	Inodore. Conveniente e di uso discreto. Utile su sintomi e malattia stabilizzati	Forma farmaceutica con documentata efficacia e sicurezza	
Contro	Capacità di utilizzo, bassa praticità.		Costoso	

Practical considerations in medical cannabis administration and dosing
 Caroline A. MacCallum ^{1,2}, Ethan B. Russo, ²
¹ Faculty of Medicine, University of British Columbia, BC, Canada
² International Cannabis and Cannabinoids Institute, Prague, Czech Republic

Indicazioni d'uso

- Idealmente la somministrazione serale dovrebbe limitare gli eventi avversi e sviluppare tolleranza. Tuttavia non ne ho osservato nella pratica clinica la necessità se la titolazione è prudente e progressiva.
- Giorno 1 – 2 : 2,5 mg THC (sovente 1,25 mg nel giovane e nell'anziano)
- Giorno 3 – 4 : Se ben tollerato aumentare di 1,25 – 1,25 mg/ die
- Giorno 5 – 6 aumentare ogni 2 giorni di 1,25 – 2,5 mg sino ad ottenere l'effetto terapeutico desiderato . In caso di comparsa di effetti collaterali ridurre sino al dosaggio precedentemente tollerato

Practical considerations in medical cannabis administration and dosing.

Caroline A. Maccallum, Ethan B. Russo. *European Journal of Internal Medicine* (2018)

Indicazioni d'uso

- Molti pazienti richiedono una somministrazione refratta giornaliera per un migliore controllo dei sintomi, aumentando il dosaggio senza aumentare la sedazione.
- Giorno 1-2 : 2,5 mg 1 volta al giorno
- Giorno 3-4-. 2,5 mg due volte al giorno
- Aumentare se necessario e se tollerato sino a 15 mg THC equivalente suddividendo le dosi due o tre volte al giorno.
- Dosi superiori a 20 – 30 mg/ die possono provocare eventi avversi o indurre tolleranza senza migliorare l'efficacia

Practical considerations in medical cannabis administration and dosing.

Caroline A. Maccallum, Ethan B. Russo. *European Journal of Internal Medicine* (2018)

Effetti indesiderati THC

Molto comuni	Comuni	Rari
Sonnolenza/fatigue	Euforia	Ipotensione ortostatica
Vertigini	Visione offuscata	Paranoia e psicosi tossica
Xerostomia	Cefalea	Atassia incoordinazione dei mov.
Ansia		Depressione
Nausea		Tachicardia
Disturbi cognitivi		Iperemesi e diarrea

Effetti del CBD

- Minimi: nel trattamento di psicosi o epilessia resistente al trattamento anche per grandi dosaggi (1000 a 2000 mg/die) 20 mg/kg die.
- Fatigue, sintomi GI (Nausea e diarrea).
- Non vi è una significativa incidenza per la cannabis inalata tramite inalatore ma una discreta incidenza per la Cannabis fumata di alterazioni significative polmonari (Bronchite, tosse, secrezioni) derivanti dai prodotti della combustione.
- Due studi hanno dimostrato una minima produzione di Monossido di carbonio nei vaporizzatori: solo due modelli sono stati approvati per uso Sanitario.

Ratio CBD:THC	Conséquences et caractéristiques	Effets
0:1	Fort effet psychotrope (particulièrement dépassé 30 mg si ingéré)	Euphorie, améliore l'humeur, idées confuses, rires incontrôlables. Effets secondaires violents : tachycardie, anxiété, tension...
1:2	Effet « high » remarquable	Euphorie, rires plus calmes et des idées plus claires Effets secondaires légers : réduit le risque de tachycardie, d'anxiété, etc.
1:1	Relaxation avec très peu d'effet « high »	Légère euphorie, calme et tranquillité Très peu d'effets indésirables.
2:1	Légère sensation de lourdeur et léger effet sédatif. Très peu, voire pas du tout d'effet « high »	Pas d'euphorie, sédation, léger étourdissement. Pas d'effets secondaires.
1:0	Aucun effet « high ». Assouplis l'humeur générale.	Haut potentiel thérapeutique : antipsychotique, relaxant, utilisé pour traiter l'épilepsie. Pas d'effets secondaires.

Considerare l'effetto combinato

20:1 CBD : THC

Cible les problèmes neurologiques :

- Anxiété
- Paralysie cérébrale
- Dépression
- Epilepsie
- Arthrite mineure
- Maladie de Parkinson
- Syndrome des jambes sans repos (SJSR)
- Douleurs fantômes

3:1 CBD : THC

Cible les maladies auto-immunes :

- Maladies auto-immunes
- Cancer du sein
- Maladie de Crohn/Colite
- Arthrite aiguë
- Syndrome du côlon irritable
- Sclérose en plaques
- Douleurs et inflammation
- Psoriasis

1:1 CBD : THC

Cible certains types de cancers et aide à résoudre d'autres problématiques :

- Stimulation de l'appétit
- Autisme
- Certains types de cancers
- Fibromyalgie
- Douleur intense
- Problèmes de peau, application locale : cancer de la peau, Psoriasis

E' sicura?

- Non sono riportati decessi da sovradosaggio di Cannabis questo è correlato alla scarsa presenza di recettori CB1 nel tronco encefalico e nel sistema cardiorespiratorio.
- L'indice terapeutico (o ratio tra dose efficace e dose letale) è elevato
- > 1:1000 per la Cannabis se confrontato con gli oppiacei (1:5) o all'alcool (1:10).
- Il rischio di dipendenza basato sull'uso ricreativo è del 9 %. Basso rispetto all'eroina (23%) l'alcool (15%) o il tabacco 832%)

Anthony JC et al. Comparative **epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: basic findings from the National Comorbidity Survey**. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 1994;2(3):244–268.

Cosa manca nella conoscenza della Cannabis?

- Gli effetti sulla guida e sull'attività lavorativa, in particolare per l'uso terapeutico che è quotidiano e continuativo.
- La necessità di sistemi di titolazione della concentrazione di THC nei liquidi biologici.
- Studi di farmacocinetica per definire le caratteristiche delle vie di somministrazione e delle formulazioni farmaceutiche.
- Studi sulle varietà delle inflorescenze e della unica combinazione tra THC, CBD e terpeni di ciascuna varietà per personalizzare la terapia.
- Standardizzare sistemi e colture oltre a provvedere alle necessarie quantità.

Grazie
carlo.grizzetti@gmail.com.

