

La marijuana è un medicinale?

Da oltre 20 anni negli Stati Uniti la marijuana viene somministrata per alleviare una vasta gamma di disturbi. Si ritiene che la marijuana aiuti in presenza di stati dolorosi cronici, per stimolare l'appetito nei pazienti affetti da Aids e da tumore, contro la nausea e il vomito (scatenati dalla chemioterapia), in caso di asma, glaucoma (aumento del tono oculare) e nella sclerosi multipla. Molti fumatori di marijuana hanno riferito di essere riusciti ad alleviare i propri sintomi e di essersi sentiti meglio grazie al fumo. Referendum popolari condotti negli Stati Uniti hanno consentito ai medici di 10 stati federali di prescrivere la marijuana a titolo di terapia farmacologica.

Tuttavia, restano ancora da chiarire molti interrogativi:

- la marijuana ha davvero una qualche efficacia?
- È possibile accettare il rischio di tumore da fumo di fitocomponenti secche con centinaia di sostanze chimiche, in parte cancerogene?
- Non sarebbe più opportuno attendere fino ad avere a disposizione il principio attivo in forma pura per poterlo assumere sotto forma di pastiglia o gocce?
- Quali sono gli effetti collaterali?

La domanda più importante:

la marijuana soddisfa le severe disposizioni imposte dalle autorità sanitarie per ottenere l'autorizzazione?

I cannabinoidi

La marijuana è costituita dai fiori femminili non fecondati essiccati e delle foglie della canapa indiana. L'effetto stupefacente della pianta della canapa è dovuto ai 60 cannabinoidi in essa contenuti, in particolare il **delta-9-tetraidrocannabinolo** (THC), il suo antecedente biologico **cannabidiolo** (CBD) e il prodotto di degradazione del THC, il **cannabinolo** (CBN). Queste sostanze stimolano i recettori dei cannabinoidi nel sistema nervoso centrale dell'organismo. Gli attivatori presenti nell'organismo di questi recettori sono denominati endocannabinoidi e giocano un ruolo importante nella modulazione di molti processi neuronali.

I cannabinoidi all'interno dell'organismo

I recettori umani della cannabis CB1 e CB2 sono stati scoperti non più di 15 anni fa. Nel complesso, il corpo umano possiede un numero maggiore di **recettori CB1** rispetto ai recettori di dopamina, serotonina e noradrenalina. La sostanza endogena che si lega a questi recettori, dove poi svolge la propria azione, è l'**anandamide**. Il ruolo del sistema dei recettori dell'anandamide nel corpo umano non è ancora del tutto chiaro.

La maggioranza dei recettori CB1 cui si legano l'anandamide e il THC si trova nel cervello. I recettori CB1 sono localizzati soprattutto nel lobo frontale (motivazione, pianificazione), nei gangli basali e nel cervelletto (responsabile della coordinazione motoria). Per quanto riguarda il sistema limbico, questi recettori sono presenti

soprattutto nell'ipotalamo (regolazione dell'assorbimento delle sostanze nutritive e del peso corporeo). Anche nell'ippocampo (memoria) è possibile riscontrare molti di questi recettori. La presenza relativamente esigua nel tronco encefalico, dove risiede il centro della respirazione, spiega perché non sia possibile morire di *overdose* di cannabinoidi.

I **recettori CB2** sono distribuiti nella maggior parte degli organi del corpo, in particolare milza, testicoli e cellule immunitarie.

Assorbimento della marijuana da parte dell'organismo

Marijuana e THC possono essere assorbiti dall'organismo per diverse vie:

- **fumo:** porta ad un rapido assorbimento da parte dell'organismo con una concentrazione di plasma subito superiore. Fra i lati particolarmente negativi si segnala l'inalazione nei polmoni di un quantitativo di catrame pari al triplo rispetto a chi fuma sigarette.

Le conseguenze del fumo di marijuana sono paragonabili grossomodo alle conseguenze di un forte consumo di sigarette. Si possono pertanto verificare patologie polmonari come bronchiti croniche, espettorazione, "fiato corto", respiro affannoso indipendentemente da raffreddori, infiammazioni e tumori ai polmoni.

- **THC sintetico sotto forma di pastiglia, inalazioni o spray orale:** per evitare l'assunzione di un medicinale tramite fumo sono stati condotti test sul THC sintetico assunto sotto forma di pastiglia, inalazione o spray orale.

Negli USA il **Marinol**, ossia il THC sintetico, è stato approvato per la somministrazione in pastiglia sin dal 1985; in Inghilterra prende il nome di **Nabilon**, mentre in Germania di **Dronabinol**. Può essere utilizzato contro la nausea per pazienti malati di cancro sottoposti a chemioterapia e per stimolare l'appetito nei malati di Aids. Gli studi, tuttavia, hanno evidenziato che l'ingestione di THC dà luogo ad una biodisponibilità molto differenziata, ossia la quantità di sostanza assorbita dall'organismo non è pronosticabile, ma varia da persona a persona.

Da poco tempo è disponibile in Inghilterra un fitoestratto dalla marijuana sotto forma di spray orale che prende il nome di **Sativex**. Il Sativex garantisce una biodisponibilità più costante del formato pastiglia.

Il **THC in supposte** assicura una buona biodisponibilità, ad un livello costante del plasma e quindi ad una migliore efficacia a paragone della pastiglia di THC. Le supposte sono destinate a pazienti che soffrono di nausea e vomito indotti dalla chemioterapia; in questi casi si tratta sicuramente di una forma di assunzione elettiva. Tuttavia, sul mercato finora non è ancora uscito un preparato di questo tipo.

Non appena il THC liposolubile arriva nell'organismo viene assorbito dai tessuti organici contenenti grasso, dove viene temporaneamente accumulato. Il tempo di dimezzamento nell'organismo, ossia il tempo entro cui la metà del THC viene nuovamente rilasciata, corrisponde a circa una settimana. Un tempo di

dimezzamento così lungo complica il calcolo del dosaggio, dando luogo al rischio di accumulo della sostanza nell'organismo e di fenomeni di intossicazione.

Sviluppo di nuovi farmaci

I requisiti mondiali standard per l'approvazione di un preparato come medicinale sono giustamente molto elevati e si fondano in sostanza su **qualità, sicurezza ed efficacia**.

1. Qualità

Requisito: sviluppo di forme di dosaggio costanti con composizione nota nei minimi dettagli. Senza forme di dosaggio costanti non è possibile svolgere esperimenti clinici. Tutti i principi attivi presenti devono essere identificati e le loro proprietà chimiche devono essere note. La purezza del principio attivo deve essere testata. Si applicano limiti massimi di possibili impurità come pesticidi, batteri e funghi, fertilizzante e i relativi prodotti di degradazione. I test devono essere approvati e ripetibili in qualsiasi altro laboratorio.

La marijuana contiene oltre 400 sostanze chimiche le cui quantità variano a seconda della coltura e delle qualità. Molte di queste 400 sostanze sono ancora sconosciute. Anche le concentrazioni di THC e degli altri cannabinoidi variano. Per questi motivi non è stato finora possibile standardizzare le componenti attive. La marijuana è spesso inquinata da microbi, funghi, agenti fertilizzanti e pesticidi.

In nessuna parte della letteratura sulla marijuana o sul THC viene riportato il fatto che sono state utilizzate composizioni differenti delle sostanze di prova. Alcuni studi sono stati svolti con marijuana, altri con THC sintetico come Marinol o Nabilon, con Cannabinolo o con Lenonantradol iniettato per via intramuscolare.

2. Sicurezza

Le conseguenze sulla salute del fumatore di marijuana, i problemi psichici che si sviluppano e la dipendenza non sono da sottovalutare.

- **Salute fisica:** il rischio primario è costituito da danni ai polmoni. Vengono inalate centinaia di sostanze cancerogene. Ne risulta un'esposizione maggiore a patologie tumorali delle vie respiratorie e danni cronici ai polmoni.

Sia la marijuana che il THC sintetico esercitano effetti indesiderati sul **cervello**. Causano, fra l'altro, deficit dell'attenzione, problemi alla memoria e disturbi della percezione; inoltre, compromettono la coordinazione motoria. Tutte queste ripercussioni hanno un influsso negativo sul comportamento alla guida nella circolazione stradale e sulla sicurezza richiesta da molti posti di lavoro. A causa del lungo tempo di dimezzamento, ad esempio, anche lavorare con macchine industriali e da costruzione, nel settore ferroviario, all'interno di stabilimenti chimici e in centrali elettriche non è certamente esente da rischi.

Ulteriori conseguenze del consumo di marijuana sono rappresentate da **interferenze a carico del sistema ormonale e immunitario**.

- **Psiche:** le conseguenze del fumo di marijuana possono evidenziarsi in un disturbo fobico generalizzato, sindrome amotivazionale, attacchi di panico, manie di persecuzione, sintomi psicotici e manifestazioni di schizofrenia. Se da un lato la marijuana porta a galla un'eventuale predisposizione alla schizofrenia, dall'altro può intensificarne i sintomi in caso di schizofrenia conclamata.

- **Dipendenza:** si evidenziano sintomi da crisi di astinenza come irrequietezza, eccitabilità, leggera irrequietudine psicomotoria, insonnia, nausea e crampi.

- **Gravidanza/genitori:** i figli di madri che fumano marijuana sono di statura piccola, hanno problemi di apprendimento e comportamentali e un rischio 10 volte superiore di ammalarsi di leucemia. Inoltre, possono subentrare problemi se i genitori a causa del consumo di droga non sono in grado di svolgere le proprie funzioni educative.

3. Efficacia

L'efficacia di una sostanza viene analizzata nelle rispettive fasi di testing clinico, che costituiscono sempre il prerequisito affinché un principio attivo possa ricevere l'approvazione per diventare un medicinale.

La **Fase clinica I** analizza l'effetto sul campione sano per studiare l'assorbimento fisiologico, la biodisponibilità, il tempo di dimezzamento e l'espulsione dal corpo.

La **Fase clinica II** indaga l'effetto su pazienti per svariati sintomi e malattie e il dosaggio più efficace.

Nella **Fase III** viene svolta un'indagine quantitativa su grandi gruppi di soggetti di prova per poter formulare tesi statisticamente rilevanti. Inoltre, vengono mantenuti dei gruppi di controllo che ricevono solo un placebo o un medicinale attualmente standard. L'indagine deve essere randomizzata e svolta in doppia cecità.

Se tutti questi studi si concludono con successo, ossia l'utilità terapeutica viene dimostrata e non si manifestano severi effetti tossici o gravi fenomeni indesiderati, il principio attivo viene riconosciuto come medicinale e approvato dalle autorità sanitarie.

La marijuana non è stata sottoposta a queste fasi di testing clinico e nessuna autorità sanitaria l'ha riconosciuta come farmaco. L'uso non può pertanto avvenire in modo sconsiderato e può risultare inutile, oltre che inficiato da rischi per la salute.

Studio della letteratura

Finora sono state realizzate oltre 12.000 pubblicazioni scientifiche sulla marijuana come terapia farmacologica. Nel 1998 l'IOM (Istituto per la medicina) ha realizzato una sintesi di tutto ciò che era utile sapere sull'argomento e l'ha pubblicata. Ne è nato il rapporto più completo mai apparso sull'argomento. L'opera contiene un'analisi critica della letteratura in merito all'azione della marijuana, dei sintomi e delle patologie che seguono:

Dolori cronici

Sia test su animali che studi su esseri umani evidenziano che i cannabinoidi svolgono una significativa attività analgesica. Non sono disponibili studi che avallino la superiorità dei cannabinoidi ai medicinali tradizionali.

Nausea e vomito indotti dalla chemioterapia

A paragone delle sostanze tradizionali per combattere questi sintomi, l'effetto dei cannabinoidi può essere considerato non più di modesto.

Carenze nutrizionali, perdita di peso e inappetenza

In singoli pazienti i medicinali tradizionali risultano più efficaci della marijuana. Si raccomanda l'ulteriore sviluppo e testing clinico dei preparati ad azione rapida su questi soggetti.

Spasticità nella sclerosi multipla

I dati clinici disponibili sono troppo esigui per poter sostenere che i cannabinoidi siano in grado di lenire la spasticità (contrazione muscolare) in caso di sclerosi multipla. La Cannabis non è in grado di lenire la spasticità in misura superiore ad un placebo.

Epilessia

L'attuale stato delle conoscenze cliniche è troppo esiguo per raccomandare i cannabinoidi in caso di epilessia.

Glaucoma

Un effetto della marijuana in caso di aumento del tono oculare che causa il glaucoma ha potuto essere riscontrato solo con dosaggi molto elevati, i quali, tuttavia, intensificano gli effetti collaterali noti rendendo l'assunzione tramite fumo ancora più problematica.

La massa di dati presentata alla commissione di esperti ha evidenziato un massiccio potenziale terapeutico dei cannabinoidi per quanto riguarda l'attività di lenimento del dolore, il controllo di nausea e vomito e l'inappetenza.

Per tutti i sintomi e le patologie sopra menzionati esistono già medicinali buoni, se non addirittura eccellenti. La commissione ha consigliato di svolgere studi clinici, idealmente prima un testing su animali, per ottenere prove migliori dell'efficacia dei cannabinoidi sui disturbi menzionati. Inoltre, è stata avanzata la proposta di effettuare studi randomizzati, in doppia cecità e controllati con placebo su cannabinoidi isolati singolarmente.

Principi attivi sintetici

Negli ultimi anni è stata scoperta tutta una serie di sostanze che svolgono un'azione attivante o inibente sui recettori della Cannabis. Alcuni di questi principi attivi un giorno potranno essere utilizzati da soli o in combinazione con farmaci tradizionali per il trattamento dei disturbi citati.

La selezione di sostanze menzionate nel riquadro che agiscono sul sistema endocannabinoide evidenzia che ci troviamo appena all'inizio di uno sviluppo di proporzioni epocali di nuovi principi attivi.

Rimonabant (Acomplia) è uno dei bloccanti prossimamente disponibile come farmaco. Mira ad agire contro il sovrappeso, ad influire positivamente sul metabolismo delle sostanze grasse e al supporto di chi desidera smettere di fumare. Analogamente, potrebbe aiutare a prevenire il *craving* e la ricaduta nella disintossicazione dei fumatori di marijuana. Per quanto riguarda la terapia dall'alcolismo, il Rimonabant si trova nella Fase II degli studi clinici.

Noladin, un altro endocannabinoide, si lega ai recettori CB1 e debolmente ai recettori CB2. Azione: effetto calmante, ipotermia, stitichezza e leggera attività analgesica nei topi.

Virodhamine è un attivatore parziale dei recettori CB1 e un forte attivatore dei recettori CB2 dell'organismo.

AM 1241 si lega soprattutto ai recettori CB2 e viene analizzato in esperimenti su animali contro svariate forme di dolore. La sostanza aiuta anche contro i dolori causati da infiammazioni croniche. Ha un effetto psicoattivo e agisce con intensità di livello analogo alla morfina.

HU-210 o Dexanabinolo, è un attivatore che nei topi agisce con un'intensità 800 volte superiore al THC, ma non è psicoattivo, ossia non presenta effetti collaterali sulla psiche.

HU-211, l'Enantiomero (immagine speculare) del HU-210, si trova momentaneamente nella Fase III del testing clinico come terapia farmacologica per lesioni cerebrali gravi.

Inoltre, è nota una varietà estesa di sostanze che riduce il riassorbimento di Anandamide nelle cellule, intensificandone in questo modo l'effetto. Sostanze di questo genere sono la **AM-404** e alcuni derivati del Cannabidiolo.

La marijuana non è un farmaco riconosciuto

Relazioni su singoli casi, relazioni su esperienze personali e studi clinici su piccoli gruppi di pazienti in merito alla marijuana come farmaco non hanno potuto fornire prove conclusive dell'effetto della marijuana. La qualità strutturale degli studi era lacunosa e carente sul fronte della forza probatoria statistica. A parità di sintomi e patologie, i farmaci fino ad ora utilizzati continuano ad evidenziare come sempre un effetto migliore della marijuana.

La marijuana non soddisfa gli alti standard internazionali e requisiti di riconoscimento come medicinale né sul piano della **qualità** e della **sicurezza** né della propria **efficacia**. Per questo non è possibile raccomandarla come farmaco.

I rischi e gli effetti collaterali delle fitocomponenti fumate non devono essere sottovalutati. Questi ultimi includono centinaia di sostanze parzialmente cancerogene, velenose e ignote. Le conseguenze sono danni polmonari e un maggiore rischio di sviluppare il cancro. Il rischio per la salute in caso di assunzione di un medicinale di questo genere è elevato. Gli effetti collaterali psichici anche del THC sotto forma di pastiglie sono troppo gravi per assumersi la responsabilità di una prescrizione.

Il futuro farmacologico delle sostanze di questo gruppo attivo si focalizza sulle nuove sostanze di sintesi, come il Rimonabant oppure il Dexanabinol. Sostanziale è il fatto che non sono psicoattive e non creano dipendenze. I primi medicinali di questo gruppo di sostanze attive arriveranno sul mercato nell'immediato futuro. Seguiranno altre sostanze specifiche, in grado di soddisfare a loro volta anche gli alti requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia.

Dr. med. Hans Köppel