

Con questo numero si rinnova la collaborazione tra CARE e la Società Italiana di Farmacologia. La collaborazione sarà coordinata dal professor Alessandro Mugelli, così come stabilito dal Consiglio direttivo della Società, che manterrà la responsabilità della rubrica come Presidente eletto e poi come Presidente fino alla scadenza del suo mandato.

Il compito di approfondire i temi prescelti sarà affidato di volta in volta ad autori diversi, scelti tra i soci della SIF sulla base delle loro competenze. Fermo restando il fatto che i singoli autori restano responsabili delle loro affermazioni, l'attività di coordinamento svolta dalla Presidenza conferirà ai contenuti una veste di ufficialità.

L'uso terapeutico della cannabis nel XXI secolo. Potenzialità, rischi e sostenibilità sociale di un'antica pianta medicinale

La *Cannabis sativa* è una pianta utilizzata da millenni dall'uomo per finalità sia voluttuarie sia terapeutiche. Ricette a base di suoi derivati si trovano infatti negli antichi erbari orientali della medicina cinese e della medicina ayurvedica, nonché, per restare alle nostre latitudini, in papiri dell'antico Egitto e in testi di medicina araba come il *Canone di medicina* di Avicenna^{1,2}. Parallelamente all'uso medico, si è sviluppata anche la storia dell'abuso di questa pianta. Se infatti già gli antichi cinesi ne segnalavano il potenziale effetto intossicante, subordinandolo però ai più importanti effetti terapeutici (si veda, come esempio, l'erbario dell'imperatore Shen Nong risalente al 200 dC circa), l'uso non controllato della cannabis si diffuse rapidamente in India e nel Mediterraneo, specialmente nei Paesi di cultura araba presso i quali l'impiego dell'hashish a partire dal XII secolo fu favorito anche dalla proibizione religiosa che riguardava le bevande alcoliche³.

L'utilizzo terapeutico dei derivati della cannabis è proseguito fino agli ultimi anni dell'Ottocento, come dimostra la discreta fioritura degli studi di carattere scientifico compiuti dai medici dell'epoca, per poi essere soppiantato dal sempre più diffuso impiego della cannabis a fini ricreazionali, culminato nella seconda metà del Nove-

cento con l'esplosione della controcultura degli anni Sessanta e la definitiva marginalizzazione della canapa come 'pianta medicinale'.

Da allora, fino ai tempi recenti, la cannabis è stata utilizzata quasi esclusivamente per scopi ricreazionali, riacquistando un ruolo sempre più importante nella ricerca e nella terapia soltanto con la scoperta del cosiddetto sistema dei cannabinoidi endogeni, avvenuta negli anni Novanta. Tale sistema rappresenta un complesso di vie nervose centrali e periferiche i cui effetti sono mediati da specifici recettori (recettori cannabinoidi, CBr), ai quali si legano sia i cannabinoidi endogeni prodotti dal nostro organismo (anandamide, 2-arachinoilglicerolo), sia i cannabinoidi naturali che derivano dalla cannabis (tetraidrocannabinolo, cannabidiolo e altri), sia i ligandi sintetici sviluppati dall'industria farmaceutica sul modello di quelli naturali (nabilone, rimonabant e altri)⁴.

Contestualmente negli ultimi due decenni, oltre ad approfondire lo studio delle proprietà farmacologiche dei cannabinoidi naturali, gli sforzi degli enti di ricerca si sono concentrati sullo sviluppo di farmaci sintetici capaci di modulare il sistema endocannabinoide, potenziando o bloccando le sue funzioni a seconda del contesto fisiopatologico. Nel frattempo, diversi Paesi hanno cambiato la loro politica in materia di cannabis, approvando leggi che permettono il suo uso terapeutico in particolari indicazioni scientificamente riconosciute e in alcuni casi depenalizzandone o legalizzandone l'uso ricreativo⁵. Conseguentemente sono state sollevate diverse preoccupazioni soprattutto negli Stati Uniti, dove l'uso terapeutico di preparati a base di cannabis ha dato origine a un mercato in gran parte non regolamentato e ne ha incoraggiato per alcuni aspetti anche l'abuso.

Anche in Italia l'utilizzo a fini terapeutici della cannabis è stato recentemente autorizzato e regolamentato con il Decreto del Ministro della Salute del 9 novembre 2015, che stabilisce le modalità di coltivazione e preparazione dei prodotti ad uso terapeutico, restringe le indicazioni di uso a quelle di provata scientificità (effetto analgesico, antiemetico, stimolante l'appetito, anti-glaucoma, antispastico, limitatamente a specifiche patologie) e soprattutto sottolinea i possibili

effetti collaterali, rimandando la registrazione e l'approfondimento delle reazioni avverse ad uno specifico sistema di farmaco- e fitovigilanza coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con le Regioni e con AIFA.

La Società Italiana di Farmacologia (SIF), consapevole della complessità delle problematiche correlate all'uso terapeutico della *Cannabis sativa*, ha emanato un comunicato congiunto con la Società Italiana di Tossicologia (SITOX), nel quale rimarca l'assoluta necessità che vengano osservati in maniera rigorosa i principi di appropriatezza diagnostica e prescrittiva (vedi riquadro).

È evidente da quanto detto che siamo oggi in una fase di grandi cambiamenti culturali e scientifici in tema di cannabis terapeutica, un 'farmaco' che – come la storia ci insegna – può conquistare una vasta popolarità e subito dopo un crollo improvviso nei consensi. Più che per ragioni farmacologiche o tossicologiche, ciò avviene per ragioni sociali, culturali ed economiche, che sia il prescrittore sia soprattutto il legislatore debbono ancora oggi tenere presenti,

senza dimenticare infine le preoccupazioni morali e sociali che il suo diffuso utilizzo continua ad evocare.

Alfredo Vannacci

Medico farmacologo e tossicologo,

Università degli Studi di Firenze

Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA)

BIBLIOGRAFIA

1. Mahdizadeh S, Khaleghi Ghadiri M, Gorji A. Avicenna's canon of medicine: a review of analgesics and anti-inflammatory substances. *Avicenna J Phytomedicine* 2015; 5 (3): 182-202.
2. Unschuld PU. *Medicine in China: a history of pharmaceuticals*. Berkeley: University of California Press, 1986.
3. Levey M. *Medieval arabic toxicology. The 'book on poisons' of Ibn Wahshiyya and its relation to early indian and greek texts*. Philadelphia: The american philosophical society, 1966.
4. Pisanti S, Bifulco M. Modern history of medical cannabis: from widespread use to prohibitionism and back. *Trends Pharmacol Sci* 2017. doi: 10.1016/j.tips.2016.12.002
5. Bifulco M, Pisanti S. Medicinal use of cannabis in Europe. *EMBO Rep* 2015; 16 (2): 130-132.



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Presidente

Giorgio Cantelli Forti

Presidente Eletto

Alessandro Mugelli

Segretario

Giuseppe Cirino

Consiglieri

Monica Di Luca
Gianni Sava
Marco Scatigna
Maria Angela Sortino
Luca Steardo
Luigia Trabace

Past President

Francesco Rossi

La Società Italiana di Farmacologia, alla luce della grande attenzione mediatica che si sta registrando in relazione all'uso terapeutico della *Cannabis sativa* (proposto nel trattamento di varie condizioni morbose sulla base di risultati generati da una non sempre convincente e rigorosa sperimentazione clinica) e del proliferare di attività formative ed informative non sempre corrette, potenzialmente pericolose per la salute dei pazienti e dotate di possibili rischi per la collettività, ritiene necessario esprimere la sua posizione nei confronti di questo tema a beneficio delle Istituzioni, delle altre Società Scientifiche ed Associazioni, della classe medica e dei cittadini/pazienti.

La Società Italiana di Farmacologia, consapevole della complessità delle problematiche correlate all'uso terapeutico della *Cannabis sativa*, intende rimarcare l'assoluta necessità che vengano osservati in maniera rigorosa i principi di appropriatezza diagnostica e prescrittiva. Difatti, a fronte del continuo espandersi delle possibili indicazioni, talvolta anche in assenza di congrue evidenze prodotte da studi controllati, bisogna tener sempre presente la necessità:

- di valutare in ogni paziente i dosaggi più adatti e far sì che venga somministrata sempre la posologia stabilita (fatto non agevole con le modalità di somministrazione attualmente previste);

- di considerare le possibili comorbilità o la presenza di vulnerabilità dinanzi ad altre condizioni morbose;
- di verificare l'utilizzo o meno di altri farmaci responsabili di possibili interazioni potenzialmente dannose;
- di valutare attentamente le abitudini di vita del paziente, stante l'elevato rischio di abuso associato al suo utilizzo.

Un'appropriatezza prescrizione e un'attenta osservazione sono rese altresì indispensabili dalle attuali scarse conoscenze sugli effetti di un trattamento prolungato nelle diverse condizioni morbose e dal rischio di interazioni con le terapie che potrebbero essere prescritte da altri medici.

La Società Italiana di Farmacologia raccomanda fortemente che quanto sopra espresso venga tenuto in debito conto nella stesura di eventuali raccomandazioni al Medico prescrittore ed esprime la volontà di mettersi a disposizione con le proprie competenze nelle Sedi istituzionali (Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità, AIFA) per collaborare fattivamente alla stesura di raccomandazioni ufficiali rivolte a una prescrizione appropriata e a un uso corretto della *Cannabis sativa* nelle differenti condizioni morbose.

La Società Italiana di Farmacologia si propone inoltre per collaborare alla prevista revisione del Decreto 9/11/2015.