

LA LUNGA STORIA DEGLI USI MEDICI DELLA CANNABIS



(sintesi da: Associazione Cannabis Terapeutica - ERBA MEDICA –
USI TERAPEUTICI DELLA CANNABIS - Edizioni Stampa Alternativa 2003,
208 pag., 10 euro)

Le origini in Oriente

La canapa è una pianta dai mille usi. Probabilmente originaria dell'Asia centro-orientale, è stata coltivata fin dai tempi più remoti. Anche i suoi usi medici si perdono nella notte dei tempi. Il più antico testo cinese sulle piante medicinali, il *Pen T'sao Ching*, che si fa tradizionalmente risalire al mitico imperatore Shen-Nung del terzo millennio a.C., la raccomanda per "disordini femminili, gotta, reumatismo, malaria, stipsi e debolezza mentale". Ma si tratta di una medicina da usare con cautela: come avverte il compilatore, una dose eccessiva "fa vedere demoni".

Sempre in Cina, nel II d.C., il grande chirurgo Hua T'o usa la canapa a scopo analgesico-anestetico nei suoi interventi. Nel X secolo, T'ang Shen-wei scrive che essa "è usata nelle malattie da deperimento e nelle ferite; purifica il sangue e abbassa la temperatura; riduce i flussi; risolve il reumatismo; scarica il pus. Se presa in eccesso produce allucinazioni e rende barcollante il passo".

In India, la cannabis è citata nell'*Atharvaveda*, testo sacro che risale al secondo millennio avanti Cristo, come "pianta che libera dall'ansia". Fu usata da diverse scuole della medicina tradizionale indiana fino ai nostri giorni.

Verso l'Europa

La cannabis è citata in antichi testi assiri, egizi, persiani ed è ben conosciuta anche dalla medicina greco-romana. La *Materia medica* di Dioscoride, l'erbario più importante dell'antichità, che nei quindici secoli successivi alla sua pubblicazione nel 70 d.C. ebbe innumerevoli edizioni e traduzioni, contiene la più antica raffigurazione conosciuta della pianta. Secondo Galeno (II sec. d.C.) le preparazioni di canapa sono utili contro le flatulenze, il mal d'orecchi e tutti i tipi di dolore. Però, se si esagera con le dosi, "colpiscono la testa, immettendovi vapori caldi e intossicanti".

In Europa, prima della vera e propria scoperta scientifica della cannabis nella prima metà dell'Ottocento, troviamo solo segnalazioni isolate del suo uso come farmaco. Garcia da Orta, medico portoghese in servizio presso il vicerè di Goa, in India, la cita nel suo *Colloqui sui semplici e sulle droghe dell'India* (1563) come stimolante dell'appetito, sonnifero, tranquillante, afrodisiaco e euforizzante. Anche Cristobal Acosta ne parla in *Sulle droghe e le medicine delle Indie orientali* (1578). L'inglese Robert Burton, nel famosissimo *Anatomia della melancolia* (1621), ne suggerisce l'utilità in quella che oggi chiameremmo "depressione".

Agli albori della medicina moderna

Fino all'inizio dell'Ottocento, in anni in cui la medicina "scientifica" doveva ancora nascere, la cannabis, come tutte le altre "droghe" conosciute, viene usata praticamente solo sulla base di ricette derivate dalla tradizione e dalla medicina popolare. Ma, verso la metà del secolo, si risveglia anche l'interesse di medici con un nuovo, più razionale approccio alla loro arte.

Tre opere segnano autorevolmente i nuovi sviluppi. Un importante articolo pubblicato nel 1838 nelle *Transactions of the Medical and Physical Society of Bengal* da William O'Shaughnessy, medico irlandese trapiantato in India, e due libri pubblicati in Francia, *Della peste o tifo d'oriente seguito da un saggio sull'hachisch* (1843) di L. Aubert-

Roche, e *Dell'hachisch e dell'alienazione mentale* (1845) di J.J. Moreau de Tours. L'articolo di O'Shaughnessy, basato sulla millenaria esperienza indiana, mantiene ancora oggi un grande interesse. Dopo un'ampia panoramica sulla letteratura, l'autore presenta in dettaglio gli effetti della cannabis in diverse malattie: reumatismo acuto e cronico, idrofobia, colera, tetano e convulsioni infantili. Riferisce ovviamente sul "delirio" causato dall'intossicazione cronica, e riporta i metodi di preparazione e i dosaggi consigliati nei vari casi. Invece, i due testi francesi si occupano di aspetti più specifici. Aubert-Roche parla dell'uso di *hachisch* contro la peste, oltre che dell'uso voluttuario come sostanza inebriante. Moreau, che di mestiere fa lo psichiatra, lo considera sia un farmaco efficace in varie malattie mentali (melancolia, ipomania, e malattie mentali croniche in genere), sia uno strumento di indagine della mente. Risalgono a questo periodo anche le prime esperienze e pubblicazioni scientifiche italiane sulla cannabis, scrupolosamente ripercorse da Giorgio Samorini in un bellissimo libro ("L'erba di Carlo Erba") che è per gli studiosi un esempio di come si può e si deve fare ricerca storica, e che merita di essere letto da tutti gli interessati all'argomento.

Solo a partire da quest'epoca si può dire che l'uso medico della cannabis conosca una certa diffusione anche in occidente. Estratti e tinte a base di cannabis compaiono nelle farmacie sia in Europa che in America e, pur senza mai veramente conquistare la classe medica, vi rimarranno fino alla seconda guerra mondiale e oltre.

Un grande interesse

Fra il 1840 e il 1900 furono pubblicati più di 100 articoli sugli usi medici della cannabis. Nel 1854, la cannabis viene inclusa nello *U.S. Dispensatory*: "L'estratto di canapa è un potente narcotico. ... Si dice che agisca anche come deciso afrodisiaco, che stimoli l'appetito e che occasionalmente induca uno stato di catalessi. ... [La canapa] produce il sonno, allevia gli spasmi, calma l'irrequietezza nervosa, allevia il dolore. ... [Come analgesico] differisce dall'oppio perché non diminuisce l'appetito, non riduce le secrezioni e non provoca stitichezza. I disturbi per i quali è stata specialmente raccomandata sono le nevralgie, la gotta, il tetano, l'idrofobia, il colera epidemico, le convulsioni, la corea, l'isteria, la depressione mentale, la pazzia, e le emorragie uterine".

Nel 1886, H.C.J. Wood, nel suo importante trattato medico, testimonia che la *Cannabis indica* è usata soprattutto "per il sollievo dal dolore; ... per calmare stati di irrequietezza e malessere generale; per alleviare le sofferenze in malattie incurabili, come la tisi all'ultimo stadio; e infine come blando sonnifero". Secondo H.A. Hare, la cannabis è paragonabile all'oppio per efficacia analgesica, ed è particolarmente utile nell'emicrania (in cui agisce anche come profilattico), oltre che nelle nevralgie, nella tosse irritativa e nella tisi. Inoltre, sarebbe un efficace anestetico locale, particolarmente in odontoiatria. Anche il *Lancet* del 3 dicembre 1887 raccomanda l'uso di canapa indiana "notte e giorno, e continuato per un certo tempo" come "il miglior rimedio disponibile nel trattamento della cefalea persistente". Più di vent'anni dopo, anche William Osler, uno dei padri della medicina moderna, la ritiene "probabilmente il rimedio più soddisfacente" per l'emicrania, mentre molti medici sono "particolarmente entusiasti riguardo al valore della *Cannabis* nella dismenorrea e nella menorragia".

Nel 1890, J.R. Reynolds riassume sul *Lancet* trent'anni di esperienza con la cannabis. La giudica molto utile nell'insonnia senile accompagnata da irrequietezza; "in quasi tutte le malattie dolorose" e nelle nevralgie, inclusa la nevralgia del trigemino, nonché nella tabe, nell'emicrania e nella dismenorrea; molto efficace negli spasmi muscolari (ma non nelle convulsioni epilettiche). Al contrario, di incerto o nessun valore nella depressione, nella mania e nel delirio alcolico.

In Italia, fino a pochi decenni fa, erano previsti dalla *Farmacopea Ufficiale* sia l'estratto che la tintura di *Cannabis indica*. Le indicazioni erano alquanto varie: per esempio, secondo il prof. P.E. Alessandri, la canapa indiana "usasi nel tetano, nelle nevralgie, isterismo, emicrania, reumatismo, corea, asma, e in molte altre malattie non escluso il cholera, dando però quasi sempre risultati contraddittori". Pietro Mascherpa afferma che essenzialmente si tratta di "un medicamento cerebrale e precisamente un analgesico analogo all'oppio e alla morfina", che può avere più o meno gli stessi usi di questi. Mascherpa riconosce però che la farmacologia della cannabis è "poco conosciuta", e il suo uso per varie ragioni "piuttosto limitato". Egli riporta anche i dosaggi massimi per l'estratto di canapa indiana F.U.: 0,05 g per dose e 0,15 g per giorno.

L'oscuramento della cannabis

Nel 1937, per un insieme di motivi estranei alla scienza e alla pratica medica, negli Stati Uniti la cannabis, nella sua veste di marijuana, raggiunse gli altri "stupefacenti" nella lista delle "droghe proibite". Le nuove norme americane, a cui presto si adeguarono tutti gli altri paesi, ne resero estremamente complicata la prescrizione, e in pochi anni, la cannabis cadde in disuso e fu cancellata dalla maggior parte delle farmacopee. Ciò condizionò tutta la storia futura della cannabis, impedendone non solo l'uso, ma anche lo studio con i moderni metodi scientifici. Caso forse unico nella storia della medicina contemporanea, questa pianta dalle proprietà così varie e promettenti fu forzatamente messa da parte prima ancora di essere veramente conosciuta.

A partire dal 1937, l'anno della proibizione americana, diventano assai rari i lavori che prendono in considerazione l'uso medico della cannabis, ed è solo con la fine degli anni settanta del Novecento che un timido interesse si risveglia e che, fra mille difficoltà legate alla classificazione ancora in vigore della cannabis come sostanza stupefacente "priva di valore terapeutico", cominceranno a riapparire studi scientifici sulla cannabis e i cannabinoidi.

Verso una rinascita

Lester Grinspoon, professore di psichiatria all'Università di Harvard, ebbe forse il ruolo principale nel processo di reintroduzione della cannabis in medicina. Nel 1967 il prof. Grinspoon dedicò un anno sabbatico a una ricerca sulla cannabis. Il suo scopo originario era di supportare scientificamente la diffusa preoccupazione per il crescente uso di marijuana da parte dei giovani. Ma lo studio della letteratura scientifica lo convinse che la posizione ufficiale e, di conseguenza, il giudizio popolare, erano viziati alla base da pessime informazioni, se non da vere e proprie bugie e manipolazioni. E che egli stesso, come moltissimi altri americani, sulla cannabis aveva subito "un lavaggio del cervello". Grinspoon pubblicò il risultato delle sue ricerche in un libro, *Marihuana reconsidered* (1971), che ancora oggi può essere considerato la migliore e più esauriente introduzione all'argomento.

Due anni dopo la pubblicazione del libro di Grinspoon, lo psichiatra californiano Tod H. Mikuriya pubblicò una voluminosa raccolta di articoli scientifici dedicati agli usi medici della cannabis, originariamente stampati fra il 1839 e il 1972. Rotto il ghiaccio, arrivarono altri libri dedicati al potenziale terapeutico della cannabis. Anche il famoso rapporto *Marijuana and health* (1982) dell'Institute of Medicine, una delle più autorevoli istituzioni mediche americane, benché essenzialmente rivolto all'analisi dei rischi dell'uso di cannabis per la salute, dedica un ampio capitolo a *Potenziale terapeutico e usi medici della marihuana*. Un capitolo simile si trova anche nel *Report of the Expert Group on the Effects of Cannabis Use* dell'Advisory Council on the Misuse

of Drugs inglese (1982). In quello stesso anno, l'equilibrato *Marijuana as medicine* di R.A. Roffman fece il punto della situazione per il grande pubblico.

Il più importante risultato pratico di questo periodo, dovuto soprattutto all'attivismo di coraggiosi cittadini come Robert Randall e al sostegno di pochi ma autorevoli scienziati, fu lo sviluppo e la commercializzazione in USA, a partire dal 1985, di un cannabinoide di sintesi, il *dronabinol* (delta-9-tetraidrocannabinolo sintetico per uso orale), a cui si aggiungerà più tardi, in Gran Bretagna, l'equivalente *nabilone*.

L'esempio di Randall fece rapidamente scuola e, sull'onda della crescente spinta all'associazionismo e allo sviluppo di attività di volontariato, nacquero i primi movimenti di pazienti per la legalizzazione degli usi medici della cannabis, movimenti che peraltro si ponevano automaticamente fuorilegge e che furono in ogni modo osteggiati. Dagli anni novanta, tuttavia, numerosi e ben documentati lavori scientifici fornirono un valido supporto a queste associazioni impegnate per la riconquista del diritto alla "marijuana come medicina", e certamente contribuirono a cambiare l'atteggiamento della collettività nei confronti dell'uso medico di questa sostanza. Segnaliamo almeno i vari testi curati da Robert C. Randall (Randall 1989; 1990; 1991; Randall-O'Leary 1993) e la nuova opera di L. Grinspoon e J.B. Bakalar dedicata specificamente agli usi medici della Cannabis.

LA SCOPERTA DEL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

Gli studi sull'azione della marijuana e del suo componente attivo più noto, il delta-9-THC, portarono all'ipotesi che i cannabinoidi dovevano agire attraverso un sistema di recettori cellulari specifici. Nel 1986, Howlett e collaboratori dimostrarono che il THC inibiva l'enzima adenilato-ciclastasi intracellulare per il tramite di un complesso di membrana contenente una proteina G, simile quindi al già noto recettore degli oppioidi. Nel 1990 Matsuda e colleghi identificarono nel cervello del ratto un recettore specifico, accoppiato a una proteina G, capace da un lato di legare il THC e dall'altro di inibire l'adenilato-ciclastasi. A questo punto, sempre pensando al sistema degli oppioidi endogeni, fu naturale cercare la sostanza endogena capace di legarsi e di attivare il recettore. E nel 1992, Devane e colleghi isolarono il primo *endocannabinoide* e lo chiamarono *anandamide* (dalla parola sanscrita *ananda*, beatitudine). Negli anni successivi, il sistema endocannabinoide fu studiato sistematicamente. Furono identificati i principali siti in cui sono presenti i recettori per i cannabinoidi, si riconobbero due tipi diversi di recettori, chiamati CB1 e CB2, e almeno altri due endocannabinoidi.

La presenza dei recettori CB nei centri nervosi implicati nella cognizione (corteccia cerebrale), nella memoria (ippocampo), nel controllo motorio (cervelletto, gangli basali), nella modulazione del dolore (sostanza grigia periacqueduttale, corno posteriore del midollo spinale), nella modulazione della risposta immunitaria (linfociti, milza) è in accordo con tutti i principali effetti noti dei cannabinoidi naturali e ha aperto la strada alla comprensione delle loro potenzialità terapeutiche.

Tabella 1

POTENZIALI CAMPI DI IMPIEGO TERAPEUTICO DEI DERIVATI DELLA CANNABIS

A - Patologie per le quali esistono evidenze incontrovertibili (evidenze di tipo A):

- A1) Trattamento della nausea in chemioterapia
- A2) Stimolazione dell'appetito nei pazienti con sindrome da deperimento AIDS-correlata

B - Patologie per le quali esistono promettenti evidenze preliminari tali da giustificare sperimentazioni cliniche controllate nell'uomo:

- B1) Sclerosi multipla
- B2) Terapia del dolore
- B3) Effetti neuroprotettivi e antiossidanti (ictus e traumi cranici)
- B4) Sindrome di Gilles de la Tourette
- B5) Glioblastomi
- B6) Artrite reumatoide
- B7) Glaucoma
- B8) Epilessia

C - Patologie in cui esistono evidenze meritevoli di ulteriori approfondimenti:

- C1) Terapia dei tumori
- C2) Lesioni midollari (tetraplegia, paraplegia)
- C3) Malattie neurodegenerative (distonie, Parkinson, Huntington, Alzheimer)
- C4) Asma bronchiale
- C5) Malattie autoimmuni e patologie infiammatorie croniche (lupus eritematoso, morbo di Crohn, colite ulcerosa, ...)
- C6) Sindromi ansioso-depressive e altre sindromi psichiatriche
- C7) Patologie cardiovascolari
- C8) Sindromi da astinenza nelle dipendenze da sostanze
- C9) Prurito intrattabile

CANNABIS E TERAPIA DEL DOLORE

Occorre distinguere vari tipi di dolore.

Il **dolore somatico**, acuto e ben localizzato (ad esempio, il dolore provocato da una puntura, un taglio, una contusione, un'infiammazione articolare); il **dolore viscerale**, che origina dagli organi interni, meno localizzato e spesso accompagnato da malessere generale o nausea. In tutti e due i casi la sensazione dolorosa può essere considerata un campanello d'allarme che richiama la nostra attenzione sul danno di un organo, richiedendo una risposta adeguata da parte nostra (ad es. applicare freddo o caldo, assumere una determinata posizione, andare dal medico).

Diverso è il caso del **dolore neuropatico**, in cui ad essere primariamente leso è proprio il sistema di rilevazione/trasmmissione del dolore. È un dolore slegato da qualsiasi finalità, così come il dolore da cancro, legato all'invasione dell'organismo da parte dei tessuti tumorali. In questi casi non si tratta più di dolore-sintomo: il dolore diventa malattia di per sé, in grado di interferire gravemente sulla vita del malato.

Dolore acuto e cronico sono termini che essenzialmente riferiscono alla durata del sintomo dolore: in generale, con il termine "acuto" in medicina si intende un fenomeno limitato nel tempo (ore o giorni: es polmonite, infarto miocardico), che prima o poi si risolve. Con il termine cronico si intende un fenomeno di lunga durata (molti mesi o anche anni: es. enfisema polmonare, insufficienza renale cronica).

Il **dolore cronico** è un disturbo assai più frequente di quanto si creda, e colpisce circa una persona su dodici. Nonostante la vasta disponibilità di analgesici, esso è uno dei sintomi più difficili da controllare e, purtroppo, nonostante i suoi effetti deleteri sulla qualità della vita dei malati, è statisticamente uno dei più sottovalutati dai medici.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità consiglia una scala a tre gradini per l'uso degli analgesici. Il primo gradino corrisponde all'uso dei farmaci antinfiammatori non steroidei o FANS, cioè l'acido acetilsalicilico (Aspirina) e simili. Nel secondo, si associano gli oppioidi deboli, cioè codeina e simili. Al terzo livello corrispondono la morfina e gli altri oppioidi forti. Naturalmente sono tutti farmaci con possibili effetti collaterali, talora gravi. I FANS possono dare disturbi allo stomaco fino all'ulcera, specie se assunti per lunghi periodi, come nel caso di dolori cronici. Gli oppioidi danno quasi sempre stitichezza anche grave, spesso nausea, torpore, ed è sempre possibile, anche se rara, la depressione respiratoria.

Le proprietà analgesiche della cannabis sono note da millenni e, sino al secolo scorso, estratti e tinture di cannabis erano regolarmente registrati con quest'indicazione (dolore da parto, spasmi dolorosi, nevralgie, emicrania, ecc.) in tutte le farmacopee ufficiali in Europa e negli USA. W.B. O'Shaughnessy, il medico che reintrodusse nella terapia "occidentale" l'uso della cannabis, scrisse nel 1839 di aver scoperto in essa un efficace analgesico (O'Shaughnessy, 1839). Ancora, nel 1962, Benigni e collaboratori scrivevano della cannabis: "I suoi impieghi terapeutici sono in relazione soprattutto con l'azione analgesica di questa droga, azione molto simile a quella dell'oppio di cui la Cannabis indiana può essere considerata un succedaneo" (Benigni, 1962).

IL DOLORE MUSCOLO-SCHELETRICO

È forse il tipo di dolore più comune. Compare in tutte le malattie infiammatorie osteo-articolari (artrite, artrosi e altre malattie reumatiche). Il dolore è legato alla presenza di infiammazione acuta o cronica nelle strutture vicine all'alterazione patologica.

IL DOLORE NEUROPATICO

Il dolore viene spesso considerato un campanello d'allarme che ci avverte di un danno possibile o reale. Nel dolore neuropatico un danno spesso irreversibile colpisce proprio

il sistema di percezione del dolore. Il "campanello d'allarme" in questi casi suona in continuazione senza che sia possibile bloccarlo. Ne sono esempi il dolore post-herpetico; quello da arto fantasma (dopo un'amputazione); quello da neuropatie periferiche, ad es. diabetiche; le sindromi regionali complesse (un tempo chiamate causalgie o distrofie simpatico-riflesse); e il dolore da lesioni del sistema nervoso centrale (ad es. dopo un ictus, un trauma, un tumore). In molti casi, anche il dolore della sclerosi multipla ha quest'ultima origine.

Questo tipo di dolore è in genere caratterizzato da sensazioni di bruciore continuo o di scosse elettriche. Sono spesso presenti parestesie, cioè sensazioni anomale anche nelle zone circostanti la sede primaria del dolore. Si parla di *iperalgisia*, quando una leggera stimolazione dolorifica crea un dolore spiccato; e di *allodinia* quando una stimolazione non dolorifica (leggeri sfregamenti della pelle, contatto col lenzuolo), viene avvertita come dolore. Queste sensazioni possono essere estremamente sgradevoli, e la vita di questi pazienti può essere stravolta, con frequenti fenomeni depressivi. Si tratta di disturbi difficilmente curabili, dato che su questo tipo di dolore gli analgesici, inclusa la morfina, sono spesso inefficaci. Si può ricorrere a farmaci antidepressivi o antiepilettici, o a tecniche come blocchi anestetici, neurostimolazioni o anche interventi chirurgici. Non esistono ancora trattamenti specifici e questo è uno dei problemi più frustranti della terapia antalgica. Se fossero confermate da studi rigorosi le segnalazioni di efficacia della cannabis almeno in alcune forme di dolore neuropatico, avremmo un'importante arma terapeutica in più.

IL DOLORE DA CANCRO

Oggi in molti casi si può guarire dal cancro, e anche il dolore, il sintomo più temuto di questa malattia, può essere spesso trattato in modo efficace. I centri di Terapia Antalgica, ormai diffusi nel nostro paese, e i centri di Cure Palliative offrono la soluzione al problema dolore per la grande maggioranza dei pazienti. Secondo l'OMS, il dolore è presente nel 60-80% dei soggetti in fase terminale, e si stima in 55.000-80.000 all'anno il numero dei pazienti neoplastici in Italia con una sintomatologia dolorosa importante.

Le cause del dolore da cancro sono varie. Esso può essere nocicettivo, cioè dovuto al diretto interessamento di strutture somatiche superficiali (pelle, mucose) o profonde (muscoli, ossa, visceri). Il tumore può anche interessare il sistema nervoso, creando quindi un dolore neuropatico. La stessa terapia antitumorale (chirurgica, chemioterapica, radioterapica) nel 20-25% dei casi si associa a dolore. Inoltre, depressione, paura, ansia, rabbia, disperazione contribuiscono al quadro di *dolore totale* costituito da dolore fisico, disturbi interpretati come dolore e sofferenza psico-affettiva. La terapia si basa sull'uso sequenziale di alcuni farmaci: comuni analgesici-antiinfiammatori (FANS), oppioidi minori, oppioidi maggiori (morfina e simili). Si possono associare farmaci "adiuvanti", interventi chirurgici o blocchi anestesiolgici.

CANNABINOIDI E DOLORE

Il nostro organismo è sottoposto continuamente a stimoli potenzialmente dolorosi e, per controbilanciarli, possiede un sistema antidolore sempre attivo, che però spesso diventa meno efficiente nei soggetti con dolore cronico.

Gli endocannabinoidi, a livello spinale, modulano la soglia basale del dolore, cioè la più piccola esperienza dolorosa che un soggetto può riconoscere come tale. Il cannabinoide endogeno anandamide svolge un ruolo importante in un sistema cannabinergico di soppressione del dolore. Di converso, una ridotta attività del sistema endocannabinoide spinale provoca una maggior risposta agli stimoli dolorosi, la cosiddetta iperalgesia.

Le aree del SNC deputate al controllo del dolore sono molto ricche di recettori per i cannabinoidi, e la stimolazione di questi recettori attiva un circuito che riduce il dolore, similmente alla morfina, ma con un differente meccanismo. Un vantaggio di tali sostanze è che i loro specifici recettori, a differenza di quelli della morfina, sono assenti nelle zone del cervello che controllano il respiro, per cui non vi è rischio di depressione respiratoria. Anche i recettori dei cannabinoidi situati nei tessuti al di fuori del cervello partecipano al controllo del dolore, e ciò apre la possibilità di sviluppare nuovi analgesici cannabici privi di effetti psicoattivi.

Le proprietà antidolorifiche dei cannabinoidi sono state dimostrate negli animali usando vari tipi di stimolazioni. Tali composti hanno un'azione diretta su recettori del midollo spinale che mediano l'analgesia. Secondo Noyes, 20 mg di delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) equivalgono a 120 mg di codeina nel dolore da cancro. Diversi studi clinici suggeriscono che il THC puro non possieda gli stessi effetti analgesici della marijuana naturale. Alcuni cannabinoidi si sono dimostrati validi antinfiammatori, senza gravi effetti collaterali (ad es. danni allo stomaco). Il THC stimola il rilascio di oppioidi endogeni (Mason, 1999) e inibisce gli enzimi che li degradano. È stato segnalato un effetto sinergico fra cannabinoidi e oppioidi, e il THC riduce la dose di oppioidi necessaria.

Le patologie dolorose in cui la canapa sembra avere un ruolo degno di essere indagato in maniera approfondita sono varie.

Nel cancro, oltre all'effetto antalgico, eventualmente in sinergia con gli oppioidi, vi può essere un effetto positivo sull'appetito e la riduzione della nausea da chemioterapia. Benefica potrebbe essere anche l'azione sull'umore. La canapa potrebbe inoltre avere un ruolo nelle forme di grave artrite, nel dolore che accompagna l'AIDS, in alcuni casi di dolore viscerale, nella sclerosi multipla e nell'emicrania. Sono in corso in Gran Bretagna diversi studi clinici controllati di fase III, che stanno verificando l'efficacia analgesica dei cannabinoidi in differenti contesti clinici: nel dolore neoplastico, in diverse forme di dolore neuropatico, nel dolore da spasticità muscolare, nel dolore post-chirurgico (Royal Pharmaceutical Society's Relief of Pain Trial; GW Pharmaceuticals Relief of Pain Trials).

Come scrive un maestro della Terapia Antalgica, Patrick Wall: "Cannabis. Si tratta di un altro rimedio vegetale con una pessima reputazione. Ma oggi sta subendo un'incredibile rivalutazione come analgesico terapeutico che ripete a distanza di venti anni la storia del passaggio degli oppiacei da droghe considerate un pericolo sociale a strumenti terapeutici con un fondamento scientifico".

A CHE PUNTO SIAMO?

Non si può tacere che la questione cannabis nella terapia del dolore è ancora controversa.

Nel luglio 2001 è uscita sul *British Medical Journal* una rassegna riguardante gli effetti analgesici dei cannabinoidi (Campbell, 2001). Lo studio, piuttosto negativo, è stato ampiamente ripreso dalla stampa e, come spesso accade, i mass-media hanno presentato i risultati in maniera alquanto distorta. Qualcuno ne ha parlato addirittura come di una pietra tombale sull'uso terapeutico della cannabis nella terapia del dolore. In realtà l'articolo, che oltretutto si basa su una casistica disomogenea e numericamente insufficiente a trarre conclusioni (Bianchi, 2001), se da un lato ridimensiona l'efficacia analgesica dei cannabinoidi nel dolore acuto (ad es. nel dolore postoperatorio), paragonandola a quella degli oppioidi minori, dall'altro riconosce il potenziale ruolo terapeutico di queste sostanze in alcune forme di dolore cronico che non sempre rispondono agli oppioidi, quali per esempio il dolore da spasticità muscolare e il dolore neuropatico. Gli autori, inoltre, usano in maniera intercambiabile i termini *cannabis* e *cannabinoidi*, mentre di fatto nessuno degli studi presi in rassegna

(a parte un singolo paziente) utilizzava la cannabis. Vi è invece evidenza che gli estratti della pianta hanno un miglior profilo farmacologico rispetto ai cannabinoidi sintetici, come riportato dal Rapporto della Commissione della Camera dei Lord britannica e dagli studi sul cannabidiolo, uno dei cannabinoidi prevalenti nella canapa.

LA CANNABIS NEL DOLORE NEUROPATICO

Particolarmente importante potrebbe essere il potenziale ruolo dei cannabinoidi per il trattamento del dolore neuropatico, area in cui gli attuali farmaci, compresa la morfina, sono spesso poco efficaci. I cannabinoidi si sono dimostrati attivi in vari modelli sperimentali di dolore neuropatico. Tali studi dimostrano anche l'efficacia di questi composti nei riguardi dell'iperalgisia e dell'allodinia. Alcuni piccoli studi su serie di pazienti confermano l'attività dei cannabinoidi in queste forme di dolore. Impressionante è il caso riportato recentemente da un gruppo di medici dell'Università McGill di Montreal, uno dei più importanti centri di studio del dolore. Una donna con una rara malattia neurologica da quindici anni soffriva di dolore alla parte destra del corpo. Era un dolore severo, con parestesie e sensazioni di scosse elettriche che la costringevano alla sedia a rotelle. Aveva subito interventi neurochirurgici, le erano stati prescritti oppioidi, anticonvulsivanti, antidepressivi, miorilassanti, tossina botulinica, fisioterapia ed agopuntura, tutti con scarso effetto analgesico e con effetti collaterali intollerabili. Un elettrostimolatore inserito nel cervello le aveva dato qualche sollievo, ma poi si era infettato e aveva dovuto essere rimosso. La paziente così tirava avanti con forti dosi di antidepressivi e di morfina, finché un giorno non provò a fumare cannabis. Dopo aver dormito un paio d'ore si svegliò senza dolore, riuscì a scrivere e a fare qualche passo. Erano scomparse anche le parestesie e le scosse. Riprovò la marijuana, e da allora non ebbe più bisogno di morfina (nonostante l'interruzione brusca non ebbe nessuna crisi d'astinenza). Se il dolore prima era di nove in una scala da zero a dieci, e al massimo poteva scendere a quattro, con la cannabis era pari a zero. Attualmente, la paziente fuma uno spinello al giorno da tre mesi, e il beneficio è continuo senza fenomeni di tolleranza.

Su queste basi, il dolore neuropatico viene considerato uno dei campi più promettenti per ulteriori studi sugli effetti terapeutici dei cannabinoidi.

Recentemente il Sativex, un estratto totale di cannabis che si usa come spray sublinguale, prodotto dalla GW Pharm inglese e distribuito dalla Bayer, è stato approvato in Canada per il trattamento del dolore neuropatico nella sclerosi multipla.

LA CANNABIS NEL DOLORE MUSCOLO-SCHELETRICO

Il dolore muscolo-osteo-articolare è uno dei disturbi più frequentemente citati da chi usa la cannabis terapeutica.

Su 10.000 consumatori californiani, circa il 14% ammise di usarla per artrite o altre malattie reumatiche. Mal di schiena ed ernia del disco sono tra le indicazioni citate in una ricerca svolta nei paesi di lingua tedesca. Lester Grinspoon, una delle massime autorità in materia di cannabis medica, in una intervista ad *Arthritis Today* ha affermato: "Una quantità di anziani dice che non si ha idea di quanto [la cannabis] sia stata utile per la loro osteoartrite". Alla stessa rivista Robert W. Ike, reumatologo dell'Università del Michigan, ha detto: "Se avessi l'artrite la prenderei in un minuto; ho visto quanto devastante è questa malattia, e mi rivolgerei a qualsiasi cosa potesse dare un aiuto".

A parte l'artrite reumatoide, anche gli altri disturbi del sistema muscolo-scheletrico potrebbero trarre beneficio dall'attività analgesica e antinfiammatoria di cannabis e

cannabinoidi. L'effetto antispastico, cioè quello di ridurre anomale contratture muscolari, ben studiato nel caso della sclerosi multipla e delle lesioni spinali, potrebbe anche contribuire alla risoluzione di dolori miofasciali che sono presenti fino al 70-80% dei pazienti afferenti ai servizi di terapia antalgica. Anche la fibromialgia, una frequente ma sottostimata sindrome dolorosa di difficile cura, secondo alcuni rapporti aneddotici potrebbe trarre beneficio dai cannabinoidi. Tale disturbo si presenta con dolore cronico diffuso ("ho male dappertutto") accompagnato da disturbi dell'umore e del sonno. Anche la capacità della cannabis di indurre il sonno potrebbe avere un ruolo terapeutico in questa malattia di assai difficile gestione.

LA CANNABIS NELL'EMICRANIA

Le cefalee (mal di testa)

Il mal di testa affligge da sempre l'umanità. Una delle prime testimonianze a riguardo si trova in un poema sumerico del 3000 a.C.

Le forme più comuni sono tre: la cefalea di tipo tensivo, la cefalea a grappolo e l'emicrania. Nella cefalea tensiva il dolore è come un peso, un cerchio che opprime tutta la testa in modo costante. Nella forma a grappolo si hanno varie crisi di dolore lancinante dietro l'occhio. Nell'emicrania il dolore è pulsante, unilaterale, spesso accompagnato da nausea o vomito. Il paziente in genere non riesce a proseguire la sua attività, ma è costretto ad andare "a letto, al buio, in silenzio".

L'emicrania è il disturbo neurologico più comune nelle società sviluppate. Colpisce in tutto il mondo circa un adulto su otto, andando da un minimo di 1,5 persone su 100 ad Hong Kong a un massimo del 28% in Germania. In Italia siamo al 12%, per cui circa 7,2 milioni di italiani ne soffrono. Le donne sono interessate 2-4 volte più degli uomini.

Secondo una definizione dell'OMS, è una malattia "che non uccide, ma non lascia vivere". Il suo effetto devastante sulla vita dei pazienti è dimostrato dai seguenti dati: nel 71% dei casi sono cancellate le attività sociali; nel 41% anche le attività lavorative; nel 34% vanno perse le vacanze. Nel 46% dei casi l'emicrania incide sulla vita sessuale e nel 22% sulle relazioni con il coniuge. Da tutto ciò deriva anche l'alto impatto economico di questa malattia: secondo dati del 1995 circa 800 miliardi di vecchie lire l'anno.

L'emicrania

La terapia tradizionale dell'emicrania si basa su diversi farmaci, usati sia a scopo analgesico che profilattico.

Come profilattici sono stati usati i beta bloccanti, i calcioantagonisti, gli antagonisti serotonergici e gli antidepressivi, tutti dotati di effetti collaterali anche pesanti. Il trattamento analgesico dell'episodio acuto si basa sugli antinfiammatori non steroidei (a lungo andare gastrolesivi), sugli ergotaminici (dotati di non trascurabile tossicità), e su farmaci più recenti (agonisti serotonergici o triptani) che, pur non privi di effetti collaterali, hanno rappresentato un notevole avanzamento terapeutico. Molte persone trovano vantaggio dall'agopuntura e dalla fitoterapia (ad es. col tanaceto).

L'uso della canapa per il dolore di testa risale a parecchi secoli addietro. A metà dell'Ottocento la canapa fu introdotta nella medicina occidentale e l'emicrania divenne una delle indicazioni più frequenti. Nel 1915 Sir William Osler, uno dei padri della medicina moderna, sentenziava sull'emicrania: "La *Cannabis indica* è probabilmente il rimedio che dà maggiori soddisfazioni".

Da allora la ricerca ha fatto molti passi avanti. Oggi si sa che fra le cause dell'emicrania vi è uno squilibrio nel sistema del neuromediatore serotonina. I cannabinoidi riducono la liberazione di questa sostanza dalle piastrine, e ne modulano

l'attività a livello del cervello, riducendo la nausea e lo stimolo al vomito. Gli effetti sul sistema serotoninico rappresentano il razionale per l'efficacia della cannabis nel trattamento della crisi acuta e nella terapia profilattica della cefalea cronica.

Per "ovvi" motivi mancano vasti studi clinici, e i dati recenti in letteratura sono scarsi. L'emicrania è una delle indicazioni più frequenti riscontrate in due indagini tra consumatori tedeschi e consumatori californiani di canapa ad uso medico. Nella casistica della maggiore autorità sull'argomento, il prof. Ethan Russo dell'Università di Washington, l'80% degli emicranici (varie centinaia di pazienti), trovavano giovamento dall'assunzione di canapa, spesso con risoluzione completa dei sintomi. Dal punto di vista teorico, la cannabis, intesa come derivati della pianta più che come THC puro, rappresenta sotto molti aspetti il farmaco ideale per l'emicrania.