

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE
DIPARTIMENTO DI FARMACIA (DIFAR)

Corso di laurea magistrale (ciclo unico) in farmacia



Elaborato scritto per la prova finale in Farmacia

“Uso e distribuzione della Cannabis Terapeutica e indagine dell’efficacia sul paziente presso l’ospedale di Sestri Levante Asl4”

“Use and distribution of Therapeutic Cannabis and
investigation of patient effectiveness at the Sestri Levante
Asl4 hospital”

Relatore: Prof. Giordani Paolo

Candidata: Pesce Francesca

Correlatore: Dott. Godani Roberto

ANNO ACCADEMICO 2023-2024

Capitolo 1 Introduzione e scopo dello studio

1.1 Storia e diffusione della Cannabis

1.2 La botanica della pianta *Cannabis*

1.2.1 I Tricomi

1.3 Riproduzione della Cannabis

1.4 La coltivazione

1.5 Classificazione della Cannabis

1.6 Cannabinoidi e non solo

1.6.1 THC

1.6.2 CBD

1.6.3 Terpeni e Flavonoidi

1.7 Assorbimento e azione dei Cannabinoidi

1.7.1 Assorbimento in base alla via di somministrazione

1.7.2 Azione dei cannabinoidi sui diversi “recettori del dolore”

1.8 Le diverse varietà e forme farmaceutiche prescrivibili

1.8.1 La scelta della forma farmaceutica

1.9 Malattie trattabili con Cannabis

1.10 Effetti collaterali della Cannabis

1.11 Regolamenti nazionali e difficoltà gestionali

1.11.1 Reperibilità della Cannabis terapeutica

1.11.2 Realtà nel territorio ligure

1.12 Cannabis Light

1.13 Obblighi del farmacista e procedimento galenico in Asl 4

1.13.1 Cartine e olio

1.13.2 Vantaggi e svantaggi dell'uso di estratto di Cannabis Terapeutica

1.13.3 Il procedimento SIFAP

1.14 Studi e segnalazioni sulla terapia a base di Cannabis

1.14.1 Studi sulla terapia con Cannabis, funziona?

1.14.2 Ruolo ISS

Capitolo 2 Metodi e materiali

2.1 Terapia, ruolo del reparto Terapia del Dolore, della Farmacia ospedaliera e del paziente in Asl4

2.2 Metodo e materiali utilizzati

2.2.1 Visite presso il reparto Terapia del Dolore

Capitolo 3 Risultati

3.1 Analisi dei casi “Arruolamento”

3.2 Analisi dei casi “Terapia”

Capitolo 4 Discussione

4.1 Formulazioni ed aspetti associati

4.1.1 Olio Cannabis: in contro al paziente o contro il paziente?

4.1.2 Caso patente di guida

4.2 Opacità del modus operandi

4.3 Miglioramento della qualità di vita: umore e sintomi correlati

4.4 Assunzione di Cannabis e altri farmaci

4.4.1 Cannabis e farmaci ansiolitici e antidepressivi

4.4.2 Cannabis e farmaci antinfiammatori e antidolorifici

4.4.3 Procedimento terapeutico, la Cannabis è l'ultima spiaggia

4.5 Scetticismo

Capitolo 5 Conclusione

Bibliografia e Sitografia

Ringraziamenti

1 Introduzione e scopo dello studio:

Questo studio nasce dalla volontà di continuare un percorso di tirocinio intrapreso presso l'ospedale di Sestri Levante Asl 4 in cui vi è stata la possibilità non solo di vedere più da vicino il processo galenico e il confezionamento della Cannabis Terapeutica, ma di comprenderne l'importanza per il paziente, l'azione su di esso e le dinamiche che ne scaturiscono.

La ricerca prende in esame le difficoltà che comporta questa terapia, dalla gestione nazionale e aziendale del prodotto all'assunzione da parte del paziente. La ricerca mira a evidenziare le molteplici sfaccettature e la versatilità che contraddistinguono la terapia mediante Cannabis.

L'obiettivo è definire le applicazioni, gli effetti e l'efficacia della Cannabis in campo medico e farmaceutico e capire se questa possa essere di effettivo sostegno e, in taluni casi, una cura.

This study was born from the desire to continue an internship undertaken at the Sestri Levante Asl 4 hospital in which there was the possibility not only of seeing the galenic process and packaging of therapeutic cannabis more closely, but of understanding its importance for the patient, the action on him and the dynamics that arise from it.

The research examines the difficulties involved in this therapy, from the national and corporate management of the product to its use by the patient. The research aims to highlight the many facets and versatility that distinguish cannabis therapy.

The objective is to define the applications, effects and effectiveness of Cannabis in the medical and pharmaceutical field and understand whether this can be of effective support and, in some cases, a cure.

1.1 Storia e diffusione della Cannabis:

La Cannabis (*Cannabis sativa* L.) è una specie erbacea annuale coltivata e diffusa dall'uomo in gran parte del mondo. La coltivazione ebbe origine in Cina diffondendosi poi in Medio Oriente, Europa e Sud America. È una delle più antiche fonti vegetali utilizzata per produrre alimenti come olio e farina derivati dai semi, fibra tessile e resina (Kriese et al. 2004; Zuardi 2006).

A partire dal XIX secolo, la Cannabis venne utilizzata come medicinale per trattare diverse patologie come emicrania, epilessia, insonnia, ansia; ma è già dal 2000 a.C. che il popolo egizio la utilizzava a scopo terapeutico.

L'uso terapeutico della Cannabis fu introdotto dallo scienziato O'Shaughnessy che fornì estratti ai pazienti e scoprì che questa aveva proprietà sia analgesiche che sedative.

La sostanza si diffuse quindi rapidamente nella cultura e nella medicina occidentale sia in Europa che in Nord America; negli anni '20 e '30 però si iniziò a ritirare la Cannabis dal mercato occidentale, questo principalmente per due motivi: perché i medicinali a base vegetale non riuscivano a soddisfare la quantità richiesta di principio attivo, portando così a prodotti di sintesi e perché il suo uso ricreativo condizionò l'opinione e il rapporto con essa (Hand et al 2016).

Ad oggi la Cannabis è considerata dall'OMS una sostanza con valore terapeutico (Organizzazione mondiale della sanità, 2020).

1.2 La botanica della pianta Cannabis

Cannabis sativa L. è una specie erbacea annuale della famiglia delle Cannabaceae, che presenta caratteristiche distintive, tra cui una radice fittonante e un vigoroso fusto più o meno ramificato che può raggiungere un'altezza di 6 metri (Miller 1970; Wu et al.2003).

Le foglie basali sono opposte mentre quelle superiori alterne, con 3-9 foglioline; i lobi di forma oblunco-lanceolata sono lunghi 3-20 cm e larghi fino a 2 cm, con apice acuminato e la base di color verde scuro superiormente e più pallido inferiormente (Jiang et al.2006).

Nelle piantine, il primo paio di foglie è composto da una sola fogliolina e la seconda e la terza coppia sono rispettivamente di tre e cinque foglioline (Potter

2009). Il picciolo è cilindrico, lungo fino a 7 cm, presenta un solco mediano lungo il lato superiore ed è ricoperto di peli protettivi.

Generalmente la *Cannabis sativa* è una specie dioica quindi con infiorescenze maschili, simili a pannocchie, e femminili su individui diversi, la si può trovare in taluni casi anche in forma monoica. I granelli di polline vengono liberati attraverso i pori terminali delle antere (UNODC, 2009). I fiori femminili sono appaiati e presentano un ovario che termina in un paio di lunghi stimmi sottili e pubescenti all'apice, un perianzio membranoso che circonda l'ovaio e una brattea. Il frutto è un achenio, ovoidale, ellissoide o quasi sferico, piuttosto piccolo (4-6 mm di lunghezza e 3-4 mm di diametro), contenente un unico seme. (UNODC 2009)

La fioritura, che dipende dal fotoperiodo, avviene alla fine dell'estate (luglio/agosto) con l'accorciarsi delle ore di luce, e permane circa dalle sette alle nove settimane. L'impollinazione è anemofila, ovvero abiotica che usa il vento come mezzo di dispersione.



1.2.1 Tricomi:

Tricoma deriva dal greco “Tríchōma” e significa “crescita di peli”, sono infatti somiglianti a dei microscopici peli che sono molto presenti soprattutto nelle foglie, ma anche nei fiori e nei boccioli della pianta Cannabis e sono riconosciuti tre tipi: capitato-pedunculati, capitato-sessili e bulbosi. (Desaulniers, 2021) Questi ultimi sono ritenuti quelli più interessanti in quanto contengono la maggior parte di resina e quindi di cannabinoidi. La resina ha una consistenza appiccicosa che funge da protezione contro le intemperie e i raggi UV del sole, inoltre nella resina sono presenti anche delle sostanze

repellenti contro erbivori ed insetti. I cannabinoidi sono inoltre antimicrobici e riducono il rischio di attacchi parassitari.

Nel corso della fioritura della pianta i tricomi cambiano colore passando dal trasparente, quindi tricomi giovani e immaturi, all'opaco, quindi tricomi contenenti alti livelli di THC, all'ambrato, con contenuto di THC minore, ma maggiore presenza di CBD. Ogni sfumatura è quindi associata alla quantità di cannabinoidi in essi contenuti. (Sumpter, 2021)

I Tricomi potrebbero essere utilizzati come estratti, essendo che i quantitativi di cannabinoidi sono estremamente concentrati nelle vescicole secretorie nelle terminazioni di ciascun "pelo", inoltre modulando alcuni parametri come la luce, l'umidità, il calore e utilizzando degli integratori (da aggiungere al terreno di crescita) è possibile aumentare il numero di tricomi e la loro produzione.

1.3 Riproduzione della Cannabis:

Solamente dopo la maturazione della pianta è possibile determinare se essa è di sesso maschile o femminile: infatti la cannabis maschio ha uno stelo robusto e presenta meno foglie rispetto alla femmina che invece ha internodi più vicini tra loro ed è più folta. (Sumpter, 2021)

Anche gli apparati riproduttivi sono differenti, il maschio presenta delle capsule che liberano polline che può fecondare la pianta femmina e portare così alla produzione di semi. La pianta femmina presenta delle infiorescenze più compatte ricche di resina, il suo apparato fogliare smette di crescere fino alla completa maturazione.

Se però le piante di cannabis femmina vengono poste sotto stress (per esempio sbalzi di fotoperiodo, eccessiva fertilizzazione, eccessiva o scarsa idratazione, temperatura scorretta) possono diventare ermafroditi; ciò comporta elevato rischio per le colture di Cannabis in cui si rischia di compromettere il raccolto. Talvolta questo fenomeno può manifestarsi proprio in colture intensive di sole piante femmina, in cui queste ultime, a causa della mancanza di piante maschio, diventano ermafrodite per necessità così da impollinare sé stesse.

1.4 La coltivazione:

La coltivazione della Cannabis può essere effettuata in modi differenti, si distinguono il processo outdoor, in serra e indoor. La prima è la peggiore per stabilizzare il genotipo: i fattori controllabili sono molto limitati e le piante sono soggette ad impollinazione libera, eventuali contaminazioni possono avvenire molto facilmente inficiando il processo di stabilizzazione. (Federcanapa, 2016)

La canapa è una pianta che preferisce terreni freschi e profondi, che non risente di gelate tardive, ma di ristagni idrici. Il terreno deve essere franco, ovvero avere una presenza equilibrata di sabbia limo e argilla per rendere ottimale sia l'immagazzinamento dell'acqua sia la circolazione dell'aria, inoltre non dovranno esserci avvallamenti e/o eccessiva zollosità così da evitare la crescita di erbe infestanti per il quale si può anche effettuare un passaggio di presemina con erpice a maglie.

La canapa può essere concimata con diversi tipi di concimi organici come per esempio la melassa, alghe, micorrizie, letame, pollina, compost vegetale, è consigliabile effettuarlo fino ad un massimo di 30 ton/ha, da evitare infatti è la troppa concimazione che potrebbe provocare una crescita eccessiva di foglie. È possibile anche l'interramento di crucifere o leguminose sia come concime che come conservante contro funghi patogeni e nematodi.

La Cannabis viene seminata attraverso seminatrici ad una profondità di 2-3 cm, il periodo di semina varia in base alla varietà che si vuole coltivare in quanto alcune sono più precoci e altre tardive. (Federcanapa, 2016) Se si vuole produrre seme la coltivazione dovrà avvenire ad aprile/maggio, se invece si vogliono produrre cime fiorite:

- a basso contenuto di CBD (1-2%) si semina tra aprile e maggio. Questo tipo di coltivazione permette di ottenere, in una raccolta tardiva, anche steli e semi oltre i fiori.
- a buon contenuto di CBD (4-5%) semina o trapianto in campo tra maggio e giugno. In questo caso è fondamentale una pacciamatura con teli biodegradabili. I costi di produzione in questo caso sono maggiori, ma d'altra parte si producono cime fiorite di qualità;
- la terza possibilità è la coltura protetta – in serra o indoor – per la produzione di infiorescenze di elevata qualità, magari in idroponica o in aeroponica. (Federcanapa, 2016)

La coltivazione indoor, al contrario del metodo precedentemente discusso, permette di avere il controllo sul fotoperiodo, umidità e temperatura promettendo ottime condizioni per la pianta, inoltre è possibile isolare ciascuna pianta riducendo il rischio di inquinamento con polline estraneo; lo svantaggio è determinato dagli alti costi per attrezzature ed energia che invece non sono presenti nella coltivazione in serra, in questo caso però non è possibile isolare una pianta dall'altra compromettendo quindi la corretta impollinazione.

1.5 Classificazione della Cannabis:

Cannabis Sativa

Il nome *Cannabis sativa* fu inventato da Ermolao Barbaro (Barbaro, 1516) e ripreso successivamente da Linneo (Linneo, 1753), il quale fece una descrizione molto breve della pianta spiegando la morfologia tipica di una pianta autoctona nord-europea da fibra. La pianta è alta (arrivando anche fino a 6 metri) e sottile con foglie sottili e strette e un periodo di fioritura più lungo rispetto ad *Indica* e *Ruderalis*, inoltre contiene quantità maggiori di terpeni come limonene e pinene.

Cannabis Indica

La denominazione *Cannabis Indica*, da Lamarck, fa riferimento al genere *Cannabis* proveniente dall'India, dal Sud-Est asiatico e dal Sud Africa. La pianta è più bassa e compatta e le foglie sono più larghe, i fiori sono più compatti e sottendono foglie con abbondanti tricomi ghiandolari. Il periodo di fioritura è più breve, ma la differenza principale era data dalla psico attività di queste piante, descritta da Lamarck come “una sorta di ubriachezza che fa dimenticare i propri dolori e produce una forte allegria” (Lamarck, 1785). In realtà la *Cannabis indica* ha di solito maggiori quantità di CBD e meno di THC rispetto alla *sativa*.

Cannabis Ruderalis

In letteratura è presente una terza specie di *Cannabis*: la *Cannabis selvatica*. Tale varietà comprendeva uno spettro piuttosto ampio di piante. A descrivere per primo le caratteristiche della *Cannabis selvatica* fu Zinger (1898) che osservò le tipicità di tale pianta (produzione di piccoli frutti con una base protuberante e

conica, alta tra gli 80 e i 120 cm), è detta auto-fiorente e ciò permette di utilizzarla per ibridazioni con *Indica* e *Sativa* ottenendo piante più piccole la cui fioritura non sia collegata al fotoperiodo.

Al giorno d'oggi tale forma di classificazione della *Cannabis* non è più considerata totalmente corretta in quanto non appare così evidente la differenza tra *Cannabis Sativa* e *Indica*, non ci sono infatti differenze sostanziali riguardo ai cannabinoidi, in quanto è possibile effettuare ibridazioni ottenendo diverse cultivar.

1.6 Cannabinoidi e non solo:

I Cannabinoidi più presenti e considerati a scopo medico e farmaceutico sono soprattutto due: il THC e il CBD.

1.6.1 THC

Il THC o delta 9 tetraidrocannabinolo è il principale cannabinoide della *Cannabis sativa* scoperta nel 1964 dallo scienziato Machoulam, nella pianta viene prodotto come THCA ovvero in forma acida e successivamente attraverso decarbossilazione viene trasformato in THC.

Questa sostanza può dare diversi isomeri ovvero delle sostanze con formula chimica uguale, ma disposizione spaziale diversa, alcuni dei quali presenti naturalmente nella pianta di cannabis (Hollister, 1970) come il trans delta 9 tetraidrocannabinolo ovvero il Dronabinol e altri diversi derivati scoperti successivamente di tipo semisintetico come per esempio il Nabilone.

Il Dronabinol (Marinol®/Syndros®) è un medicinale contenente delta-9tetraidrocannabinolo (THC) approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense per il trattamento della nausea e del vomito causati dalla chemioterapia antitumorale, nonché della perdita di peso e dello scarso appetito nei pazienti affetti da AIDS.

Il Nabilone (Cesamet®) è invece un cannabinoide sintetico che agisce in modo molto simile al THC. Può essere assunto per via orale per trattare la nausea e il vomito causati dalla chemioterapia antitumorale quando altri farmaci non hanno funzionato, disponibile in Canada e in alcune parti d'Europa per trattare il dolore legato al cancro e sclerosi multipla (Medical and Health content on cancer).

Il THC è il maggior responsabile degli effetti psicotropi, il paziente però può percepire l'effetto in modo diverso in quanto questo dipende dalla dose, dalla via di somministrazione e dalla tolleranza individuale. Comunque sia il THC può portare effetti psicoattivi (quindi sulla mente, influenzando anche l'umore e la coscienza), euforia e rilassamento, effetti sul sistema nervoso centrale (inducendo sedazione e analgesia), aumento dell'appetito, effetti sul sistema immunitario, sul sistema cardiovascolare (aumentando la frequenza cardiaca e dilatando i vasi sanguigni), effetti antiemetici, sul sonno e sugli occhi (causando rossore e secchezza). (Grotenhermen F. 2003).

Per fare sì che il THC dia gli effetti precedentemente elencati questo deve interagire con i bersagli molecolari del nostro organismo, come i recettori CB1 con effetto psicoattivo, i recettori CB2 che modulano la risposta immunitaria e infiammatoria, i recettori-canale che determinano variazioni transitorie di potenziale (TRP) modulando l'ingresso degli ioni, la sensazione di temperatura, pressione, pH, olfatto, gusto e percezione del dolore.

Il THC agisce soprattutto su TRPV2 (meno su TRPV3, il TRPV4, il TRPA1 e il TRPM8 e poco o niente sul TRPV1), sul recettore Gpr55, Ppars, 5HT della serotonina coinvolti nella regolazione dell'umore, D2 che modula il rilascio di dopamina, adenosina, FAAH (fatty acid amide hydrolase) portando all'aumento dell'Anandamide e di altri endocannabinoidi.

Il THC è una molecola molto lipofila, viene assorbita quasi completamente tramite via orale, ma a raggiungere la circolazione sistemica è solo una parte (10-20%) a causa del first pass epatico. Il cannabinoide può essere assorbito anche per via inalatoria, la quale è più rapida ed efficiente, esistono infatti dei vaporizzatori opportuni che permettono alla sostanza di raggiungere i polmoni e venire assorbita dai capillari presenti nel sito evitando così il metabolismo di primo passaggio (l'assorbimento cresce fino a 20-30%). La sostanza può essere assunta però anche attraverso applicazione topica agendo solo localmente e non entrando in circolazione sistemica. (Lucas CJ et al, 2018)

Successivamente il THC viene metabolizzato nel fegato tramite il citocromo P450, il principale metabolita prodotto è l'11-idrossi-delta-9 tetra idrocannabinolo (11-OH-THC) che viene ulteriormente metabolizzato in THC-COOH, inattivo. Il THC rimane nel corpo per circa 4 ore, ma può essere rilevato il consumo anche dopo una settimana attraverso l'urina, via di eliminazione insieme alle feci.

1.6.2 CBD

Il cannabidiolo (CBD) a differenza del THC, non ha effetti psicotropi, è stato il primo fitocannabinoide identificato nella pianta di *Cannabis sativa* nel 1940, si trova anche in piccole quantità nel luppolo, ma può essere anche prodotto attraverso sintesi chimica. (Roger et al,1940).

Nella *Cannabis* è presente come acido Cannabidiolico (CBDA), che per decarbossilazione viene convertito in CBD, quest'ultimo ha una struttura molto simile a quella del THC, infatti, è considerato un suo isomero, ha però una conformazione spaziale diversa. La sua emivita è dalle 18 a 32 ore, ha bassa solubilità in acqua, perciò, ha un assorbimento irregolare, se assunto per via orale (Brugnatelli 2018) solo circa il 6% del CBD viene assorbito dal sistema gastrointestinale a causa del suo metabolismo nel fegato. (Child RB. et al 2022).

L'uso di spray sublinguali offre una biodisponibilità simile, ma una minore variabilità nell'assorbimento. Una volta assorbito, il CBD si distribuisce ampiamente nel corpo grazie alla sua natura lipofila soprattutto nel cervello e tessuto adiposo. Il CBD viene poi metabolizzato principalmente nel fegato viene trasformato in 7-idrossicannabidiolo (7-OH-CBD) mediante l'azione degli enzimi del citocromo P450. L'eliminazione avviene attraverso le feci e meno nell'urina.

Il CBD ha diverse proprietà: antinfiammatorie, antiossidanti (riducendo lo stress ossidativo e proteggendo dai radicali liberi), antiepilettiche (può ridurre la frequenza e l'intensità delle crisi epilettiche soprattutto nelle forme di epilessia farmaco-resistente nell'infanzia), neuroprotettivo (utili in patologie neurodegenerative come Parkinson e Alzheimer), antiemetiche, riduce pressione e rigidità arteriosa.

Ha anche effetti ansiolitici, nei disturbi psichiatrici e nei disturbi del sonno o come antispastico e analgesico per i pazienti affetti da sclerosi multipla e per il disturbo dello spettro autistico. (Brugnatelli, 2020). Inoltre, porta sollievo nel dolore neuropatico periferico associato al diabete. Il rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sul CBD ha concluso che ha un buon profilo di sicurezza con effetti collaterali limitati come cefalea, diarrea, sonnolenza (VanDolah HJ et al 2019).

Oltre ai fitocannabinoidi appena elencati, insieme ad altri come tetraidrocannabivarina (antagonista anandamide), cannabinolo (con proprietà psicoattive deboli, riduce insonnia e stimola appetito) e cannabigerolo (non psicoattivo), ne sono stati recentemente scoperti di nuovi. Nel 2019 dei ricercatori italiani, partendo dalla varietà FM2 di *Cannabis*, hanno isolato quattro fitocannabinoidi: THCB, THCP, CBDB, CBDP.

Il THCB e il CBDB presentano una catena laterale a 4 atomi di Carbonio invece che a 5, come avviene nei loro omologhi, mentre il THCP e il CBDP presentano una catena laterale a 7 atomi di Carbonio. Si è notato che il THCB ha attività antidolorifica e si ipotizza che questo possa essere un agonista parziale dei recettori cannabinoidi. A sorprendere è invece l'efficacia del THCP che ha un'affinità per il CB1 di ben 33 volte superiore al THC, questo grazie alla sua catena di 7 atomi di C che permette di ottenere più interazioni idrofobiche nel sito recettoriale (Hazekamp et al 2017). In un altro studio si sono identificati il cannabidiforolo (CBDP) e il $\Delta 9$ -tetraidrocannabiforolo ($\Delta 9$ -THCP) mediante cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa ad alta risoluzione (LC-HRMS). (Citti C et al 2019)

1.6.3 Terpeni e Flavonoidi

In uno studio, in cui vennero analizzati, attraverso la gascromatografia con rilevatore a ionizzazione di fiamma, 68 varietà *sativa* e 63 *indica* si scoprì che le *Sativa* e le *Indica* potevano essere differenziate in base al loro contenuto di terpeni facendo quindi emergere che la classificazione finora usata non è ad oggi adatta, ma bisognerebbe utilizzare un metodo differente che prenda in considerazione la composizione chimica piuttosto che l'origine geografica e genetica (Watts et al., 2021). Proprio per questo non è importante determinare solo le concentrazioni di THC e CBD, ma anche di terpeni e flavonoidi che contribuiscono all'effetto benefico della Cannabis sul paziente.

I terpeni sono molecole aromatiche tipiche delle piante e responsabili del profumo e del sapore delle diverse specie vegetali, ma sono utili anche nella riproduzione e nella protezione contro le aggressioni di germi, batteri e parassiti, assumendo quindi un ruolo di pesticidi naturali e di mezzi di comunicazione per attrarre o repellere gli insetti impollinatori.

Hanno numerose proprietà antimicrobiche, antiossidanti, anticancerogene, analgesiche, antinfiammatorie, antidepressive e sedative, che vengono potenziate quando si innesca l'effetto entourage (Cannabisterapeutica, 2022). La Cannabis è una delle piante con la maggiore complessità di terpeni, come evidenziato in uno studio pubblicato sulla rivista 'Plant Science', se ne contano circa 150 tipi, molti dei quali prodotti nei tricomi insieme ai cannabinoidi. (Booth 2019)

I più importanti e presenti nella Cannabis sono, per esempio, il Mircene il quale presenta numerose attività (antiossidante, antinfiammatorio, analgesico e miorilassante) che lo rendono utile nei dolori muscolari e articolari.

(Cannabisterapeutica, 2020) Altro terpene abbondante è il Limonene con proprietà antidepressive, ansiolitiche, antibatteriche e antitumorali (Cannabisterapeutica, 2015), insieme ad esso si conoscono anche il β -Cariofillene anch'esso utile nella depressione e nell'ansia. (Bahi A et al, 2014)

I flavonoidi invece svolgono un ruolo differente rispetto ai terpeni, il nome deriva dal latino *flavus* (giallo, biondo) e si riferisce al loro ruolo di pigmenti vegetali, questi pigmenti attirano insetti e animali importanti per la riproduzione delle piante, inoltre i flavonoidi svolgono un ruolo di protezione contro l'irradiazione ultravioletta ed i patogeni.

Essi sono metaboliti secondari e si trovano anche nella Cannabis, possono modulare gli effetti dei cannabinoidi e apportare benefici medici, sono soprattutto presenti nella pianta cruda, il metodo di somministrazione più corretto è quindi utilizzare la sostanza attraverso l'alimentazione o l'infusione, i flavonoidi hanno infatti una buona idrosolubilità.

Si è visto che i flavonoidi hanno proprietà antinfiammatorie che si manifestano con un meccanismo d'azione simile ai Fans agendo sulle ciclo-ossigenasi (COX-1 e COX-2) e lipossigenasi, hanno anche proprietà antiossidanti e radical scavenger (neutralizzatori di radicali liberi) chelando i radicali liberi e riducendo così il danno ossidativo cellulare.

Nella Cannabis i flavonoidi si concentrano principalmente nei fiori, nelle foglie e nello stelo, i principali sono: Quercetina con attività antiossidante e antinfiammatoria (Xu, et al 2019), Campferolo antivirale e antiossidante sembra inoltre che possa prevenire lo sviluppo di alcune malattie coronariche e che sia un buon antidepressivo (Imran M et al 2019), Vitexina con numero attività tra cui antiossidanti, anticancro e neuroprotettivi. (Miao, 2016), Apigenina che tramite l'enzima flavonoid 3' hydroxylase (F3'H) viene trasformata in luteolina, presente nei fiori e nelle foglie delle piante di Cannabis, modulando l'attività di alcuni enzimi coinvolti in patologie tumorali (Scherbakov AM et al 2015).

Infine, le Canflavine di tipo A, B e C sono flavonoidi prodotti unicamente dalle piante di Cannabis che mostrano una potente azione antinfiammatoria che si pensava fosse soprattutto data dal THC, ma in realtà vi era maggiore azione inibente le prostaglandine. (Werz et al 2014).

La quantità di flavonoidi presenti nella Cannabis dipende dalla varietà e dalle condizioni di coltivazione, inoltre alcuni composti flavonoidici presentano il problema della scarsa biodisponibilità, in quanto non vengono ben assorbiti dall'intestino, limitando così la loro azione terapeutica (Thilakarathna SH et al 2013).

1.7 Assorbimento e azione dei Cannabinoidi

In base alla via di somministrazione i cannabinoidi vengono assorbiti in diverso modo, con tempi di attesa e picchi plasmatici che possono variare da qualche minuto a più di un'ora; è quindi fondamentale conoscerli per poter assumere la forma corretta.

1.7.1 Assorbimento in base alla via di somministrazione:

La via inalatoria è caratterizzata da un assorbimento del THC rapidissimo. La biodisponibilità, ovvero la quantità di THC che raggiunge la circolazione sistemica, è del 10-35%. Il picco plasmatico che si presenta dopo 9 minuti dall'inizio dell'assunzione dipende dal numero di inspirazioni e dalla durata delle inalazioni, questo tipo di assunzione è utile a pazienti con dolore acuto e/o vomito.

La via orale permette un assorbimento del THC pressoché completo, ma solo il 10-20% raggiunge la circolazione sistemica a causa del metabolismo epatico e dalla scarsa solubilità del THC in acqua; infatti, in seguito all'effetto di primo passaggio nel fegato si forma l'11-idrossi-THC ancora attivo che prolungherà l'effetto. L'assorbimento orale è lento e variabile, l'effetto inizia circa un'ora dopo l'assunzione e raggiunge il picco di THC dopo circa 2-4 ore dall'assunzione, l'effetto corrisponde a circa un decimo di quello che si ottiene con il fumo (Danelli, 2017).

Un veicolo lipofilo come olio, burro o latte agevola l'assorbimento della Cannabis i cui cannabinoidi saltano il first pass epatico e arrivano in circolo dopo pochi minuti, ciò permette anche di contrastare l'effetto negativo dei succhi gastrici ed intestinali sul THC. (Danelli, 2017)

Per quanto riguarda la forma orale in decotti la decarbossilazione ed estrazione di cannabinoidi è quasi inefficiente essendo che la temperatura dell'acqua è troppo bassa e la sostanza non si scioglie adeguatamente, questi preparati sono infatti indicati soprattutto per pazienti naïve o anziani.

Esistono poi anche spray come il Sativex a base di CBD, capsule (in cui l'effetto è più lento dovendo comunque effettuare il passaggio epatico), tinture alcoliche o glicoliche, creme e gel transdermici utili nel caso di dolori muscolari o dermatiti.

1.7.2 Azione dei cannabinoidi sui diversi “recettori del dolore”:

Le aree del sistema nervoso centrale per il controllo del dolore pullulano di recettori per i cannabinoidi che, se stimolati, riducono il dolore; infatti, nelle fibre di tipo C e di tipo A beta/delta dei neuroni afferenti primari, nei gangli della radice dorsale e nei neuroni intrinseci spinali e terminali ci sono recettori CB1.

I cannabinoidi portano ad effetto analgesico in quanto attivano i recettori K oppioidi a livello spinale, ma anche per l'azione della dopamina sui recettori D2. È stato dimostrato che il THC è in grado di ridurre la dose minima efficace, detto ED50, della morfina del 55%, del metadone al 75% e della codeina del 96%. Interessante è il fatto che i cannabinoidi non presentino i loro specifici recettori nelle zone che controllano il respiro senza quindi causare depressione respiratoria, al contrario degli oppioidi.

L'Anandamide e il 2 Acil glicerolo sono metabolizzati dalle COX2 formando prostanoidei proinfiammatori, durante l'infiammazione l'attività delle COX2 aumenta determinando una riduzione del tono endocannabinoide, gli inibitori della cicloossigenasi insieme alla riduzione della formazione dei precedenti prostanoidei aumentano l'effetto analgesico dei FANS, è quindi possibile una combinazione tra cannabinoidi e antinfiammatori non steroidei per ridurre l'uso di questi ultimi e limitare gli effetti collaterali che comportano. (Pavarin RM, 2015)

È stato inoltre dimostrato che i cannabinoidi posseggono altre numerose attività, innanzitutto hanno un number needed to treat (NNT) più basso fra tutti i farmaci utilizzati contro il dolore neuropatico, inoltre sono utili nei dolori artrici e in altri disturbi muscoloscheletrici, sono antispastici e quindi estremamente utili nel caso di sclerosi multipla e lesioni spinali. (Clark et al, 2004)

I derivati della cannabis, naturali e/o sintetici, agiscono sui recettori CB1 posti sulle aree di controllo del vomito portando ad un effetto antiemetico che è risultato superiore a quello ottenuto da farmaci convenzionali come Clorpromazina, Aloperidolo, Domperidone, Proclorperazina, e Alizapride.

Di grande aiuto anche nei casi di cachessia, i cannabinoidi agiscono su fibre della dopamina, di oppioidi, di serotonina e noradrenalina che, andando verso l'ipotalamo, portano alla modulazione dell'appetito e del senso di sazietà. I cannabinoidi quindi non agendo solo ed unicamente sui loro specifici recettori sono definiti “Omnineuromodulation”. (Pavarin RM, 2015)

1.8 Le diverse varietà e forme farmaceutiche prescrivibili:

Presso le farmacie ospedaliere è possibile allestire delle forme farmaceutiche (cartine e olio) a base di *Cannabis* rifornendosi della materia prima che può essere diversa in base ai quantitativi di cannabinoidi, le varietà che è possibile trattare presso i laboratori galenici sono:

Bedrocan e FM1 22 % THC, <1% CBD

Bedica 14% THC, 1% CBD

Bediol e FM2 6,3 % THC, 8% CBD

Bedrolite <1 % THC, 9% CBD



Bedrolite

È una varietà ad alto contenuto di Cannabidiolo utilizzata soprattutto nei pazienti epilettici gravi e resistenti a trattamenti convenzionali, meno per terapia analgesica e appetito stimolante a causa del ridotto contenuto di THC.

Il Bedrolite però può avere interessanti applicazioni anche nel trattamento dell'ansia, nei disturbi del sonno e dell'attenzione.

Significativo è il successo di questa varietà nella epilessia pediatrica farmacoresistente, alcuni episodi indicano una efficacia nel ridurre gli attacchi epilettici come, per esempio, il case report descritto dal Neurological Sciences nel 2020 in cui a cinque pazienti affetti da epilessia e resistenti ai farmaci

standard venne prescritto dell'olio di Cannabis Bedrolite che ha ridotto notevolmente le crisi di tutti i soggetti. (Pane et al., 2020)

Bedica

Questa varietà contiene una elevata quantità di Mircene, AlfaPinene e Beta Cariofillene che con il fitocomplesso portano la sostanza Bedica ad avere effetto sedativo e analgesico, viene infatti utilizzata nel trattamento di patologie con spasticità, dolore neuropatico, emesi da chemioterapici, stimolante dell'appetito in pazienti oncologici. Le sostanze contenute in questa varietà cooperano sinergicamente dando anche effetto antinfiammatorio e antiemicranico.

Bedrocan

Questa varietà, il cui nome fa riferimento all'omonima azienda olandese, presenta un'elevata quantità di THC e terpeni come Mircene, Limonene e Beta Cariofillene. Rappresenta la varietà più consumata sul territorio nazionale italiano, usata nel dolore cronico refrattario, dolore oncologico e nell'induzione dell'appetito.

Bediol

Il Bediol è una varietà che presenta un profilo di cannabinoidi bilanciato e ciò le permette di essere prescritta soprattutto come terapia iniziale.

Vi è quindi un effetto sinergico che promette una buona azione terapeutica e riducendo la possibilità di effetti secondari causati invece da una eccedenza del principio psicotropo.

FM2 e FM1

Molto simile a Bediol, ma diversa per il profilo terpenico, la varietà FM2 è prodotta dallo stabilimento farmaceutico militare di Firenze da cui infatti il nome (F per farmacia, m per militare e 2 per le due principali sostanze contenute) che inizia questa produzione nel 2015 a seguito dell'accordo di collaborazione del 18 settembre 2014 tra il Ministero della Difesa e della Salute. (Stabilimento chimico farmaceutico militare, 2021)

La produzione di FM2 deve seguire le Good Manufacturing Practices, la coltura deve avvenire in un ambiente sterilizzato senza uso di pesticidi. Le infiorescenze vengono essiccate mantenendo un'umidità del massimo 10%, successivamente vengono trattate per abbattere eventuali microbi, con questo processo purtroppo si perdono anche alcuni terpeni. (Battafarano, 2024)

Si è visto infatti che oltre alle concentrazioni dei due cannabinoidi più importanti THC e CBD anche gli altri costituenti possano avere una funzione terapeutica. La FM2 viene descritta dal ministero come “costituita da infiorescenze femminili non fecondate, essiccate e macinate con granulometria inferiore a 4 mm” nella confezione, infatti, si presenta micronizzata ottenendo così un prodotto omogeneo. FM2 si presenta in forma macinata con una granulometria di circa 4 mm così da uniformare il contenuto in principio attivo, la triturazione rompe però i tricomi rilasciando gli oli contenuti e aumentando la superficie di esposizione, si rischia quindi la perdita dello stesso principio attivo e un invecchiamento e deperimento più drastico e precoce dato da luce e aria. (Ternelli, 2021)

Uno studio osservazionale sugli effetti della Cannabis Bediol rispetto a FM2 nel dolore neuropatico ha dimostrato che i pazienti che assumevano Bediol necessitavano dell'assunzione di altri farmaci rispetto ai soggetti che assumevano FM2 i quali hanno utilizzato meno antidolorifici, sebbene comunque non siano stati trovate differenze sulla riduzione del dolore nel tempo. Si è visto inoltre che anche le manifestazioni di ansia e depressione decrescevano nei pazienti con terapia FM2. (Poli et al. 2018).

L'FM1, che è invece simile alla varietà Bedrocan, invece è una nuova varietà con contenuto medio alto di THC, il numero uno infatti indica la prevalenza della sostanza.

La richiesta cresce esponenzialmente, ma, purtroppo, la produzione di circa 100 kg l'anno non permette di soddisfare tale bisogno, vi è infatti carenza che obbliga l'importazione di altre sostanze estere.

Estratti

Per olio a partire da estratto invece esistono diverse opzioni in quanto esso può presentare THC e/o CBD a diverse concentrazioni. Il tipo di estratto dipende anche dal fornitore, come FarmaLabor, presente in Puglia, che ottiene la materia prima dall'estero, per esempio dalla Spagna. L'azienda farmaceutica pugliese è stata infatti autorizzata dal Ministero della Salute Ufficio centrale per gli stupefacenti al commercio all'ingrosso di preparazioni vegetali a base di

Cannabis, diventando quindi l'unica azienda di questo tipo nel Centro-Sud Italia a poter commercializzare derivati vegetali della Cannabis (FarmaLabor srl).

Questa azienda produce dei flaconi contenenti i principi attivi THC e/o CBD garantendo comunque l'effetto entourage e quindi promettendo la presenza di terpeni, si necessita però di successiva diluizione per esempio in olio di oliva o in 'Lebrafac lipophile'(liquido oleoso e incolore contenente alcuni acidi grassi come il caproico e il miristico) proposto dalla stessa azienda.

Altra azienda importante è la Tilray, che offre un prodotto meno concentrato ma contenete sempre alcuni terpeni portando quindi ad ulteriori effetti benefici, oltre a THC e CBD. L'eccipiente in questo caso è costituito da olio mct, i flaconcini confezionati sono più piccoli dei precedenti, 25 ml in vetro ambrato. Il processo di produzione prevede una fase di pre-estrazione in etanolo a freddo (poi evaporato grazie a macchinario chiamato rotavapor), partendo da infiorescenze precedentemente decarbossilate a temperature moderate in un sistema chiuso.



1.8.1 La scelta della forma farmaceutica:

La Cannabis non può essere dispensata come tale, ma ha bisogno obbligatoriamente di allestimento in laboratorio galenico da parte del farmacista. Presso gli ospedali è possibile ritirare la Cannabis terapeutica in due forme farmaceutiche: cartine e olio (da infiorescenza).

Secondo il DM 9 novembre 2015 sono eventualmente ammesse frantumazione o miscelazione con eccipienti inerti o metodiche che facilitino la successiva estrazione del/i principio/i attivo/i mediante decozione, sono permesse

metodiche estrattive con olio o altri solventi al fine di ottenere estratti (ad esempio oleoliti) con necessaria titolazione dei principi attivi. (Sifap, 2015).

È possibile utilizzare le infiorescenze anche attraverso uno strumento dispensato al paziente detto vaporizzatore; quindi, la vaporizzazione della sostanza ad una determinata temperatura permette l'assunzione per via inalatoria raggiungendo l'effetto in brevissimo tempo. Il THC evapora totalmente a 185 gradi Celsius, mentre il CBD a 240 gradi Celsius (Russo et al, 2014), è però importante che il vaporizzatore non superi la temperatura di 230 gradi dopo la quale potrebbe iniziare il processo di combustione, se la sostanza viene infatti fumata si raggiungono temperature molto più alte che portano di conseguenza alla formazione di composti tossici come catrame, ammoniaca e monossido di carbonio.

Questo strumento è quindi vantaggioso per diversi motivi: innanzitutto permette al consumatore di poter riutilizzare più volte la stessa sostanza siccome essa non viene bruciata, inoltre permette di utilizzare dosi inferiori, è inodore, i terpeni ne garantiscono un buon sapore e, soprattutto, evita il First pass epatico raggiungendo quasi nell'immediato la circolazione sistemica rendendo questa somministrazione molto utile per i pazienti con la necessità di ridurre il dolore di tipo acuto e/o gli spasmi.

Sono però possibili molte altre forme farmaceutiche come creme ad uso topico, capsule, spray, ovuli, colliri. Le forme farmaceutiche contenenti THC devono essere preparate dal farmacista in Laboratorio Galenico, esistono comunque creme a base di CBD con attività analgesica e antinfiammatoria, utile invece nei dolori cronici.

Ad oggi, le preparazioni a base di Cannabis terapeutica sono quindi molteplici: cartine per decozione in tisana o per vaporizzazione, capsule apribili per decozione in tisana di Cannabis micronizzata o decarbossilate ad uso orale, estratto in olio di oliva di cannabis, tinture, resina, estratto in CO2 supercritica, estratti glicolici/glicerici, estratti per sigarette elettroniche, Cannabis in gel transdermico (PLO), Cannabis in crema, colliri, supposte o ovuli, pillole al cacao ("cioccolatini"), chewingum medicati.

Sono tutte forme farmaceutiche che il Farmacista deve preparare in Laboratorio Galenico, non si trovano già pronte o prodotte industrialmente con cannabis medica. (Ternelli, 2016)

A rappresentare un'importante innovazione sono le *capsule* a base di Cannabis: sono capsule orali decarbossilate, pronte all'uso, da ingoiare come tali quindi molto facili da assumere per il paziente e contengono principalmente Cannabis,

maltodestrine e olio di cocco così da aumentarne la biodisponibilità. (Ternelli, 2016)

Anche i colliri risultano di interesse soprattutto per i pazienti con glaucoma o dolore oculare, questo permette di avere un uso locale e quindi prevede effetti collaterali locali bypassando gli effetti che invece si possono avere tramite inalazione o ingerimento. Il collirio viene prodotto seguendo i criteri di sterilità e aggiungendo agente emulsionante così da aumentare il tempo di permanenza del farmaco nell'occhio e per favorire la penetrazione. Il miglior tipo di Cannabis utilizzata nel collirio è il BEDROCAN al 22% ad elevato contenuto di THC, è comunque possibile produrre collirio con solo CBD o entrambi. (Ternelli, 2016)

Per l'acquisto è necessaria una ricetta medica non ripetibile che può essere fatta da qualsiasi medico e richiede una ricetta bianca a pagamento per il paziente.

1.9 Malattie trattabili con Cannabis:

La Cannabis terapeutica in Italia può essere prescritta solo per alcune specifiche patologie e stati del paziente e solamente quando tutte le altre terapie non hanno avuto successo.

I casi sono:

- *Fatigue, peggioramento del dolore in pazienti oncologici end stage;*
- *Dolore oncologico e dolore cronico refrattario:*

Il dolore oncologico è detto globale in quanto si manifesta sia fisicamente che psicologicamente con peggioramento dell'umore, il dolore si presenta acuto nelle fasi iniziali della malattia per poi diventare sempre più severo e permanente nel tempo, i pazienti durante la giornata possono avvertire anche dolori intensi diversi dal dolore di base. Questi dolori sono dovuti soprattutto al tumore o alle metastasi che comprimono e/o attraversano organi, ossa, terminazioni nervose. Può essere causato però anche dalle terapie seguite o da interventi chirurgici necessari, quando però questo non basta si può procedere con l'assunzione di Cannabis terapeutica che in questo caso svolge un ruolo analgesico molto importante, essa infatti agendo sul recettore CB1 modula il rilascio di neurotrasmettitori che arrivano al cervello e al midollo spinale, così facendo si riduce la sensibilizzazione dei neuroni e la conduzione nervosa. La federazione europea del dolore (EFIC) raccomanda l'uso di cannabinoidi come

terza linea terapeutica nel caso di dolore neuropatico cronico. Nei pazienti con dolore refrattario gli studi dimostrano che vi è una riduzione della dose media di oppioidi e il miglioramento della qualità della vita del paziente nell'arco di 6 mesi (Lucas et al, 2021).

- *Perdita dell'appetito in pazienti affetti da AIDS:*

L'infezione dovuta al virus HIV danneggia il sistema immunitario portando all'aumento del rischio di contrarre infezioni opportunistiche, debilitando il soggetto e, tra gli altri sintomi (come nausea, diarrea, febbre, dolori articolari) portando alla diminuzione l'appetito. L'assunzione di Cannabis ha la proprietà di aumentare la sensazione di fame in quanto agisce sul recettore CB1 che influisce appunto sulla modulazione dell'appetito. Questo significa che la Cannabis può essere utilizzata al contrario come antagonista del recettore controllando quindi il peso nei soggetti che soffrono di obesità, per esempio il Rimonabant che inoltre influisce anche sul tabagismo portando alla riduzione del rischio di malattie cardiovascolari.

- *Dolore muscolare da spasticità nei pazienti miolesi, con patologie neurologiche o fibromialgiche:*

La fibromialgia in particolare è una sindrome da dolore muscolo-scheletrico cronico diffuso che colpisce soprattutto le donne. Questa malattia oltre ad avere una componente fisica dipende anche da una componente psichica, oltre quindi ai farmaci utilizzati per ridurre il dolore è bene trattare il paziente anche dal punto di vista psicologico. Spesso le terapie standard non sono sufficienti, in questo caso si ricorre alla terapia con Cannabis.

La sclerosi multipla è una patologia autoimmune causata da anomalie nel funzionamento delle difese immunitarie che attaccano il sistema nervoso centrale scambiando componenti endogeni per agenti estranei portando al danneggiamento anche della mielina e delle fibre nervose. Le evidenze cliniche suggeriscono il miglioramento dei sintomi associati alla malattia come spasticità, dolore, disturbi del sonno, disfunzione urinaria (Health Canada, 2018)

- *Nausea e vomito da chemioterapia:*

Queste terapie causano un danno sulle cellule della mucosa gastrica che viene percepito a livello cerebrale con successiva eliminazione tramite il vomito.

Ci sarebbero però moltissime altre applicazioni della terapia con Cannabis, quelli che seguono sono degli esempi e per alcuni di questi è possibile comunque assumere dei preparati per uso orale o topico ritirabili unicamente nelle farmacie con ricetta medica.

Acne

Nelle ghiandole sebacee umane sono presenti l'Anandamide e il 2-AG, collegate ai recettori dei cannabinoidi CB2, responsabili della formazione di sebo. Con la diminuzione dell'attività di tali recettori è quindi possibile ridurre l'acne, il cannabidiolo è un valido sebostatico. (Oláh, 2014)

Dermatite atopica

Più precisamente chiamato eczema, è una infiammazione della cute, è utile inattivare i recettori CB2 coinvolti nelle varie forme di dermatite, alcuni studi rivelano che anche i recettori CB1 possano avere un coinvolgimento. (Gaffal et al, 2013).

Glaucoma

È dato da una serie di patologie che danneggiano il nervo ottico fino a portare alla cecità del paziente, il consumo di Cannabis può funzionare in quanto fa diminuire la pressione sanguigna a breve termine, mentre non si hanno certezze per il lungo termine. È risultato che la somministrazione di CBD possa alleviare la tossicità oculare e la neurotossicità provocata dal THC, ci sono studi su campione murino che valutano l'efficacia dei cannabinoidi nell'ipotensione oculare e l'eventuale tossicità (Colasanti et al 1984).

Disturbi cardiovascolari

I cannabinoidi, a causa della vastità del sistema endocannabinoide, influiscono anche sulla pressione arteriosa, sul controllo della motilità dei vasi sanguigni, sugli spasmi muscolari e sulle contrazioni cardiache. In uno studio (Kanakakis et al, 1976) sugli effetti della Cannabis si dimostra che il THC porta ad un miglioramento delle prestazioni cardiache, mentre un test clinico (Tashkin et al

1977) dimostra che su ventuno soggetti esperti consumatori di Cannabis vi è un aumento della frequenza cardiaca, senza compromettere la contrazione.

Asma

Furono condotti degli esperimenti (Gong et al 1984) sugli effetti bronchiali acuti e subacuti dei cannabinoidi orali misurando la risposta ai farmaci e ai loro effetti sulla broncodilatazione, al termine degli esperimenti si è concluso che il THC ha un'azione broncodilatatrice acuta, mentre la combinazione di CBD e THC influisce sulla frequenza dei battiti.

Ansia

Facendo riferimento all'effetto ansiolitico del CBD si è studiato l'effetto di tale componente su soggetti che soffrono di ansia sociale, sono stati quindi scelti ventiquattro pazienti con questa fobia e si sono divisi in tre gruppi: ad alcuni è stato somministrato CBD, ad altri una sostanza placebo e al terzo gruppo nulla. Sono poi state condotte delle analisi sia a livello psicologico che fisico ottenendo risultati ottimali, si è infatti rilevata una riduzione dell'ansia e delle difficoltà in pubblico, i soggetti mantenevano le loro capacità cognitive colloquiando con tono calmo. (Bergamaschi et al 2011)

Insonnia

Il THC influisce sulla qualità del sonno e a basso dosaggio diminuisce il tempo di insorgenza del sonno. (Garcia et al 2015)
Molti studi confermano un effetto positivo dei cannabinoidi sulla qualità del sonno dei pazienti rispetto al placebo.

Bruxismo

Di evidente importanza è in questo caso il CBD che regolando alcune funzioni, tra cui la riduzione dello stress e dell'infiammazione può portare ad effetti benefici nei pazienti che soffrono di bruxismo soprattutto di tipo psicosomatico, diminuendo anche il dolore da esso causato.

Infiammazioni croniche intestinali

Questo tipo di infiammazione è fortemente collegata al sistema cannabinoide in quanto vi è un'interazione con i cannabinoidi sui recettori CB1 presenti all'interno del colon sia la mucosa che negli strati neuromuscolari. (Wright et al 2005)

In uno studio in cui sono stati considerati trentasei pazienti si è confermato che i cannabinoidi inoltre possono modulare la motilità del colon riducendo sintomi come diarrea e coliche intestinali. (Wong et al 2012)

Morbo di Parkinson

Considerando l'azione dei cannabinoidi sul sistema endocannabinoide e neurologico sono stati condotti diversi studi che, nonostante il basso numero di pazienti considerati, dimostra che la Cannabis possa ridurre la discinesia provocata da Levodopa. (Sieradzan et al 2001)

Morbo di Huntington

Anche in questo caso i cannabinoidi possono rappresentare un valido aiuto per ridurre i sintomi della malattia, così come affermano i membri dell'American Academy of Neurology che hanno concluso: "La corea di Huntington migliora in seguito all'assunzione di nabilone" (Armstrong et al 2012)

Sindrome di Tourette

La sindrome di Tourette, che tipicamente presenta tic e comportamenti ossessivo-compulsivi, potrebbe essere trattata con la Cannabis che potrebbe diminuire i sintomi. Alcuni ricercatori hanno somministrato capsule di THC e placebo, valutando le differenti reazioni e ottenendo ottimi risultati nel campione che assumeva Cannabis. (Müller, 2001)

Morbo di Alzheimer

Si è evidenziato che il CBD svolge una funzione neuroprotettiva e che riduca l'attivazione microgliale garantendo l'incolumità dei neuroni. (Ramírez et al, 2005) La capacità dei cannabinoidi di proteggere i neuroni è dimostrata anche da uno studio successivo effettuato sia dal vivo che in vitro. (Martín-Moreno et al, 2011)

Epilessia

Il CBD è efficace nei pazienti affetti da epilessia resistente al trattamento e da forme di epilessia grave, su un campione di soggetti con tale patologia dopo 12 settimane di trattamento si è rilevata una diminuzione di circa 40% delle crisi motorie mensili. (Devinsky et al, 2016)

Inoltre, l'utilizzo dell'intera pianta di canapa, invece, porta ad una

significativa riduzione delle crisi convulsive. (Rosenberg et al 2015)
Interessanti sono le ricerche effettuate nelle cliniche per l'epilessia pediatrica israeliana in cui gli adolescenti e i bambini manifestano riduzione dei sintomi e la frequenza delle crisi convulsive. (Tzadok et al, 2016)

Disturbo bipolare

L'uso della Cannabis medica per i disturbi bipolari è utile sia per affrontare gli eccessi di rabbia che per controllare la depressione, in numerosi studi i pazienti hanno descritto i benefici ottenuti, riuscendo a controllare la rabbia maniacale e riducendo il consumo di Litio. (Grinspoon, 1998).

1.10 Effetti collaterali della Cannabis:

Gli effetti collaterali più comuni sono euforia, tachicardia, ipotensione ortostatica, cefalea, vertigini, bruciore e rossore occhi, secchezza fauci e debolezza muscolare. È controindicato in caso di gravidanza e allattamento in quanto la Cannabis può avere effetti tossici sullo sviluppo fetale, in caso di gravidanza si deve infatti interrompere immediatamente la terapia. La Cannabis può indurre anche lieve dipendenza in quanto farmaco psicoattivo, ma non porta a crisi di astinenza. L'inalazione ad alto contenuto di Drobabinolo può aumentare il rischio di effetti collaterali.

Nel caso di sovradosaggio si possono avvertire stati di depressione o paura e panico, ma di solito tali sintomi scompaiono nell'arco di poche ore, in caso di tachicardia si può somministrare un beta bloccante.

L'uso persistente di *Cannabis* prima dei 18 anni può provocare anche danni cognitivi permanenti, questo perché nei soggetti minorenni il cervello è ancora in fase di organizzazione e quindi più vulnerabile, i soggetti che invece hanno iniziato ad utilizzare la sostanza solo dopo i 18 anni non mostrano un uguale calo di queste funzioni. (Meier et al, 2012)

Il cervello è quindi un organo intaccato dal consumo di Cannabis, soprattutto l'ippocampo che è caratterizzato da molti recettori CB1 che vengono eccessivamente espressi causando quindi effetti negativi sulla memoria e deficit della memoria episodica (ovvero memoria dei ricordi autobiografici) portando inoltre all'inibizione della trasmissione glutammatergica, gabaergica e soppressione della LTD (Long-Term Depression) e della LTP (Long-Term Potentiation). Nei soggetti che ne abusano, inoltre, il volume e la forma

dell'ippocampo appaiono diversi rispetto alla popolazione generale. (Smith et al, 2015)

Un altro possibile rischio, dovuto principalmente alla somministrazione attraverso inalazione, è la formazione di tumori alle vie respiratorie.

La Cannabis terapeutica può inoltre indurre effetti cumulativi o acceleranti in base alla co-assunzione di alcune sostanze, tra cui alcool, ansiolitici, oppiacei e anticonvulsivanti.

Le persone che utilizzano la Cannabis a scopo voluttuario insieme al tabacco avvertono con più probabilità tassi di depressione e ansia più alti degli utilizzatori di sola Cannabis e dei non utilizzatori. Un team di ricercatori su Plos One ha condotto uno studio a riguardo basato su un sondaggio online posto ad oltre 50mila statunitensi che consumano Nicotina e THC contemporaneamente registrando un peggioramento della salute mentale con manifestazioni depressive e di ansia maggiori, per i soggetti che fanno co-uso delle sostanze sono 26.5% i casi di ansia registrati mentre 28.3% i casi di depressione (Nguyen et al., 2023). Si specifica anche che è altrettanto rischioso il consumo di Cannabis attraverso sigarette elettroniche in cui spesso nel liquido apposito è presente anche nicotina. Inoltre, il consumo di Cannabis ad elevato o totale contenuto di THC può peggiorare queste condizioni rispetto al consumo di percentuali più equilibrate dei cannabinoidi.

1.11 Regolamenti nazionali e difficoltà gestionali

L'uso della Cannabis è soggetto a regolamenti in tutto il globo, in quasi ogni stato della comunità europea vigono leggi differenti, alcuni esempi:

In *Spagna* qualsiasi medico registrato può prescrivere la Cannabis Terapeutica; il paziente dovrà avere la normale prescrizione medica da presentare in farmacia insieme ad una ricetta ufficiale per gli stupefacenti. Tutti i farmaci autorizzati in questo stato hanno indicazioni nella scheda tecnica, come per il Sativex, ma, se opportuno, il medico può prescrivere un farmaco per un'indicazione "al di fuori dell'SPC". (Caudevilla, 2023)

Nel *Regno Unito*, la Cannabis medica, legalizzata nel 2018, può essere prescritta per l'epilessia, nausea e vomito causati dalla chemioterapia e/o da dolore cronico, ma anche per altre condizioni non previste in altri paesi come ansia ed endometriosi. Per poterla prescrivere i medici del Regno Unito devono

ottenere un'autorizzazione speciale dalla UK Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency. (Caudevilla, 2023)

Nei *Paesi Bassi* invece la prescrizione e l'accesso alla Cannabis sono responsabilità dello stesso il governo che quindi si occupa del controllo, della produzione e della distribuzione nelle farmacie autorizzate in tutto il Paese utilizzando il programma del Bureau of Medicinal Cannabis. I cittadini olandesi devono ottenere una prescrizione da un medico autorizzato, possono recarsi in una farmacia autorizzata e scegliere la varietà di Cannabis più adatta alle loro esigenze e preferenze. (Caudevilla, 2023)

I Paesi Bassi sono fondamentali per l'approvvigionamento della sostanza negli altri stati e la richiesta da parte di questi ultimi è in forte crescita, è stato infatti eliminato il tetto massimo alle esportazioni cosicché l'agenzia BMC possa soddisfare il fabbisogno internazionale di Cannabis Bedrocan. (Starrenburg, 2023)

In *Germania*, la Cannabis terapeutica, legalizzata nel 2017 a seguito della "Legge sulla cannabis come medicina", può essere prescritta per diverse condizioni mediche, come nei casi citati negli esempi precedenti, solo i prodotti approvati dall'Agenzia Federale Tedesca per i Medicinali e i Dispositivi Medici possono essere utilizzati. Nell'aprile del 2024 entra in vigore la nuova legge in cui si legalizza il possesso e il consumo di Cannabis rispettando i limiti imposti.

In *Canada* invece grazie all'approvazione del testo legislativo denominato Cannabis Act, i cittadini maggiorenni possono consumare, acquistare e coltivare Cannabis facendo però attenzione ai limiti imposti e alle sanzioni in caso di guida. La persona è comunque legittimata a circolare con non oltre 30 grammi di sostanza. In Canada, la cannabis è legale per fini terapeuti a partire dal 2001, la sua legalizzazione ha portato ad un aumento degli studi, tra cui pazienti pediatrici affetti da cancro in cui il 22% dei soggetti intervistati consuma Cannabis a scopo terapeutico, questi ultimi hanno tutti avuto miglioramento dei sintomi (Chapman et al 2021)

In *Italia* la Cannabis che contiene oltre lo 0,6% di Tetraidrocannabinolo (THC) è considerata sostanza stupefacente ed è quindi inserita nella Tabella II del D.p.R 309/1990. Dal 2006 il medico può prescrivere preparati magistrali a base

di Cannabis, prodotta dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze o, come permesso dal 2007, importata.

Il Sativex è stato autorizzato in Italia nell'aprile del 2013, è classificato come medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa ovvero di classe H, vendibile al pubblico solo su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti e da rinnovare volta per volta e coperti dal sistema sanitario nazionale. Il costo al pubblico per una confezione di 3 flaconi da 10 ml utili per un mese di terapia corrisponde invece a ben 726 euro.

Attualmente sono disponibili due sostanze attive cannabinoidi di origine vegetale di produzione nazionale a differenti concentrazioni di THC e CBD utilizzate per l'allestimento di preparazioni magistrali:

- Cannabis FM2 (contenente THC 5% - 8% e CBD 7,5% - 12%)
- Cannabis FM1 (contenente THC 13,0-20,0%; CBD<1%)

Si tratta di sostanze attive a base di cannabis coltivate e prodotte nello SCFM - Stabilimento chimico farmaceutico militare di Firenze, in conformità alle direttive comunitarie in materia di medicinali e sostanze farmacologicamente attive.

Tabella consumo nazionale di cannabis dal 2014 al 2022 in grammi

Anno	Vendita (distribuzione) dei grossisti delle farmacie	Importazioni totali autorizzate dal Ministero della Salute alle ASL (DM 1997)	Totale vendita (distribuzione) dello SCFM-Firenze alle farmacie	Totale complessivo vendita (distribuzione) di cannabis
2014	33.315	25.275		58.590
2015	61.900	56.725		118.625
2016	127.305	102.410		229.715
2017	162.475	129.265	59.745	351.485
2018	284.290	147.265	146.905	578.460
2019	451.025	252.485	157.165	860.675
2020	664.940	215.255	242.600	1.122.795
2021	742.500	251.460	277.515	1.271.475
2022	997.870	327.420	235.390	1.560.680

Consumo nazionale di cannabis dal 2014 al 2022 (ministero della salute)

Le Aziende Sanitarie Locali facendo richiesta allo Stabilimento chimico farmaceutico militare di Firenze acquistano la Cannabis FM1 e/o FM2, in caso di necessità occorre però procedere all'importazione estera. (Ministero della salute, 2022)

La dispensazione dei prodotti ai pazienti avviene come preparazione magistrale su prescrizione non ripetibile, nel rispetto della legge 94/98; il farmacista dovrà attenersi alle indicazioni del medico che, per il prodotto importato, può fare riferimento alle istruzioni per uso e dosaggio dell'Office of medicinal Cannabis. Necessaria è anche la copia della ricetta timbrata e firmata dal farmacista della ASL che al momento della dispensazione deve essere consegnata al paziente o alla persona che ritira la preparazione magistrale fermo restando il divieto previsto dall'art. 44 del TU (divieto di consegna a persona minore o inferma di mente). (Ministero della salute, 2022)

1.11.1 Reperibilità della Cannabis terapeutica:

Le prime segnalazioni di mancanza della Cannabis terapeutica nelle Farmacie Italiane iniziarono nel 2016 quando ci fu un rapido incremento delle prescrizioni di Cannabis terapeutica, la carenza è data infatti principalmente dal raggiungimento massimo delle quote di importazione dall'Olanda e dalla insufficiente produzione di Cannabis da parte dell'Italia e si manifesta soprattutto a inizio anno, in estate e a fine anno. Le festività possono rallentare il rifornimento della sostanza a causa della chiusura degli stabilimenti e le ferie dei dipendenti, ma la carenza è dovuta soprattutto all'aumento esponenziale della richiesta raggiungendo la quota massima di importazione sempre più velocemente negli anni.

I fornitori italiani autorizzati devono provvedere al rilascio dei permessi annuali di importazione ad importatori/AUSL/Ospedali, all'accettazione e alla gestione dell'ordine di importazione/esportazione da parte degli uffici Stupefacenti, devono inoltre pagare in anticipo la Cannabis ordinata e quindi la spedizione all'Italia. La sostanza viene stoccata presso fornitore, vengono eseguiti controlli di qualità e infine viene consegnata alle farmacie. Se uno di questi passaggi viene rallentato non è possibile procedere.

Ci sono stati alcuni anni significativi riguardo la mancanza di Cannabis terapeutica come il 2017, a seguito di comunicazione ufficiale dalla Ditta Bedrocan BV Olandese, si ebbe una carenza di varietà Bediol fino a fine Ottobre 2017, di Bedrocan, Bedica e Bedrolite fino invece a inizio Novembre 2017 dovute ai limiti imposti alle importazioni in Italia, il seguente anno il ministero

della salute creò un bando eccezionale grazie al quale si distribuì Cannabis canadese, da azienda vincitrice del bando. (Ternelli, 2018)

Anche nel 2019 il ministero dovette intervenire sollecitato da alcune associazioni di pazienti che avevano appunto segnalato la mancanza di Cannabis terapeutica. In tale nota il ministero specificò che non risultava effettiva carenza e chiese ulteriori indicazioni. Federfarma e FOFI (la Federazione degli Ordini dei Farmacisti) dichiararono che invece la carenza era reale.



DGDMF/I.6.b/2019/19

Agli Assessorati sanità delle Regioni e
Province autonome
Alla Federazione nazionale Ordine dei medici
Alla Federazione Ordini dei farmacisti italiani

E p.c.
Al Gabinetto - SEDE

OGGETTO: Carenza Cannabis

Pervengono alla scrivente Direzione segnalazioni da parte di pazienti e associazioni di pazienti relativamente a carenze del prodotto *Cannabis* per uso medico sul territorio nazionale. Tali lettere segnalano la difficoltà da parte dei pazienti nel reperire il prodotto per la mancanza di disponibilità di prodotto nelle farmacie. Viene riferita una situazione a macchia di leopardo che costringe i pazienti a lunghe attese.

L'Ufficio centrale stupefacenti non ha ricevuto segnalazioni di carenze da parte di ospedali, ha altresì autorizzato tutte le richieste di importazione pervenute dai distributori e dagli ospedali nel primo trimestre 2019 di oltre 157 kg di Cannabis dall'OMC del Ministero della salute olandese suddivisi in circa 77 kg acquistati dai distributori privati e di circa 80 kg dagli ospedali pubblici.

Si segnala ancora che lo Stabilimento Chimico Farmaceutico militare di Firenze ha venduto nel primo trimestre 2019 circa 47 kg di Cannabis; inoltre lo Stabilimento ha prontamente disponibili circa 20 kg per i quali ad oggi sono pervenute richieste di acquisto parziali da parte di ospedali o farmacie. Entro il mese di aprile saranno disponibili ulteriori 37 Kg ca.

Pertanto sulla base dei dati disponibili, a fronte di un consumo di *Cannabis* totale circa 110 kg nel primo trimestre 2018, si osserva che, nel medesimo periodo del 2019 il consumo di *Cannabis* è stato pari a 204 kg.

Ravvisata la necessità di individuare le criticità che impediscono la regolare dispensazione di tali preparazioni magistrali da parte delle farmacie dietro presentazione di prescrizione medica ai sensi della Legge 94/98 e al fine di garantire la continuità terapeutica, si invitano codesti Assessorati e Federazioni ad effettuare quanto prima una verifica sui disservizi segnalati e a fornire elementi utili alla soluzione delle problematiche segnalate.

Si esprime a tal fine la disponibilità della scrivente Direzione nel condividere le problematiche rappresentate e lo studio di relative soluzioni in un incontro dedicato.

Il Direttore Generale
Dott.ssa Marcella Marletta

Nel 2020 le importazioni dall'Olanda diventano sempre più difficili, a causa di problemi doganali per i quali si richiede l'invio di corrieri italiani per il ritiro all'estero. Solamente a febbraio 2021 arrivò la prima importazione dell'anno, mentre a giugno i quantitativi si ridussero del 50-60%, per quanto riguarda la FM2 o la FM1 l'ultima consegna si è registrata nel mese di novembre, si sono effettuate solo tre importazioni di cui due dimezzate.

1.11.2 Realtà nel territorio ligure

In Liguria i terreni in cui coltivare Cannabis terapeutica sarebbero molti, considerando solo le serre abbandonate o dismesse a causa della crisi nell'ortofloricoltura, i terreni disponibili sarebbero già circa mille ettari. Ci sono però difficoltà legate alla Legge 242 del 2016, regolamento per la produzione e commercializzazione.

Per coltivare la canapa bisogna essere agricoltori, essere in possesso del fascicolo aperto nel portale SIAN e seminare esclusivamente sementi certificate di varietà autorizzate dall'UE con il limite dello 0,2% di THC. Il presidente di Coldiretti Liguria Gianluca Boeri e il delegato confederale Bruno Rivarossa dichiarano "L'obiettivo, come Coldiretti, è di giungere nel più breve tempo possibile a certificare tramite l'introduzione di disciplinari di produzione una filiera 100% Made in Italy, proveniente dalla Liguria".

In Liguria il settore della Cannabis Sativa si sta piano piano espandendo, si producono principalmente estratti, oli aromatici, prodotti cosmetici, alimentari a base di CBD, ma si è ancora distanti dalla produzione regionale, rimangono quindi solo piccole realtà.

"In Liguria, inoltre, il recupero di serre e terreni abbandonati o dismessi nell'entroterra porterebbe a un triplice vantaggio: non solo permetterebbe di accrescere la produzione di cannabis a scopi terapeutici limitando le importazioni, ma porterebbe alla bonifica e al recupero di luoghi con il relativo ammodernamento delle strutture; di conseguenza, e come terzo effetto positivo, si ridurrebbe il rischio di danni e disagi idrogeologici che molto spesso si verificano sul territorio, proprio a causa dell'abbandono e di mancati lavori di canalizzazione delle acque" (Boeri G, 2021)

1.12 Cannabis Light:

Esiste poi un'altra realtà, la Cannabis Light: i preparati a base di CBD con contenuto di THC dello 0.2% e non oltre lo 0.6%.

In Italia esiste una lista chiamata "lista positiva" o "lista delle piante ammesse", redatta dal Ministero della Salute, in cui sono presenti tutte le piante che possono essere usate dall'industria degli integratori e/o dei prodotti erboristici, destinati al consumo umano. In tale lista compare la *Cannabis sativa* L seme e olio, è quindi assumibile solamente il seme e l'olio da seme (ottenuto dalla torchiatura del seme) che possono essere utilizzati ad uso interno come alimento.

Diversa è la Cannabis Light, la cui vendita, possibile dal 1990 in alcuni stati, è consentita solo se il prodotto ha un contenuto di THC < 0,2%, tollerato un massimo di 0.6%, in questi intervalli infatti non si ha l'effetto psicotropo dovuto appunto al principio attivo e può essere venduta in quanto classificata per uso tecnico (Ministero dell'interno).

Un prodotto ad uso tecnico non è però adatto alla somministrazione umana in quanto non deve rispondere ai limiti di sicurezza rispetto alla stessa materia prima di grado alimentare o farmaceutico, può contenere contaminanti o sostanze potenzialmente pericolose e non deve essere necessariamente puro. Il cannabidiolo è liberamente venduto quindi anche in negozi appositi e tabaccai a scopo puramente collezionistico riportando le avvertenze: "non ingerire", "non inalare", "prodotto non idoneo alla combustione" e ovviamente "vietata la vendita a minori di 18 anni".

In data 20 settembre 2023, con il decreto del ministero della Salute pubblicato in Gazzetta Ufficiale, il quale ha revocato la sospensione del decreto del 2020 che inseriva le composizioni per somministrazione ad uso orale di CBD nella tabella dei medicinali allegata al testo unico sulle droghe (Gazzetta Ufficiale, 2023), ha inserito il CBD nelle tabelle delle sostanze. Sarebbe quindi possibile vendere preparati orali a base di CBD a uso terapeutico solo nelle farmacie tramite ricetta, nelle erboristerie e nei tabaccai sarebbe invece possibile vendere altri prodotti sempre a basso contenuto di THC non ingeribili, come cosmetici, applicazioni topiche, infiorescenze a scopo collezionistico.

In realtà il Tribunale Amministrativo Regionale (TAR) del Lazio ha accolto il ricorso presentato dall'Associazione ICI -Imprenditori Canapa Italia- per l'annullamento del Decreto Ministeriale sospendendolo fino alla decisione della Camera di Consiglio.

Il farmacista preparatore, in base al numero di preparazioni allestite, dovrà quindi valutare l'opportunità di azzerare la giacenza della sostanza sul Registro di Entrata e Uscita degli Stupefacenti citando la sospensione del TAR Lazio o attendere il parere della Camera di Consiglio. (Sifap, 2023)

In data 6 luglio 2024 è stato poi pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale un ulteriore decreto collocando i prodotti a somministrazione orale di CBD tra gli stupefacenti nella tabella B, la sentenza sul precedente decreto, quindi, non avverrà mai a causa della sostituzione di quest'ultimo (Gazzetta Ufficiale, 2024).

Il giorno 10 settembre 2024 però il Tar del Lazio ha nuovamente accolto il ricorso e sospeso il decreto prorogando l'attesa del verdetto al 16 dicembre 2024.

Inoltre, in data 31 luglio 2024 è stato approvato l'emendamento che equipara la Cannabis light alla Cannabis a base di THC portando quindi al futuro blocco di vendita e lavorazione di tutti i prodotti che la contengono, tale regolamentazione è stata inserita in un emendamento al ddl Sicurezza e confermata dalle commissioni Affari Costituzionali e Giustizia della Camera, questa però non è ancora legge in vigore in quanto dovrà passare sia alla Camera che al Senato.

Approvando tale norma si comprometterebbero circa 11.000 posti di lavoro e 800 aziende di coltivazione, che generano un fatturato annuo di circa 500 milioni di euro, colpendo il mercato in modo significativo: cosmesi, erboristerie, produzione di integratori alimentari, negozi specializzati. Si perderebbe quindi il prodotto Made in Italy richiesto anche all'estero, ma soprattutto si renderebbe ancora più complessa l'opportunità di assumere la Cannabis light per le sue proprietà mediche rendendo il suo acquisto impossibile, rimarrà valido l'approvvigionamento della sostanza nelle farmacie tramite ricetta medica.

Si ribadisce che, come l'OMS ha dichiarato nel 2017 e la Corte di Giustizia nel 2020, il CBD non ha alcun potenziale di abuso e non causa effetti psicotropi, perciò, non potrebbe essere considerata sostanza stupefacente.

1.13 Obblighi del farmacista e procedimento galenico in Asl 4:

I prodotti di importazione a base di Cannabis che vengono distribuiti in Italia arrivano negli ospedali per essere allestiti, la sostanza è inizialmente presente come infiorescenza in confezioni sigillate ciascuna contenente 5 grammi o in buste più grandi, mentre nei flaconi è contenuto l'estratto di Cannabis a diverse concentrazioni.

Il farmacista acquista la sostanza attiva di origine vegetale tramite il modello di buono acquisto come previsto dal decreto ministeriale 18 dicembre 2006 (cfr art. 38 T.U.) e scrive i movimenti sul registro di entrata uscita degli stupefacenti entro 48 ore intestando una specifica pagina per ogni varietà acquistata. Le preparazioni magistrali vengono allestite seguendo le norme di buona preparazione. (Ministero della Salute, 2022)

Nel caso della preparazione di sostanza oleosa è importante che il farmacista sia attento alla conversione tra grammi e millilitri e viceversa essendo che la densità è differente da quella dell'acqua, il farmacista quindi dovrà riportare accuratamente la quantità evitando il rischio di errori di giacenza. (Novellino et al, 2018)

Inoltre, il farmacista preparatore ha l'obbligo, una volta allestito il prodotto finito, di prelevare un campione di 0,5 ml dell'estratto oleoso da inviare al laboratorio di analisi e di riportare sul registro degli stupefacenti la nota: "Campione da 0,5 ml inviato".

Dovrà inoltre stampare e applicare apposita etichetta di preparazioni magistrali a base di Cannabis secondo le NBP FUI XII ed., L. 94/98 e, oltre alle normali indicazioni, dovrà indicare anche: codice numerico/alfanumerico; componenti e titolo; posologia e modalità somministrazione; modalità per un corretto uso e una corretta conservazione; le diciture:

- «Soggetto alla disciplina del DPR n. 309/90 e succ. modifiche Tabella B»
- «Contiene sostanze dopanti L.376/00 -S8- cannabinoidi»

Il prezzo di vendita al pubblico dei medicinali magistrali allestiti in farmacia è regolato dalla Tariffa Nazionale normato dal Decreto del Ministro della Sanità, diventato poi della Salute. Il prezzo, con l'entrata in vigore del decreto ministeriale del 23 marzo 2017, pubblicato su GU n.127 del 3 giugno 2017, di è di 9€ al grammo aggiungendo poi i costi della preparazione e dei contenitori (Ministero della salute, 2017).

È inoltre vietato consegnare il prodotto a base di Cannabis a persona minorenne o inferma di mente.

1.13.1 Cartine e olio:

Il laboratorio della farmacia ospedaliera si occupa quindi della preparazione di cartine o di olio in base alla terapia dei pazienti. Presso l'Asl 4 vengono preparate:

CARTINE

La preparazione delle cartine richiede la pesata della sostanza necessaria per un mese e la suddivisione di questa in bustine ciascuna dello stesso peso. Una volta allestite vengono chiuse con apposita etichetta, che riporta denominazione del contenuto, il dosaggio, il numero di preparazione e la data di scadenza, imbustate e consegnate al paziente o collocate nell'apposita cassaforte in attesa del ritiro. Il paziente dovrà assumere la sostanza attraverso decozione seguendo il procedimento corretto. La sostanza viene fatta bollire in acqua (almeno 250 ml per dosi fino a 200 mg, poi 500 ml per dosi da 200 a 400 mg, 750 ml per dosi da 400 a 600 mg e 1 litro per 1 grammo), successivamente si abbassa la fiamma e si aggiunge latte intero (15 grammi per ogni 100 mg) ovvero la parte lipidica richiesta per permettere la solubilità della Cannabis. Si mantiene ancora almeno 20/30 minuti il bollore e poi si lascia intiepidire ed eventualmente si dolcifica.



OLIO

L'olio di Cannabis preparato in farmacia è generalmente ottenuto a partire dall'infiorescenza della varietà di Cannabis richiesta, ma è possibile che venga preparato anche partendo da un estratto creato in laboratori esterni e acquistato dalla farmacia.

Da infiorescenza

In laboratorio la Cannabis può attraversare un lungo processo in cui viene pesato il quantitativo prescritto e da esso ottenuto l'olio, inizialmente si misurano i ml di olio di oliva necessari mantenendo un rapporto di 1g:10ml, in

considerazione del sistema filtrante, si separa l'aliquota di olio di oliva circa il 10% per il lavaggio finale del becher e filtro utilizzato per l'estrazione, si trasferisce poi l'olio in un becher.

Le infiorescenze vengono poi inserite sminuzzate nell'olio bagnando tutta la sostanza.



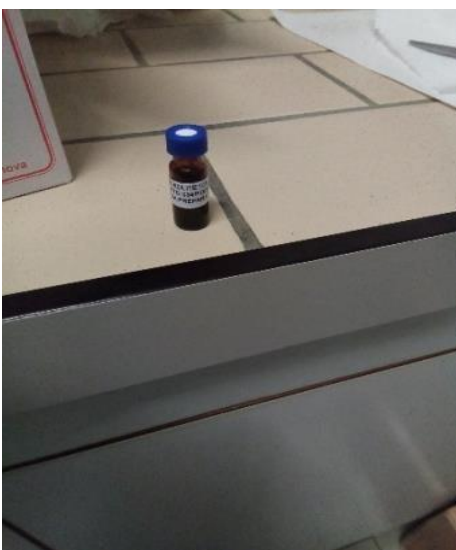
Si procede ora con l'estrazione in cui il becher precedentemente descritto viene posto a bagnomaria in olio di silicone termostato e mantenuto in agitazione. Si riscalda fino a raggiungere circa 90-92° e si mantiene tale temperatura per 120 minuti.

Decarbossilazione



Terminato il tempo il becher viene tolto e filtrato attraverso una garza. Il residuo viene pressato attraverso torchio meccanico per estrarre il contenuto ulteriore e per eliminare il residuo solido, ovvero lo scarto tenuto in buste che dovranno essere ritirate da terzi come rifiuto speciale. L'aliquota di olio di oliva FU descritto in precedenza viene utilizzato per il lavaggio finale del becher e filtro.

Torchio



Una volta terminata l'estrazione bisogna prelevare 0,2 ml da inviare al laboratorio per l'analisi.

Campione da analizzare

L'olio ottenuto viene ripartito in flaconcini da 50 ml o 100 ml (somministrabili anche 100+50 o 100+100 o 50 per più di un mese, in base al dosaggio prescritto) con contagocce per la somministrazione autonoma del paziente che assumerà la sostanza per via orale, il paziente può decidere se aggiungere le gocce ad una piccola ostia o direttamente sotto la lingua avvertendo però un gusto più amaro. Ciascuna preparazione unitamente alla prescrizione corrispondente viene collocata nel frigorifero in attesa del ritiro.

Da estratto

È possibile però utilizzare un metodo più veloce ovvero partire da un estratto di Cannabis, si tratta di estratti oleosi di Cannabis coltivata in Europa derivante da estrazione delle sommità fiorite standardizzate insieme ad eccipiente olio.

Gli estratti in questione, a diverse concentrazioni di THC e CBD, vengono diluiti direttamente con olio di oliva e distribuiti sempre in flaconcini, si effettuano quindi alcune operazioni tecnologiche ovvero la pesata in grammi di estratto, la misurazione volumetrica, la miscelazione e dissoluzione.

In base al numero di ricette da allestire si calcola il volume totale dell'estratto da diluire e si misura in un cilindro graduato, in un altro cilindro si misura in ml l'olio di oliva FU utile per la diluizione. Si unisce poi l'olio ai volumi totali degli estratti e si miscela tramite agitatore meccanico, successivamente si confeziona la sostanza nei contenitori che vengono etichettati. Come per l'olio da infiorescenza, anche in questo caso i flaconcini pronti vengono conservati in frigo prima del ritiro, entrambi hanno una stabilità di 90 giorni.

Nel laboratorio Asl 4 viene eseguita la diluizione dell'estratto al 15% di THC in olio di oliva FU ottenendo per ogni flaconcino confezionato 7,5 mg/ml di THC equivalenti a 375 mg in 50 ml. Dai 150 mg/ml di THC da estratto ne prelevo quindi 2,5 ml portando a volume fino a 50 ml di prodotto, l'olio finale prodotto avrà quindi 0.75% di THC. Seguendo questo procedimento si ottengono, a partire da 50 ml di estratto, 20 flaconi da 50 ml ciascuno.

g (GRAMMI) di estratto di cannabis Farmalabor 15% THC da prelevare				
OLIO ↓	0,5% THC (≈ 5 mg/ml)	1% THC (≈ 10 mg/ml)	1,5% THC (≈ 15 mg/ml)	2% THC (≈ 20 mg/ml)
q. b. a 25ml	0.8	1.5	2,5	3
q. b. a 30ml	1	2	3	4
q. b. a 50ml	1.5	3	5	6.5
q. b. a 60ml	2	4	6	8
q. b. a 100ml	3	6.5	10	13
q. b. a 150ml	5	10	15	20

Al valore in grammi di estratto, aggiungere ml quanto basta di olio per arrivare al volume indicato

La diluizione avviene in base alla percentuale di THC e CBD che si vuole ottenere rispetto a quella di partenza nell'estratto, ottenendo un analogo al preparato galenico olio. Questi due non sono però identici fra loro, cambia infatti il contenuto di flavonoidi e terpeni e quindi si ha una notevole differenza del fitocomplesso. In alcuni estratti, come quelli dell'azienda Tilray, è infatti dichiarata la presenza di alcuni terpeni come Alfa-Umulene, Beta-Cariofillene, ossido di Cariofillene salvaguardate grazie al metodo di estrazione che compromette in modo minore il contenuto terpenoide rispetto invece all'olio che attraversa una decarbossilazione più importante portando alla completa, o quasi, perdita di terpeni che sono infatti i più volatili.

Uno studio italiano ha infatti constatato che il metodo di estrazione migliore per preservare il contenuto di terpeni è proprio l'estrazione in etanolo. (Ternelli, 2020)

1.13.2 Vantaggi e svantaggi dell'uso di estratto di Cannabis terapeutica:

Esistono ovviamente alcuni aspetti positivi ed altri negativi da considerare nell'uso e nell'applicazione dell'estratto di Cannabis medica. Sicuramente il primo vantaggio è la facilità e rapidità dell'esecuzione della preparazione dell'olio finale in cui infatti è necessaria "solo" la diluizione e miscelazione, rappresenta poi un'importante alternativa alla preparazione dell'olio a partire dall'infiorescenza in quanto riduce il problema della carenza della materia prima e del gusto amaro lamentato dal paziente che, con l'olio da estratto, sembra comparire meno. È inoltre rapido il calcolo del quantitativo di THC nell'olio ultimato in quanto è nota la percentuale di THC per ml nell'estratto (per esempio 15% di THC significa 150 mg/ml).

Gli svantaggi sono soprattutto rappresentati dai costi che in questo caso sono elevati sia per il farmacista che per il paziente a meno che questo non sia residente in regioni in cui il farmaco venga interamente rimborsato dal SSN come in Liguria. Inoltre, gli estratti non hanno, per ora, la giusta varietà di scelta per il paziente eliminando quindi la personalizzazione della terapia.

1.13.3 Procedimento SIFAP:

La Sifap, società italiana farmacisti preparatori, è un'associazione nata nel 1993 con l'obiettivo di aggregare i farmacisti preparatori ed è stata inserita nell'elenco delle società scientifiche riconosciute dal Ministero della Salute, questa società si occupa anche di Cannabis e delle preparazioni ad essa associate applicando una procedura ben precisa.

La procedura in questione prevede l'allestimento di soluzioni oleose di Cannabis in olio di oliva con un rapporto infiorescenza/olio pari a 1 g:10 ml. Sono state condotte delle analisi di oleoliti con metodo GC/MS, svolte presso il laboratorio dell'Università degli Studi di Milano, analizzando il THC e il THCA, concludendo che senza il riscaldamento della infiorescenza non si otterrebbe un'adeguata decarbossilazione. (Sifap, 2016)

Si preferisce utilizzare la temperatura più bassa per il riscaldamento dell'infiorescenza ovvero 115° e 100°C per l'estrazione. L'olio terapeutico ottenuto ha un contenuto di THC pari a circa il $1,33 \pm 0,36\%$ p/p e THCA minore dello 0,2% p/p (su 800 campioni) con un titolo dichiarato di THC 19-22% (somma di THC e THCA). Mentre per la varietà con THC 5-8% e CBD 7,5-12% vi sono quantità di THC pari a $0,55 \pm 0,11\%$ p/p e CBD pari a $0,79 \pm 0,20\%$ p/p (su 352 campioni).

1.14 Studi e segnalazioni sulla terapia a base di Cannabis

1.14.1 Studi su terapia con cannabis, funziona?

Tra luglio 2010 e febbraio 2011 è stato proposto un questionario a un gruppo di 100 pazienti che stavano assumendo per il periodo di almeno un anno Cannabis e che richiedevano nuovamente la terapia. Il tasso di risposta al sondaggio è stato del 94% e l'età media dei partecipanti di 49,3 anni. Il 97% dei soggetti assume Cannabis contro il dolore cronico e il dolore cronico pretrattamento ottenendo una riduzione del dolore del 64%. (Webb et al, 2014)

Per il 50% dei pazienti vi è stato anche un sollievo da ansia e stress, per il 12% aumento di appetito, per il 10% riduzione di nausea e per il 7% riduzione della

depressione. Inoltre, il 6% ha dichiarato di aver ridotto il consumo di altri farmaci analgesici, non sono stati comunque segnalati casi di effetti avversi gravi con solo il 6% di effetti collaterali lievi quali tosse e/o irritazione della gola. (Webb et al, 2014)

Negli USA intorno al 2010, a causa del numero elevato di pazienti con dolore cronico, è aumentato anche il numero di prescrizione di farmaci analgesici, tra cui anche narcotici oppioidi, dal 1990 l'uso e la prescrizione di questi farmaci è aumentata di 10 volte, grazie alla terapia con Cannabis non è mai stato registrato un caso di decesso o di crisi di astinenza (Iverson LL, 2000).

Una revisione dell'università di Toronto ha condotto studi randomizzati (RCT) esaminando cannabinoidi nel trattamento del dolore cronico, 15 studi su 18 hanno dimostrato effetto analgesico significativo e nessun affetto grave registrato (Lynch ME et al, 2011). Da questo studio emerge che la Cannabis è una sostanza sicura ed efficace nel dolore cronico, non crea dipendenza e astinenza e le reazioni avverse sono lievi.

Secondo uno studio (Solmi et al, 2023) per la sclerosi multipla, i cannabinoidi hanno migliorato la spasticità, il dolore, ma hanno aumentato il rischio di vertigini, secchezza delle fauci, nausea e hanno portato a sonnolenza; per quanto riguarda invece i casi di cancro, i cannabinoidi hanno migliorato i disturbi del sonno, ma si sono registrati effetti collaterali gastrointestinali. La maggior parte degli effetti dannosi sono stati registrati soprattutto in donne in gravidanza e nei neonati, oltre che in bambini e in soggetti in età adolescenziale. È quindi dimostrato da questo studio l'evitamento della sostanza durante la prima età adulta, nell'infanzia e nelle donne gravide, ma anche il beneficio in pazienti con epilessia o affette da sclerosi multipla, dolore cronico e malattie infiammatorie.

1.14.2 Ruolo ISS:

Il medico prescrittore dovrà riportare nella scheda apposita i dati dei pazienti trattati quali età, sesso, posologia in peso di cannabis ed esigenze di trattamento e gli esiti del trattamento, tramite modalità delle singole regioni questi dati vengono trasmessi all'istituto superiore di sanità ai fini epidemiologici.

L'ISS si occupa anche del monitoraggio della sicurezza, infatti coordina gli studi su eventuali reazioni avverse e dati ottenuti nell'ambito delle attività del Sistema di sorveglianza delle sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale, provvede poi a redigere le relazioni semestralmente. È compresa quindi anche la Cannabis per la quale si rilevano ogni anno delle segnalazioni.

Per esempio, dal 1° luglio 2023 al 31 dicembre 2023 sono pervenute al sistema di fitosorveglianza 5 segnalazioni di sospette reazioni avverse associate a uso medico di Cannabis in cui l'età mediana dei pazienti era di 51,5 anni e le donne rappresentavano la totalità dei casi, tra i motivi d'uso sono stati riportati casi di fibromialgia e dolore cronico refrattario e le segnalazioni provenivano dalla Liguria, ma anche dalla Toscana e dal Friuli-Venezia Giulia. (Epicentro, 2024)

L'ISS riporta inoltre che il numero di segnalazioni è notevolmente diminuito rispetto agli anni precedenti, ne sono state registrate solo due (pazienti con 64 e 83 anni) nei sei mesi tra gennaio e giugno. (Redazione sanità informazione, 2024)

2 Metodi e materiali:

2.1 Terapia, ruolo del reparto terapia del dolore, della farmacia ospedaliera e del paziente in Asl 4:

Nel caso in cui il paziente, con patologia prevista precedentemente per le quali la sostanza è mutuabile, abbia seguito terapie standard e non abbia ottenuto alcun effetto benefico allora può usufruire della terapia con Cannabis terapeutica. La Medicina del Dolore opera da oltre 10 anni con l'obiettivo di migliorare la qualità di vita dei pazienti offrendo alla popolazione un servizio orientato al trattamento del dolore acuto e cronico.

Il medico del reparto visita il paziente per accertarsi dei sintomi e della situazione, prescrive varietà di Cannabis differenti in base al bisogno del paziente, oltre alla varietà si sceglierà anche il tipo di forma farmaceutica, olio o cartine, e il dosaggio.

Durante la prima visita viene fatto compilare un modulo, in cui al paziente viene assegnato un codice identificativo e in cui si chiedono i dati del paziente.

Viene inoltre fissato un successivo appuntamento a distanza di alcuni mesi, circa 5-6, al paziente viene consegnato anche il documento personale, sottoforma di tessera, che gli permetterà di ritirare la Cannabis terapeutica presso la farmacia ospedaliera.

Il medico generalmente consiglia al paziente naïve di iniziare la terapia con 8 gocce la sera per tre giorni e successivamente proseguire integrando con 8 gocce la sera di nuovo per tre giorni e, nuovamente dopo tre giorni, anche 8 gocce il pomeriggio.

Quando il soggetto arriva ad assumere 24 gtt al giorno può, nel caso queste bastassero, proseguire per un mese mantenendo tale dosaggio oppure aggiungere 2 gocce a ciascuna somministrazione fino ad arrivare, se non in casi patologici gravi, ad un massimo di 15 gocce a volta (45 ml circa al mese). Finito il primo mese di terapia il paziente verrà contattato telefonicamente dalla Terapia del dolore, la quale porrà delle domande riguardo allo stato di salute.

Il paziente dovrà circolare con apposito documento, datato, timbrato e firmato dal farmacista, che certifica la legittimità del possesso di sostanza stupefacente, inoltre dovrà compilare un modulo in cui dichiara di essere stato correttamente informato in merito alla terapia a cui verrà sottoposto. Il paziente dovrà aspettare circa un mese dalla prescrizione per ritirare, presso la farmacia ospedaliera, il farmaco.

La consegna a domicilio dei medicinali soggetti a prescrizione medica può essere effettuata soltanto dopo la spedizione della ricetta originale in farmacia. Il farmacista che attua iniziative di consegna a domicilio dei medicinali deve assicurare che il servizio venga svolto nel rispetto del codice deontologico e deve garantire le corrette condizioni di conservazione dei medicinali (art. 30, Codice Deontologico del Farmacista); il trasporto e la consegna possono essere effettuati solo mediante corriere autorizzato alla distribuzione di medicinali stupefacenti.

In Liguria la Cannabis terapeutica ritirata in farmacia ospedaliera è gratuita per il paziente, è quindi a carico del sistema sanitario nazionale, ma non è così per tutte le regioni italiane.

In tutta la nazione è però possibile che alcuni medici prescrivano Cannabis terapeutica acquistabile presso farmacie galeniche private, il paziente quindi può approvvigionarsi della sostanza a pagamento.

Nel caso di sospensione questa dovrà procedere gradualmente, il paziente assumerà la dose sottraendo periodicamente 2/3 gocce alla volta e dovrà inoltre rispondere ad alcune domande: se ha assunto regolarmente la terapia, se ha

avuto necessità di assumere la rescue medication, l'intensità del dolore, la soddisfazione, qualità del sonno e della vita, eventuali effetti collaterali.

I pazienti che seguono la terapia con Cannabis sono in continua forte crescita: presso l'ospedale di Sestri Levante ad oggi si sono registrati in media circa 200 pazienti, con casi clinici differenti, tutti residenti nelle zone liguri facenti parte dell'Asl 4.

2.2 Metodo e materiali utilizzati

I pazienti che iniziano il percorso con la Cannabis terapeutica devono compilare un modulo in cui indicano il sesso, l'età, il peso, il codice identificativo ad essi assegnato, la patologia, il tipo di dolore, la soglia del dolore e la prescrizione che viene invece inserita dal medico.

Questi moduli, facenti riferimento a pazienti naïve dal 2017 al 2023 compresi sono stati oggetto di ricerca, è stato possibile raccogliarli e quindi tabulare i dati e studiarli. In totale è stato possibile campionare 106 paziente (27 maschi e 79 femmine) divisi in gruppi da 11 a 15 pazienti in base all'anno, tranne nel 2023 in cui si sono potuti registrare 26 soggetti.

I pazienti sono stati considerati sia globalmente come “gruppo di pazienti naïve” sia dividendoli in sottogruppi in base, per esempio, alla patologia o appunto all'anno in cui hanno iniziato la terapia.

Visita Iniziale (obbligatoria) data: ___/___/___

CENTRO Asl4 Medicina del Dolore Asl4 Medicina del Dolore

PAZIENTE: codice numerico Età anni Sesso F M BMI
Menopausa? S/N

INDICAZIONI

1. nausea e vomito e dolore in corso di chemio e radioterapia refrattari alle terapie in commercio
2. dolore muscolare da spasticità nei pazienti mielolesi, con patologie neurologiche o con fibromialgia refrattari ad altre terapie in commercio
3. dolore cronico già trattato con analgesici in commercio al fine di ridurne il dosaggio e contenere gli effetti collaterali (per es. gli oppioidi)
4. dolore cronico moderato-severo refrattario a terapie farmacologiche in commercio

PATOLOGIE E TERAPIE CONCOMITANTI

patologia	Terapia	Posologia

CARATTERISTICHE DOLORE

Tipo di dolore	<input type="checkbox"/> Spontaneo a riposo Evocato da <input type="checkbox"/> Carico <input type="checkbox"/> Movimento <input type="checkbox"/> Tosse/respiro/sfinteri/etc <input type="checkbox"/> Altro specificare _____
Durata	<input type="checkbox"/> 0-3 mesi <input type="checkbox"/> 3-6 mesi <input type="checkbox"/> oltre 12 mesi
Localizzazione	<input type="checkbox"/> Arti superiori <input type="checkbox"/> Arti inferiori <input type="checkbox"/> Rachide <input type="checkbox"/> muscoli <input type="checkbox"/> Tronco <input type="checkbox"/> Articolazioni <input type="checkbox"/> Altro, specificare _____
Andamento temporale	<input type="checkbox"/> continuo <input type="checkbox"/> intermittente <input type="checkbox"/> episodico

INTENSITÀ DOLORE (NRS 0-10)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
1/6

Facsimile modulo paziente naïve

È stata poi eseguita la medesima procedura riguardo ai pazienti in terapia in corso con Cannabis così da mettere in relazione i due gruppi, l'obiettivo è infatti capire come la sostanza agisca sul soggetto, gli eventuali effetti collaterali, effetti benefici e il rapporto del paziente con la sostanza. Nel gruppo in terapia in corso sono stati raccolti in totale 125 casi (32 maschi e 93 femmine) divisi per anno dell'inizio terapia, ciascun gruppo è formato dalle 11 persone per il 2019 alle 32 per il 2022, i restanti anni da circa una quindicina di soggetti.

Questi dati sono stati ottenuti attraverso un lavoro di ricerca in cui si sono visionati i sondaggi eseguiti mensilmente dal personale ospedaliero, a ciascun paziente vengono infatti poste, durante la terapia, delle domande riguardo alla salute e al proprio percorso.

patologia: **FIBROMIALGIA** codifica 1,1 indic. trattamento 1
 terapia prescritta: CARTINE FM2 200
 cambio terapi:

farmaco	posologia	Data/sgla	sosp	farmaco	posologia	Data/sgla	sosp

Fine terapia data: Motivazioni: 1 Comparsa effetti collaterali 2 Inefficacia terapeutica 3 Rifiuto del paziente

DATA SIGLA	08/01/2024 AM	28/02/2024 am	26/03 CONTROLLO							
DOS. TERAPIA MG/ML /DIE	CARTINE 200 MG FM2 quando non lavora	CARTINE 200 MG FM2 quando non lavora								
Qualità di vita Scar/ Discr/ Buona	S	S								
Increment. Ponderale (kg)	60	60								
Appetito Ass/Scar/ Buono	NORM	NORM								
Nausea/ Vomito	NO	NO								
Umore Bas/ Med/Alto	B	B								
Pain relief (NRS)	2/3 QUANDO ASSUME TERAPIA ALTRIMENTI 8	2/3 QUANDO ASSUME TERAPIA ALTRIMENTI 10								
Spasmi muscolari	NO	NO								
Disforia	/	/								
Vertigine	NO	NO								
Mal di Testa	NO	NO								
Ipotensione	NO	NO								
Secchezza Fauci	NO	NO								
Sonn/ Insonnia	NO	NO								
Allucinazioni	NO	NO								
Deb. Musc	SI	SI								
Stipsi /Diarrea	NO	NO								

Facsimile modulo in terapia

Una volta ottenuti i dati sia del gruppo naïve sia del gruppo di pazienti in terapia questi sono stati tabulati in due diversi file Excel indicando i seguenti parametri per entrambi: sesso, peso, età, patologia, terapia, varietà di Cannabis prescritta/utilizzata, posologia, tipo di dolore, soglia del dolore sulla scala NRS, qualità di vita (in una scala da scarsa a buona), appetito (in una scala da assente a buono), umore (in una scala da basso ad alto).

Successivamente sono stati indicati i sintomi del paziente: nausea, vomito, vertigine, disforia, allucinazione, debolezza muscolare, spasmi muscolari, ipotensione, mal di testa, secchezza delle fauci, insonnia, sonno, stipsi, diarrea.

Nella tabella riguardante i pazienti in terapia sono state aggiunte inoltre altre informazioni: se continua ad assumere la terapia o se ha sospeso, se nel corso della terapia ha cambiato tipo o dosaggio, se assume altri farmaci (divisi in

categorie: FANS, antidolorifici oppioidi, antidolorifici corticosteroidi, antidepressivi, ansiolitici, antiepilettici e antispastici, antireumatici).

È stata fatta poi una iniziale analisi di questi dati, calcolando la media, la moda e mettendo in luce alcuni aspetti dei due dataset.

La compilazione della voce “patologia” è stata eseguita in base al motivo che giustifica la prescrizione di Cannabis Terapeutica, questi sono divisi in quattro categorie ai quali è stato assegnato il nome di un colore per semplificare la lettura successiva dello studio:

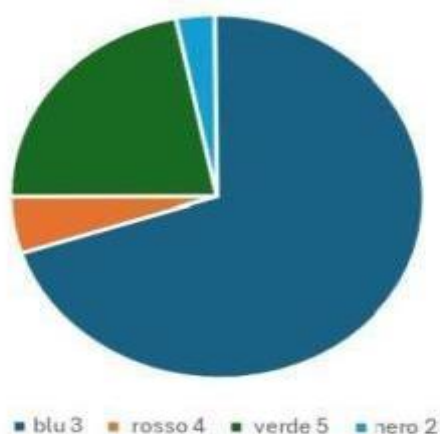
Nero (riduzione appetito e peso corporeo nei pazienti HIV/AIDS);

Blu (dolore muscolare da spasticità in pazienti mielolesi, patologie neurologiche, fibromialgia refrattari ad altre terapie);

Rosso (fatigue, peggioramento umore, nausea, vomito, dolore in corso di chemio e radioterapia in pazienti oncologici);

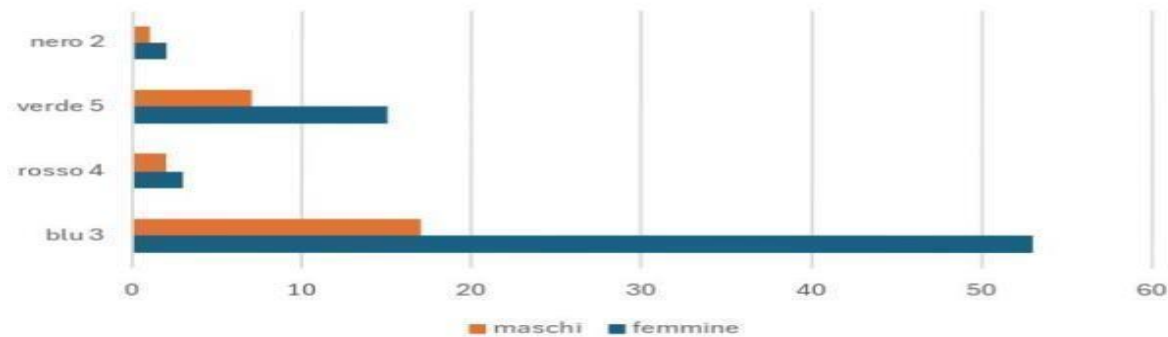
Verde (dolore cronico refrattario).

In media il campione di pazienti che iniziano la terapia ha 61 anni con una moda di 55 anni mentre il peso è di 69 kilogrammi. La maggior parte dei pazienti riferisce di avere dolore spontaneo a riposo, di durata maggiore di 12 mesi nella totalità dei casi, che colpisce soprattutto arti, muscoli e articolazioni.



Il campione è composto in gran parte da soggetti con patologie spastiche, neurologiche o fibromialgiche, un'altra parte è composta da pazienti con dolore

cronico refrattario mentre il resto si divide in pazienti con HIV e pazienti oncologici.



In tutte le categorie patologiche la maggior parte è composta da pazienti di sesso femminile, le quali soffrono per lo più di fibromialgia.

Nella scala del dolore NRS (numeric pain rating scale) in media i pazienti riferiscono un dolore di livello 7 con moda 8 e la terapia più prescritta è di olio Bediol.

Nel caso invece del dataset di pazienti in terapia si è notato che in media il campione di pazienti ha 63 anni con una moda di 60 anni mentre il peso è di 70,8 kilogrammi. Il sesso più presente resta quello femminile in tutte le categorie di malattia. Il dolore è invece in media 5 e moda 5, quindi minore rispetto al momento dell'arruolamento.

Si sono però riscontrati alcuni effetti collaterali come la secchezza delle fauci e la vertigine, non si registrano però aumenti di disforia e solamente 1 paziente su 125 afferma di avere avuto un episodio di allucinazione, bisogna però specificare che lo stesso paziente assume fenotiazine a causa di disturbi psicotici e del comportamento.

La forma farmaceutica più prescritta rimane sicuramente l'olio soprattutto di tipo Bediol, con aumento però delle prescrizioni di tipo Bedrocan. Alcuni pazienti hanno invece dovuto aumentare il dosaggio o aumentare le assunzioni giornaliere da 2 a 3 volte. La maggior parte dei soggetti assume la sostanza mattina, pomeriggio e sera, alcuni pazienti hanno invece interrotto la terapia obbligati alla sospensione non per gli effetti collaterali della sostanza o per la patologia di cui soffrono, ma a causa dell'impiego lavorativo da loro svolto e della necessità di guidare autovetture.

Dopo una prima analisi dei dati, tramite il programma Excel, lo studio si è focalizzato sull'analisi multivariata quindi sull'utilizzo di metodi statistici di più variabili in contemporanea, utilizzando il programma R/Rstudio ed il metodo FAMD (factor analysis of mixed data).

Questa tecnica risulta fondamentale per il set di dati misti raccolti, essa permette di combinare l'analisi delle componenti principali (PCA) per le variabili numeriche e l'analisi delle corrispondenze multiple (MCA) per le variabili categoriali (Santos, 2023) mostrando le relazioni tra le variabili, rivelando modelli e gruppi sottostanti e consentendo così di studiare le somiglianze tra gli individui.

Grazie alla grafica computazionale fornita dal software è stato possibile porre in contrapposizione lo stato del paziente prima di iniziare la terapia e lo stato durante la terapia, si sono messe in discussione la metodica e l'andamento nel tempo e le variazioni delle prescrizioni, la correlazione tra la terapia e le caratteristiche del paziente, il cambiamento dell'umore e della qualità di vita di quest'ultimo.

2.2.1 Visite presso il reparto Terapia del dolore:

È stato inoltre possibile partecipare ad alcune visite mediche percependo così più da vicino lo stato del paziente e il rapporto con la terapia.

Durante questa esperienza si sono affrontati casi differenti uno dall'altro potendo quindi ampliare la ricerca e approfondire alcuni temi come la mancanza della sostanza, la qualità di vita del paziente, il grado della malattia.

I casi affrontati riguardavano sempre sia pazienti "naïve", richiedenti la terapia, sia pazienti in terapia da tempo; la maggior parte dei primi soggetti riportava dolore cronico diffuso, fibromialgia o dolore da sciatalgia (come visto in precedenza) per il quale lamentavano grande difficoltà della conduzione di attività quotidiane e scarsa qualità di vita.

Spesso il dolore provato dal paziente è fortemente correlato, e talvolta causato, dallo stato psicologico per il quale sarebbe opportuno un sostegno non solo medico, ma anche psicologico.

Nel caso di pazienti fibromialgiche era stato possibile programmare delle sedute condotte da una psicologa che avevano riportato un notevole miglioramento della malattia ed una riduzione dei casi.

Tipico della malattia è infatti uno stato depressivo e ansioso non solo come conseguenza del dolore, ma anche come causa di aggravamento, innescando così un circolo vizioso.

La Cannabis, in questo caso, risulta essere di sollievo per le pazienti, manifestando non solo riduzione del dolore, ma anche incremento positivo dell'umore.

Durante i giorni di visita svariate sono le condizioni che si propongono, ma è sempre presente la caratteristica che lega questi pazienti; nessuno ha avuto beneficio con i farmaci ad essi prescritti.

L'inefficacia dei farmaci può essere causata soprattutto dal profondo grado di dolore, dall'assuefazione che il paziente sviluppa nel tempo, ma anche per esempio da:

Gravi allergie: una signora di circa 80 anni affetta da dolore cronico refrattario presenta allergia a farmaci antinfiammatori non steroidei e a farmaci oppioidi come il Contramal per il quale ha manifestato comparsa di rossori e gonfiori in quasi tutto il corpo.

Per questo motivo la paziente segue la terapia con Cannabis che non le procura alcun sintomo allergico e che risulta risolutivo dei sintomi causati dalla malattia.

Mancata diagnosi: un uomo di circa 60 anni soffre di intensi attacchi di tremore soprattutto agli arti superiori e alle mani, è stato però escluso il Parkinson ed altri parkinsonismi e nessuna terapia sembra essere efficace, la terapia con Cannabis Bedrolite, a più alto contenuto di CBD e quindi ad azione più miorilassante, riduce notevolmente il tremore e permette al soggetto una maggiore consapevolezza del movimento.

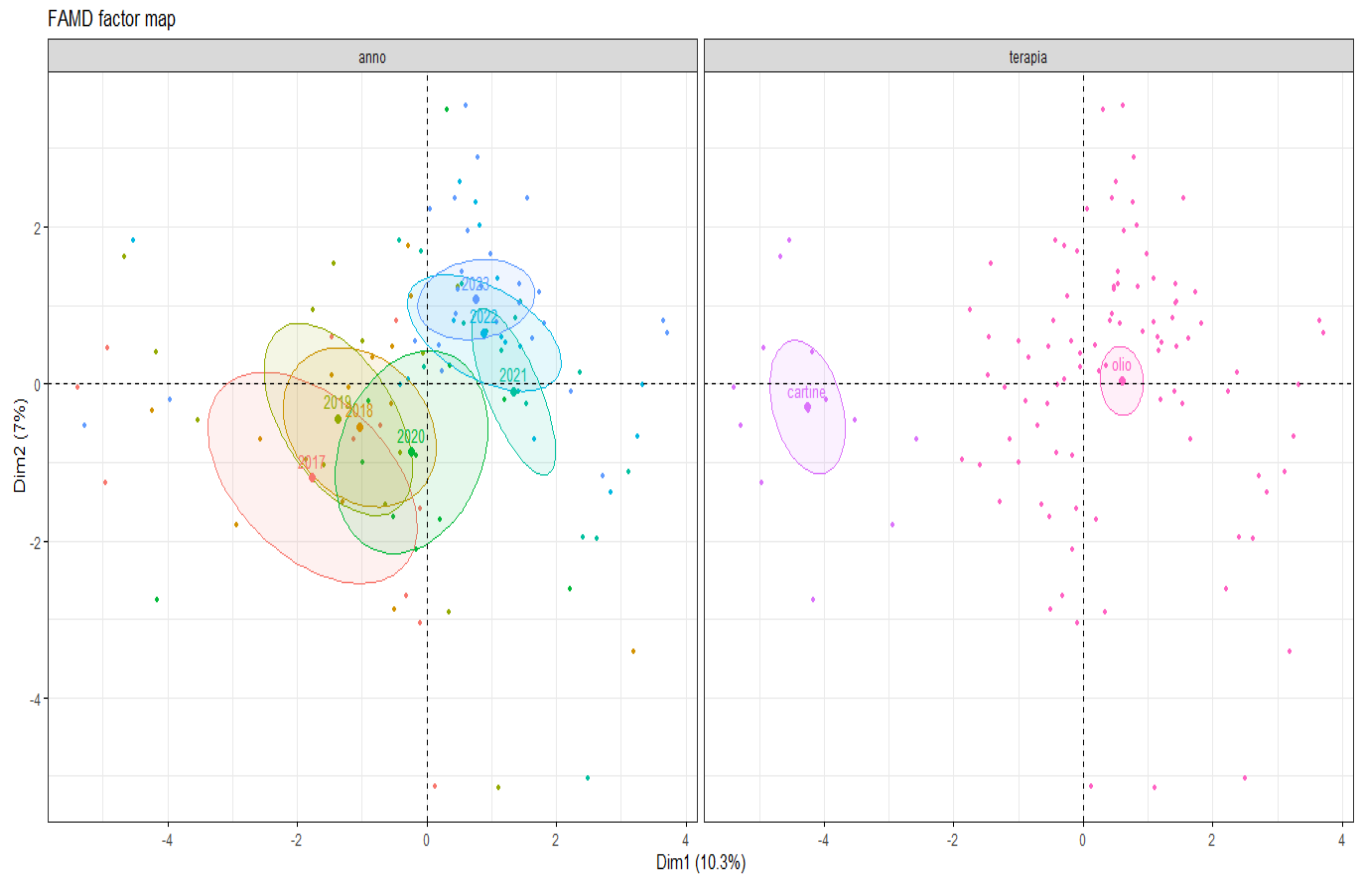
3 Risultati:

3.1 Analisi dei casi "Arruolamento":

Si sono studiate le possibili correlazioni tra le variabili e gli aspetti più rilevanti sull'uso e consumo della terapia con Cannabis Terapeutica con l'obiettivo di creare i due gruppi ponendoli poi a confronto.



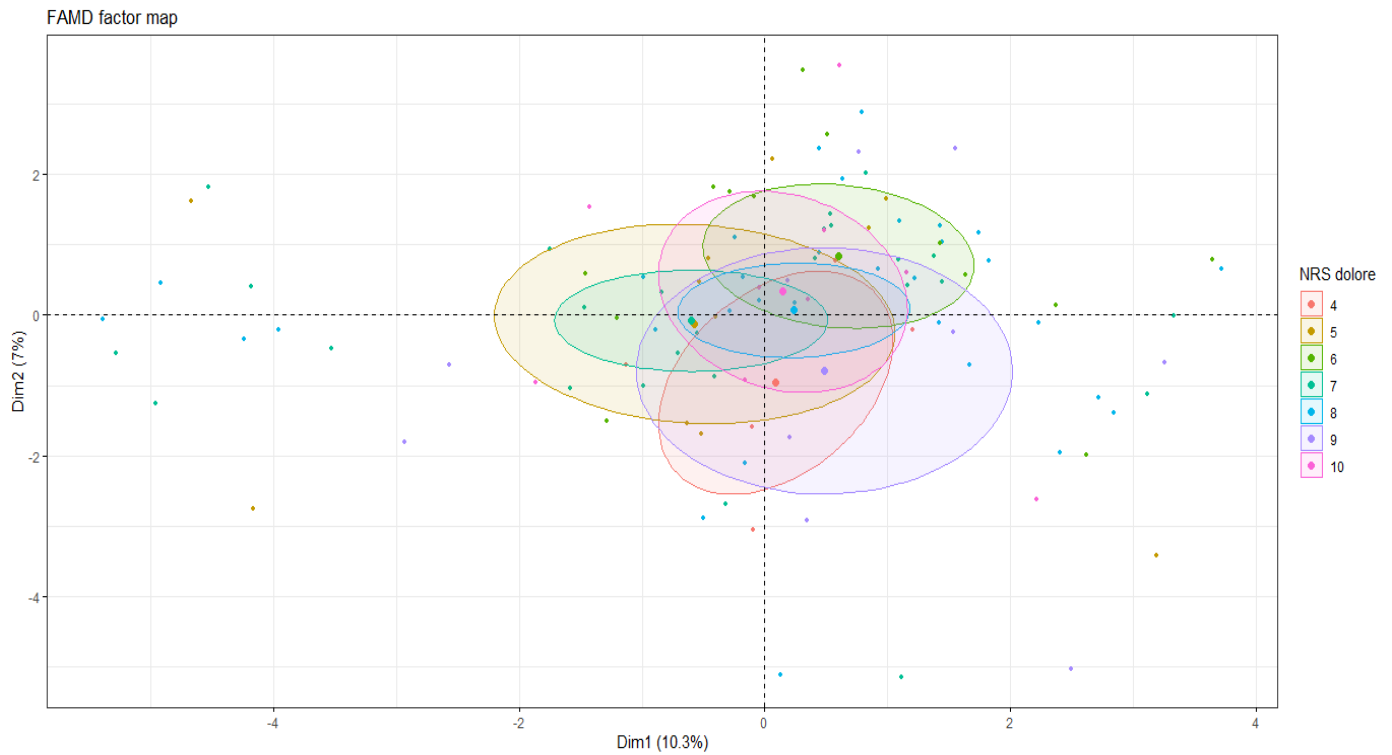
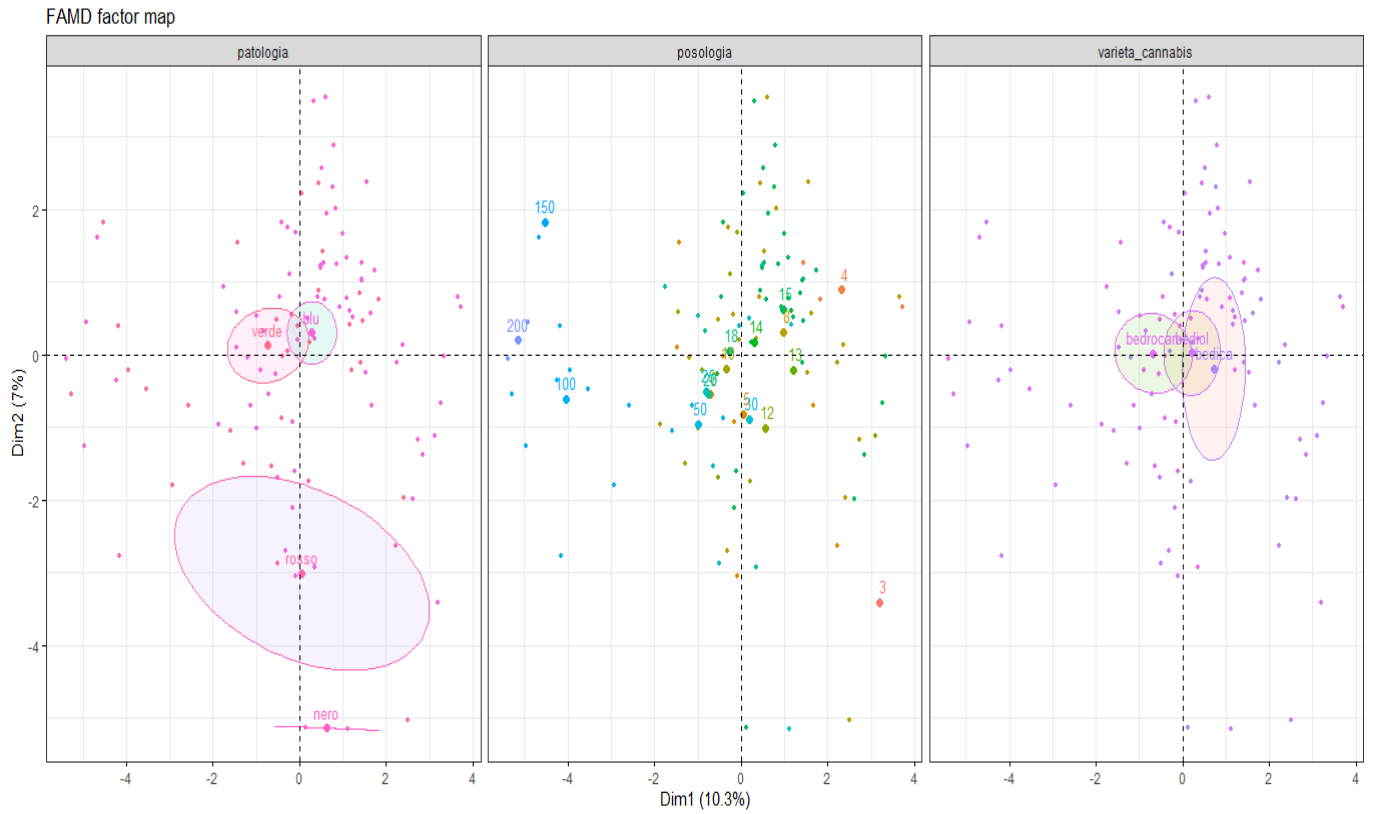
Le immagini riportate raffigurano in ordine la distribuzione dei pazienti suddivisi per sesso e per tipo di terapia al momento dell'arruolamento, è possibile notare in entrambe una notevole suddivisione in due gruppi, uno verso destra e uno verso sinistra; si osserva che i pazienti a cui viene somministrata terapia con cartine sono prevalentemente di sesso maschile, mentre ai pazienti di sesso femminile è più prescritta la forma in olio.



Si è quindi approfondita l'analisi mettendo a confronto l'andamento delle prescrizioni di olio e cartine negli anni.

Effettivamente sembrerebbe che con il passare del tempo le cartine siano state sempre meno prescritte, dal 2017 (ellissi rossa) al 2023 (ellissi blu) si può notare un certo andamento verso l'alto, nella direzione in cui sono più presenti formulazioni olio.

Seguendo lo stesso criterio è ragionevole pensare che negli ultimi anni analizzati siano più presenti pazienti donne.



È lecito chiedersi di quale patologia soffrano questi pazienti e se a tale patologia e dolore provato ci sia un dosaggio ed una varietà di Cannabis specifica da prescrivere.

Le patologie più presenti, come già detto in precedenza, sono sicuramente malattie procuranti dolore cronico come spasticità, fibromialgia, miolesità, e dolore cronico refrattario, sono presenti comunque pazienti oncologici e pazienti con HIV per il quale la terapia è soprattutto improntata all'aumento della sensazione di fame.

Nel riquadro patologia possiamo notare una suddivisione dei gruppi di patologie ma non una chiara tipologia di Cannabis correlata; nel caso del gruppo "verde", che racchiude i pazienti con dolore cronico refrattario, la varietà più prescritta è il Bedrocan, mentre nel gruppo "blu" sembra essere più prescritto Bediol e Bedica, tale differenza non è però così netta come anche nel gruppo "rosso" e "nero".

Ciò a cui fare più attenzione però è la correlazione tra la posologia, la varietà di Cannabis e il dolore percepito, che dovrebbe apparire in modo chiaro dai plot riportati, non è però così. Il grafico riportante la posologia non presenta nessun raggruppamento e nessuna correlazione né con la varietà di Cannabis né con lo stato del paziente al momento dell'arruolamento.

Si può infatti notare che nel riquadro centrale ci sia una distinzione tra numeri più grandi (100/150/200), che corrispondono al dosaggio in milligrammi delle infiorescenze nelle cartine al giorno, e numeri più piccoli (da 3/8 a 30 e più) che invece corrispondono al numero di gocce assunte per uno due o tre volte al giorno, ma nessuna distinzione netta tra i diversi tipi di olio e soprattutto nessuna distinzione della terapia in base al dolore del paziente, che varia da 4 a 10, come riportato nella legenda.

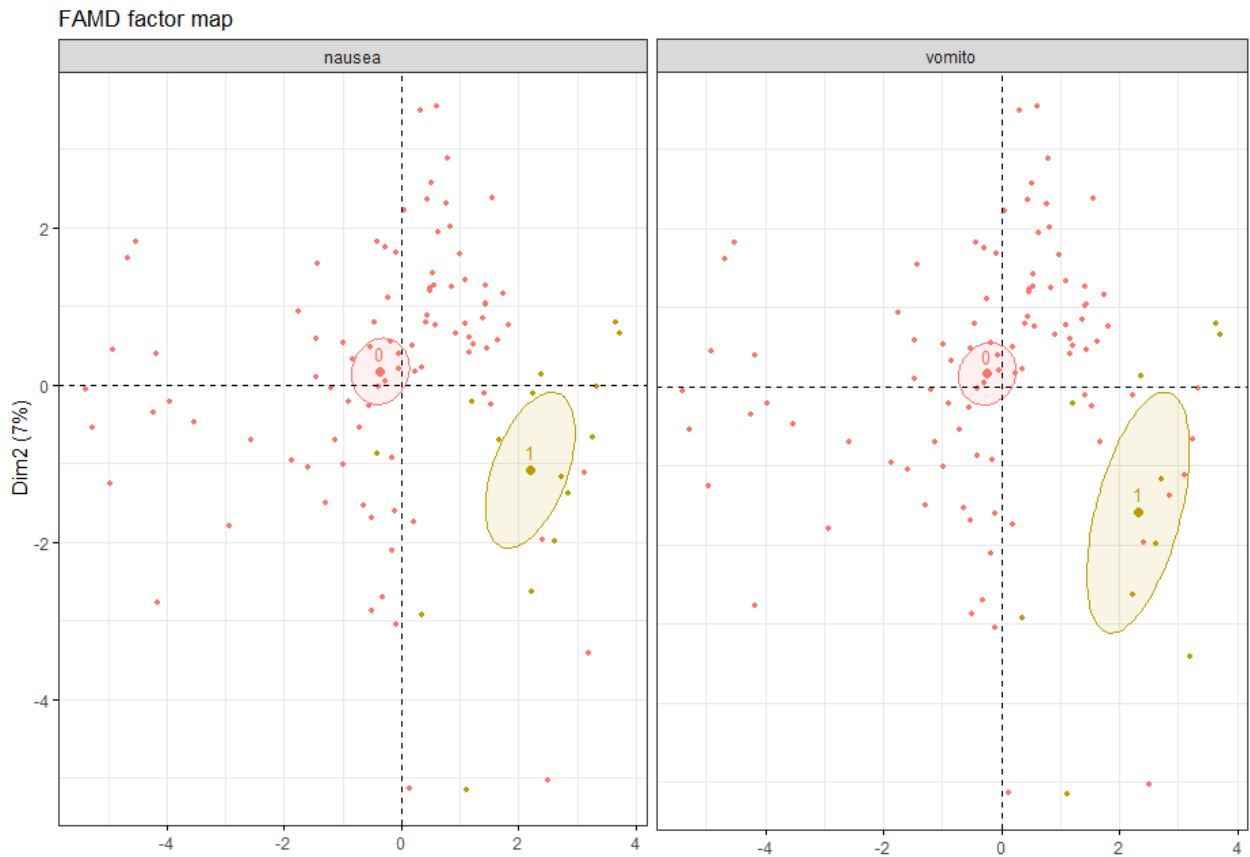
Questo può dipendere da diversi fattori: innanzitutto se il numero dei casi analizzati fosse di molto superiore potrebbe essere maggiore anche la possibilità di notare una migliore distribuzione, ma il fatto che la ricerca è stata eseguita su circa 100 individui non preclude che uno dei possibili motivi sia la disinformazione da parte del personale medico ed ospedaliero a causa della scarsità di studi in merito, infatti non vi è ancora un quadro clinico e farmacoterapico chiaro e definito e impostare la prescrizione del paziente risulta perciò complesso.

È però doveroso ribadire che ogni paziente rappresenta un caso a sé; condizioni fisiche e mentali, assunzione di altri farmaci contemporaneamente alla terapia, soglia del dolore sono tutti dati estremamente variabili e non è quindi immediata la visita e la comprensione del paziente e di come esso possa reagire alla nuova terapia soprattutto in sede di arruolamento, quando la persona è definita appunto naïve.



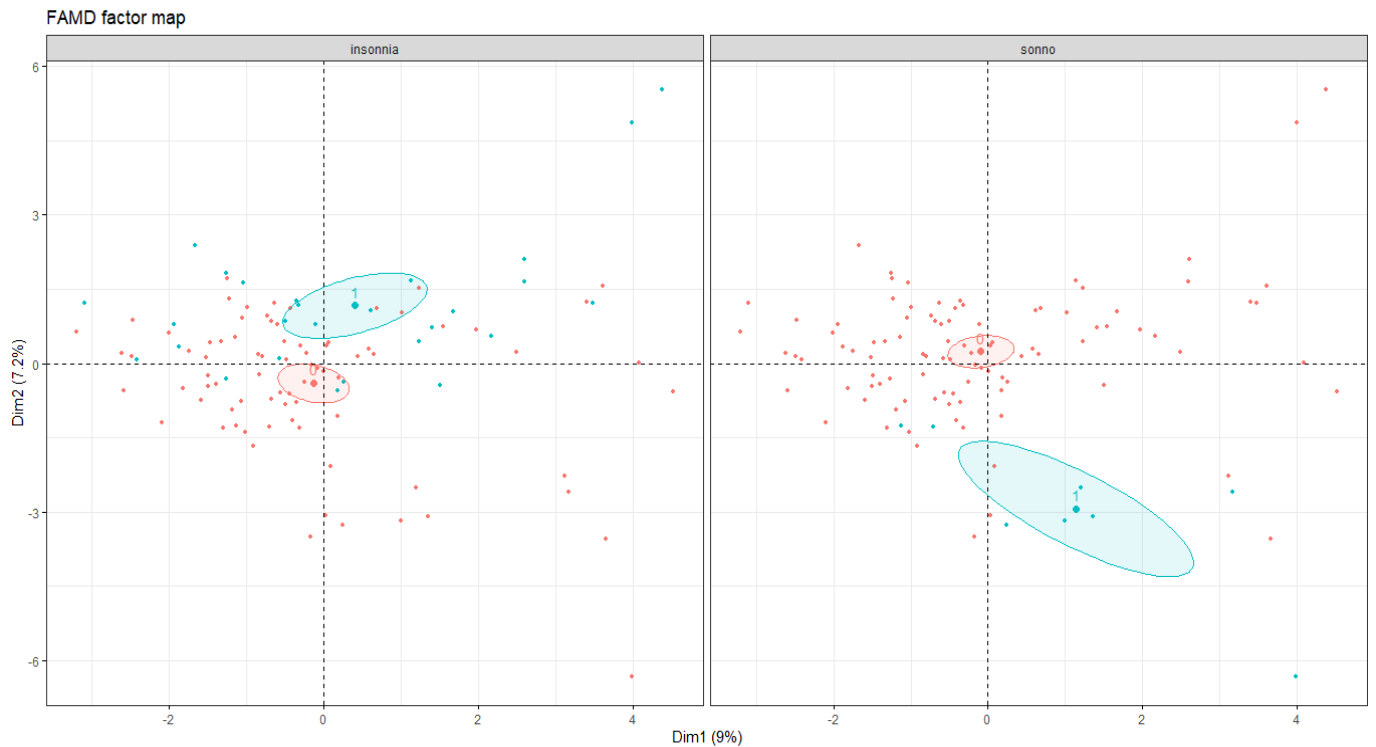
Molto interessante è la condizione della qualità di vita, dell'umore e dell'appetito del paziente, queste tre variabili sono fortemente legate tra loro, si nota come il paziente che ha una qualità di vita buona/alta (ellissi blu, riquadro centrale) abbia anche un umore alto (ellissi blu e viola/riquadro a destra) e un appetito buono (ellissi blu, riquadro a sinistra), di conseguenza gli individui presenti nel basso di ciascun riquadro corrispondono ad una bassa qualità di vita ed umore e uno scarso o addirittura assente appetito, in quest'ultimo caso è importante ricordare che in corrispondenza dell'ellissi rossa riportante valore 0, quindi assenza di appetito, ricadono soprattutto i casi di HIV e di pazienti oncologici.

Di nuovo non risulta esserci una apparente correlazione tra lo stato del paziente, la varietà e il dosaggio prescritto. Si vedrà successivamente se la terapia con Cannabis possa essere di aiuto in questi casi, presupponendo che la sostanza abbia effetti positivi sull'aumento dell'umore e dell'appetito.



Si evidenzia che l'inappetenza di alcuni pazienti è correlata alla sensazione di nausea e vomito che possiamo notare nei riquadri di sinistra e destra dall'ellissi gialla (1=si, 0=no).

Anche in questo caso si andrà ad analizzare la situazione successivamente nel database "terapia" presupponendo che la Cannabis abbia effetti antiemetici e sia prescritta in taluni casi proprio per condizioni patologiche con tale manifestazione.



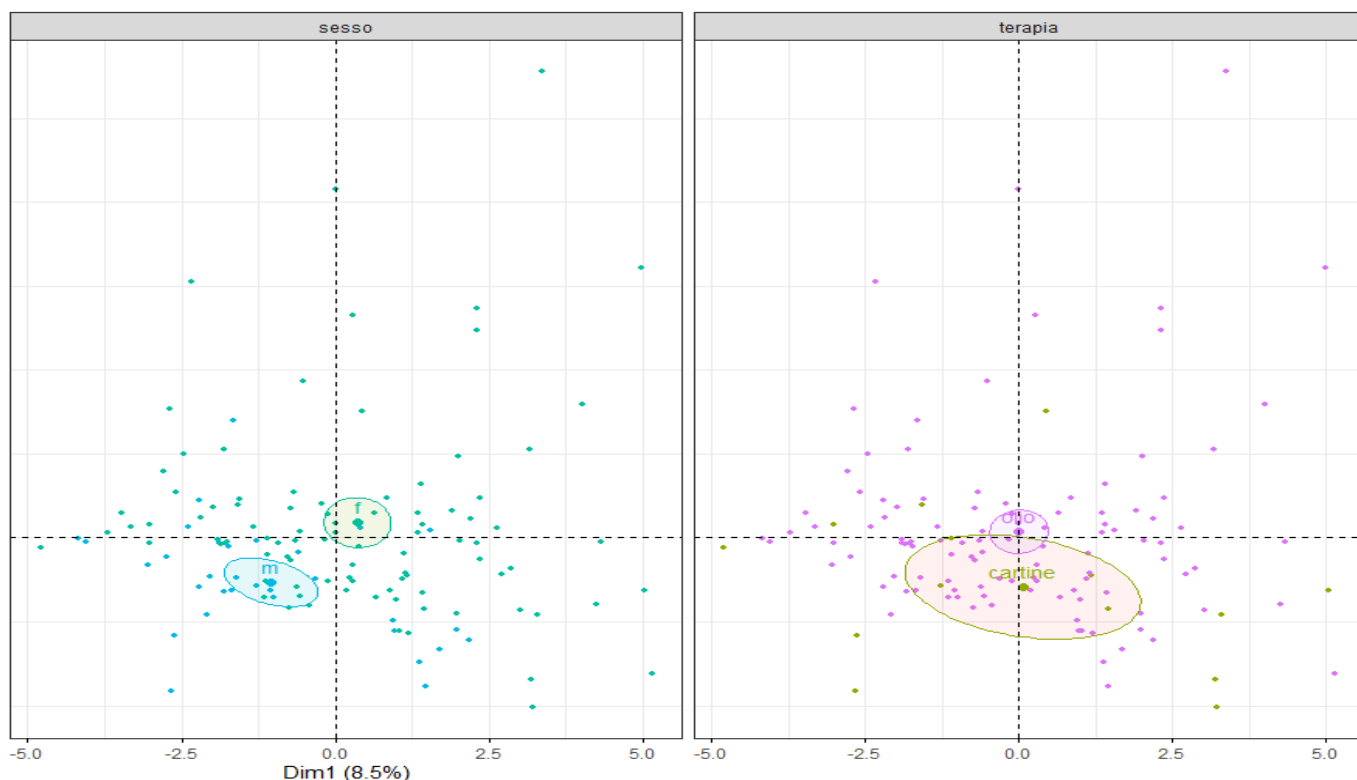
Questo due riquadri raffigurano invece la distribuzione dei pazienti nell'andamento sonno e insonnia in cui si può notare un'aspettata ed attesa contrapposizione dei casi.

Sono più presenti soggetti con insonnia rispetto a soggetti con sonnolenza, che si ricorda poter essere causata anche da terapie farmacologiche.

La terapia con Cannabis dovrebbe ridurre i casi di insonnia favorendo il riposo del paziente, senza però incorrere in un eccesso di sonnolenza che provocherebbe problemi dello stato di veglia diurno del paziente.

3.2 Analisi dei casi "Terapia":

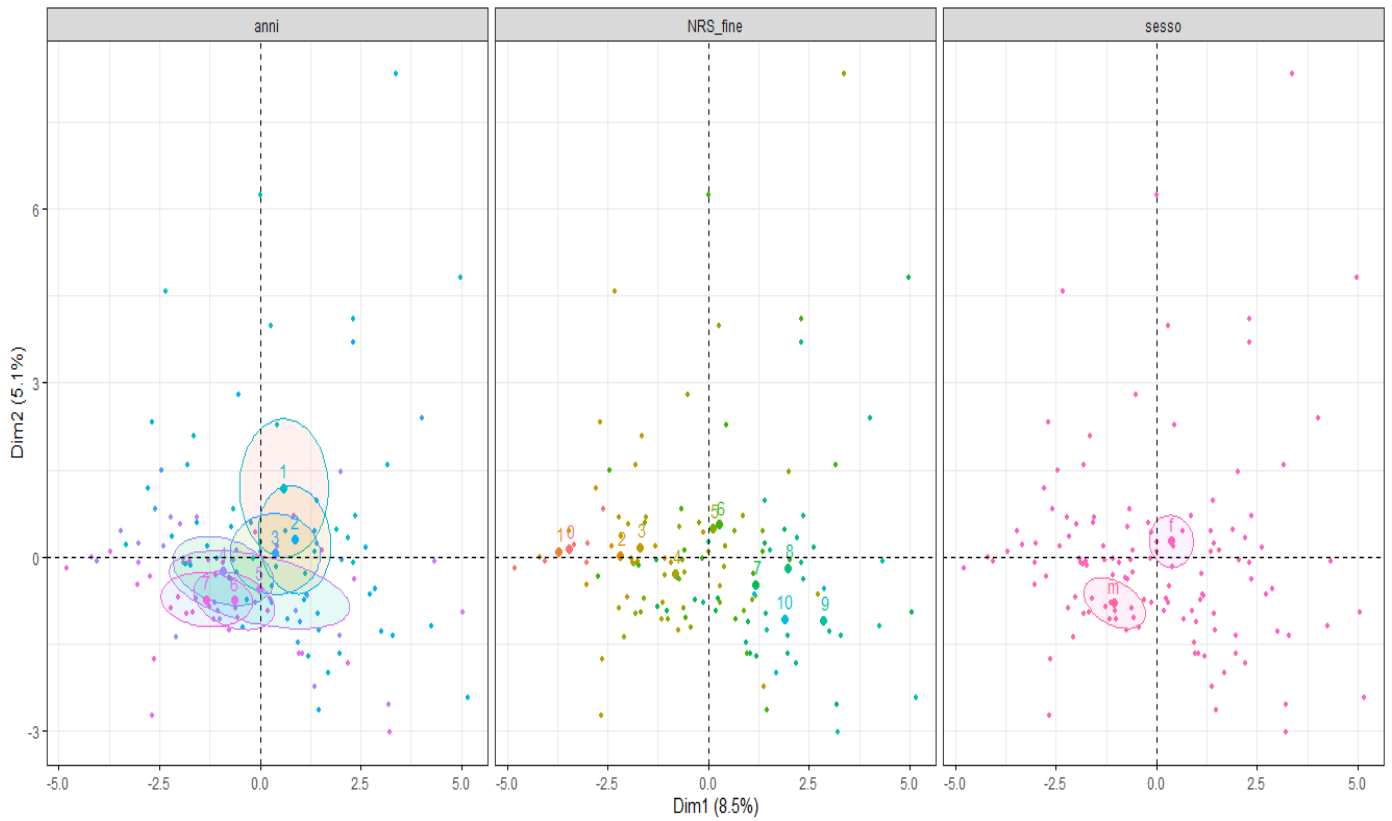
Si sono quindi visionati gli sviluppi analizzando il database "Terapia" riportante i casi di pazienti in terapia da diversi anni, da 7 anni (iniziato nel 2017 fino al 2023) a 1 anno (per l'intero anno 2023).



In questo caso si nota che il numero di cartine è radicalmente diminuito (gli individui rappresentati dai pallini gialli sono molti meno di quelli viola) e si intuisce che i pazienti maschi, che in precedenza, nel caso arruolamenti, si era visto essere in terapia soprattutto con cartine, sono ora passati alla terapia con olio, si può quindi evincere che la terapia con cartine sia meno influente e non porti agli stessi benefici ottenuti invece con la formulazione olio, questo concorda con la diversa estrazione dei principi attivi e il diverso assorbimento delle due forme nell'organismo.

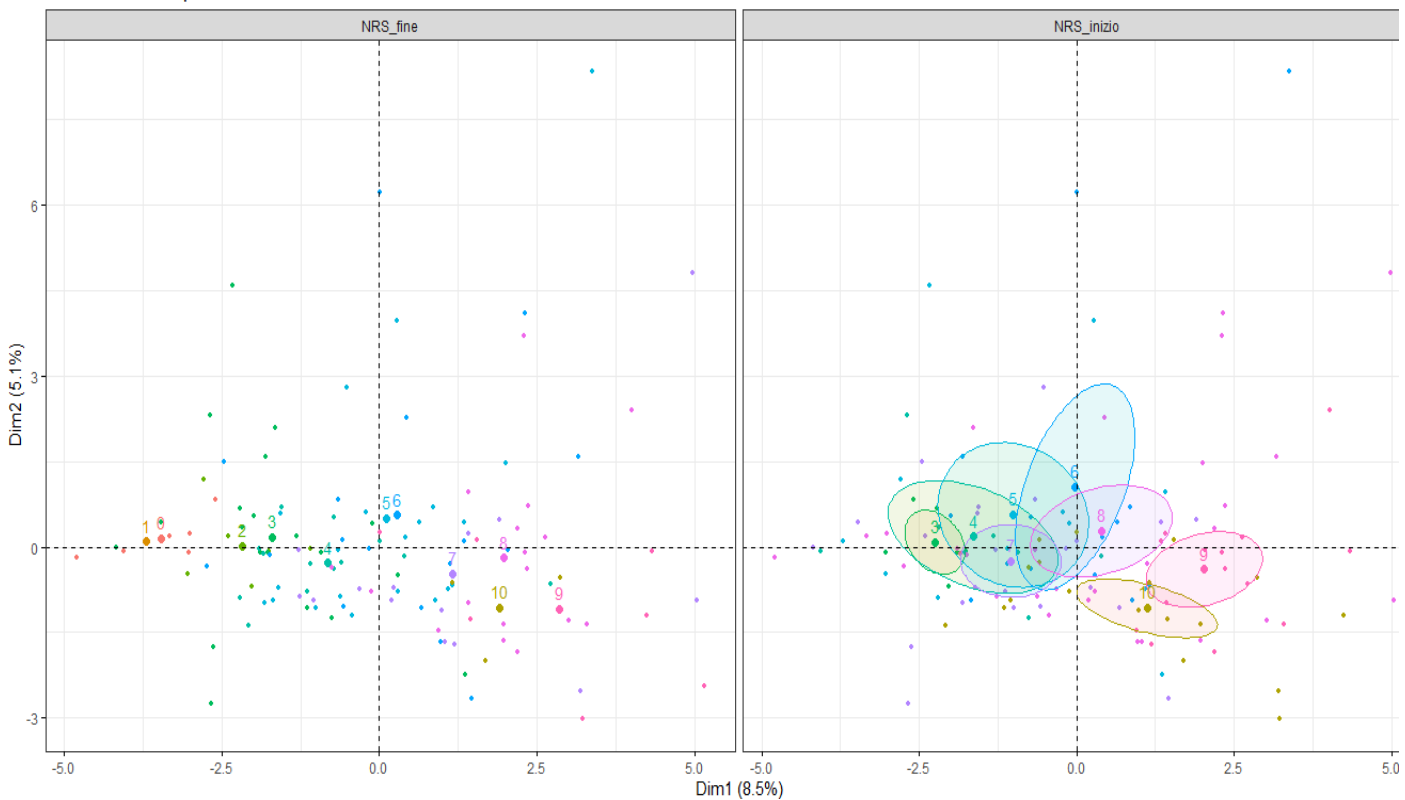
Visionando anche l'andamento anni, presente successivamente, si può affermare che la terapia con cartine si è sempre più evitata nel tempo, l'ellissi 1 del riquadro anni corrisponde all'anno 2023 che è più vicina l'ellissi "olio". Nella parte inferiore del grafico, sotto l'ascissa, possiamo notare gli anni precedenti, il 2017 e il 2018 posizionati appunto più in basso e verso sinistra.

FAMD factor map



La soglia del dolore NRS presente nel riquadro centrale ritrae valori dall'1 al 10 rispettivamente da sinistra verso destra, sembrerebbe che i pazienti in terapia da più tempo abbiano un dolore più basso rispetto ai soggetti in terapia da meno, inoltre negli ultimi anni sono più presenti casi di pazienti di sesso femminile.

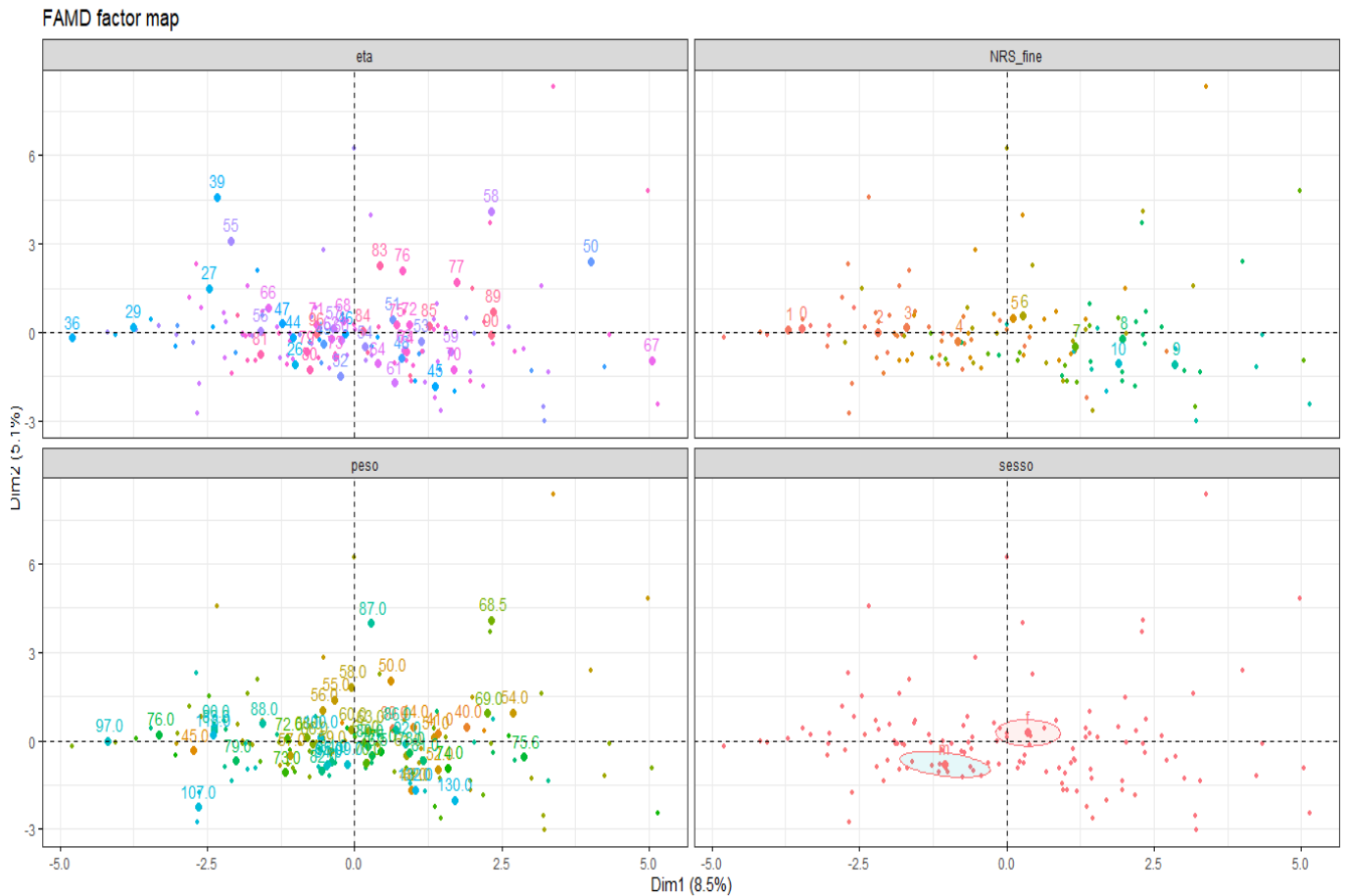
FAMD factor map



Il dolore sulla scala NRS indicato dai pazienti all'inizio della terapia è diverso rispetto a quello riportato nel riquadro di sinistra, si può infatti notare che in quest'ultimo la scala del dolore varia da 0 a 10, mentre nel grafico a destra il dolore riportato va da 3/4 a 10. Da questa osservazione si intuisce che il dolore è diminuito essendoci pazienti che dichiarano come più basso dolore un livello 0,1 o 2 rispetto alla fase di arruolamento in cui il più basso era invece 3 o 4.

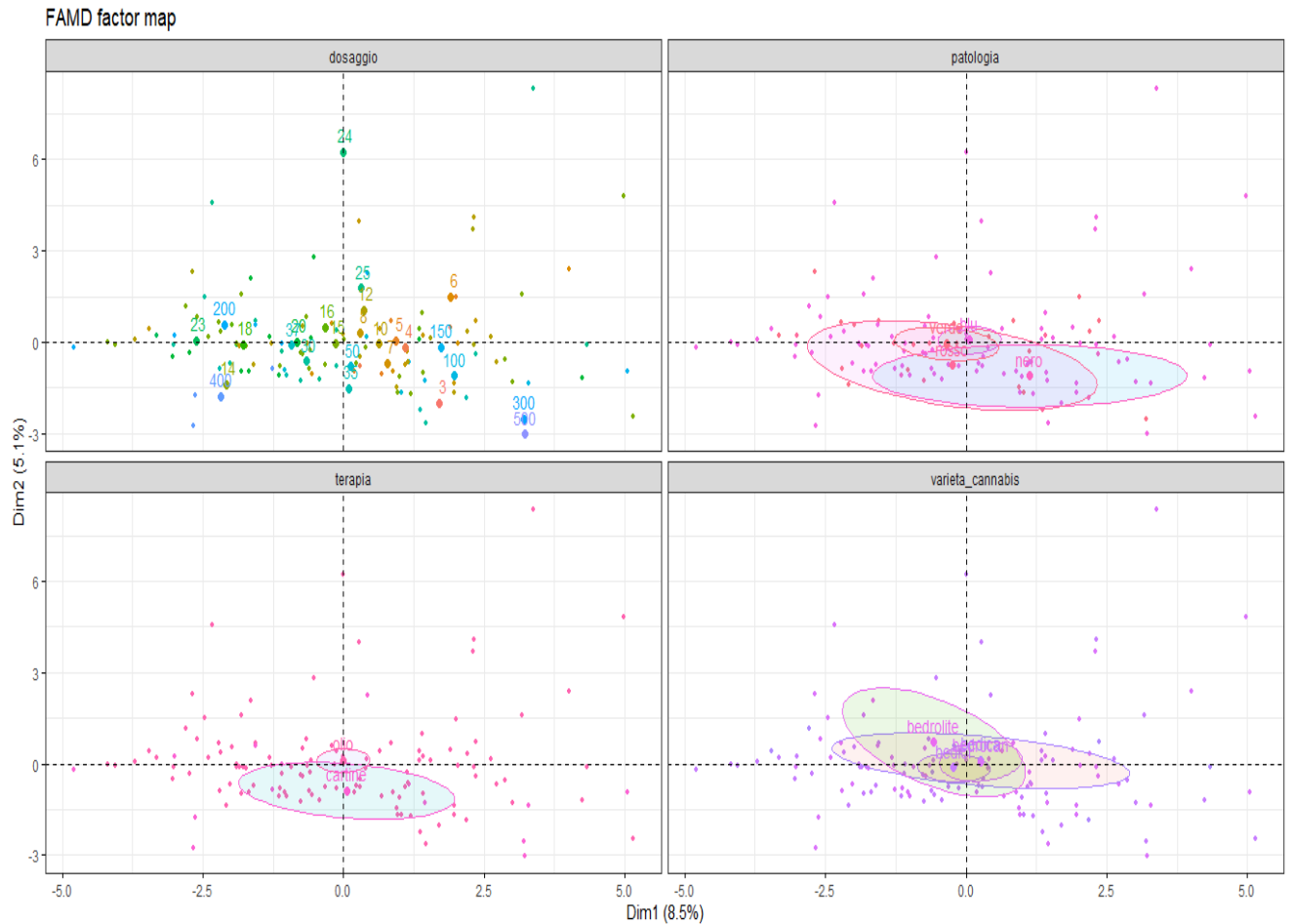
La distribuzione dei numeri sul piano varia nei due grafici, nel caso dei "valori iniziali" questi sono ravvicinati fra loro verso il centro degli assi, nel caso invece dei "valori in terapia" questi sono distribuiti in modo più uniforme, il dolore quindi non si concentra a soglie medio alte/alte ma è più distribuito e quindi comprendente anche valori più bassi.

Si nota anche come i numeri riportati in entrambi i grafici siano in un certo senso divisi in due gruppi, uno con valori più bassi nella parte sinistra e uno con valori più alti nella parte destra separati al centro dal numero 6, questo è correlato all'andamento temporale. Sembrerebbe quindi che più tempo il soggetto è in terapia più il dolore accusato diminuisce.



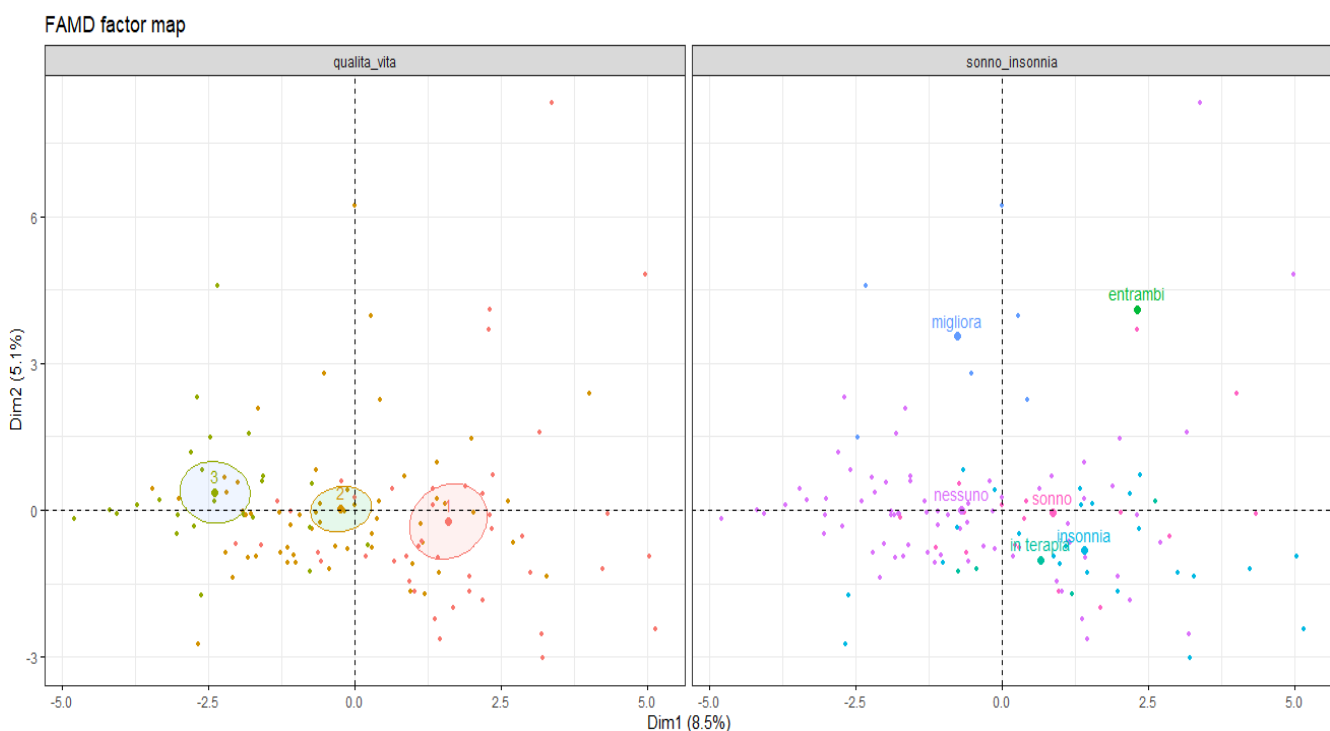
I pazienti che sono più giovani hanno un margine di miglioramento maggiore rispetto a pazienti adulti e anziani, le età riportate nella parte sinistra della prima distribuzione presenta infatti numeri più piccoli rispetto alla parte destra, anche se questo non appare così lampante, sembrerebbe verificarsi una soglia del dolore più bassa nei soggetti dai 27 a 50 anni circa, gli stessi individui sono per la maggior parte uomini, mentre le donne avvertono un dolore più elevato e sono per lo più pazienti adulte.

Per quanto riguarda il peso questo sembra vagamente aumentare in relazione al miglioramento del paziente, ricordando però che in questa parte del grafico gli individui sono soprattutto uomini e che generalmente riportano un peso maggiore rispetto alle donne.



Di nuovo il dosaggio e la varietà di Cannabis non sembrano correlati in un modo specifico né fra di loro né alla patologia, si nota però che con l'aumentare degli anni di terapia aumenta, seppur non drasticamente, il dosaggio: nel riquadro "dosaggio" nella parte destra si hanno valori come 5,6,10,12 gocce mentre nella parte sinistra si hanno valori leggermente più alti come 16,18,23. Nel caso delle cartine, anche se in minoranza rispetto all'olio, non sembrano esserci differenze riguardante il dosaggio.

Ignorando quindi le centinaia, corrispondenti al dosaggio cartine, si può constatare che generalmente i pazienti necessitano di un dosaggio leggermente più alto e quindi di aumentare la quantità di sostanza da loro assunta.



Si nota inoltre che la qualità di vita, a pari passo con le condizioni legate al sonno, migliorano verso la parte sinistra di ambedue i riquadri. L'ellissi 3 del riquadro "qualità di vita" indica un ottimo stato di quest'ultima che corrisponde al parametro "nessuno" nel riquadro "sonno-insonnia".

Allo stesso tempo chi riporta una qualità di vita scarsa ha spesso problemi di insonnia o è in terapia con farmaci che compromettono la qualità del sonno.



I riquadri sopra riportati descrivono perfettamente come gli individui in terapia da più tempo presentino una condizione migliore rispetto a chi è in terapia da meno: debolezza muscolare, spasmi, soglia del dolore, disturbi del sonno hanno tutti nella parte sinistra del riquadro valori bassi o assenza del disturbo.

Si capisce inoltre che chi riporta di avere un dolore elevato riporta anche debolezza muscolare, disturbi del sonno e spasmi e sembra accusarne soprattutto chi è donna.



Stessa situazione si presenta anche per nausea e vomito e appetito, nei casi di nausea è presente in concomitanza assenza di appetito, nella parte sinistra di quest'ultimo si ha miglioramento dell'appetito e della sensazione di fame di nuovo in relazione all'assenza di nausea e/o vomito. Si evidenzia che sono pochissimi i pazienti che lamentano assenza o scarsità di appetito rispetto alla fase "Arruolamento" così come i casi di nausea e vomito (i pallini blu sono in maggioranza rispetto agli altri).

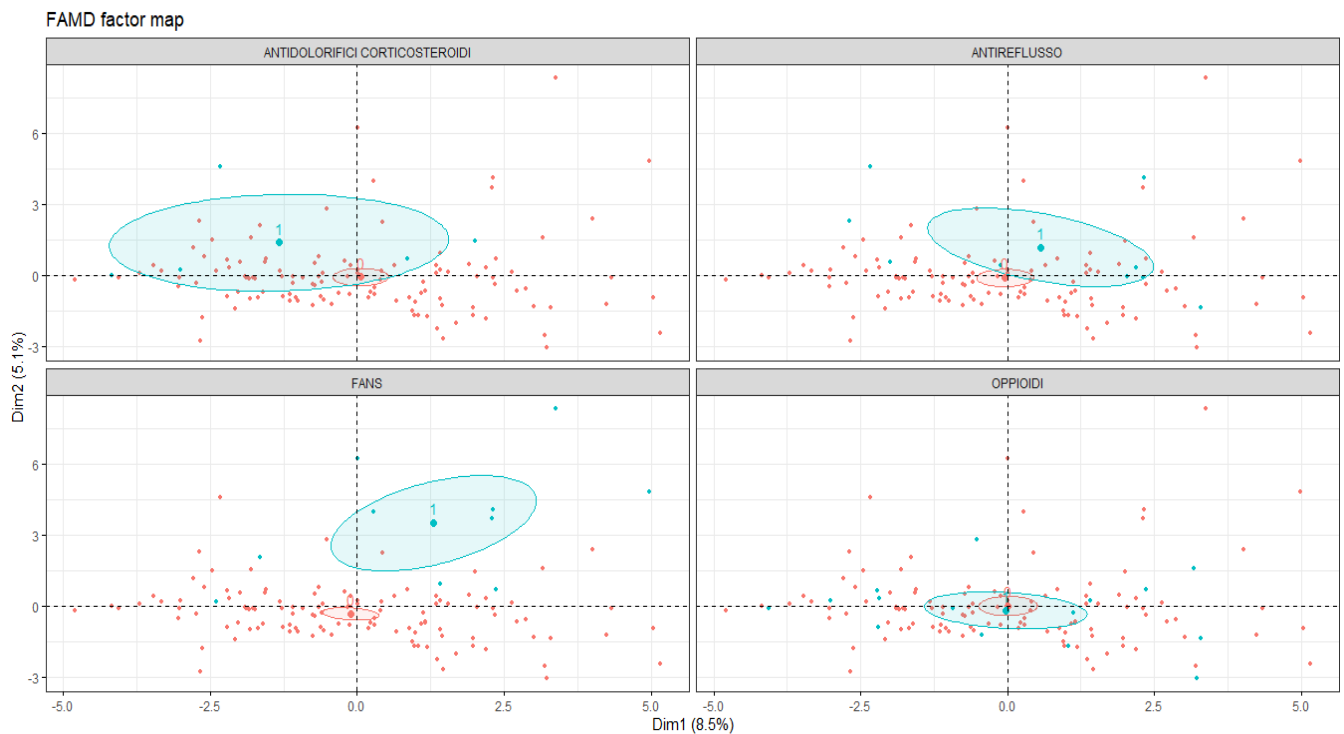
FAMD factor map



Si osserva una netta divisione dei casi 0 ed 1 nei riquadri riportanti il consumo di ansiolitici, antidepressivi e antiepilettici e antispastici in relazione alla distribuzione della qualità di vita e all'umore sempre legato al numero di anni di terapia. Come si può notare chi è in terapia da più tempo riporta un miglioramento della qualità di vita e dell'umore e l'abbandono o comunque la riduzione dell'uso di altri farmaci ansiolitici (i più utilizzati sono l'Alprazolam e Lorazepam e Quetiapina off-label) e antidepressivi (i più utilizzati sono il Trazadone e la Duloxetina).

Inoltre, si può capire che chi assume antispastici o antiepilettici (i più utilizzati sono Pregabalin e Gabapentin) assume anche antidepressivi e/o ansiolitici ed ha una scarsa qualità di vita ed un umore medio/basso o basso.

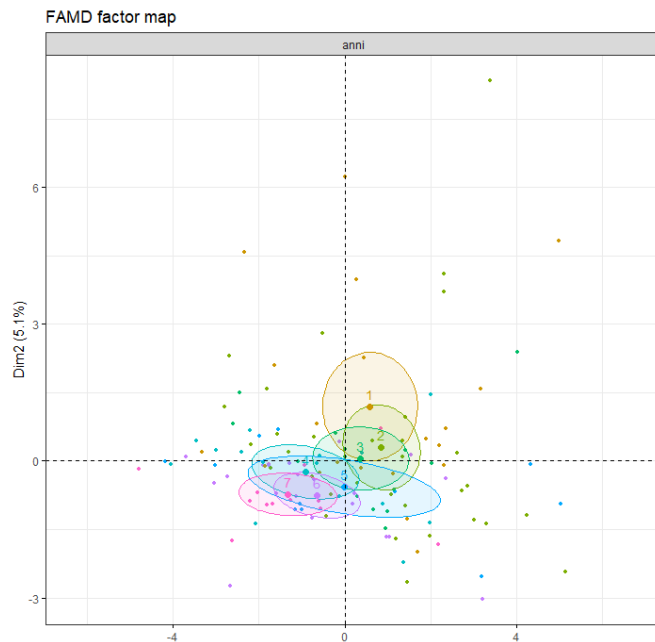
Sembrerebbe quindi che la terapia con Cannabis possa oltre che migliorare la vita del paziente e lo stato psicologico e umorale anche ridurre il consumo di questi farmaci.



In questi riquadri è rappresentato il consumo di alcune categorie di farmaci che vengono assunte da alcuni pazienti in terapia con Cannabis Terapeutica e quindi aventi patologie croniche. Come si può notare chi assume farmaci FANS (i farmaci più utilizzati dai pazienti sono Paracetamolo e Ibuprofene) difficilmente assume anche antidolorifici corticosteroidi e viceversa, è inoltre visibile l'assunzione di farmaci antireflusso che va di pari passo con quello di antinfiammatori non steroidei, ciò rispecchia uno degli effetti collaterali più importanti e rilevanti correlati soprattutto al largo consumo.

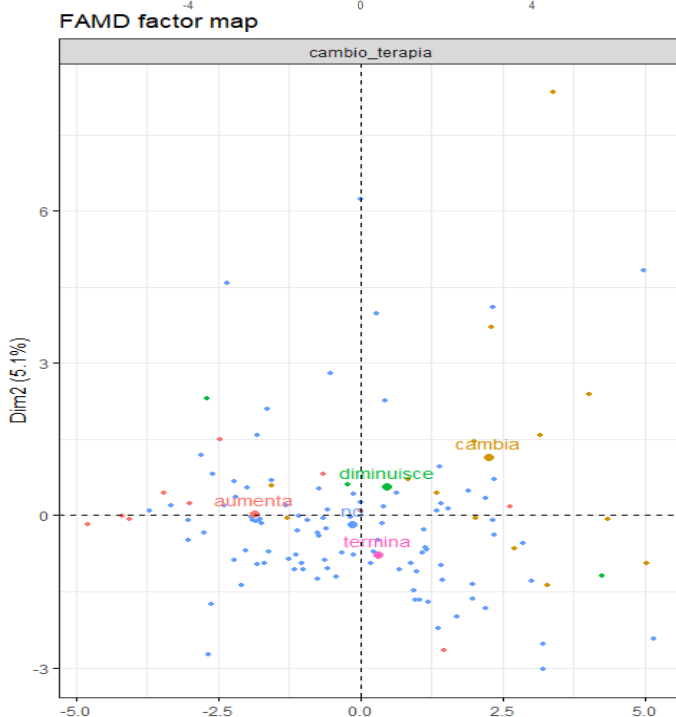
L'uso dei FANS è ridotto nella parte del grafico riportante i pazienti in terapia da più anni, questo significa che la Cannabis grazie al suo effetto analgesico possa abbassare il dolore e di conseguenza l'uso di questi farmaci.

Anche l'uso di farmaci oppioidi (utilizzata soprattutto l'associazione Paracetamolo+Codeina) è diffuso, nel grafico non si nota una distribuzione ben definita e ciò potrebbe significare che questo tipo di farmaco venga appunto utilizzato a prescindere dalla patologia e dal consumo di altri medicinali.



Riportando nuovamente l'andamento anni, è possibile dedurre che i pazienti in terapia da più tempo assumono meno farmaci rispetto ai pazienti più recenti.

In ciascun grafico precedente, raffigurante il consumo dei diversi farmaci, nella parte sinistra sottostante l'ascissa non compare nessun caso o pochi.



Allo stesso tempo per alcuni pazienti in terapia da più tempo vi è la necessità di dover aumentare la quantità di sostanza assunta, questo a causa del dolore provato, della progressione della patologia, ma anche perché la terapia inizia con un dosaggio basso e perché, in taluni casi, la percentuale di THC risulta insufficiente; pochi invece diminuiscono o terminano la terapia.

In alcuni casi invece i pazienti ricorrono al cambiamento della terapia passando per la maggior parte delle volte da cartine ad olio e solo in uno o due casi registrati succede il contrario. I casi "cambia" sono presenti soprattutto nel riquadro alto a destra ovvero dei soggetti "nuovi", in terapia da meno tempo, in cui quindi è più comprensibile il cambiamento.

Una volta corretta la terapia i pazienti vi rimangono fedeli, la maggior parte dei soggetti in terapia da cinque, sei o sette anni non si trova più costretto a cambiare la forma farmaceutica o a modificarne il dosaggio.

4 Discussione:

4.1 Formulazioni ed aspetti associati

Dallo studio condotto e dalle osservazioni fatte sia dei dati riguardo l'arruolamento sia di quelli riguardanti la terapia con Cannabis Terapeutica si sono ottenute delle prove a testimonianza degli effetti che questa sostanza può avere e della sua applicabilità in campo medico e farmaceutico, nonché delle controversie e discrepanze a riguardo.

Ai pazienti, aventi i giusti requisiti, è possibile prescrivere la terapia scegliendo tra diverse varietà di Cannabis e formulazioni (olio/cartine) ad un certo dosaggio; negli anni non si è però mantenuto lo stesso *modus operandi*, ma si sono modulati il consumo e la prescrizione prediligendo la formulazione olio.

Nella fase di arruolamento del paziente negli anni dal 2017 al 2018 la prescrizione delle cartine non discostava molto da quella dell'olio, notando una particolare suddivisione in base al sesso del soggetto; agli uomini si preferiva prescrivere cartine e alle donne olio. La spiegazione potrebbe essere dovuta soprattutto da alcuni aspetti:

I pazienti di sesso maschile riferiscono una soglia del dolore inferiore alle pazienti di sesso femminile;

I pazienti uomini soffrono per la maggior parte di una patologia differente in cui è più indicata la preparazione di un decotto, con un effetto più blando;

I pazienti uomini potrebbero avere un'età maggiore rispetto alle pazienti donne, così da prediligere l'assunzione del decotto, questo però non si evince dai plot riportanti le età invece molto eterogenee.

L'assunzione con questa modalità non è però assolutamente equivalente all'assunzione sublinguale di olio, i quali effetti compaiono più velocemente entrando rapidamente nel flusso sanguigno, ma soprattutto i quali effetti e percentuale di THC e CBD sono maggiormente quantificabili.

Il decotto è altamente vulnerabile a molteplici aspetti dall'estrazione dei cannabinoidi, inefficiente in quanto la temperatura non è elevata, dalla matrice utilizzata, ricordando che la Cannabis è lipofila, all'assorbimento attraverso lo stomaco, l'intestino tenue e al metabolismo epatico del paziente, all'assunzione con o senza cibo, fino al recipiente utilizzato per prepararla e per consumarla.

Negli ultimi anni si è quasi del tutto abbandonata la prescrizione di cartine per dare più spazio all'altra formulazione, è lampante che i soggetti in terapia

preferiscano quindi assumere l'olio per i risvolti positivi sul dolore e sulla patologia, per il suo pronto effetto e per la sua facilità d'uso.

Non vi è quindi più la suddivisione tra maschi e femmine, la maggior parte degli individui segue la terapia assumendo lo stesso tipo di formulazione.

Si è notato che i pazienti che assumono olio di Cannabis terapeutica da più tempo tendono ad avere prescritto un dosaggio leggermente più alto rispetto ai pazienti in terapia da meno tempo. Questo è dovuto sicuramente al basso dosaggio che si prescrive in fase iniziale quando il paziente è ancora naïve, che quindi aumenterà nel tempo, può dipendere anche dalla varietà di Cannabis utilizzata non corretta per l'individuo, e quindi alla quantità di THC e di CBD in essa contenuta, ma può essere dovuto anche dalla composizione qualitativa dell'olio in cui l'estrazione dei cannabinoidi non è soddisfacente.

La percentuale di THC che si trova nell'olio, seppur variabile, si aggira attorno allo 0.75% e quindi risulta necessario, in taluni casi, un apporto maggiore rispetto alla condizione del paziente. Richiedere un aumento del numero di gocce prescritte potrebbe sembrare indice di uno stato di dipendenza e di assuefazione dalla sostanza, questo però è piuttosto improbabile sia per quanto appena affermato, appunto la composizione della forma olio, sia perché i pazienti sono reduci di esperienze con diversi antidolorifici, tra cui anche farmaci oppioidi. Questi ultimi possono aver sviluppato un aumento della tolleranza rispetto ad altri farmaci antidolorifici, tramite il fenomeno chiamato appunto tolleranza incrociata il paziente può voler aumentare la quantità di Cannabis per ottenere lo stesso effetto analgesico.

Il CBD è un modulatore allosterico negativo sui recettori μ -oppioidi e δ -oppioidi, riduce quindi l'azione degli oppioidi e quindi risulta utile per il fenomeno di tolleranza, inoltre è modulatore allosterico negativo anche di recettori CB1 riducendo così gli effetti psicotropi del THC. Il CBD impedisce anche il funzionamento dell'enzima FAAH (*Fatty Acid Amide Hydrolase*) portando al prolungamento della vita dell'Anandamide e all'aumento del tono endocannabinoide utile, per esempio, nel caso di pazienti fibromialgici.

Dai grafici ottenuti dallo studio non appare chiaro l'andamento delle varietà di Cannabis né in relazione al dosaggio né alla patologia, si può evincere che in sede di arruolamento nei primi anni (dal 2017 al 2019) viene per lo più prescritta la varietà Bedrocan (con THC al 22% e CBD<1%) o Bediol, con un tenore di CBD e THC simile; mentre negli ultimi anni (dal 2020 al 2023) alla varietà Bediol si aggiunge il Bedica, con THC maggiore del CBD (circa 14% contro 1%) ma meno rispetto a Bedrocan.

Successivamente durante la terapia i casi si sovrappongono, la maggior parte delle prescrizioni sono Bedrocan e Bediol, solo uno/due casi presentano

Bedrolite ad alto tenore di CBD e basso THC. I pazienti, quindi, possono avere la necessità di aumentare il dosaggio o di cambiare la varietà di Cannabis che risultano non più compatibili con lo stato patologico.

Quindi oltre all'aumento della sostanza, si ha anche il cambiamento della varietà o/e della formulazione (il passaggio più frequente è da cartine ad olio), che è più presente in pazienti in terapia da meno tempo. Ci sono poi rari casi in cui il paziente termina la terapia a causa di decesso, ma anche di incompatibilità con la mansione svolta e con l'impossibilità di guidare di autovetture.

4.1.1 Olio Cannabis: in contro al paziente o contro il paziente?

Alcuni pazienti affermano di avere difficoltà nell'assunzione dell'olio di Cannabis e richiedono una modifica della terapia.

Una paziente con anoressia, per esempio, avendo già notevole difficoltà del gesto, non riesce a deglutire l'olio ed inoltre manifesta nausea. In questo preciso caso una soluzione plausibile potrebbe essere la sostituzione della forma farmaceutica olio con l'utilizzo di un vaporizzatore che permette un effetto rapido inalando la sostanza in evaporazione.

Si nota, invece, che altri pazienti lamentano sapore sgradevole dell'olio e di conseguenza difficoltà nell'assunzione, il gusto potrebbe essere causato sia dal processo termico che attraversa la sostanza, sia dallo stesso olio di oliva aggiunto. Spesso dai pazienti a cui è capitato dover sostituire l'olio da infiorescenze con l'olio da estratto è stato espressamente indicato un gusto più gradevole, quest'ultimo infatti attraversando un processo di estrazione differente risulta meno amaro, oltre al fatto che riesce a preservare molte delle caratteristiche terpeniche e flavonoidiche della sostanza.

L'olio rimane comunque la forma farmaceutica più prescritta sia per il suo effetto sia per la sua facilità di azione, mentre il decotto è invece il meno prescritto in quanto il processo di decozione in acqua più latte, come da indicazione fornite, non estrae lo stesso quantitativo di principio attivo.

Bisogna quindi fare molta attenzione alla modifica della terapia, olio e decotto non sono ovviamente equivalenti né per estrazione né per assorbimento. Se il soggetto interrompe il consumo di olio e intraprende la terapia con cartine non avvertirà gli stessi effetti, ma anzi una diminuzione di questi ultimi.

Si ribadisce infatti che la Cannabis è lipofila e non tende facilmente a solubilizzarsi in acqua, inoltre tramite la procedura di decozione si raggiungono temperature piuttosto basse, la quantità di sostanze estratte è scarsa e non precisamente definibile, inoltre anche la via di assunzione non è da preferire

(tranne che in determinati casi come pazienti anziani e/o naïve) essendo lenta e dovendo affrontare il passaggio nello stomaco e il First pass epatico.

4.1.2 Caso patente di guida:

Da Dicembre 2015, il DM 9/11/2015 ha sancito che:

“I soggetti in terapia (di cannabinoidi) inoltre, dovrebbero essere esentati dalla guida di veicoli o dallo svolgimento di lavori che richiedono allerta mentale e coordinazione fisica per almeno 24 ore dopo l’ultima somministrazione con Cannabis per uso medico”. (DM 9/11/2015 – Allegato tecnico).

La parola “dovrebbero” indica una raccomandazione e non è quindi categorico, in caso di incidente automobilistico dal punto di vista civilistico/penalistico, dato che è possibile rilevare tracce di cannabinoidi a distanza di settimane dall’assunzione, potrebbero esserci dei problemi per il quale è necessario dimostrare (con copia della prescrizione ed etichette del farmaco) che l’assunzione è avvenuta a scopo terapeutico.

I soggetti in terapia non dovrebbero quindi mettersi alla guida e inoltre non dovrebbero eseguire lavori che richiedono allerta mentale e coordinazione fisica per almeno 24 ore dopo l’ultima somministrazione di Cannabis terapeutica.

Per quanto riguarda però il rinnovo della patente il paziente non può procedervi se in terapia con cannabinoidi in quanto la motorizzazione inserisce quest’ultima nella tabella delle sostanze stupefacenti non distinguendo l’uso voluttuario dall’uso terapeutico. Talvolta, quindi, alcuni pazienti al momento del rinnovo della patente di guida, sono obbligati a sospendere la terapia con Cannabis.

4.2 Opacità del modus operandi

La posologia e la varietà della sostanza prescritta in fase di arruolamento pare non abbiano una precisa correlazione con la patologia e il dolore riferito dal paziente.

Come si è notato nello studio, ad uno certo stato patologico ed una certa soglia del dolore non vi è un dosaggio e un tipo di Cannabis di riferimento, ma si tende a procedere per step iniziando con un dosaggio piuttosto basso e aumentandolo nel tempo, come detto in precedenza.

Per quanto riguarda la varietà dell'infiorescenza viene specialmente prescritta Bedrocan per i soggetti appartenenti al gruppo delle patologie con dolore cronico refrattario, mentre si preferisce Bediol o Bedica per chi, invece, ha patologie spastiche, fibromialgia, sclerosi multipla; di nuovo tale differenza non è però così evidente.

Confrontando lo scenario appena descritto con quello dei soggetti in terapia la situazione non cambia, la posologia e la varietà non sembrano ancora connesse allo stato del paziente ed in più sparisce la flebile differenza che vi era fra le varietà al momento della prescrizione. Si può però notare che vi è una correlazione con la soglia del dolore, un dosaggio leggermente più alto si presenta infatti in concomitanza a valori bassi sulla scala NRS, rispettivamente quindi chi ha un dolore maggiore sembra assumere un dosaggio leggermente più basso, i pazienti in terapia da più anni riferiscono infatti minor dolore.

Il dolore rilevato dei pazienti in terapia spazia da un valore di 0 ad un valore di 10, mentre per chi è in fase di arruolamento si sono registrati valori che vanno da 3-4 a 10, questo indica un miglioramento del dolore e l'efficacia della Cannabis, soprattutto per chi assume questo farmaco da 4 a 7 anni di seguito.

Sembra inoltre che i più giovani abbiano un margine di miglioramento più ampio rispetto a pazienti più anziani, questo per gli ovvi motivi fisiologici che distinguono i due gruppi; nella maggior parte dei soggetti che ricadono nel range dai 50-60 anni in su è quindi presente un dolore più alto e sono presenti soprattutto donne, mentre nella fascia più bassa di età (dai 27 ai 45-50 anni) vi ricadono più uomini.

4.3 Miglioramento della qualità di vita: umore e sintomi correlati

Alla prima visita presso l'ospedale il paziente è tenuto a descrivere oltre al proprio dolore, una serie di sintomi, tra cui anche la qualità di vita e l'umore definendole con valori rispettivamente buona, discreta o scarsa per la qualità di vita e da alto o medio-alto a medio, medio-basso o basso per l'umore.

Spesso i pazienti riportavano un umore medio-basso, basso e una qualità di vita scarsa o discreta, i due infatti sono strettamente correlati fra loro; cause di questi sintomi sono la stessa malattia che ne prevede la comparsa e/o il forte dolore provato che compromette, per ovvi motivi, la vita quotidiana del paziente.

Anche l'appetito è fortemente associato alle condizioni umorali e di vita del paziente, chi riferisce un appetito scarso o assente afferma di avere un umore

basso ed una qualità di vita scarsa, inoltre sembra che i soggetti che riferiscono nausea e/o vomito facciano parte di questa categoria.

I soggetti con neoplasia hanno comunemente meno appetito, più nausea e vomito ed un umore basso, chi invece è malato di AIDS ha scarsa o assente sensazione di fame ed un umore medio-basso, basso; in questi casi la Cannabis è di grande aiuto ma ancora non si ha una distinzione precisa della varietà prescritta, predilette sono sicuramente le varietà ad alto contenuto di THC che riducono il dolore oncologico e che promuovono la sensazione di fame sia omeostatica che edonistica.

Una volta intrapreso il percorso terapeutico con la Cannabis si è notato un miglioramento complessivo e di conseguenza un tenore di vita più alto, chi è in terapia da più tempo segnala un dolore notevolmente più basso rispetto a chi è in terapia da meno, inoltre si è notata riduzione degli spasmi muscolari e dei disturbi del sonno. Chi segue la terapia dai 4 ai 7 anni non soffre di insonnia, rispetto alla fase di arruolamento, infatti, questi casi sono notevolmente diminuiti arrivando ad una totale estinzione nella maggior parte dei casi, le varietà più apprezzate per aumentare la qualità del sonno sono sicuramente quella ad alto contenuto di CBD soprattutto nei casi in cui l'insonnia è dovuta ad ansia e stress.

Il CBD, infatti, interagendo con i recettori CB1 del sistema endocannabinoide ha effetto ansiolitico, ma influenza anche il ritmo circadiano e riduce comportamenti anomali durante la fase REM. Anche il THC induce il sonno esercitando un'azione più sedativa, aumentando la fase di sonno non REM, riducendo le apnee ostruttive del sonno e inducendo sonnolenza diurna, debilitante per il paziente; il CBD però contrasta l'azione sedativa del THC e sarebbe quindi da prediligere una varietà di Cannabis con un tenore simile per entrambi i principi, la varietà è comunque estremamente dipendente dal singolo caso. Ad indurre più velocemente questi effetti è sicuramente la formulazione in olio con assunzione sublinguale che riduce l'attesa dell'effetto.

Con il miglioramento del sonno è migliorata anche la qualità di vita insieme all'umore che ora arriva ad essere medio-alto, l'appetito è aumentato e con esso la sensazione di nausea e il vomito sono diminuiti, di nuovo questi progressi non sono da appellare a nessuna varietà nello specifico, ma in generale si può affermare che il percorso con Cannabis terapeutica sia di grade aiuto e in taluni casi risolutivo di alcuni sintomi.

Nello specifico caso dell'appetito, come già detto in precedenza, si hanno risvolti estremamente positivi per i pazienti con virus HIV e pazienti oncologici con cachessia o anoressia che riescono ad avvertire la sensazione di fame e ad incrementare il proprio peso corporeo.

A causa della malattia, ma anche degli effetti collaterali dei farmaci assunti, come la chemioterapia e le degenze ospedaliere l'appetito è in parte o del tutto compromesso; il THC e il CBN agendo sul recettore CB1 influiscono sulla sensazione di fame e sulla sensazione di piacere che questa scaturisce.

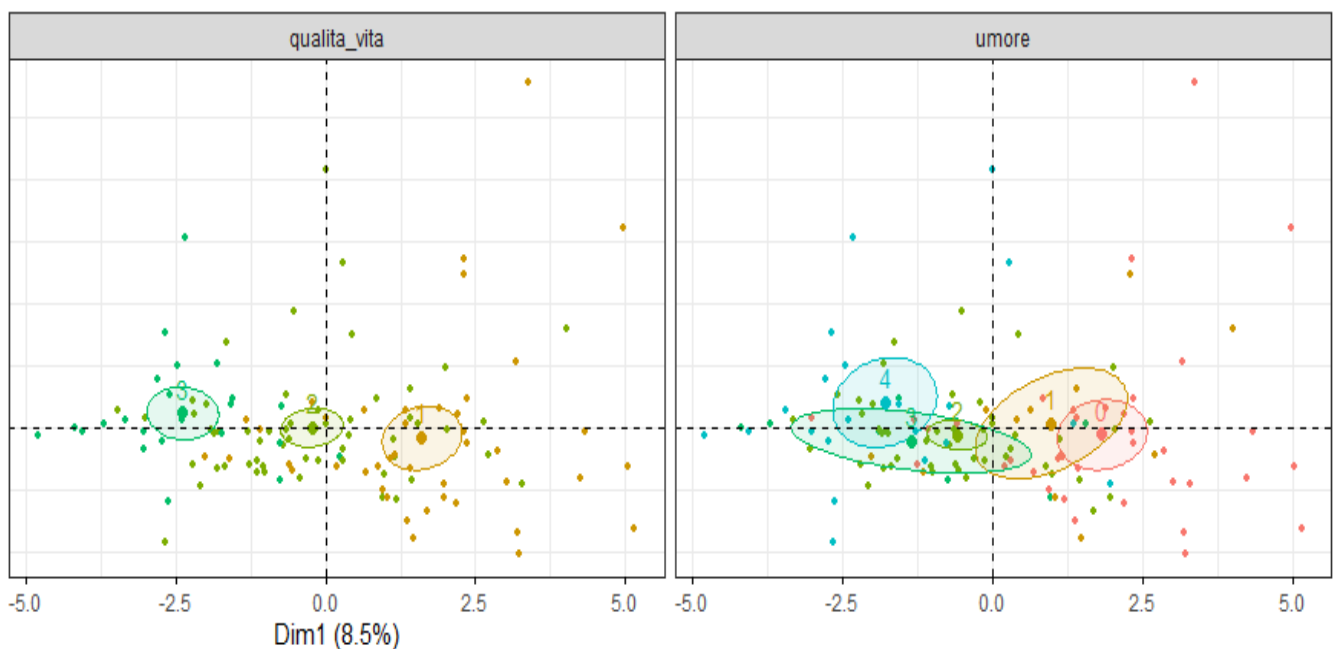
Questo però succede anche ad altre persone che soffrono di altre patologie e che quindi tendono, anche se non eccessivamente, ad aumentare di peso, bisogna specificare che la maggior parte dei soggetti presenti in tale schema sono di sesso maschile e che quindi è comprensibile che vi siano riportati pesi maggiori rispetto al gruppo di soggetti donna, che sono invece più presenti negli ultimi anni (dal 2021 circa fino al 2023). Inoltre, chi assume Cannabis da più tempo riporta di non avere disturbi intestinali, diarrea o stipsi che infatti risultano diminuite nel tempo.

Riassumendo la terapia con Cannabis terapeutica, seppur non potendo specificare il dosaggio e la varietà, migliora lo stato di salute del paziente: aumenta l'umore e di conseguenza la qualità di vita, aumenta l'appetito, riduce l'insonnia, gli spasmi muscolari, la nausea e il vomito.

4.4 Assunzione di Cannabis ed altri farmaci

La qualità di vita dei pazienti in terapia con Cannabis Terapeutica è migliorata passando da scarsa a buona, questo miglioramento è dovuto ad un aumento dell'umore che invece passa da basso a medio-alto/alto.

Entrambi i parametri compiono lo stesso andamento con un crescendo verso sinistra, ciò significa che sono strettamente correlati fra loro.



L'umore aumenta con il passare degli anni, ciò significa che un paziente che assume da più tempo la terapia ha effetti maggiori rispetto a chi ha appena iniziato, questo incremento può essere dovuto alla riduzione di ansia e depressione e a miglioramento dei sintomi della malattia che permettono al paziente di condurre una vita migliore.

A testimonianza di quanto appena affermato vi è il consumo di ansiolitici e antidepressivi che diminuiscono notevolmente nel tempo, così come anche i farmaci antispastici e antiepilettici, chi li assume in media, dai dati dello studio, utilizza anche ansiolitici o antidepressivi. Ovviamente un paziente che nota progressi durante la terapia è più facile che abbia un umore alto e che quindi riesca a ridurre il consumo di psicofarmaci.

4.4.1 Cannabis e farmaci ansiolitici e antidepressivi

I pazienti spesso all'inizio della terapia con Cannabis continuano comunque con il loro piano terapeutico in base alla patologia di cui soffrono, per esempio molte pazienti fibromialgiche assumono benzodiazepine, di cui soprattutto Alprazolam, e antidepressivi, di cui soprattutto Duloxetina. È importante però fare molta attenzione all'associazione che può presentarsi tra gli psicofarmaci e i cannabinoidi, la Cannabis è infatti in grado di ridurre la rigidità muscolare, il dolore provato e problemi psichici e neurologici, d'altro canto però il cannabinoide può inibire l'attività di alcuni enzimi come il CYP450 rallentando il metabolismo di alcuni farmaci psicoattivi e causando l'aumento del rischio di effetti collaterali.

Il CBD può inoltre indurre l'attività di alcuni sottoinsiemi accelerando invece il metabolismo e di nuovo inibire anche il CYP2D6 e il CYP3A4. Alcuni farmaci come Fluoxetina, Paroxetina, Diazepam, Sertralina, ma anche antipsicotici come l'Aloperidolo possono subire un metabolismo differente se assunti con Cannabis e quindi portare ad effetti indesiderati al paziente.

Il CBD e gli antidepressivi possono entrambi influenzare i livelli di serotonina, esiste quindi il rischio di sviluppare una condizione chiamata sindrome serotoninergica, condizione potenzialmente grave che può verificarsi quando c'è troppa serotonina nel cervello, portando ad ipertensione.

Alcuni SNRI, come la Duloxetina, vengono metabolizzati attraverso il fegato ed eliminati dall'organismo attraverso diversi enzimi (CYP1A2). I cannabinoidi possono interferire con l'enzima, aumentando la quantità di Duloxetina nel sangue e una maggiore probabilità di effetti collaterali. (Vázquez M et al 2020)

Quindi un numero sempre più crescente di prove indica che gli SSRI come la Sertralina e il Citalopram metabolizzati dall'enzima CYP2C19, sono influenzati dalle concentrazioni di CBD e THC. (Vaughn S. Et al 2021)

Il CBD ha esso stesso proprietà ansiolitiche promosse da alcuni terpeni come Linalolo e Limonene che interagendo con l'amminoacido 5 Idrossitriptofano potenziano l'effetto, è favorito quindi un meccanismo di estrazione che non comprometta la carica terpenica come la procedura in alcol e successiva diluizione dell'estratto. Anche il THC ha effetti sull'umore: è infatti noto che il delta 9 tetraidrocannabinolo abbia effetti psicoattivi, al contrario del CBD che anzi ne riduce gli effetti, e che porti ilarità a causa dell'aumento di flusso sanguigno nell'encefalo e alla stimolazione dei recettori CB1 rilasciando neurotrasmettitori come dopamina e serotonina.

In generale quindi la Cannabis ha effetti ansiolitici e antidepressivi ed essendo la formulazione olio quella più utilizzata dai pazienti in terapia, un'interessante discriminante potrebbe essere capire se, e nel caso quale, ci sia una varietà di infiorescenza più utile di altre. Nei pazienti in terapia la varietà più usata è il Bedrocan e il Bediol, nel campione analizzato non esiste però alcuna apparente associazione tra la varietà e l'effetto antidepressivo e ansiolitico.

Sul totale dei soggetti presenti dal 2017 al 2023 la stragrande maggioranza è data da pazienti donna, mentre gli uomini sono presenti per lo più dal 2017 al 2020 circa e costituiscono la metà dei pazienti in questa fascia, ciò significa che gli effetti ansiolitici e antidepressivi sono avvertiti da individui sia maschili che femminili, ma solo quelli in terapia dai quattro ai sette anni hanno più beneficio.

Dai plot riportati precedentemente e da quanto appena affermato si può quindi confermare che la terapia con Cannabis terapeutica sia di rilevata importanza per la riduzione fino alla totale sospensione dell'assunzione di ansiolitici e antidepressivi nei pazienti in terapia da anni.

4.4.2 Cannabis e farmaci antiinfiammatori e antidolorifici

La riduzione del consumo di farmaci comprende anche altre categorie come gli antinfiammatori non steroidei e i farmaci oppioidi anche se non in modo così lampante come per antidepressivi, ansiolitici e antiepilettici e antispastici precedenti. Sebbene il consumo di FANS sia estremamente diffuso nella popolazione, soprattutto in questi pazienti, sembrerebbe esserci una riduzione del consumo grazie all'assunzione di Cannabis che ha appunto effetto antidolorifico e che quindi ha il potenziale, in taluni casi, di sostituire altre terapie.

Di pari passo si riducono anche i farmaci antireflusso e gastroprotettori che però risultano ancora utili a causa della formulazione olio che non è ideale specialmente se il paziente soffre già di acidità e problemi gastrici, l'olio contribuisce a peggiorare i sintomi di bruciore e fastidi avvertiti.

Una soluzione plausibile potrebbe essere la prescrizione di Cannabis sottoforma di capsule con film protettivo contenenti olio o capsule contenenti l'infiorescenza che non compromettono lo stomaco, evitano la sensazione sgradevole dovuta al sapore amaro dell'olio e mantengono una corretta quantità di sostanze terapeutiche senza ricorrere ad estrazioni e subire perdite.

Per quanto riguarda i farmaci oppioidi questi sono usati meno rispetto ad altri farmaci nel campione in esame, il consumo dipende ovviamente dalla patologia e dal dolore provato. Dallo studio condotto sui pazienti non è però così netta la differenza; infatti, essendo ogni terapia farmacologica personale e quindi diversa una dall'altra è più complesso analizzarne i punti in comune.

Gli oppiacei più utilizzati sono sicuramente Codeina, e associazione con paracetamolo, e Morfina soprattutto nei casi di dolore cronico refrattario e di neoplasie con un dolore che va da 5 a 10; questi pazienti hanno tutti dai 55 anni in su e sono quasi tutte donne, riferiscono scarsa o discreta qualità di vita e un umore medio-basso. Con l'aumentare del periodo di terapia però i pazienti riferiscono un dolore più basso e una qualità di vita migliore, ciò li porta a diminuire l'uso di farmaci oppioidi anche se non si è registrato un decremento incisivo.

I pazienti in questione assumono olio soprattutto di Bedrocan e Bediol e alcune cartine delle stesse varietà. È possibile che le difficoltà presenti nel riscontrare una riduzione generale dei casi di terapia oppioide concomitante sia dovuta da diversi motivi: innanzitutto questi pazienti soffrono di dolore oncologico o refrattario elevato, progressivo e difficile da controllare, ma anche perché circa un terzo di chi è in cura con oppioidi segue la terapia con Cannabis assumendo cartine e non ottenendo quindi lo stesso effetto antidolorifico rispetto a chi assume invece l'olio.

4.4.3 Procedimento terapeutico, la Cannabis è l'ultima spiaggia:

Essendo l'assunzione e il contemporaneo fallimento di terapie antidolorifiche un requisito per accedere alla terapia con cannabinoidi è palese che i pazienti abbiano già assunto forti analgesici e che alcuni continuino ad assumerne anche in terapia con Cannabis.

È importante non sottovalutare quanto le terapie precedenti possano aver influito sulla salute psicofisica del paziente (sono molteplici gli effetti collaterali

che possono insorgere con una terapia oppioide e che invece si evitano con una terapia con Cannabis) e quanto risulti più difficile la successiva efficacia della Cannabis o addirittura una completa sostituzione della terapia.

EFFETTI GASTROINTESTINALI	Nausea Vomito Stipsi
EFFETTI AUTONOMICI	Xerostomia Ritenzione urinaria Ipotensione
EFFETTI SUL SISTEMA NERVOSO CENTRALE	Sedazione Allucinazioni Delirio Depressione respiratoria (aneddotica) Mioclono Iperalgesia Sonnolenza
EFFETTI CUTANEI	Prurito Sudorazione

Effetti collaterali causati da oppioidi

In uno studio in doppio cieco i soggetti in disintossicazione da oppiacei sono stati divisi in due gruppi a cui veniva dato ad uno THC sottoforma di Drobabinol e all'altro placebo; si è notato che nel primo gruppo il THC aveva notevolmente ridotto i sintomi di astinenza (Bisaga et al,2015), anche il CBD ha un ruolo importante nella riduzione della sindrome di astinenza in quanto, grazie ai suoi effetti ansiolitici e alla sua azione sulla regolazione della paura, riesce a ridurre i sintomi.

Inoltre, in molti stati degli USA in cui la Cannabis è legale si è verificato un notevole decremento del consumo e dell'abuso di oppioidi che affliggono la società americana e si è registrato il 35% in meno di morti fra i consumatori abituali di oppioidi (Chan et al, 2020). Anche in Canada vengono svolti molti studi a riguardo: circa un terzo dei pazienti facenti parte del programma Marijuana for medical purposes regulations (Mmpr) del ministero della salute canadese nella British Columbia ha sostituito gli oppioidi con l'assunzione di Cannabis (Lucas et al 2017); mentre circa i due terzi dei pazienti con dolore cronico a cui è stata prescritta Cannabis terapeutica hanno abbandonato il consumo di farmaci oppioidi (Boehnke et al,2016)

Un altro studio ha scoperto che il 79% dei pazienti che assumevano Ossicodone o Codeina prima di intraprendere la terapia con Cannabis è riuscito ad interrompere o ridurre l'uso (Pritchett et al, 2022), è quindi possibile che la Cannabis possa presentarsi come sostituto dei comuni oppioidi, come quelli

precedentemente scritti, ma non riesce a superare la dipendenza scaturita da oppioidi illeciti più potenti come il Fentanyl o l'Eroina. (ADUC, 2023)

Molti sono gli studi condotti su questo tema interrogandosi sulla capacità della Cannabis di ridurre il consumo di oppioidi ed esaminando le interazioni tra il sistema endocannabinoide e quello oppioide. (Nielsen, 2022)

Bisogna evidenziare che gli effetti benefici della Cannabis è differente tra paziente che segue una terapia medica e consumatore in terapia con oppioidi che assume Cannabis senza consulto medico e di cui quindi è conosciuto il riscontro positivo e gli iniziali benefici, ma non vi sono altrettante prove a lungo termine.

La Cannabis terapeutica, quindi, avrebbe il potenziale per essere un valido sostituto che permetta di raggiungere l'effetto antidolorifico, ma con un rischio minore di effetti collaterali permettendo una qualità di vita migliore.

4.5 Scetticismo:

Una paziente naïve con fibromialgia a cui viene prescritta Cannabis è preoccupata dei possibili effetti collaterali che questa, secondo lei, può provocare e richiede al medico la prescrizione di Duloxetina, essendo una delle molecole più prescritte per ridurre il dolore in pazienti con fibromialgia oltre ad avere azione antidepressiva.

Questo farmaco però può allo stesso tempo portare a diversi effetti collaterali quali nausea, secchezza delle fauci, insonnia e sonnolenza, capogiri, affaticamento, aumento della sudorazione, diminuzione dell'appetito, riduzione del desiderio sessuale, vertigini e offuscamento della vista. Ciò fa pensare a come la Cannabis sia legata fortemente al concetto di sostanza stupefacente idealmente più pericolosa di altre sostanze.

Esiste quindi uno scetticismo da parte del paziente che teme di incorrere in pesanti effetti collaterali e dipendenza, questo è però ingiustificato sia per i reali effetti collaterali che la Cannabis può indurre, ma soprattutto perché, quando viene assunto un altro farmaco a ciò non si pensa.

5 Conclusione:

Grazie alla curiosità scaturita dall'esperienza di tirocinio presso la farmacia ospedaliera di Sestri Levante è nato questo studio che da subito si prefigge di ampliare le conoscenze riguardo la terapia con Cannabis terapeutica (come funziona, come avviene la preparazione galenica e la somministrazione al paziente, quali sono gli effetti e le applicazioni) partendo dall'ipotesi che questa possa effettivamente rappresentare un'alternativa terapeutica efficace.

La ricerca, eseguita tramite un'analisi di due campioni di pazienti, ha esaustivamente risposto ad alcuni quesiti di partenza come "Quali sono gli effetti benefici della Cannabis terapeutica?" "Quali sono le possibili applicazioni in campo medico e farmaceutico?" "Questa terapia rappresenta una effettiva alternativa alle terapie tradizionali?", ma ne ha aperto altri soprattutto riguardanti la terapia: quali criteri si tengono in considerazione, quali forme farmaceutiche esistono e come si scelgono, quale dosaggio e varietà di Cannabis viene prescritta, la composizione qualitativa e quantitativa dei prodotti confezionati, come cambia la terapia durante il percorso del paziente, quanto è complesso il raggiungimento della prescrizione.

Di fondamentale interesse nella ricerca è il rapporto tra il paziente e la sostanza, considerando le difficoltà sia dell'assunzione (eventuali effetti collaterali, limitazioni delle attività quotidiane, gestione della terapia) che dell'accesso a tale trattamento, durante lo studio, sono infatti emerse alcune problematiche che non si consideravano all'inizio.

Appare evidente la grave mancanza e conseguentemente la difficile reperibilità della Cannabis che implica obbligate importazioni estere e che testimonia il bisogno di un investimento sul territorio italiano, nonché il sistema contorto a cui si deve far fronte per poter ricevere la Cannabis medica: il paziente deve soffrire di una patologia che sia prevista come trattabile con Cannabis e deve confermare che tutti gli altri farmaci convenzionali da esso assunti per tale problema non abbiano avuto effetto. Così facendo i pazienti, spesso con dolori forti e costanti, assumono terapie antidolorifiche anche a base di oppioidi prima di poter ricevere la prescrizione di Cannabis prevista come cura palliativa.

Anche il tipo di forma farmaceutica prescritta non sempre è quella ideale per lo stato patologico del soggetto, esistono diversi prodotti utilizzabili in campo medico, ma quelle formulate ed utilizzate presso l'ospedale di Sestri Levante sono unicamente: olio o cartine. Specificando che queste ultime non sono assolutamente equiparabili tra loro, ed è quindi importante fare particolare

attenzione alle modifiche apportate alla terapia, si tralasciano le altre possibilità che potrebbero rappresentare una svolta per alcuni pazienti come l'utilizzo del vaporizzatore o di capsule. Fondamentale per un'adeguata terapia è conoscere a fondo la storia di ciascun paziente non sottovalutando le terapie concomitanti che esso segue e quindi personalizzando quella nuova; molti farmaci, tra cui ansiolitici e antidepressivi, è bene che non siano assunti in concomitanza con Cannabis.

Oltre al numero di pazienti studiati che, considerando tempistiche più dilatate, può crescere permettendo di estendere le conoscenze ai fini della ricerca, si sono riscontrati altri aspetti limitativi: innanzitutto non è stato possibile seguire una precisa linea guida riguardo il procedimento previsto per la prescrizione della sostanza, questo perché effettivamente non vi è un vero e proprio percorso basato sulla patologia, ma un graduale aumento del dosaggio nel tempo in base agli effetti avvertiti dal soggetto; essendo estremamente variabile il dolore e i sintomi anche la terapia muta e si plasma in base al paziente. Risulta necessario che vengano eseguiti ulteriori studi a riguardo, che venga implementata la conoscenza che ad oggi non risulta esaustiva.

Grazie alla ricerca condotta in ospedale si è però confermato, anche se in un campione ristretto di soggetti, che la Cannabis rappresenta sicuramente un grande aiuto per diverse comunità, che riduce il dolore e gli spasmi muscolari, riduce gli episodi di insonnia, aumenta l'appetito notando un sorprendente miglioramento in pazienti affetti da HIV e pazienti oncologici, sostiene fisicamente e psicologicamente la persona, migliora l'umore e la qualità di vita promuovendo la serenità del paziente che spesso tende a ridurre o sospendere il consumo di altri farmaci.

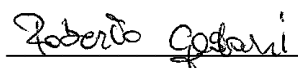
Nonostante non manchino le sfide che la Cannabis terapeutica e tutto ciò che la circonda propone lasciando ancora delle lacune, è importante come questa, nella sua complessità di composizione, possa apportare degli effetti benefici e terapeutici talvolta curativi. Riconoscendo il dolore e lo stato del paziente e permettendogli di intraprendere anche questo percorso si ampliano le prospettive di una sempre crescente salvaguardia della salute fisica e psichica del paziente.

Candidata

 Francesca Pera

Relatore

Correlatore

 Roberto Gobari

Bibliografia e sitografia:

- ADUC, «La legalizzazione della cannabis riduce il consumo di oppioidi?», Report, 1° marzo 2023, https://avvertenze.aduc.it/articolo/legalizzazione+della+cannabis+riduce+consumo_35929.php
- Armstrong, Melissa J., e Janis M. Miyasaki. «Evidence-Based Guideline: Pharmacologic Treatment of Chorea in Huntington Disease [RETIRED]: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology». *Neurology*, vol. 79, fasc. 6, agosto 2012, pp. 597–603. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318263c443>.
- Bahi Amine, et al. « β -Caryophyllene, a CB2 Receptor Agonist Produces Multiple Behavioral Changes Relevant to Anxiety and Depression in Mice». *Physiology & Behavior*, vol. 135, agosto 2014, pp. 119–24. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.06.003>.
- Barbaro, E, ed. (Dioscorides P). «In hoc volumin haec continentur, Ioannis Baptistae Egnatii in Dioscoridem ab Hermolao Barbaro tralatum annotamenta ». Aloisius & Franciscus Barbari, 1516, Venice.
- Battafarano Giuseppe. «Cannabis Medica FM2: guida alla varietà italiana che sta per scomparire». *Cannabiscienza*, 6 giugno 2024, <https://cannabiscienza.it/cannabis-fm2-guida-alla-varietata-terapeutica>
- Bergamaschi, Mateus M., et al. «Cannabidiol Reduces the Anxiety Induced by Simulated Public Speaking in Treatment-Naïve Social Phobia Patients». *Neuropsychopharmacology*, vol. 36, fasc. 6, maggio 2011, pp. 1219–26. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1038/npp.2011.6>

- Bisaga, Adam, et al. «The Effects of Dronabinol during Detoxification and the Initiation of Treatment with Extended Release Naltrexone». *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 154, settembre 2015, pp. 38–45. PubMed, <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.05.013>
- Boehnke Kevin F, et al. «Medical Cannabis Use Is Associated With Decreased Opiate Medication Use in a Retrospective Cross-Sectional Survey of Patients With Chronic Pain» *The Journal of Pain*, vol.17, fasc 6, giugno 2016, pp.739-44.
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.03.002>
- Boeri G, “In Liguria si punta alla produzione consapevole e al recupero di terreni per ridurre i danni idrogeologici”. *Riviera24*, 25 ottobre 2021, <https://www.riviera24.it/2021/10/cannabis-terapeutica-coldiretti-in-liguria-si-punta-alla-produzione-consapevole-e-al-recupero-di-terreni-per-ridurre-i-danni-idrogeologici-722604/>.
- Booth, Judith K., e Jörg Bohlmann. «I terpeni nella Cannabis sativa – Dal genoma vegetale all’uomo». *Scienza delle piante*, vol. 284, luglio 2019, pp. 67–72. ScienceDirect, <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2019.03.022>
- Brugnatelli, Viola. «Come si usa la Cannabis terapeutica?» *Cannabiscienza*, 5 novembre 2018, <https://cannabiscienza.it/come-si-usa-la-cannabis-terapeutica/>.
- Brugnatelli, Viola. «Cannabis e Sclerosi Multipla: i principali studi». *Cannabiscienza*, 26 marzo 2020, <https://cannabiscienza.it/cannabis-e-sclerosi-multipla-analisi-dei-principali-studi-clinici/>
- Cannabisterapeutica «Limonene: un terpene terapeutico e industriale». *Cannabis Terapeutica*, 24 febbraio 2015, <https://www.cannabisterapeutica.info/it/linomene-terpene-terapeutico-e-industriale.html>.

- Cannabisterapeutica «Il mircene come sostanza naturale contro dolori articolari e muscolari». Cannabis Terapeutica, 18 luglio 2020, <https://www.cannabisterapeutica.info/it/il-mircene-come-sos-naturale-contro-dolori-articolari-e-muscolari.html>.
- Cannabisterapeutica, «Cannabis ed effetto entourage: cos'è e come funziona». Cannabis Terapeutica, 18 luglio 2022, <https://www.cannabisterapeutica.info/it/cannabis-ed-effetto-entourage-cose-e-come-funziona.html>.
- Caudevilla Fernando, «Cannabis medica: usi e regolamentazione in Europa ». Cannactiva, 10 giugno 2023, <https://cannactiva.com/it/cannabis-medicinale/>
- Chan, Nathan W., et al. «THE EFFECTS OF RECREATIONAL MARIJUANA LEGALIZATION AND DISPENSING ON OPIOID MORTALITY». Economic Inquiry, vol. 58, fasc. 2, aprile 2020, pp. 589–606. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1111/ecin.12819>.
- Chapman, Stacy, et al. «Medical Cannabis in Pediatric Oncology: A Survey of Patients and Caregivers». Supportive Care in Cancer, vol. 29, fasc. 11, novembre 2021, pp. 6589–94. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06202-z>.
- Child Robert B., Mark J. Tallon. «Cannabidiol (CBD) Dosing: Plasma Pharmacokinetics and Effects on Accumulation in Skeletal Muscle, Liver and Adipose Tissue». Nutrients, vol. 14, fasc. 10, maggio 2022, p. 2101. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.3390/nu14102101>.
- Citti, Cinzia, et al. «A Novel Phytocannabinoid Isolated from Cannabis Sativa L. With an in Vivo Cannabimimetic Activity Higher than Δ9-Tetrahydrocannabinol: Δ9-Tetrahydrocannabiphorol». Scientific Reports,

vol. 9, fasc. 1, dicembre 2019, p. 20335. DOI.org (Crossref),
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-56785-1>.

- Clark A. J., et al. «Patterns of Cannabis Use among Patients with Multiple Sclerosis». *Neurology*, vol. 62, fasc. 11, giugno 2004, pp. 2098–100. DOI.org (Crossref),
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000127707.07621.72>.
- Colasanti, Brenda K., et al. «Ocular Hypotension, Ocular Toxicity, and Neurotoxicity in Response to Marihuana Extract and Cannabidiol». *General Pharmacology: The Vascular System*, vol. 15, fasc. 6, gennaio 1984, pp. 479–84. DOI.org (Crossref), [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(84\)90202-7](https://doi.org/10.1016/0306-3623(84)90202-7).
- Danelli Giorgio Francesco, «Cannabis: aspetti clinici e terapeutici – Informazioni sui farmaci», Netribe Business Solutions, Farmacie comunali riunite, giugno 2017. <http://www.informazionisuifarmaci.it/cannabis-aspetti-clinici-e-terapeutici>.
- Desaulniers Brousseau V, Wu BS, MacPherson S, Morello V, Lefsrud M. «Cannabinoids and Terpenes: How Production of Photo-Protectants Can Be Manipulated to Enhance Cannabis sativa L. Phytochemistry». *Front Plant Sci.* 2021;12:620021. Published 2021 May 31.
doi:10.3389/fpls.2021.620021
- Devinsky, Orrin, et al. «Cannabidiol in Patients with Treatment-Resistant Epilepsy: An Open-Label Interventional Trial». *The Lancet Neurology*, vol. 15, fasc. 3, marzo 2016, pp. 270–78. DOI.org (Crossref),
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00379-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00379-8).
- EpiCentro. Cannabis ad uso medico – news.
<https://www.epicentro.iss.it/cannabis-uso-medico/aggiornamenti>. 8 febbraio 2024
- Federcanapa | Tecniche culturali. 14 luglio 2016,
<https://www.federcanapa.it/tecniche-colturali/>

- Federcanapa, Manuale di coltivazione e prima trasformazione della cannabis, centro stampa Arezzo, ottobre 2020
- Gaffal, E., et al. «Anti-Inflammatory Activity of Topical THC in DNFB-Mediated Mouse Allergic Contact Dermatitis Independent of CB1 and CB2 Receptors». *Allergy*, vol. 68, fasc. 8, agosto 2013, pp. 994–1000. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1111/all.12183>.
- Garcia, Alexandra N., e Ihsan M. Salloum. «Polysomnographic Sleep Disturbances in Nicotine, Caffeine, Alcohol, Cocaine, Opioid, and Cannabis Use: A Focused Review». *The American Journal on Addictions*, vol. 24, fasc. 7, ottobre 2015, pp. 590–98. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1111/ajad.12291>.
- Gazzetta Ufficiale.
https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2023-08-21&atto.codiceRedazionale=23A04729&elenco30giorni=true, 2023
- GazzettaUfficiale
<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2024/07/06/24A03441/SG>, 2024
- Gong, Henry, et al. «Acute and subacute bronchial effects of oral cannabinoids». *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 35, fasc. 1, gennaio 1984, pp. 26–32. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1038/clpt.1984.4>.
- Grinspoon, Lester, e James B. Bakalar. «The Use of Cannabis as a Mood Stabilizer in Bipolar Disorder: Anecdotal Evidence and the Need for Clinical Research». *Journal of Psychoactive Drugs*, vol. 30, fasc. 2, giugno

1998, pp. 171–77. DOI.org (Crossref),
<https://doi.org/10.1080/02791072.1998.10399687>.

- Grotenhermen F. «Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids»: *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 42, fasc. 4, 2003, pp. 327–60. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.2165/00003088-200342040-00003>.
- Hand, A. & Blake, Alexia & Kerrigan, Paul & Samuel, P. & Friedberg, Jeremy. «History of medical cannabis». *Cannabis: Medical Aspects*. 9. 387-394, 2016
- Hazekamp Arno. «An Indian Perspective On Cannabis For Treatment Of Pain», *January 2017* 7(3):22
- Health Canada, «Information for health care professionals cannabis», 2018.
- HOLLISTER L. «Tetrahydrocannabinol Isomers and Homologues: Contrasted Effects of Smoking». *Nature* 227, 968–969, 1970.
<https://doi.org/10.1038/227968a0>
- Imran, Muhammad, et al. «Kaempferol: A Key Emphasis to Its Anticancer Potential». *Molecules*, vol. 24, fasc. 12, giugno 2019, p. 2277. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.3390/molecules24122277>.
- Iverson LL. «The Science of Marijuana». New York: Oxford University Press; 2000
- Jiang, Hong-En, et al. «A New Insight into Cannabis Sativa (Cannabaceae) Utilization from 2500-Year-Old Yanghai Tombs, Xinjiang, China». *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 108, fasc. 3, dicembre 2006, pp. 414–22. DOI.org (Crossref),

<https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.05.034>.

- Kanakis C., et al. «The Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol (Cannabis) on Cardiac Performance with and without Beta Blockade» *Circulation*, vol. 53, fasc. 4, aprile 1976, pp. 703–07. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1161/01.CIR.53.4.703>.
- Kriese U., et al. «Oil Content, Tocopherol Composition and Fatty Acid Patterns of the Seeds of 51 Cannabis Sativa L. Genotypes». *Euphytica*, vol. 137, fasc. 3, giugno 2004, pp. 339–51. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1023/B:EUPH.0000040473.23941.76>.
- Lamarck JB « *Encyclopédie Méthodique* ».1(2): 695. Panckoucke, Paris, 1785.
- Linneo C, *Specie Plantarum* 2:1057, Laurentii Salvii, Stokholm,1753
- Lucas Catherine J. et al. «The Pharmacokinetics and the Pharmacodynamics of Cannabinoids». *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 84, fasc. 11, novembre 2018, pp. 2477–82. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1111/bcp.13710>.
- Lucas P e Zach Walsh. «Medical cannabis access, use, and substitution for prescription opioids and other substances: A survey of authorized medical cannabis patients». *International Journal of Drug Policy*, vol. 42, aprile 2017, pp. 30–35. ScienceDirect, <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2017.01.011>
- Lucas P, Boyd S, Milloy MJ, Walsh Z. «Cannabis Significantly Reduces the Use of Prescription Opioids and Improves Quality of Life in Authorized Patients: Results of a Large Prospective Study». *Pain Med.* 2021 Mar 18;22(3):727-739. doi: 10.1093/pm/pnaa396.

- Lynch, Mary E., e Fiona Campbell. «Cannabinoids for Treatment of Chronic Non-cancer Pain; a Systematic Review of Randomized Trials». *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 72, fasc. 5, novembre 2011, pp. 735–44. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.03970.x>.
- Martín-Moreno AM, Reigada D, Ramírez BG, Mechoulam R, Innamorato N, Cuadrado A, de Ceballos ML «Cannabidiol and Other Cannabinoids Reduce Microglial Activation In Vitro and In Vivo: Relevance to Alzheimer's Disease». *Molecular Pharmacology*, vol. 79, fasc. 6, giugno 2011, pp. 964–73. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1124/mol.111.071290>.
- Meier, Madeline H., et al. «Persistent Cannabis Users Show Neuropsychological Decline from Childhood to Midlife». *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 109, fasc. 40, ottobre 2012. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1073/pnas.1206820109>.
- Miao He, Jia-Wei Min, Wei-Lin Kong, Xiao-Hua He, Jun-Xu Li, Bi-Wen Peng, «A review on the pharmacological effects of vitexin and isovitexin», *Fitoterapia*, Volume 115,2016,pp74-85, <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.09.01>.
- Miller, N. G. «The genera of the Cannabaceae in the southeastern United States». *Journal of the Arnold Arboretum*, vol. 51, fasc. 2, 1970, pp. 185–203. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.5962/bhl.part.7039>.
- Ministero della salute. «Modifica dell'allegato A del decreto 18 agosto 1993, recante: Approvazione della tariffa nazionale per la vendita al pubblico dei medicinali» n.127, 3 giugno 2017 <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=59501>
- Ministero della Salute. «Importazione di sostanze attive di origine vegetale a base di Cannabis». 24 gennaio 2022,

<https://www.salute.gov.it/portale/medicinaliStupefacenti/dettaglioContenutiMedicinaliStupefacenti.jsp?lingua=italiano&id=4614&area=sostanzeStupefacenti&menu=organismo>

- Ministero della Salute. «*Prescrizione di preparazioni magistrali a base di cannabis*». 25 gennaio 2022, <https://www.salute.gov.it/portale/donna/dettaglioContenutiDonna.jsp?lingua=italiano&id=4589&area=Salutedonna&menu=menopausa>.
- Ministero dell'interno, Direzione centrale per i servizi antidroga, “La Canapa agroindustriale”, <https://antidroga.interno.gov.it/temi/informazioni-sulle-droghe/trends-e-fenomeni/canapa-agroindustriale/>
- Müller-Vahl, Kirsten R., et al. «Treatment of Tourette Syndrome with Delta-9-Tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC): No Influence on Neuropsychological Performance». *Neuropsychopharmacology*, vol. 28, fasc. 2, febbraio 2003, pp. 384–88. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300047>.
- Nielsen, Suzanne, et al. «Opioid-Sparing Effect of Cannabinoids for Analgesia: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Preclinical and Clinical Studies». *Neuropsychopharmacology*, vol. 47, fasc. 7, giugno 2022, pp. 1315–30. *www.nature.com*, <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01322-4>
- Novellino Ettore et al. «Farmaci oppioidi e Cannabis nella terapia del dolore» Napoli: FedOAPress, 2018. 226 p. DOI:10.6093/978-88-6887-025-6
- Nguyen, Nhung, et al. «Associations between Tobacco and Cannabis Use and Anxiety and Depression among Adults in the United States: Findings from the COVID-19 Citizen Science Study». *PLOS ONE*, vol. 18, fasc. 9, set 2023, PLoS Journals, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0289058>

- Oláh, Attila, et al. «Cannabidiol Exerts Sebostatic and Antiinflammatory Effects on Human Sebocytes». *Journal of Clinical Investigation*, vol. 124, fasc. 9, settembre 2014, pp. 3713–24. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1172/JCI64628>.
- Organizzazione mondiale della sanità, «La Commissione delle Nazioni Unite sugli stupefacenti riclassifica la cannabis per riconoscerne gli usi terapeutici», Comunicato stampa. 4 dicembre 2020
- Pane C, Saccà F , «The use of medical grade Cannabis in Italy for drug-resistant epilepsy: a case series», *Neurol Sci.* 2020 Mar;41(3):695-698. doi: 10.1007/s10072-019-04162-1.
- Pavarin Raimondo Maria, «Cannabis e problemi sanitari», FrancoAngeli, Italia, 2015
- Poli P, Salvadori C, Sanino C. «Studio osservazionale sugli effetti di Cannabis Flos e Cannabis FM2 nel dolore cronico neuropatico», *Rassegna clinica*, 28 febbraio 2018, https://www.pathos-journal.com/2018_1_183.html
- Potter, D.J. «The Propagation, Characterisation and Optimisation of Cannabis Sativa L as a Phytopharmaceutical». Ph.D. Thesis, King's College, London, 2009
- Pritchett, Carolyn E., et al. «Medical Cannabis Patients Report Improvements in Health Functioning and Reductions in Opiate Use». *Substance Use & Misuse*, vol. 57, fasc. 13, novembre 2022, pp. 1883–92. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1080/10826084.2022.2107673>

- Ramírez Belén G., et al. «Prevention of Alzheimer’s Disease Pathology by Cannabinoids: Neuroprotection Mediated by Blockade of Microglial Activation». *The Journal of Neuroscience*, vol. 25, fasc. 8, febbraio 2005, pp. 1904–13. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4540-04.2005>.
- Redazione sanità informazione. «Cannabis ad uso medico, Iss: “Due reazioni avverse in sei mesi”». *Sanità Informazione*, 19 luglio 2024, <https://www.sanitainformazione.it/salute/cannabis-ad-uso-medico-iss-due-reazioni-avverse-in-sei-mesi/>.
- Roger Adams, Madison Huntand J. H. Clark «Structure of Cannabidiol, a Product Isolated from the Marihuana Extract of Minnesota Wild Hemp. I». *Journal of the American Chemical Society*, vol. 62, fasc. 1, gennaio 1940, pp. 196–200. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1021/ja01858a058>
- Rosenberg, Evan C., et al. «Cannabinoids and Epilepsy». *Neurotherapeutics*, vol. 12, fasc. 4, ottobre 2015, pp. 747–68. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0375-5>.
- Russo EB, Grotenhermen F.«The Handbook of Cannabis Therapeutics: From Bench to Bedside» 2014, pp.191
- Santos Franklin. «*FAMD - Factor Analysis of Mixed Data in R*». 29 novembre 2023, <https://www.franklinsantosm.com/posts/mda/>
- Scherbakov, A. M., e O. E. Andreeva. «Apigenin Inhibits Growth of Breast Cancer Cells: The Role of Er α and HER2/neu». *Acta Naturae*, vol. 7, fasc. 3, settembre 2015, pp. 133–39. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.32607/20758251-2015-7-3-133-139>.
- Sieradzan, K. A., et al. «Cannabinoids Reduce Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson’s Disease: A Pilot Study». *Neurology*, vol. 57, fasc. 11, dicembre 2001, pp. 2108–11. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1212/WNL.57.11.2108>.

- Sifap, «Cannabis, il ministero fornisce alcuni chiarimenti», report, pp 2, 03 dicembre 2015
- Sifap, «Estratto oleoso di infiorescenze femminili di Cannabis», 29 settembre 2016 <https://www.sifap.org/area-soci/procedure/estrazione-oleosa-di-infiorescenze-femminili-di-cannabi>
- Sifap, «CBD, il tar del Lazio mantiene la sospensione del DM 07.08.23», 26 ottobre 2023 <https://www.sifap.org/pubblicazioni/newsletter/cbd,-il-tar-del-lazio-mantiene-la-sospensione-del-dm-7-08-2023-fino-al-16-gennaio-2024>
- Smith, M. J., Cobia, D. J., Reilly, J. L., Gilman, J. M., Roberts, A. G., Alpert, K. I. & Csernansky, J. G. «Cannabis-related episodic memory deficits and hippocampal morphological differences in healthy individuals and schizophrenia subjects». *Hippocampus*, 25(9), 1042-51, 2015
- Solmi, Marco, et al. «Balancing Risks and Benefits of Cannabis Use: Umbrella Review of Meta-Analyses of Randomised Controlled Trials and Observational Studies». *BMJ*, agosto 2023, p. E072348. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072348>.
- Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare Firenze – Agenzia Industrie Difesa. 24 maggio 2021, <https://www.agenziaindustriedifesa.it/unita-produttive/stabilimento-chimico-farmaceutico-militare-firenze/>.
- Starrenburg Femke. «Politica sulla cannabis a uso terapeutico». Bedrocan, 12 maggio 2023, <https://bedrocan.com/it/cambiamento-sostanziale-nella-politica-olandese-sulla-cannabis-a-uso-terapeutico/>.
- Sumpter Luke «L'Importanza Dei Tricomi Nella Cannabis - RQS Blog». Royal Queen Seeds, 1 febbraio 2021 <https://www.royalqueenseeds.it/blog-l-importanza-dei-tricomi-nella-cannabis-n430>.

- Tashkin Donald P., et al. «Short-Term Effects of Smoked Marijuana on Left Ventricular Function in Man». *Chest*, vol. 72, fasc. 1, luglio 1977, pp. 20–26. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1378/chest.72.1.20>.
- Ternelli M. «Cannabis capsule orali, farmaco in Farmacia». *Farmagalenica*, 25 marzo 2016, <https://www.farmagalenica.it/cannabis-capsule-orali-farmaco-farmacia/>
- Ternelli M. «Collirio cannabis terapeutica, farmaco per glaucoma». *Farmagalenica*, 17 giugno 2016, <https://www.farmagalenica.it/collirio-cannabis-terapeutica-farmaco-glaucoma/>.
- Ternelli M. «Cannabis sativa (Bedrocan), farmaco galenico in Farmacia». *Farmagalenica*, 19 dicembre 2016, <https://www.farmagalenica.it/cannabis-sativa-bedrocan-farmaco-galenico-farmacia/>.
- Ternelli M. «Cannabis medica: perché c'è carenza nelle Farmacie Italiane». *Farmagalenica*, 13 gennaio 2018, <https://www.farmagalenica.it/cannabis-medica-perche-ce-carenza-nelle-farmacie-italiane/>.
- Ternelli M. et al. «Innovative Methods for the Preparation of Medical Cannabis Oils with a High Content of Both Cannabinoids and Terpenes». *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 186, luglio 2020, p. 113296. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113296>.
- Ternelli M. «Vendita cannabis terapeutica in Farmacia: situazione 2020». *Farmagalenica*, 31 luglio 2021, <https://www.farmagalenica.it/vendita-cannabis-terapeutica-in-farmacia-situazione-2020/>
- Thilakarathna, Surangi, e H. Rupasinghe. «Flavonoid Bioavailability and Attempts for Bioavailability Enhancement». *Nutrients*, vol. 5, fasc. 9,

agosto 2013, pp. 3367–87. DOI.org (Crossref),
<https://doi.org/10.3390/nu5093367>.

- Tzadok, Michal, et al. «CBD-Enriched Medical Cannabis for Intractable Pediatric Epilepsy». *Seizure*, vol. 35, febbraio 2016, pp. 41–44. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.01.004>.
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). «Recommended Methods for the Identification and Analysis of Cannabis and Cannabis Products: Manual for Use by National Drug Analysis Laboratories». Rev. And Updated., United Nations, 2009.
- VanDolah Harrison J., et al. «Clinicians’ Guide to Cannabidiol and Hemp Oils». *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 94, fasc. 9, settembre 2019, pp. 1840–51. DOI.org (Crossref),
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.003>.
- Vaughn, Samuel, et al. «The Impact of Marijuana on Antidepressant Treatment in Adolescents: Clinical and Pharmacologic Considerations». *Journal of Personalized Medicine*, vol. 11, fasc. 7, giugno 2021, p. 615. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.3390/jpm11070615>.
- Vázquez Marta, et al. «Potential Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions between Cannabinoids and Drugs Used for Chronic Pain». *BioMed Research International*, vol. 2020, agosto 2020, pp. 1–9. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1155/2020/3902740>.
- Watts, Sophie, et al. «Cannabis Labelling Is Associated with Genetic Variation in Terpene Synthase Genes». *Nature Plants*, vol. 7, fasc. 10, ottobre 2021, pp. 1330–34. DOI.org (Crossref),
<https://doi.org/10.1038/s41477-021-01003-y>.
- Webb Charles, Sandra, «Therapeutic Benefits of Cannabis: A Patient Survey» *Hawai’i Journal of Medicine & Public Health, University Health Partners of Hawaii*, 2014 Apr; 73(4): 109–111

- Werz, Oliver, et al. «Cannflavins from Hemp Sprouts, a Novel Cannabinoid-Free Hemp Food Product, Target Microsomal Prostaglandin E2 Synthase-1 and 5-Lipoxygenase». *PharmaNutrition*, vol. 2, fasc. 3, luglio 2014, pp. 53–60. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2014.05.001>.
 - Wong, B. S., et al. «Randomized Pharmacodynamic and Pharmacogenetic Trial of Dronabinol Effects on Colon Transit in Irritable Bowel Syndrome-diarrhea». *Neurogastroenterology & Motility*, vol. 24, fasc. 4, aprile 2012, p. 358. DOI.org (Crossref), [http Crossref](http://Crossref), <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01874.x>.

 - Wright, K., et al. «Differential Expression of Cannabinoid Receptors in the Human Colon: Cannabinoids Promote Epithelial Wound Healing». *Gastroenterology*, vol. 129, fasc. 2, agosto 2005, pp. 437–53. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.gastro.2005.05.026>.
 - Wu Z, Zhou Z-K, Bartholomew B, Cannabaceae. In: Wu Z, Raven PH (eds) *Flora of China*, Science Press, Beijing, 2003
 - Xu D, Hu M-J, Wang Y-Q, Cui Y-L. «Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application». *Molecules*. 2019; 24(6):1123. <https://doi.org/10.3390/molecules24061123>
 - Zinger «Beiträge zur Kenntnis der weiblichen Blüten und Inflorescenzen bei Cannabineen». *Flora oder Allgemeine Botanische Zeitung* 85: 189-253, 1898
 - Zuardi, Antonio Waldo. «History of cannabis as a medicine: a review». *Revista Brasileira de Psiquiatria*, vol. 28, fasc. 2, giugno 2006, pp. 153–57. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1590/S1516-44462006000200015>.
-

Ringraziamenti:

A conclusione del mio elaborato vorrei porgere dei ringraziamenti.

Ringrazio il mio relatore, il professore Giordani Paolo che mi ha seguita e aiutata accrescendo le mie competenze, e il mio correlatore Godani Roberto che, insieme al personale dell'Asl4, mi ha permesso di poter partecipare attivamente sul campo e di svolgere la mia tesi in un ambiente dinamico.