

Cannabis e cannabinoidi nelle cure palliative

Francesco Crestani MD, Ali Muftah Shaladi PhD, MD, Bruno Piva MD,
Stefano Tartari MD

Servizio di Terapia del Dolore e Cure Palliative Azienda U.L.S.S. 18, Rovigo-Trecenta

Corrispondenza a:
Francesco Crestani
e-mail: crestanifrancesco@libero.it

Gli Autori dichiarano la non sussistenza di eventuali conflitti di interesse.

Riassunto

La Cannabis è stata utilizzata fin dai tempi remoti da varie popolazioni come erba terapeutica popolare. Solo recentemente, la comunità medica ha portato alla luce la base scientifica farmacologica dei suoi effetti. È stato identificato, nella seconda metà del secolo scorso, il suo maggiore principio attivo costituito dal delta-9-tetraidrocannabinolo e, successivamente, sono stati identificati e clonati due recettori: CB1, che è presente prevalentemente nel sistema nervoso centrale, e CB2, che è presente nelle cellule del sistema immunitario. Sono stati individuati ligandi endogeni detti endocannabinoidi. L'anandamide è stato il primo ligando ad essere scoperto. È da tempo riconosciuto l'effetto dei cannabinoidi, i principi attivi della Cannabis, nella sindrome da deperimento nell'AIDS, nonché nel trattamento della nausea e del vomito in corso di chemioterapia per neoplasie. I cannabinoidi, inoltre, posseggono proprietà analgesiche, paragonabili a quelle dei cosiddetti oppiacei minori. Inoltre, possono avere un'azione sinergica con gli oppioidi, aumentando l'efficacia della morfina nel trattamento del dolore. L'interesse delle case farmaceutiche ha portato allo sviluppo di vari prodotti, sia a base di estratti naturali che di molecole sintetiche.

Parole chiave: cannabinoidi, delta-9-tetraidrocannabinolo, cannabidiolo, recettore CB1, recettore CB2, endocannabinoidi.

Summary

Cannabis has been used since remote ages as a herbal remedy. Only recently the medical community highlighted the pharmacological scientific bases of its effects. The most important active ingredient, delta-9-tetrahydrocannabinol, was identified in the second half of the last century, and subsequently two receptors were identified and cloned: CB1 that is primarily present in the central nervous system, and CB2 that is present on the cells of the immune system. Endogenous ligands, called endocannabinoids, were characterized. The anandamide was the first one to be discovered. The effectiveness of the cannabinoids in the treatment of nausea and vomit due to anti-neoplastic chemotherapy and in the wasting-syndrome during AIDS is recognized. Moreover, the cannabinoids are analgesic, and their activity is comparable to the weak opioids. Furthermore, a parallelism can exist between opioid and cannabinoid receptors, and evidence is accumulating that the two systems sometimes may operate synergistically. Recently a number of drugs, either synthetic or of natural origin, were developed for clinical indication: their use for the treatment of different symptoms is the object of this review.

Key words: cannabinoids, delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol, CB1 receptor, CB2 receptor, endocannabinoids.

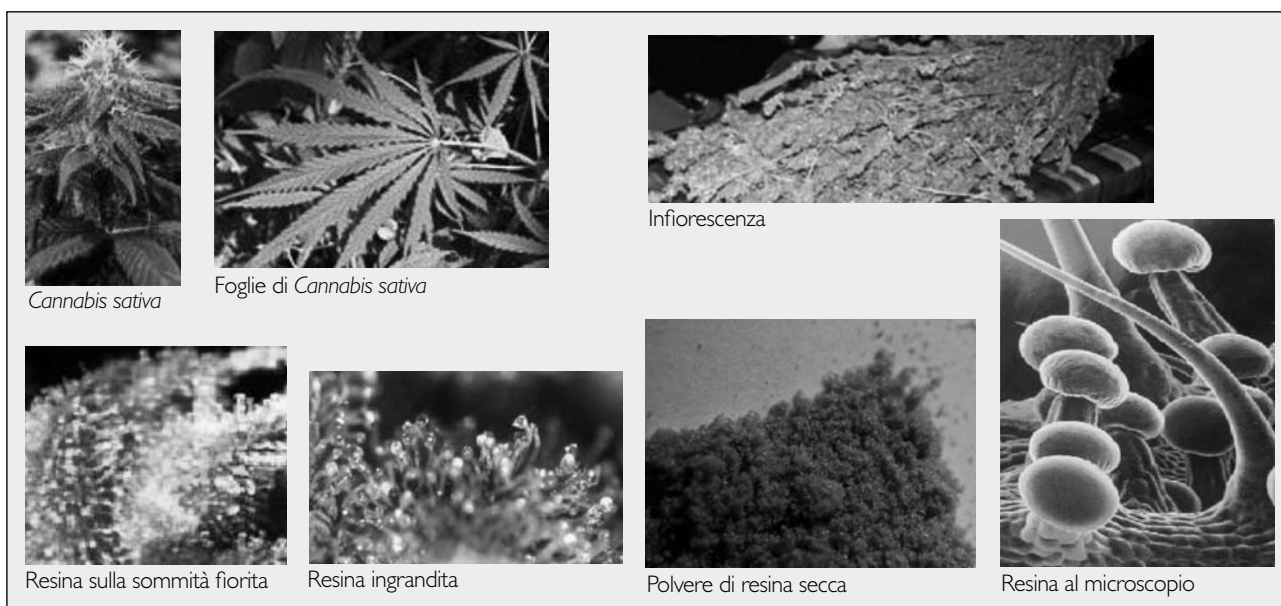
INTRODUZIONE

La canapa, in latino *Cannabis sativa*, è una pianta che appartiene all'ordine Urticales, famiglia delle Cannabaceae. Il nome discenderebbe dall'assiro qunnubu o qunnabu⁽¹⁾. I botanici hanno stabilito che esiste una sola specie di cannabis, non essendo state rilevate variazioni decisive tra i vari tipi, e così eliminando dalla classificazione la *Cannabis indica*, varietà che contiene in maggiore quantità i principi attivi. Teoricamente, tutte le varietà di cannabis producono principi attivi, ma la potenza e la qualità degli effetti prodotti varia a seconda della zona di crescita, del clima e del tipo di coltivazione. Il clima torrido dell'India permette di raccogliere il tipo di cannabis più potente per cui, tra tutte le varietà di canapa, la sola *Cannabis sativa* sottospecie Indica possiede le proprietà terapeutiche note e già sfruttate fin dall'antichità in medicina. In Europa la diffusione della cannabis risale all'Ottocento, in occasione delle campagne militari di Napoleone in Egitto⁽²⁾. I primi studi sulla cannabis risalgono al 1839: O'Shaughnessy, un medico irlandese, la somministrava a soggetti affetti da varie patologie, dall'epilessia ai reumatismi, riscontrando un'efficacia anticonvulsivante, analgesica e antiemetica⁽³⁾. Durante il secolo diciannovesimo e nei primi decenni del ventesimo, la cannabis fu un medicinale di uso comune nella pratica clinica, anche italiana, finché la disponibilità di altri tipi di trattamento (non erano stati ancora scoperti

i principi attivi, per cui non ci poteva essere standardizzazione della droga base né degli estratti) e, "in maniera importante, la pressione sociopolitica"⁽⁴⁾, non portarono al suo declino. Ancora nel 1962 Benigni et al., nel loro storico trattato di fitoterapia, scrivevano: "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 canapa indiana può essere considerata un succedaneo"⁽⁵⁾. Di lì a poco, nel 1964, il gruppo israeliano guidato da R. Mechoulam isolava il principio attivo più importante della pianta, ponendo le premesse per una sua rivalutazione scientifica. Alla fine degli anni Novanta, uno dei padri della Terapia del Dolore, Patrick Wall, scriveva: "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 vent'anni la storia del passaggio degli oppiacei da droghe considerate un pericolo sociale a strumenti terapeutici con un fondamento scientifico"⁽⁶⁾.

MARIJUANA, HASHISH

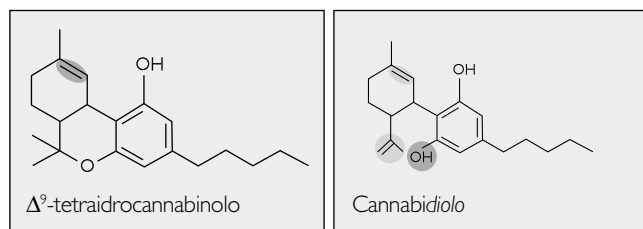
Tutte le parte costituenti la pianta *Cannabis sativa* sottospecie Indica, con l'eccezione dei semi, contengono principi attivi in varia concentrazione. La massima concentrazione si trova nella infiorescenza femminile. Alla cannabis sono stati dati vari nomi, tuttavia la denominazione più usata è marijuana o marihuana. Tale termine ha origine spagnola



e si riferisce ai preparati da fumare ottenuti da fiore, foglie e steli. Rappresenta anche il nome della pianta di canapa usato in America latina e si riferisce alle infiorescenze e alle foglie seccate e sminuzzate che contengono circa il 10% del principio attivo di tutta la pianta. Hashish deriva invece dalla parola araba che significa erba ed indica l'essudato, la resina secreta dalla sommità fiorita della cannabis femmina in cui si trova il 20-50% del principio attivo^(7, 8).

PRINCIPI ATTIVI

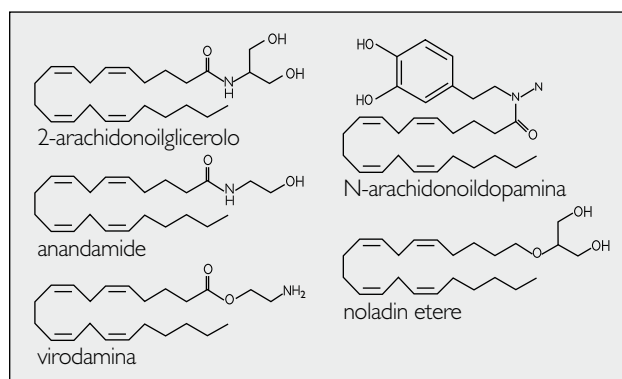
La pianta *Cannabis sativa* Indica contiene centinaia di sostanze a varia struttura chimica. Di queste, fino ad oggi, sono stati identificati circa 66 composti appartenenti alla famiglia dei cannabinoidi, accomunati da una particolare struttura di 21 atomi di carbonio⁽⁹⁾, raggruppati in una classe chimica, quella dei terpenoidi, idrocarburi aromatici contenenti ossigeno, non polari e con bassa solubilità in acqua. L'identificazione della struttura dei principi attivi della cannabis si è avuta, per prima, in due cannabinoidi: il cannabinoide (composto chimico C₂₁ H₂₆ O₂, costituente l'essudato di resina dei fiori) e il cannabidiolo (composto chimico C₂₁ H₃₁ O₂) intorno agli anni 1940-42, da parte di scienziati americani e inglesi che ne hanno determinato la struttura chimica. Il delta 9-tetraidrocannabinolo, "Δ⁹ THC" è stato isolato come principio attivo della cannabis⁽¹⁰⁾, successivamente, nell'anno 1964. La ricerca sul suo potenziale utilizzo in campo medico l'ha riconosciuto come responsabile principale delle proprietà farmacologiche della pianta⁽¹¹⁾, sebbene altri composti contribuiscano ad alcuni di questi effetti, in particolare il cannabidiolo, privo di effetti psicoattivi, ma dotato di attività antipsicotica, analgesica e antinfiammatoria.



RECETTORI E CANNABINOIDI ENDOGENI

La dimostrazione dell'esistenza di un meccanismo recettore-mediato avvenne nel 1988. Il recettore cerebrale per i cannabinoidi, denominato CB1 e che nel 1990 è stato clonato, si trova distribuito prevalentemente, ma non esclusivamente,

nel sistema nervoso centrale e periferico, in parallelo con le strutture cerebrali, la cui messa in opera giustifica molti degli effetti propri dei cannabinoidi. Sono presenti anche in alcuni organi e tessuti, tra cui ghiandole endocrine, apparato riproduttivo, urinario, gastrointestinale^(11, 12). Successivamente, nel 1993 è stato identificato il recettore CB2 sulle cellule immunocompetenti. La sua distribuzione è centrale e periferica, in particolare nelle cellule dell'intestino, del fegato, della milza, nelle tonsille, nei linfociti e nei monociti e, in particolare, nelle mast-cellule⁽¹³⁾. Alla scoperta di tali recettori ha fatto seguito nel 1992 l'identificazione delle sostanze endogene "leganti" a questi recettori, denominati endocannabinoidi. Tale termine, che è stato coniato dai ricercatori italiani nel 1995⁽¹⁴⁾, identifica una nuova classe di neuromediatori, accomunati dalla capacità di interagire con i recettori cannabinoidi. Questi endocannabinoidi sono derivati dall'acido arachidonico, acido grasso polinsaturo di membrana. Gli endocannabinoidi sino ad ora identificati sono sette, dei quali il primo è stato l'anandamide (N-arachidonoil etanolamide "AEA"), che deve il suo nome alla parola sanscrita "Ananda", che significa "stato di grazia"⁽¹⁵⁾. Abbiamo inoltre il 2-arachidonoil glicerolo "2-AG", il 2-arachidonoil gliceril etere "Noladin etere", la O-arachidonoil-etanolamina "Virodamina", la diomo-γ-linoiletanolamide "HEA" e la N-arachidonoil-dopamina "NADA"^(16, 17). L'AEA e la NADA non si legano solo ai recettori CB1 e CB2 ma agiscono anche sul recettore vanilloide "PV1"⁽¹⁸⁾. Gli endocannabinoidi, al contrario di altri mediatori chimici, non sono prodotti e immagazzinati nelle microvescicole, ma vengono prodotti "su domanda" dai loro predecessori e quindi rilasciati dal versante post-sinaptico, giungendo al pre-sinaptico dove attivano i recettori. Essi quindi mediano un segnale retrogrado, che dal

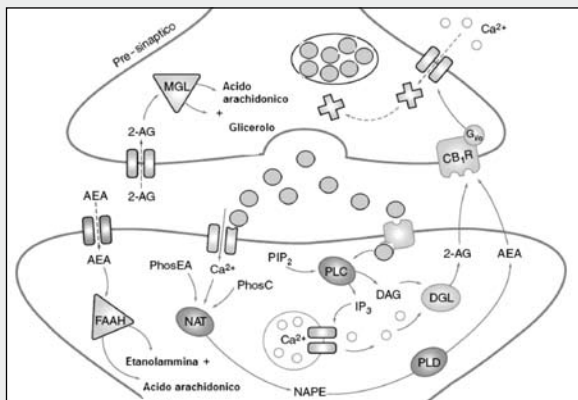


post-sinaptico va al pre-sinaptico. Dopo il loro rilascio, vengono rapidamente disattivati per captazione, “reuptake”, nelle cellule e metabolizzati⁽¹⁹⁾.

MECCANISMO D'AZIONE E FARMACODINAMICA

I cannabinoidi esplicano la loro azione farmacologica con meccanismo metabotropo, tramite l'interazione con i due recettori CB1 e CB2, ambedue appartenenti alla superfamiglia dei recettori transmembrana che si accoppiano a proteine G, formando il complesso “GPCR”. Attraverso l'interazione con questi recettori i cannabinoidi modulano negativamente l'attività dell'adenilciclasi e, quindi, l'inibizione della conversione di ATP ad AMP ciclico (c-AMP)⁽²⁰⁾. Il meccanismo ionotropo viene utilizzato dal recettore CB1. Quando viene attivato, è in grado di aprire i canali per il potassio e chiudere i canali per il calcio⁽²¹⁾. A seguito di assunzione abituale, la quota del principio attivo accumulata nei tessuti lipidici aumenta; di conseguenza, la sostanza viene rilevata nei liquidi organici anche per diverse settimane. La lunga persistenza e il lento *release* del principio attivo hanno implicazioni ancora non chiare e che possono essere alla base del verificarsi di fenomeni dispercettivi anche a distanza dall'ultima assunzione⁽²²⁾.

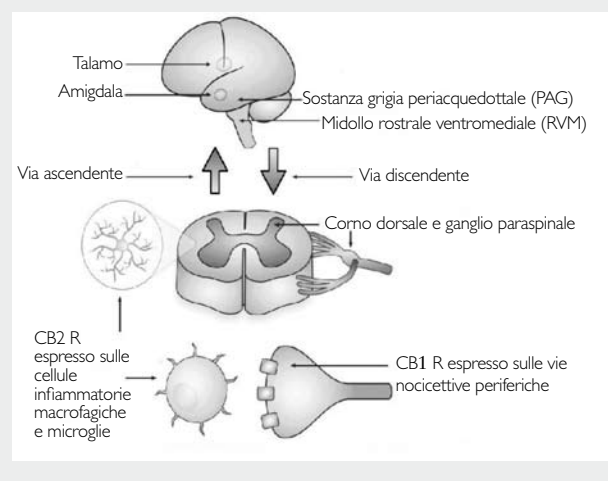
Diagramma della sinapsi cannabinergica. La depolarizzazione pre-sinaptica stimola la sintesi endocannabinoide (eBC) post-sinaptica. L'eCB in via retrograda iperpolarizza il terminale pre-sinaptico, così da ridurre il rilascio di ulteriore neurotrasmettitore. Ca²⁺: ioni calcio, PIP₂: fosfatidilinositolo 4, 5 bifosfato, PLC: fosfolipasi, IP₃: inositolo trifosfato, DAG: diacilglicerolo, DGL: diacil glicerolipasi, 2-AG: 2-arachidonoilglicerolo, phosEA: fosfatidil-etanolamina, phosC: fosfatidil-colina, NAT: N-acil trasferasi, NAPE: N-arachidonoil-fosfatidil-etanolamina, PLD: fosfolipasi, AEA: anandamide, CB1R: recettore I cannabinoide, G_{i/o}: proteina G inibitore, MGL: monoacilglicerolipasi, FAAH: idrolasi ammidica degli acidi grassi.



CANNABIS E CURE PALLIATIVE

Ogni anno, in Italia, si verificano circa 300 mila nuovi casi di neoplasia. La gran parte dei pazienti è sottoposta a trattamenti di chemioterapia, ma molti farmaci di questa categoria, comunemente utilizzati, spesso causano nausea e vomito. E questo è un problema molto importante, considerato che questi pazienti spesso sono già molto debilitati e, non riuscendo a mantenere un regolare apporto di cibo, deperiscono ulteriormente⁽²³⁾. I farmaci antiemetici utilizzati per combattere la nausea e il vomito non sono sempre efficaci e possono avere effetti collaterali anche sul sistema nervoso centrale, in particolare causando sedazione⁽²⁴⁾.

Diagramma delle vie nocicettive in cui l'endocannabinoide e i recettori cannabinoidi sono coinvolti.



Risalgono agli anni settanta le prime testimonianze di pazienti che riferivano dell'azione positiva all'inalazione di derivati della cannabis, che li aiutava nel controllare la nausea e il vomito causati dalla chemioterapia. Queste esperienze hanno dato l'impulso ad alcune verifiche sperimentali, nelle quali l'efficacia antiemetica del delta-9-tetraidrocannabinolo (Δ^9 THC) veniva messa a confronto con quella dei farmaci antiemetici o di placebo⁽²⁵⁾. I risultati di questi studi confermavano che i derivati della cannabis erano superiori al placebo e al pari dei farmaci convenzionali allora più usati nel controllo della nausea e vomito, anche se con maggiori effetti collaterali. Inoltre, è stato recentemente dimostrato che il sistema cannabinoide endogeno ha un ruolo di primo piano nella modulazione delle aree del cervello deputate al controllo del vomito. I derivati della cannabis, sia quelli naturali che quelli sintetici, agiscono

stimolando i recettori CB1 presenti in quelle aree⁽²⁶⁾. Una revisione sistematica del 2001⁽²⁷⁾ passò in rassegna tutti gli studi pubblicati sull'argomento e ne selezionò almeno trenta che rispondevano a criteri di estremo rigore scientifico, coinvolgenti circa 1.400 pazienti. In tutti questi studi, l'efficacia antiemetica dei cannabinoidi è risultata superiore a quella dei farmaci "convenzionali" (come proclorperazina, metoclopramide, clorpromazina, tietilperazina, aloperidolo, domperidone e alizapride). Gli effetti collaterali erano più frequenti nei pazienti trattati con cannabinoidi, tuttavia i malati preferivano questi farmaci. Alcuni di questi effetti, in realtà, erano considerati positivi dai pazienti (euforia, sedazione). Tra il 38 e il 90% dei pazienti hanno preferito i cannabinoidi, contro il 4-22% del placebo e il 3-46% degli altri farmaci. Gli Autori concludevano che i cannabinoidi possono essere utili in pazienti selezionati come adiuvanti in questo tipo di problema, anche se gli effetti collaterali potenzialmente seri ne possono limitare l'uso generalizzato. Più recentemente il dronabinolo, analogo sintetico del THC, è risultato efficace come l'ondansetron nel trattamento di nausea e vomito post-chemioterapia; la mancanza di nausea è stata significativamente maggiore nei gruppi in trattamento attivo (dronabinolo 71%, ondansetron 64%) rispetto al placebo (15%). L'intensità di nausea, vomito ed eruttazioni è stata inferiore nei pazienti trattati con dronabinolo⁽²⁸⁾. Una recentissima revisione sistematica ha preso in considerazione tutti gli studi pubblicati fino al dicembre 2006⁽²⁹⁾. È stata dimostrata ancora una volta la superiorità dei cannabinoidi rispetto ai farmaci convenzionali e al placebo. Sono state eseguite cinque metanalisi: dronabinolo contro placebo, dronabinolo contro neurolettici, nabilone contro neurolettici, levonantradolo contro neurolettici e preferenza dei pazienti per la cannabis o per altri farmaci. Le metanalisi hanno dimostrato la superiorità dell'efficacia antiemetica dei cannabinoidi. Un'altra revisione ha dimostrato che il nabilone è superiore al placebo, al domperidone e alla proclorperazina, ma non alla metoclopramide o alla clorpromazina; i cannabinoidi non danno benefici superiori agli antagonisti dei recettori 5-HT₃. Gli effetti collaterali risulterebbero maggiori per il nabilone rispetto alla clorpromazina, ma in molti studi i pazienti preferivano il nabilone all'altro antiemetico. Lo studio, inoltre, prendeva in considerazione il trattamento del dolore e dimostrava che il na-

bilone era inefficace nel dolore acuto, ma dava benefici nel dolore neuropatico e nella sensibilizzazione centrale⁽³⁰⁾.

Un altro quadro sindromico nel quale i cannabinoidi possono avere un ruolo importante è la cachessia, che di frequente si osserva nel paziente neoplastico e che è presente in circa il 40% dei pazienti al momento della diagnosi di malattia e nell'80% di quelli in fase avanzata⁽³¹⁾. I cannabinoidi agiscono sulle fibre nervose della dopamina, degli oppioidi, della serotonina e della noradrenalina che connettono rombencefalo e mesencefalo all'ipotalamo per modulare l'azione dei fattori dell'appetito e della sazietà. La più rilevante via dell'appetito è rappresentata dal sistema mesolimbico dopaminergico. Qui i cannabinoidi incrementano i livelli di dopamina extracellulare e dei suoi metaboliti all'interno del nucleo accumbens (una regione cerebrale fortemente coinvolta nei processi di gratificazione) e in questa zona è stata dimostrata l'esistenza di una relazione tra il sistema cannabinoide e il sistema oppioide nella pulsione verso l'apporto nutrizionale. Anche l'interazione tra il sistema cannabinoide e il sistema serotoninergico è stata oggetto di studio, dato il coinvolgimento della serotonina nel controllo del comportamento alimentare⁽³²⁾, visto che il controllo della nausea, del vomito, dell'appetito e del dolore sono mediati da diversi neurotrasmettitori, inclusi serotonina, dopamina, sostanza P, istamina, endorfina, acetilcolina, acido aminobutirrico e cannabinoidi. Si pensa che i cannabinoidi interagiscano non solo sui recettori CB, ma anche su tutti questi recettori. Per questo è stato dato il termine "Omnineuromodulation" per descrivere il meccanismo di azione dei cannabinoidi nella nausea e vomito indotti dalla chemioterapia (CINV)⁽³³⁾. Dal punto di vista clinico, uno studio⁽³⁴⁾ non trovava differenze fra cannabis, THC e placebo nella stimolazione dell'appetito in malati di cancro. Successivamente, sono stati pubblicati vari studi aperti⁽³⁵⁻³⁸⁾, nei quali invece si è ottenuto un effetto positivo; ancora più importante, lo studio controllato di Haney et al.⁽³⁹⁾, nel quale si dimostrava che cannabis e THC davano un aumento dell'introito calorico e del peso corporeo.

CANNABINOIDI E DOLORE

Il dolore neoplastico è uno dei principali sintomi del tumore, sia per la sua elevata frequenza sia per il suo impatto sulla qualità di vita. Secondo l'OMS, si ritiene che

4 milioni di pazienti presentano dolore neoplastico e che il 60-90% dei pazienti in fase avanzata accusi un dolore da moderato a grave. La prevalenza del dolore aumenta con la progressione della malattia e si stima che 55-80 mila pazienti neoplastici all'anno, solo in Italia, abbiano una sintomatologia dolorosa importante. Le sue cause sono diverse, dal 46 al 92% secondarie al tumore stesso, dal 12 al 29% sono riconducibili a spasmo muscolare o stipsi e nel 20-25% dei casi alla stessa terapia antitumorale: chemioterapia, radioterapia, chirurgia. Il dolore può essere nocicettivo, dovuto all'interessamento di strutture somatiche superficiali (mucose o pelle) e profonde (visceri, ossa, muscoli). La neoplasia può interessare il sistema nervoso causando, quindi, un dolore neuropatico. La maggior parte dei pazienti in fase avanzata soffre di più di un tipo di dolore⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. Infine, i pazienti si trovano in una situazione psicologica di disperazione, rabbia, ansia, depressione, e in questa situazione intervengono gli stessi neurotrasmettitori che modulano il dolore, la serotonina e l'adrenalina, che influiscono sulla riduzione della soglia del dolore e contribuiscono al quadro del dolore neoplastico, che viene chiamato anche dolore totale⁽⁴³⁾, concetto introdotto da Cecily Saunders, comprendente diverse componenti: fisica, psicologica, sociale, spirituale. La stessa definizione del dolore, adottata dall'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore, parla di esso come di "un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole, associata a un attuale o potenziale danno tissutale, o descritto in termine di tale danno"⁽⁴⁴⁾. Le aree del sistema nervoso centrale 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. I recettori CB1 sono stati identificati su tre strutture: neuroni afferenti primari sia sulle fibre di tipo C che su quelle di tipo A β / δ , gangli della radice dorsale, neuroni intrinseci spinali e terminali (nel funicolo dorso-laterale, nel corno dorsale e a livello della lamina X') e dei neuroni che proiettano al cervello (midollo rostrale ventromediale (RVM), sostanza grigia periacqueduttale (PAG), amigdala e talamo)⁽⁴⁵⁾. L'antinocicezione indotta dai cannabinoidi agisce sui vari livelli della via sensitiva del dolore, attivando le vie antinocicettive mediate dai cannabinoidi. A livello spinale, l'effetto analgesico dei cannabinoidi sembra ottenuto dall'attivazione dei recettore κ degli oppioidi.

Infatti, l'effetto analgesico viene annullato sia dalla somministrazione intratecale di un antagonista del recettore κ sia dall'anti-siero per il recettore κ ⁽⁴⁶⁾. La sostanza grigia periacqueduttale è una delle aree più fortemente coinvolte nella mediazione dell'analgesia dei cannabinoidi. Ciò può essere dovuto in parte all'inibizione diretta del rilascio del GABA nel PAG e nel midollo, in parte può essere correlata all'inibizione del rilascio di glutammato. Infatti, l'iperalgia indotta dall'antagonista CB1 viene attenuata dalla somministrazione di antagonisti del recettore NMDA^(47, 48). Il sistema dei recettori CB1 è attivo tonicamente e la sua attività aumenta in risposta a stimoli nocivi⁽⁴⁹⁾. È stata dimostrata l'esistenza di un circuito mesencefalico attivato dai cannabinoidi per ridurre la sensazione dolorifica nel midollo rostro ventromediale (RVM)⁽⁵⁰⁾. Infatti, l'inattivazione di questa regione previene l'analgesia da cannabinoidi. L'antinocicezione indotta dai cannabinoidi a livello della via discendente può essere correlata, almeno in parte, al rilascio di noradrenalina. È stato dimostrato che l'effetto antinocicettivo può essere attenuato dalla somministrazione di yohimbina, ma non è influenzato dalla metisergide⁽⁵¹⁾. Un altro meccanismo analgesico indotto dai cannabinoidi è mediato dall'azione della dopamina sui recettori D2, essendo potenziata da agonisti e attenuata da antagonisti selettivi⁽⁵²⁾. In più, il sistema cannabinoidi e oppioidi mostrano un sinergismo mediato dai recettori a livello spinale e sovraspinale. A livello spinale i cannabinoidi attivano il recettore κ , mentre gli oppioidi attivano i recettori μ e δ . A livello sovraspinale il sinergismo avviene per attivazione del recettore μ , indicando che l'analgesia da morfina, che viene mediata prevalentemente dal recettore μ , può essere aumentata dai cannabinoidi attraverso l'attivazione dei recettori κ . È stato dimostrato che l'utilizzo dei cannabinoidi riduce la necessità della morfina. Il THC è in grado di ridurre la dose minima efficace (ED50) della morfina del 55%, del metadone del 75% e della codeina del 96%⁽⁵³⁾. D'altra parte, il sistema cannabinoidi è più grande e occupa più aree del sistema oppioidi, con l'implicazione che il sistema cannabinoidi potrebbe avere una più vasta gamma di applicazioni terapeutiche. Un vantaggio dei cannabinoidi 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.

I cannabinoidi sono altresì coinvolti nel sistema delle risposte immunitarie e infiammatorie, le quali possono agire sulla infiammazione neurogena inibendo la secrezione della *calcitonin gene-related peptide* (CGPR) e la sostanza P e attivando il recettore vanilloide (VP1) dei terminali delle fibre afferenti sia centrali che periferiche⁽⁵⁴⁾. Nella modulazione del dolore non sono coinvolti solo i recettori CB1, ma anche quelli CB2. È stato evidenziato che la somministrazione contemporanea di anandamide, che si lega sia al CB1 che al CB2, e di palmitoil etanolamide "PEA", che appartiene alla famiglia ALIA (Autacoid Local Injury Antagonism) e che si lega solo ai CB2, è 100 volte più efficace della sola anandamide nel ridurre la sensazione dolorosa, che la somministrazione della sola palmitoil etanolamide "PEA" ha effetto anti-iperalgico e quello antiinfiammatorio dipende dall'attivazione di CB2^(55,56). Gli endocannabinoidi sono anche in relazione con il sistema della cicloossigenasi; anandamide e 2-acil glicerolo vengono infatti metabolizzati dalla COX-2 per dare origine a prostanoidei pro-infiammatori, anche se la via di metabolizzazione predominante è quella della *fatty acid amide hydrolase* (FAAH). In corso di infiammazione vi è un aumento dell'attività della COX-2, che può quindi determinare una riduzione del tono endocannabinoide, e gli inibitori della COX-2 potrebbero ridurre il dolore anche grazie alla riduzione della trasformazione degli endocannabinoidi antinocicettivi nei prostanoidei nocicettivi⁽⁵⁷⁾. Recentemente è stato visto che i cannabinoidi hanno un maggior effetto sul dolore neuropatico. Si ipotizza che nel dolore neuropatico siano più coinvolte le fibre A δ , che sono mieliniche, di piccolo calibro, connesse ai meccanocettori coinvolti nella trasmissione della sensazione tattile alla pressione e presenti solamente nella cute. Sulle fibre A δ vi è una predominanza di recettori per i cannabinoidi rispetto a quelli per gli oppioidi, prevalenti nelle fibre C. Questo potrebbe spiegare in parte la maggior potenza dei cannabinoidi nel trattamento del dolore neuropatico⁽⁵⁸⁾.

Le proprietà antinocicettive dei cannabinoidi sono state dimostrate in vari modelli animali di dolore acuto, ad esempio usando stimoli termici⁽⁵⁹⁾, chimici⁽⁶⁰⁾, meccanici⁽⁶¹⁾ e viscerali⁽⁶²⁾. Inoltre, si sono dimostrati efficaci anche nel dolore cronico, sia infiammatorio⁽⁶³⁾ che neuropatico⁽⁶⁴⁾. I primi studi moderni sull'uomo risalgono agli anni settanta del Novecento: in uno studio randomizzato, controllato su

10 pazienti con dolore da cancro, 15 e 20 mg di THC orale erano superiori al placebo, ma causavano sedazione marcata⁽⁶⁵⁾; successivamente si dimostrò che in pazienti con cancro 20 mg di THC erano equivalenti a 120 mg di codeina, ma con effetti collaterali quali vertigini, visione offuscata, sonnolenza e atassia, e che 10 mg erano attivi nel dolore di media entità⁽⁶⁶⁾. Seguirono altri studi, che furono sottoposti a metanalisi nel 2001⁽⁶⁷⁾. Gli Autori concludevano che i cannabinoidi non erano più efficaci della codeina, e che il loro uso era associato a numerosi effetti indesiderabili. In realtà l'articolo, che oltretutto si basava su una casistica disomogenea e numericamente insufficiente a trarre conclusioni⁽⁶⁸⁾, se da un lato ridimensionava l'efficacia analgesica dei cannabinoidi nel dolore acuto (ad es. nel dolore postoperatorio), paragonandola a quella degli oppioidi minori, dall'altro riconosceva 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. Dopo di allora, sono stati pubblicati vari altri trial clinici con risultati incoraggianti. Limitandosi agli studi controllati, e senza quindi riportare i vari studi aperti, *survey* e casi clinici che sono apparsi nella letteratura medica internazionale, abbiamo innanzitutto i 630 pazienti affetti da sclerosi multipla dello studio CAMS sottoposti a terapia con un estratto di cannabis (Cannador) e THC sintetico (Marinol) contro placebo; non è stato riportato miglioramento nella spasticità misurata con la scala di Ashworth, ma i pazienti riferivano miglioramento nel dolore, nella spasticità e nella qualità del sonno. Nonostante che ci sia stato un atteso smascheramento (del placebo o farmaco) sia nei medici che nei pazienti, il cieco è stato mantenuto nei valutatori, suggerendo che è improbabile che possa essere comparso un bias nei dati dei valutatori stessi⁽⁶⁹⁾. Il derivato sintetico acido ajulemico è risultato efficace nella riduzione del dolore neuropatico cronico⁽⁷⁰⁾. In 48 pazienti sofferenti di dolore neuropatico da avulsione traumatica del plesso brachiale si è avuto miglioramento con la somministrazione di cannabis e THC⁽⁷¹⁾. Un significativo miglioramento del dolore si è avuto in pazienti con sintomi neurogenici non responsivi alle usuali terapie trattati con estratti della pianta⁽⁷²⁾. Miglioramento si è avuto in 34 studi "N di 1" con pazienti affetti da dolore cronico, in particolare neuropatico⁽⁷³⁾. Il

delta 9-THC si è dimostrato efficace nel dolore neuropatico centrale della sclerosi multipla nello studio di Svendsen et al.⁽⁷⁴⁾, l'estratto Sativex nello studio di Rog et al.⁽⁷⁵⁾ e il sintetico nabilone nello studio di Wissel et al.⁽⁷⁶⁾. Il Sativex ha portato a una riduzione del dolore neuropatico centrale da trauma midollare, ma la differenza dal placebo non era statisticamente significativa nella scala numerica, anche se altri end-point secondari dimostravano una riduzione statistica del dolore⁽⁷⁷⁾. La cannabis è risultata attiva nel dolore neuropatico periferico di 50 pazienti con AIDS⁽⁷⁸⁾. In un altro studio su dolore neuropatico periferico caratterizzato da allodinia si è avuta riduzione significativa del dolore con un estratto di cannabis, il Sativex⁽⁷⁹⁾. La cannabis in forma di sigarette ha pure avuto effetto su una casistica di pazienti con dolore neuropatico di diversa origine⁽⁸⁰⁾, ma in un recente studio il nabilone è risultato meno efficace della codeina in questo tipo di disturbo⁽⁸¹⁾. I risultati riportati nel dolore neuropatico dimostrano, come pubblicato nella revisione di Finnerup⁽⁸²⁾, che i cannabinoidi posseggono il *Number Needed to Treat* (NNT) più basso fra tutti i farmaci utilizzati nel dolore neuropatico centrale, e una metanalisi conclude che, pur essendo relativamente basso il numero totale dei pazienti trattati, 298 pazienti su sette studi, i cannabinoidi sono efficaci nel dolore neuropatico da sclerosi multipla, con una riduzione di $1,6 \pm$ punti su una scala a 11 punti⁽⁸³⁾. Anche il dolore da artrite reumatoide si è dimostrato responsivo al Sativex⁽⁸⁴⁾. 10 mg dell'estratto Cannador si sono rivelati efficaci nel dolore postoperatorio⁽⁸⁵⁾, mentre il THC ha ridotto il bisogno di oppioidi in un'altra casistica di dolore postoperatorio, ma la differenza con il placebo non era significativa⁽⁸⁶⁾. È stata dimostrata anche l'efficacia del dronabinolo come adiuvante nel trattamento del dolore cronico in pazienti in terapia con oppioidi⁽⁸⁷⁾. Anche il dolore fibromialgico ha risposto positivamente al cannabinoide nabilone⁽⁸⁸⁾. La tabella 1 riporta tutti gli studi clinici di interesse palliativistico e antalgologico presenti in letteratura.

LA SITUAZIONE ITALIANA

Innanzitutto bisogna ricordare che la cannabis fa parte e ha sempre fatto parte della Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana (nelle forme di foglie e infiorescenze, resina ed olio è elencata nella Tabella II, a sua volta compresa all'interno della Tabella VII della X edizione)⁽⁸⁹⁾. Quin-

di qualsiasi medico, in teoria, potrebbe prescriverla; ma non esistono prodotti in commercio. È necessario perciò ricorrere all'importazione: il medico deve redigere una prescrizione ai sensi dell'articolo 2 del decreto del Ministero della Sanità 11 febbraio 1997 (Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero). Il Decreto Ministeriale 18.04.2007 inserisce nella Tabella delle sostanze dotate di attività terapeutica i derivati naturali e di sintesi dei cannabinoidi, correggendo un grossolano errore della Legge 49/2006 (cosiddetta Fini-Giovanardi), che aveva posto queste sostanze fra quelle prive di questa attività. È difficile quantificare il numero di pazienti che ricorrono alla terapia con cannabinoidi. Esiste una specifica associazione, l'Associazione Cannabis Terapeutica, ACT, (www.medicalcannabis.it), composta di medici, esperti del settore e pazienti, che si occupa di promuovere ricerche sui cannabinoidi e di rimuovere difficoltà burocratiche e legali nella loro prescrizione^(29, 90, 91). Sul sito dell'ACT è scaricabile un questionario anonimo, rivolto ai pazienti, sull'uso terapeutico di queste sostanze. I primi dati sono stati presentati al congresso dell'International Association for Cannabis as Medicine all'Università di Leida nel 2005⁽⁹²⁾, e successivamente aggiornati al congresso nazionale SIMG del 2007⁽⁹³⁾. Su 70 pazienti che hanno risposto, le patologie più rappresentate erano la sclerosi multipla, l'epilessia e il dolore cronico (rispettivamente con 21, 17 e 13 casi). Attualmente i casi censiti sono circa un centinaio, comprensivi dei pazienti che si autocurano con cannabis del mercato nero o di autoproduzione. Molti malati, infatti, di fronte alle problematiche di importazione e all'eventualità di dover sostenere i costi della terapia, preferiscono far da sé. Questo perché non tutte le Aziende Sanitarie procurano gratuitamente i farmaci, anche se si tratta di patologie croniche invalidanti. La Regione Marche, con la delibera 470 del 1 aprile 2008, ha deciso che i farmaci cannabinoidi possano essere rimborsati, ma ha limitato la prescrivibilità ai soli dipendenti dalle strutture pubbliche e ai soli specialisti in neurologia e oncologia, di fatto escludendo qualsiasi altra figura sia di medico generico che specialista, compresi gli anestesisti rianimatori e i palliativisti, a meno che non siano oncologi o neurologi⁽⁹⁴⁾.

È stata recentemente pubblicata da parte di autori italiani su una rivista italiana una review⁽⁹⁵⁾ nella quale si mettono

in guardia i medici che prescrivono cannabinoidi, secondo le modalità del DM 18/04/2007, contro possibili conseguenze medico-legali a causa degli effetti collaterali, “anche severi”. Contemporaneamente è apparso un articolo, in questo caso si tratta di una review sistematica curata da autori canadesi (ricordiamo che in Canada sono disponibili ormai da vari anni quattro tipi di cannabinoidi, più che in ogni altra nazione)^(96, 97). Tale lavoro evidenzia in modo scientifico che la maggioranza degli eventi avversi riportati (96,6%) non erano seri; in gran parte si trattava di vertigini. Inoltre, la frequenza di eventi avversi seri era uguale tra il gruppo cannabinoidi e quello di controllo. Singolarmente, il 99% degli eventi seri erano riportati in due soli trial clinici.

FARMACI CANNABINOIDI

Da quando, nel 1964, è stato isolato il primo principio attivo, il Δ^9 -tetraidrocannabinolo, esso è generalmente considerato il capostipite di questa famiglia di sostanze, cui si attribuiscono la maggior parte degli effetti terapeutici⁽¹⁰⁾. Alla luce dei risultati che sono stati pubblicati sull'effetto antiemetico paragonato al trattamento convenzionale, nel 1985 la Food and Drug Administration (FDA) ha autorizzato la commercializzazione di THC sintetico (dronabinolo, denominazione internazionale non-proprietaria, INN, del Delta 9-THC), confezionato con il nome commerciale *Marinol* (Solvay Pharmaceuticals) o *Ronabin* (in Israele) o *Elevat* (in Sud Africa) per il trattamento della nausea e del vomito causati dalla chemioterapia e per la sindrome da deperimento nell'AIDS. In Austria e Germania il dronabinolo, prodotto dalle due compagnie tedesche THC Pharm e Delta 9 Pharma, può essere acquistato dalle farmacie per produrre capsule o soluzioni⁽⁹⁸⁾. Sempre con l'indicazione della nausea e vomito associate alla chemioterapia, è stato commercializzato un altro cannabinoide sintetico, il nabilone, nome commerciale *Cesamet* (Valeant Pharmaceuticals International), anch'esso di sintesi, con una leggera modificazione della struttura rispetto al dronabinolo e che dovrebbe avere un potenziale psicotropo più basso. Visto che questi farmaci sono confezionati in capsule e in compresse, ciò comporta irregolarità nell'assorbimento intestinale, che è molto lento, e metabolizzazione del farmaco a livello epatico con produzione di derivati meno attivi. Questo può

indurre ad assumere dosaggi elevati con possibili effetti indesiderati del principio attivo di THC. Altro fattore per ottenere effetto terapeutico è l'assunzione del farmaco almeno due ore prima del pasto, ma la somministrazione *per os* risulta ovviamente difficoltosa in pazienti sofferenti di vomito e nausea. Questo ha portato i ricercatori a sintetizzare un preparato che venga assunto per via oromucosale. È il *Sativex* (GW Pharmaceuticals), un prodotto farmacologico in forma di spray ad assorbimento oromucosale, composto di due principi attivi, il tetraidrocannabinolo “THC” e il cannabidiolo “CBD” in rapporto 1:1. L'associazione del CBD è in grado di modulare l'azione del THC, limitandone gli effetti collaterali e prolungandone la durata di azione. Il *Sativex* è stato approvato dal Ministero della Salute del Canada nel 2005 per il trattamento del dolore neuropatico nella sclerosi multipla e nel 2007 anche per il dolore da cancro. In Canada sono disponibili quattro prodotti a base di cannabinoidi, più che in ogni altro Paese. Oltre al *Marinol*, al *Cesamet* e al *Sativex*, è disponibile anche la cannabis in forma di erba, prescrivibile secondo le regole previste dal Medical Marijuana Access Regulation: ovvero su prescrizione medica, per il trattamento di sintomi severi dovuti al cancro, alla sclerosi multipla, all'epilessia e all'infezione da HIV. I sintomi in causa sono la nausea, il dolore, gli spasmi muscolari, le convulsioni e la perdita di peso⁽⁹⁹⁾. Al primo febbraio 2008, sono 2.432 i pazienti canadesi che hanno ricevuto cannabis medica in base a questi regolamenti⁽¹⁰⁰⁾. Undici stati degli USA (Alaska, California, Colorado, Hawaii, Maine, Montana, Nevada, Oregon, Rhode Island, Vermont, Washington) hanno reso legale l'uso medico della cannabis, mentre essa resta illegale per le leggi federali. Un programma di concessione di cannabis simile a quello canadese (U.S. Investigational New Drug, IND), si tenne negli USA dal 1978 al 1991. Dal 2003 sono disponibili nelle farmacie olandesi due specialità medicinali a base di infiorescenze di cannabis, il *Bedrocan* (THC 18%) e il *Bedrobinol* (THC 11%), e dal 2007 il *Bediol* (6% di THC e 7,5% cannabidiolo). Il Ministero della Salute olandese ha istituito un apposito ufficio (Bureau voor Medicinale Cannabis, www.cannabisoffice.nl), le cui finalità sono quelle di seguire la produzione della cannabis terapeutica, occupandosi del controllo sulla qualità e la distribuzione. L'ufficio sconsiglia l'assunzione attraverso il fumo e consi-

glia invece l'uso delle tisane o di vaporizzatori. Sono infatti in commercio appositi strumenti che riscaldano le infiorescenze fino a far liberare i principi attivi, senza peraltro raggiungere la temperatura di combustione e quindi senza liberazione di prodotti tossici quali benzene, toluene e naftalene⁽¹⁰¹⁾. Nel luglio 2008 il Parlamento austriaco ha approvato un regolamento sull'uso della cannabis medica, secondo il quale un'apposita agenzia avrà il permesso di coltivare la pianta a scopi scientifici e medici. Oggi vi sono preparazioni sotto sperimentazione, in fase avanzata, che includono l'estratto di cannabis incapsulato con il nome commerciale di *Cannador* (contiene dronabinolo e altri cannabinoidi in rapporto di 2:1, viene studiato dall'azienda Weleda e dall'Institute for Clinical Research di Berlino), e l'*acido ajulemico* (Dalton Pharma Services) che è un derivato sintetico del THC-COOH, noto anche come "CT3 o IP751"⁽¹⁰²⁾ e che è stato sviluppato per la terapia del dolore, dell'infiammazione (in particolare l'artrite) e della cistite. Si tratta di un derivato di un metabolita non psicoattivo del THC, l'11-carbossi-THC⁽¹⁰³⁻¹⁰⁷⁾. Il *Namisol* è un altro farmaco in forma di compresse sublinguali a base di THC puro di origine naturale, sviluppato da una compagnia olandese (Echo Pharmaceuticals), che ha per target numerose patologie: spasticità con dolore, nausea e vomito da chemioterapia, radioterapia o terapia dell'HIV, dolore neuropatico cronico, sindrome di Gilles de la Tourette, terapia palliativa di cancro e AIDS. La via sublinguale evita il first-pass epatico, ha un rapido inizio d'azione e può essere utilizzata nei pazienti con nausea. *Cannabinor* è un agonista selettivo CB2 di origine sintetica, in fase sperimentale II come analgesico da parte della compagnia americana Pharmos. La stessa ditta sta sperimentando il dexamabinolo, somministrabile per via iniettiva, che non si lega ai recettori dei cannabinoidi conosciuti; è stato completato un trial clinico di fase II come agente preventivo del deficit cognitivo dopo chirurgia cardiaca e viene studiato inoltre per il trattamento di altre patologie neuroinfiammatorie. Una compagnia farmaceutica canadese, Cannasat Therapeutics, sta sviluppando tre nuovi farmaci, denominati attualmente *CAT 210*, *CAT 310* e *CAT 320*; il preparato di punta, *CAT 310*, dovrebbe essere entrato in test di fase II per la fine del 2008. Lo studio più recente riguarda un nuovo agonista del ricevitore di cannabinoidi (CRA13) sviluppato dalla ditta

farmaceutica Novartis, che è stato testato su sicurezza, tollerabilità e farmacocinesi in uno studio clinico di fase I con 69 individui sani. CRA13, come il THC, si lega a entrambi i recettori CB1 e CB2. Gli effetti secondari di CRA13 erano simili a quelli osservati dopo l'uso di THC o della canapa ed erano dipendenti dalla dose. Le concentrazioni massime di sangue sono state osservate dopo circa due ore dalla somministrazione; anche questo risultato è simile ai risultati da studi con THC orale⁽¹⁰⁸⁾. Esiste inoltre un preparato sintetico che ha affinità selettiva per i recettori CB2, pur non trattandosi di cannabinoide, il palmitoil etanolamide "PEA", nome commerciale *Normast*, prodotto in Italia (Epitech group)⁽¹⁰⁹⁾. Si tratta di un "alimento a fini medici speciali", proposto negli stati di sofferenza del nervo periferico. L'Oleil etanolamide (OEA) è strutturalmente e funzionalmente correlato agli endocannabinoidi, ma non si lega ai recettori CB1 o CB2; esso modula l'appetito negli animali e possiede attività analgesiche⁽¹¹⁰⁾. Altri cannabinoidi sono utilizzati solo a scopo di studio: il levonantradolo, con proprietà antiemetiche simili al THC, ma con maggiori effetti collaterali, somministrabile per via iniettiva⁽¹¹¹⁾; l'HU-210, che sperimentalmente stimola la neurogenesi nell'ippocampo con effetti ansiolitici e antidepressivi e attenua i danni neurali nei ratti diabetici^(112, 113); l'HU-320, non psicoattivo e con proprietà antinfiammatorie⁽¹¹⁴⁾; il Win 55212-2, potente analgesico in modelli animali di dolore neuropatico e con alta affinità per i recettori CB1, pur avendo struttura chimica diversa dal THC^(115, 116); il JWH-133, agonista CB2 che, come i due precedenti, risulta protettivo nei confronti dell'infiammazione microgliale coinvolta nella patogenesi della malattia di Alzheimer⁽¹¹⁷⁾. In Italia è attivo il Consiglio per la Ricerca e la Sperimentazione in Agricoltura (CRA-CIN), che ovviamente non è un ente di ricerca in farmacologia, ma che, con la sua sezione di Rovigo, è all'avanguardia nella ricerca sulla cannabis e le possibili applicazioni biomediche. In questo istituto sono stati selezionati dei chemiotipi fissi a solo THC, o CBD, o cannabigerolo, o cannabidivirina, nonché un chemiotipo privo di cannabinoidi, utilizzabile come placebo^(118, 119). È stata invece sospesa l'autorizzazione all'immissione in commercio di un antagonista dei recettori cannabinoidi, il rimonabant, che aveva come indicazione il trattamento dell'obesità. Secondo una review della Cochrane, l'*Acomplia* (Sanofi Aventis), questo il suo

nome commerciale, associato a dieta ed esercizio, ha portato ad una modesta perdita di peso nel follow-up a un anno di quattro studi⁽¹²⁰⁾. La disposizione dell'Agenzia Europea dei medicinali di sospendere l'autorizzazione a questo farmaco è stata dettata dal possibile rischio di effetti collaterali di tipo psichiatrico⁽¹²¹⁾. D'altro canto, i cannabinoidi sintetici sono attivi con un meccanismo che è mediato sia da recettori posti nel sistema nervoso centrale sia da recettori posti a livello periferico. Tutto ciò stimola la ricerca di nuovi composti in grado di modulare il tono cannabico endogeno.

CONCLUSIONE

Negli ultimi trent'anni la cannabis è stata la pianta più studiata nel campo della medicina per le sue proprietà terapeutiche in varie specialità. Potrebbe possedere un ruolo nelle cure palliative, soprattutto nella nausea e nel vomito. La capacità dei derivati della cannabis di stimolare l'appetito è nota da tempo, e tale proprietà è stata confermata in numerosi studi clinici e sono state messe a punto le basi del meccanismo d'azione^(122, 123). Importante è il suo ruolo nello stimolare l'appetito in certi casi di cachessia neoplastica. Nel dolore, i cannabinoidi hanno dimostrato in alcuni studi un'efficacia paragonabile a quella dei cosiddetti "oppiacei minori" ed un'azione sinergica con gli oppioidi. Inoltre, i cannabinoidi associati alla morfina potrebbero aumentarne l'efficacia nel trattamento del dolore con riduzione del suo dosaggio. Gli effetti indesiderati dei cannabinoidi sono più tollerati rispetto a quelli degli oppioidi e degli psicostimolanti, per cui hanno un buon margine di sicurezza e un limitato potenziale di abuso. I cannabinoidi mancano di recettori individuabili a livello delle strutture cerebrali tronco-encefaliche e soprattutto bulbo-spinali che controllano la respirazione e la circolazione e ciò spiega la mancanza di mortalità acuta, al contrario di quanto avviene proprio per gli oppiacei. La loro liposolubilità, il loro accumulo nei tessuti adiposi e il lento rilascio possono essere un motivo per cui i sintomi fisici di astinenza sono così attenuati e l'interruzione dell'assunzione non causa problemi gravi. Una peculiarità dei cannabinoidi è che possono avere più di una indicazione, in quanto, vista l'ubiquitarità e l'importanza del sistema endocannabinoide, contemporaneamente all'effetto analgesico, anti-nausea e stimolante l'appetito, si

può sfruttare la loro azione positiva sul tono dell'umore e sul sonno. L'azione sul sonno è stata dimostrata in studi su animali⁽¹²⁴⁾ e sull'uomo^(125, 126); recentemente si è visto che il THC ha effetto sedativo, parzialmente contrastato dal CBD⁽¹²⁷⁾. I dati derivanti dall'esperienza con il Sativex in circa 2.000 soggetti hanno dimostrato un marcato miglioramento soggettivo dei parametri del sonno in pazienti affetti da diverse patologie, quali dolore intrattabile da cancro, sclerosi multipla, dolore neuropatico e artrite reumatoide. Non vi è stata tolleranza all'effetto benefico del farmaco e nessuna necessità di aumentare il dosaggio in studi di sicurezza estesi fino a quattro anni, laddove il 40-50% dei pazienti hanno ottenuto un sonno di qualità buona o molto buona, contribuendo al miglioramento della loro qualità di vita⁽¹²⁸⁾. Per quanto riguarda gli effetti antidepressivi, vari rapporti clinici riportano che i pazienti sofferenti di diverse patologie croniche usavano la cannabis anche per migliorare il senso di benessere e per lenire l'ansietà e la depressione⁽¹²⁹⁻¹³²⁾. Gli effetti sull'umore erano anche obiettivamente in studi effettuati su pazienti con AIDS e cancro avanzato^(34, 132, 133). Una sperimentazione su volontari sani ha evidenziato una correlazione positiva tra l'uso di cannabis e il miglioramento alla scala della depressione MMPI⁽¹³³⁾. Restano i dubbi sull'eventualità di poter precipitare episodi di psicosi o schizofrenia. L'andamento nel tempo della schizofrenia e il concomitante uso di cannabis nel tempo non sono in accordo con l'ipotesi che l'uso provochi nuovi casi di schizofrenia; è probabile che l'uso di cannabis precipiti i disturbi negli individui vulnerabili e aggravi i sintomi psicotici in quelli che continuano ad usarla. L'ipotesi più recente e più plausibile è che l'uso possa scatenare il disturbo nelle persone vulnerabili a causa di una storia personale o familiare di schizofrenia⁽¹³⁴⁾. Per questo motivo il trattamento con agonisti dei recettori cannabinoidi con effetti centrali dovrebbe essere controindicato o, perlomeno, rigorosamente controllato, nei soggetti con predisposizione a disturbi psichiatrici. Se sono pochi e relativamente scarsi gli effetti collaterali seri attribuibili alla cannabis, non può essere fatta meccanicamente un'estrapolazione ai più recenti e potenti agonisti, antagonisti e modulatori del sistema cannabinoide. Per evitare gli effetti psicoattivi dei cannabinoidi (in particolare disforia, riduzione della memoria e della concentrazione, disorientamento, incoordinazione

motoria e secchezza delle fauci), peraltro nei limiti di quelli accettati per altri tipi di farmaci⁽¹³⁵⁾, si sono proposte varie strategie⁽¹³⁶⁾. Una è l'utilizzo di agonisti selettivi CB2, che ricordiamo essere periferici. Una modalità indiretta è quella di inibire la degradazione degli endocannabinoidi che, come su riportato, sono prodotti al bisogno e rapidamente metabolizzati. Sono stati sintetizzati degli inibitori della FAAH, l'enzima che degrada l'anandamide⁽¹³⁷⁻¹³⁹⁾. Questo enzima, così come la monoacilglicerol lipasi che degrada il 2-AG, è intracellulare, ed esiste un meccanismo di trasporto che trasferisce gli endocannabinoidi all'interno della cellula per essere metabolizzati. Sono stati sviluppati degli inibitori di questo trasporto⁽¹⁴⁰⁾, che in modelli sperimentali si sono dimostrati attivi in varie condizioni, tra le quali il dolore⁽¹³⁷⁾.

Per quanto riguarda i possibili effetti di dipendenza, le dosi terapeutiche sono minori rispetto a quelle per usi "ricreativi", anche se si dibatte su possibile tolleranza ed assuefazione. Secondo alcuni, esiste una sindrome da astinenza significativa con la cannabis⁽¹⁴¹⁾, mentre altri non sono d'accordo⁽¹⁴²⁾.

Considerando, infine, che i cannabinoidi hanno dimostrato di essere in grado di inibire la crescita di tumori in varie linee cellulari e in modelli animali⁽¹⁴³⁻¹⁴⁵⁾ e che in maniera singolare tali sostanze hanno evidenziato una specificità per le cellule cancerose, mentre le normali cellule sono risparmiata, si può concludere che questa classe di sostanze rappresenta una promessa nelle cure palliative. Vi è la necessità di ulteriori studi controllati e in doppio cieco con un numero adeguato di pazienti per valutare l'applicazione potenziale di farmaci cannabinoidi nell'ambito delle terapie palliative.

Bibliografia

- Morgante A. Notizie storiche sulla diffusione della "Canapa Indiana" tratte dalla lettura dei testi antichi. *Acta Phytotherapeutica* 2004, III, n.3, 6-12.
- Russo EB. *History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet*. *Chemistry and Biodiversity* 2007; 4: 1614-1648.
- Booth M. *Cannabis*. New York: Bantam Books, 2004.
- Baker D, Pryce G, Giovannoni G et al. *The therapeutic potential of cannabis*. *The Lancet Neurology* 2003; 2(5): 291-298.
- Benigni R, Capra C, Cattorini PE. *Piante medicinali*. *Chimica, farmacologia e terapia*. Milano: Inverni della Beffa, 1962: 206-215.
- Wall P. *Perché proviamo dolore*. Torino: Einaudi, 1999: 131-132.
- De Mejer EPM, Van der Kamp HJ. *Characterisation of Cannabis accessions with regard to cannabinoid content in relation to other characters*. *Euphytic* 1992; 62: 187-200.
- Radzan RK. *Structure-activity relationships in cannabinoids*. *Pharmacol Revi* 1986; 38(2): 75-149.
- Shoyama Y, Yagi M, Nishioka I et al. *Biosynthesis of cannabinoid acids*. *Phytochemistry* 1975; 14: 2189-2297.
- Mechoulam R, Shvo Y. *The structure of cannabinoid*. *Tetrahedron* 1963; 19: 2073-2078.
- Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ et al. *Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA*. *Nature* 1990; 346: 561-564.
- Howlett AC, Barth F, Bonner TI et al. *International Union of Pharmacology XXVII. Classification of cannabinoid receptors*. *Pharmacol Rev* 2002; 54: 161-202.
- Munro S, Thomas KL, Abu Shaar M. *Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids*. *Nature* 1993; 74: 129-180.
- Di Marzo V, Fontana A. *Anandamide, an endogenous cannabinomimetic eicosanoid: "killing two birds with one stone"*. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1995; 53(1): 1-11.
- Devane WA, Hanus L, Breuer A et al. *Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor*. *Science* 1992; 258: 1946-1949.
- Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L et al. *Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptor*. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 83-90.
- Piomelli D. *The molecular logic of endocannabinoid signaling*. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 873-884.
- Hogestatt ED, Zygmunt PM. *Cardiovascular pharmacology of anandamide*. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acid* 2002; 66: 343-351.
- Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis. *The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation*. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 771-784.
- Compton DR, Rice KC, De Costa BR et al. *Cannabinoid structure-activity relationships: correlation of receptor binding and in vivo activities*. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 265: 218-226.
- Wilson RI, Nicoll RA. *Endocannabinoid signaling in the brain*. *Science* 2002; 296: 678-682.
- Huestis MA. *Pharmacokinetic and metabolism of plant cannabinoids, Δ⁹-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol*. *Handb Exp Pharmacol* 2005; 168: 657-690.
- Baines MJ. *Nausea and vomiting in the patients with advanced cancer*. *J Pain Symptom Manage* 1988; 3: 81-86.
- Lichter I. *Which antiemetic?* *J Palliat Care* 1993; 9-42.
- Frytac S, Moertel GC, O'Fallon JR et al. *Delta-9-tetrahydrocannabinol as an Antiemetic for Patients Receiving Cancer Chemotherapy. A Comparison with Prochlorperazine and a Placebo*. *Ann Intern Med* 1979; 91: 825-830.
- Darmani N A. *Delta-9-tetrahydrocannabinol and Synthetic Cannabinoids prevent Emesis produced by the Cannabinoid CB1 Receptor Antagonist/Invers Agonist SR 14171*. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24(2): 198-203.
- Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA et al. *Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review*. *BMJ* 2001; 323(7303): 16-21.
- Meiri E, Jhangiani H, Vredenburg JJ et al. *Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting*. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(3): 533-543.

29. Machado Rocha FC, Stéfano SC, DE Cássia Haiek R et al. Therapeutic use of *Cannabis sativa* on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2008 Jul 3.
30. Davis MP. Oral nabilone capsules in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting and pain. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17(1): 85-95.
31. Nelson KA. The cancer anorexia-cachexia syndrome. *Semin Oncol* 2000; 27: 64-69.
32. Cota D, Marsicano G, Lutz B et al. Endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 289-301.
33. Sutton IR, Daenink P. Cannabinoids in The Management of Intracranial Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting and Cancer-Related Pain. *J Support Oncol* 2006; 4(10): 531-535.
34. Cannabis-In-Cachexia-Study-Group, Strasser F, Luftner D, Possinger K et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol* 2006; 24(21): 3394-3400.
35. Zutt M, Hänssle H, Emmert S et al. Dronabinol for supportive therapy in patients with malignant melanoma and liver metastases. *Hautarzt* 2006; 57(5): 423-427.
36. Maida V, Ennis M, Irani S et al. Adjunctive nabilone in cancer pain and symptom management: a prospective observational study using propensity scoring. *Support Oncol* 2008; 6(3): 119-124.
37. Dejesus E, Rodwick BM, Bowers D et al. Use of Dronabinol Improves Appetite and Reverses Weight Loss in HIV/AIDS-Infected Patients. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill)* 2007; 6(2): 95-100.
38. Wilson MM, Philpot C, Morley JE. Anorexia of aging in long term care: is dronabinol an effective appetite stimulant?--a pilot study. *J Nutr Health Aging* 2007; 11(2): 195-198.
39. Haney M, Gunderson EW, Rabkin J et al. Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. Caloric intake, mood, and sleep. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45(5): 545-554.
40. Associazione Cannabis Terapeutica. *Erba Medica. Usi terapeutici della Cannabis*. Viterbo: Ed. Nuovi Equilibri, 2002.
41. Amadori D, De Conno F. *Libro italiano di cure palliative*. Milano: Ed. Poletto, 2003.
42. Waller A, Caroline NL. *Manuale di Cure Palliative nel cancro*. Milano: Ed. CIS, 2003.
43. Mercadante S, Ripamonti C. *Valutazione, diagnosi e trattamento del dolore da cancro*. Milano: Ed Masson, 2000.
44. Merskey H. Pain terms: a list with definition and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 1979; 6: 247-252.
45. Farquhar-Smith WP. Cannabinoid CB1 receptor expression in rat spinal cord. *Mol Cell Neurosci* 2000; 15: 510-521.
46. Pugh G, Smith PB, Dombrowsky DS et al. The role of endogenous opioids in enhancing the antinociception produced by the combination of delta-9-tetrahydrocannabinol in the spinal cord. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 279: 608-616.
47. Vaughan CW, Connor M, Bagley EE et al. Actions of cannabinoids on membrane properties and synaptic transmission in rat periaqueductal gray neurons in vitro. *Mol Pharmacol* 2000; 57: 288-295.
48. Richardson JD, Aanonsen L, Hargreaves KM et al. Hypoactivity of the spinal cannabinoid system results in NMDA-dependent hyperalgesia. *J Neurosci* 1998; 18: 451-457.
49. Martin WJ, Loo CM, Basbaum AI. Spinal cannabinoids are anti-allodynic in rats with persistent inflammation. *Pain* 1999; 82: 199-205.
50. Meng ID, Manning BH, Martin WJ et al. An analgesia circuit activated by cannabinoids. *Nature* 1998; 395: 381-383.
51. Lichtman AH, Martin BR. Cannabinoid-induced antinociception is mediated by a spinal alpha2-noradrenergic mechanism. *Brain Res* 1991; 55: 309-314.
52. Carta G, Gessa GL, Nava F. Dopamine D2 receptor antagonists prevent delta-9-tetrahydrocannabinol-induced antinociception in rats. *Eur J Pharmacol* 1999; 384: 153-156.
53. Cichewicz DL, Martin ZL, Smith FL et al. Enhancement mu opioid antinociception by oral delta-9-tetrahydrocannabinol: dose-response analysis and receptor identification. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289(2): 859-867.
54. Zimmer A, Zimmer AM, Hohmann AG et al. Cannabinoids in pain signaling. *IASP 2002: Abstract 354*.
55. Calignano A, La Rana G, Giuffrida A et al. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature* 1998; 394: 277-281.
56. Jaggar SI, Hasnie FS, Sellaturay S et al. The anti-hyperalgesic action of the cannabinoid anandamide and the putative CB2 receptor agonist palmitoylethanolamide in visceral and somatic inflammatory pain. *Pain* 1998; 76: 189-199.
57. Walker JM, Hohmann AG. Cannabinoid mechanisms of pain suppression. *Handb Exp Pharmacol* 2005; 168: 509-554.
58. Kandel E, Schwartz J et al. *Principles of Neural Science*. New York: McGraw-Hill, 2000.
59. Guindon J, Beaulieu P. Antihyperalgesic effects of local injections of anandamide, ibuprofen, rofecoxib and their combinations in a model of neuropathic pain. *Neuropharmacology* 2006; 50(7): 814-823.
60. Ulugöl A, Ozyigit F, Yesilyurt O et al. The additive antinociceptive interaction between WIN 55,212-2, a cannabinoid agonist, and ketorolac. *Anesth Analg* 2006; 102(2): 443-447.
61. Smith FL, Fujimori K, Lowe J et al. Characterization of delta-9-tetrahydrocannabinol and anandamide antinociception in nonarthritic and arthritic rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1998; 60(1): 183-191.
62. Welburn PJ, Starmer GA, Chesher GB et al. Effect of cannabinoids on the abdominal constriction response in mice: within cannabinoid interactions. *Psychopharmacologia* 1976; 46(1): 83-85.
63. Tsou K, Lowitz KA, Hohmann AG et al. Suppression of noxious stimulus-evoked expression of Fos protein-like immunoreactivity in rat spinal cord by a selective cannabinoid agonist. *Neurosci* 1996; 70(3): 791-798.
64. Herzberg U, Eliav E, Bennett GJ et al. The analgesic effects of R(+)-WIN 55,212-2 mesylate, a high affinity cannabinoid agonist, in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci Lett* 1997; 221(2-3): 157-160.
65. Noyes R Jr, Brunk SF, Avery DA et al. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18(1): 84-89.
66. Noyes R Jr, Brunk SF, Baram DA et al. Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol* 1975; 15(2-3): 139-143.
67. Campbell FA, Tramèr MR, Carroll D et al. Are Cannabinoids an Effective and Safe Treatment Option in the Management of Pain? A Qualitative Systematic Review. *BMJ* 2001; 323: 13-18.
68. Bianchi M. *Usi innovativi di farmaci antichi. L'attuale rivalutazione della cannabis e dei cannabinoidi*. Roma: Convegno Università La Sapienza, 6-10-2001.
69. Zajicek J, Fox P, Sanders H et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9395): 1517-1526.
70. Karst M, Salim K, Burstein S et al. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(13): 1757-1762.
71. Berman JS, Symonds C, Birch R. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Pain* 2004; 112(3): 299-306.

72. Wade DT, Robson P, House H et al. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil* 2003; 17(1): 21-29.
73. Notcutt W, Price M, Miller R et al. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 "N of 1" studies. *Anaesthesia* 2004; 59(5): 440-452.
74. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ* 2004; 329(7460): 253. Epub 2004 Jul 16.
75. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T et al. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65(6): 812-819.
76. Wissel J, Haydn T, Müller Jet al. Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain: a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Neurol* 2006; 253(10): 1337-1341.
77. Berman J & the Sativex Spinal Cord Injury Study Group, Bosworth T2 Guy G & Stott C. Sativex in the Treatment of Central Neuro-pathic Pain due to Spinal Cord Injury: A Randomised Controlled Study. Abstract presented at British Pain Society, Annual Scientific Meeting, April 2007.
78. Abrams DI, Jay CA, Shade SB et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2007; 68(7): 515-521.
79. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B et al. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2007; 133(1-3): 210-220.
80. Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A et al. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *J Pain* 2008; 9(6): 506-521.
81. Frank B, Serpell MG, Hughes J et al. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. *BMJ* 2008; 336(7637): 167-168.
82. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005; 82: 82.
83. Iskedjian M, Bereza B, Gordon A et al. Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(1): 17-24.
84. Blake DR, Robson P, Ho M et al. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006; 45(1): 50-52.
85. Holdcroft A, Maze M, Doré C et al. A multicenter dose-escalation study of the analgesic and adverse effects of an oral cannabis extract (Cannador) for postoperative pain management. *Anesthesiology* 2006; 104(5): 1040-1046.
86. Seeling W, Kneer L, Büchele B et al. (9)-tetrahydrocannabinol and the opioid receptor agonist piritramide do not act synergistically in postoperative pain. *Anaesthetist* 2006; 55(4): 391-400.
87. Narang S, Gibson D, Wasan AD et al. Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy. *J Pain* 2008; 9(3): 254-264.
88. Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K et al. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain* 2008; 9(2): 164-173.
89. Decreto del Ministero della Sanità 9 ottobre 1998, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 266 del 13-11-1998.
90. Grasso S, Crestani F. A sostegno dell'impiego terapeutico dei derivati della Cannabis. *Medicina delle Tossicodipendenze* 2002; 35: 13-22.
91. Crestani F. Cannabis. *Epidemiologia: aspetti medico-legali e pratici*. Abstract XIII Congresso nazionale Società Italiana di Cure Palliative. Bologna, aprile 2006.
92. Angelucci L, Bianchi M, Cappuccino C, et al. Preliminary data from an ongoing survey on the therapeutic use of cannabis in Italy. IACM 2005 Conference, poster 11.
93. Bassetto P. I Cannabinoidi. Risultato del questionario rivolto a 70 pazienti che si curano con la cannabis in Italia. Congresso Nazionale SIMG, Firenze, 2007.
94. Crestani F. Anche anestesisti rianimatori antalgologi e palliativisti devono poter prescrivere i farmaci cannabinoidi. *Il nuovo Anestesiista e Rianimatore*, maggio-giugno 2008, 12.
95. Molinelli A, Grossi S, Bonsignore A et al. What sense in cannabinoid use as regulated by italian (sic) dm 18/04/07? pharmacological and giuridical (sic) considerations. *Minerva Medica* 2008; 99(3): 355.
96. Tongtong W, Collet JP, Shapiro S et al. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ* 2008; 178(13):1669-1678.
97. Degenhardt L, Hall W. The adverse effects of cannabinoids: implications for use of medical marijuana. *CMAJ* 2008; 178(13): 1685-1686.
98. Grotenhermen F. Cannabinoidi e Sistema Endocannabinoide. *Cannabinoids* 2006; 1(1): 10-14.
99. <http://canadagazette.gc.ca/partII/2001/20010704/html/sor227-e.html> (accesso 2 luglio 2008).
100. Stakeholder statistics. Ottawa (ON): Health Canada. Dal sito: www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/marijuana/stat/index_e.html (accesso 2 luglio 2008).
101. Abrams DI, Vizoso HP, Shade SB et al. Vaporization as a smokeless cannabis delivery system: A pilot study. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 572-578.
102. Wiley JL. Ajulemic acid. *Drugs* 2005; 8(12): 1002-1011.
103. Burstein SH, Karst M, Schneider U et al. Ajulemic acid: A novel cannabinoid produces analgesia without a "high". *Life Sciences* 2004; 75(12): 1513-1522.
104. Mitchell VA, Aslan S, Safaei R et al. Effect of the cannabinoid ajulemic acid on rat models of neuropathic and inflammatory pain. *Neuroscience Letters* 2005 15; 382(3): 231-235.
105. Burstein S. Ajulemic acid (IP-751): synthesis, proof of principle, toxicity studies, and clinical trials. *AAPS Journal* 2005; 7(1): E143-E148.
106. Vann RE, Cook CD, Martin BR et al. Cannabimimetic properties of ajulemic acid. *Pharmacol Expe of Ther* 2007; 320(2): 678-686.
107. Vann RE, Cook CD, Martin BR et al. Cannabimimetic Properties of Ajulemic Acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 320: 678-686.
108. Gardin A, Kucher K, Kiese B, et al. CRA13, a novel cannabinoid agonist: first in human pharmacokinetics and safety. *Drug Metab Dispos* 2009; 37(4): 827-833. Epub 2009 Jan 14.
109. Darmani NA, Izzo AA, Degenhardt B et al. Involvement of the cannabimimetic compound, N-palmitoylethanolamine, in inflammatory and neuropathic conditions: Review of the available pre-clinical data, and first human studies. *Neuropharmacology* 2005; 48: 1154-1163.
110. Suardiáz M, Estivill-Torrús G, Goicoechea C et al. Analgesic properties of oleoylethanolamide (OEA) in visceral and inflammatory pain. *Pain* 2007; 133(1-3): 99-110.
111. Little PJ, Compton DR, Johnson MR et al. Pharmacology and stereoselectivity of structurally novel cannabinoids in mice. *Pharmacol Exp Ther* 1988; 247: 1046-1051.
112. Jiang W et al. Cannabinoids promote embryonic and adult hippocampus neurogenesis and produce anxiolytic- and antidepressant-like effects. *Clin Invest* 2005; 115(11): 3104-3116.
113. Dagon Y, Avraham Y, Link G et al. The synthetic cannabinoid HU-210 attenuates neural damage in diabetic mice and hyperglycemic pheochromocytoma PC12 cells. *Neurobiol Dis* 2007; 27(2): 174-181.
114. Sumariwalla PF, Gallily R, Tchilibon S et al. A novel synthetic, non-psychoactive cannabinoid acid (HU-320) with anti-inflammatory properties in murine collagen-induced arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2004; 50: 985-998.

115. Herzberg U, Eliav E, Bennett GJ et al. The analgesic effects of R(+)-WIN 55,212-2 mesylate, a high affinity cannabinoid agonist, in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci Lett* 1997; 221(2-3): 157-160.
116. Zhang Q, Ma P, Iszard M et al. In Vitro Metabolism of R(+)-[2,3-Dihydro-5-methyl-3-[(morpholinyl)methyl]pyrrolo [1,2,3-de]1,4-benzoxazinyl]-(1-naphthalenyl) methanone mesylate, a Cannabinoid Receptor Agonist. *Drug Metabol Dispo* 2002; 30(10): 1077-1086.
117. Ramírez BG, Blázquez C, Gómez del Pulgar T et al. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. *J Neurosci* 2005; 25(8): 1904-1913.
118. Grassi G, Crestani F, Orsini F. Cannabis as a pain modulator: progress in practical application. *Translational research in cancer, abstract book. Rovigo, dicembre 2001.*
119. Casano S, Grassi G. Optimization of agro-techniques of hemp (*Cannabis sativa* L.) for pharmaceutical applications. *Abstract, IACM Conference 2007.*
120. Curioni C, André C. Rimonabant for overweight or obesity. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2007, Issue 3.
119. Foltin RW. Effects of Smoked Marijuana on Food Intake and Body Weight of Humans Living in a Residential Laboratory. *Appetite* 1988; 11: 1-14.
120. Di Marzo V. Leptin-regulated Endocannabinoids are involved in Maintaining Food Intake. *Nature* 2001; 410: 822-825.
121. Rimonabant. Il perché della sospensione. *Bollettino d'informazione sui farmaci XV* 2008; 5: 212-213.
122. Feinberg I, Jones R, Walker J et al. Effects of marijuana extract and tetrahydrocannabinol on electroencephalographic sleep patterns. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 19(6): 782-794.
123. Feinberg I, Jones R, Walker JM et al. Effects of high dosage delta-9-tetrahydrocannabinol on sleep patterns in man. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 17(4): 458-466.
124. Nicholson AN, Turner C, Stone BM et al. Effect of Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on nocturnal sleep and early-morning behavior in young adults. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24(3): 305-313.
125. Russo EB, Guy GW, Robson PJ. Cannabis, pain, and sleep: lessons from therapeutic clinical trials of Sativex, a cannabis-based medicine. *Chem Biodivers* 2007; 4(8): 1729-1743.
126. Prentiss D, Power R, Balmas G et al. Patterns of marijuana use among patients with HIV/AIDS followed in a public health care setting. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35(1): 38-45.
127. Amtmann D, Weydt P, Johnson KL et al. Survey of cannabis use in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Hosp Palliat Care* 2004; 21(2): 95-104.
128. Woolridge E, Barton S, Samuel J et al. Cannabis use in HIV for pain and other medical symptoms. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29(4): 358-367.
129. Page SA, Verboef MJ. Medicinal marijuana use: experiences of people with multiple sclerosis. *Can Fam Physician* 2006; 52: 64-65.
130. Blass K. Treating depression with cannabinoids. *Cannabinoids* 2008; 3(2): 8-10.
131. Regelson W, Butler JR, Schulz J et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol as an effective antidepressant and appetite-stimulating agent in advanced cancer patients. In: Braude MC, Szara S, eds. *Pharmacology of marijuana*. Vol. 2. New York: Raven Press, 1976: 763-776.
132. Beal JE, Olson R, Laubenstein L et al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10(2): 89-97.
133. Musty RE. Cannabinoid therapeutic potential in motivational processes, psychological disorders and central nervous system disorders. In: Onaivi ES, Hrsg. *Biology of Marijuana. From Gene to Behaviour*. London/New York: Taylor & Francis, 2002.
134. Hall W, Degenhardt L. Cannabis use and the risk of developing a psychotic disorder. *World Psychiatry* 2008; 7(2): 68-71.
135. Guzmán M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(10): 745-755.
136. Di Marzo V, Petrocillis LD. Plant, synthetic, and endogenous cannabinoids in medicine. *Annu Rev Med* 2006; 57: 553-574.
137. Lichtman AH, Leung D, Shelton CC et al. Reversible inhibitors of fatty acid amide hydrolase that promote analgesia: evidence for an unprecedented combination of potency and selectivity. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 311(2): 441-448.
138. Kathuria S, Gaetani S, Fegley D et al. Modulation of anxiety through blockade of anandamide hydrolysis. *Nat Med* 2003; 9(1): 76-81.
139. Bisogno T, Melck D, De Petrocellis L et al. Arachidonoylserotonin and other novel inhibitors of fatty acid amide hydrolase. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 248(3): 515-522.
140. Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3(9): 771-784.
141. Budney AJ, Hughes JR, Moore BA et al. Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1967-1977.
142. Smith NT. A review of the published literature into cannabis withdrawal symptoms in human users. *Addiction* 2002; 97: 621-632.
143. Flygare J, Sander B. The endocannabinoid system in cancer-potential therapeutic target? *Semin Cancer Biol* 2008; 18(3): 176-189.
144. Vignot S, Besse B, de la Motte Rouge T et al. Cannabis and cancer. *Bull Cancer* 2006; 93(2): 163-170.
145. Bifulco M, Di Marzo V. Targeting the endocannabinoid system in cancer therapy: a call for further research. *Nat Med* 2002; 8(6): 547-550.

Tabella 1. Studi controllati di interesse antalgologico e palliativistico. Non sono stati riportati gli studi non controllati, le case series, i casi clinici e le surveys. Non sono stati inoltre riportati gli studi, pur presenti in letteratura, su altri tipi di patologie: nausea e vomito nella terapia dell'epatite C, vomito in gravidanza, vomito dopo chirurgia gastrica, anoressia nell'Alzheimer; anoressia nervosa, perdita dell'appetito nella BPCO, cefalea, emicrania, sclerosi laterale amiotrofica, colon irritabile, discinesia, singhiozzo intrattabile, sindrome di Tourette, disturbo da iperattività/deficit di attenzione, disordine ossessivo-compulsivo, morbo di Parkinson, morbo di Huntington, trauma cranico, tinnito, prurito, epilessia, glaucoma, asma, morbo di Alzheimer, glioblastoma multiforme, schizofrenia, disordine bipolare, depressione, dipendenza da alcool, dipendenza da oppioidi, dipendenza da cocaina/crack, dipendenza da cannabis.

Diagnosi	Titolo	Autori	Rivista	Tipo di farmaco	Risultati
Dolore	A randomized, placebo-controlled, crossover Trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain.	Wilesey B, Marcotte T, Tsodikov A, Millman J, Bentley H, Gouaux B, Fishman S.	J Pain 2008; 9(6): 506-21. Epub 2008 Apr 10. 2008.	Cannabis	Miglioramento significativo del dolore.
Dolore	Lack of analgesia by oral standardized cannabis extract on acute inflammatory pain and hyperalgesia in volunteers.	Kraft B, Frickey NA, Kaufmann RM, Reif M, Frey R, Gustorff B, Kress HG.	Anesthesiology. 2008; 109(1): 101-10.	Cannabis	L'estratto di cannabis non ha dimostrato effetto analgesico nel dolore acuto sperimentale.
Dolore	Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study.	Frank B, Serpell MG, Hughes J, Matthews JN, Kapur D.	BMJ. 2008 Jan 26; 336 (7637): 199-201.	Nabilone	Diidrocodina dava maggior riduzione del dolore con meno effetti collaterali.
Dolore	Analgesic and antihyperalgesic effects of nabilone on experimental heat pain.	Redmond WJ, Goffaux P, Potvin S, Marchand S.	Curr Med Res Opin 2008; 24(4): 1017-24.	Nabilone	Il nabilone non ha ridotto il dolore sperimentale da calore.
Dolore	Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia.	Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D.	J Pain. 2008; 9(2): 164-73.	Nabilone	Il nabilone ha migliorato i sintomi ed è stato ben tollerato.
Dolore	Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy.	Narang S, Gibson D, Wasan AD, Ross EL, Michna E, Nedejkovic SS, Jamison RN.	J Pain. 2008; 9(3): 254-64.	Delta-9-THC	Il THC ha ridotto il dolore.
HIV/AIDS; Dolore	Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial.	Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, van den Brande G, Gonzales J, Gouaux B, Bentley H, Atkinson JH.	Neuropsychopharmacology 2009; 34(3): 672-80. Epub 2008 Aug 6.	Cannabis	Riduzione significativa del dolore.
Dolore	Dose-dependent effects of smoked cannabis on capsaicin-induced pain and hyperalgesia in healthy volunteers.	Wallace M, Schulteis G, Atkinson JH, Wolfson T, Lazzaretto D, Bentley H, Gouaux B, Abramson I.	Anesthesiology 2007; 107(5): 785-796.	Cannabis	Una dose media di cannabis ha ridotto il dolore, mentre una dose alta lo ha aumentato.
Dolore	Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial.	Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D.	Pain. 2007; 133(1-3): 210-20.	Cannabis (Sativex)	Riduzione significativa del dolore.
Perdita appetito/perdita peso; HIV/AIDS	Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers: caloric intake, mood, and sleep.	Haney M, Gunderson EW, Rabkin J, Hart CL, Vosburg SK, Comer SD, Foltin RW.	J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 45(5): 545-54.	Cannabis: Delta-9-THC	Il THC e la cannabis hanno dato un aumento dell'introito calorico e del peso.
Nausea/vomito; cancro; chemioterapia	Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting.	Meiri E, Jhangiani H, Vredenburg JJ, Barbato LM, Carter FJ, Yang HM, Baranowski V.	Curr Med Res Opin 2007; 23(3): 533-43.	Delta-9-THC	Il dronabinol è efficace come l'ondansetron nel ridurre nausea e vomito. La terapia combinata non era più efficace.
Spasticità; sclerosi multipla	Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis.	Collin C, Davies P, Muthiboko IK, Ratcliffe S, for the Sativex Spasticity in MS Study Group.	Eur J Neurology 2007; 14(3): 290-296.	Cannabis	Riduzione significativa della spasticità.

Diagnosi	Titolo	Autori	Rivista	Tipo di farmaco	Risultati
HIV/AIDS; Dolore	Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: A randomized placebo-controlled trial.	Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, Kelly ME, Rowbotham MC, Petersen KL.	Neurology 2007; 68(7): 515-21.	Cannabis	La cannabis fumata era ben tollerata e riduceva il dolore cronico neuropatico e l'iperalgesia da HIV.
Dolore	Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia.	Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D.	J Pain 2008; 9(2): 164-73. Epub 2007 Nov 5.	Nabilone	Riduzione significativa del dolore e miglioramento della qualità di vita.
Dolore	Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy	Narang S, Gibson D, Wasan AD, Ross EL, Michna E, Nedeljkovic SS, Jamison RN	J Pain 2008; 9(3): 254-64. Epub 2007 Dec 21.	Delta-9-THC	Il THC ha avuto un effetto additivo sul miglioramento del dolore.
Spasticità; lesione spinale; dolore	Sativex® in the treatment of central neuropathic pain due to spinal cord Injury: a randomised controlled study.	Berman J & the Sativex Spinal Cord Injury Study Group, Bosworth T2, Guy G & Stott C.	Abstract presentato alla British Pain Society, Annual Scientific Meeting, Aprile 2007.	Cannabis	Riduzione dell' NRS non significativa rispetto al placebo.
Sclerosi multipla	Randomised controlled study of cannabis-based medicine (Sativex®) in patients suffering from multiple sclerosis associated detrusor overactivity.	de Ridder D, Constantinescu CS, Fowler C, Kavia R, Sarantis N.	22 nd Congress of the ECTRIMS, 27-30 September 2006, Madrid, Spain.	Cannabis	Riduzione significativa del numero di minzioni.
Sclerosi multipla	A randomised controlled study of Sativex® in patients with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis.	Collin C, Ambler Z, Kent R, McCalla R.	22 nd Congress of the ECTRIMS, 27-30 September 2006, Madrid, Spain.	Cannabis	Riduzione significativa della spasticità rispetto al placebo.
Dolore	Synergistic affective analgesic interaction between delta-9-tetrahydrocannabinol and morphine.	Roberts JD, Gennings C, Shih M.	Eur J Pharmacol 2006; 530(1-2): 54-8.	Delta-9-THC	Effetto sinergico tra THC e morfina nella componente affettiva del dolore, ma non in quella sensoria.
Dolore	[(9)-tetrahydrocannabinol and the opioid receptor agonist piritramide do not act synergistically in postoperative pain.] [Articolo in tedesco].	Seeling W, Kneer L, Buchele B, Gschwend JE, Maier L, Nett C, Simmet T, Steffen P, Schneider M, Rockemann M.	Anaesthetist 2006; 55(4): 391-400.	Delta-9-THC	L'uso di THC ha ridotto il bisogno di oppioidi ma la differenza con il placebo non era significativa.
Dolore	A multicenter dose-escalation study of the analgesic and adverse effects of an oral cannabis extract (Cannador) for postoperative pain management.	Holdcroft A, Maze M, Dore C, Tebbs S, Thompson S.	Anesthesiology 2006 May; 104(5): 1040-1046.	Cannabis (Cannador)	La dose ottimale di Cannador era di 10 mg, con riduzione del dolore postoperatorio senza effetti collaterali seri.
Sclerosi multipla	The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: a multicentre, randomised placebo-controlled trial (CAMS-LUTS).	Freeman RM, Adekanmi O, Waterfield MR, Waterfield AE, Wright D, Zajicek J.	Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2006 Nov; 17(6): 636-41. Epub 2006 Mar 22.	Cannabis; Delta-9-THC	La cannabis e il dronabinolo hanno dato riduzione significativa nell'incontinenza.
Perdita appetito/perdita peso; cancro	Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-in-Cachexia-Study-Group	Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, Ko YD, Schnelle M, Reif M, Cerny T.	J Clin Oncol 2006; 24(21): 3394-400.	Cannabis; Delta-9-THC	Nessuna differenza fra cannabis, THC e placebo

Diagnosi	Titolo	Autori	Rivista	Tipo di farmaco	Risultati
Dolore	[Benefits of an add-on treatment with the synthetic cannabinomic nabilone on patients with chronic pain - a randomized controlled trial.] [Articolo in tedesco].	Pinsger M, Schimetta W, Volc D, Hiermann E, Riederer F, Polz W.	Wien Klin Wochenschr 2006; 118(11-12): 327-35.	Nabilone	Il Nabilone ha dato una riduzione significativa del dolore e un miglioramento della qualità della vita.
Dolore	Effects of nabilone, a synthetic cannabinoid, on postoperative pain.	Beaulieu P.	Can J Anaesth 2006 Aug; 53(8): 769-75.	Nabilone	Nessuna riduzione del dolore.
Sclerosi multipla; dolore	Low dose treatment with the synthetic cannabinoid nabilone significantly reduces spasticity-related pain :A double-blind placebo-controlled cross-over trial.	Wissel J, Haydn T, Muller J, Brenneis C, Berger T, Poewe W, Schelesky LD.	J Neurol 2006; 253(10): 1337-41. Epub 2006 Sep 20.	Nabilone	Riduzione significativa del dolore.
Dolore	Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis.	Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS.	Rheumatology (Oxford) 2006; 45(1): 50-2.	Cannabis (Sativex)	Miglioramento di dolore e sonno.
Spasticità; sclerosi multipla	Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up.	Zajicek JP, Sanders HP, Wright DE, Vickery PJ, Ingram WM, Reilly SM, Nunn AJ, Teare LJ, Fox PJ, Thompson AJ.	Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2005; 76(12): 1664-9.	Cannabis; Delta-9-THC	Riduzione di una media di 1,82 nella spasticità alla scala di Asworth nel gruppo THC; nessuna riduzione significativa nel gruppo cannabis.
Spasticità; sclerosi multipla	Cannabis-based medicinal extract (Sativex) produced significant improvements in a subjective measure of spasticity which were maintained on long-term treatment with no evidence of tolerance.	Robson P, Wade D, Makela P, House H, Bateman C.	Abstract, IACM 3 rd Conference on Cannabinoids in Medicine, September 9-10, 2005, Leiden.	Cannabis.	Gli effetti benefici della cannabis sembrano mantenersi nel trattamento di lungo periodo, senza evidenza di tolleranza.
HIV/AIDS; dolore	Smoked cannabis therapy for HIV-related painful peripheral neuropathy: results of a randomized, placebo-controlled clinical trial.	Abrams DI, Jay CA, Vizoso H, Shade SB, Reda H, Press S, Kelly ME, Rowbotham M, Petersen K.	Abstract, IACM 3 rd Conference on Cannabinoids in Medicine, September 9-10, 2005, Leiden.	Cannabis.	Riduzione nel dolore neuropatico da HIV.
Dolore	Standardized cannabis extract in the treatment of postherpetic neuralgia – a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study.	Ernst G, Denke C, Reif M, Schnelle M, Hagmeister H.	Abstract, IACM 3 rd Conference on Cannabinoids in Medicine, September 9-10, 2005, Leiden.	Cannabis (Cannador).	Nessuna riduzione del dolore.
Sclerosi multipla; dolore	Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis.	Rog DJ, Numikko TJ, Friede T, Young CA.	Neurology 2005; 65(6): 812-9.	Cannabis (Sativex).	Riduzione nel dolore e nei disturbi del sonno in pazienti con dolore neuropatico centrale correlati a sclerosi multipla.
Perdita peso/ perdita appetito; HIV/AIDS; Alzheimer:	Dronabinol and marijuana in HIV(+) marijuana smokers: acute effects on caloric intake and mood.	Haney M, Rabkin J, Gunderson E, Foltin RW.	Psychopharmacology (Berl) 2005; 181(1): 170-8.	Cannabis; Delta-9-THC	THC e cannabis hanno dato incremento nell'introito calorico.
Dolore	Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial.	Berman JS, Symonds C, Birch R.	Pain 2004 ; 112(3): 299-306.	Cannabis (Sativex) Delta-9-THC	Miglioramento significativo del sonno e del dolore.

Diagnosi	Titolo	Autori	Rivista	Tipo di farmaco	Risultati
Sclerosi multipla; dolore.	Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial.	Svensden KB, Jensen TS, Bach FW.	British Medical Journal 2004; 329: 253-0.	Delta-9-THC	Riduzione significativa del dolore.
Spasticità; sclerosi multipla; tremore; dolore	Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients.	Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C.	Multiple Sclerosis 2004; 10(4): 434-41.	Cannabis.	Gli score della spasticità erano ridotti in maniera significativa.
Spasticità; sclerosi multipla	Efficacy of tetrahydrocannabinol in patients refractory to standard antiemetic therapy. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study.	Vaney C, Heinzel-Gutenbrunner M, Jobin P, Tschopp F, Gattlen B, Hagen U, Schnelle M, Reif M.	Multiple Sclerosis 2004; 10(4): 417-24.	Cannabis	Riduzione nella frequenza degli spasmi nei 37 pazienti che hanno ricevuto almeno il 90% della dose.
Tremore; sclerosi multipla	The effect of cannabis on tremor in patients with multiple sclerosis.	Fox P, Bain PG, Glickman S, Carroll C, Zajicek J.	Neurology 2004; 62(7): 1105-9.	Cannabis; Delta-9-THC; Altri cannabinoidi	Non miglioramento significativo del tremore.
Dolore	Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 'N of 1' studies.	Notcutt W, Price M, Miller R, Newport S, Phillips C, Simmons S, Sansom C.	Anaesthesia 2004; 59(5): 440-52	Cannabis (Sativex)	Miglioramento del dolore.
Spasticità; lesione spinale; sclerosi multipla; dolore	A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms.	Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J.	Clinical Rehabilitation 2003; 17: 18-26	Cannabis (Sativex) Delta-9-THC; Cannabidiol	La riduzione del dolore sia con THC che con CBD era significativamente superiore al placebo. Gli spasmi, la spasticità e la funzione vescicale erano migliorati in alcuni pazienti dalla cannabis.
Spasticità; lesione spinale	The treatment of spasticity with D9-tetrahydrocannabinol (D9-THC) in patients with spinal cord injury	Hagenbach U, Luz S, Brenneisen R, Mäder M.	Abstract, IACM 2 nd Conference on Cannabinoids in Medicine, September 12-13, 2003, Cologne.	Delta-9-THC	Riduzione significativa della spasticità.
Sclerosi multipla; dolore	Randomised controlled trial of cannabis based medicinal extracts (CBME) in central neuropathic pain due to multiple sclerosis.	Young CA, Rog DJ.	IV Congress of the European Federation of IASP Chapters (EFIC), September 2-6, 2003. Prague	Cannabis	Riduzione significativa del dolore.
Dolore	Efficacy of two cannabis-based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial.	Berman J, Lee J, Cooper M, Cannon A, Sach J, McKerral S, Taggart M, Symonds C, Fishel K, Birch R.	Anaesthesia, 2003; 58: 938	Cannabis; Delta-9-THC	Miglioramento significativo del dolore e del sonno.
Dolore	Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial.	Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U.	JAMA 2003; 290(13): 1757-62	Altri cannabinoidi	Riduzione significativa del dolore rispetto al placebo.
Dolore	Lack of analgesic efficacy of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in postoperative pain.	Buggy DJ, Toogood L, Maric S, Sharpe P, Lambert DG, Rowbotham DJ.	Pain 2003; 106(1-2): 169-72	Delta-9-THC	5 mg erano inefficaci nella riduzione del dolore postoperatorio.

Diagnosi	Titolo	Autori	Rivista	Tipo di farmaco	Risultati
Spasticità; sclerosi multipla; dolore	Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial.	Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, Thompson A, on behalf of the UK.	Lancet 2003; 362(9385): 1517-1526.	Cannabis (Cannador); Delta-9-THC	Nessun effetto dei cannabinoidi nella spasticità misurata con la scala di Ashworth, mentre vi era riduzione della spasticità e del dolore riferiti dai pazienti.
Dolore	The analgesic effect of oral delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), morphine, and a THC-morphine combination in healthy subjects under experimental pain conditions.	Naef M, Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Zbinden A, Brenneisen R.	Pain 2003; 105(1-2): 79-88.	Delta-9-THC	Nessun effetto sul dolore sperimentale in soggetti sani.
Dolore	Cannabinoid agonists attenuate capsaicin-induced responses in human skin.	Rukwied R, Watkinson A, McGlone F, Dvorak M.	Pain 2003; 102(3): 283-8.	Altri cannabinoidi	Un cannabinoide agonista dei recettori (HU210) applicato per via topica riduceva il dolore da capsaicina.
Perdita appetito/peso; cancro	Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study.	Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, Pundaleeka S, Kardinal CG, Fitch TR, Krook JE, Novotny PJ, Christensen B.	Journal of Clinical Oncology 2002; 20(2): 567-573.	Delta-9-THC	Megestrol acetato superiore al THC.
Spasticità; sclerosi multipla	Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS.	Killestein J, Hoogervorst EL, Reif M, Kalkers NF, Van Loenen AC, Staats PG, Gorter RW, Uitdehaag BM, Polman CH.	Neurology 2002 May 14; 58(9):1404-7.	Cannabis; Delta-9-THC	In confronto al placebo, né THC né l'estratto della pianta riducevano la spasticità.
Nausea/vomito	Antiemetic efficacy of smoked marijuana: subjective and behavioral effects on nausea induced by syrup of ipecac.	Soderpalm AH, Schuster A, de Wit H.	Pharmacology, Biochemistry and Behavior 2001; 69(3-4): 343-350	Cannabis	Ondansetron superiore alla cannabis nel ridurre nausea e vomito.
Lesione spinale	Clinical investigation of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) as an alternative therapy for overactive bladders in spinal cord injury (SCI) patients.	Hagenbach U, Ghafoor N, Brenneisen R, Luz S, Mäder M.	2001 Congress on Cannabis and the Cannabinoids, Cologne, Germany: International Association for Cannabis as Medicine, p. 10.	Delta-9-THC	Miglioramenti significativi di alcuni parametri vescicali.
Dolore	Antinociceptive, subjective and behavioral effects of smoked marijuana in humans.	Greenwald MK, Stitzer ML.	Drug Alcohol Depend. 2000 Jun 1; 59(3): 261-75.	Cannabis	La cannabis produceva anti-nocicezione dose dipendente.
Dolore	Pain relief with oral cannabinoids in familial Mediterranean fever.	Holdcroft A, Smith M, Jacklin A, Hodgson H, Smith B, Newton M, Evans F.	Anaesthesia 1997; 52(5): 483-486	Cannabis	Riduzione del bisogno di morfina.
Perdita appetito/peso; HIV/AIDS	The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. The DATRI 004 Study Group. Division of AIDS Treatment Research Initiative.	Timpone JG, Wright DJ, Li N, Egorin MJ, Enama ME, Mayers J, Galetto G.	AIDS Research and Human Retroviruses 1997; 13(4): 305-315.	Delta-9-THC	Perdita di peso con THC, acquisto di peso con megestrol acetate.

Diagnosi	Titolo	Autori	Rivista	Tipo di farmaco	Risultati
Perdita appetito/peso; Alzheimer	Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease.	Volicer L, Stelly M, Morris J, McLaughlin J, Volicer BJ.	International Journal of Geriatric Psychiatry 1997; 12(9): 913-919.	Delta-9-THC	Aumento di peso maggiore con THC; riduzione di comportamento disturbato con THC.
Sclerosi multipla; spasticità	Nabilone in the treatment of multiple sclerosis.	Martyn CN, Illis LS, Thom J.	Lancet 1995; 345(8949): 579.	Nabilone	Miglioramento degli spasmi e della frequenza di nicturia.
Perdita appetito/peso; HIV/AIDS; depressione	Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS.	Beal JE, Olson R, Laubenstein L, Morales JO, Bellman P, Yangco B, Lefkowitz L, Plasse TF, Shepard KV.	Journal of Pain and Symptom Management 1995; 10(2): 89-97.	Delta-9-THC	Miglioramento dell'appetito; miglioramento dell'umore; peso stabile.
Sclerosi multipla	Short-term effects of smoking marijuana on balance in patients with multiple sclerosis and normal volunteers.	Greenberg HS, Werness SAS, Pugh JE, Andrus RO, Anderson DJ, Domino EF.	Clinical Pharmacology and Therapeutics 1994; 55: 324-328.	Cannabis	Peggioramento della postura.
Nausea/vomito	Effect of nabilone on nausea and vomiting after total abdominal hysterectomy.	Lewis IH, Campbell DN, Barrowcliffe MP.	British Journal of Anaesthesia 1994; 73(2): 244-6.	Nabilone	Nabilone e metoclopramide ugualmente efficaci nel ridurre nausea e vomito.
Perdita appetito/peso; HIV/AIDS	Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection.	Struwe M, Kaempfer SH, Geiger CJ, Pavia AT, Plasse TF, Shepard KV, Ries K, Evans TG.	Ann Pharmacother: 1993; 27(7-8): 827-31.	Delta-9-THC	Tendenza all'aumento di peso, miglioramento dell'appetito, riduzione sintomi.
HIV/AIDS; perdita appetito/peso; depressione	Dronabinol stimulates appetite and causes weight gain in HIV patients.	Plasse T, Conant M, Gorter R, Shepard KV.	International Conference on AIDS 1992; 8(3): 122 (abstract no. PuB 7442).	Delta-9-THC	Aumento dell'appetito, tendenza all'aumento di peso.
Nausea/vomito; cancro; chemioterapia	Dronabinol and prochlorperazine in combination for treatment of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting.	Lane M, Vogel CL, Ferguson J, Krasnow S, Sakers JL, Hamm J.	Journal of Pain and Symptom Management 1991; 6: 352-59.	Delta-9-THC	Proclorperazina meglio del THC, i farmaci combinati meglio dei singoli.
Spasticità ; lesione spinale; dolore	Delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in a single case double-blind trial.	Maurer M, Henn V, Dittrich A, Hofmann A.	Journal of Pain and Symptom Management 1991; 6: 352-359.	Delta-9-THC	THC e codeina riducevano il dolore; THC riduceva la spasticità.
Sclerosi multipla; spasticità; atassia	Effect of cannabinoids on spasticity and ataxia in multiple sclerosis.	Meinck HM, Schönle PW, Conrad B.	Journal of Neurology 1989; 236(2): 120-122.	Cannabis	Miglioramento di tremore, spasticità e atassia.
Nausea/vomito; cancro; chemioterapia	Efficacy of tetrahydrocannabinol in patients refractory to standard anti-emetic therapy.	McCabe M, Smith FP, Goldberg D, Macdonald J, Woolley PV, Warren R	Investigational New Drugs 1988; 6: 243-246.	Delta-9-THC	Il THC riduceva la nausea e il vomito in 23 pz su 36 (64%).
Perdita appetito/peso	Effects of smoked marijuana on food intake and body weight of humans living in a residential laboratory.	Foltin RW, Fischman MW, Byrne MF.	Appetite 1988; 11(1): 1-14.	Cannabis	L'aumento del peso corporeo era maggiore di quanto previsto dal solo introito calorico.
Spasticità; sclerosi multipla	Delta-9-THC in the treatment of spasticity associated with multiple sclerosis.	Ungerleider JT, Andrysiak T, Fairbanks L, Ellison GW, Myers LW	Advances in Alcohol and Substance Abuse 1987; 7(1): 39-50.	Delta-9-THC	Miglioramento soggettivo nella spasticità a dosi di 7,5 mg o più; nessun miglioramento oggettivo.
Nausea/vomito; cancro; chemioterapia	Nabilone versus prochlorperazine for control of cancer chemotherapy-induced emesis in children: a double-blind, crossover trial.	Chan HS, Correia JA, MacLeod SM	Pediatrics. 1987; 79(6): 946-52.	Nabilone	Nabilone efficace come antiemetico nei bambini.
Nausea/vomito	A double-blind randomised crossover comparison of nabilone and metoclopramide in the control of radiation-induced nausea.	Priestman SG, Priestman TJ, Canney PA.	Clinical Radiology 1987; 38(5): 543-4.	Nabilone	Nabilone efficace come la metoclopramide.

Diagnosi	Titolo	Autori	Rivista	Tipo di farmaco	Risultati
Dolore	Lack of effect of cannabidiol in sustained neuropathia.	Lindstrom P, Lindblom U, Boreus L.	Proceedings of the Marijuana 1987 International Conference on Cannabis, Melbourne, September 2-4.	Cannabidiol	Nessun effetto del CBD sul dolore
Spasticità	Effect of Delta-9-THC on EMG Measurements in Human Spasticity.	Truong XT, Hanigan WC.	Clin Pharmacol Ther Feb 1986.	Delta-9-THC	Il THC riduceva vari tipi di manifestazioni spastiche
Perdita appetito/peso	Behavioral analysis of marijuana effects on food intake in humans.	Foltin RW, Fishman MW, Brady JV.	Pharmacology, Biochemistry and Behavior 1986; 25: 577-582.	Cannabis	La somministrazione di due o tre sigarette di marijuana aumentava l'introito calorico giornaliero.
Nausea/vomito; cancro; chemioterapia	Nabilone and metoclopramide in the treatment of nausea and vomiting due to cisplatinum: a double blind study.	Crawford SM, Buckman R.	Med Oncol Tumor Pharmacother. 1986;3(1): 39-42.	Nabilone	Nessuna differenza fra Nabilone e metoclopramide
Nausea/vomito; cancro; chemioterapia	Nabilone: an alternative antiemetic for cancer chemotherapy.	Dalzell AM, Bartlett H, Lilleyman JS.	Arch Dis Child. 1986 May; 61(5): 502-5.	Nabilone	Nabilone efficace come antiemetico, e superiore al domperidone, anche nei bambini
Nausea/vomito; cancro; chemioterapia	Crossover comparison of the antiemetic efficacy of nabilone and alizapride in patients with nonseminomatous testicular cancer receiving cisplatin therapy.	Niederle N, Schutte J, Schmidt CG.	Klin Wochenschr. 1986 Apr 15; 64(8): 362-5.	Nabilone	Nabilone superiore all'alizapride.
Nausea/vomito; cancro; chemioterapia	Prospective randomized double-blind trial of nabilone versus domperidone in the treatment of cytotoxic-induced emesis.	Pomeroy M, Fennelly JJ, Towers M.	Cancer Chemother Pharmacol 1986; 17(3): 285-8.	Nabilone	Nabilone superiore al domperidone
Spasticità	The effect of delta-9-THC on human spasticity.	Hanigan WC, Destree R, Truong XT.	Clinical Pharmacology and Therapeutics 1986; 39: 198.	Delta-9-THC	Delta-9-THC dava beneficio clinico in due su cinque pz con spasticità intrattabile
Nausea/vomito; cancro; chemioterapia	THC or Compazine for the cancer chemotherapy patient--the UCLA study. Part II: Patient drug preference.	Ungerleider JT, Sama G, Fairbanks LA, Goodnight J, Andrysiak T, Jamison K.	American Journal of Clinical Oncology 1985; 8: 142-147.	Delta-9-THC	La riduzione della nausea era il determinante principale nella scelta fra THC e proclorperazina
Nausea/vomito; cancro; chemioterapia	A cross-over comparison of nabilone and prochlorperazine for emesis induced by cancer chemotherapy.	Niiranen A, Mattson K.	American Journal of Clinical Oncology 1985 Aug;8(4):336-40.	Nabilone	Nabilone moderatamente efficace come antiemetico
Cancro; chemioterapia	Antiemetic efficacy of levonantradol compared to delta-9-tetrahydrocannabinol for chemotherapy-induced nausea and vomiting.	Citron ML, Herman TS, Vreeland F, Krasnow SH, Fossieck BE Jr, Harwood S, Franklin R, Cohen MH.	Cancer Treat Rep. 1985 Jan;69(1):109-12.	Delta-9-THC; Other cannabinoids	Levonantradol appare almeno pari come efficacia antiemetica al THC; effetti collaterali ben tollerati
Nausea/vomito; cancro; chemioterapia	Antiemetic therapy: a review of recent studies and a report of a random assignment trial comparing metoclopramide with delta-9-tetrahydrocannabinol.	Gralla RJ, Tyson LB, Bordin LA, Clark RA, Kelsen DP, Kris MG, Kalman LB, Groshen S	Cancer Treat Rep 1984;68(1):163-72.	Delta-9-THC	Effetti antiemetici minori e più effetti collaterali con dronabinolo che con metoclopramide, entrambi meglio del placebo
Nausea/vomito; cancro; chemioterapia	Randomized double blind comparison of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and marijuana as chemotherapy antiemetics.	Levitt M, Faiman C, Hawks R, Wilson A	Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 1984;3:	Cannabinoids; Delta-9-THC	9 pz nessuna preferenza; 7 preferivano THC orale, 4 preferivano sigarette di marijuana

Diagnosi	Titolo	Autori	Rivista	Tipo di farmaco	Risultati
Cancro; chemioterapia	Dose ranging evaluation of the antiemetic efficacy and toxicity of intramuscular levonantradol in cancer subjects with chemotherapy-induced emesis.	Stambaugh JE Jr, McAdams J, Vreeland F.	Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 1984; 3:	Other cannabinoids	Levonantradol più efficace del placebo
Nausea/vomito; cancro	Tetrahydrocannabinol vs. prochlorperazine. The effects of two antiemetics on patients undergoing radiotherapy.	Ungerleider JT, Andrysiak TA, Fairbanks LA, Tesler AS, Parker RG.	Radiology 1984; 150(2): 598-9.	Delta-9-THC	THC leggermente superiore alla prochlorperazina
Sclerosi multipla; tremori	Tetrahydrocannabinol for tremor in multiple sclerosis.	Clifford DB	Annals of Neurology 1983; 13(6): 669-671	Delta-9-THC	2 pz con miglioramento obiettivo, 5 con miglioramento soggettivo
Perdita appetito /peso	A double-blind trial of delta 9-tetrahydrocannabinol in primary anorexia nervosa.	Gross H, Ebert MH, Faden VB, Goldberg SC, Kaye WH, Caine ED, Hawks R, Zinberg N	Journal of Clinical Psychopharmacology 1983; 3(3): 165-171	Delta-9-THC	Non differenze significative fra THC e diazepam
Nausea/vomito; cancro; chemioterapia	Anti-emetic efficacy and toxicity of nabilone, a synthetic cannabinoid, in lung cancer chemotherapy.	Ahmedzai S, Carlyle DL, Calder IT, Moran F.	Br J Cancer. 1983 Nov; 48(5): 657-63.	Nabilone	La scala dei sintomi era significativamente superiore per i pz con nabilone
Nausea/vomito; cancro; chemioterapia	[Randomized comparative trial of a new anti-emetic: nabilone, in cancer patients treated with cisplatin] [Article in French]	George M, Pejovic MH, Thuair M, Kramar A, Wolff JP.	Biomed Pharmacother. 1983; 37(1): 24-7	Nabilone	Il Nabilone a raffronto con la clorpromazina non riduceva significativamente gli episodi di vomito, ma la maggior parte dei pz preferivano il primo.
Nausea/vomito; cancro; chemioterapia	A randomised multicentre single blind comparison of a cannabinoid anti-emetic (levonantradol) with chlorpromazine in patients receiving their first cytotoxic chemotherapy.	Hutcheon AW, Palmer JB, Soukop M, Cunningham D, McArdle C, Welsh J, Stuart F, Sangster G, Kaye S, Charlton D, et al.	European Journal for Cancer and Clinical Oncology 1983 Aug; 19(8): 1087-90.	Altri cannabinoidi	0,5 mg di levonantradol erano più efficaci di 25 mg di clorpromazina come antiemetic
Nausea/vomito; cancro; chemioterapia	Cannabis and cancer chemotherapy: a comparison of oral delta-9-THC and prochlorperazine.	Ungerleider JT, Andrysiak T, Fairbanks L, Goodnight J, Sama G, Jamison K.	Cancer 1982; 50: 636-645	Delta-9-THC	Nessuna differenza significativa fra THC e prochlorperazina
Nausea/vomito	Randomised clinical trial of levonantradol and chlorpromazine in the prevention of radiotherapy-induced vomiting.	Lucreft HH, Palmer MK	Clinical Radiology. 1982 Nov; 33(6): 621-2.	Altri cannabinoidi	Frequenza di vomito simile dopo levonantradol e clorpromazina
Nausea/vomito; cancro; chemioterapia	A double-blind, controlled trial of nabilone vs. prochlorperazine for refractory emesis induced by cancer chemotherapy.	Johansson R, Kilku P, Groenroos M.	Cancer Treat Rev. 1982 Dec; 9 Suppl B: 25-33.	Nabilone	Severità della nausea e numero di episodi di vomito significativamente minori con nabilone.
Nausea/vomito; cancro; chemioterapia	A multi-institutional Phase III study of nabilone vs. placebo in chemotherapy-induced nausea and vomiting.	Jones SE, Durant JR, Greco FA, Robertone A.	Cancer Treat Rev. 1982 Dec; 9 Suppl B: 25-33	Nabilone	Nabilone efficace come antiemetic per la nausea e vomito post-chemioterapia
Spasticità	Treatment of human spasticity with delta 9-tetrahydrocannabinol.	Petro DJ, Ellenberger C Jr	Journal of Clinical Pharmacology 1981; 21(8-9 Suppl): 413S-416S	Delta-9-THC	Riduzione spasticità dopo 10 mg di THC
Nausea/vomito; cancro; chemioterapia	A prospective evaluation of delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in patients receiving adriamycin and cytoxan chemotherapy.	Chang AE, Shiling DJ, Stillman RC, Goldberg NH, Seipp CA, Barofsky I, Rosenberg	Cancer 1981; 47(7): 1746-51	Delta-9-THC	Nessuna riduzione significativa degli episodi di vomito, volume dell'emesi, grado di nausea o durata della nausea

Diagnosi	Titolo	Autori	Rivista	Tipo di farmaco	Risultati
Nausea/vomito; cancro; chemioterapia	Dose vs response of tetrahydrocannabinol (THC) vs prochlorperazine as chemotherapy antiemetics.	Levitt M, Wilson A, Bowman D, Fairman C, Kemel S, Krepert G	Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 1981;22:422	Delta-9-THC	THC 15 mg era più efficace contro il vomito, prochlorperazina più efficace contro la nausea
Dolore	Evaluation of intramuscular levonantradol and placebo in acute postoperative pain.	Jain AK, Ryan JR, McMahon FG, Smith G.	Journal of Clinical Pharmacology 1981;21(8-9 Suppl):320S-326S	Altri cannabinoidi	Riduzione significativa del dolore rispetto al placebo
Nausea/vomito; cancro; chemioterapia	Comparative trial of the antiemetic effects of THC and haloperidol	Neidhart JA, Gagen MM, Wilson HE, Young DC	International Journal of Clinical Pharmacology Research 1981;21: 38-42S	Delta-9-THC	THC e aloperidolo ugualmente efficaci
Cancro, chemioterapia; glaucoma	Physiologic observations in a controlled clinical trial of the antiemetic effectiveness of 5, 10, and 15 mg of delta 9-tetrahydrocannabinol in cancer chemotherapy. Ophthalmologic implications.	Levitt M, Wilson A, Bowman D, Kemel S, Krepert G, Marks V, Schipper H, Thomson G, Weinerman B, Weinerman R	J Clin Pharmacol 1981;21(8-9 Suppl):103S-109S	Delta-9-THC	Pz liberi da effetti avversi
Nausea/vomito; cancro; chemioterapia	Nabilone: an effective antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy.	Einhorn LH, Nagy C, Furnas B, Williams SD.	J Clin Pharmacol. 1981 Aug-Sep;21(8-9 Suppl):64S-69S.	Nabilone	Sessanta pazienti (75%) riferivano che il nabilone era più efficace della prochlorperazina per la nausea e il vomito
Dolore	A study of levonantradol, a cannabinol derivative, for analgesia in post operative pain.	Kantor TG, Hopper M.	Pain 1981; (suppl): S37.	Altri cannabinoidi	Levonantradol ha attività analgesica ma può avere effetti collaterali a livello di sistema nervoso centrale.
Dolore	Effects of moderate and high doses of marijuana on thermal pain: a sensory decision theory analysis.	Iark WC, Janal MN, Zeidenberg P, Nahas GG.	J Clin Pharmacol 1981;21(8-9 Suppl):299S-310S.	Cannabis	La cannabis aumenta la percezione del dolore
Nausea/vomito; cancro; chemioterapia	Antiemetics in patients receiving chemotherapy for cancer: a randomized comparison of delta-9-tetrahydrocannabinol and prochlorperazine.	Sallan SE, Cronin C, Zelen M, Zinberg NE	New England Journal of Medicine 1980; 302(3):135-138	Delta-9-THC	No nausea e vomito in 36 di 79 sedute di chemioterapia con THC in confronto a 16 su 78 in pazienti trattati con prochlorperazina; aumento appetito con THC
Nausea/vomito; cancro; chemioterapia	Antiemetic effect of tetrahydrocannabinol. Compared with placebo and prochlorperazine in chemotherapy-associated nausea and emesis.	Orr LE, McKernan JF, Bloome B	Annals of Internal Medicine 1980;140(11):1431-1433	Delta-9-THC	Non nausea o vomito nel 73% del gruppo THC
Nausea/vomito; cancro; chemioterapia	The antiemetic activity of tetrahydrocannabinol versus metoclopramide and thiethylperazine in patients undergoing cancer chemotherapy.	Colls BM, Ferry DG, Gray AJ, Harvey VJ, McQueen EG.	New Zealand Medical Journal 1980;91:449-451	Delta-9-THC	THC orale ha effetto antiemeticico circa dello stesso ordine della tietilperazina e metoclopramide
Cancro; chemioterapia	Double-blind comparison of the antiemetic effects of nabilone and prochlorperazine on chemotherapy-induced emesis.	Steele N, Gralla RJ, Braun DW Jr, Young CW.	Cancer Treatment Report. 1980 Feb-Mar;64(2-3):219-24.	Nabilone	Sia nabilone che prochlorperazina hanno dato effetto antiemeticico
Nausea/vomito; cancro; chemioterapia	Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic for patients receiving cancer chemotherapy. A comparison with prochlorperazine and a placebo.	Frytak S, Moertel CG, O'Fallon JR, Rubin J, Creagan ET, O'Connell MJ, Schutt AJ, Schwartz NW	Annals of Internal Medicine 1979;91(6):825-830	Delta-9-THC	THC e PCP ugualmente efficaci; entrambi meglio del placebo; THC ha prodotto effetti psichici nell'82% dei pz

Diagnosi	Titolo	Autori	Rivista	Tipo di farmaco	Risultati
Nausea/vomito; cancro; chemioterapia	Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in cancer patients receiving high-dose methotrexate. A prospective, randomized evaluation.	Chang AE, Shilling DJ, Stillman RC, Goldberg NH, Seipp CA, Barofsky I, Simon RM, Rosenberg SA.	Annals of Internal Medicine 1979; 91: 819-824.	Delta-9-THC	14 su 15 pz hanno avuto riduzione vomito e nausea
Nausea/vomito; cancro; chemioterapia	Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) as an antiemetic in patients treated with cancer chemotherapy; a double-blind cross-over trial against placebo	Kluin-Nelemans JC, Nelemans FA, Meuwissen OJATH, Maes RAA	Veterinary and Human Toxicology 1979; 21: 338-340	Delta-9-THC	Dronabinolo superiore al placebo
Nausea/vomito; cancro; chemioterapia	Amelioration of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting by delta-9-tetrahydrocannabinol.	Ekert H, Waters KD, Jurk IH, Mobilia J, Loughnan P	Med J Aust. 1979 Dec 15; 2(12): 657-9.	Delta-9-THC	THC efficace nel ridurre nausea e vomito ma non in tutti i pz
Nausea/vomito; cancro; chemioterapia	Superiority of nabilone over prochlorperazine as an antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy.	Herman TS, Einhorn LH, Jones SE, Nagy C, Chester AB, Dean JC, Furnas B, Williams SD, Leigh SA, Dorr RT, Moon TE.	N Engl J Med. 1979 Jun 7; 300(23): 1295-7.	Nabilone	Sia nausea che vomito significativamente meno frequenti nei pz con nabilone
Dolore	Effect of benzopyranoperidine, a delta-9-THC congener, on pain.	Jochimsen PR, Lawton RL, VerSteeg K, Noyes Jr R	Clin Pharmacol Ther. 1978 Aug; 24(2): 223-7	Altri cannabinoidi	Benzo-piranoperidina non era più efficace del placebo
Cancro; dolore	Effect of a nitrogen analog of tetrahydrocannabinol on cancer pain.	Staquet M, Gantt C, Machin D.	Clin Pharmacol Ther. 1978 Apr; 23(4): 397-401	Altri cannabinoidi	NIB superiore al placebo e al secobarbital ma non utilizzabile in clinica a causa dei suoi effetti collaterali
Dolore	Effects of intravenous tetrahydrocannabinol on experimental and surgical pain. Psychological correlates of the analgesic response.	Raft D, Gregg J, Ghia J, Harris L	Clin Pharmacol Ther. 1977 Jan; 21(1): 26-33.	Delta-9-THC	Nessuna riduzione del dolore con THC
Cancro; perdita appetito/peso; depressione		Regelson W, Butler JR, Schulz J, Kirk T, Peek L, Green ML, Zalis MO	Braude MC, Szara S, ed. Pharmacology of marijuana. Vol 2. New York, Raven Press, 1976, pp. 763-76.	Delta-9-THC	Aumento di peso con THC, perdita di peso con placebo
Nausea/vomito; cancro; chemioterapia	Antiemetic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients receiving cancer chemotherapy.	Sallan SE, Zinberg NE, Frei E 3d	New England Journal of Medicine 1975; 293(16): 795-797	Delta-9-THC	Per i pz che completarono lo studio ci furono 5 risposte complete (no vomito) e 7 parziali (50% riduzione del vomito)
Dolore; cancro	Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol.	Noyes R Jr, Brunk SF, Baram DA, Canter A	Journal of Clinical Pharmacology 1975; 15(2-3): 139-143	Delta-9-THC	Riduzione dolore con 15-20 mg THC
Dolore; cancro	The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine.	Noyes R Jr, Brunk SF, Avery DAH, Canter AC	Clinical Pharmacology and Therapeutics 1975; 18(1): 84-89	Delta-9-THC	Effetti analgesici leggeri; con 20 mg di THC forti effetti collaterali
Dolore	Marihuana and pain.	Hill SY, Schwin R, Goodwin DW, Powell B.	J Pharmacol Exp Ther 1974; 188: 415-8.	Cannabis	Cannabis aumenta la sensibilità al dolore