

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA



**Profilo di tollerabilità cardiovascolare
dei cannabinoidi nei pazienti con spasticità post ictus**

Relatore:

Prof. Gian Marco Rosa

Candidata:

Rosamaria Lupia

Anno accademico 2019-2020

Sommario

1. Ictus	
1.1 Introduzione.....	2
1.2 Epidemiologia.....	2
1.3 Patogenesi e fattori di rischio.....	3
2. Spasticità	
2.1 Introduzione.....	5
2.2 Prevalenza.....	6
2.3 Patogenesi e trattamento.....	6
3. Cannabinoidi	
3.1 Introduzione.....	9
3.2 Modalità di somministrazione.....	11
3.3 Recettori ed Effetti.....	13
3.4 Effetti collaterali cardiovascolari.....	15
4. Sativex ed effetti collaterali cardiovascolari.....	21
5. Studio clinico	
5.1 Scopo dello studio.....	24
5.2 Materiali e metodi	
5.2.1 Selezione dei pazienti.....	25
5.2.2 Tecniche di somministrazione del farmaco.....	26
5.2.3 Valutazione cardiovascolare.....	29
5.2.4 Analisi statistica.....	31
5.3 Risultati.....	33
6. Discussione.....	42
7. Conclusione.....	43
8. Bibliografia.....	44
9. Ringraziamenti.....	46

1. ICTUS

1.1 Introduzione

L'ictus o stroke è, secondo la definizione dell'OMS, una sindrome caratterizzata dall'esordio improvviso di deficit neurologici focali o diffusi, di durata superiore a 24 ore, o con esito letale, dovuta a cause circolatorie [1]. Nella maggior parte dei casi (circa l'85%) l'ictus è provocato da ischemia quindi da un infarto cerebrale. La restante parte (15%) è dovuto a emorragie, che possono essere cerebrali o subaracnoidee. La diagnosi differenziale tra ictus ischemico ed emorragico è difficile da eseguire solo con i dati anamnestici; le indagini strumentali (Tomografia Computerizzata – TC – cerebrale, in particolare) sono indispensabili. Il decorso clinico è ampiamente variabile; i segni e sintomi possono assumere nella fase acuta carattere ingravescente oppure tendere a un miglioramento parziale, che si conclude, dopo qualche settimana, con una stabilizzazione neurologica caratterizzata da segni e sintomi di variabile entità. Il deficit neurologico può anche regredire completamente nelle settimane successive all'evento.

1.2 Epidemiologia

Nei paesi industrializzati, l'ictus rappresenta la terza causa di morte dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie. La prevalenza dell'ictus è fortemente dipendente dall'area geografica che si considera; l'incidenza riflette le differenze nella composizione della popolazione, essendo l'ictus una patologia frequente soprattutto nei soggetti anziani. È proprio sui soggetti con età avanzata che si concentrano gli studi; in Italia nella popolazione anziana il tasso di prevalenza è del 6.5 %, leggermente superiore negli uomini (7,4 %) rispetto alle donne (5,9 %). L'incidenza aumenta con l'età, raggiungendo il massimo negli ultraottantacinquenni. Risulta quindi che il 75 % dei casi di ictus si riscontra in soggetti di età superiore ai 65 anni [1].

Attualmente lo stroke rappresenta la causa principale di invalidità nelle comunità occidentali; facendo riferimento all'Italia, ogni anno vi sono oltre 186.000 nuovi casi di ictus, di cui una minoranza (20-30 %) decede nel mese successivo all'evento e un altro 30-35 % sopravvive con esiti gravemente invalidanti [1]. Il numero di persone con disabilità è destinato ad aumentare nei prossimi anni, considerati i cambiamenti demografici delle prossime decadi che porteranno a un aumento della popolazione appartenente alle fasce d'età più anziane. Anche l'aumento della sopravvivenza dopo ictus, legato al miglioramento dell'assistenza durante la fase acuta, contribuirà ad un incremento di pazienti con handicap neurologici.

1.3 Patogenesi e fattori di rischio

L'ictus **ischemico** è il risultato di un ridotto apporto ematico cerebrale che clinicamente si manifesta con disturbi variabili in base alla durata, all'entità, alla rapidità d'insorgenza, al territorio vascolare interessato. L'evento più frequentemente responsabile di questo tipo di ictus è la tromboembolia aterosclerotica. I fattori di rischio collegati all'insorgenza di aterosclerosi sono l'età, il sesso maschile, le dislipidemie, il diabete, l'ipertensione, il fumo. Le placche si formano principalmente a livello dell'arco aortico e delle biforcazioni carotidiche. L'embolia di origine cardiogena è responsabile del 20% circa del totale dei casi. La percentuale sale al 30 % se si considera la fascia giovanile (15 – 44 anni) della popolazione con ictus. In questa categoria rientrano patologie dell'atrio, che comprendono alterazioni del ritmo come la fibrillazione atriale e il mixoma. Il rallentamento del flusso ematico nella cavità porta alla formazione di trombi ed al successivo distacco di emboli. Altra sede di formazione di trombi sono le alterazioni valvolari in particolare la stenosi mitralica o le protesi valvolari. Le cardiopatie emboligene possono riguardare il ventricolo: in caso di infarto miocardico acuto, di aneurisma ventricolare o di cardiomiopatia dilatativa. Infine tra le cause più frequenti di ictus ischemico rientra la patologia delle piccole arterie cerebrali, che sono vasi terminali che nascono dalle grosse arterie cerebrali. In presenza di fattori di rischio per microangiopatia, l'occlusione di questi vasi determina un tipo di ictus che è definito "lacunare".

L'ictus **emorragico** è solitamente dovuto alla rottura di un vaso arterioso cui consegue uno stravasamento di sangue nel parenchima cerebrale con possibile invasione degli spazi subaracnoidei o dei ventricoli. L'emorragia cerebrale può essere "a sede tipica" o a "sede atipica". L'emorragia a sede *tipica* è ritenuta una complicanza dell'ipertensione arteriosa e si localizza di solito nel corpo striato, nel talamo, nel ponte, nel cervelletto. Charcot e Bouchard ritenevano che negli ipertesi è frequente la presenza di piccole dilatazioni delle arterie perforanti e che questi microaneurismi fossero la sede di origine del sanguinamento. Studi più recenti evidenziano come in soggetti anziani siano presenti fenomeni degenerativi e di ispessimento della parete dei vasi, spesso associati a ipertensione, che predisporrebbero sia all'occlusione trombotica delle arteriole (con conseguente insorgenza di ictus lacunare) sia alla loro lacerazione, con emorragia intraparenchimale.

L'emorragia a sede *atipica* invece riguarda i lobi parietale, occipitale, frontale, temporale ed è più spesso secondaria a patologie sottostanti come malformazioni vascolari, angiopatia amiloide, neoplasie cerebrali. Tra le altre cause di ictus emorragico si riconoscono anche coagulopatie o la trasformazione emorragica di un ictus ischemico. Quest'ultimo è un evento possibile nel contesto della ri-perfusione del tessuto ischemico, sia che avvenga spontaneamente sia farmacologicamente. In seguito alla risoluzione del coagulo, si può verificare uno stravasamento ematico in un tessuto in cui la resistenza strutturale è molto compromessa e il letto vascolare non è più continente, tutto ciò può portare a un peggioramento della situazione neurologica. Questa è la ragione per cui la ri-perfusione farmacologica va effettuata il più precocemente possibile.

2. SPASTICITA'

2.1 Introduzione

Una delle conseguenze croniche importanti che fanno seguito all'evento ictus è la spasticità. Il termine *spasticità* come entità clinica fu coniato nel 1980 dal professor Lance come un ipertono muscolare dovuto ad un "aumento velocità-dipendente del riflesso tonico da stiramento (tono muscolare) associato ad una iperreflessia osteotendinea dovuto ad una iperattività del riflesso da stiramento quale espressione di un danno del primo motoneurone" [2]. Nella pratica clinica il termine è utilizzato per descrivere un insieme di segni e sintomi conseguenti a lesioni di aree cerebrali e del midollo spinale, ne consegue che uno o più segni o sintomi di lesione del primo motoneurone, inclusa la spasticità, possono essere presenti nella fase acuta, post acuta e cronica dopo l'ictus.

L'ipertono interessa i muscoli antigravitari, a livello dell'arto superiore i muscoli flessori ed i pronatori dell'avambraccio, i flessori del polso e delle dita; a livello dell'arto inferiore i muscoli adduttori ed estensori della coscia e della gamba, i flessori plantari dei piedi e delle dita. L'atteggiamento del paziente sarà quindi tipico: arto superiore flesso e intraruotato, arto inferiore esteso con piede equino-varo [1]. L'ipertonìa spastica si associa spesso ad altri fenomeni come gli spasmi flessori od estensori. La paresi che ne deriva porta a immobilità dei muscoli colpiti e questo provoca con il passare del tempo atrofia muscolare e contrattura articolare, che aumenteranno tra l'altro il dolore percepito dal paziente. Per questi motivi l'impatto sulla vita quotidiana dei sopravvissuti all'ictus è forte, la spasticità impedisce funzioni basilari come mangiare e prendersi cura di sé; inoltre tutto ciò comporta un onere per i caregivers del paziente. La disabilità correlata emerge come un problema significativo che porta a conseguenze socioeconomiche per il paziente e per la società in generale.

2.2 Prevalenza

La prevalenza di spasticità post ictus varia dal 4 % al 42.6 %, con la prevalenza di spasticità disabilitante dal 2 % al 13 % [3]. In particolare, la prevalenza varia dal 4% al 27% durante le prime sei settimane dopo l'ictus, a tre mesi la percentuale è circa del 19 %, a quattro e sei mesi va dal 21.7 % al 42.6%. Infine a 12 mesi la prevalenza va dal 17% al 38% [2].

Nonostante la definizione di Lance sia una delle più citate, non è facile inquadrare i pazienti in una definizione universale di spasticità. Questo perché vi è un'enorme variabilità nelle manifestazioni e lo dimostrano i numerosi pazienti post ictus che presentano attività muscolare involontaria tipica della spasticità e verificata da misure neurofisiologiche, che però non riescono a ottenere il punteggio necessario per la diagnosi sulla scala di Ashworth modificata [2]. Questa scala è utilizzata in ambito clinico, è una misurazione soggettiva che consente di quantificare le alterazioni del tono muscolare in un punteggio che va da zero, che corrisponde ad assenza di modificazione del tono durante la mobilizzazione, a quattro con cui si identifica una contrattura fissa in flessione o estensione.

L'identificazione precoce dei pazienti ad alto rischio di sviluppare spasticità grave e la diagnosi precoce di spasticità sono fondamentali per una cura ottimale del paziente. Nello specifico, una diagnosi precoce e un piano di trattamento possono ridurre il rischio di problematiche secondarie, di disabilità, di peggioramento della qualità della vita e potenzialmente aiutano a migliorare i risultati a lungo termine di questi pazienti.

2.3 Patogenesi e trattamento

Il meccanismo sottostante la spasticità rimane poco compreso; si ritiene che l'origine sia sopraspinale, probabilmente dovuta a uno squilibrio tra stimolazione e inibizione dei riflessi di stiramento secondari alla mancanza di inibizione corticale dovuta all'ictus. Studi microneurografici dimostrano la normalità funzionale del fuso neuromuscolare in caso di spasticità, per cui si ritiene che alla base del fenomeno vi sia proprio un'alterata elaborazione dei segnali afferenti al midollo spinale, insieme a un alterato controllo sovraspinale.

Oltre le modifiche neurali dell'eccitabilità, contribuiscono al fenomeno la retrazione dei tessuti molli, l'accorciamento muscolare, le modificazioni delle proprietà visco-elastiche muscolari.

I pazienti con spasticità comprendono una popolazione clinicamente riconoscibile con disabilità causata da più fattori motori, inclusa la paresi, l'iperattività muscolare e con il tempo la retrazione dei tessuti molli. La paresi generata dall'ictus rende i muscoli affetti immobilizzati. L'immobilizzazione della parte paretica del corpo causa un accorciamento adattativo dei muscoli e contrazione dei tessuti molli. Con il tempo, immobilizzazione e contrazione portano a un disuso cronico, che aggrava ulteriormente la condizione di paresi. Questi cambiamenti gradualmente conducono allo sviluppo progressivo di risposte anormali come l'aumento velocità-dipendente del riflesso tonico da stiramento. L'iperattività muscolare aggrava la contrattura muscolare, che a sua volta aumenta la risposta al riflesso da stiramento e aggrava la spasticità. La compromissione motoria nei pazienti con spasticità post ictus può essere descritta come un ciclo di iperattività e contrattura e di disuso e paresi che evolvono in parallelo [2].

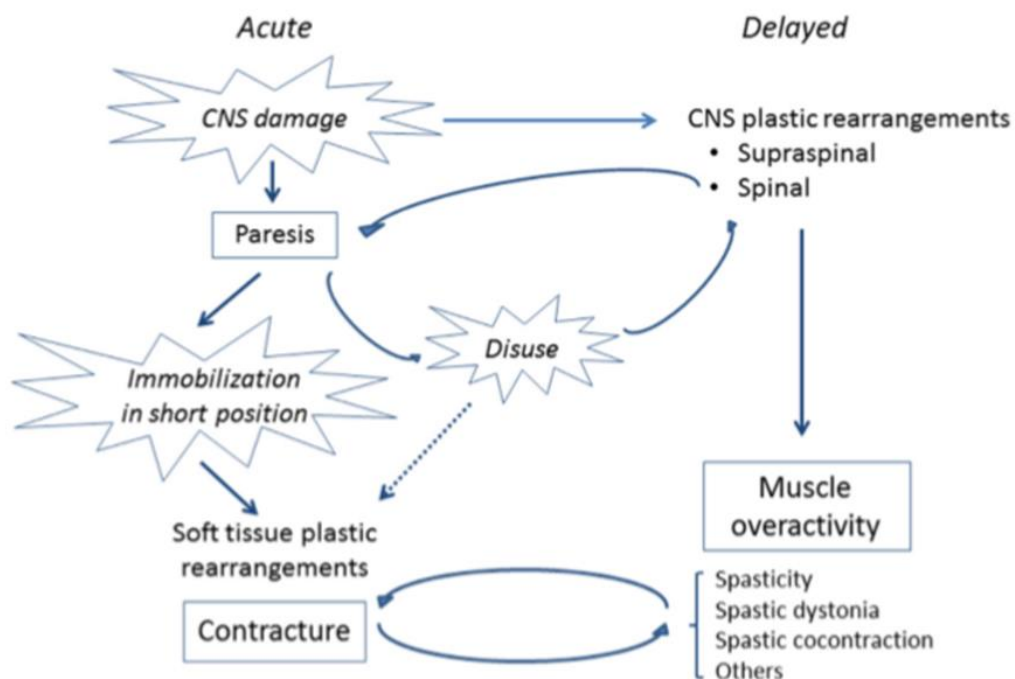


Figura 1 - Patogenesi della paresi spastica post ictus.

Attualmente il trattamento della spasticità post ictus è basato sulla riabilitazione, sull'iniezione locale di tossina botulinica nei muscoli interessati oltre all'utilizzo di farmaci orali, principalmente miorilassanti come Tizanidina, Baclofen e Tiocolchicoside e anche benzodiazepine.

La tossina botulinica di tipo A (Bo-NTA) è un enzima che agisce nel citosol delle terminazioni nervose, scinde la proteina SNAP 25, ne consegue blocco del rilascio di acetilcolina dalla giunzione neuromuscolare, provocando paralisi flaccida [4]. Le iniezioni vengono effettuate sotto guida ecografica che garantisce precisione anatomica e sono attualmente considerate il gold standard per il trattamento della spasticità [5]; la riduzione dell'ipertono è reversibile e la prevalenza di complicanze è bassa. Dopo la somministrazione, Bo-NTA rimane principalmente localizzata nel sito di iniezione ed è questo che la rende sicura. Il più importante effetto collaterale potrebbe essere la diffusione sistemica della tossina, motivo per cui, nonostante sia un evento estremamente raro, la dose massima iniettabile deve essere stabilita precisamente. La diffusione in aree distanti dal sito di iniezione può causare un blocco neuromuscolare involontario con sintomi clinici come debolezza generalizzata e sindrome simil-influenzale [4].

3. CANNABINOIDI

3.1 Introduzione

I cannabinoidi sono sostanze che interagiscono con i recettori dei cannabinoidi; si distinguono cannabinoidi endogeni, sintetizzati dal nostro organismo e cannabinoidi esogeni, principali costituenti della *Cannabis Sativa*, conosciuta meglio come Marijuana.

Il sistema **endocannabinoide** [6] è costituito dall'insieme di:

- cannabinoidi endogeni o endocannabinoidi, mediatori lipidici prodotti a partire da precursori di tipo fosfolipidico attraverso multiple vie biosintetiche. I due più studiati sono l'N- arachidonoiletanolamina (anandamide) e 2-arachidonoilglicerolo (2-AG). Le loro concentrazioni nel corpo umano sono dinamiche perché regolate da fattori fisiologici e patofisiologici [7] (Figura 2)
- enzimi responsabili del metabolismo degli endocannabinoidi
- due recettori dei cannabinoidi accoppiati alle proteine G: i recettori dei cannabinoidi 1 (CB1R) e 2 (CB2R).

Su questi stessi recettori agiscono anche i cannabinoidi **esogeni**, tra cui il tetraidrocannabinolo (THC) e il cannabidiolo (CBD), contenuti nella Cannabis.

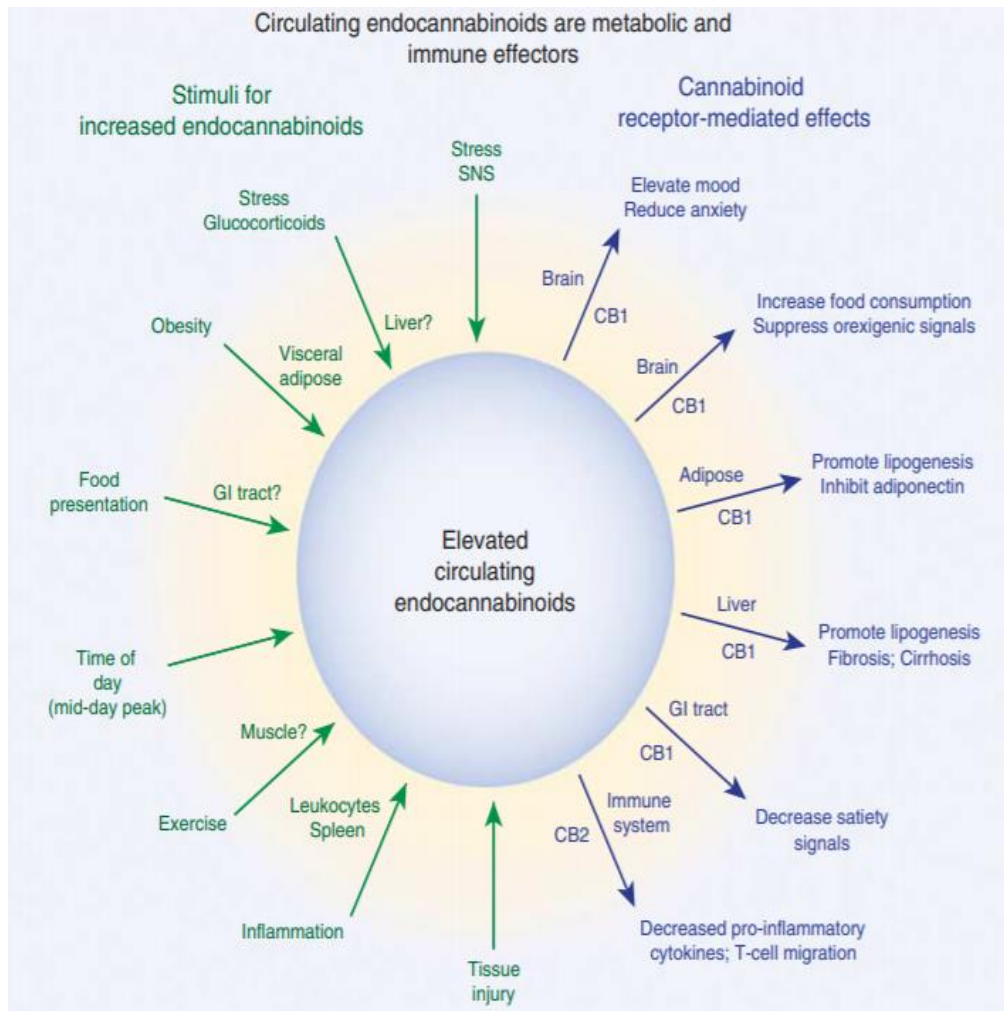


Figura 2 - Schema che rappresenta, sul lato sinistro, gli stimoli e le potenziali fonti di endocannabinoidi presenti nella circolazione e, sul lato destro, i potenziali bersagli degli endocannabinoidi, insieme al sottotipo di recettore che è coinvolto [7].

La Cannabis è stata molto utilizzata in Medicina nel corso della storia [8]. Negli ultimi decenni, in ambito medico, vi è stato un grande interesse di ricerca sul potenziale terapeutico degli estratti di Marijuana.

Le capacità terapeutiche dei cannabinoidi sono state riconosciute in diverse condizioni patologiche come l'infiammazione, il cancro e la spasticità muscolare;

attualmente l'uso dei cannabinoidi è stato autorizzato per pazienti adulti affetti da sclerosi multipla che non abbiano presentato benefici significativi utilizzando altri farmaci antispasmo. Dopo la sua approvazione in più di 45000 pazienti l'anno ne è stata testata sia l'efficacia che la sicurezza [9].

3.2 Modalità di somministrazione

L'assorbimento, la distribuzione e il metabolismo determinano l'inizio e la durata dell'azione della Cannabis [8]. L'assorbimento ha la maggiore variabilità ed è influenzato dalla biodisponibilità e dalle differenze intrinseche dei tessuti. I cannabinoidi sono lipofili e quindi hanno una bassa solubilità in acqua. Pertanto, per vie topiche o orali, vengono assorbiti meglio in presenza di grassi, oli o solventi polari come l'etanolo. Fattori come i pasti recenti, la profondità dell'inalazione, la durata della respirazione, la temperatura del vaporizzatore influiscono completamente sull'assorbimento della Cannabis, che può variare dal 20% al 30% per la via orale, fino al 60 % per l'inalazione [8]. Il **fumo** è la più comune modalità di somministrazione, ma non è raccomandata in quanto la combustione produce sostanze tossiche come il monossido di Carbonio e perché l'uso cronico provoca sintomi respiratori (tosse, bronchiti, muco), soprattutto se associato al fumo di tabacco. La **vaporizzazione** produce molti meno prodotti tossici e sintomi respiratori. La via **orale** è sempre più popolare per la praticità e l'accuratezza del dosaggio. Infine la via **topica** che è ideale per sintomi localizzati (condizioni dermatologiche, artriti). La tabella 1 illustra le caratteristiche principali di ciascuna via di somministrazione.

	Fumo/vaporizzazione	Orale
Inizio dell'azione (min)	5 -10	60-180
Durata (ore)	2-4	6-8
Pro	Azione rapida, vantaggio per sintomi acuti o episodici (nausea/ dolore)	Meno odore, conveniente e discreto, vantaggio per malattia/ sintomi cronici
Contro	Richiesta manualità, i vaporizzatori possono essere costosi e non tutti sono portatili	Difficoltà di titolazione dovute all'inizio dell'azione ritardato

	Oromucosale	Topica
Inizio dell'azione (min)	15-45	Variabile
Durata (ore)	6-8	Variabile
Pro	Disponibile in forma farmaceutica (Sativex), con efficacia e sicurezza documentate	Meno effetti sistemici, buono per sintomi localizzati
Contro	Costoso, disponibilità saltuaria	Solo effetti locali

Tabella 1 - Caratteristiche delle modalità di somministrazione dei cannabinoidi [8].

3.3 Recettori ed Effetti

Inizialmente, a causa della natura lipofila dei cannabinoidi, si pensava che questi composti esercitassero il loro effetto interagendo con la membrana cellulare. Con la successiva scoperta del THC e la comparsa di cannabinoidi sintetizzati chimicamente, si è riuscito a mappare e capire le caratteristiche farmacologiche dei loro siti di legame. Si è capito che i loro effetti biologici sono mediati da due membri della famiglia dei recettori accoppiati alle proteine G: i recettori dei cannabinoidi 1 (CB1R) e 2 (CB2R). In realtà i cannabinoidi interagiscono anche con altri tipi di recettori accoppiati alle proteine G, canali ionici e recettori nucleari [10].

Per quanto riguarda la distribuzione, CB1R fu scoperto nel cervello, successivamente, utilizzando l'autoradiografia, l'ibridazione in situ e l'immunoistochimica è stato dimostrato che questo recettore è il più ampiamente espresso della famiglia dei recettori accoppiati a proteina G nel cervello [10]. Le regioni cerebrali con i più alti livelli di espressione di CB1R sono il bulbo olfattivo, l'ippocampo, i gangli della base e il cervelletto. Nella corteccia cerebrale, nel setto, nell'amigdala, nell'ipotalamo, in aree del tronco encefalico e del corno posteriore del midollo spinale è presente un'espressione di entità moderata di detto recettore, mentre regioni come il talamo e il corno anteriore del midollo spinale hanno espressione bassa di CB1R. Oltre che a livello neuronale, il recettore si trova, sebbene in misura inferiore, in astrociti, oligodendrociti e microglia. CB1R è anche abbondantemente espresso nel sistema nervoso periferico e nei tessuti. Nel tratto gastrointestinale, si trova sia nel sistema nervoso enterico che nelle cellule non neuronali della mucosa intestinale, incluse cellule endocrine, cellule immunitarie ed enterociti. CB1R modula la mobilità del tratto gastrointestinale, la secrezione di acidi gastrici, fluidi, neurotrasmettitori e ormoni, nonché la permeabilità dell'epitelio intestinale. CB1R potrebbe regolare l'appetito agendo a livello ipotalamico e a livello del tratto gastrointestinale regolando il bilancio energetico e l'assunzione di cibo.

Normalmente, l'espressione del recettore nel fegato è molto bassa [10]. Tuttavia, in condizioni patologiche, l'espressione nelle cellule epatiche (dove CB1R contribuisce attivamente all'insulino-resistenza epatica, alla fibrosi e alla lipogenesi) è notevolmente aumentata.

Allo stesso modo, CB1R è sovraregolato nel sistema cardiovascolare in condizioni patologiche, promuove la progressione della malattia e la disfunzione cardiaca. Lo stress ossidativo, l'infiammazione e la fibrosi sono stati osservati a seguito dell'attivazione di CB1R nei cardiomiociti, nelle cellule endoteliali vascolari e nelle cellule muscolari lisce. Oltre a questi tessuti, l'espressione del recettore è stata riscontrata anche nel tessuto adiposo, nei muscoli scheletrici, nelle ossa, nella pelle, negli occhi, nel sistema riproduttivo e in diversi tipi di cellule tumorali.

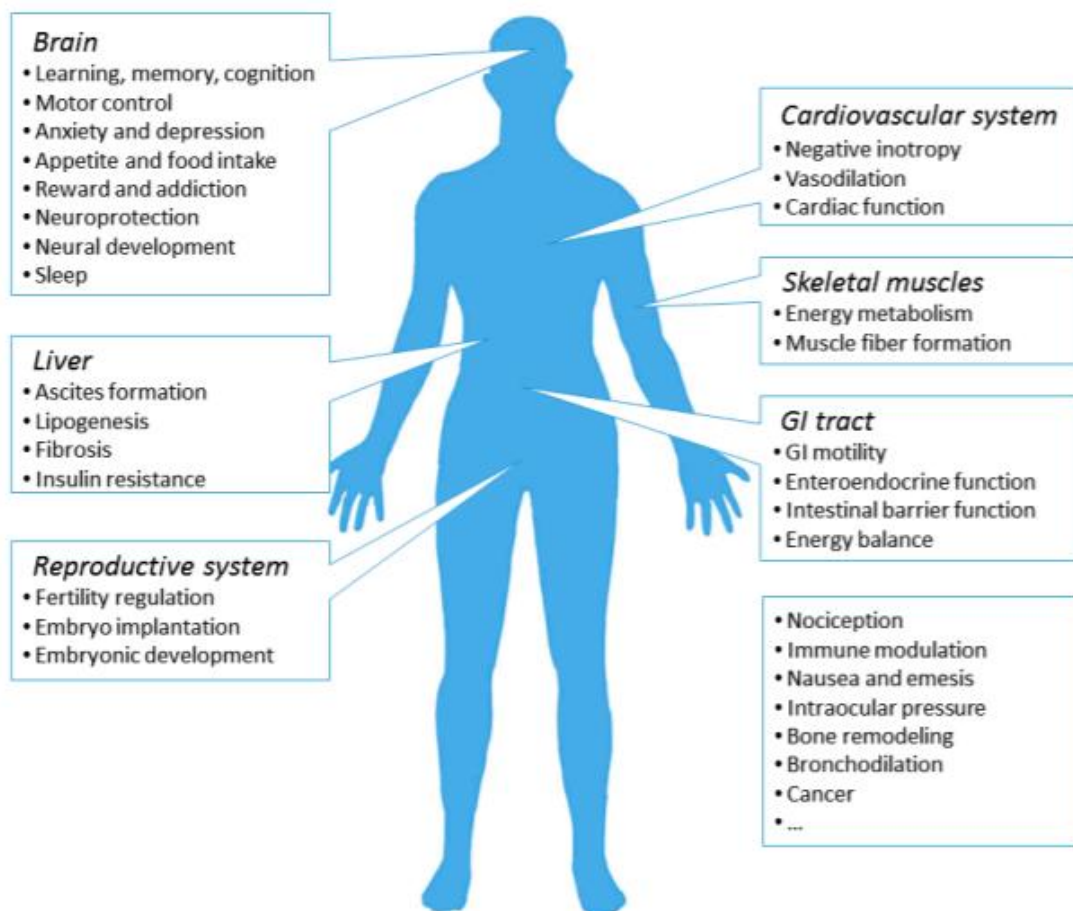


Figura 3 - Localizzazioni principali e funzioni associate del recettore CB1R nel corpo umano. La maggior parte si trova nel cervello, dove sono coinvolti in diverse attività neurologiche. Nei siti periferici partecipano alla regolazione di funzioni locali del tessuto [10].

Vista l'ampia distribuzione dei suoi recettori, è ragionevole pensare al ruolo terapeutico che può avere la Cannabis in diverse patologie. I benefici riconosciuti dei cannabinoidi sono molti, ad esempio la riduzione del dolore, della nausea e del vomito indotti da chemioterapia, la riduzione dei livelli di ansia, l'induzione di sedazione ed euforia e inoltre l'attivazione dei recettori CB2 sembra inibire la progressione della placca aterosclerotica. A causa dell'attivazione sistematica di questi recettori possono insorgere effetti collaterali che comprendono segni e sintomi di disfunzione cardiovascolare, insufficienza digestiva e disturbi neurologici.

3.4 Effetti collaterali cardio-vascolari

Nel sistema cardiovascolare, i recettori dei cannabinoidi si trovano nel miocardio, nell'endotelio vascolare, nelle cellule muscolari lisce e anche nelle cellule circolanti nel sangue. Questi recettori si trovano anche nel sistema nervoso periferico, inclusi i neuroni afferenti vagali che possono modulare la funzione cardiovascolare.

Gli **endocannabinoidi** sono sovrapprodotti dalle cellule immunitarie o endoteliali attivate e dai cardiomiociti in situazioni patologiche, tramite i recettori CB1R contribuiscono a fenomeni come l'ipotensione o cardiodepressione e lo shock circolatorio (emorragico, settico o cardiogeno), inoltre giocano un ruolo nelle cardiomiopatie e nell'insufficienza cardiaca indotta da ischemia cronica.

Il segnale mediato da CB1R tramite l'attivazione di p38 e della JNK MAP chinasi e l'incremento della produzione di ROS contribuisce alla morte delle cellule endoteliali e dei cardiomiociti con conseguente disfunzione cardiaca [11]. In contrasto con questi effetti mediati dal CBR1, gli agonisti selettivi di CB2R sono cardioprotettivi nei confronti di infarto miocardico e ictus perché riducono la risposta infiammatoria in acuto; è stato anche dimostrato che il trattamento cronico con agonisti di CB2R ha presentato effetti antiaterosclerotici e anti-fibrosi in modelli animali [11] [12].

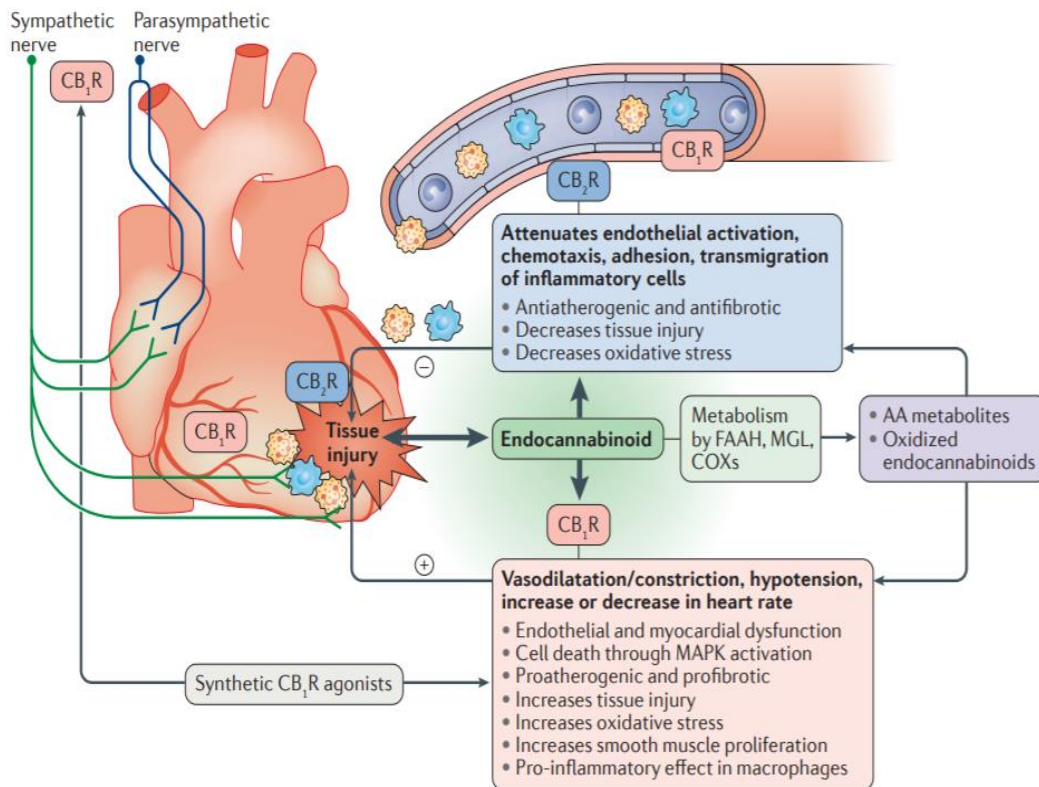


Figura 4 - Effetti fisiopatologici del sistema endocannabinoide [11].

Per ciò che concerne gli effetti cardiovascolari della **Marijuana** invece dipendono da diversi fattori, compresa la concentrazione nella pianta di THC (maggiore è il contenuto di THC, maggiore è la probabilità di malattie cardiovascolari mediate da CB1R) e la via di somministrazione (l'inalazione porta a rapidi aumenti dei livelli plasmatici con più rapido declino, mentre la somministrazione oromucosale di estratti di Marijuana (come per ciò che riguarda il Sativex), porta a livelli inferiori ma più stabili) [8] [11].

Diversi studi evidenziano come l'abuso di fumo di Marijuana, che è la fonte principale di cannabinoidi, possa causare diverse complicanze; alcune di queste compaiono in acuto, subito dopo l'assunzione della sostanza, altre solo dopo anni di assunzione, in seguito a un uso cronico.

Tra gli effetti *acuti*, quelli vascolari diretti dati dal composto cannabinoide sono stati ben studiati in una serie di modelli. Sia in modelli in vitro che in vivo, i cannabinoidi endogeni e i fitocannabinoidi hanno evidenziato capacità di vasodilatazione [13]. Tuttavia, la potenza, l'efficacia e i meccanismi d'azione spesso differiscono.

È stato dimostrato come la vasodilatazione indotta dal CBD nell'arteria mesenterica umana è endotelio-dipendente; coinvolge il rilascio di ossido nitrico e l'iperpolarizzazione del potassio, l'attivazione dei recettori CB1 e l'attivazione dei recettori vanilloidi TRPV che sono un sottogruppo di recettori di canali cationici non selettivi (Transient receptor potential) responsabili di molte risposte cellulari.

Inoltre gli effetti in acuto comprendono un rapido e dose-dipendente aumento della frequenza cardiaca, che può essere accompagnato da un modesto aumento della pressione arteriosa [8]. Una review di quasi 200 articoli (riguardanti quasi 400 test) ha confermato che l'aumento della frequenza cardiaca era il risultato più concreto; tutti questi studi inoltre sono risultati statisticamente significativi. Nonostante vi sia molta variabilità interindividuale, si è visto che l'aumento della frequenza cardiaca associato a una singola sigaretta di Marijuana va dal 20% al 100%, con il picco dell'incremento che si verifica da 10 a 30 minuti dopo l'inizio del fumo [14].

Tra gli effetti collaterali dovuti a un uso *cronico* della Marijuana, è compresa l'ipotensione ortostatica. L'ipotensione è maggiore e più duratura nei soggetti ipertesi rispetto ai soggetti normotesi [14]. Questo può verificarsi a causa della ridotta resistenza vascolare.

Uno studio effettuato da un'associazione francese (The French Association of the Regional Abuse and Dependence Monitoring Centres (CEIP-A) Working Group on Cannabis Complications*) conferma che l'uso a lungo termine della Cannabis sembra essere responsabile di:

- diminuzione della pressione arteriosa
- diminuzione della frequenza e della contrattilità cardiaca
- alterata risposta dell'apparato cardiovascolare all'esercizio fisico [15].

Lo stesso lavoro dimostra come il fumo di Cannabis sia connesso con l'aumento del rischio cardiovascolare.

Le complicanze cardiovascolari che sono state riscontrate sono principalmente sindromi coronariche acute, alterazioni della frequenza cardiaca e arteriopatie periferiche. Nel periodo tra il 2006 e il 2010 la proporzione di complicanze cardiovascolari rispetto al totale dei disturbi legati all'uso della cannabis è salito dal 1.1 % al 3.6 % [15]. Questo incremento, insieme alla gravità degli eventi (che hanno un tasso di mortalità del 25.6%), possono indicare la cannabis come un possibile fattore di rischio cardiovascolare.

Il fumo di Cannabis infatti è stato recentemente inserito nella lista dei possibili triggers per l'infarto miocardico. È stato dimostrato come Cannabis e tabacco insieme possano causare un numero molto maggiore di sindromi coronariche acute in pazienti con coronaropatia nota rispetto al tabacco da solo. Inoltre la Cannabis è la sostanza, dopo tabacco e cocaina, più spesso identificata come coinvolta nell'ictus ischemico associato all'utilizzo di sostanze.

Recentemente, simili complicanze cardiovascolari gravi sono state identificate come la ragione del ricovero in ospedale di giovani consumatori di Cannabis. Le caratteristiche comuni in questi casi erano la gravità dell'evento e il profilo particolare dei pazienti, tutti giovani e apparentemente sani, la maggior parte di sesso maschile. Principalmente le complicanze osservate erano infarto miocardico, trombosi e ictus [15].

Un interessante case report ha analizzato il caso di un ragazzo Nigeriano di 26 anni che ha presentato un ictus ischemico tre ore dopo aver fumato Marijuana [16]. Negli ultimi quattro anni il paziente aveva fumato Cannabis costantemente, questo mette in evidenza un altro possibile rischio connesso con l'utilizzo cronico della Marijuana. Il paziente si è presentato in ospedale quattro giorni dopo l'insorgenza dei seguenti sintomi: linguaggio confuso, sensazione di "debolezza nella metà destra del viso, nell'arto superiore destro e nell'arto inferiore destro". All'esame obiettivo il ragazzo risultava vigile e orientato, i suoi parametri vitali erano tutti nella norma; si evidenziava paralisi del nervo facciale destro e una paralisi motoria completa agli arti superiore destro e inferiore destro, con perdita di sensibilità tattile e termica. Le pupille erano isocoriche e reagivano normalmente alla luce. Gli esami ematochimici erano tutti nella norma e anche l'elettrocardiogramma e l'ecocardiogramma non mostravano anomalie. L'esame tossicologico delle urine era positivo per Cannabis, negativo per altre droghe.

La TC cerebrale effettuata quattro giorni dopo l'insorgenza dei sintomi mostrava ischemia dei gangli della base a sinistra. La risonanza magnetica con sequenza T1 evidenziava un'area ipointensa a livello del corpo striato di sinistra e dell'insula. L'angiografia a risonanza magnetica dei vasi intracranici mostrava una riduzione del flusso ematico nella carotide interna di sinistra e assenza di flusso nell'arteria cerebrale media sinistra e cerebrale anteriore sinistra, lesioni coerenti con la sintomatologia del paziente.

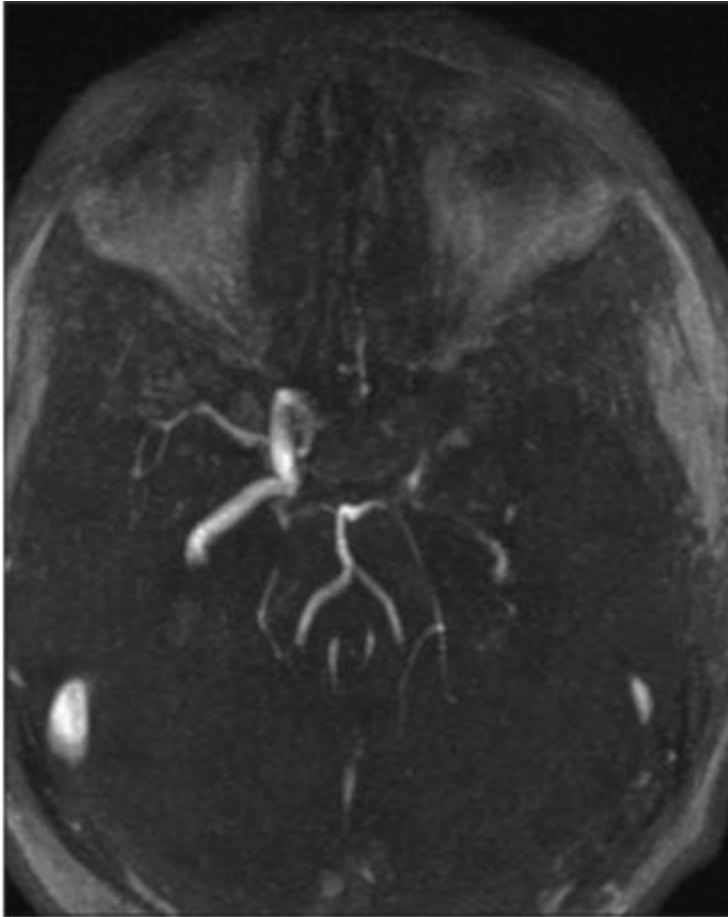


Figura 5 - Angiografia a risonanza magnetica che mostra riduzione marcata del calibro dell'arteria carotide interna sinistra, con occlusione dell'arteria cerebrale anteriore sinistra e cerebrale media sinistra [16].

La causa dell'ictus in questo paziente, e in altri con una storia clinica simile alla sua, è stata identificata nella vasculopatia indotta dalla Cannabis. L'assenza di altri fattori di rischio vascolari, la relazione temporale tra l'esposizione alla sostanza e l'inizio dei sintomi suggeriscono un ruolo causale della Cannabis in questi casi di ictus ischemico. Nei pazienti giovani colpiti da ictus associato a consumo di Cannabis sembrano essere colpiti prevalentemente i gangli della base e il cervelletto, tutto ciò può essere ascritto all'abbondante presenza dei recettori CB1 e CB2 in queste zone cerebrali.

La tabella 2 riassume gli effetti cardiovascolari degli endocannabinoidi, della Marijuana e dei cannabinoidi sintetici [11].

Sostanza	Buono	Cattivo	Brutto
<u>Endocannabinoidi</u>	<ul style="list-style-type: none"> • effetti protettivi sui tessuti e anti infiammatori mediati da CB2R • potenziale fonte di mediatori anti infiammatori e mediatori benefici vasoattivi tramite il metabolismo dell'acido arachidonico. 	<ul style="list-style-type: none"> • effetti metabolici, cardiovascolari, pro infiammatori, pro ossidanti e pro fibrotici mediati da CB1R • potenziale fonte di mediatori pro infiammatori tramite il metabolismo dell'acido arachidonico o l'ossidazione mediante cicloossigenasi. 	<ul style="list-style-type: none"> • potenziale fonte di mediatori vasocostrittori (per esempio trombossano A2) tramite il metabolismo dell'acido arachidonico o l'ossidazione mediante cicloossigenasi.
<u>Marijuana</u>	<ul style="list-style-type: none"> • basse dosi di THC nella marijuana potrebbero esercitare effetti protettivi sui tessuti e anti infiammatori mediati da CB2R • THC è un agonista parziale di CB1R abbastanza debole; perciò, gli effetti acuti cardiovascolari e gli effetti sul SNC sono spesso blandi e reversibili • la Marijuana può contenere diversi costituenti non psicoattivi che non attivano CB1R e possono esercitare effetti benefici anti infiammatori e antiossidanti (per esempio, cannabidiolo, tetraidrocannabinivarina, terpenoidi) 	<ul style="list-style-type: none"> • THC può esercitare effetti metabolici, cardiovascolari, pro infiammatori, pro ossidanti e pro fibrotici mediati da CB1R (gli effetti cardiovascolari sono dose dipendenti) • THC esercita effetti psicoattivi mediati da CB1R • Il fumo di Marijuana può essere dannoso come il fumo di tabacco • La Marijuana può accumulare pesticidi e metalli pesanti 	<ul style="list-style-type: none"> • in casi rari, possono svilupparsi effetti cardiovascolari minacciosi (per esempio, aritmie, ipotensione profonda, infarto miocardico, ictus ischemico)
<u>Cannabinoidi sintetici</u>	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> • possono indurre complicanze acute e fatali cardiovascolari, nel SNC e renali • possono contenere solventi organici e altre sostanze sconosciute

Tabella 2 - Effetti cardiovascolari degli endocannabinoidi, della Marijuana e dei cannabinoidi sintetici [11].

4. SATIVEX ED EFFETTI COLLATERALI CARDIOVASCOLARI

Sativex è una terapia emergente aggiuntiva in caso di fenomeni di spasticità non responsiva alle altre terapie, attualmente approvata per il trattamento di pazienti con sclerosi multipla in diversi paesi europei, in Italia a partire dal 2013 [17]. Si tratta di uno spray oromucosale che contiene una miscela di due estratti approssimativamente in rapporto 1:1 (2.7 mg di delta-9-tetraidrocannabinolo THC e 2.5 mg di cannabidiolo CBD / 0.1 ml) in una soluzione aromatizzata di acqua etanolo. Ogni flacone da 10 mL contiene fino a 90 spruzzi, ciascuno dei quali rilascia circa 100 µL di volume [18].

Attraverso la mucosa, l'assorbimento è rapido e il paziente può modulare il dosaggio in modo flessibile, gestendo autonomamente la spasticità.

Generalmente è ben tollerato dai pazienti, come dimostrano i numerosi studi clinici e l'osservazione clinica quotidiana [17]. Tuttavia, come qualsiasi trattamento farmacologico, Sativex può causare effetti collaterali indesiderati. Le più comuni reazioni avverse, che interessano meno di una persona su dieci, sono vertigini (27.5 %), affaticamento (11%), diarrea (13.1%), nausea (10.85%) e sonnolenza [17]. Gli effetti collaterali descritti sono di entità lieve o moderata, la loro incidenza può essere ridotta con un aumento della titolazione del farmaco. Altri effetti ancora più rari, che interessano meno di una persona su cento, sono fenomeni allergici, euforia, psicosi, panico, allucinazioni. Questi solitamente scompaiono quando la dose viene ridotta o il trattamento interrotto.

Effetto collaterale	Più comune	Comune	Raro
Sonnolenza/ stanchezza	X		
Vertigini	X		
Bocca asciutta	X		
Tosse, catarro, bronchiti (solo fumo)	X		
Ansia	X		
Nausea	X		
Effetti cognitivi	X		
Euforia		X	
Visione offuscata		X	
Mal di testa		X	
Ipotensione ortostatica			X
Psicosi tossica/paranoia			X
Depressione			X
Atassia			X
Tachicardia (dopo titolazione)			X
Iperemesi da Cannabis			X
Diarrea			X

Tabella 3 - Effetti collaterali associati alla terapia con uso di medicinali a base di Cannabis [8].

I farmaci contenenti cannabinoidi hanno un profilo di sicurezza superiore rispetto a molti altri farmaci, non sono segnalati casi di decesso da sovradosaggio, a causa della mancanza di recettori CB1 nei centri cardiorespiratori cerebrali [8]. Gli effetti collaterali mediati dal THC sono dose-dipendenti, l'uso di una strategia di dosaggio "start low and go slow" (inizia da bassi dosaggi e vai lentamente) mitiga la maggior parte degli eventi avversi [8]. Il confronto grafico in Figura 6 mostra gli eventi avversi riscontrati almeno nel 3 % dei pazienti con sclerosi multipla in terapia con Sativex. In blu gli effetti con titolazione rapida e dosaggio più elevato, in rosso titolazione più lenta e limite massimo di dosaggio imposto a 12 spruzzi al giorno. Questo conferma che il profilo di sicurezza è maggiore con un regime di titolazione della dose "low and slow".

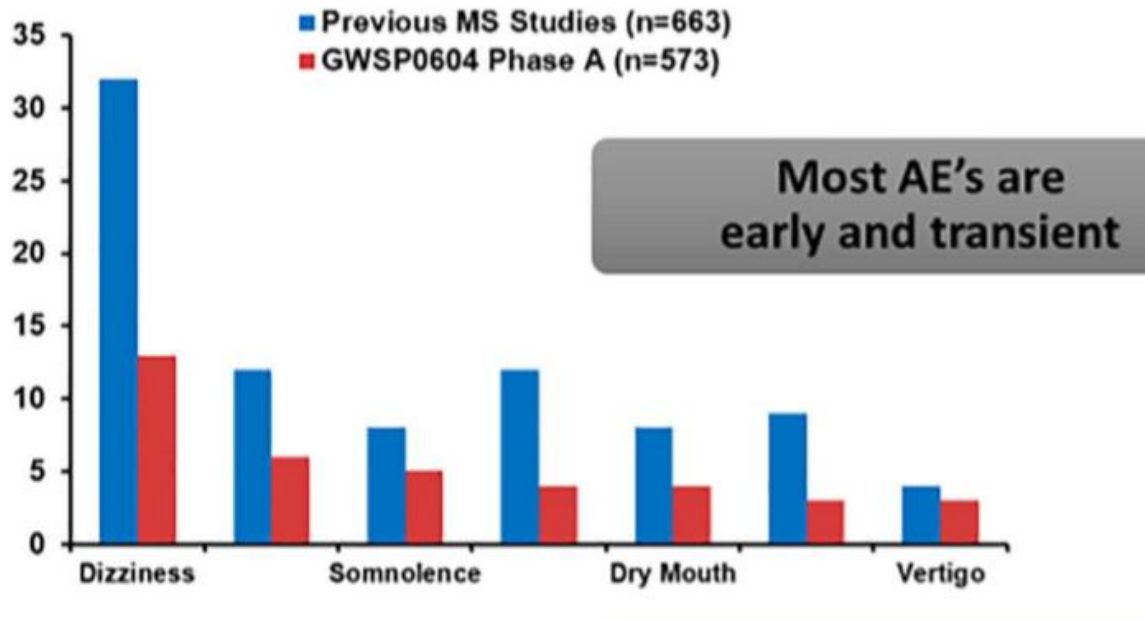


Figura 6 – Confronto grafico tra effetti avversi dei pazienti in terapia con Sativex con titolazione rapida e dosaggio più elevato (blu) e titolazione più lenta e dose massima imposta (rosso) [8].

Dal punto di vista cardiovascolare, l'uso di Sativex può portare spesso a tachicardia, a volte associata a un modesto aumento della pressione sanguigna. Diversi studi hanno dimostrato che nell'uomo la stimolazione sul sistema cardiovascolare prodotta dal farmaco interessa principalmente l'aumento della frequenza cardiaca [14]; la tachicardia è stata riscontrata sia dopo somministrazione orale di cannabinoidi sintetici (Nabilone), sia dopo l'utilizzo di spray oromucosale (Sativex) [13]. Più raramente si riscontrano fluttuazioni dei valori di pressione arteriosa. In pazienti che hanno precedentemente avuto un ictus emorragico o predisposti a sanguinamenti intracranici risulta perciò importante monitorare costantemente i valori di pressione arteriosa durante l'assunzione di Sativex.

5. STUDIO CLINICO

5.1 SCOPO DELLO STUDIO

Presso il Dipartimento di Neuroscienze dell'Ospedale Policlinico San Martino è stato effettuato questo studio per valutare l'efficacia dello spray oromucosale Sativex nel trattare la spasticità secondaria a ictus.

Dagli studi finora condotti è emerso che il farmaco può causare tachicardia e ipertensione in acuto durante l'assunzione.

Considerando che i pazienti sopravvissuti all'ictus sono a rischio di ictus ricorrente, la prevenzione secondaria risulta di fondamentale importanza; inoltre è necessario controllare i fattori di rischio cardiovascolari come l'ipertensione, che rappresenta un pericolo sia per l'ictus ischemico che per quello emorragico.

L'obiettivo di questa tesi è quello di studiare gli effetti collaterali cardiovascolari causati dall'assunzione di Sativex e definire il profilo di sicurezza e di tollerabilità cardiovascolare del farmaco in pazienti con spasticità post ictus.

5.2 MATERIALI E METODI

5.2.1 Selezione dei pazienti

Presso il Dipartimento di Neuroscienze dell'Ospedale Policlinico San Martino sono stati reclutati 41 pazienti con spasticità secondaria a ictus verificatosi almeno tre mesi prima. Coloro che venivano già trattati con tossina botulinica sono entrati nello studio almeno quattro mesi dopo l'ultima iniezione per permettere un tempo ragionevole di washout. Lo studio è durato due anni: è iniziato a febbraio del 2018 ed è terminato a febbraio 2020. I criteri di inclusione sono stati:

- presenza di spasticità valutata tra 1 e 3 alla MAS (Modified Ashworth scale) in almeno uno tra: muscolo flessore del polso, muscolo flessore del gomito, muscolo estensore della gamba e/o flessore plantare del piede;
- assenza di significativa patologia del sistema nervoso periferico rilevabile su base clinica;
- assenza di concomitante parkinsonismo;
- rischio ischemico cardiovascolare accettabile definito da un'attenta valutazione cardiologica comprensiva di accurata anamnesi, esame obiettivo ed elettrocardiogramma;
- assenza di una stenosi superiore al 50% nelle principali arterie intracraniche (cerebrale media, basilare, carotide interna, vertebrale) o nei tratti cervicali delle arterie carotide e vertebrale;
- assenza di significativa compromissione cognitiva che ostacoli la capacità del paziente di capire il protocollo di studio e di firmare il modulo di consenso.

Oltre questi criteri, non ci sono state limitazioni riguardo a età, sesso e grado di disabilità. I seguenti dati sociodemografici sono stati raccolti: genere, età, data dell'evento acuto, anni con spasticità, aree affette da spasticità.

5.2.2 Tecniche di somministrazione del farmaco

I pazienti sono entrati nello studio dopo un'attenta valutazione del rischio cardiaco-cerebrovascolare effettuata dal cardiologo e dal neurologo vascolare, successivamente sono stati assegnati casualmente (in rapporto 1:1) a una delle seguenti sequenze di trattamento (figura 7):

- THC:CBD spray oromucosale – Placebo (THC:CBD spray oromucosale nel periodo I e placebo nel periodo II)
- Placebo – THC:CBD spray oromucosale (placebo nel periodo I e THC:CBD spray oromucosale nel periodo II)

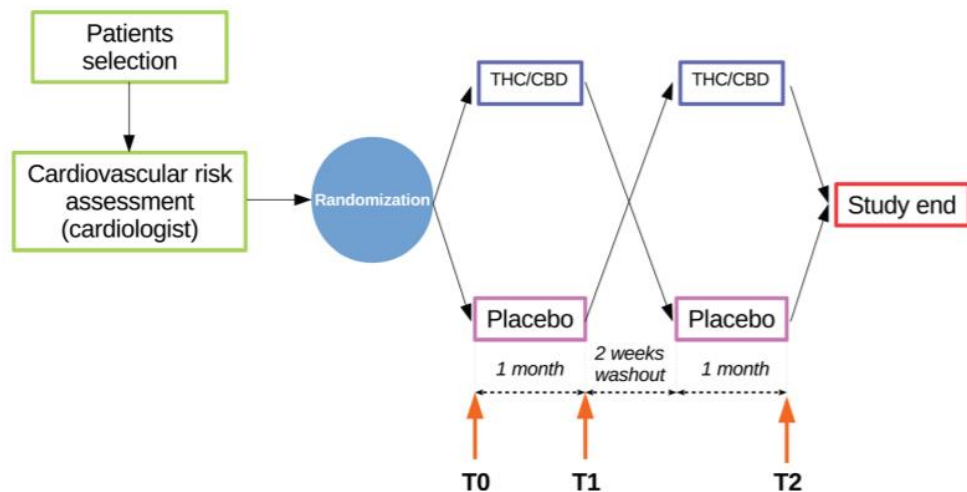


Figura 7 - Rappresentazione grafica raffigurante lo studio in cross over e i tempi di ciascuna fase.

L'assegnazione casuale è stata generata tramite un programma SAS (Statistical Analysis System) al fine di garantire l'equilibrio nel trattamento.

Dopo la prima visita di valutazione (T0), durante il primo mese di terapia, il paziente ha titolato il farmaco per raggiungere il numero ottimale di spruzzi giornalieri, che può raggiungere fino a un massimo di 12 (Tabella 5). Alla fine del primo periodo di un mese di terapia i pazienti sono stati valutati di nuovo (T1). Faceva seguito un periodo di washout di due settimane che consentiva ai pazienti di raggiungere la loro condizione di spasticità basale, terminata questa fase nel mese successivo si passava all'altro trattamento. Al termine del secondo mese di trattamento, è stata eseguita la valutazione finale (T2). Durante l'intero periodo dello studio, i pazienti hanno mantenuto la stessa terapia (a parte il farmaco in studio) per minimizzare altre condizioni che potessero influenzare il livello di spasticità. Per lo stesso motivo ai pazienti è stato richiesto di non sottoporsi ad alcun trattamento fisico e riabilitativo durante lo studio. Durante la valutazione T1 e T2, sono state raccolte ulteriori informazioni sul numero di spruzzi utilizzati al giorno e sui possibili eventi avversi.

Lo studio era in doppio cieco, quindi tutti gli individui coinvolti, compresi i pazienti, il personale sanitario, le persone che eseguono le valutazioni e gli analisti dei dati erano ciechi sull'identità del trattamento effettuato fino all'apertura del database. L'identità del trattamento è stata nascosta dall'uso di farmaci (THC:CBD spray oromucosale e placebo) identici per imballaggio, etichetta, schema di somministrazione e apparenza.

PERIODO DI STUDIO	SCREENING E RANDOMIZZAZIONE	PERIODO I	WASH-OUT	PERIODO II
Visita	1 (T0)	2 (T0)	3	4 (T2)
Consenso informato	X			
Demografia	X			
Storia medica e dei trattamenti	X			
Esame fisico e neurologico	X	X	X	X
Valutazione cardiaca completa	X			
Consultazione cardiologica "al bisogno"		X	X	X
Parametri vitali	X	X	X	X
Criteri di inclusione ed esclusione	X			
Scala di Ashworth Modificata	X	X		X
NRS spasticità	X	X		X
Valutazione dei riflesso da stiramento	X	X		X
Controllo dei diari dei pazienti		X		X
<i>NRS spasticità, NRS dolore, disfunzione vescica NRS</i>		X		X
<i>Numero di spasmi</i>		X		X
<i>Qualità del sonno NRS</i>		X		X
<i>Pressione arteriosa e frequenza cardiaca</i>		X		X
Dispensare il farmaco in studio	X		X	
Controllo dei farmaci restituiti		X		X
Effetti avversi		X	X	X
Farmaci concomitanti	X	X	X	X

Tabella 4 - Elenco delle valutazioni e delle procedure previste.

I pazienti incrementavano il numero di spruzzi giornaliero secondo lo schema terapeutico illustrato in Tabella 5, in caso di effetti collaterali (principalmente capogiro, vertigini, nausea) dovevano ridurre di un'unità die il numero di spruzzi giornalieri, fino ad arrivare alla dose tale da consentire il maggior sollievo per la spasticità con la minore incidenza di effetti indesiderati. Per questo motivo, non tutti i pazienti sono riusciti a raggiungere il numero massimo di spruzzi nel periodo di trattamento.

Quattro pazienti hanno abbandonato lo studio a causa degli effetti collaterali (principalmente vertigini e sonnolenza), altri tre lo hanno fatto per problemi di compliance.

Numero di spruzzi			
	Mattino (tra il risveglio e mezzogiorno)	Sera (tra le 16 e l'ora di coricarsi)	Totale spruzzi ogni giorno
1° giorno	0	1	1
2° giorno	0	1	1
3° giorno	0	2	2
4° giorno	0	2	2
5° giorno	1	2	3
6° giorno	1	3	4
7° giorno	1	4	5
8° giorno	2	4	6
9° giorno	2	5	7
10° giorno	3	5	8
11° giorno	3	6	9
12° giorno	4	6	10
13° giorno	4	7	11
14° giorno	5	7	12

Tabella 5 - Schema terapeutico di Sativex [18].

5.2.3 Valutazione cardiovascolare

La pressione arteriosa e la frequenza cardiaca sono state valutate in ogni visita programmata. Inoltre per monitorare i valori di pressione arteriosa quotidianamente a casa, a ciascun paziente è stato fornito uno sfigmomanometro portatile ed è stato insegnato come compilare un diario su cui annotare tutti i giorni nel periodo di trattamento i valori di pressione arteriosa e frequenza cardiaca riscontrati.

Studio SativexStroke*Foglio controllo pressione arteriosa (massima/minima) e frequenza cardiaca (battiti)*

Istruzioni: misurare quotidianamente possibilmente al mattino i parametri e riportarli nella tabella sottostante insieme all'orario in cui è stata effettuata la misurazione.

Nome paziente:

Giorno	Ora	Massima	Minima	Battiti	Note
gio 31 mag	9,00	130	80	80	
ven 1 giu	4	133	80	70	
sab 2 giu	*	130	85	80	
dom 3 giu	*	135	85	80	
lun 4 giu	4	130	80	60	
mar 5 giu	6	130	85	60	
mer 6 giu	4	135	80	70	
gio 7 giu	4	135	80	70	
ven 8 giu	4	135	80	60	
sab 9 giu	4	130	90	60	
dom 10 giu	4	135	90	65	
lun 11 giu	4	135	90	60	
mar 12 giu	4	135	85	65	
mer 13 giu	4	130	80	60	
gio 14 giu	4	130	80	60	
ven 15 giu	4	135	80	70	
sab 16 giu	4	135	85	85	
dom 17 giu	4	130	80	70	
lun 18 giu	4	135	80	70	
mar 19 giu	4	130	80	80	
mer 20 giu	4	140	85	70	
gio 21 giu	4	135	80	70	
ven 22 giu	4	130	80	65	
sab 23 giu	4	135	85	70	
dom 24 giu	4	135	75	65	
lun 25 giu	4	130	80	65	
mar 26 giu	4	135	70	70	
mer 27 giu	4	130	80	80	
gio 28 giu	4	130	85	85	
ven 29 giu					
sab 30 giu					
dom 1 lug					
lun 2 lug					
mar 3 lug					
mer 4 lug					

Riportare di seguito eventuali effetti collaterali riscontrati preceduti da data e ora:

Figura 8 - Diario di un paziente in cui vengono riportati quotidianamente i valori di pressione arteriosa e frequenza cardiaca.

5.2.4 Analisi statistica

Per analizzare i parametri di pressione arteriosa e frequenza cardiaca contenuti nei diari dei pazienti è stata calcolata per ciascun parametro la media dei valori rilevati nei primi cinque giorni di trattamento e la media dei valori rilevati negli ultimi cinque giorni del mese di trattamento con Sativex. La media nei primi cinque giorni di trattamento è stata interpretata come valore basale e quindi pre trattamento, quella negli ultimi cinque giorni è stata interpretata come valore post trattamento.

I 36 pazienti che hanno concluso il mese di terapia con Sativex sono stati suddivisi in due gruppi. Nella prima osservazione sono stati creati i gruppi in base al genere dei pazienti; il primo gruppo rappresenta l'insieme dei pazienti maschi (26), il secondo l'insieme delle pazienti femmine (10).

Nella seconda osservazione i due gruppi sono stati creati in base alla patogenesi dell'ictus che ha colpito i pazienti: il primo gruppo comprende coloro che hanno avuto ictus emorragico (15), il secondo l'insieme di pazienti che hanno avuto ictus ischemico (21). L'analisi è stata effettuata utilizzando il test di Mann-Whitney per osservare le differenze tra i due gruppi nei valori basali (quindi a inizio trattamento) di frequenza cardiaca, pressione arteriosa sistolica, pressione arteriosa diastolica e pressione arteriosa differenziale, quest'ultima calcolata come la differenza tra pressione arteriosa sistolica e pressione arteriosa diastolica.

Negli stessi pazienti, è stata utilizzata l'analisi di correlazione per ranghi di Spearman per correlare i valori basali di frequenza cardiaca, pressione arteriosa sistolica, pressione arteriosa diastolica e pressione arteriosa differenziale con l'età dei pazienti. Questo indice misura il grado di relazione tra due variabili che possono essere direttamente proporzionali, inversamente proporzionali oppure avere una correlazione nulla.

Per l'ultima analisi effettuata è stato utilizzato il test di Wilcoxon per campioni dipendenti. Questo test è utile per effettuare analisi in cui i dati risultino appaiati, come in questo caso, perché consente di evidenziare le differenze tra i valori basali e quelli post assunzione del farmaco.

I risultati delle analisi sono stati considerati significativi se il valore di probabilità p risultava inferiore al valore soglia fissato di 0,05.

5.3 RISULTATI

Considerando i 36 pazienti che hanno completato la fase di trattamento con Sativex, utilizzando il test di Mann-Whitney è stato evidenziato che non vi è differenza significativa tra maschi e femmine per quanto riguarda i valori basali di pressione arteriosa sistolica ($p = 0,7$), e non vi è differenza significativa tra i due gruppi neanche per ciò che concerne i valori di pressione arteriosa diastolica ($p = 0,1$) (figura 9), pressione arteriosa differenziale ($p = 0,2$) (figura 10) e frequenza cardiaca ($p = 0,08$) (figura 11).

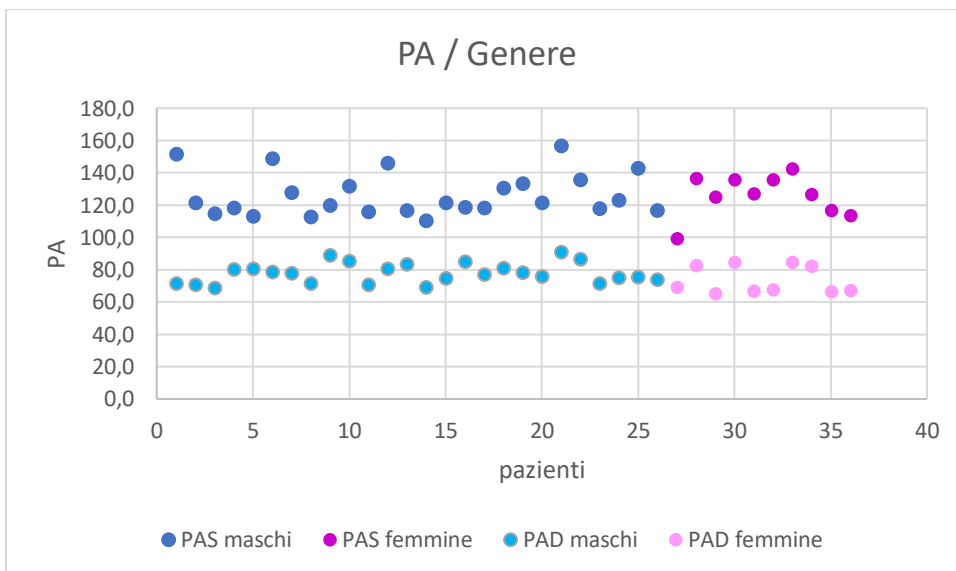


Figura 9 - Pressione arteriosa sistolica e diastolica a inizio trattamento con Sativex nei maschi e nelle femmine.

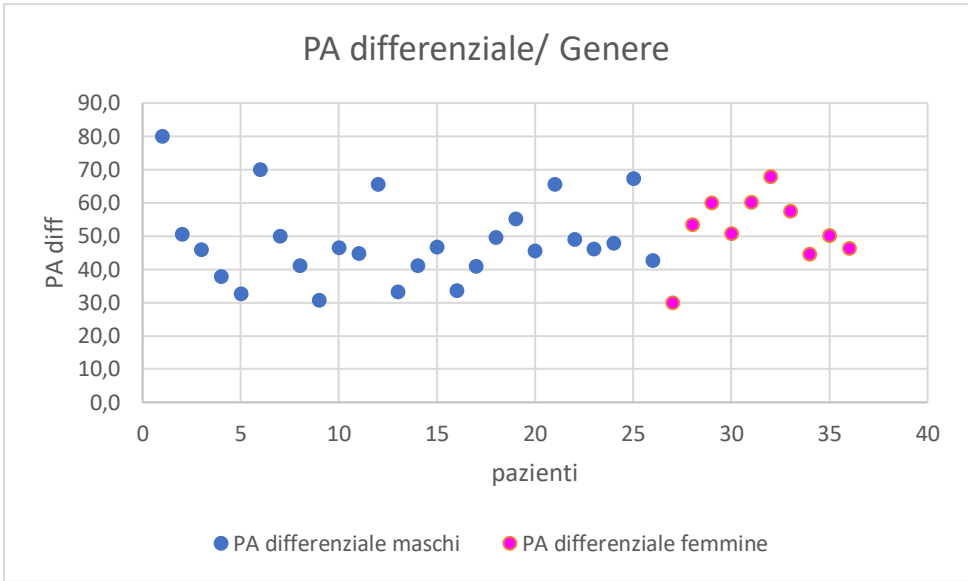


Figura 10 - Pressione arteriosa differenziale a inizio trattamento con Sativex nei maschi e nelle femmine.

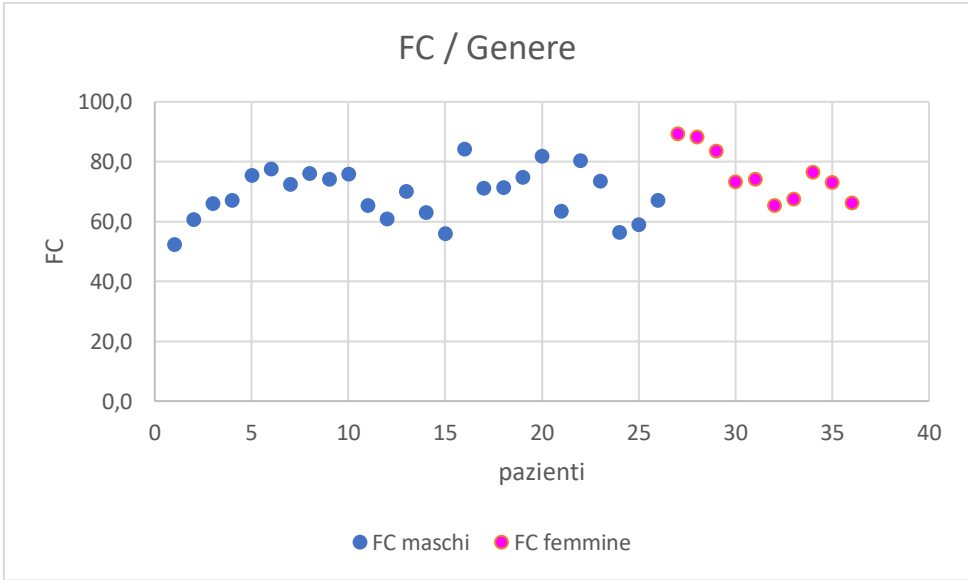


Figura 11 - Frequenza cardiaca a inizio trattamento con Sativex nei maschi e nelle femmine.

Utilizzando il test di Mann-Whitney si è osservato che non vi è differenza neanche tra i pazienti che hanno avuto ictus emorragico e quelli che hanno avuto ictus ischemico per quanto riguarda la pressione arteriosa sistolica ($p = 0,9$), pressione arteriosa diastolica ($p = 0,3$) (figura 12), pressione arteriosa differenziale ($p = 0,6$) (figura 13) e frequenza cardiaca ($p = 0,6$) (figura 14).

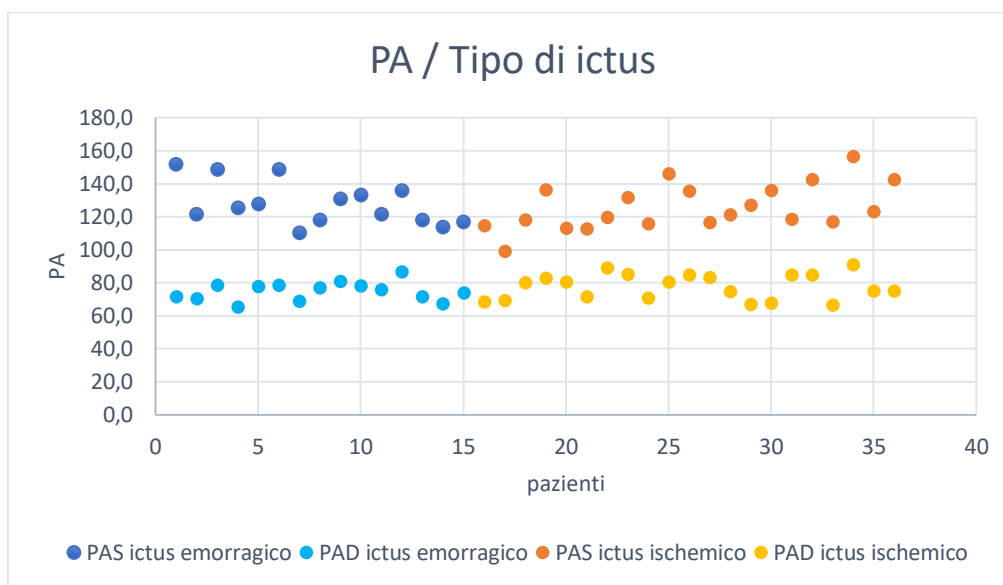


Figura 12 - Pressione arteriosa sistolica e diastolica nei pazienti con ictus emorragico e nei pazienti con ictus ischemico.

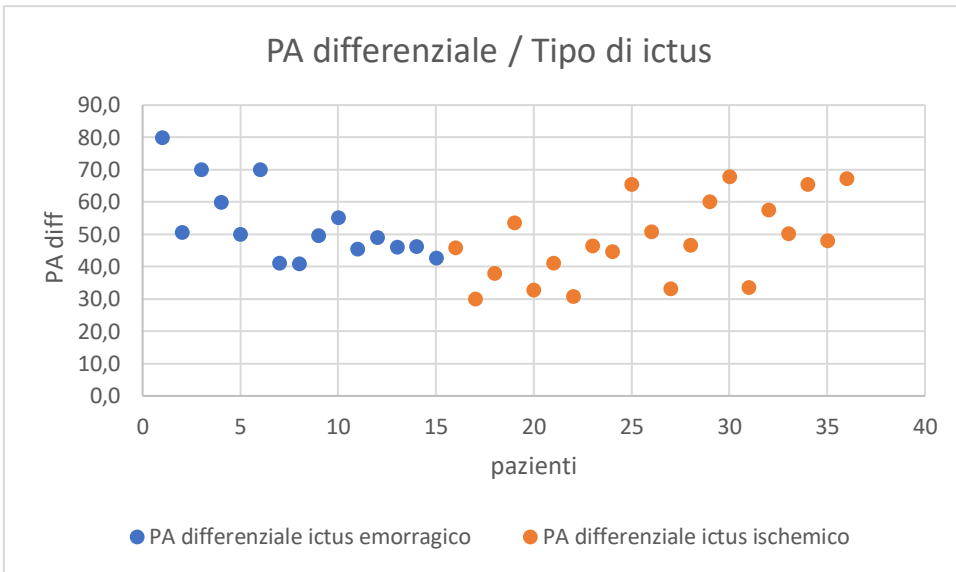


Figura 13 - Pressione arteriosa differenziale nei pazienti con ictus emorragico e nei pazienti con ictus ischemico.

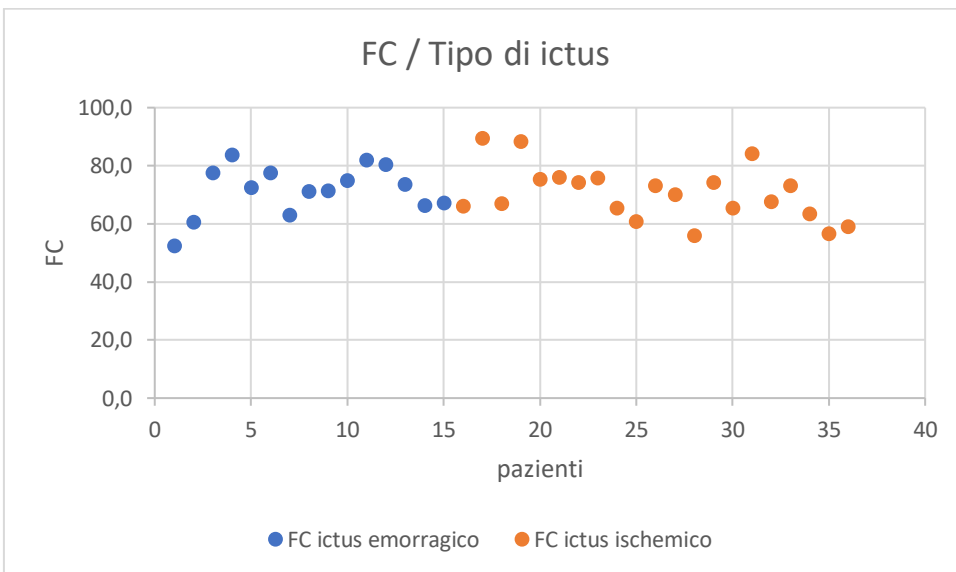


Figura 14 - Frequenza cardiaca nei pazienti con ictus emorragico e nei pazienti con ictus ischemico.

Con l'analisi di correlazione per ranghi di Spearman è stato identificato il tipo di correlazione tra i valori basali e l'età dei pazienti. Non si è riscontrata correlazione significativa tra età e pressione arteriosa sistolica ($p = 0,4$) (figura 15) e neanche tra età e frequenza cardiaca ($p = 0,4$) (figura 16).

Si è potuta notare invece la presenza di una correlazione significativa inversa tra età e pressione arteriosa diastolica ($p = 0,014$) (figura 17), e una correlazione diretta tra età e pressione arteriosa differenziale ($p = 0,006$) (figura 18).

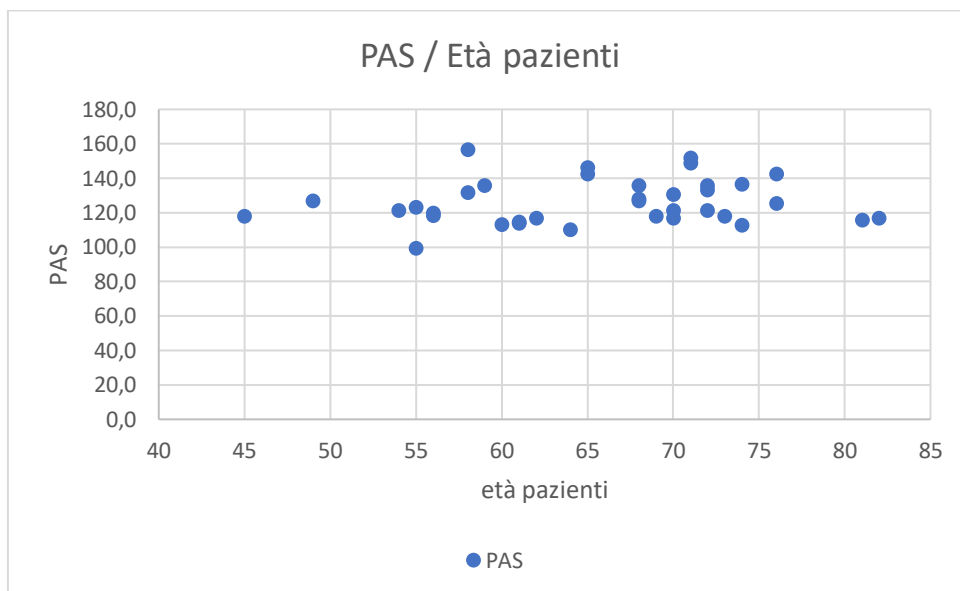


Figura 15 - Correlazione tra pressione arteriosa sistolica ed età dei pazienti.

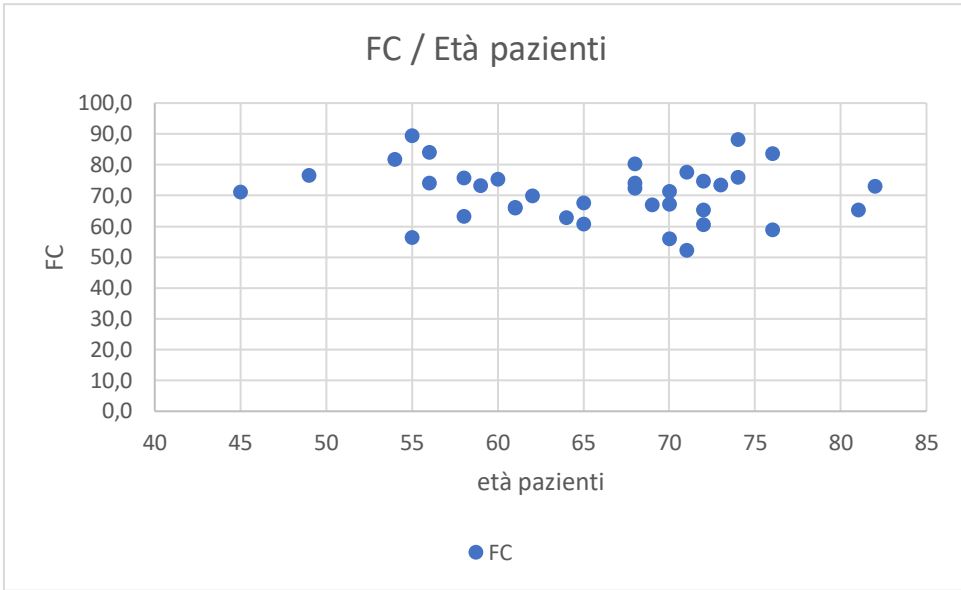


Figura 16 - Correlazione tra frequenza cardiaca ed età dei pazienti.

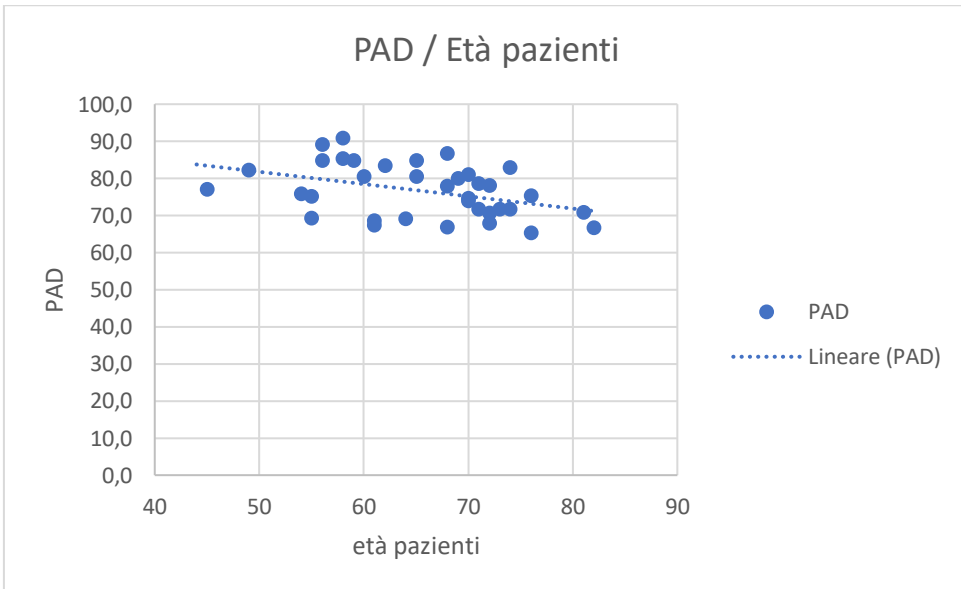


Figura 17 - Correlazione inversa tra pressione arteriosa diastolica ed età dei pazienti.

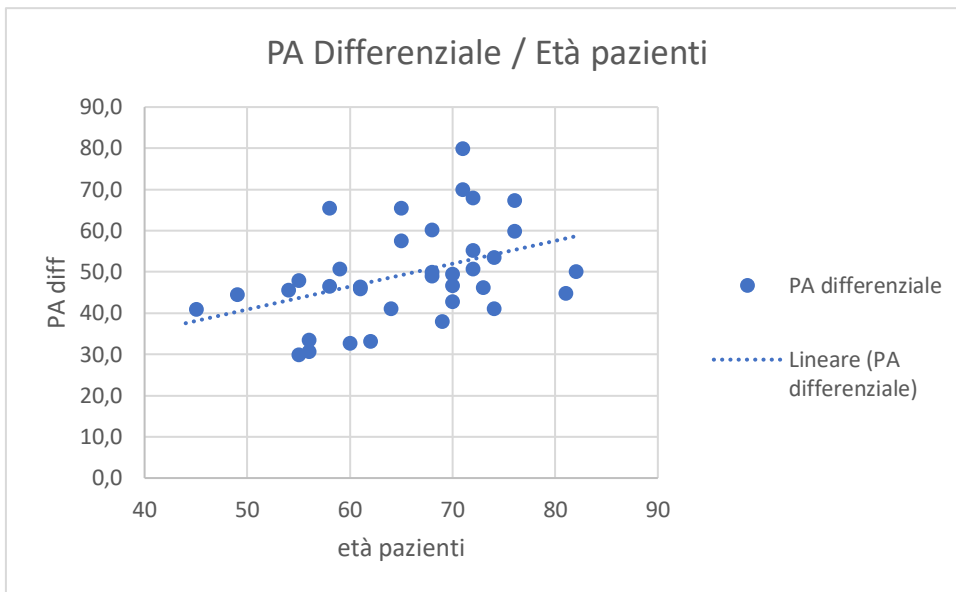


Figura 18 - Correlazione diretta tra pressione arteriosa differenziale ed età dei pazienti.

Infine, sono state confrontate le medie dei parametri dei giorni iniziali del trattamento con Sativex con le medie dei parametri degli ultimi giorni di assunzione del farmaco. Utilizzando l'analisi di Wilcoxon per campioni dipendenti non si evidenzia differenza significativa per i valori di pressione arteriosa sistolica ($p = 0,2$) (figura 19), pressione arteriosa diastolica ($p = 0,3$) (figura 20), pressione arteriosa differenziale ($p = 0,8$) (figura 21) e frequenza cardiaca ($p = 0,8$) (figura 22).

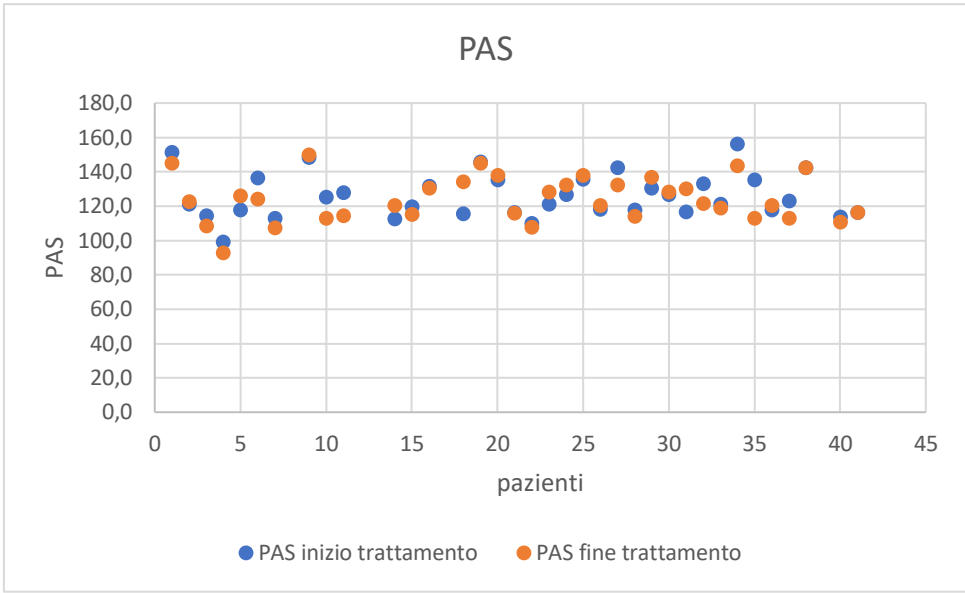


Figura 19 - Differenza tra i valori di pressione arteriosa sistolica a inizio trattamento con Sativex e i valori di pressione arteriosa sistolica a fine trattamento.

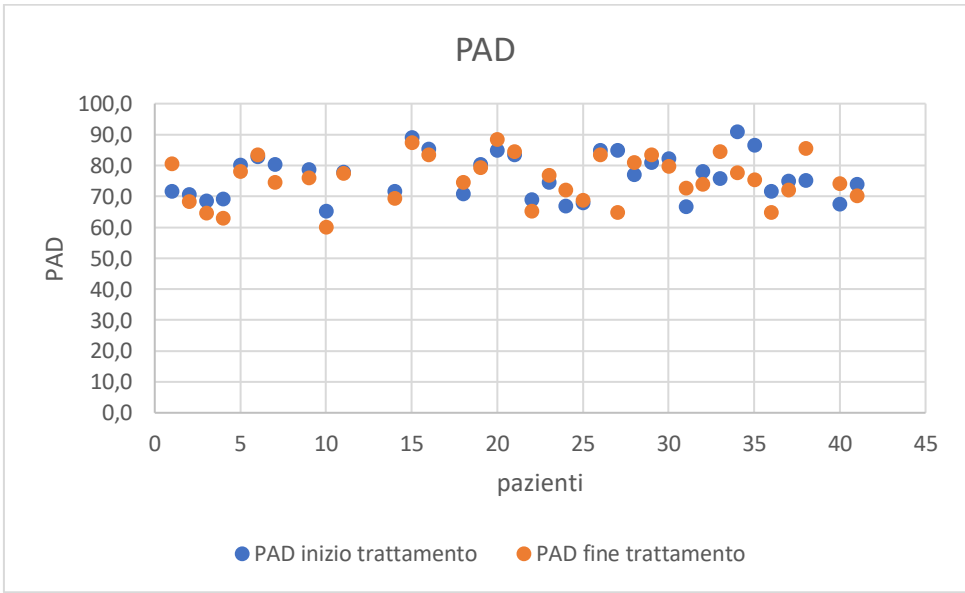


Figura 20 - Differenza tra i valori di pressione arteriosa diastolica a inizio trattamento con Sativex e i valori di pressione arteriosa diastolica a fine trattamento.

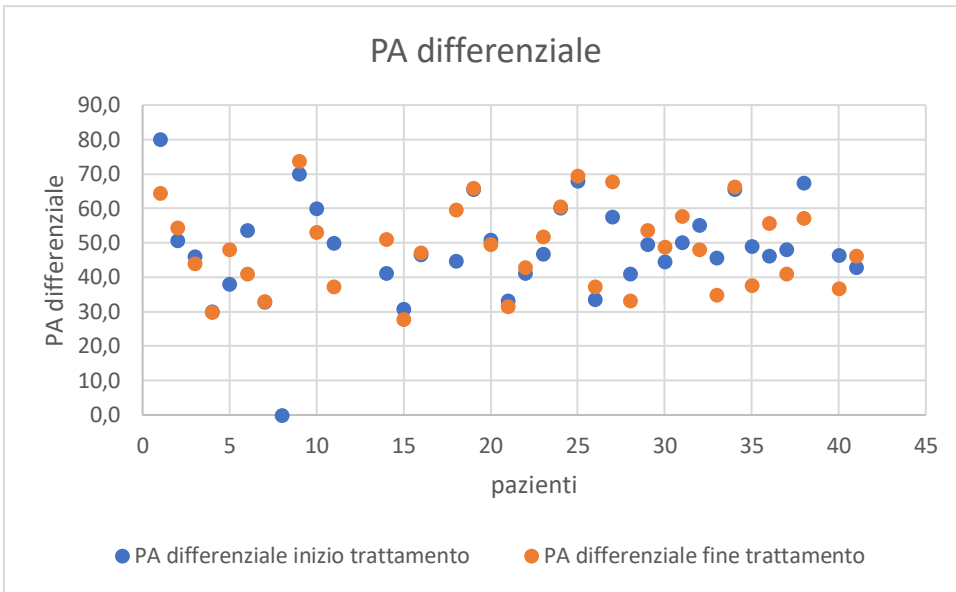


Figura 21 - Differenza tra i valori di pressione arteriosa differenziale a inizio trattamento con Sativex e i valori di pressione arteriosa differenziale a fine trattamento.

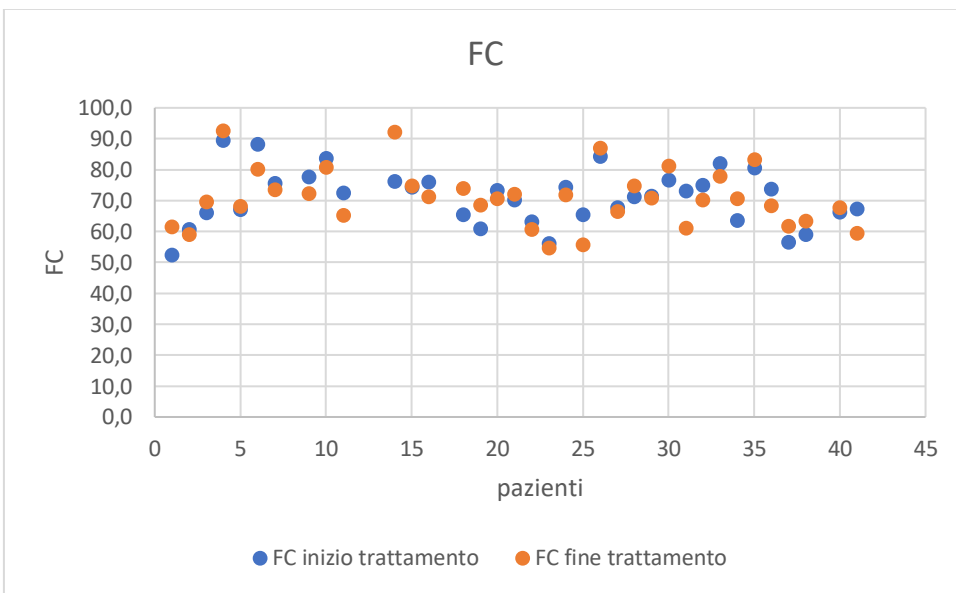


Figura 22 - Differenza tra i valori di frequenza cardiaca a inizio trattamento con Sativex e i valori di frequenza cardiaca a fine trattamento.

6. DISCUSSIONE

Nonostante i progressi nelle terapie, la spasticità rimane ancora una condizione molto disabilitante per i pazienti con pregresso ictus. Nuovi approcci sono necessari per sviluppare terapie efficaci e ben tollerate da parte dei pazienti. In questo studio, condotto presso il Dipartimento di Neuroscienze dell'Ospedale Policlinico San Martino, sono stati esaminati gli effetti collaterali di Sativex e sono stati confrontati i parametri emodinamici: pressione arteriosa e frequenza cardiaca pre e post trattamento al fine di definire la tollerabilità cardiovascolare del farmaco.

Nessuno dei 41 pazienti (inclusi i 7 drop-out) ha lamentato effetti collaterali cardiovascolari. Non sono state rilevate differenze significative tra i valori basali e quelli post assunzione nei parametri emodinamici dei pazienti, si deduce che il farmaco durante lo studio non ha causato tachicardia e neanche fluttuazioni significative dei valori di pressione arteriosa, quindi Sativex può essere considerato sicuro e tollerabile dal punto di vista cardiovascolare.

Ciò che è risultato significativo è una correlazione inversa tra età dei pazienti e pressione arteriosa diastolica e una correlazione diretta tra età e pressione arteriosa differenziale.

Questo è dovuto al progressivo aumento della rigidità dei vasi e all'aumento delle resistenze arteriose periferiche che contribuiscono a incrementare i valori di pressione arteriosa sistolica, mentre i valori di pressione diastolica tendono a diminuire con conseguente aumento della pressione differenziale. La situazione risultante è quella di ipertensione sistolica isolata, tipica dell'anziano, definita con valori di pressione sistolica superiori a 140 mmHg e valori di pressione diastolica inferiori a 90 mmHg. L'ipertensione sistolica isolata è associata a un rischio cardiovascolare più elevato rispetto a quello causato dall'innalzamento dei livelli di pressione diastolica, infatti sta crescendo l'interesse riguardo al possibile significato prognostico dell'incremento della pressione differenziale.

7. CONCLUSIONE

In conclusione, in questo studio sono stati controllati gli effetti collaterali segnalati dai pazienti nei loro diari e analizzate le differenze tra i valori basali e quelli post trattamento nei parametri emodinamici di ciascun paziente.

I risultati ottenuti e l'assenza di problemi cardiovascolari nei pazienti nel periodo di assunzione del farmaco suggeriscono che Sativex è sicuro e tollerabile dal punto di vista cardiovascolare.

8. BIBLIOGRAFIA

- [1] Loeb C, Favale E. Neurologia, Roma, Società Editrice Universo, 2003.
- [2] Wissel J, FRCP, Verrier M, Simpson D, Charles D, Guinto P, Papapetropoulos S, Sunnerhagen K. Post-stroke Spasticity: Predictors of Early Development and Considerations for Therapeutic Intervention. *PM R* xx (2014) 1-8
- [3] Wissel J, Manack A, Brainin M. Toward an epidemiology of poststroke spasticity. *Neurology* 2013;80:S13–S19.
- [4] Baricich A, Picelli A, Santamato A, Carda S, De Sire A, Smania N, Cisari C, Invernizzi M. Safety Profile of High-Dose Botulinum Toxin Type A in Post-Stroke Spasticity Treatment. *Springer Nature Switzerland* 2018, 38(11):991-1000.
- [5] Hara T, Abo M, Hara H, Kobayashi K, Shimamoto Y, Shibata Y, Sasaki N, Yamada N, Niimi M. Effects of botulinum toxin A therapy and multidisciplinary rehabilitation on lower limb spasticity classified by spastic muscle echo intensity in post-stroke patients, *International Journal of Neuroscience* (2017), 1543-5245
- [6] Di Marzo, V., Piscitelli, F. The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. *Neurotherapeutics* 12, 692–698 (2015).
- [7] Hillard C. Circulating Endocannabinoids: From Whence Do They Come and Where are They Going? *Neuropsychopharmacology Reviews* (2018) 43, 155–172.
- [8] MacCalluma C, Russo E. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *European Journal of Internal Medicine*
- [9] Etges T, Karolia K, Grint T, et al. An observational postmarketing safety registry of patients in the UK, Germany, and Switzerland who have been prescribed Sativex (THC:CBD, nabiximols) oromucosal spray. *Ther Clin Risk Manag* 2016;12:1667–75.
- [10] Zou S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 833
- [11] Pacher P, Steffens S, Haskó G, Schindler T, Kunos G. Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: the good, the bad, and the ugly. *Nature Reviews Cardiology* 2018, 15, 151-165

- [12] Steffens S, Pacher P. Targeting cannabinoid receptor CB2 in cardiovascular disorders: promises and controversies. *British Journal of Pharmacology* (2012) 167 313–323
- [13] Stanley CP, Hind WH, O'Sullivan SE. Is the cardiovascular system a therapeutic target for cannabidiol? *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:313–22
- [14] Malinowska B, Baranowska-Kuczko M, Schlicker E. Triphasic blood pressure responses to cannabinoids: do we understand the mechanism? *Br J Pharmacol* 2012;165:2073–88.
- [15] Jouanjus E, Lapeyre-Mestre M, Micallef J, et al. Cannabis use: signal of increasing risk of serious cardiovascular disorders. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000638
- [16] Oyinloye O, Nzeh D, Yusuf1 A, Sanya2 E. Ischemic stroke following abuse of Marijuana in a Nigerian adult male. *Journal of Neurosciences in Rural Practice* 2014; 5, 417-9.
- [17] Giacoppo S, Bramanti P, Mazzon E. Sativex in the management of multiple sclerosis-related spasticity: An overview of the last decade of clinical evaluation. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 17 (2017) 22–31
- [18] AIFA, Foglio illustrativo: informazioni per il paziente Sativex Spray per mucosa orale 2019.

9. RINGRAZIAMENTI

Diventare medico era uno degli obiettivi più importanti della mia vita e se ci sono riuscita è solo grazie alla mia Famiglia, che mi ha supportato in ogni modo possibile. Dedico a voi questo successo e vi ringrazio dal profondo del mio cuore.

Ringrazio mia Mamma, che mi ha insegnato la perseveranza e mi ha sostenuta con ogni piccolo e grande gesto; ringrazio mio Papà che mi ha insegnato il valore dell'intelligenza e ad avere fiducia in me stessa. Entrambi i miei genitori mi hanno dimostrato in prima persona quanto sia importante non mollare nei momenti difficili e di sacrificio e puntare sempre all'obiettivo. Loro sono stati per me un esempio di quanto sia fondamentale mettere passione in tutto ciò che si fa.

Ringrazio mio fratello Giuseppe, un punto di riferimento per me in questi anni e considerando che ciò che ci lega è indissolubile, so che lo sarà sempre. Grazie per avermi guidato nel mondo dell'Università e per aver sempre avuto pazienza nell'aiutarmi. Grazie anche a Roberta per tutta la dolcezza che ha saputo donarmi le sere in cui mi vedeva stanca.

Ringrazio la mia grande famiglia, in particolare le zie Caterina ed Eligia e le cugine Angela e Rosita; tutte insieme mi hanno sempre dimostrato di essere orgogliose di me, mi hanno fatto sentire speciale e sono state una presenza costante, questo mi dà tranquillità perché so che potrò sempre contare su di loro. Un ringraziamento va anche al Nonno, sono felice di poter condividere questa gioia con lui, che aspetta da tanto questo momento. Tra tutti i cugini poi, un ringraziamento speciale vorrei farlo a Miriam, la distanza non è mai stata un problema per noi che abbiamo sempre vissuto le sessioni d'esame unite dandoci forza a vicenda.

Ringrazio Matteo, per la pazienza con cui mi ha sostenuta in questo percorso, grazie per aver condiviso con me i successi e per avermi fatto sorridere nei momenti di stanchezza.

Tra gli amici, il primo ringraziamento va sicuramente a Margherita, senza la quale questa carriera universitaria non sarebbe neanche iniziata. Lei mi ha insegnato ad avere coraggio e a rischiare pur di inseguire le proprie ambizioni e i propri sogni. Un ringraziamento anche a Beatrice, Dorena, Camilla, Federica, Alessio, Matteo, Elisabetta e tutti i miei compagni durante questi sei anni; con loro ho condiviso dubbi, paure, intere giornate di studio, ma anche momenti indimenticabili, serate, viaggi e risate che hanno contribuito a rendere questi anni stupendi e a creare ricordi che rimarranno per sempre nel mio cuore.

Grazie a Giulia, amica per me insostituibile, aiuto e presenza costante in questi anni, grazie per i preziosi consigli e per essermi stata accanto nei momenti più belli, ma soprattutto la ringrazio per non essersi tirata indietro in quelli più difficili.

Grazie ad Alfredo, compagno di lunghe giornate di studio in biblioteca e amico sincero, a Giulia, per la qualità del tempo che condividiamo insieme sin dai tempi del liceo, a Micaela per l'entusiasmo con cui mi ha sempre contagiata, a Elena fedele amica che anche da distante mi ha sempre fatto sentire la sua vicinanza.

Tutti voi siete stati fondamentali per me e per questo vi ringrazio di cuore,

Rosamaria