

Centro Culturale
Canapa



LIBRO BIANCO SUGLI USI TERAPEUTICI DELLA CANNABIS

CENTRO CULTURALE CANAPA
FORUM DROGHE
MEDICAL CANNABIS

Supplemento
mensile de "Il
Manifesto"

Quaderni di Fuoriluogo
N. 8

<http://www.fuoriluogo.it>
fuoriluogo@fuoriluogo.it

In affettuosa memoria di Giancarlo Arnao,
maestro e amico di tutti noi,
senza il cui insegnamento ed esempio
questo libro bianco non avrebbe potuto essere scritto.

INDICE

LETTERA APERTA AL MINISTRO DELLA SANITA' pag. 4

CASI CLINICI (a cura di Salvatore Grasso e Nunzio Santalucia)

1. Giampiero T.	pag. 6
2. Stefano G.	pag. 9
3. Ines S.	pag. 12
4. Maria M.	pag. 14
5. Luigi A.	pag. 17
6. Sergio G.	pag. 19
7. Altre testimonianze	pag. 21

APPENDICI

1. Considerazioni preliminari rispetto al possibile svolgimento di sperimentazioni cliniche con la cannabis (a cura di Paolo Crocchiolo)	pag. 24
2. Usi medici della cannabis (a cura di Claudio Cappuccino e Salvatore Grasso)	
2.1 Cannabis e cannabinoidi: necessità di una rivalutazione medica	pag. 26
2.2 Gli usi medici della cannabis: scheda storica	pag. 33
2.3 Recenti acquisizioni sull'uso terapeutico dei derivati della cannabis	pag. 38
3. L'attuale regime giuridico dell'uso medico della cannabis e dei suoi derivati. (a cura di Angelo Averni)	pag. 36

Seconda edizione elettronica rivista dagli autori.

Febbraio 2001

Questa versione e gli eventuali aggiornamenti sono disponibili all'url

<http://www.fuoriluogo.it/quaderni/8>

Lettera aperta al Prof. Umberto Veronesi, Ministro della Sanità

Illustre Signor Ministro,

siamo un gruppo di pazienti affetti da differenti patologie, le cui vicende sono narrate in dettaglio nelle pagine di questo "libro bianco", che ci auguriamo avrà il tempo e la voglia di sfogliare.

Molti di noi combattono ormai da parecchi anni la loro battaglia contro la propria malattia, coadiuvati in ciò dai rimedi che la medicina ufficiale ha saputo mettere a nostra disposizione. Si tratta, molte volte, di rimedi solo parzialmente efficaci, talora con effetti collaterali indesiderati di una certa rilevanza.

Nel corso di questi anni, alcuni di noi hanno potuto verificare che l'assunzione di derivati della Cannabis si è rivelata in grado di aiutarci a trovare sollievo alle nostre sofferenze. Per alcuni è stata una scoperta del tutto casuale, per altri il punto d'arrivo di un percorso di approfondimento delle conoscenze al riguardo. Esiste, infatti, come lei ben saprà, una ricca mole di pubblicazioni scientifiche, che conferma quanto alcuni di noi hanno avuto modo di sperimentare in prima persona.

Ma la possibilità per noi tutti di potere liberamente fare ricorso a queste sostanze è risultata fortemente limitata dal fatto che si tratta di sostanze non reperibili legalmente. L'unica maniera di ottenerle è il ricorso al mercato nero, comportamento che molti di noi ritengono eticamente censurabile oltre che rischioso, ovvero ricorrendo alla coltivazione "in proprio", il che ha esposto alcuni di noi a conseguenze penali che consideriamo inaccettabili.

Per quanto ci si sforzi non riusciamo a capire perché ci si debba accanire a proibire l'uso terapeutico di una sostanza che può dare sollievo a chi soffre, e che sotto il profilo farmacologico risulta molto meno tossica e molto più sicura di molti farmaci regolarmente in commercio.

Vogliamo augurarci che la sua sensibilità di medico la motivi a fare tutto quanto è nelle sue possibilità per rimuovere gli ostacoli che si frappongono all'uso di queste sostanze in un contesto di legalità e sicurezza.

Le chiediamo, in concreto, di fare quanto è nelle sue possibilità per:

1) L'immissione nel prontuario farmaceutico dei cannabinoidi di sintesi già disponibili in commercio in altri paesi (dronabinol e nabilone).

Tali farmaci sono già regolarmente registrati e legalmente disponibili in alcuni paesi dell'Unione Europea. Basterebbe applicare il principio del mutuo riconoscimento per renderli disponibili anche in Italia. Ciò consentirebbe di superare la absurdità della attuale situazione legislativa che, pur prevedendo, in linea teorica, la prescrivibilità di tali sostanze (con le modalità previste dall'art. 43 del T.U. sulle sostanze stupefacenti e psicotrope), non

contempla in concreto le modalità di soddisfazione di una tale prescrizione.

2) L'individuazione di laboratori pubblici e istituti universitari per la produzione di preparati naturali di cannabis a contenuto noto di THC.

Tale modalità di approvvigionamento, utilizzata in paesi come gli USA che pure adottano legislazioni tutt'altro che permissive in materia di sostanze stupefacenti, è anch'essa contemplata dagli articoli 26 e 27 del T.U. ma non ci risulta che a tali norme sia mai stata data attuazione

3) Il finanziamento di ricerche su modalità di assunzione dei cannabinoidi alternative al fumo

Una grossa limitazione all'uso di tali sostanze è dato, come è noto, dai rischi connessi alla loro assunzione tramite il fumo. Tale dato è stato giustamente sottolineato dall'Institute of Medicine della National Academy of Science USA, che ha sottolineato la necessità di individuare modalità di assunzione alternative. Ci risulta che in altri paesi siano in corso ricerche in tal senso: la American Cancer Society di New York e del New Jersey ha recentemente finanziato studi per la realizzazione di "cerotti" a rilascio transdermico, la Royal Pharmaceutical Society of Great Britain sta valutando, con risultati promettenti, l'impiego di "spray" per la somministrazione sublinguale.

4) La sperimentazione, presso l'Istituto Superiore di Sanità o altri Istituti di ricerca, di protocolli terapeutici in quelle patologie in cui ci sono promettenti evidenze ma non ancora certezze.

Mentre per alcune patologie (trattamento della nausea nei pazienti in chemioterapia, stimolazione dell'appetito nei pazienti con wasting syndrome da AIDS) esistono già evidenze sufficienti a giustificare l'utilizzo terapeutico dei cannabinoidi nell'uomo, per altre patologie (trattamento della spasticità nella sclerosi multipla o nei traumi midollari, terapia del dolore, prevenzione delle convulsioni epilettiche, trattamento di patologie neurodegenerative) esistono promettenti evidenze sperimentali oltre che convincenti esperienze aneddotiche.

In tutte queste condizioni riteniamo che, analogamente a quanto sta già avvenendo in molti paesi europei, debbano essere messe in atto, nel nostro paese, sperimentazioni cliniche controllate che ne verifichino l'efficacia.

La ringraziamo sin d'ora per la sua attenzione e per tutto quanto vorrà fare per dare risposta alle nostre richieste.

Giampiero T.

Stefano G.

Ines S.

Maria M.

Luigi A.

Sergio G.

CASO CLINICO N. 1, Giampiero T.

Giampiero T. ha 27 anni, diploma di geometra.

All'età di 19 anni viene investito da un'autovettura e condotto in gravi condizioni all'ospedale. Diagnosi: trauma cranico con frattura del massiccio facciale, emorragia subaracnoidea, fratture multiple del tavolo cranico e dell'orbita di sinistra, fratture scomposte del femore sinistro e dell'omero sinistro. Dopo 45 giorni di stato comatoso e due mesi di ricovero è stato dimesso dall'ospedale.

A distanza di un anno, proprio nello stesso giorno dell'incidente, è preda di una crisi epilettica insorta durante il sonno. Viene ricoverato in ospedale e curato con luminale, farmaco antiepilettico, che continua ad assumere regolarmente per 9-10 mesi.

Durante questi mesi apprende che la marijuana può essere una cura alternativa ai barbiturici nella prevenzione delle crisi epilettiche, pertanto decide di sperimentarla su se stesso con la speranza di evitare i pesanti effetti collaterali dei barbiturici.

Sospende di sua iniziativa la terapia barbiturica e si procura "l'erba proibita" che non aveva mai fumato prima. Non ha più assunto farmaci antiepilettici ma ha fumato spinelli tutti i giorni in numero variabile da tre o quattro fino ad otto in un giorno.

Chiaramente il dosaggio non è valutabile vista l'incognita del mercato nero sia in termini di qualità che di disponibilità.

Dal 1994 al 1997 non ha avuto nessuna crisi epilettica né ha sofferto di particolari effetti collaterali derivanti dall'assunzione di questa sostanza.

Nel 1996 in seguito al sequestro di 11 piantine di canapa indiana che aveva in casa, ha trascorso due notti in carcere quindi rinviato a giudizio e nel gennaio del 1999 subisce una condanna di un anno e mezzo.

Nel marzo del 2000 viene assolto in appello "perché il fatto non costituisce reato".

Nel 1997, per motivi di studio e di lavoro, si trasferisce dalla Calabria a Perugia dove sospende praticamente l'assunzione di "erba", dopo averne sperimentato la cattiva qualità, e si procura saltuariamente hashish pure di pessima qualità.

I cambiamenti generali dovuti al trasferimento, lo stress psicofisico dell'attività lavorativa, ma specie, a suo dire, la netta riduzione e la saltuarietà dell'assunzione di cannabinoidi sono cause scatenanti di una crisi epilettica che comporta un immediato ricovero ospedaliero.

Tra il 1997 e il 1998 è andato incontro a quattro crisi epilettiche con ricovero ma ha sempre rifiutato di assumere la terapia antiepilettica per i pesanti effetti collaterali specie a carico del fegato. Inoltre vedeva aggravarsi anche la disfunzione sessuale, sequela anche questa dell'incidente, infatti per due anni aveva assunto gonadotropine (ormoni stimolanti) prescrittegli da un Centro Specialistico di Pavia.

Nell'ottobre del 1998 è rientrato a San Giovanni in Fiore (CS), suo paese di origine, e, dopo un'udienza dell'indagine preliminare per la vecchia questione delle piantine di canapa, ha avuto la sua ultima crisi epilettica con ricovero all'ospedale di Cosenza. Da allora non ha più avuto crisi, sono tornati completamente nella norma i valori di funzionalità

epatica, sono nettamente migliorati i disturbi della sfera sessuale, non ha assunto alcun farmaco ma ha fumato circa quattro sigarette di cannabis al giorno.

Ho visitato il signor Giampiero T.

All'esame obiettivo sono ben evidenti i segni somatici dell'incidente occorsogli. Tutte le cartelle cliniche, gli esami laboratoristici, quelli strumentali e i referti delle visite specialistiche ben documentano le patologie riferite nella loro sequenza cronologica, ma c'è qualcosa di più, proprio in relazione alla questione cannabis.

Un certificato del suo medico curante di San Giovanni in Fiore (CS) datato 21.6.1996 recita:

"Si certifica che il Sig. Giampiero T. da circa un anno e mezzo mi ha riferito di aver sostituito la terapia di fenobarbital con canapa indiana, per curare le crisi convulsive di cui è tuttora affetto, e di aver riscontrato un miglioramento clinico anche in riferimento alla sua patologia su base endocrina".

Nella cartella clinica del Policlinico San Matteo dell'Università di Pavia, dove è seguito per le sue disfunzioni sessuali, in data 5.3.1996 è riportato: "Il paziente attualmente riferisce di usare ancora sigarette di Deidrocannabiolo, ottenendo miglioramento nei rapporti sessuali. Da circa un anno è stato sospeso uso dei barbiturici (farmaci antiepilettici ndr). Si sospende terapia (ormonale ndr)".

Nel 1997 viene ricoverato una prima volta all'ospedale di Perugia per una crisi convulsiva, nella cartella infermieristica è riportato puntualmente il rifiuto del paziente di assumere la terapia antiepilettica (Luminale) prescritta dai medici.

In un successivo ricovero nello stesso ospedale si legge nella cartella clinica: "non assume la terapia antiepilettica consigliata dai sanitari all'epoca del trauma. Si apprende che fa uso di cannabinoidi."

Il 15.9.1997, dalla cartella infermieristica, ore 22,30: "paziente non si trova all'interno del reparto. Si apprende dai sanitari del reparto che il paziente è stato visto salire su una macchina ed allontanarsi dall'ospedale. Si avverte la polizia (113)." Ore 23,30: "Paziente rientrato al reparto. Nega di essersi allontanato dall'ospedale. Si avverte il 113 del rientro. Si preleva urina per dosaggio cannabinoidi."

Il giorno successivo c'è il risultato dell'esame urinario che rivela non solo la presenza di cannabinoidi e la totale assenza di tutte le altre sostanze stupefacenti, ma anche l'assenza dei barbiturici a conferma della mancata assunzione dei farmaci antiepilettici.

Dal diario clinico in data 24.3.1998: "Riferisce di avere, a volte, episodi di cefalea, annebbiamento della vista, arrossamento degli occhi ma non sa assolutamente definire la loro frequenza nel tempo, inoltre l'episodio cesserebbe subito con l'assunzione, tramite fumo, di canapa indiana."

Un esame delle urine eseguito nello stesso ospedale di Perugia in data 22.4.1998 rivela sempre la presenza di cannabinoidi e l'assenza di altre sostanze stupefacenti e dei barbiturici.

Nel certificato di dimissione, sempre dall'ospedale di Perugia, in data 14.5.1998 si ritrova un chiaro riferimento alla tossicità dei farmaci antiepilettici: "Il paziente, al momento, non è in trattamento specifico per l'Epilessia data la rarità delle crisi convulsive che finora si sono verificate esclusivamente nel sonno; si ritiene opportuno mantenere tale atteggiamento

astensionistico essendo per adesso il costo dovuto all'assunzione dei farmaci maggiore del beneficio."

E ancora, il 15 ottobre 1998 in un certificato medico dell'ospedale di Cosenza, dove era stato ricoverato per la sua ultima crisi epilettica, il neurologo scrive tra l'altro: "...ha interrotto la terapia farmacologica prescritta di sua volontà. Afferma di usare sigarette di deidrocannabinolo ottenendo miglioramento del suo stato."

Nell'agosto del 1999 nell'ospedale Bellaria di Bologna è stato sottoposto ad un nuovo intervento chirurgico alla testa per mucocele frontale post-traumatico (vecchio incidente). Anche nella cartella clinica di questo ospedale è segnalato che "...il paziente ha interrotto la terapia farmacologica e assume stupefacenti marijuana".

Per finire, il Sig. Giampiero T. mi consegna un documento della Regione Calabria, Commissione Medica per l'invalidità, in cui si attesta: "Invalido con totale e permanente inabilità lavorativa: 100% L.118/71."

Per concludere riporto alcune ipotesi che mi sono venute in mente in relazione alla situazione del Sig. Giampiero T..

1° ipotesi: al Sig. Giampiero T. piace l'effetto della canapa indiana quindi strumentalizza la sua condizione per continuare impunemente a drogarsi. Ipotesi possibile ma poco probabile sia perché è arrivato alla cannabis non come droga ma nella ricerca di una terapia alternativa, sia perché, mancando la dipendenza, pare proprio controproducente cacciarsi in tanti problemi legali per farsi riconoscere il diritto di curarsi con questa sostanza. Avrebbe potuto fumarla clandestinamente come fa qualche milione di persone in Italia!

2° ipotesi: la canapa non ha effetti farmacologici ma solo psicologici. In questo caso, vista la relativa rarità delle crisi, i pesanti effetti dei farmaci antiepilettici e gli indubbi benefici psicologici anche per i disturbi legati alla sfera sessuale, non si può non ritenersi positivo l'utilizzo farmacologico della canapa indiana in alternativa ai barbiturici.

3° ipotesi: la cannabis è effettivamente efficace nella terapia antiepilettica. Ciò è suffragato da numerose esperienze aneddotiche nonché da alcuni studi di piccole dimensioni (v. voci bibliografiche 27-28 dell'Appendice 2.3). Nel nostro caso è riferita, inoltre, la pronta remissione dei sintomi premonitori delle crisi convulsive dopo l'assunzione di cannabis.

Pertanto, in considerazione dei vantaggi apportati da questa sostanza al Sig. Giampiero T., dei bassi livelli di rischio tossicologico e dei consistenti effetti collaterali sperimentati con i farmaci antiepilettici legali, si ritiene farmacologicamente corretto e umanamente doveroso che il Sig. Giampiero T. sia autorizzato alla terapia antiepilettica con cannabis indica seguita da monitoraggio medico.

Dott. Nunzio Santalucia

CASO CLINICO N. 2, Stefano G.

Stefano G. ha 41 anni, e lavora come impiegato.

Nel settembre del 1983 in seguito alla comparsa di un rigonfiamento all'ascella sinistra si sottopone ad indagini mediche che portano alla individuazione di un sarcoma sinoviale, una forma tumorale molto aggressiva. Il paziente si sottopone a un ciclo di radioterapia e quindi in data 8.3.84 affronta un primo intervento chirurgico all'Istituto Rizzoli di Bologna, che comporta l'amputazione del braccio sinistro.

Superato senza complicazioni l'intervento, tutto sembra andare bene, sino al febbraio '91, data in cui una TAC eseguita all'Istituto Rizzoli svela una recidiva del tumore a livello polmonare. Viene praticato un nuovo intervento, seguito da 10 cicli di chemioterapia. I farmaci chemioterapici, come spesso succede, inducono pesanti effetti collaterali che il paziente così descrive: "*Gli effetti collaterali sono una tortura: senso di nausea per giorni, nessun appetito, testa pesante, infezioni in bocca, a volte un po' di febbre, un senso generale di fastidioso appannamento. Per giorni non mangio quasi nulla, l'appetito si ripresenta molto lentamente, dopo 5/6 giorni dal completamento del ciclo di chemioterapia.*"

Nonostante tutto, sembra che le terapie siano state efficaci, e per cinque anni il paziente non ha più disturbi. Ma nel maggio '96 i controlli mettono in evidenza una nuova recidiva, a livello mediastinico. I medici interpellati consigliano: 6 cicli di chemioterapia + nuovo intervento chirurgico (eseguito al Centro di Riferimento Oncologico di Aviano nel febbraio '97) + radioterapia.

Memore dei pesanti effetti collaterali sperimentati in occasione del precedente ciclo di chemioterapia, ed essendo venuto casualmente a conoscenza del fatto che negli USA si era sperimentato con successo l'utilizzo dei cannabinoidi nel trattamento della nausea da chemioterapia, il paziente si documenta e decide di verificare personalmente l'efficacia di tale terapia. Ecco la descrizione del risultato:

"Ero, all'epoca, già un consumatore ludico, ma non immaginavo che la canapa potesse avere qualche benefico effetto in una situazione così dolorosa. Ricordo bene la prima volta che, di ritorno dai tre o quattro giorni di somministrazione dei farmaci, ho usato l'erba: quella stessa sera (ero uscito al pomeriggio dal centro oncologico) ho mangiato con grande piacere i tortellini della nonna. Una rivelazione! Prima trascorrevi i primi giorni a casa (4 o 5, spesso una settimana) con grande sofferenza, senza toccare praticamente cibo, in compagnia di un perenne senso di nausea; ora invece potevo mangiare subito e, mangiando, mi riprendevo in brevissimo tempo. Ho tentato di discutere della cosa con vari medici, e oncologi, per trovare una modalità seria, scientifica, di utilizzo. Non ho mai avuto alcuna risposta alle mie richieste argomentate. Ovviamente, mi sono chiesto spesso se il mio miglioramento non fosse frutto di suggestione, ma, ascoltando attentamente il mio corpo, mi rendevo conto che stavo realmente meglio, e ne traeva vantaggio anche il mio umore.

In questa situazione di grande sofferenza, l'uso di cannabis si rivela un sostegno psicologico non indifferente: in passato, durante i periodi di cura, ero soggetto a momenti di profonda depressione e di calo delle energie mentali. Ora, riesco a mantenere abbastanza alto e costante il livello di determinazione necessaria per fronteggiare la malattia. Credo che questo fosse dovuto in parte all'

"abitudine" (... la malattia continua a recidivare, occorre attrezzarsi per sopravvivere...), ma, anche e soprattutto, all'utilizzo di cannabinoidi.

Apprezzavo (e apprezzo) molto lo stato mentale indotto dai cannabinoidi, in quanto mi "stabilizza" psicologicamente, consentendomi di poter concentrare le mie energie (anche fisiche) per contrastare la malattia.

D'altro canto, lo "status" di consumatore di cannabinoidi, mi esponeva (e mi espone) alle tensioni di chi si deve procurare illegalmente quel materiale che io utilizzo come medicamento. Tensioni che attengono sia all'illegalità stessa (anche del consumo, che come si sa è sanzionato amministrativamente), con i rischi inerenti alla frequentazione di luoghi di spaccio, ma anche alla impossibilità di poter verificare la qualità delle sostanze reperite. Del resto, l' "autoproduzione", che sarebbe preferibile anche perchè potrebbe dare garanzie sulla qualità, è difficilmente praticabile sia perchè anch'essa comunque illegale, sia perchè modi e tempi di coltivazione sono lenti e laboriosi, aumentando quindi i rischi."

Dopo un nuova fase di benessere, il paziente ha avuto due ulteriori recidive: la prima nel giugno '99 e la seconda nell'ottobre 2000. A seguito di quest'ultima, il paziente sta in atto praticando dei nuovi cicli di chemioterapici, e riferisce di continuare ad utilizzare la cannabis come terapia di supporto. Al riguardo dichiara: *"Credo sia il momento, anche in Italia, di iniziare una battaglia perché sia possibile usare legalmente la canapa a fine terapeutico, e per fare conoscere a tutti (medici, malati, associazioni, media) le potenzialità di questa sostanza, partendo da una semplice domanda: perché soffrire, quando, con una pianticella naturale, è possibile star meglio? "*

Nel commentare questo caso clinico bisogna ricordare che l'efficacia del delta-9-THC , il piu' importante principio attivo della cannabis, nei casi di nausea e vomito secondari a chemioterapia è stata dimostrata in vari studi clinici, controllati in doppio cieco.

[v. voci bibliografiche 2-8 dell'Appendice 2.3]

In tutti questi studi i cannabinoidi risultavano più efficaci delle terapie tradizionali nel dominare questa spiacevole conseguenza della chemioterapia. A seguito di tali indiscutibili evidenze due derivati sintetici del THC, il dronabinol e il nabilone, sono stati ufficialmente registrati nella farmacopea in USA, Gran Bretagna, Olanda e Germania e sono normalmente in commercio nelle farmacie di quei paesi. Contro ogni evidenza scientifica, in Italia non si è mai arrivati alla registrazione di questi farmaci e, quel che e' piu' sconsolante, i medici, gli oncologi, sembra che ne sconoscano l'esistenza, come il paziente ha amaramente potuto constatare.

Quale comportamento puo' adottare il medico di fronte ad un paziente che, avendo sperimentato l'efficacia dei cannabinoidi quale valido aiuto nella sua lotta contro una neoplasia, chiede di essere aiutato ad utilizzare tali sostanze ?

La legge prevede, in linea teorica, che il medico possa prescrivere i derivati della cannabis, con le modalità indicate dall'art. 43 del T.U. sulle sostanze stupefacenti e psicotrope. Ma di fatto, per quanto detto sopra, una tale prescrizione non avrebbe alcuna concreta possibilità di essere soddisfatta per vie legali.

Che fare allora? Rassegnarsi ad indirizzare un bisogno di salute verso il mercato nero? Certamente non e' una strada che puo' soddisfare la coscienza deontologica del medico!

Pertanto, riconosciuto il benefico ruolo terapeutico svolto per il paziente dai derivati della cannabis, e ritenendo tale terapia supportata da convincenti evidenze scientifiche, ritengo deontologicamente corretto prescrivere al signor Stefano G. il ricorso a tale presidio terapeutico. Al contempo rivolgo alle autorità sanitarie competenti un pressante appello perchè vengano tempestivamente individuate opportune modalità legali per la soddisfazione di tale prescrizione.

Dott. Salvatore Grasso

CASO CLINICO N. 3, Ines S.

Ines S. ha 40 anni.

L'incontro, del tutto casuale, tra Ines e la Cannabis è avvenuto alcuni anni fa in un momento non affatto facile per Ines che subiva le conseguenze di un intervento chirurgico di isterectomia e la successiva cobaltoterapia endocavitaria per un carcinoma uterino. Inappetenza, nausea, vomito, disturbi urinari e intestinali, insonnia, ansia, depressione e soprattutto il dolore.

"Il dolore è una cosa terribile!" - racconta la paziente - "Ti fa crescere molto, ti fa capire quanto è bella la gioia, però comunque rimane dolore! Non hai più fame, hai un senso di nausea continua, anche quando bevi l'acqua ti sembra piombo nello stomaco. Non riesci più a fare una bella dormita di tutta una notte, ti addormenti a fatica, ti svegli continuamente, la mattina sei più stanca della sera anche se hai preso un sonnifero".

Ines S. affronta la situazione con una alimentazione naturale, aria di campagna e attività sportiva. È una donna gioiosa, ama la vita, le piace la natura, le piace ridere, scherzare. "Con degli amici una sera è capitato di fumare un fiore di marijuana, a me piace chiamarlo fiore di marijuana, e prima di tutto ho sentito una tranquillità ancora maggiore di quella che cerco di procurarmi da sola. Mi sono rilassata. Poi mi ha stimolato l'appetito e questa è stata per me una cosa incredibile, dell'altro mondo! Fumare il fiore di marijuana e cominciare a mangiare con gioia, con appetito, quando per anni non ho più saputo che cosa significasse mangiare, il piacere di mangiare, il gusto, la fame. Sentire lo stimolo della fame, per me è stata una cosa così grossa che ho detto: per carità, ma io allora voglio fumare!"

Ines S. non è sicuramente una donna irresponsabile, pertanto si è subito documentata su questa sostanza. Ha anche consultato sia il medico che l'aveva operata sia il medico di famiglia ed entrambi hanno escluso l'esistenza di controindicazioni all'uso, visto il beneficio sintomatico che lei aveva sperimentato.

Inoltre, consapevole della pericolosità del mercato nero, sia in termini legali che di possibilità di controllo della qualità della sostanza, decide di seminare qualche seme della "pianta proibita": l'esperimento riesce e si ritrova una bella piantina di marijuana sufficiente per le sue modeste e saltuarie assunzioni farmacologiche.

Ma il destino avverso, sotto le sembianze di una pattuglia della Guardia di Finanza, decide di ostacolare questo cammino. Racconta Ines: "Sono stata fermata dagli agenti della finanza mentre percorrevo, in macchina, un tratto di strada di periferia, in po' buia, alle sette e mezza di sera. Mi hanno tirata fuori dalla macchina. Pistole puntate alla tempia, mitraglietta dietro la schiena quasi a spinta, a botta, per farmi appoggiare alla macchina. Mi hanno trovato in tasca un fiorellino di marijuana....quindi portata in caserma a sirene spiegate, con un agente, a mezzo busto fuori dal finestrino con le pistole spianate che intimava ai passanti o alle macchine vicine di spostarsi".

Dalla caserma, Ines S. è stata condotta, con le stesse modalità di trasporto, a casa, dove è stata sequestrata una piantina di marijuana, quindi di nuovo in caserma, poi a mezzanotte in questura per una perquisizione da parte di un'agente di sesso femminile e ancora in caserma fino all'una e mezza di notte!

La vicenda si è poi conclusa con la segnalazione del caso alla Prefettura che si è "limitata" a comminare una sanzione amministrativa.

La prima riflessione che il caso stimola è che tanto accanimento, e tanto "sfoggio di muscoli" nei confronti di una persona colpevole solo di cercare sollievo alle sue sofferenze, è assolutamente indegno di un paese civile!

In secondo luogo non si può non ricordare che l'effetto benefico sperimentato da Ines S. è confermato da numerosi studi clinici controllati in doppio cieco, che hanno dimostrato l'efficacia dei cannabinoidi nel controllare la nausea e il vomito sperimentate dai pazienti con tumori che si sottopongono a chemioterapia [v. voci bibliografiche 3-8 dell'Appendice 2.3].

La forza di tali evidenze è stata tale da indurre la Food and Drug Administration (FDA) ad inserire un cannabinoide sintetico, il dronabinol, nella farmacopea ufficiale degli USA, paese non certo incline ad atteggiamenti permissivi nei confronti delle "droghe".

Analogo atteggiamento hanno avuto paesi quale la Gran Bretagna, l'Olanda e la Germania, paesi in cui sia il dronabinol che il nabilone, un altro cannabinoide sintetico, sono comunemente reperibili nelle farmacie.

Contro ogni evidenza scientifica, in Italia non si è mai arrivati alla registrazione di questi farmaci e, pertanto le uniche alternative per un paziente che si trovi a dovere affrontare simili frangenti rimangono o il ricorso al mercato nero (che ricordiamolo comporta una assoluta mancanza di sicurezza rispetto alla purezza delle sostanze acquistate) o la "autoproduzione".

Entrambe le scelte comportano rischi dal punto di vista legale, ma .

se l'acquisto di Cannabis, finalizzato all'uso personale, avviene da uno spacciatore illegale, l'acquirente è sottoposto semplicemente ad una sanzione amministrativa, se invece la stessa sostanza il consumatore la coltiva autonomamente - fermo lo scopo di farne uso personale - egli rischia la sanzione penale (per fortuna, ma solo per fortuna, non applicata in questo caso!).

Appare chiaro ed evidente che una simile situazione non è più a lungo accettabile!

Le autorità competenti hanno il dovere di individuare gli strumenti più idonei perché anche i pazienti italiani, al pari di quelli statunitensi, inglesi, tedeschi e olandesi, possano ricorrere, in un contesto di legalità e sicurezza, ad un trattamento la cui efficacia non è più in discussione

Dott. Nunzio Santalucia

CASO CLINICO N. 4, Maria M.

Maria M. ha 37 anni, vive a Napoli.

Nell'ottobre del 1995, in seguito alla comparsa di disturbi dell'equilibrio, si sottopone a controlli presso l'ospedale S. Eugenio di Roma ove viene fatta diagnosi di sclerosi multipla.

Le viene consigliata una terapia a base di cortisone, che la paziente è riluttante ad accettare a causa di precedenti esperienze di somministrazione del farmaco caratterizzate da un eccesso di effetti collaterali. Tuttavia, consultato il proprio Medico curante, la paziente si decide a fare un tentativo.

Una settimana dopo torna a Roma, e le viene somministrato, in regime di day-hospital, una dose di 4 grammi in 6 giorni (1/2 grammo nei primi due giorni, poi 1 grammo per i successivi due, poi ancora 1/2 grammo per due giorni).

La risposta alla terapia praticata non è purtroppo delle migliori.

Racconta la paziente: "Già prima della fine della settimana ho avuto un notevole peggioramento nel camminare, incubi, disturbi nella sensibilità al caldo e al freddo e terribili brividi di freddo. Mi viene detto che è tutto normale. Obietto che la sera prima di andare in ospedale ero andata a ballare con degli amici e non avevo alcun problema motorio! Torno a casa e comincio a stare sempre peggio: ai problemi motori si aggiungono problemi di digestione, aumentano i brividi e i disturbi della sensibilità, agli incubi si aggiungono episodi di sonnambulismo e vedo ad occhi aperti cose che non ci sono, in più la mia vista perfetta (ho undici decimi ancora oggi) dà i numeri. Insomma, un disastro!. E va avanti così fino ai primi di febbraio del '96. In più comincio a convincermi di essere matta perché il medico continua a dirmi che esagero e sono io che mi sto sognando queste cose. "

A febbraio del '96 la paziente si sottopone ad un nuovo controllo presso l'ospedale S.Eugenio. Constatato l'insuccesso, la terapia con cortisone viene sospesa.

"Finalmente mi prendono sul serio ! " - racconta la paziente - "Ma alla mia domanda 'Quando starò meglio?' il medico risponde, invero un po' brutalmente, 'Perché non lo sa che di sclerosi multipla non si guarisce?'. Bel modo di venirlo a sapere! "

Durante l'estate del '96 la paziente registra un discreto miglioramento: "Sto meglio, vado per un po' al mare da sola, mi sento quasi 'io'. "

Alla metà di agosto subentra una paresi del nervo faciale destro.

La paziente consulta il Medico curante che la tranquillizza e le prescrive una terapia a base di antiinfiammatori non-steroidi (naproxene 500 mg).

La terapia non sortisce grossi effetti per cui alla fine del settembre '96 la paziente si sottopone ad un ulteriore controllo a Roma, comprensivo di risonanza magnetica, a conclusione del quale viene proposto un ciclo di terapia con Interferon-beta. Informata sui possibili effetti collaterali e memore degli effetti disastrosi della terapia con cortisone, la paziente rifiuta di sottoporsi al trattamento.

Nel novembre del '96 consulta un Neurologo dell'ospedale San Raffaele di Milano, il quale

suggerisce un trattamento con il Copolimero-I (Cop-I) e indirizza la paziente presso un collega del II Policlinico di Napoli ove è in corso una sperimentazione del farmaco.

Il 2 gennaio 1997 la paziente inizia il trattamento con il Cop-I e sembra che vada tutto bene: non si presentano effetti collaterali, la sintomatologia regredisce quasi completamente, la paziente trascorre due anni quasi del tutto libera da sintomi.

A partire dall'aprile del '99 la paziente inizia tuttavia a lamentare facile affaticabilità e comparsa di crampi, tremori e irrigidimenti agli arti inferiori. "Sono sempre più stanca, comincio a camminare col bastone. Continuo col Cop-I ancora per un anno (sino all'estate 2000) ma i controlli non sono mai soddisfacenti e cominciano a dirmi che devo abituarci all'idea che la malattia ha cambiato forma ed è diventata una forma secondaria progressiva. E che non c'è niente da fare, anche il copolimero serve a pochissimo, se non a niente."

Nel tentativo di contrastare la spasticità muscolare agli arti inferiori che va progressivamente peggiorando le vengono prescritti farmaci miorilassanti convenzionali (piridinolo, baclofene) ma senza risultati e anzi con fastidiosi effetti collaterali.

La paziente viene a questo punto a sapere che in Inghilterra sono in corso studi clinici che prevedono l'utilizzo di derivati della cannabis per il trattamento della spasticità muscolare nei pazienti con sclerosi multipla.

E' a questo punto che la paziente ci contatta chiedendoci informazioni al riguardo.

Le spieghiamo che la efficacia dei derivati della cannabis nel trattamento della spasticità è suffragata, oltretutto da numerose evidenze aneddotiche, anche da alcuni studi di piccole dimensioni (v. voci bibliografiche 19-23 dell'Appendice 2.3), nonché da alcune recenti evidenze sperimentali (v. voce bibliografica 37 dell'Appendice 2.3).

Chiariamo che la sua non felice esperienza con i farmaci tradizionali è condivisa, purtroppo, da molti pazienti affetti da sclerosi multipla: i farmaci attualmente disponibili sono infatti ben lontani dall'aver raggiunto accettabili livelli di efficacia e tollerabilità. Lo stesso Interferone, su cui molto si è investito, ha dimostrato grossi limiti: al di là dei frequenti e, talora non trascurabili, effetti collaterali, sembra infatti che molti pazienti, dopo una fase di iniziali benefici, diventino resistenti al farmaco.

Riteniamo che al suo caso si possa applicare la raccomandazione del Dr. Vaney, *chairman* della sessione sui cannabinoidi della Conferenza Internazionale sulla Sclerosi Multipla tenutasi a Basilea nel settembre '99, che in quella consesso invitava a "considerare la cannabis come una efficace alternativa per i pazienti che non rispondono alle terapie convenzionali".

Pertanto, considerato che in Italia non esistono a tutt'oggi cannabinoidi registrati nel prontuario farmaceutico italiano, né sembra che alcuno abbia intenzione di promuovere studi clinici controllati in merito, e considerata la indisponibilità, assolutamente condivisibile, della paziente a ricorrere al mercato nero, ci limitiamo a fornirle i recapiti di alcune Istituzioni di ricerca inglesi (Royal Pharmaceutical Society e GW Pharmaceuticals) presso le quali sappiamo essere in corso studi clinici controllati al riguardo.

La paziente è persuasa a procedere per questa via, ma poco dopo il nostro colloquio la sintomatologia spastica agli arti inferiori si aggrava ulteriormente, divenendo seriamente

invalidante: "Alla fine sono dovuta venire a patti con il terribile spettro della sedia a rotelle, che sono costretta ad utilizzare saltuariamente in casa, sempre per uscire. Se ho ben capito a questo punto medici e medicine non possono aiutarmi molto (se ho una dote è quella di essere realista). Vorrei solo qualcosa per i crampi e per i dolori che non mi faccia vomitare l'anima, se poi dovessi scoprire che anche la cannabis non è efficace, per lo meno, saprei di averci provato."

"Mi auguro sinceramente che l'atteggiamento della Sanità italiana progredisca verso una maggiore considerazione e comprensione per malati, come me, in una situazione oggettivamente senza uscita. E, mi creda, lo dice una persona che non avendo mai fumato neanche uno spinello non saprebbe proprio come fare se decidesse di rivolgersi al mercato nero."

Per quanto ci si sforzi, alla luce delle evidenze a tutt'oggi disponibili, non riusciamo a trovare è un solo motivo valido per cui alla paziente debba essere negata la possibilità di un tentativo con i derivati della cannabis.

E' risaputo infatti che i cannabinoidi hanno una bassissima tossicità e questo rende ancora più incomprensibile il rifiuto pregiudiziale nei confronti di un gruppo di sostanze che, se utilizzate in un contesto di appropriato controllo medico, potrebbero rivelarsi estremamente utili.

Pertanto nel ribadire la opportunità di prescrivere alla paziente Maria M. un tentativo terapeutico con i derivati della cannabis, inoltre alle autorità sanitarie competenti l'appello della paziente perché vengano tempestivamente individuate opportune modalità legali per la soddisfazione di tale prescrizione.

Dott. Salvatore Grasso

CASO CLINICO N. 5, Luigi A.

Luigi A. è un tecnico agrario di 31 anni specializzato in agricoltura biologica ed è incaricato di visite ispettive presso le aziende di agricoltura biologica.

Circa cinque anni fa il paziente riferiva la comparsa di sensazioni di "addormentamento" all'arto inferiore destro, con diffusione dopo circa una settimana anche all'arto inferiore sinistro e successivamente alle mani. Il medico curante, allertato da questa sintomatologia, ha richiesto il ricovero in reparto ospedaliero per accertamenti.

Il sospetto di Sclerosi Multipla, fattosi sempre più concreto dopo i primi esami, è stato confermato dalla Risonanza Magnetica Nucleare che in data 16.04.96 concludeva:

"I reperti descritti sono da riferire a multiple aree di demielinizzazione a patogenesi autoimmune."

Luigi mi ha inviato la cartella clinica con una lettera firmata in cui scrive: " Da circa cinque anni convivo con la Sclerosi Multipla e sono stato curato con cortisone senza che ci fossero dei miglioramenti permanenti dei sintomi. Due anni fa ho sperimentato la canapa indiana e, a dosaggi adeguati, avvertivo un netto miglioramento dei sintomi. Le cosiddette parestesie alle gambe si attenuavano decisamente come pure gli spasmi muscolari e praticamente miglioravano tutti i vari e ricorrenti sintomi tipici della malattia eccetto il dolore all'occhio sinistro, quando era presente. Sarebbe giusto, umano, democratico e razionale che io potessi curarmi con una sostanza che certamente non mi fa male ma sicuramente mi fa bene, come ho direttamente sperimentato su me stesso."

Il caso non può non stimolare alcune riflessioni.

Sono infatti parecchi i malati di sclerosi multipla che riferiscono un beneficio sintomatico dall'uso di derivati della cannabis. E al di là di queste "evidenze aneddotiche" ci sono alcuni studi, invero di piccole dimensioni, che in alcuni casi confermano questo beneficio (v. voci bibliografiche 19-23 dell'Appendice 2.3).

Recentemente inoltre la autorevole rivista Nature ha pubblicato i risultati di uno studio di alcuni ricercatori della Multiple Sclerosis Society of Great Britain (v. voce bibliografica 37 dell'Appendice 2.3) che forniscono, su un modello sperimentale, convincenti conferme sulla capacità dei cannabinoidi di ridurre i tremori e la spasticità muscolare.

Riconosciamo che mancano, a tutt'oggi, evidenze derivanti da studi condotti su "grossi numeri". Ma sono in corso alcuni grossi trial clinici, nel contesto dei quali l'efficacia dei cannabinoidi nel trattamento della sclerosi multipla verrà saggiata su alcune centinaia di pazienti. Uno di questi è già partito, nel giugno del 1999, sotto l'egida della Royal Pharmaceutical Society inglese, e un altro, condotto, sempre in Gran Bretagna, dalla GW Pharmaceuticals (vedi appendice 3) prevede l'impiego di un interessante dispositivo di somministrazione dei cannabinoidi mediante spray per via sublinguale.

Ma i risultati di questi studi non si avranno prima del 2002.

Le terapie attualmente disponibili spesso danno risultati tutt'altro che soddisfacenti.

Lo stesso Interferone, su cui molto si è investito, ha dimostrato grossi limiti: al di là dei frequenti e, talora non trascurabili, effetti collaterali, sembra infatti che molti pazienti, dopo una fase di iniziali benefici, diventino resistenti al farmaco.

Come deve comportarsi il medico di fronte a questi pazienti?

Una risposta è stata data nel corso della Conferenza Internazionale sulla Sclerosi Multipla tenutasi a Basilea nel settembre '99, in cui la sessione dedicata all'impiego terapeutico dei cannabinoidi si è conclusa con l'invito del Dr. Claude Vaney, presidente della sessione, a "considerare la cannabis come una efficace alternativa per i pazienti che non rispondono alle terapie convenzionali".

Condividiamo pienamente l'impostazione dell'eminente collega.

Ma per renderla praticabile è necessario che le autorità competenti intervengano per definire modalità legali di approvvigionamento di questa sostanza.

Sottolinea infatti giustamente il paziente:
"La legge mi impedisce di coltivare questa pianta, se volessi acquistarla al mercato nero spenderei un sacco di soldi senza alcuna garanzia di qualità, in Italia non è reperibile né legale, la tintura di canapa o le compresse di THC sintetico a nome Marinol in vendita in America e in Germania. Mi chiedo in che assurdità legale viviamo se circolano liberamente medicine mille volte più pericolose della canapa e domando che strada posso seguire per avere riconosciuto questo sacrosanto diritto."

Ci auguriamo che la sua sacrosanta richiesta di salute ottenga rapidamente una risposta.

Dr. Nunzio Santalucia

CASO CLINICO N. 6, Sergio G.

Sergio G. ha 24 anni e dal 7 novembre 1996, a causa di un incidente stradale che gli ha procurato lesioni del midollo spinale, ha perduto l'uso delle gambe e delle braccia (mantiene una residua e limitata capacità di movimento del solo braccio sinistro).

Come spesso accade nei pazienti portatori di lesioni del midollo spinale, il paziente è affetto da spasmi muscolari, contrazioni involontarie dei muscoli, dovute ad ipertono muscolare. Riferisce il paziente: "L'ipertono mi rende quasi impossibile il solo rimanere seduto sulla sedia. Vengo continuamente svegliato in modo brusco durante la notte. Le contratture mi ostacolano la respirazione già ridotta dagli esiti del trauma. "

Il paziente riferisce di avere praticato, inizialmente con beneficio, terapia con farmaci miorilassanti convenzionali (baclofene 25 mg/die).

Con il passare del tempo l'efficacia del farmaco è andata diminuendo ed il dosaggio è stato progressivamente aumentato sino a raggiungere la dose massima consigliata di 100 mg/die (4 compresse di Lioresal al dì). Nonostante dosaggi massimali del farmaco persistono fenomeni di spasticità muscolare, invalidanti.

Al paziente viene prospettata la possibilità dell'impianto chirurgico di un sistema di somministrazione continua del farmaco, una sorta di serbatoio-pompa da impiantare nell'addome, ma la mancanza di sufficienti dati sulla sicurezza e l'efficacia di tale sistema, nonché la necessità di frequenti ricoveri ospedalieri (circa ogni due mesi) per la "ricarica" del serbatoio, inducono il paziente a rifiutare tale soluzione.

Il paziente riferisce di avere sperimentato con successo l'autosomministrazione di derivati della cannabis. Ecco il suo racconto: *"Io e la marijuana eravamo amici già prima della sventura che mi ha costretto seduto, ma mi sono accorto che fumando quattro-cinque canne diluite lungo l'arco della giornata ottengo risultati migliori e posso limitare il medicinale ad una sola compressa prima di andare a letto; inoltre il mio appetito ne risulta migliorato e tutto sommato anche psicologicamente mi aiuta a far trascorrere le giornate che per chi non può muoversi sono interminabili. Riesco ad uscire con gli amici e anche, con l'aiuto di un "caschetto" ad onde radio e di un software di riconoscimento vocale, a lavorare al computer, cosa che prima risultava impossibile; bastava fissare per più di 5 minuti lo schermo per scatenare le gambe e gli addominali in un balletto che mi conduceva diretto al pavimento nonostante la cinghia che mi fissa allo schienale."*

"L'unico problema ora è dato dal fatto che faccio molta fatica a reperire sul mercato nero marijuana o hashish e per riuscirci, oltre a spendere molti soldi, espongo i miei amici a pericoli anche seri. Abitando in campagna potrei coltivare qualche pianta, che mi garantirebbe una piccola scorta di qualità, pulita da vizi e abusi di alcun genere e natura, ma ciò esporrebbe me e i miei familiari a possibili conseguenze legali."

Quanto riferito dal paziente Sergio G. circa l'efficacia dei derivati della cannabis nel trattamento sintomatico della spasticità muscolare, ha il conforto di alcune evidenze scientifiche. Tale dato è confermato oltrechè da molteplici esperienze aneddotiche, riguardanti pazienti con lesioni del midollo spinale, malati di sclerosi multipla o altre patologie "spastiche, anche da alcuni studi clinici di piccole dimensioni [v. voci bibliografiche [19-23](#) dell'Appendice 2.3].

Un recente studio pubblicato sulla prestigiosa rivista Nature [v. voce bibliografica [36](#) dell'Appendice 2.3] ha inoltre fornito interessanti strumenti per la comprensione del meccanismo d'azione di tali sostanze nel controllo della spasticità, ponendo le basi per ulteriori interessanti approfondimenti.

A tutt'oggi mancano, è vero, evidenze cliniche derivanti da grossi numeri e al riguardo c'è da attendere i risultati di alcuni grossi studi clinici controllati, già avviati in Gran Bretagna e negli USA . Considerato tuttavia che i primi risultati di tali studi non si avranno prima del 2002, rimane il problema per il medico di come comportarsi, *hic et nunc*, di fronte ad un paziente affetto da una patologia di tale gravità, che riferisce, in seguito alla autosomministrazione di derivati della cannabis, un netto miglioramento della propria qualità della vita.

In casi come questo non si può non condividere il pensiero di un autorevole editorialista del New England Journal of Medicine [v. voce bibliografica 1 dell'Appendice 2.3], secondo il quale, a fronte della bassissima tossicità dei derivati della Cannabis, nei pazienti affetti da patologie altrimenti incurabili, che riferiscono un beneficio sintomatico in seguito all'uso di cannabinoidi, *"domandare le prove di un'efficacia terapeutica è ipocrita. Ciò che realmente conta in una terapia dotata di un così alto margine di sicurezza è se un paziente gravemente ammalato prova sollievo come risultato dell'intervento, non se uno studio controllato ne "dimostra" l'efficacia."*

Pertanto

- considerato il carattere cronico e invalidante della patologia da cui il paziente è affetto
- considerata la difficoltà del paziente Sergio G. di controllare gli spasmi muscolari con le terapie convenzionali
- considerato il beneficio riferito in seguito alla assunzione di derivati della cannabis
- considerata la documentata bassa tossicità di tali sostanze, anche in caso di uso protratto
- considerati i rischi, anche sanitari, che il reperimento di tali sostanze sul mercato illegale comporta

si ritiene che non sia etico negare al paziente i benefici di un trattamento sintomatico con cannabinoidi, e si rimanda alle autorità sanitarie competenti il problema della individuazione di modalità che consentano al paziente il reperimento di dette sostanze in un contesto di legalità.

Dott. Salvatore Grasso

ALTRE TESTIMONIANZE

Testimonianza n. 1

Maria ha una bellissima bimba di alcuni mesi, ma il lieto evento di questa nascita è stato condizionato da una forma tumorale al cavo orale che ha colpito il marito attualmente in chemioterapia. Racconta che suo marito dopo la chemioterapia non sta affatto bene, ha nausea e vomito, specie se ingerisce degli alimenti, solo liquidi non potendo masticare solidi ed è preda di notevole irrequietezza. Aveva però inoppugnabilmente verificato che il marito quando, al rientro dalla chemioterapia ambulatoriale, fumava della canapa era tranquillo, riusciva ad assumere degli alimenti liquidi senza nausea e vomito, era più sereno nella relazione familiare e non aveva difficoltà all'addormentamento. Una mattina, mentre il marito è in trattamento chemioterapico, decide che gli avrebbe fatto trovare almeno uno spinello, pertanto si reca in città e acquista da un extracomunitario un pezzettino di haschish per 10.000 lire. Ma, come spesso accade, viene sorpresa dalle forze dell'ordine e condotta in caserma con il venditore.

Dopo il verbale ed il sequestro della sostanza proibita viene rilasciata ed invitata a "non farlo più".

Maria, presente con il marito all'incontro, ha espresso pubblicamente l'angoscia vissuta in quel momento non per il verbale stilato o per le eventuali conseguenze amministrative, ma per il sequestro del pezzettino di "fumo", infatti è tornata a casa senza la pericolosa medicina !

Testimonianza n. 2

Stefania, 26 anni, ha sempre sofferto di una "pesante" sindrome premestruale che non si è mai risolta in alcuna maniera. Nei giorni precedenti il flusso mestruale arriva ad assumere fino a 6-7 compresse al giorno di sintomatici ottenendo solo una lievissima attenuazione della sintomatologia. Quest'anno con il suo compagno si è recata in vacanza in Giamaica e, pur non essendo mai stata interessata allo spinello, si è trovata normalmente a fumare "erba" del posto.

Si è accorta del flusso mestruale solo il giorno dell'effettivo flusso senza avvertire alcun sintomo nei giorni precedenti. Sorpresa di ciò, ma contenta di non aver attinto alla sua scorta di pillole, ha pensato che la favorevole situazione psicologica della vacanza sia stata determinante nella scomparsa della sua sindrome premestruale. Il mese successivo i sintomi si sono regolarmente ripresentati pertanto ha sperimentato l'assunzione di canapa con sorprendenti risultati.

L'efficacia terapeutica della canapa nelle sindromi premestruali non è una novità in quanto è riportata innumerevoli volte nella storia millenaria di questa pianta e, per riportare un autorevole esempio di tempi recenti, il medico personale della regina Vittoria d'Inghilterra la somministrava alla sua illustre paziente sofferente della suddetta sindrome. Ma questo Stefania non lo sapeva!

Testimonianza n. 3

Luca, dopo anni di indicibili e classiche disavventure, è uscito dal "tunnel" dell'eroina e da alcuni anni non solo è completamente affrancato da questa sostanza ma gli capita anche di aiutare chi con questa sostanza ha ancora un rapporto privilegiato. I postumi della sua sbornia di eroina e metadone sono pesanti e difficili da sanare. Il recupero dei rapporti familiari e amicali, il reinserimento lavorativo, saltuario e precario, le condizioni fisiche non brillanti, la condizione psicologica faticosamente compensata, ma, praticamente costante è l'ansia, l'insonnia, l'inappetenza ed una vera e propria agitazione interna con momenti di rabbia aspecifica. Lo spinello rientra fra le tante esperienze che hanno caratterizzato la sua vita, l'ha fumato in passato, l'ha fumato saltuariamente durante il suo rapporto con l'eroina, l'ha fumato dopo con modalità che lui definisce decisamente farmacologiche. Afferma di aver utilizzato psicofarmaci sotto controllo medico e senza controllo medico ma la presa d'atto che la canapa era la sostanza più efficace e meno dannosa nella sua situazione l'ha indotto a procurarsela. Sottolinea l'assurdità della proibizione della canapa per i deleteri rischi legali, la pessima qualità di ciò che si trova al mercato nero e gli eccessivi costi, non giustificabile dalla pericolosità di questa pianta. I benefici della medicina proibita li individua nel fatto che avverte decisamente la scomparsa dell'ansia, di quella specie di agitazione interna, non ha problemi ad addormentarsi né si sveglia più volte nella notte, al mattino è riposato e lucido senza quel residuo stordimento tipico dei tranquillanti, mangia con appetito e, dulcis in fundo, fuma pochissime sigarette !

Testimonianza n 4

"Ho iniziato a fumare marijuana e hashish all'età di vent'anni dopo di che ho smesso per parecchi anni.

Attualmente ho 38 anni, sono malato di AIDS, assumo, come terapia per la malattia, gli enzimi delle proteasi che mi permettono di sopravvivere.

Il problema psicologico associato alla malattia non è da sottovalutare perciò da molti anni, fin da quando sono diventato sieropositivo, sono stato costretto, anche da una situazione personale piuttosto difficile, ad assumere psicofarmaci e stabilizzanti dell'umore, valium, talofen, depakin, fevarin etc.

La lunga serie di psicofarmaci che sono stato costretto ad assumere con riflessi negativi sulla mia salute, da disturbi intestinali a disturbi della sfera cognitiva, mi hanno convinto a preferire l'utilizzo della marijuana o fumo in quanto, oltre all'effetto di tranquillizzarmi, queste sostanze sono in grado di modificare sensibilmente in positivo il mio umore, di rendermi più forte nell'affrontare le situazioni, oltre all'aspetto determinante di aumentarmi l'appetito, diminuire notevolmente i disturbi del sonno, perciò personalmente non ritengo l'utilizzo di cannabis negativo da un punto di vista personale e clinico.

C. M.

(lettera firmata)

Testimonianza n. 5

Mi chiamo M. G., ho 43 anni e sono sieropositivo da quasi 17 anni (ho una pensione di invalidità civile).

Ormai sono più di 25 anni che conosco e uso la canapa ma è solo da pochi anni che ho scoperto l'uso terapeutico della stessa e ne conosco e apprezzo i molteplici benefici soprattutto per quanto riguarda le mie vie respiratorie, la mia bronchite asmatica, difficoltà di respirazione e per ultima la broncopolmonite avuta 2 anni fa. 3 anni fa, insieme ad un amico, avevamo costituito un'associazione che si chiamava "sotto i ponti" che si prefiggeva di curarsi con le erbe anziché usare la medicina tradizionale, ed il mio recondito desiderio era quello di coltivare ed usare legalmente la Maria, vivevamo in una cascina in campagna e ci sostentavamo con l'artigianato (costruivamo giocattoli in legno)..... Poi purtroppo è andato tutto a puttane per vari motivi ed io sono ritornato a vivere a Torino mentre il mio socio ha pensato bene di abbandonare questa valle di lacrime togliendosi la vita, ma questa è un'altra storia.....

APPENDICE 1

Considerazioni preliminari rispetto al possibile svolgimento di sperimentazioni cliniche con la Cannabis

Delineare un percorso sperimentale che studi il valore terapeutico di una sostanza illegale non è agevole; anzi, il fatto che il farmaco in esame sia proibito rappresenta un serio *handicap* già di per sé, tanto è vero che una parte del mondo scientifico che si occupa del problema sostiene, secondo le parole di Lester Grinspoon (Università di Harvard), che “il potenziale medico di una sostanza come la Cannabis non potrà essere riconosciuto appieno sino a quando ne sarà vietato l’uso per altri scopi”, e dunque che “la Cannabis dovrebbe essere resa disponibile sulla base delle stesse leggi che oggi regolano il consumo di alcolici”. Anche dal punto di vista più strettamente etico, da più parti è stato osservato che “pazienti che soffrono di gravi malattie hanno il diritto di curarsi con i farmaci meno tossici e più efficaci disponibili, senza rischiare d’incorrere in procedimenti penali lesivi della propria dignità.” (Peter A Clark, Università Gesuitica della Pennsylvania, Philadelphia). D’altra parte, pur riconoscendo che la pretesa, netta disgiunzione fra uso “medico” e “non medico” costituisce un’anomalia evidente e di grave intralcio a qualunque approccio terapeutico, in vari paesi la comunità scientifica ha comunque deciso, data l’urgenza del problema, di procedere per quanto possibile, pur in regime proibizionista, a sperimentazioni cliniche con la Cannabis.

Nel corso degli ultimi tre anni, tali sperimentazioni sono state condotte in vari paesi, tra cui l’Austria, la Svizzera, la Germania, gli Stati Uniti e la Gran Bretagna. Una ricerca effettuata in Germania (Schnelle et al., 1999) ha dimostrato che la Cannabis viene correntemente usata con successo per curare, tra l’altro, la sclerosi multipla, parte della sintomatologia collegata all’infezione da HIV, l’emicrania, l’asma, il glaucoma e i dolori da lesione della colonna, sia per via orale che per inalazione. Le patologie indicate dai pazienti in questa inchiesta epidemiologica corrispondono in larga misura a quelle che rappresentano la cosiddetta “iniziale evidenza” che permette di prospettare, in linea di principio, l’effettuazione di una sperimentazione su un nuovo farmaco o, in questo caso, su una sostanza di cui viene riscoperta la valenza farmacologica.

Dal momento della pubblicazione del rapporto sulla Cannabis terapeutica commissionato dalla Camera dei Lord, la Gran Bretagna si è collocata in una posizione d’avanguardia per quanto riguarda la sperimentazione clinica di questa sostanza. Infatti, a partire dal 1997 sono stati progettati una serie di studi, attualmente in corso di avanzata realizzazione, che potrebbero costituire, per l’Italia, non solo un modello da seguire, ma anche una situazione già strutturata cui concretamente aggregarsi, sia pur arricchendola della propria specificità, soprattutto in termini di patologie studiate e di modalità di somministrazione dei cannabinoidi.

In questa prospettiva, ci pare opportuno enucleare qui di seguito i punti salienti della problematica inerente a tale sperimentazione, nonché la maniera di affrontarla, originale e creativa, da parte dell’équipe scientifica britannica*.

1. Sino ad ora sono stati completati due studi di fase 1, ciascuno comprendente sei pazienti, mentre un altro studio di fase 1, più grande, è attualmente in corso; inoltre, si prevede di avviarne vari altri quanto prima.

2. L’unico studio di fase 2 attualmente in corso, comprende, fra Oxford, Great Yarmouth e Guernsey, una ventina di pazienti. La maggior parte di essi soffre di sclerosi

* Le sperimentazioni sono guidate dal Prof. Geoffrey Guy e dal Dr. Philip Robson, dell’Università di Oxford

multiplo** , mentre due o tre presentano lesioni della colonna, due un'artrite reumatoide e uno un'aracnoidite. Un'eventuale sperimentazione italiana potrebbe, oltre a queste patologie, includere anche altre indicazioni, quali l'anorexia cachettizzante in corso di AIDS, l'epilessia, il glaucoma, l'emigrania ed altri quadri patologici associati a neuropatie a carattere nocicettivo.

3. Nessuno studio di fase 3 è attualmente in corso.

4. Il disegno dello studio inglese, che potrebbe essere adottato, almeno inizialmente, anche da un eventuale protocollo italiano, è specificamente adattato al numero tuttora esiguo dei pazienti arruolati. Infatti, per ricavare il massimo d'informazione dai pochi soggetti partecipanti, è stato scelto dai ricercatori britannici il metodo sperimentale del *crossover* individuale (scambio di trattamento ad intervalli regolari) di una serie di pazienti valutati singolarmente, randomizzato (a collocazione casuale dei soggetti partecipanti), controllato contro placebo ed a doppio cieco (né il paziente né il medico sono al corrente delle sostanze via via somministrate, per eliminare ogni influenza psicologica sull'insorgenza di eventuali sintomi).

5. Nello studio inglese, a differenza di studi precedenti condotti, ad esempio, negli USA, non sono previsti trattamenti a base di Cannabis assunta per via inalatoria (fumo). La modalità di somministrazione attualmente adottata è lo *spray* sublinguale, che permette una buona standardizzazione delle dosi, mentre sono in fase di sviluppo le compresse sublinguali ed un vaporizzatore. La fonte da cui i ricercatori britannici attingono la materia prima è una piantagione di canapa autorizzata dal governo e specificamente destinata all'uso medico.

6. Per quanto riguarda la valutazione dei risultati, si sono svolte riunioni preliminari "di consenso" di tutti i ricercatori partecipanti al progetto, per elaborare definizioni unanimente accettate dei dati di partenza diagnostici e, soprattutto, dei cosiddetti endpoints clinici e di laboratorio, questi ultimi basati sulla cosiddetta storia naturale delle singole entità nosologiche studiate. Allo scopo di assicurare la comparabilità dei risultati delle prove di efficacia, sono state adottate la "scala di Ashworth" ed altri parametri graduati elaborati in precedenza. Per garantire l'obiettività dei risultati, analoghe procedure dovranno essere seguite anche in Italia.

7. I ricercatori inglesi si sono dichiarati pronti a collaborare con i colleghi italiani che desiderassero partecipare ad uno studio multicentrico europeo per verificare l'efficacia della Cannabis e dei cannabinoidi nel trattamento delle patologie più sopra citate.

** Per il marzo 2001 è previsto l'inizio di uno studio di coorte multicentrico su scala molto più vasta, basato a Oxford e focalizzato esclusivamente sulla sclerosi multipla.

APPENDICE 2

1. CANNABIS E CANNABINOIDI: NECESSITA' DI UNA RIVALUTAZIONE MEDICA

La *Cannabis indica* - usata per millenni nella medicina orientale, soprattutto in Cina e in India - a partire dalla metà del XIX secolo conobbe una certa diffusione anche in occidente. Tuttavia, nonostante le sue interessanti proprietà farmacologiche e le raccomandazioni di molti medici di prim'ordine, la sua storia come farmaco si chiuse bruscamente, almeno in America e in Europa, appena prima della seconda guerra mondiale. Negli anni '30 infatti, sull'onda della crociata anti-alcool e anti-stupefacenti di inizio '900, la Cannabis fu forsennatamente attaccata da Harry J. Anslinger, il primo responsabile della politica anti-droga degli Stati Uniti, e a seguito di ciò, nel 1937 raggiunse l'oppio e la coca fra le "droghe proibite", e pochi anni dopo (1941) fu cancellata dalla farmacopea ufficiale americana (1).

Dopo la proibizione negli Stati Uniti, la legislazione e la medicina ufficiale si allinearono rapidamente più o meno in tutto il mondo, e la Cannabis fu praticamente dimenticata da farmacologi e medici. Viceversa, il suo uso "ricreativo" conobbe, a partire dagli anni '60, una diffusione senza precedenti, soprattutto tra i giovani. Il risultato di questo peculiare processo storico è che i documenti sui veri o presunti rischi e danni della "droga" Cannabis - così come quelli dedicati ai vari aspetti del consumo e del mercato illecito - occupano interi scaffali, mentre quelli che prendono in considerazione i suoi possibili usi terapeutici si contano sulle dita delle mani, e solo negli ultimissimi anni le cose hanno cominciato a cambiare.

Il fatto che, sulla sola base di un diffuso pregiudizio sociale, una droga (2) conosciuta e utilizzata da millenni, ricchissima di principi farmacologicamente attivi (3), sia stata semplicemente ignorata dalla scienza e dalla medicina proprio nei decenni del loro più vivace sviluppo costituisce a nostro avviso uno dei più incredibili misfatti scientifici del nostro tempo.

Con questo libro bianco, ci proponiamo di riportare all'attenzione del mondo politico e dell'informazione, nonché della classe medica e dell'opinione pubblica, un problema che anche in Italia non può più essere ignorato: il problema della rivalutazione della Cannabis, dei suoi principi attivi e dei loro derivati o analoghi di sintesi, per scopi terapeutici. A tal fine, abbiamo ritenuto opportuno presentare a grandi linee i dati fondamentali sugli usi medici di questa droga. Daremo pertanto qui di seguito un quadro generale dell'atteggiamento "politico" nei riguardi della Cannabis dopo la sua "proibizione", e nei due capitoli successivi presenteremo una breve storia degli usi medici dall'antichità ai primi decenni del XX secolo, e un quadro il più possibile completo, seppur sintetico, dei possibili impieghi che, al momento attuale, la pratica clinica e la ricerca scientifica sostengono o semplicemente ipotizzano per la Cannabis e i cannabinoidi.

Riteniamo che una tale iniziativa sia ampiamente giustificata non solo dallo stato attuale delle conoscenze, ma anche dai puri e semplici fatti quotidiani. Infatti, come testimoniano le persone che, accettando di esporsi come "casi clinici", sono stati i veri promotori di questo "libro bianco", un numero crescente di pazienti - sempre al di fuori della legalità e quasi sempre anche al di fuori di ogni supervisione o controllo medico - si rivolgono alla Cannabis per lenire sofferenze e disturbi, avendone scoperto su base del tutto empirica o per sentito dire i possibili benefici.

Ciò detto, possiamo riprendere il nostro percorso storico. Negli anni della vittoriosa crociata anti-marijuana di Anslinger, il libro del farmacologo R.P. Walton (Walton 1938), spicca per valore scientifico. Al di là di una certa enfasi sul "vizio", in linea con i tempi, quest'opera ha senz'altro il merito di inquadrare storicamente quello che essa stessa definisce il "problema marijuana", e di dare il giusto rilievo alle numerose applicazioni terapeutiche della Cannabis all'epoca accettate. Ci piace ricordare, da questo testo che molti considereranno inesorabilmente datato, una frase che oggi appare profetica. Dopo aver osservato che, alla data, diversi nuovi farmaci alternativi erano diventati disponibili e che a seguito di ciò molti medici apparivano tentati dall'idea di abbandonare del tutto l'uso terapeutico della Cannabis, Walton scrive: "Più stretti controlli che rendessero la droga non disponibile per scopi medici e scientifici non sarebbero saggi, dal momento che per essa possono essere sviluppati altri utilizzi, tali da superarne completamente gli svantaggi. La sostanza ha diverse notevoli proprietà e se la sua struttura chimica fosse definita, e varianti sintetiche fossero sviluppate, alcune di esse potrebbero dimostrarsi particolarmente utili, sia come agenti terapeutici che come strumenti per indagini sperimentali" (p. 151). E in pieno accordo con questa posizione si espresse all'epoca il Legislative Council dell'American Medical Association (AMA): "La Cannabis al momento attuale è poco usata a scopo medico, ma sembrerebbe conveniente mantenere il suo status di farmaco per gli usi attualmente accettati. C'è una possibilità che un nuovo studio della droga con i mezzi moderni potrebbe mostrare nuovi vantaggi ottenibili nell'uso medico" (4). Viceversa, a perenne memento dell'opera oscurantistica di Anslinger e del suo Federal Narcotics Bureau, possiamo citare l'incredibile chiusura espressa apoditticamente quasi trent'anni dopo, semplicemente ignorando cent'anni di letteratura scientifica, in un documento ufficiale della stessa AMA del 1967: "La Cannabis non ha alcun uso conosciuto nella pratica medica nella maggior parte dei paesi del mondo, inclusi gli Stati Uniti" (5).

Dopo la proibizione, il merito della prima seria (ri)valutazione scientifica della Cannabis spetta probabilmente agli estensori del famoso "La Guardia Report", commissionato nel 1938 dal sindaco di New York, e pubblicato come "The Marijuana Problem in the City of New York" nel 1944 (6). Ma è senza dubbio a Lester Grinspoon, professore di psichiatria dell'Università di Harvard, che dobbiamo la posa della prima vera pietra miliare di quello che sarebbe diventato in seguito il movimento per la reintroduzione della Cannabis in medicina.

Il prof. Grinspoon - negli anni del primo allarme collettivo per l'uso di marijuana nei campus universitari americani e per la sua interconnessione con la ribellione giovanile - dedicò un anno sabbatico (1967) a una ricerca sulla Cannabis che, nelle sue stesse parole, gli aprì gli occhi. Prima di iniziare questa ricerca, il prof. Grinspoon condivideva infatti passivamente l'opinione maggioritaria, e anzi, il suo intento iniziale era stato quello di supportare scientificamente la diffusa preoccupazione per l'uso (o meglio, abuso) di marijuana da parte dei giovani, e mettere questi ultimi in guardia contro i pericoli della sostanza. Ma un attento esame della letteratura scientifica disponibile lo convinse che la posizione ufficiale, e di conseguenza il giudizio popolare, erano viziati alla base da pessime analisi, quando non erano frutto di vere e proprie manipolazioni. Egli pubblicò i risultati della sua indagine nel classico "Marihuana reconsidered" (Grinspoon 1971), che può senz'altro ancora oggi essere considerato il testo fondamentale per introdursi all'argomento.

Come ebbe a scrivere più tardi, Grinspoon si era ingenuamente convinto, sulla base della sua ricerca, che entro pochi anni, una volta chiariti scientificamente i veri termini del problema, e svelati i miti che lo avevano avvolto in una nebbia confusa e terrificante, la marijuana sarebbe stata "legalizzata". Come sappiamo, le cose non andarono così.

Nonostante i diversi rapporti governativi pubblicati in quegli anni - GB 1968, USA, 1972, Canada, 1972 -, tutti estremamente critici della politica corrente sulle "droghe" in generale e sulla Cannabis in particolare, la politica americana e mondiale della "droga" non subì alcuna revisione critica, e anzi, negli anni '80 si trasformò nell'attuale "guerra alla droga" (7).

Due anni dopo l'uscita del libro di Grinspoon, nel 1973, lo psichiatra californiano Tod H. Mikuriya pubblicò il primo libro a nostra conoscenza specificamente dedicato agli usi medici della Cannabis (Mikuriya 1973). Si tratta di una voluminosa raccolta (466 p.) di 24 articoli scientifici pubblicati fra il 1839 e il 1972. Per inciso, il dott. Mikuriya è attualmente uno dei più autorevoli e attivi sostenitori del movimento per l'uso medico della Cannabis in USA.

In seguito arrivarono altri libri dedicati al potenziale terapeutico della Cannabis (8), e anche il famoso rapporto "Marijuana and health" (1982) dell'Institute of Medicine, una delle più autorevoli istituzioni mediche americane, benché essenzialmente rivolto all'analisi dei rischi dell'uso di Cannabis per la salute, dedica un ampio capitolo a "Potenziale terapeutico e usi medici della marijuana". Un capitolo simile si trova anche nel "Report of the Expert Group on the effects of Cannabis use" dell'Advisory Council on the Misuse of Drugs inglese (1982). In quello stesso anno, l'equilibrato "Marijuana as medicine" di R.A. Roffman (1982) fece il punto della situazione per il grande pubblico.

Il più importante risultato pratico di questo periodo - dovuto soprattutto all'attivismo di coraggiosi cittadini come Robert Randall (9) e al sostegno di pochi ma autorevoli scienziati - fu lo sviluppo e la commercializzazione in USA, dal 1985, di un cannabinoide di sintesi, il dronabinol (tetraidrocannabinolo sintetico formulato in capsule per uso orale), a cui si aggiungerà più tardi, in Gran Bretagna, l'equivalente nabilone. L'esempio di Randall fece rapidamente scuola, e sull'onda della crescente spinta all'associazionismo e allo sviluppo di attività di volontariato, nacquero i primi movimenti di pazienti per la legalizzazione degli usi medici della Cannabis, movimenti che peraltro si ponevano automaticamente fuorilegge e che furono in ogni modo osteggiati. Dagli anni '90, tuttavia, numerosi e ben documentati lavori scientifici fornirono un valido supporto a queste associazioni impegnate per la riconquista del diritto alla "marijuana come medicina", e certamente contribuirono a cambiare l'atteggiamento della collettività nei confronti dell'uso medico di questa sostanza. Segnaliamo almeno i vari testi curati da Robert C. Randall (Randall 1989;1990;1991; Randall-O'Leary 1993); la nuova opera di L. Grinspoon e J.B. Bakalar dedicata specificamente agli usi medici della Cannabis (10); lo stimolante "Marijuana myths, marijuana facts" di Lynn Zimmer e John P. Morgan (11), testo divulgativo di alto livello che esamina criticamente, uno a uno, i principali miti correnti sulla Cannabis; e infine il recentissimo "The science of marijuana" di Leslie Iversen, neurofarmacologo dell'Università di Oxford (Iversen 2000).

Gli Stati Uniti si dimostrarono ancora una volta all'avanguardia, e dai movimenti spontanei presero rapidamente corpo forze più organizzate e capaci di attrarre i finanziamenti necessari per vere e proprie campagne politiche. Nel novembre 1996, in California e in Arizona viene sancita per la prima volta, tramite referendum, la liceità dell'uso terapeutico di marijuana su semplice "approvazione" medica, aprendo conflitti legali con il governo federale, ancora attestato sul pregiudiziale rifiuto di ogni sperimentazione. Nel novembre 1998 gli elettori di 6 stati americani (Alaska, Arizona, Colorado, Nevada, Oregon e Washington) sostengono con il voto l'uso terapeutico della marijuana. Le Hawaii si uniranno in seguito, con l'approvazione in parlamento di un normale progetto di legge, mentre il Distretto di Columbia, sede della capitale Washington, si pronuncerà a sua volta

sullo stesso tema ma il governo Clinton, sulla base di una discutibile interpretazione dei suoi poteri, si rifiuterà, una volta chiusi i seggi, di procedere alla conta dei voti. Si deve comunque sottolineare che ancora oggi in USA, anche a fronte delle nuove leggi statali permissive, restano ovunque in vigore le leggi federali rigidamente proibizioniste, che non prevedono per la Cannabis alcun utilizzo medico e che anzi prevedono dure condanne per ogni trasgressione. In particolare non sono stati definitivamente risolti in nessuno degli 8 stati "legalizzatori" i problemi pratici della coltivazione e distribuzione della Cannabis ai malati, diversi processi sono in corso nei vari gradi di giudizio a livello sia statale che federale, e si resta quindi in attesa dei verdeti finali.

Al contrario, in Canada, il governo ha recentemente rinunciato ad appellarsi contro una sentenza (luglio 2000) della Corte Suprema dell'Ontario che dichiara la legge proibizionista sulla Cannabis "incostituzionale", proprio in quanto non tiene conto dei suoi possibili usi medici e li vieta incondizionatamente: con questa rinuncia, il governo canadese si è impegnato a rivedere entro un anno l'intera normativa, pena l'automatico decadimento della legge in vigore, e ha promesso di tenere in dovuto conto le esigenze degli ammalati e le evidenze scientifiche. Nell'attesa, il governo canadese si è impegnato a valutare con spirito di tolleranza le richieste individuali di autorizzazione all'uso terapeutico di Cannabis, e lo stesso ministro della Sanità Allan Rock si è spinto a dichiarare che "arriverà il giorno in cui la marijuana sarà sugli scaffali delle farmacie" (intervista al National Post, 25 settembre 2000).

Si può pertanto affermare che senz'altro, negli ultimissimi tempi, le cose hanno cominciato a muoversi a passo accelerato anche ai più alti livelli istituzionali. In Europa, nel 1997 la British Medical Association pubblica "Therapeutic uses of Cannabis" (BMA 1997) e a fine 1998, lo Science and Technology Committee della Camera dei Lord britannica pubblica un rapporto che documenta ampiamente l'estensione delle sperimentazioni - formali o informali, autorizzate o "illegali", sotto controllo medico o meno - in Gran Bretagna, e conclude sollecitando la modifica delle leggi in vigore in favore dell'uso terapeutico di Cannabis e derivati (12). Anche in Svizzera, la Commissione federale per le questioni di droga ha redatto su richiesta del governo un "Rapporto sulla Cannabis" (1999), in cui si raccomanda "l'adozione di una base legale che permetta la messa in atto di progetti di ricerche controllate sull'uso terapeutico di canapa". In Olanda, il Ministero della Sanità ha istituito un "Ufficio per l'uso medico della Cannabis" (Bureau voor Medicinale Cannabis). Negli USA, dopo un primo documento del National Institute of Health ("Workshop on the medical utility of marijuana", February 1997), viene finalmente pubblicato il ponderoso rapporto (14) dell'Institute of Medicine della National Academy of Sciences, che formula raccomandazioni analoghe a quelle della Camera dei Lord. In Australia, un gruppo di lavoro composto da autorevoli scienziati ha recentemente (agosto 2000) sottoposto al governo dello stato di New South Wales un rapporto che raccomanda in questa fase, in attesa dello sviluppo di veri e propri farmaci, di ammettere l'uso compassionevole della Cannabis grezza (13). Fra il 1999 e il 2000, infine, si hanno altre prese di posizione a favore dell'uso medico dei cannabinoidi da parte di istituzioni di prima grandezza: citiamo fra queste l'International Narcotic Control Board dell'ONU, il Governo israeliano, il Ministro della Sanità inglese e il Ministro della Sanità tedesco. Attualmente, in Gran Bretagna, è all'esame del Parlamento il Licensing Cannabis Bill, una proposta di legge volta a regolare la produzione e la distribuzione di preparati basati sulla Cannabis a scopo terapeutico. Anche in Australia è stata annunciata dal governo (1/XI/2000) un'iniziativa nello stesso senso. Oltre che negli USA, Canada e Gran Bretagna, il dronabinol e/o il nabilone sono ormai disponibili in diversi altri paesi, tra cui la Germania, l'Olanda, la Svizzera, ma non ancora in Italia.

Sembra pertanto che con il nuovo millennio si stiano creando le premesse per una rivalutazione complessiva dell'atteggiamento della comunità medico-scientifica e dei governi dei principali paesi occidentali nei confronti dei possibili usi terapeutici della Cannabis. Attualmente, numerose ricerche sono in corso, non solo per lo studio dei vari principi farmacologicamente attivi contenuti nella Cannabis, ma anche per lo sviluppo di derivati sintetici e per la ricerca di nuove formulazioni (aerosol, cerotti transdermici, spray sublinguali, supposte, ecc.) che non rendano necessario il ricorso all'assunzione orale o al "fumo". E a questo proposito è opportuno anche ricordare che, pur riconoscendo la necessità di ulteriori ricerche tossicologiche, non si può trascurare il dato empirico della scarsissima tossicità acuta e cronica della Cannabis (15).

Tutto ciò appare agli occhi di chi scrive solo un primo barlume di saggezza dopo una sorta di pluridecennale sonno della ragione che, come dicevamo più sopra, portò a cancellare brutalmente la Cannabis da tutte le Farmacopee ignorando secoli di conoscenze tradizionali, e rinunciando ad approfondirle con i moderni metodi di indagine.

Gli autori del presente Libro Bianco si augurano che l'Italia non si autoescluda, come troppo spesso è successo in passato, da un nuovo e promettente campo di ricerca, che potrebbe rivelarsi determinante per la cura, o almeno per il sollievo sintomatico e il miglioramento della qualità di vita, di migliaia di pazienti spesso altrimenti incurabili.

NOTE

(1) Si vedano R.J. Bonnie - C.H. Whitebread (1974) e il più giornalistico L. Sloman (1979). A documentazione delle pressioni di Anslinger sulla Commissione incaricata di rivedere la U.S. Pharmacopeia, si veda Hamowy 1987, p. 24.

(2) Parola da intendersi - quando non è scritta fra virgolette - nel significato tecnico originario di "sostanza naturale grezza utilizzata in medicina".

(3) I soli cannabinoidi, dotati di una peculiare struttura a 21 atomi di carbonio, sono più di 60 sui circa 460 composti chimici identificati nella pianta.

(4) American Medical Association. Report of Committee on Legislative Activities. JAMA 108:2214-5, 1937 (cit. in: Walton op. cit., p. 151-2).

(5) American Medical Association Council on Mental Health and Committee on Alcoholism and Drug Dependence "Dependence on Cannabis (Marihuana)" JAMA 201:368, 1967.

(6) Il testo completo del La Guardia Report è disponibile su vari siti internet. P.es. <http://www.druglibrary.org/schaffer/library/studies/lag/lagmenu.htm>

(7) Solo per dare un quadro della situazione, ricordiamo che nel 1912 (Conferenza dell'Aja) si decise di proibire 4 sostanze (tre naturali, oppio, morfina, cocaina; una semisintetica, eroina); nel 1948 si passò a 36 (di cui 12 sintetiche); nel 1995, si arrivò a 282 (245 sintetiche). Ora si perde il conto, perché a ogni ricorrente allarme per qualche "nuova droga" per prima cosa si corre ad aggiornare le famose "tabelle". Il risultato di tutto ciò - e si tratta di fatti e di numeri, non di opinioni - è che si è sviluppata una specie di terribile e controproducente rincorsa con il mercato illegale. Oggi non solo abbiamo un'offerta ogni anno più abbondante e diffusa delle sostanze tradizionali, ma abbiamo anche un'offerta sempre più abbondante e più varia di sostanze sintetiche. E la cosa che più deve far riflettere è che molte delle sostanze di sintesi oggi disponibili non sarebbero mai comparse sul mercato se non fosse stato per la proibizione. Come hanno sottolineato Gunter Amendt e Patrick Walder (Le nuove droghe, Feltrinelli, Milano, 1998, pag. 73), "(...) la politica di repressione con la sua lista di sostanze stupefacenti proibite rimane sempre un passo indietro rispetto all'evoluzione del mercato. (...) la politica proibizionista funziona da motore involontario per la ricerca e lo sviluppo di nuove droghe, non ancora vietate." Molte di queste "nuove droghe" sono state inventate o, come l'ecstasy, recuperate da scaffali polverosi su cui erano rimaste dimenticate per decenni, solo per aggirare le leggi. Nessuno ha mai potuto seriamente studiarle da un punto di vista farmacologico e tossicologico, e ci sono motivi di credere che in molti casi esse siano assai più pericolose e dannose delle

“droghe” tradizionali. Questo solo fatto, unito all’evidente difficoltà di controllarne la produzione - difficoltà assai maggiore di quella già praticamente insormontabile di controllare le coltivazioni delle “piante proibite” - deve a nostro avviso sollevare una serie di serie e gravi riflessioni sull’intero assetto proibizionistico.

(8) Ricordiamo almeno "The pharmacology of marihuana", in 2 volumi, a cura di M.C. Braude e S. Szara (New York, Raven Press 1976) e "The therapeutic potential of marihuana" di S. Cohen e R.C. Stillman (New York, Plenum Medical 1976).

(9) Robert C. Randall, affetto da glaucoma, è il primo fumatore di Cannabis per scopi medici ufficialmente autorizzato dal governo americano, e dal 1978, dopo una lunga e coraggiosa battaglia personale, riceve regolarmente tramite il National Institute of Drug Abuse sigarette di marijuana di qualità farmaceutica, provenienti dall’unica coltivazione autorizzata dal governo USA, presso l’Università del Mississippi. Oggi Randall è uno dei principali attivisti del movimento americano per la (ri)legalizzazione della Cannabis per scopi medici.

(10) L. Grinspoon-J.B. Bakalar 1993 (2nd edition 1997). Ne esiste una traduzione italiana: "Marihuana, medicina proibita" (Franco Muzzio Editore 1997), basata sulla prima edizione USA

(11) L. Zimmer-J. P. Morgan 1997. Ne esiste un’edizione italiana (versione preliminare) in Quaderni di Fuoriluogo n. 1.

(12) House of Lords - Science and Technology Committee 1998. Ne esiste una traduzione italiana, curata da Paolo Crocchiolo, in “Quaderni di Fuoriluogo” n. 6 (ottobre 1999).

(13) Report of the Working Party on the Use of Cannabis for Medical Purposes (vols. 1-2), August 2000 (disponibile su internet al sito http://www.druginfo.nsw.gov.au/druginfo/reports/medical_cannabis.html).

(14) National Academy of Sciences - Institute of Medicine 1999.

(15) Non esistono - caso più unico che raro in farmacologia - casi di morte documentati anche a seguito di "abuso" di Cannabis, e gli studi più rigorosi finora effettuati su consumatori cronici non hanno dimostrato effetti tossici significativi a carico di nessun organo o apparato. Secondo una voce certo non pregiudizialmente favorevole, come Francis L. Young della DEA (citato da L. Grinspoon in: Medical Marijuana in a time of prohibition, Int J Drug Policy vol. 10(2), April 1999), la marijuana è “una delle più sicure sostanze terapeutiche che si conoscano”.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Abel E.L. Marihuana: the first twelve thousand years New York, Plenum Press 1980
- Abel E.L. (ed.) The scientific study of marihuana Chicago, Nelson-Hall 1976
- Abel E.L. A comprehensive guide to the Cannabis literature Westport, Greenwood Press 1979
- Andrews G.-Vinkenoog S. The book of grass New York, Grove Press 1967
- (BMA) British Medical Association Therapeutic uses of Cannabis London, Harwood Academic Publishers 1997
- Bonnie R.J.-Whitebread C.H. The marihuana conviction: a history of marihuana prohibition in the United States Charlottesville, Univ. Press of Virginia 1974
- Grinspoon L. Marihuana reconsidered Cambridge, Harvard University Press 1971 (2nd edition 1977) (tr. it. Marijuana, Milano Urra 1996)
- Grinspoon L.-Bakalar J.B. Marihuana: the forbidden medicine New Haven, Yale University Press 1993 (2nd edition 1997) (tr. it.: Marihuana, medicina proibita Milano, Franco Muzzio Editore 1997)
- Hamowy R. (ed.) Dealing with drugs: consequences of government control San Francisco, Pacific Research Institute for Public Policy 1987
- Iversen L. The science of marijuana New York, Oxford University Press 2000
- Julien R.M. A primer of drug action (8th edition) New York, W.H. Freeman & Co. 1998 (tr. it. della 7a ed.: Droghe e farmaci psicoattivi Bologna, Zanichelli 1997)
- Mikuriya T.H. (ed.) Marijuana: medical papers 1839-1972 Oakland, Medi-Comp Press 1972
- National Academy of Sciences - Institute of Medicine Marijuana and health Washington, National Academy Press 1982
- National Academy of Sciences - Institute of Medicine Marijuana and medicine: assessing the science base Washington, National Academy Press 1999
- Randall R.C. (ed.) Marijuana, medicine and the law (vols. I & II) Washington, Galen Press 1989
- Randall R.C. (ed.) Cancer treatment and marijuana therapy Washington, Galen Press 1990
- Randall R.C. (ed.) Muscle spasm, pain and marijuana therapy Washington, Galen Press 1991
- Randall R.C. (ed.) Marijuana and AIDS: Pot, politics, and PWAs in America Washington, Galen Press 1991
- Randall R.C.-O'Leary A.M. Marijuana as medicine: initial steps. Recommendations for the Clinton Administration. Washington, Galen Press 1993.
- Roffman R.A. Marijuana as medicine Seattle, Madrona Publishers 1982
- Sloman L. Reefer madness - the history of marijuana in America Indianapolis, Bobbs-Merrill 1979
- Snyder S.H. Uses of marijuana New York, Oxford University Press 1971
- Waller C.W. et al. (eds.) Marihuana: an annotated bibliography New York, Macmillan vol. 1, 1976; vol. 2, 1983; appendice 1983-4, 1984
- Walton R.P. Marihuana - America's new drug problem Philadelphia, J.B. Lippincott & Co. 1938
- Zymmer L.-Morgan J.P. Marijuana myths, marijuana facts New York, The Lindesmith Center 1997

RAPPORTI GOVERNATIVI

- (Australia - New South Wales) Report of the Working Party on the Use of Cannabis for Medical Purposes (vols. 1-2), August 2000
- (Canada) Commission of Inquiry into the Non-medical Use of Drugs (Le Dain G., chairman) Cannabis Ottawa, Information Canada 1972
- (GB) Home Office Advisory Commission on Drug Dependence Cannabis London, Her Majesty's Stationery Office 1968
- (GB) Advisory Council on the Misuse of Drugs Report of the Expert Group on the effects of Cannabis use London, Home Office 1982
- (GB) House of Lords Science and Technology Committee Ninth Report London, Her Majesty's Stationery Office 1998
- (USA) National Commission on Marihuana and Drug Abuse (Shafer R.P., Chairman) Marihuana: a signal of misunderstanding (1 vol. + 2 appendices) U.S. Government Printing Office 1972

2. GLI USI MEDICI DELLA CANNABIS: SCHEDA STORICA

La *Cannabis indica* - pianta probabilmente originaria dell'Asia centro-orientale - è stata usata in medicina per millenni. Era certamente coltivata in Cina nel 4000 a.C., ed è inclusa nella più antica farmacopea conosciuta, il Pen Ts'ao, tradizionalmente attribuita al mitico imperatore Shen Nung (III millennio a.C.). In India, il suo uso nella medicina tradizionale risale al II millennio a.C. In occidente, invece, il suo uso medico è stato sempre alquanto marginale, e ha assunto una certa rilevanza solo nel XIX secolo e nei primi decenni del XX (1).

Nell'antichità, la *Cannabis indica* fu considerata utile in numerose e assai diverse malattie. Il Pen Ts'ao la raccomanda per il trattamento di "disordini femminili, gotta, reumatismo, malaria, stipsi e debolezza mentale". Intorno al 220 d.C. il grande chirurgo cinese Hua T'o ne descrive l'uso a scopo analgesico e anestetico nei diversi sofisticati interventi "senza dolore" per cui era famoso. Altri medici cinesi scrivono che la canapa è utile nelle "malattie da deperimento e nelle ferite", nonché per "purificare il sangue, abbassare la temperatura, ridurre i flussi, risolvere i reumatismi, scaricare il pus". In India, la Cannabis è citata nell'Atharvaveda (II millennio a.C.) come "pianta che libera dall'ansia", mentre nel più antico testo medico della tradizione Ayurvedica, basato sulla dottrina di Susruta (II millennio a.C.), è citata semplicemente come "rimedio". In realtà, la Cannabis in India assume un ruolo del tutto particolare: come pianta sacra a Shiva, viene usata in rituali religiosi; come inebriante, è elemento centrale nella cultura popolare; e infine, come farmaco, viene utilizzata in diversi sistemi della medicina tradizionale (Ayurveda, Unani, Tibbi) e lo sarà fino ai nostri giorni. Secondo la "nota" curata da J.M. Campbell, e inclusa nell'Appendice III del famoso Indian Hemp Drugs Commission Report (1893-4), la bhang (2) cura in primo luogo la febbre agendo "non direttamente ovvero fisicamente come un farmaco ordinario, ma indirettamente ovvero spiritualmente calmando gli spiriti rabbiosi a cui la febbre è dovuta"; inoltre ha molte altre virtù medicinali: "raffredda il sangue caldo, provoca il sonno negli ipereccitati, dona bellezza e assicura lunga vita. Cura la dissenteria e i colpi di calore, purifica il flegma, accelera la digestione, stimola l'appetito, corregge la pronuncia nella blesità, rinfresca l'intelletto, dona vivacità al corpo e gaiezza alla mente. (...) la ganja in eccesso provoca ascessi, o anche pazzia" (3).

Per quanto riguarda il Medio Oriente e l'area mediterranea, in cui la Cannabis (specie nel mondo islamico) ha un grande ruolo come inebriante e "droga sociale", si hanno nell'antichità solo rare citazioni di interesse medico. Possiamo ricordare le tavolette mediche assire della biblioteca di Assurbanipal (VII sec. a.C.), che citano la canapa come antidepressivo; il grande Dioscoride (I sec. d.C.), che nella sua *Materia Medica*, non solo ci offre una delle più antiche raffigurazioni della Cannabis, ma anche ne raccomanda l'uso per mal d'orecchi, edemi, itterizia e altri disturbi; e infine, un secolo dopo, il più famoso medico della Roma imperiale, Galeno, secondo il quale le preparazioni di canapa vengono usate come dessert per "stimolare il piacere", ma possono anche servire contro le flatulenze, il mal d'orecchi e il dolore in genere. Usate in eccesso "colpiscono la testa, immettendovi vapori caldi e intossicanti".

Per tutto il Medio Evo e il Rinascimento, l'uso più importante della Cannabis è per ricavarne le fibre per corde, tessuti e carta. Le gomene, le sartie e le vele delle navi sono ottenute dalla canapa, ed è per questo che la pianta, già estesamente coltivata in Europa, viene immediatamente importata in America, al sud da spagnoli e portoghesi, e al nord da inglesi e francesi. Non mancano anche in questo periodo interessanti notazioni mediche: Garcia da Orta, medico portoghese di servizio presso il vicerè a Goa, in India, nel suo

“Colloqui sui semplici e sulle droghe dell’India” del 1563 - forse il più importante documento sulle piante medicinali dopo l’erbario di Dioscoride - cita l’uso di Cannabis come stimolante dell’appetito, oltre che come sonnifero, tranquillante, afrodisiaco e euforizzante. E’ certo che il suo libro - almeno fino a che quasi tutte le copie conosciute non furono bruciate dall’Inquisizione quando, dopo la sua morte, si scoprì che da Orta era in realtà ebreo - introdusse l’Europa all’uso medico di questa e altre droghe. Un contributo simile fu dato dall’opera di poco successiva “Sulle droghe e le medicine delle Indie Orientali” (1578) del suo collega Cristobal Acosta. Più tardi, anche Englebert Kampher, medico-botanico-storico-diplomatico tedesco, ambasciatore del re di Svezia in Persia e poi medico capo della flotta della Compagnia Olandese delle Indie Orientali, descrisse nel suo “Amenitates exoticae” (1712) gli usi di molte piante medicinali, tra cui la canapa, in Persia e in India.

In Europa, Robert Burton nel suo classico “The anatomy of melancholy” (1621) suggerisce la possibile utilità della canapa in quella che oggi chiameremmo “depressione”. Nel 1682, il New London Dispensatory afferma che la Cannabis “cura la tosse e l’itterizia ma riempie la testa di vapori”. E il New English Dispensatory del 1764 raccomanda di bollire le radici della canapa e di applicare il decotto sulla pelle per ridurre le infiammazioni, nonché per “disseccare i tumori” e per sciogliere i “depositi nelle articolazioni”. Nel famoso “Erbario” di Nicolas Culpeper (1812) vengono elencate in dettaglio tutte le applicazioni mediche conosciute della canapa, a partire da quelle suggerite dai classici di Dioscoride, Galeno e Plinio, ma nel Dictionaire des Sciences Médicales (Paris, 1813) si afferma che l’unica parte della pianta usata a fini medici in Europa sono i semi, ritenuti utili nella cura delle malattie veneree.

E possiamo concludere questa prima parte dedicata alla storia medica antica con una nota tassonomica, e cioè ricordando che nel 1753 Linneo battezzò la canapa Cannabis sativa, considerando l’esistenza di un’unica specie, mentre nel 1783 Lamarck ritenne, sulla base di significative differenze morfologiche, di dover distinguere il genere Cannabis in due specie distinte: la C. sativa, nativa dell’Europa, e la C. indica, propria dell’oriente (4).

L’importanza della Cannabis, sempre relativamente marginale nella medicina occidentale, fu decisamente accresciuta a seguito della campagna d’Egitto di Napoleone (1798), dopo la quale l’hashisch - inteso essenzialmente come sostanza inebriante ed euforizzante - divenne noto in Francia, anche se soprattutto in circoli intellettuali come il famoso Club des Hachischins, a cui parteciparono personaggi come lo psichiatra Moreau de Tours (5) e artisti come Gautier, Dumas, Nerval, Hugo, Delacroix e Baudelaire (6). In effetti è dalla tradizione orientale, e soprattutto indiana, che la medicina europea e americana trarranno intorno al 1840 le loro conoscenze. Probabilmente, i testi che ebbero maggior influenza in occidente furono “On the preparations of the Indian Hemp, or Gunjah” di William B. O’Shaughnessy, medico inglese in servizio in India (7) e “De la peste ou typhus d’orient suivi d’un essai sur le hachisch” (8) di L. Aubert-Roche, oltre al “Du hachisch” già citato di J.J. Moreau de Tours, pubblicato nel 1845. Solo a partire da questo periodo si può dire che l’uso medico della Cannabis conobbe una certa diffusione anche in occidente: estratti e tinte a base di Cannabis rimarranno sugli scaffali delle farmacie - in Italia e in Europa come negli USA - sino alla seconda guerra mondiale e oltre (9).

Se Aubert-Roche riferisce sull’utilizzo dell’hashisch contro la peste, e Moreau de Tours lo considera sia uno strumento di indagine della mente, sia un farmaco efficace in varie malattie mentali (melanconia, inclusa la forma ossessiva di “idée fixe”, ipomania, e malattie mentali croniche in genere), O’Shaughnessy attinge alla vastissima tradizione medica indiana e presenta il più ricco repertorio. Dopo un ampio excursus sulla letteratura medica,

inclusa quella antica, O'Shaughnessy riferisce dettagliatamente sull'uso di Cannabis nelle seguenti condizioni: reumatismo acuto e cronico, idrofobia, colera, tetano e convulsioni infantili. Dopo un cenno al "delirio" causato dall'intossicazione cronica, riporta i metodi da lui impiegati per preparare l'estratto e la tintura di "gunjah", e i dosaggi consigliati nei diversi casi.

Fra il 1840 e il 1900, secondo Walton, furono pubblicati più di 100 articoli sugli usi medici della Cannabis.

Nel 1854 la Cannabis viene inclusa per la prima volta fra i farmaci dello U.S. Dispensatory, con le seguenti proprietà: "potente narcotico (...) Si dice che agisca anche come deciso afrodisiaco, che stimoli l'appetito e che occasionalmente induca uno stato di catalessi. (...) produce il sonno, allevia gli spasmi, calma l'irrequietezza nervosa, allevia il dolore. (...) [come analgesico] differisce dall'oppio perché non diminuisce l'appetito, non riduce le secrezioni e non provoca stitichezza. I disturbi per i quali è stata specialmente raccomandata sono le nevralgie, la gotta, il tetano, l'idrofobia, il colera epidemico, le convulsioni, la corea, l'isteria, la depressione mentale, la pazzia, e le emorragie uterine" (10). Nel 1860, la Cannabis è già così considerata da determinare la nomina di un "Comitato sulla Cannabis indica" da parte dell'Associazione medica dell'Ohio. Nel rapporto pubblicato da tale comitato (a cura di R.R. M'Meens), si riconosce l'utilità della canapa per trattare tetano, nevralgie, emorragie post-partum, dolore del parto, dismenorrea, convulsioni, dolori reumatici, asma, psicosi post-partum, tosse cronica, gonorrea, bronchite cronica, dolori gastrici, e altro. Inoltre essa è utile come sonnifero e come farmaco capace di stimolare l'appetito. H.C.J. Wood riporta che la Cannabis indica è "usata soprattutto per il sollievo dal dolore; (...) per calmare stati di irrequietezza e malessere generale; per alleviare le sofferenze in malattie incurabili, come la tisi all'ultimo stadio; e infine come blando sonnifero" (11). Secondo H.A. Hare, sarebbe soprattutto utile come analgesico, paragonabile per efficacia all'oppio, e in particolare nell'emicrania, anche in casi altrimenti intrattabili, in cui agisce anche come profilattico; nelle nevralgie; nella tosse irritativa; nonché come tranquillante-analgesico nei malati di tisi. Inoltre, sarebbe anche un efficace anestetico locale, particolarmente in odontoiatria (12). Anche il Lancet del 3 dicembre 1887 raccomanda l'uso di canapa indiana "notte e giorno, e continuato per un certo tempo" come "il miglior rimedio disponibile nel trattamento della cefalea persistente" (13), e ancora, più di vent'anni dopo, persino William Osler, uno dei padri della medicina moderna, ritiene la Cannabis "probabilmente il rimedio più soddisfacente" per l'emicrania (14). Invece J. Brown scrive sul British Medical Journal che la Cannabis indica "dovrebbe avere il primo posto nel trattamento della menorragia" (15). Secondo Walton, in questo periodo molti medici sono "particolarmente entusiasti riguardo al valore della Cannabis nella dismenorrea e nella menorragia" (16). E possiamo chiudere questa breve rassegna citando un lavoro di J.R. Reynolds, che nel 1890 riassume 30 anni di esperienza con la Cannabis, e la ritiene "incomparabile" per efficacia nell'insonnia senile; utile come analgesico nelle nevralgie, inclusa quella del trigemino (tic douloureux), nella tabe, nell'emicrania e nella dismenorrea (ma non nella sciatica, nella lombaggine e in genere nell'artrite, come nella gotta e nei "dolori isterici"); molto efficace negli spasmi muscolari di natura sia epilettoidale che coreica (ma non nella vera epilessia); e invece di incerto valore nell'asma, nella depressione e nel delirio alcolico (17).

In Italia erano previsti dalla Farmacopea Ufficiale (F.U.) sia l'estratto che la tintura di Cannabis indica. Le indicazioni erano alquanto varie: per esempio, secondo il prof. P.E. Alessandri (18) la Canapa indiana "*usasi nel tetano, nelle nevralgie, isterismo, emicrania, reumatismo, corea, asma, e in molte altre malattie non escluso il cholera, dando però quasi sempre risultati contraddittori*". Pietro Mascherpa (19) afferma che essenzialmente

si tratta di "un medicamento cerebrale e precisamente un analgesico analogo all'oppio e alla morfina", che può avere più o meno gli stessi usi di questi. Mascherpa riconosce però che la farmacologia della Cannabis è "poco conosciuta", e il suo uso per varie ragioni "piuttosto limitato". Egli riporta anche i dosaggi massimi per l'estratto di canapa indiana F.U.: 0,05 g per dose e 0,15 g per giorno.

A partire dal 1937, l'anno della proibizione americana, diventano assai rari i lavori che prendono in considerazione l'uso medico della Cannabis, ed è solo con la fine degli anni '70 che un timido interesse si risveglia, e che fra mille difficoltà - legate alla classificazione della Cannabis come sostanza "priva di valore terapeutico" - cominceranno a riapparire studi scientifici sulla Cannabis e i cannabinoidi - ciò che costituirà la materia del capitolo seguente.

NOTE

(1) Per questo capitolo, ci basiamo largamente su Abel 1980, Mikuriya 1973, Walton 1938 (per i dati bibliografici relativi a queste e alle altre opere citate si faccia riferimento alla "Bibliografia essenziale" della Premessa). La canapa, probabilmente a partire dall'India, viene portata in Persia e Medio Oriente già molti secoli prima di Cristo, e da qui assai presto arriva anche in Grecia, a Roma e in Europa. Si tratta infatti di una pianta dai mille usi, con cui fin dai tempi più antichi si producono corde e tessuti di grande resistenza, tra cui le vele delle navi. Il più antico reperto europeo (residui di canapa scoperti in una tomba in Germania) risale al V sec. a.C.

(2) In India, le preparazioni classiche della Cannabis sono numerose, ma le principali sono tre: *ganja*, le infiorescenze femminili mature, con resina e semi, fatte seccare; *charas*, la resina concentrata; *bhanga*, preparazione di ganja e spezie secondo varie ricette. Le prime due si fumano, la terza si usa come bevanda (sciolta nel latte) o in pillole ed è quella generalmente usata in medicina.

(3) Report of the Indian Hemp Drugs Commission 1893-1894 (App. III) Simla, Government Printing Office 1894 (reprint: Silver Spring, Thomas Jefferson 1969, p. 490-1). Ancora in tempi molto più recenti, secondo J. Bouquet, in India si fa "molto uso di Cannabis come sedativo, ipnotico, analgesico, antispastico e antiemorroidario" ("The Cannabis problem" Bull. on narcotics 14(4):27, 1962, cit. in National Commission on Marihuana and Drug Abuse 1972, p. 4).

(4) La questione tassonomica resta ancora aperta al giorno d'oggi, anche se la maggior parte dei botanici propendono ormai per la separazione delle specie, e anzi ne aggiungono una terza, la *C. ruderalis*. Per un approfondimento si veda: R.E. Schultes-A.Hofmann The botany and chemistry of hallucinogens (2nd ed.) Springfield, C.C. Thomas 1980, p. 83-116.

(5) Autore del famoso "Du hachisch et de l'aliénation mentale" (ed. orig. Paris, Masson 1845; ristampato a Ginevra da Slatkine Reprints nel 1980).

(6) Forse non è superfluo ricordare il "Poema dell'hachisch", la prima parte dei "Paradisi artificiali" (1858), in cui Baudelaire, secondo Abel (1980, p. 156), copia parola per parola intere frasi del manuale "Officine ou répertoire général de pharmacies pratiques" (ed. 1850) del dott. Dorvault.

(7) Pubblicato nelle Transactions of the Medical and Physical Society of Bengal 1838-1840, p. 421-61 (ristampato in Mikuriya 1972, p. 3-30).

(8) Paris, J. Rouvier 1843.

(9) Per una ricostruzione dell'uso di Cannabis in Italia nell'800, si veda G. Samorini "L'erba di Carlo Erba" Torino, Nautilus 1996.

(10) Wood G.B.-Bache F. The dispensary of the United States Philadelphia, Lippincott, Brambo & Co. 1854 (citato da Abel 1980, p. 182-3).

(11) Treatise on Therapeutics (6th ed.) Philadelphia, J.B. Lippincott & Co. 1886 (cit. da Snyder 1971, p. 9).

- (12) Clinical and physiological notes on the action of Cannabis indica. The Therapeutic Gazette 11:225-8, 1887 (ristampato in Mikuriya 1972, p. 293-300).
- (13) Cit. da Snyder 1971, p. 10.
- (14) Osler W.-McCrae T. The principles and practice of medicine (8th ed.) New York, D. Appleton & Co. 1916. In una successiva edizione (1935) tuttavia, l'efficacia appare agli Autori più dubbia (cit. da Walton 1938, p. 154).
- (15) Brit. Med. J. 1883 (May 26), p. 1002 (cit. da Snyder 1971, p. 10).
- (16) Walton 1938, p. 155.
- (17) Reynolds J.R. Therapeutic uses and toxic effects of Cannabis indica. Lancet 1:637-8, 1890 (March 22) (ristampato in Mikuriya 1972, p. 145-9).
- (18) In: Droghe e piante medicinali, 2a ed., Milano, Ulrico Hoepli 1915, p. 144.
- (19) In: Trattato di farmacologia e farmacognosia. Milano, Ulrico Hoepli 1949.

3. RECENTI ACQUISIZIONI SULL' USO TERAPEUTICO DEI DERIVATI DELLA CANNABIS

Il 30 gennaio 1997, a seguito delle forti prese di posizione del governo federale USA contro l'approvazione popolare via referendum degli usi medici della marijuana in California e in Arizona (novembre 1996), Jerome P. Kassirer scrisse sul New England Journal of Medicine: "Gli stadi avanzati di molte malattie e i loro trattamenti sono spesso accompagnati da nausea, vomito o dolore intrattabili. Migliaia di pazienti affetti da cancro, AIDS e altre malattie riferiscono di aver ottenuto notevole sollievo da tali sintomi devastanti fumando marijuana. (...) Io credo che una politica federale che proibisce ai medici di alleviare le sofferenze prescrivendo marijuana a pazienti seriamente ammalati è male impostata, impositiva e inumana. (...) [N]on vi è rischio di morte fumando marijuana. Domandare le prove di un'efficacia terapeutica è (...) ipocrita. Le sensazioni nocive provate da questi pazienti sono estremamente difficili da quantificare in esperimenti controllati. Ciò che realmente conta in una terapia dotata di un così alto margine di sicurezza è se un paziente gravemente ammalato prova sollievo come risultato dell'intervento, non se uno studio controllato ne "dimostra" l'efficacia." (1).

Ci sembra che queste chiare parole, scritte dall'Editor-in-chief della più autorevole rivista medica americana siano la migliore introduzione alla sommaria presentazione che segue, in cui, pur in estrema sintesi, puntualizzeremo quelli che oggi appaiono i temi più interessanti e promettenti per la ricerca e la pratica medica relativamente all'uso terapeutico della Cannabis e dei suoi derivati o analoghi sintetici.

Si deve sottolineare fin dall'inizio che - mentre si continua giustamente a sostenere che l'uso generalizzato di qualunque farmaco deve essere permesso solo dopo una serie di prove e verifiche sperimentali, compresi i classici "trial" terapeutici controllati - mille ostacoli sono stati e sono ancora frapposti alla rigorosa sperimentazione clinica della Cannabis. Tale sperimentazione è già di per sé problematica per vari motivi, non ultimo quello che è difficile fare studi controllati verso placebo, magari in "doppio cieco", con un farmaco psicoattivo. Ma alle difficoltà intrinseche del problema, si aggiungono tutte quelle finora testardamente opposte dalla burocrazia e dai politici, che vedono evidentemente molto male l'eventualità di dover ammettere di aver sbagliato strada per anni, magari causando inutili sofferenze a persone ammalate. La barriera normativa produce anche una barriera scientifica, e tutte le scuse sono finora state buone per scoraggiare o impedire la realizzazione di studi seri, tra cui quella radicale che, essendo la Cannabis grezza solo un composito miscuglio di sostanze, sarebbe impossibile definire se e quale dei suoi componenti sia efficace in questa o quella condizione o sintomatologia. La farmacologia moderna ha infatti praticamente abbandonato tutte le droghe grezze a favore dei principi attivi puri, e anche se può legittimamente restare il dubbio che - nel caso della Cannabis come anche dell'oppio - la droga naturale possa offrire qualche vantaggio rispetto a questo o quello dei suoi componenti separato dagli altri, ci sono scarsi motivi e scarsissime probabilità di poter tornare indietro.

Uno dei problemi principali nello sviluppo di preparati farmaceutici a base di cannabinoidi è la via di somministrazione. I cannabinoidi sono composti non idrosolubili, e la classica via di somministrazione parenterale, quella iniettiva, è pertanto preclusa. Attualmente, i preparati in commercio (dronabinol, nabilone) sono disponibili solo per uso orale, ma molti malati lamentano la loro bassa efficacia e scarsa tollerabilità. I problemi della formulazione orale sono apparsi subito molto rilevanti soprattutto per le persone che li richiedono come trattamento anti-nausea e anti-vomito, e che hanno quindi difficoltà speciali per

l'assunzione. In generale sono considerati punti deboli della somministrazione per bocca il dosaggio fisso, l'effetto ritardato, l'assorbimento variabile, e - in molti casi - la vera e propria impossibilità di assunzione. Oggi diversi laboratori sono alla ricerca di preparati somministrabili in altro modo: aerosol, spray sublinguali, cerotti transdermici, supposte. Molti pazienti sostengono tuttavia la supremazia del metodo tradizionale di "fumare" la droga grezza (marijuana): tale metodo, infatti, al di là dei potenziali rischi a breve e lungo termine per l'apparato respiratorio, è l'unico ad offrire un effetto immediato, il totale autocontrollo sulla dose assunta, e nessun problema di assorbimento o di intolleranza.

Allo stato attuale delle conoscenze la Cannabis e i cannabinoidi potrebbero avere molteplici applicazioni terapeutiche. Alcune di queste, tra cui ad esempio l'uso quale anti-nausea nei pazienti in chemioterapia ovvero la stimolazione dell'appetito nei pazienti con "wasting syndrome" da AIDS, sono state convalidate da studi clinici controllati in doppio cieco. Per altre, quali la terapia della spasticità muscolare nella sclerosi multipla e nei traumi midollari, o il trattamento di varie forme di dolore cronico, esistono evidenze preliminari significative, che restano in attesa di ulteriori conferme. Infine, per altre ancora, tra cui il trattamento del glaucoma, la prevenzione delle convulsioni epilettiche o la terapia della depressione, esistono per ora solo evidenze aneddotiche, talora confortate da piccoli studi non controllati. Si stanno infine delineando diverse altre potenziali applicazioni terapeutiche, alcune delle quali di recentissima segnalazione: le citiamo per completezza, ammettendo che nella maggior parte dei casi si tratta solo di potenzialità da approfondire.

Per comodità di lettura, suddividiamo il testo che segue in brevi paragrafi.

EFFETTI ANTI-NAUSEA E ANTI-VOMITO NELLE CHEMIOTERAPIE ANTITUMORALI

Questo è uno dei primi e meglio studiati campi di utilizzo della Cannabis. Uno dei più temuti effetti di molti farmaci chemioterapici anti-tumorali è la profonda nausea e il vomito incontrollabile che colpisce molti soggetti dopo ogni trattamento, e che può persistere per giorni o settimane, togliendo anche ogni interesse per il cibo e peggiorando quindi anche sotto questo aspetto la situazione. Per motivi non conosciuti, il delta-9-THC (il principale principio attivo della Cannabis) già a bassissime dosi ha un profondo effetto anti-nausea e antivomito, dimostrandosi in molti casi assai più efficace dei costosi farmaci alternativi. Dal 1985, in America, è disponibile a questo scopo un THC sintetico, il dronabinolo (Marinol), da assumere per via orale, e questo - con l'analogo inglese nabilone - è attualmente l'unico farmaco in qualche modo derivato dalla Cannabis ufficialmente approvato per uso medico. Molti soggetti preferiscono tuttavia la Cannabis fumata: oltre al fatto che può essere difficile o anche impossibile, in caso di nausea e vomito incoercibili, assumere farmaci per bocca, l'effetto del fumo è assai più rapido e sicuro, è sufficiente una dose minore, e il paziente può perfettamente controllare l'assunzione sulla base dei sintomi. Inoltre la marijuana, nonostante il mercato nero, è in genere meno costosa.

L'efficacia del delta-9-THC (dronabinolo e nabilone), nei casi di nausea e vomito secondari a chemioterapia è stata dimostrata in vari studi clinici controllati in doppio cieco. [2-7]. In tutti questi studi i cannabinoidi sono risultati più efficaci delle terapie tradizionali. Uno studio pilota ha inoltre dimostrato che il delta-8-THC, un cannabinoide non-psicotropo, privo cioè di effetti sul sistema nervoso, ha promettenti proprietà antiemetiche nei bambini ammalati di leucemia [8].

SINDROME DA DEPERIMENTO NELL'AIDS; STIMOLAZIONE DELL'APPETITO; EFFETTI ANSIOLITICI, IPNOINDUTTORI E ANTIDEPRESSIVI

Una delle conseguenze più minacciose dell'AIDS è la rapida perdita di peso conseguente al malessere generale che inibisce l'appetito e cancella la stessa voglia di vivere. Molti

pazienti hanno scoperto che il ben noto effetto “fame” provocato dalla marijuana si manifesta anche nell’AIDS, e aiuta quindi i malati a mantenere una nutrizione accettabile, oltre che ad elevare il tono dell’umore. Il dronabinolo (Marinol) citato più sopra a proposito della chemioterapia è oggi approvato anche per il trattamento della “wasting syndrome” da AIDS. Tuttavia, anche in questo caso, molti pazienti preferiscono la via più rapida ed efficace, il fumo. Sulla base delle esperienze disponibili, in questi casi di pazienti potenzialmente terminali la Cannabis può apparire, almeno nell’immediato, un vero farmaco “salvavita” ed è a nostro avviso inconcepibile che si perda tempo prezioso a discutere se permetterne o meno l’uso sotto qualsiasi forma.¹

L’efficacia nella stimolazione dell’appetito dimostrato dal dronabinol nei pazienti con AIDS in studi clinici controllati in doppio cieco [2-4,9] ha convinto la esigente Food and Drug Administration USA a registrare il farmaco per tale impiego. Il meccanismo d’azione sarebbe legato alla capacità di inibire la produzione di alcune sostanze, quali il fattore alfa di necrosi cellulare (TNF), che verosimilmente contribuiscono allo sviluppo della sindrome da deperimento. Questa caratteristica, associata con le proprietà antiemetiche sopra descritte e con i potenziali effetti ansiolitici [10], ipnoinduttori [11] e antidepressivi [12], conferisce a questo farmaco un profilo assolutamente originale tanto da indurre fonti autorevoli quali la British Medical Association a raccomandarne pressantemente l’impiego in ulteriori studi [3].

Per quanto riguarda specificamente l’effetto antidepressivo, è necessario considerare che la depressione grave - che può durare da settimane ad anni alterando profondamente la vita di una persona, cancellando ogni speranza e voglia di vivere, stravolgendo le relazioni personali e familiari, e intaccando la stessa salute fisica - è una seria malattia psichiatrica, purtroppo oggi relativamente comune. Negli ultimi decenni, è stato sviluppato un gran numero di farmaci antidepressivi, dai classici triciclici e anti-MAO ai più recenti inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) e quasi nessuno si è più ricordato che uno degli usi tradizionali della Cannabis è stato proprio quello contro la “melancolia”, l’antico nome della depressione. Tuttavia, alcuni pazienti depressi o affetti da sindrome bipolare (episodi di depressione alternati a episodi di eccitazione maniacale) riferiscono di aver scoperto più meno casualmente che la Cannabis migliora il tono dell’umore e fa ritornare l’appetito assai meglio dei farmaci normalmente prescritti, e con minori effetti collaterali. Anche in questi casi, si tratta di evidenze aneddotiche e non di studi controllati. Ma la stessa rilevanza personale e sociale della sindrome depressiva giustifica ampiamente l’attenzione prestata a queste esperienze, e dovrebbe incoraggiare ulteriori e più rigorose ricerche.

RIDUZIONE DELLA SPASTICITA’ MUSCOLARE

Questo uso riguarda diverse condizioni di natura neurologica sostanzialmente incurabili - tra cui la sclerosi multipla e le lesioni traumatiche del midollo spinale - spesso caratterizzate, tra l’altro, da spasmi incontrollabili e dolorosi dei muscoli. In molti casi, la marijuana si è dimostrata efficace nel ridurre gli spasmi e i tremori e nel migliorare il coordinamento neuromuscolare.

L’efficacia terapeutica nel trattamento sintomatico della spasticità muscolare è testimoniata da molteplici evidenze aneddotiche: malati di sclerosi multipla e pazienti con patologie del midollo spinale, concordano nel riferire, dopo l’assunzione di derivati della cannabis una riduzione dei sintomi correlati alla spasticità [19,20]. Alcune di queste esperienze sono state confermate in studi clinici di piccole dimensioni [21-23], ma a tutt’oggi mancano evidenze derivanti da grossi numeri. In Gran Bretagna la Royal Pharmaceutical Society ha recentemente ottenuto l’autorizzazione dal governo londinese per condurre una sperimentazione su un campione di circa 2000 pazienti, mentre è già in fase avanzata uno studio promosso dalla GW Pharmaceuticals che prevede l’impiego di un interessante

dispositivo di somministrazione dei cannabinoidi per via sublinguale. I primi risultati dovrebbero essere disponibili nel 2002. Un recente studio pubblicato sulla prestigiosa rivista Nature [8] ha inoltre fornito interessanti strumenti per la comprensione del meccanismo d'azione di tali sostanze nel controllo della spasticità, ponendo le basi per ulteriori interessanti approfondimenti.

EFFETTI ANALGESICI E ANTI-INFIAMMATORI

Già da alcuni millenni la medicina orientale conosce e utilizza le proprietà analgesiche e anti-infiammatorie dei cannabinoidi e nel secolo scorso la cannabis era comunemente accettata, con queste indicazioni, nella farmacopea ufficiale in Europa e negli USA. Dopo un lungo oblio, l'attenzione per questo potenziale utilizzo sta risorgendo, e recenti studi hanno contribuito a chiarire le basi razionali dell' effetto terapeutico dei cannabinoidi. [16,17, 35]. Il dato è di rilevante interesse ove si considerino i gravi effetti collaterali della maggior parte dei farmaci analgesici attualmente disponibili, e la loro relativa inefficacia in alcune forme di dolore, come per esempio la diffusissima emicrania [18]. Molti pazienti riferiscono che la Cannabis è efficace su dolori di varia natura, tra cui dolori cronici post-traumatici, dolori cronici di natura reumatologica, dolore postoperatorio, dolori da neoformazioni ossee, dolori mestruali e del travaglio, cefalee. La realizzazione di ulteriori studi clinici, alcuni dei quali già in corso in Gran Bretagna e negli USA, potrebbe portare a importanti progressi nel campo della terapia del dolore.

Ci permettiamo un'ulteriore osservazione. Questo è un altro dei punti su cui non dovrebbe essere lecito opporre dubbi e cavilli. Il dolore è un sintomo soggettivo e nessuno ha il diritto di giudicare la quantità o qualità di dolore che deve essere sopportata da un altro. Data la praticamente nulla tossicità acuta della Cannabis, e la sua scarsissima tossicità cronica - specie se confrontata con quella degli altri antidolorifici disponibili - l'ultima parola in questo campo dovrebbe spettare solo al paziente. Il dolore cronico - anche se soltanto moderato - può distruggere la qualità della vita, e se è vero che alcuni pazienti hanno potuto rinunciare alla morfina dopo aver provato la Cannabis, non è lecito sottovalutare gli effetti analgesici di quest'ultima, e non dovrebbe neppure essere lecito negare per motivi legali (e non strettamente medici) la possibilità di una simile sostituzione.

Un recente studio (su animali) suggerisce che il cannabidiolo, un derivato non psicoattivo della Cannabis, potrebbe avere un effetto anti-infiammatorio e protettivo sulle articolazioni nell'artrite reumatoide [39].

GLAUCOMA

Il glaucoma, l'aumento della pressione interna dell'occhio, è una malattia grave e relativamente frequente (1,5% della popolazione dopo i 50 anni), che se non curata può portare progressivamente a cecità. Attualmente, si hanno numerose evidenze che il delta-9-THC possa ridurre la pressione intraoculare [24,25]. Anche un piccolo studio clinico in doppio cieco ha dimostrato una significativa riduzione della pressione intraoculare nei soggetti trattati con marijuana [26].

La casuale scoperta degli effetti della marijuana sulla pressione intraoculare viene fatta risalire a un esperimento del 1971, effettuato per conto della polizia di Los Angeles e pubblicato su JAMA, volto a verificare la validità dell'assunzione comune che fumare Cannabis provoca dilatazione delle pupille. Robert C. Randall ha raccontato in dettaglio a Lester Grinspoon la sua drammatica esperienza personale. A 24 anni, l'improvvisa scoperta del glaucoma, le medicine tradizionali che fanno poco, la spaventosa prospettiva di diventare completamente cieco entro 2 o 3 anni. Poi - del tutto casuale - la scoperta che un banale "spinello" poteva recuperare il recuperabile della sua vista! Seguono anni di angoscia e di lotte, finché nel 1976, il semplice cittadino Randall vince la sua personale battaglia con l'apparato burocratico degli Stati Uniti d'America e, aprendo la strada a molti

altri ammalati, ottiene direttamente dal governo il prezioso “nuovo farmaco sperimentale per uso compassionevole”: sigarette alla marijuana. E ancora oggi, probabilmente solo grazie a quelle sigarette di “droga”, conserva un minimo di capacità visiva.

EFFETTI ANTICONVULSIVANTI

Questo è un uso già noto nell'antichità, successivamente studiato contro il “grande male” nell'800, e un'ultima volta verificato - secondo Grinspoon - in uno studio del 1949. Poi, il silenzio fino al 1975, quando un paziente epilettico scopre che - fumando marijuana in aggiunta alla normale terapia (difenilidantoina e fenobarbital), che aveva solo ridotto la frequenza degli attacchi - gli episodi convulsivi scompaiono del tutto. L'epilessia è oggi spesso ben controllabile con terapie “normali”, e gli specialisti hanno mostrato scarso interesse per la Cannabis in questo campo: tuttavia, secondo Grinspoon, sempre più pazienti si rivolgono alla marijuana con risultati più che soddisfacenti.

Le proprietà anticonvulsivanti dei derivati della cannabis sono testimoniate da alcuni studi su animali nonché da esperienze aneddotiche di malati di epilessia che testimoniano una riduzione delle crisi e del fabbisogno di farmaci. [27,28]. Mancano a tutt'oggi studi clinici controllati di significative dimensioni.

EFFETTI ANTIOSSIDANTI E NEUROPROTETTIVI

Una grande attenzione viene dedicata negli ultimi tempi alle proprietà neuroprotettive dei cannabinoidi. Come ha dimostrato un recente studio cui ha collaborato anche l'italiano Grimaldi [13], essi sono dei potenti agenti antiossidanti, vale a dire che sono in grado di neutralizzare le sostanze ossidanti nocive (in particolare il glutammato) che si sviluppano, a livello cerebrale, in corso di trauma cranico o ictus. Questi risultati, ottenuti in laboratorio, hanno avuto una prima conferma nell'uomo, in uno studio clinico compiuto in Israele su pazienti con trauma cranico [14]: l'impiego del dexanabinol, un cannabinoide non-psicotropo, ha dato ottimi risultati. Futuri campi di impiego potrebbero essere le patologie neurodegenerative, tra cui il morbo di Alzheimer [15], il morbo di Parkinson o la corea di Huntington, ma per queste applicazioni servono ulteriori verifiche cliniche.

EFFETTI BRONCODILATATORI

Il fatto che la cannabis possieda proprietà broncodilatatrici è noto da tempo [29], ma il suo utilizzo nei soggetti asmatici ha dato risultati contraddittori. Un recentissimo studio pubblicato su Nature, cui hanno partecipato anche alcuni ricercatori italiani [38], sembra chiarire i motivi della “bidirezionalità” della risposta dell'albero bronchiale a tali sostanze, gettando le basi per ulteriori approfondimenti. Il suo potenziale impiego terapeutico nei soggetti asmatici è stato sinora limitato anche dalla mancanza di una via di somministrazione adeguata. Lo sviluppo delle ricerche su derivati assumibili per aerosol o mediante vaporizzazione potrebbe nel prossimo futuro aprire la strada anche a questa utilizzazione.

EFFETTI ANTI-IPERTENSIVI E ANTI-ATEROSCLEROTICI

Interessanti informazioni sui potenziali effetti antipertensivi potrebbero venire da ricerche in corso presso la University of Nottingham Medical School (GB) sugli effetti degli endocannabinoidi sulla circolazione sanguigna. Partendo dalla constatazione che gli endocannabinoidi endogeni, ed in particolare l'anandamide, hanno mostrato di possedere effetti ipotensivi [30-32], i ricercatori britannici stanno valutando, in studi in corso, il possibile impiego terapeutico di questa caratteristica.

La recente segnalazione [36] di un possibile effetto antiaterosclerotico accentua ulteriormente l'interesse per un possibile impiego di queste sostanze in campo cardiovascolare.

EFFETTI ANTI-TUMORALI

Un ulteriore potenziale campo di utilizzo potrebbe essere quello della terapia dei tumori. Alla recente dimostrazione dell'efficacia dell'anandamide nell'inibire la proliferazione del tumore della mammella, opera di un gruppo di ricercatori italiani [33], si è aggiunta, qualche mese fa, la segnalazione di alcuni ricercatori spagnoli che hanno evidenziato che il THC è in grado di produrre la morte delle cellule dei gliomi cerebrali, risparmiando le cellule sane che circondano il tumore [34]. In entrambi i casi si tratta, è il caso di sottolinearlo, di dati ottenuti "in vitro", ma che aprono la strada ad interessanti filoni di ricerca per possibili impieghi terapeutici nell'uomo.

NOTE

¹ Il discorso è analogo a quello con cui si tende a negare la morfina a persone gravemente sofferenti o anche terminali per la paura di generare "dipendenza" (tra l'altro, un concetto tutto da discutere).

BIBLIOGRAFIA

1. Kassirer JP. Federal foolishness and marijuana. *N Engl J Med* 336:366, 1997.
2. Voth EA. Medicinal applications of delta-9-tetrahydrocannabinol and marijuana. *Ann Intern Med* 126:791-8, 1997.
3. Robson P. Cannabis as medicine: time for the phoenix to rise? *Br Med J* 316:1034, 1998.
4. House of Lords Science and Technology Committee. Medical use of Cannabis and cannabinoids: review of the evidence, London 1998.
5. Sallan SE. Antiemetics in patients receiving chemotherapy for cancer: a randomized comparison of delta-9-tetrahydrocannabinol and prochlorperazine. *N Engl J Med* 1980 302: 135-8.
6. Frytak S et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic for patients receiving cancer chemotherapy. A comparison with prochlorperazine and a placebo. *Ann Intern Med* 1979;91:825-30.
7. Ungerleider JT. Cannabis and cancer chemotherapy: a comparison of oral delta-9-tetrahydrocannabinol and prochlorperazine. *Cancer* 1982;50:636-45.
8. Abrahamov A, Mechoulam R. An efficient new cannabinoid antiemetic in pediatric oncology. *Life Sciences* 1995;56:2097-102.
9. Beal JE Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:89-97.
10. Fabre LF, McLendon D. The efficacy and safety of nabilone (a synthetic cannabinoid) in the treatment of anxiety *J Clin Pharmacol* 1981; 21:377-82.
11. Carlini EA, Cunha JM. Hypnotic and anti-epileptic effects of cannabidiol. *J Clin Pharmacol* 1981; 21:417-27.
12. Regelson W et al. Delta-9-THC as an effective antidepressant and appetite-stimulating agent in advanced cancer patients. In: Braude MC, Szara S, eds. *The pharmacology of marijuana*. New York: Raven Press, 1976.
13. Hampson AJ, Grimaldi M et al Cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95(14):8268-73.
14. RHB Fishman Cannabinoid is neuroprotective in head trauma *Lancet* 1998;352:1527.
15. Volicer L et al Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12(9):913-9.
16. Richardson JD et al Cannabinoids reduce hyperalgesia and inflammation via interaction with peripheral CB1 receptors *Pain* 1998;(75)1:111-9.
17. Meng ID et al. An analgesia circuit activated by cannabinoids. *Nature* 1998;395:381-3.
18. Russo EB Cannabis for migraine treatment: the once and future prescription? An historical and scientific review *Pain* 1998;76:3-8.
19. Meinck HM et al Effect of cannabinoids on spasticity and ataxia in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 1989;36:120-2.
20. Martyn CN et al Nabilone in the treatment of multiple sclerosis. *Lancet*;1995:579.
21. Petro DJ, Ellenberger C Treatment of human spasticity with tetrahydrocannabinol. *Journal of Clinical Pharmacology* 1981;21:413-6.
22. Greenberg HS et al. Short-term effects of smoking marijuana on balance in patients with multiple sclerosis and normal volunteers *Clinical Pharmacology Ther* 1994;55:324-8.

23. Consroe P et al The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis *European Neurology* 1997;38(1):44-8.
24. Merritt J et al. Effect of marijuana on intraocular and blood pressure in glaucoma *Ophthalmology* 1980;87: 222-8
25. Pate DW et al Effects of topical anandamides on intraocular pressure in normotensive rabbits *Life Sci* 1996;58(21):1849-60.
26. Sugrue MF New approaches to antiglaucoma therapy. *J Med Chem* 1997;40(18):2793-809.
27. Consroe PF et al Anticonvulsant nature of marijuana smoking *JAMA* 1975; 234:306-7.
28. Cunha JM et al Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology* 1980;21:175-85.
29. Tashkin DP et al. Acute effects of smoked marijuana and oral thc on specific airways conductance in asthmatic subjects *American Rev Respir Dis* 1974;109:420-8.
30. Randall MD, Kendall DA. Anandamide and endothelium-derived hyperpolarizing factor act via a common vasorelaxant mechanism in rat mesentery. *Eur J Pharmacol* 1998;346:51-3.
31. Randall MD, Kendall DA. Endocannabinoids: a new class of vasoactive substances *Trends Pharmacol Sci* 1998;19:55-8.
32. Plane F, et al. Evidence that anandamide and EDHF act via different mechanisms in rat isolated mesenteric arteries. *Br J Pharmacol* 1997;121:1509-11.
33. De Petrocellis L et al. The endogenous cannabinoid anandamide inhibits human breast cancer cell proliferation *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(14):8375-80.
34. Sanchez C et al. Delta9-tetrahydrocannabinol induces apoptosis in C6 glioma cells. *FEBS Lett* 1998;436(1):6-10.
35. Walker JM et al. Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96(21):12198-203.
36. V. Di Marzo *Atti del XIII Congresso della Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi*. Milano, 3-5 dicembre 1999.
37. Baker D et al. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature* 2000;404:84-7.
38. Calignano A et al. Bidirectional control of airway responsiveness by endogenous cannabinoids. *Nature* 2000; 408:96-101.
39. Malfait AM et al. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(17):9561-6.

SCHEDA GIURIDICA

L'attuale regime giuridico dell'uso medico della *Cannabis* e dei suoi derivati.

L'uso medico di stupefacenti è l'unico consentito dalla normativa italiana ed internazionale. La Convenzione unica sugli stupefacenti firmata a New York nel 1961 e recepita dall'Italia con la legge n. 412 del 5/6/1974, prevede all'articolo 4, intitolato *obblighi di carattere generale*, che: *“Le Parti adotteranno le misure legislative e amministrative che si renderanno necessarie: ... c) salvo le disposizioni della presente convenzione, per limitare esclusivamente a fini medici e scientifici la produzione, la fabbricazione, l'esportazione, l'importazione, la distribuzione, il commercio, l'uso e la detenzione di stupefacenti”*.

La attuale legge italiana, la n. 162 del 26/6/1990, meglio nota sotto il nome di “Jervolino-Vassalli”, oggi inserita nel testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, approvato con decreto del Presidente della Repubblica n. 309 del 9 ottobre 1990, prevede la possibilità della somministrazione per uso medico degli stupefacenti. Il testo unico disciplina agli articoli che vanno dal 38 al 45 le disposizioni relative alla distribuzione, alla vendita, all'acquisto ed alla somministrazione di sostanze stupefacenti, *Cannabis* compresa.

Dette disposizioni, pur consentendo in linea di principio la vendita, la prescrizione medica e l'uso terapeutico della sostanza stupefacente di fatto non risultano applicabili, a causa delle rigorose quanto severe modalità previste. Una autorevole opinione ha sostenuto che tali disposizioni sono il frutto di *“...un'assurda legge - risultato forse, di un'interpretazione eccessiva del proibizionismo - che impedisce al medico di famiglia di prescrivere quei farmaci per una durata superiore agli otto giorni, condannando spesso i malati a un'ingiustificata sofferenza”*(1). Questa realistica considerazione, implicitamente riferita gli oppiacei, potrebbe estendersi anche ai medicinali contenenti cannabinoidi.

Proprio per semplificare le modalità di prescrizione dei soli farmaci oppiacei, il Consiglio dei Ministri ha approvato in data 3 novembre 2000 su proposta del Ministro della Sanità Veronesi un disegno di legge recante “Disposizioni in materia di trattamento del dolore cronico severo”.

Cerchiamo ora di illustrare le modalità che di fatto ostacolano medici e farmacisti nella prescrizione somministrazione e vendita di preparati medicinali contenenti stupefacenti.

L'articolo 43 del T.U 309/90 prevede che il medico o il veterinario si avvalga per la prescrizione della ricetta di un modulo non staccato del ricettario a madre-figlia e di tipo unico distribuito dall'ordine professionale di appartenenza, il quale richiede la firma su ogni foglio da parte del sanitario al momento del rilascio; inoltre il medico deve apporre il proprio timbro e nuovamente la propria firma sulla ricetta al momento della prescrizione ed indicarvi:

- a) nome, cognome e residenza dell'ammalato o del proprietario dell'animale ammalato;
- b) dose prescritta, modo e tempi della somministrazione;
- c) data della prescrizione;
- d) domicilio e numero di telefono propri.

In aggiunta a questi dati, il medico o il veterinario non può prescrivere 2 o più preparazioni medicinali, e neppure un dosaggio di durata superiore ad 8 giorni per le persone ed a 3 giorni per gli animali, deve inoltre conservare per due anni dalla data del rilascio una copia di ciascuna prescrizione con la dicitura “copia per documentazione”.

La sanzione in caso di inosservanza anche di una sola delle suddette formalità è punita con l’ammenda da 200.000 a 1.000.000 di lire.

A ciò si aggiunga che il medico, sorpreso in possesso di farmaci contenenti stupefacenti per uso medico urgente per recarsi nell’abitazione di un paziente, può essere addirittura arrestato (articolo 73, T.U. 309/90).

Questa disposizione legislativa provoca ovviamente un comprensibile timore da parte del medico di portare con sé farmaci contenenti sostanze stupefacenti utilizzabili in caso di urgenza e di fatto impedisce l’impiego delle sostanze.

L’articolo 45 del T.U. 309/90 prescrive obblighi molto rigorosi per il farmacista, infatti, per vendere medicinali contenenti stupefacenti egli deve controllare che la ricetta del medico o del veterinario sia debitamente compilata e, nel caso vi rilevi una qualche irregolarità, deve astenersi dalla vendita del medicinale. Inoltre è obbligato a vendere il preparato entro il termine perentorio di 10 giorni dalla data di rilascio della ricetta.

Le sanzioni, estremamente severe, previste in caso di inosservanza, sono di natura penale (arresto fino a due anni) o amministrativa (ammenda da 100.000 a 4.000.000 di lire).

Nel caso di prescrizione di preparati medicinali contenenti *Cannabis* vi sono ulteriori problemi poiché se fosse prescritta la *Cannabis* grezza, la sua quantità non potrebbe essere rigorosamente predeterminata perché la percentuale di principio attivo è variabile, mentre l’articolo 43 la richiede in maniera precisa. Se invece fosse prescritto un derivato sintetico (nabilone o dronabinolo), peraltro non disponibile in Italia, la confezione dovrebbe essere pari ad un’assunzione massima di 8 giorni. In tal caso, bisognerebbe ricorrere all’acquisto all’estero tramite farmacia italiana. Il titolare di essa dovrebbe comunque vendere il preparato medicinale entro 10 giorni (articolo 45, comma 4 del T.U. 309/90) dalla data del rilascio della prescrizione altrimenti sarebbe soggetto alle sanzioni sopra citate. E’ di immediata evidenza che non tutti i farmacisti sarebbero propensi a correre il rischio di subire sanzioni amministrative o penali per un banale ritardo, peraltro indipendente dalla loro volontà.

Queste restrittive modalità formali, enunciate negli articoli 43 e 45 del T.U. 309/90, provocano il duplice risultato negativo per cui da un lato i pazienti non riescono ad ottenere i medicinali necessari a lenire le loro sofferenze e dall’altro i medici si trovano impossibilitati di fatto a svolgere il proprio lavoro, avendo una legge che li ostacola.

In buona sostanza, il risultato è in pratica esattamente opposto a quello che la legge internazionale ed italiana si proponeva.

Fino ad oggi il problema dell’uso medico di stupefacenti ha riguardato essenzialmente l’oppio ed i suoi derivati. L’attenzione è stata quasi esclusivamente rivolta ai problemi relativi alla “terapia del dolore”, alla crisi di astinenza, ed alle terapie di somministrazione di metadone “a scalare” e di mantenimento.

La giurisprudenza è stata anch'essa succube del clima di sottovalutazione scientifica di cui è stato oggetto la *Cannabis* in questi ultimi decenni. Questo clima di sfavore, dettato principalmente dal proibizionismo, ha condotto la giurisprudenza a considerare in modo pregiudizialmente negativo la possibilità di utilizzo a fini terapeutici della sostanza *Cannabis* e dei suoi derivati nel momento in cui essa è stata chiamata a pronunciarsi.

Durante la vigenza della legge 675/75, abrogata con la legge 162/90, la Corte di Cassazione, sezione I, il 30 novembre 1976, Boccuni, definì l'hashish come una *“sostanza del tutto priva di effetti curativi, gravemente dannosa alla salute, che produce fenomeni allucinatori e che determina in breve uno stato di dipendenza”* (2).

Due anni più tardi la stessa sezione della Corte di Cassazione, il 7 luglio 1978, Kalfaian, ribadì che l'hashish era una *“sostanza del tutto priva di effetti curativi, anzi gravemente dannosa per la salute”* (3).

Sempre la Corte di Cassazione, sezione I, il 7 marzo 1982, Ludwig, disse nuovamente che: *“è da escludere che la detenzione di haschish possa avere finalità terapeutiche, poiché l'haschish è del tutto privo di effetto curativo, essendo dannoso per la salute di colui che l'adopera”*(4).

La pronuncia più interessante si ebbe con la sentenza della I sezione della Corte di Cassazione, l'11 febbraio 1987, Simonetti. L'imputato sosteneva di consumare hashish a scopo terapeutico per lenire i dolori causati dall'emicrania ed a suffragio del proprio assunto produsse in giudizio la relazione di due cattedratici (5). La Corte, a differenza delle altre precedenti sentenze, non si pronunciò sull'efficacia terapeutica della sostanza, tuttavia condannò l'imputato sostenendo che egli avrebbe dovuto farsi prescrivere dal medico l'uso della sostanza. Inoltre, la prescrizione medica – osservò la Suprema Corte – doveva tener conto degli effetti collaterali del farmaco prescritto, operando quindi un bilanciamento fra gli effetti diretti utili e quelli indiretti e nocivi e pervenendo ad un bilanciato giudizio sulla convenienza del farmaco stesso (6).

In conclusione, auspichiamo che la legge vigente sia modificata in modo da consentire la possibilità concreta di prescrizione e di acquisto di preparazioni medicinali contenenti *Cannabis* e cannabinoidi alla luce delle attuali evidenze scientifiche.

NOTE

(1) Relazione del ministro Veronesi sullo stato sanitario del Paese, Palazzo Chigi, Roma 3 luglio 2000.

(2) Rivista *Cassazione penale*, 1978, p. 1231.

(3) Rivista *Cassazione penale – massimario*, 1980, p. 939.

(4) Rivista *La Giustizia penale*, parte seconda: Diritto Penale, 1983, p. 298.

(5) Non costituiva una novità dal punto di vista medico in quanto l'uso di *Cannabis* per combattere l'emicrania era prescritto in Italia sin dalla fine dell'Ottocento, si trovava infatti già nel formulario terapeutico del volume di Icilio Guareschi, *Commentario della Farmacopea Italiana e dei medicinali in generale*, Torino, UTET, 1897, e nel ricettario terapeutico del libro di Piero Arpino, *Hashish, Cannabis indica. Notizie storiche, chimiche, fisiologiche e terapeutiche*, Torino Utet, 1909. Per ulteriori approfondimenti rinviamo a: G. Samorini, *L'erba di Carlo Erba. Per una storia della canapa indiana in Italia, 1845-1945*, Torino, Nautilus, 1997.

(6) Rivista *Cassazione penale*, 1988, p. 1283.