



UNIVERSITÀ
DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Direttore Chiar.ma Prof.ssa Simona Collina

LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN FARMACIA

IL RUOLO DELLA *CANNABIS* TERAPEUTICA NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE CRONICO: DAGLI ASPETTI FARMACOLOGICI AL QUADRO GALENICO E NORMATIVO

Relatrici: Proff. Annalisa Barbieri e Rossella Dorati

Correlatore: Dott. Samuele Cesari

Tesi di Laurea Magistrale a Ciclo Unico di

Maria Giulia Gaudenzi

Anno Accademico 2025/2026

*A mio nonno Tino,
se l'amore avesse gli occhi
sarebbero i tuoi.*

*Vinca dunque la perseveranza,
perché, se la fatica è tanta,
il premio non sarà mediocre.*

*Tutte le cose preziose
son poste nel difficile.*

– *Giordano Bruno*

INDICE

Introduzione	1
Capitolo 1 - Uso della <i>Cannabis sativa L.</i> nella terapia del dolore	5
1.1 Cenni storici	5
1.2 Il sistema endocannabinoide	5
1.3 I fitocannabinoidi e l' <i>entourage effect</i>	8
1.4 Effetti terapeutici dei fitocannabinoidi sul dolore	12
1.5 Prodotti commerciali e Preparazioni galeniche magistrali	17
Capitolo 2 - Il quadro normativo	24
2.1 La legislazione italiana	24
2.2 Prescrivibilità e rimborsabilità	26
2.3 Approvvigionamento	28
2.4 Fitosorveglianza	30
Capitolo 3 - L'effetto <i>opioid-sparing</i> della <i>Cannabis</i> terapeutica	32
3.1 L'interazione tra i recettori dei cannabinoidi e degli oppioidi	32
3.2 Le evidenze cliniche	33
Conclusioni	38
Bibliografia	40
Ringraziamenti	47

INTRODUZIONE

La *Cannabis sativa* L. (dove L. sta per Linneo, lo studioso che per primo la caratterizzò nel 1753 nella sua opera “*Species Plantarum*”) è una pianta dioica appartenente alla famiglia delle *Cannabaceae*, caratterizzata da esemplari maschili e femminili separati. Presenta un fusto eretto, angoloso e solido, che può raggiungere un’altezza compresa tra 1,5 e 7 metri, a seconda della varietà e delle condizioni di crescita (le varietà terapeutiche sono solitamente mantenute più basse per massimizzare la produzione di fiori e tricomi); le radici raggiungono una profondità nel terreno fino a 2 metri e conferiscono grande stabilità e resistenza alla pianta; le foglie sono composte da più foglioline sottili e allungate, con bordi dentati, di colore verde intenso.

I tricomi ghiandolari, cioè le sottili escrescenze presenti sulla superficie dei fiori femminili e delle loro brattee, ricoprono un ruolo fondamentale per l’uso terapeutico della *Cannabis*, perché sono deputati allo sviluppo dei fitocannabinoidi, oltre che di terpeni e flavonoidi.

I tricomi sono classificati in due tipologie principali: non-ghiandolari e ghiandolari. I primi ricordano i “peli” delle foglie, infatti proteggono la pianta dall’ambiente, soprattutto attraverso mezzi fisici; i secondi, invece, producono e immagazzinano grandi quantità di resina, che contiene i principali metaboliti secondari della pianta, ovvero i fitocannabinoidi. I tricomi ghiandolari sono stati suddivisi, a loro volta, in tre tipologie, e quella che rappresenta la fonte primaria di fitocannabinoidi e terpeni è la categoria dei tricomi capitato-pedunculati, nella cui testa si accumula la resina¹.

Storicamente si pensava che il genere *Cannabis* comprendesse tre diverse specie: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis*. La varietà *ruderalis* è un tipo di pianta che possiede caratteristiche infestanti, in quanto è stata in grado di adattarsi ai climi settentrionali e di sfuggire alla coltivazione umana; per questo motivo, non viene considerata per l’utilizzo terapeutico. Le varietà *sativa* e *indica*, invece, presentano differenze unicamente dal punto di vista fenotipico, che riguardano il fusto e le foglie; tuttavia, la loro distinzione è ancora molto usata, soprattutto a livello commerciale e anche per quanto riguarda l’uso terapeutico della *Cannabis*.

Ad oggi, però, la moderna tassonomia botanica considera il genere *Cannabis* come monotipico, cioè costituito da una sola specie, la *Cannabis sativa* L., e considera *indica* e *ruderalis* come varietà. La ricerca genetica mostra come le piante classificate come *sativa* e *indica* differiscono nella concentrazione di specifici monoterpeni e sesquiterpeni e per l'aroma, che è dolce per la *sativa* e terroso per l'*indica*, ma è stato osservato che la distinzione tra le due specie sia stata attribuita dai coltivatori solamente per le caratteristiche morfologiche della pianta (tra cui l'aroma), mentre non sono rappresentate le caratteristiche variazioni genomiche e metabolomiche².

La composizione fitochimica della *Cannabis* è estremamente complessa, essendo stati identificati circa 600 metaboliti secondari, tra cui si ritrovano anche circa 140 fitocannabinoidi; i più noti sono il Δ^9 -tetraidrocannabinolo (THC), il cannabidiolo (CBD) e il cannabigerolo (CBG). Contiene poi anche terpeni, che conferiscono aroma e sapore alla pianta, flavonoidi e altri composti polifenolici, oltre a tracce di alcaloidi.

Il THC è stato il primo fitocannabinoidi a essere isolato e identificato negli anni Sessanta come composto con proprietà psicoattive, tuttavia, la scoperta del sistema endocannabinoidi umano risale agli anni Ottanta. I recettori per gli endocannabinoidi sono presenti a livello del sistema nervoso centrale, i CB1, del sistema nervoso periferico e delle cellule del sistema immunitario, i CB2, e i fitocannabinoidi della *Cannabis* interagiscono con essi.

Il consumo di *Cannabis* era stato bandito nel corso dell'ultimo secolo, in quanto la pianta era stata inserita nelle tabelle delle sostanze stupefacenti ritenute prive di riconosciuto valore medico. Negli ultimi anni, però, gli Stati stanno ammorbidendo le restrizioni nel suo utilizzo, in quanto è stato dimostrato che la *Cannabis* abbia proprietà analgesiche e antiemetiche nei pazienti oncologici, con sclerosi multipla o AIDS; è stato mostrato un potenziale terapeutico anche per il disturbo post-traumatico da stress, la sindrome di Tourette e i disturbi del sonno.

L'attenzione della ricerca si è orientata su CBD e CBG solo recentemente, in quanto hanno mostrato effetti benefici su ansia e depressione, senza però la manifestazione di effetti avversi quali allucinazioni, disforia e ideazione paranoide³.

Il dolore cronico rappresenta ad oggi una delle più grandi sfide terapeutiche per la medicina contemporanea, con un impatto notevole sulla sfera psicologica e sociale dei pazienti. In questo contesto, l'utilizzo della *Cannabis* si inserisce non come una semplice alternativa, bensì come un'opzione terapeutica necessaria per colmare il vuoto terapeutico lasciato dai trattamenti analgesici convenzionali.

Secondo uno studio del Center for Diseases Control and Prevention risalente al 2019, circa il 20,4% delle persone in USA lamenta dolore cronico e il 7,4% di essi riporta che questo dolore è fortemente impattante sulla propria qualità della vita. Il dolore cronico è osservato più di frequente nei soggetti di sesso femminile e nei pazienti di età ≥ 65 anni⁴. Il trattamento d'elezione attuale per il dolore cronico vede il ricorso agli analgesici oppioidi, che però possono essere problematici a causa dei loro effetti avversi, che vanno dalla costipazione alla depressione respiratoria fino alla dipendenza. Una recente metanalisi mette in luce, però, come, nonostante il loro largo impiego nel trattamento del dolore cronico non oncologico, non ci siano prove robuste a supporto della loro efficacia nel lungo periodo. Allo stesso modo, anche l'utilizzo di FANS di II generazione (Coxib) e antidepressivi risulta piuttosto diffuso, nonostante gli studi riportino effetti solo nel breve periodo. In particolare, ci sono evidenze di bassa qualità che riportano i Coxib come più efficaci del placebo e prove di efficacia moderata che gli SSRI non siano più efficaci del placebo nella riduzione del dolore.

Inoltre, questi trattamenti non sono esenti da effetti avversi: per quanto riguarda i Coxib a confronto con il placebo, sono riportati rischi maggiori di eventi indesiderati - come dolore addominale, diarrea, edema, bocca secca, cefalea, confusione e stanchezza - in relazione al loro utilizzo, di intensità da lieve a moderatamente grave; nel caso degli antidepressivi, sono riportati comuni eventi avversi di lieve entità - quali bocca secca, costipazione, sedazione, tachicardia, ecc. - ma nessuna manifestazione grave (tuttavia, gli studi analizzati risultano molto piccoli e con un disegno sperimentale non destinato alla valutazione di tali effetti); infine, per gli oppioidi sono stati ampiamente segnalati effetti avversi nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo, in particolare i più frequenti sono stati cefalea e nausea.

La revisione conviene che FANS di II generazione e oppioidi possano essere utili nel breve periodo per il trattamento del dolore cronico, soprattutto quando l'esacerbazione dei sintomi è sopraggiunta dopo un periodo di *wash-out* dalla terapia in utilizzo.

Nonostante questo, la scelta del trattamento più adatto deve essere valutata anche in relazione agli effetti indesiderati correlati⁵.

In un contesto così variegato e sensibile, la *Cannabis* si inserisce come una scelta razionale e ponderata, volta a migliorare la qualità di vita di quei pazienti che non hanno beneficio dalle terapie convenzionali.

In questo elaborato si analizzerà, quindi, come i fitocannabinoidi portino a una riduzione della sensazione del dolore, interagendo con il sistema endocannabinoide umano, spaziando tra la loro farmacocinetica e farmacodinamica e il dibattuto *entourage effect*. Si passerà, poi, alla rassegna delle diverse varietà di *Cannabis* medica disponibili sul mercato nazionale ed europeo e al quadro normativo che supporta il suo utilizzo in terapia. Infine, si convergerà verso l'applicazione più clinica della trattazione, approfondendo l'effetto *opioid-sparing* della *Cannabis*, argomento molto attuale.

CAPITOLO 1. USO DELLA *CANNABIS SATIVA L.* NELLA TERAPIA DEL DOLORE

1.1 Cenni storici

La *Cannabis sativa L.* è una delle piante più antiche coltivate dall'uomo, sebbene il suo percorso terapeutico sia stato segnato da grandi controversie. La sua prima comparsa in un testo ufficiale risale al 2700 a.C. in Cina, dove nella Farmacopea di Shen Nung viene riportata tra le “erbe superiori”, i cui benefici si estendevano dal trattamento del dolore reumatico e della gotta fino a problemi legati al sistema riproduttivo femminile. Analizzando i testi vedici dell'India del 1000 a.C., si osserva che la pianta era definita “sacra” e in grado di liberare dall'ansia; grazie allo studio di queste fonti, nella prima metà dell'Ottocento il medico irlandese William Brooke O'Shaughnessy porta l'uso della *Cannabis* in Inghilterra per curare spasmi muscolari, rabbia, colera e convulsioni infantili. Con il passare del tempo, la sua utilità clinica comincia a venire messa in discussione non per inefficacia, ma per la difficoltà nella standardizzazione delle dosi e pressioni sociopolitiche, per cui viene rimossa dalla USP nel 1941, con l'inizio di un lungo periodo di ostracismo scientifico. Per decenni la scienza si è congelata e, a causa delle restrizioni legali e senza un controllo farmaceutico, la *Cannabis* è rimasta solo nel mercato illegale, con una conseguente perdita della qualità e nascita dello stigma sul suo utilizzo. Si ha una svolta nel 1964, quando viene isolato il THC, dimostrando che la *Cannabis* ha un meccanismo d'azione biologico preciso, e con la conseguente scoperta del sistema endocannabinoide negli anni Ottanta. Nel 1996, la California è il primo Stato a ri-legalizzarne l'uso medico⁶.

1.2 Il sistema endocannabinoide

Il sistema endocannabinoide è un complesso apparato molecolare e biologico scoperto nel 1988 dagli scienziati Allyn Howlett e William A. Devane. Negli ultimi decenni ha acquisito una notevole considerazione ed è diventato un possibile target utile per il trattamento di diversi disturbi, in quanto molti dei suoi componenti sono variamente distribuiti in tutto l'organismo e prendono parte in molti circuiti neuronali⁷.

In linea generale, il sistema endocannabinoide è coinvolto in molteplici funzioni fisiologiche: gli endocannabinoidi possiedono proprietà neuroprotettive e antinocicettive; regolano l'attività motoria; controllano alcune fasi del processo della memoria; sono coinvolti nella modulazione di risposte immunitarie, infiammatorie ed endocrine; controllano il ritmo cardiaco e riducono la pressione arteriosa; hanno capacità broncodilatatorie; infine, sono anche in grado di esercitare azioni antiproliferative⁸.

I componenti del sistema endocannabinoide includono i recettori, i loro ligandi endogeni e gli enzimi responsabili della loro biosintesi e della cessazione del segnale biochimico.

Le principali classi di recettori con cui gli endocannabinoidi interagiscono sono:

- recettori accoppiati a proteine G, ossia i recettori CB1 e CB2;
- recettori termosensibili e nocicettivi, quali TRPV1, TRPV2, TRPV3 e TRPV4;
- canali ionici sensibili al calcio, quindi TRPV5 e TRPV6;
- recettori nucleari, come i PPARs⁷.

I recettori CB1 erano stati inizialmente descritti come di “tipo cerebrale”, in quanto presenti nel bulbo olfattivo, nelle regioni corticali, in diverse parti dei gangli basali, nel mesolimbico, nei nuclei talamici e ipotalamici, nella corteccia cerebellare e nei nuclei del midollo allungato e del ponte; tuttavia, recenti studi mostrano che questi recettori si trovano anche in diversi organi periferici. I recettori CB2, invece, sono presenti nelle cellule immunitarie e del sangue, oltre che nel sistema nervoso periferico⁸.

I principali endocannabinoidi che fungono da neurotrasmettitori sono il 2-arachidonilglicerolo (2-AG) e l'anandamide (AEA), entrambi di tipo lipidico, che si legano ai recettori CB1 e CB2; il 2-AG si comporta da agonista pieno con affinità da moderata a bassa per entrambi i recettori, mentre l'AEA è un agonista parziale del recettore CB1 ed è praticamente inattiva sul recettore CB2⁹. Essi sono coinvolti in maniera cruciale nella comunicazione neuronale, regolando l'efficacia e la plasticità sinaptica. A seconda del tipo e della localizzazione dei recettori coinvolti, questi neurotrasmettitori innescano una varietà di effetti in grado di modificare la trasmissione del segnale.

Come mostrato nella **Figura 1**, a differenza dei neurotrasmettitori “classici”, gli endocannabinoidi non sono immagazzinati in vescicole, ma vengono prodotti a partire da



Questi cannabinoidi endogeni, però, possiedono anche altri target molecolari oltre ai recettori CB1 e CB2, ossia i recettori termosensibili e nocicettivi TRPVs. L'AEA, infatti, agisce da agonista dei recettori TRPV1 umani: il suo effetto stimolatorio e la successiva desensitizzazione che media sono riportati in diversi studi e rappresentano uno dei più importanti meccanismi d'azione, oltre l'attivazione dei recettori CB1, attraverso il quale questi lipidi esplicano le loro funzioni biologiche. Recentemente è stato riportato che anche il 2-AG attiva TRPV1, ma sono necessarie concentrazioni maggiori per produrre lo stesso effetto che genera l'AEA¹¹.

1.3 I fitocannabinoidi e l'*entourage effect*

Ad oggi, circa 140 fitocannabinoidi sono stati identificati nella *Cannabis*, insieme ad altri composti quali terpeni, flavonoidi, alcaloidi e composti azotati.

Il Δ^9 -tetraidrocannabinolo (THC) è sintetizzato nei tricomi ghiandolari presenti nei fiori, nelle foglie e nelle brattee delle piante di sesso femminile e condivide il proprio precursore, l'acido olivetico, con un altro importante costituente della *Cannabis sativa* L., che è il cannabidiolo (CBD). I fitocannabinoidi sono presenti nella pianta principalmente come precursori carbossilici, ossia acido Δ^9 -tetraidrocannabinolico (THCA) e acido cannabidiolico (CBDA); gli enzimi responsabili della loro sintesi, rispettivamente la THCA sintasi e la CBDA sintasi, sono espressi in quantità diverse nelle piante, determinando la composizione chimica di particolari chemiotipi. Questi vengono, poi, decarbossilati ad opera della luce o del calore durante la conservazione o la combustione e si formano THC e CBD (**Figura 2**)¹².

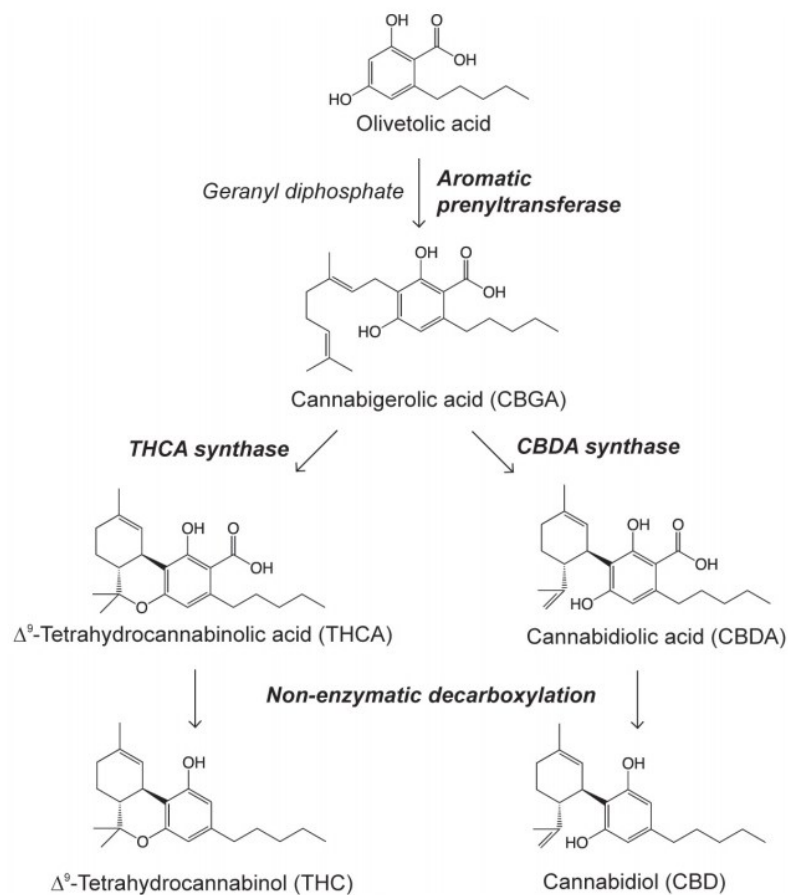


Figura 2. Processo che porta alla sintesi dei principali fitocannabinoidi, THC e CBD, a partire dal loro precursore comune, l'acido olivetolico¹².

Come mostrato nella **Tabella 1**, le piante appartengono a uno dei chemiotipi a seconda della concentrazione di THCA e CBDA, che permettono la distinzione tra *THC-type*, *intermediate-type* e *CBD-type*; sia *THC-type* sia *CBD-type* sono considerati *drug-type*¹².

Tabella 1. Fenotipi di *Cannabis sativa* L¹².

Chemiotipo	THC	CBD	rapporto CBD:THC
<i>THC-type</i>	0,5 - 15%	0,01 - 0,16%	< 0,02
ibrido	0,5 - 5%	0,9 - 7,3%	0,6 - 4
<i>CBD-type</i>	0,05 - 0,7%	1,0 - 13,6%	> 5

I due principali composti della *Cannabis sativa L.* dotati di attività farmacologica sono, appunto, il THC e il CBD.

Il THC è il componente psicotropo, in grado di agire da agonista parziale dei recettori CB1, attivando la proteina G associata al recettore e portando a un cambiamento in diversi componenti intracellulari - quali cAMP, ioni calcio e potassio - che generano una variazione del comportamento cellulare, e dei recettori CB2. Il risultato finale dipende dalla stimolazione dei recettori cannabinoidi e questo dipende dal tipo cellulare, dall'espressione recettoriale e dalla presenza di altre molecole che competono per lo stesso sito di legame¹³. L'attivazione del recettore CB1 da parte del THC è comunemente associata agli effetti psicoattivi della pianta, quali movimenti rallentati, ipotermia, catalessi e analgesia; d'altro canto, però, il THC possiede anche proprietà neuroprotettive, antispasmodiche e antinfiammatorie, mediate dall'attivazione di altri recettori, quali CB2 e PPARs; in particolare, è stato descritto come agonista specificamente del sottotipo PPAR γ , un fattore trascrizionale di geni coinvolti nell'omeostasi energetica, nell'assorbimento lipidico e nel metabolismo. È inoltre un agonista dei canali vanilloidi TRPV2, TRPV3 e TRPV4, mentre non influisce sul TRPV1.

Il THC assunto per via orale raggiunge solitamente il picco plasmatico entro 1-2 ore, con livelli inferiori rispetto a quelli ottenuti per inalazione; grazie alla sua natura fortemente lipofila, attraversa prontamente la barriera ematoencefalica e può essere, dunque, rinvenuto in elevate quantità nel cervello. Si accumula nel tessuto adiposo e nella milza, che possono fungere da siti di stoccaggio a lungo termine, così come nel cuore e nel fegato. Il suo metabolismo avviene nel fegato, dove viene convertito in 11-OH-THC, dotato di attività psicoattiva, o in 11-nor-9-COOH-THC. L'eliminazione dei metaboliti del THC avviene principalmente attraverso le feci e, in misura minore, attraverso le urine. Al contrario, il CBD è privo di effetti psicoattivi, ma anzi agisce in sinergia con il THC modulando i suoi effetti, come tachicardia, ansia e fame. Diversi studi descrivono il CBD come un farmaco di interesse per il trattamento del cancro, del diabete, di disturbi neurodegenerativi e dell'infiammazione. Mostra un basso livello di affinità per i recettori CB1 e CB2 e agisce come un agonista inverso per il recettore CB2 umano, generando i suoi effetti antinfiammatori. Inibisce l'*uptake* cellulare del ligando endogeno del recettore CB1, l'anandamide (AEA), influenzando direttamente il tono endocannabinoide,

contribuendo al ripristino dell'omeostasi. È un agonista di PPAR γ , TRPV1 e TRPV2 e, inoltre, anche i recettori della serotonina 5HT1A sono coinvolti nei suoi effetti terapeutici: diversi studi evidenziano come agisca da agonista pieno di questi recettori, inibendo l'*uptake* di serotonina, noradrenalina, dopamina e GABA, e questo spiegherebbe le sue proprietà ansiolitiche. Il CBD possiede anche altre proprietà non ancora chiaramente correlate a un meccanismo specifico, quali funzioni antiossidanti, anticonvulsivanti, analgesiche e immunomodulatorie.

Anche il CBD è una molecola altamente lipofila, che presenta scarsa biodisponibilità orale e si accumula nel grasso corporeo. Viene metabolizzato nel fegato e nell'intestino ad opera del CYP450, in particolare dalle isoforme 2C19 e 3A4, e della UGT, producendo principalmente metaboliti idrossilati e carbossilati. Il principale metabolita umano è il 7-COOH-CBD, che rappresenta il 90% di tutte le sostanze correlate al farmaco misurate nel plasma. La via di escrezione primaria è quella fecale, seguita da quella urinaria¹⁴.

Le molecole che si trovano nella *Cannabis sativa* L. lavorano in sinergia, potenziando gli effetti terapeutici rispetto a quando i fitocannabinoidi sono usati singolarmente: questo fenomeno viene definito *entourage effect*. In una recente *scoping review* (Christensen et al., 2023), l'idea è stata paragonata alla polifarmacoterapia, con riferimento ai prodotti a base di *Cannabis medica full-spectrum*, che si pensa generino maggiori effetti rispetto a THC e CBD isolati; questo, secondo i ricercatori, spiegherebbe perché i pazienti trovino maggiore beneficio dai prodotti a spettro completo, soprattutto per quanto riguarda l'attenuazione di potenziali interazioni antagonistiche o di effetti avversi di tipo additivo. Tuttavia, dalla pubblicazione di questo articolo, le basi farmacologiche e la rilevanza clinica di questo effetto sono state messe in discussione, evidenziando come spesso venga usato come espediente commerciale nel mercato della *Cannabis* terapeutica. Nonostante ciò, la ricerca si sta progressivamente spostando sull'esplorazione e sulla conoscenza dei meccanismi molecolari alla base di tale sinergia. L'esatto meccanismo d'azione rimane ancora sconosciuto, ma è opinione diffusa che questo dipenda dalla conservazione del fitocomplesso durante i processi estrattivi, come la winterizzazione, cioè quella tecnica di raffinazione a basse temperature per rimuovere i componenti indesiderati che non hanno valore terapeutico.

Vengono distinti due tipi di *entourage effect* per i prodotti a base di *Cannabis*: l'effetto intra-*entourage* riguarda le interazioni tra i fitocannabinoidi o tra i terpeni, mentre l'effetto inter-*entourage* si riferisce alle interazioni tra i fitocannabinoidi e terpeni o flavonoidi. L'effetto intra-*entourage* si osserva tra THC e CBD, in quanto il cannabidiolo influenza la farmacocinetica del THC: inibisce alcuni enzimi epatici appartenenti alla famiglia del CYP450, rallentando la conversione di Δ^9 -tetraidrocannabinolo in 11-OH-THC, il suo più potente metabolita psicoattivo; inoltre, il CBD modula i livelli di endocannabinoidi inibendo l'enzima FAAH e quindi inibendo la degradazione dell'anandamide, quindi modulando il sistema endocannabinoide. L'effetto inter-*entourage* si osserva, invece, tra i fitocannabinoidi e terpeni o flavonoidi che fungono da bio-esaltatori, aumentando la biodisponibilità di THC e CBD e consentendo, quindi, di raggiungere l'effetto terapeutico a una dose minore; presentano anche il vantaggio di ridurre il rischio di effetti avversi. I terpeni presenti nella *Cannabis* - ad esempio mircene, limonene, linalolo, ecc. - sono ritenuti bio-esaltatori per la loro capacità di aumentare la permeabilità della barriera ematoencefalica¹⁵.

1.4 Effetti terapeutici dei fitocannabinoidi sul dolore

Il dolore cronico è definito tale quando perdura per più di 3-6 mesi e compromette il funzionamento fisico e mentale, la produttività e la qualità di vita di chi ne soffre. È spesso refrattario ai trattamenti farmacologici ed è associato, perciò, a costi ingenti sia per i pazienti sia per i sistemi sanitari¹⁶.

Il dolore è un'esperienza soggettiva, che si compone di fattori sensitivi, fisiologici, emozionali, affettivi e cognitivi. Si manifesta attraverso tre sistemi principali, distinti per eziologia:

- il dolore nocicettivo, che è dovuto al danneggiamento dei tessuti ed è generalmente definito come pulsante, tipico delle infiammazioni acute o dell'emicrania, sordo, cioè un dolore costante e profondo, o lancinante, quindi un dolore improvviso e intenso; è solitamente correlato al rilascio, da parte delle cellule del sistema immunitario, di citochine, istamina, serotonina, prostaglandine e bradichinina nel sito danneggiato e i segnali nocicettivi sono trasportati dalle

fibre A e C dei nervi periferici al ganglio della radice dorsale, poi al talamo e infine alla corteccia cerebrale;

- il dolore neuropatico, che è causato dalla lesione dei nervi e che genera segnali dolorosi in assenza di una lesione tissutale identificabile;
- il dolore centrale o nociplastico, che è il risultato di una disfunzione nell'elaborazione dei segnali all'interno del sistema nervoso centrale.

La complessità che avvolge tutto il sistema del dolore rende difficile capire i potenziali target terapeutici. La *Cannabis* è raramente usata come prima terapia per trattare il dolore; infatti, i pazienti iniziano generalmente con FANS, inibitori della ciclossigenasi e oppioidi.

Nei mammiferi, le due principali vie ascendenti di trasmissione dei segnali nocicettivi sono la via spino-talamica e la via spino-parabrachiale, che, rispettivamente, sono responsabili degli aspetti discriminativi (localizzazione e intensità) ed emozionali del dolore. Le vie discendenti, invece, possono essere inibitorie o amplificatorie e partono dalle regioni corticali superiori, dall'ipotalamo e dall'amigdala, proiettando verso il tronco encefalico inferiore e il midollo spinale. Il sistema endocannabinoide è largamente espresso lungo tutte le stazioni delle vie ascendenti e discendenti: i recettori CB1 e CB2, infatti, sono stati ampiamente studiati come recettori antinocicettivi, singolarmente e in combinazione. Inoltre, questo sistema gioca un ruolo importante anche sulla crescita neuronale e sul *pruning* assonale, quindi sulla plasticità del sistema nervoso centrale, che potrebbe autocorreggersi o, al contrario, mal-adattarsi durante la cronicizzazione del dolore¹⁷.

I fitocannabinoidi sembrano avere un enorme potenziale nell'alleviare il dolore cronico refrattario ad altri trattamenti. Sono stati utilizzati in modelli animali per studiare il dolore infiammatorio e neuropatico: è emerso che l'agonismo dei recettori CB1 e CB2 sopprime l'allodinia (cioè una sensazione di dolore in seguito a stimoli normalmente innocui) causata dall'infiammazione, anche a dosi che non mostrano un effetto analgesico¹⁷. Riducono la reattività agli stimoli dolorifici, che riguardano sollecitazioni termiche, meccaniche e chimiche, in animali da laboratorio. Secondo alcuni studi, come quelli di A. S. Bloom et al. (1977)¹⁸ e J. Jacob et al. (1981)¹⁹, i fitocannabinoidi sono comparabili in potenza ed efficacia agli oppioidi. Dallo studio di U. Herzberg et al.

(1997)²⁰ si evince che i cannabinoidi sono efficaci in modelli animali di dolore cronico: possono bloccare l'allodinia e l'iperalgia (cioè una reazione abnorme al dolore) associate al dolore neuropatico nei roditori. La percezione del dolore è controllata principalmente dal sistema nervoso centrale, ma i meccanismi della sua prevenzione e attenuazione avvengono anche nei tessuti periferici, dove intervengono anche gli endocannabinoidi¹³.

Le regioni e le reti cerebrali responsabili dell'elaborazione del dolore cronico e della regolazione dello stress mostrano una sovrapposizione; queste includono, in particolare, aree dell'amigdala, dell'ippocampo e della corteccia prefrontale mediale. Lo stress cronico, infatti, aumenta la percezione del dolore e, nei pazienti affetti da dolore persistente, uno stress acuto ne determina un ulteriore incremento: questo processo è definito *stress-induced hyperalgesia* (SIH). Le aree cerebrali coinvolte nell'elaborazione del dolore e dello stress sono densamente popolate dai recettori per i cannabinoidi; quindi, il sistema endocannabinoide è criticamente coinvolto nell'elaborazione cognitiva e affettiva del dolore. Dati clinici e sperimentali, infatti, evidenziano come i farmaci a base di *Cannabis* terapeutica non modificano tanto l'intensità del dolore in sé, ma piuttosto la sua componente affettiva²¹.

È noto che l'inalazione di THC (0.5-1 mg) produce un'analgesia superiore rispetto al placebo in pazienti affetti da dolore cronico e genera lievi effetti avversi, che normalmente si risolvono spontaneamente. L'effetto antinocicettivo del THC in modelli di roditori con dolore persistente, sia patologico sia legato a lesioni, è ampiamente confermato: la somministrazione orale di THC (di circa 3 mg/kg) riduce il dolore neuropatico, causato da una lesione, nel topo attraverso i recettori CB1 e tramite i recettori CB2 nel modello murino di neuropatia indotta da chemioterapia, senza lo sviluppo di tolleranza; inoltre, i roditori con lesioni nervose si "auto-medicano" con agonisti dei recettori CB2 per attenuare lo stato di dolore neuropatico²². In una revisione sistematica e metanalisi di Wang et al., pubblicata nel 2021 sul *British Medical Journal*, viene dimostrato come l'uso della *Cannabis* medica per via orale per il trattamento del dolore cronico sia associato a una probabilità di circa il 20% di ottenere una riduzione del dolore pari o superiore al 30%; questo approccio può anche migliorare la funzionalità fisica e la qualità del sonno²¹.

Sempre più evidenze indicano che la *Cannabis* medica ha effetto analgesico sul dolore neuropatico e su quello non neuropatico. La prova più robusta riguarda il dolore neuropatico, per il quale esistono almeno cinque studi clinici controllati randomizzati di alta qualità che indicano effetti analgesici per la *Cannabis* somministrata per via inalatoria. Nello studio di D. I. Abrams et al. del 2007, il *Number Needed to Treat* (NNT) per ottenere una riduzione del dolore del 52% è risultato essere pari a circa 2²³; in un altro studio, di R. J. Ellis et al. del 2009, il NNT per una riduzione del dolore del 30% è stato calcolato essere 3.5²⁴; infatti, più basso è il valore di NNT, maggiore è l'efficacia del trattamento (un NNT di 1 significa che tutti i pazienti guariscono grazie al trattamento). M. A. Ware et al. nel 2015 hanno pubblicato uno studio che ha riportato una riduzione significativa e sostenuta del dolore cronico a 12 mesi con l'uso continuativo di *Cannabis* al 12,5% di THC, con un consumo medio di 2,5 g al giorno. Oltre all'effetto analgesico, ci sono anche diverse prove che l'uso della *Cannabis* terapeutica sia potenzialmente efficace nella riduzione dei comuni sintomi associati alla condizione dolorosa, quali spasticità, ansia, disturbo post-traumatico da stress, cachessia e disturbi del sonno²⁵.

In un trial clinico controllato, randomizzato, in doppio cieco, verso placebo, è stata analizzata l'influenza dell'olio di *Cannabis* ricco di THC sulla qualità della vita e sulla sintomatologia dei pazienti con fibromialgia, attraverso il FIQ, cioè il *Fibromyalgia Impact Questionnaire*, che valuta l'impatto della malattia sulla vita del paziente *in toto*. Lo studio è stato effettuato tra i residenti dello stesso quartiere della città di Florianopolis, in Brasile. Il punteggio di FIQ basale calcolato in questi pazienti è considerato elevato, indicando un grande peso sulla qualità della vita. L'olio usato in questa ricerca è un estratto integrale di *Cannabis* con un contenuto maggiore di THC rispetto al CBD; la dose media usata è stata di 3,6 gocce al giorno nel gruppo esposto ai fitocannabinoidi. Dopo otto settimane di studio, è stata osservata una riduzione significativa del FIQ nel gruppo trattato, in comparazione al placebo.

Viene suggerito di iniziare il trattamento con basse dosi di THC e, se necessario, di aumentarle in relazione alla risposta clinica, in modo da ottenere buoni risultati con il dosaggio minimo richiesto.

A causa del ridotto periodo di tempo in cui è stato svolto lo studio, i pazienti non sono stati istruiti sulla cessazione o sulla riduzione delle altre terapie usate nel trattamento della fibromialgia; tuttavia, si è osservata una riduzione spontanea nell'uso di antidepressivi e

di benzodiazepine nel gruppo esposto. Durante il *trial*, l'impatto della *Cannabis* usata nel gruppo trattato sulla qualità della vita è stato notevole, in quanto sono stati riportati maggiore benessere ed energia per le attività quotidiane. Sono stati ridotti anche gli attacchi dolorosi, in frequenza e intensità²⁶.

È stata condotta una revisione sistematica aggiornata di studi clinici controllati randomizzati sull'impiego dei cannabinoidi nel trattamento del dolore cronico non oncologico, secondo le linee guida PRISMA, che ha incluso *trial* clinici con qualità metodologica eccellente. Sette degli undici studi inclusi hanno dimostrato un effetto analgesico significativo e sono stati, inoltre, evidenziati miglioramenti negli esiti secondari - quali qualità del sonno, spasticità e rigidità muscolare -. Gli effetti avversi riportati più di frequente, come affaticamento e vertigini, sono risultati di entità lieve/moderata e generalmente ben tollerati.

Queste evidenze forniscono ulteriore supporto al fatto che i cannabinoidi attualmente disponibili sono analgesici sicuri e moderatamente efficaci, rappresentando un'opzione terapeutica ragionevole nella gestione del dolore cronico non oncologico²⁷.

In una recente metanalisi sono stati comparati *Cannabis* medica e oppioidi per il trattamento della sintomatologia dolorosa. Evidenze di bassa qualità derivanti da 82 studi clinici controllati randomizzati, che hanno coinvolto 19693 pazienti, suggeriscono che potrebbe esserci una differenza minima o nulla nel sollievo dal dolore tra la *Cannabis* terapeutica e gli oppioidi; lo stesso si registra anche sul funzionamento fisico e la qualità del sonno.

Per quanto riguarda, invece, l'interruzione del trattamento a causa di eventi avversi, ci sono evidenze di qualità moderata, date da studi di arricchimento, che le interruzioni dovute a effetti indesiderati siano probabilmente inferiori per la *Cannabis* medica rispetto agli oppioidi. Rispetto al placebo, sia gli oppioidi sia la *Cannabis* comportano un maggior tasso di interruzioni, ma il rischio è significativamente più basso per la cannabis (4%) rispetto agli oppioidi (10%). La conclusione dei ricercatori è, quindi, che prove di certezza da bassa a moderata suggeriscono che la *Cannabis* terapeutica porti a miglioramenti nel dolore simili a quelli dati dagli oppioidi, ma con minori interruzioni terapeutiche dovute a effetti avversi²⁸.

Uno studio trasversale riporta che pazienti con una minore centralizzazione del dolore hanno notato un miglioramento della qualità della vita e una notevole riduzione dell'uso di oppioidi. Sono stati riportati anche una minore incidenza di effetti avversi che affliggono la quotidianità dei pazienti e una riduzione del numero totale di farmaci assunti per il dolore. Lo studio di Bachhuber et al. (2014) evidenzia i potenziali effetti sinergici tra la *Cannabis* e gli oppioidi per la riduzione del dolore cronico; un successivo studio australiano di L. Degenhardt et al. (2015) ha, infatti, riportato una maggiore riduzione del dolore quando la terapia combina *Cannabis* e oppioidi.

Nello stesso studio è riportato l'effetto della *Cannabis* sul numero di terapie usate per il trattamento del dolore: la **Tabella 2** mostra la riduzione dell'utilizzo delle terapie convenzionali, dimostrando che la *Cannabis* terapeutica ha un effetto “risparmiatore” anche per FANS e Coxib, riducendo gli effetti indesiderati gastrici e renali²⁹.

Tabella 2. L'uso delle terapie convenzionali per il dolore prima e dopo l'inizio della terapia con *Cannabis* terapeutica²⁹.

Tipo di medicinale	Uso prima dell'inizio della terapia con <i>Cannabis</i> (%)	Uso dopo l'inizio della terapia con <i>Cannabis</i> (%)
Oppioidi	65	18
FANS e Coxib	62	21
DMARDs	8	2
Antidepressivi	39	14
SNRIs	7	2
SSRIs	18	4
Altri	38	22

1.5 Prodotti commerciali e Preparazioni galeniche magistrali

Secondo il Ministero della Salute, in considerazione delle evidenze scientifiche fino ad ora prodotte, l'uso medico della *Cannabis* può essere considerato unicamente un trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard, da inserire in terapia quando questi ultimi non hanno prodotto gli effetti attesi, hanno provocato effetti secondari non

tollerabili o richiederebbero incrementi posologici che potrebbero determinare la comparsa di effetti indesiderati.

Gli impieghi della *Cannabis* terapeutica riguardano:

- l'analgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore, non rispondente alle terapie convenzionali (es. sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale);
- l'analgesia nel dolore cronico, in particolare quello neurogeno, in cui il trattamento con FANS o con cortisonici o con oppioidi non si riveli efficace;
- l'effetto anticinetosico e antiemetico nella nausea e nel vomito causati da chemioterapia, radioterapia o terapie anti-HIV, che non possono essere ottenuti con i trattamenti tradizionali;
- l'effetto stimolante l'appetito nella cachessia, anoressia, perdita di appetito in pazienti oncologici o affetti da AIDS e nell'anoressia nervosa, che non può essere ottenuto con i trattamenti standard;
- l'effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali;
- la riduzione dei movimenti involontari del corpo e del viso nella sindrome di Gilles de la Tourette, che non può essere ottenuta con i trattamenti standard³⁰.

La *Food and Drug Administration* (FDA) ha approvato l'immissione in commercio di tre farmaci industriali a base di fitocannabinoidi.

Il dronabinolo, che è il nome farmacologico internazionale del THC sintetico, è commercializzato con il nome Marinol[®] ed è indicato per contrastare la nausea e il vomito indotti dalla chemioterapia e per stimolare l'appetito nei pazienti affetti da AIDS con sindrome da deperimento cronico. Un altro analogo sintetico del THC è il nabilone, distribuito come Cesamet[®], che è prescritto per le stesse indicazioni terapeutiche. Entrambi vengono somministrati per via orale e presentano un'insorgenza d'azione lenta. Nel luglio 2016, la FDA ha approvato Syndros[®], una formulazione liquida di dronabinolo, per il trattamento di pazienti che sperimentano nausea e vomito indotti da chemioterapia e non rispondenti alle terapie antiemetiche convenzionali; è indicato anche per la gestione clinica dell'anoressia in pazienti con AIDS.

Il nabiximols (Sativex[®]) è un estratto idroalcolico di *Cannabis* costituito da THC e CBD in rapporto 1:1. Viene somministrato come spray oromucosale ed è indicato per il

controllo della sintomatologia nella sclerosi multipla e come trattamento analgesico aggiuntivo nei pazienti oncologici. Da settembre 2016, il Nabiximols[®] è stato reso disponibile in 15 Paesi, tra cui Germania, Spagna, Italia, Canada e Regno Unito.

In risposta alla richiesta urgente da parte dei genitori di bambini affetti dalla Sindrome di Dravet e dalla Sindrome di Lennox-Gastaut, nel 2013 la FDA ha consentito di svolgere studi su una nuova formulazione, Epidyolex[®], un concentrato di olio di CBD (CBD > 98%). Il farmaco è stato commercializzato in Italia nel giugno del 2021³¹.

In assenza di medicinali a base di *Cannabis* regolarmente registrati e commercializzati in Italia, è possibile l'allestimento di preparazioni galeniche magistrali in farmacia, che devono essere dispensate solo come medicamento finito, dietro presentazione di una prescrizione medica non ripetibile, purché l'indicazione terapeutica per cui le si intende utilizzare sia documentata nella letteratura scientifica internazionale accreditata³².

Le varietà di *Cannabis* ammesse in Italia nelle preparazioni galeniche magistrali sono illustrate nella **Tabella 3** e sono distinte in tre gruppi, oltre che dal Paese di provenienza, a seconda della quantità di fitocannabinoidi contenuti in ciascuna:

- chemiotipo I (giallo): è caratterizzato da elevati livelli di THC a fronte di una quantità molto limitata di CBD. Un esempio è la varietà olandese Bedrocan[®], con un contenuto di THC compreso tra 19% e 22% e valori di CBD inferiori a 1%;
- chemiotipo II (verde): comprende le varietà che possiedono un rapporto bilanciato di THC e CBD, come l'olandese Bediol[®] e l'italiana FM2[®], che vedono un contenuto di THC che oscilla tra 5% e 8% e di CBD che si attesta tra 7,5% e 12%;
- chemiotipo III (azzurro): identifica le piante in cui c'è una prevalenza di CBD a scapito del THC, presente solo in tracce. L'esempio cardine è la varietà Bedrolite[®], olandese, che vanta una quantità di CBD intorno al 9% e livelli di THC inferiori a 1%³³.

Tabella 3. Varietà di cannabis ammesse nelle preparazioni galeniche magistrali in Italia e in altri Paesi³⁴.

PROVENIENZA	SOSTANZA VEGETALE (infiorescenze essiccate)	VARIETÀ Infiorescenze registrate non come medicinale finito ma ad esclusivo uso "off label"	titolo	
			THC	CBD
OLANDA	Cannabis Flos min 19-22%* (infiorescenze intere)	BEDROCAN® (sativa)	min 19%	<1%
	Cannabis Flos min 12% (infiorescenze intere)	BEDROBINOL® (sativa)	min 12%	<1%
	Cannabis Flos min 6% (infiorescenze granulate)	BEDIOL® (sativa)	min 6%	ca. 7,5%
	Cannabis Flos min 14% (infiorescenze granulate)	BEDICA® (sativa)	min 14%	<1%
	Cannabis Flos min <1% (infiorescenze granulate)	BEDROLITE® (indica)	<1%	ca. 9%
ITALIA QUANTITÀ MASSIMA AUTORIZZATA ALLA PRODUZIONE stabilita annualmente	(infiorescenze macinate con granulometria < 4 mm al fine di uniformare il contenuto di principio attivo)	FM2® (sativa)	5-8%	7,5-12%
		FMI® (ex FM19/FM14) (sativa)	13-20%	<1%
CANADA QUANTITÀ MASSIMA PER PAESE EUROPEO +100Kg/anno	Pedanions 22-1 (infiorescenze intere)	(sativa)	ca. 22%	ca. 1%
	Pedanions 8-8 (infiorescenze granulate)	(indica)	ca. 8%	ca. 8%
	Pedanions 1-9 (infiorescenze granulate)	(ibrida)	<1%	ca. 9%

Le vie più conosciute e utilizzate per l'assunzione delle infiorescenze femminili essiccate sono quella orale e quella inalatoria.

La somministrazione per via orale prevede diverse forme farmaceutiche.

La tisana o il decotto sono preparati medicinali in cartine di *Cannabis* grezza o capsule di *Cannabis* micronizzata da assumere inizialmente una volta al giorno, aumentando, se necessario, la dose giornaliera secondo prescrizione medica. Per consumare il preparato occorre far bollire lentamente il prodotto in acqua (indicativamente 100 mL di acqua ogni 100 mg di *Cannabis*) in un recipiente coperto per circa 15 minuti; il preparato va poi filtrato e bevuto. Questo metodo, però, presenta diversi limiti, *in primis* per la scarsa capacità dell'acqua di estrarre i fitocannabinoidi - in quanto lipofili - e *in secundis* perché i tempi di bollitura sono insufficienti per avere la certezza che tutto il THC e il CBD siano decarbossilati.

Le capsule orali decarbossilate sono già pronte all'uso: si tratta di piccole capsule gastroresistenti contenenti il dosaggio di THC e CBD indicato dal medico e già decarbossilati dal farmacista. È possibile anche ingerire le infiorescenze tal quali, senza scaldarle in alcun modo; possono essere sminuzzate o frantumate subito prima dell'ingestione e incorporate in un alimento ricco di grassi (es. yogurt intero, burro, olio). L'olio, la tintura e la resina sono già pronti per l'assunzione, in quanto i fitocannabinoidi vengono decarbossilati dal farmacista con il calore durante la fase di estrazione. Nel caso in cui si utilizzi olio di *Cannabis* in olio d'oliva, la preparazione deve essere conservata in contenitori di vetro ambrato con contagocce integrato nel tappo; la presenza di eventuali residui sul fondo del vasetto è normale. L'olio va assunto in gocce o mL, a seconda dell'indicazione del medico, direttamente in bocca per via sublinguale. Le gocce possono essere anche poste in un liquido come il latte, meglio se intero, evitando acqua o succhi di frutta, che tenderebbero a far aderire l'olio al contenitore.

Per quanto riguarda la somministrazione per via inalatoria, il fumo è il metodo più utilizzato per il consumo ricreativo della *Cannabis*. A scopo medico è, invece, sconsigliato fumare la *Cannabis* perché fino al 40% del THC verrebbe degradato a causa delle altissime temperature raggiunte durante la combustione e, inoltre, sarebbe impossibile sapere effettivamente quanto principio attivo è stato somministrato al paziente.

La vaporizzazione è una metodica di assunzione che prevede il riscaldamento del prodotto senza che si arrivi alla sua combustione: il fitocomplesso viene rilasciato come vapore, che viene inalato direttamente dal paziente grazie all'apposito inalatore. L'unico dispositivo attualmente disponibile marchiato "CE" è stato studiato dall'azienda olandese Bedrocan. La via inalatoria risulta preferibile per l'utilizzo in acuto, in quanto si ottiene l'effetto farmacologico in pochi minuti, si raggiungono elevati picchi plasmatici e l'eliminazione è più rapida. La prescrizione prevede solitamente una o due vaporizzazioni al giorno, con un intervallo di 10 minuti tra un'inalazione e l'altra³⁵.

Nella pratica clinica italiana, l'estratto in olio (o oleolita) è in assoluto la forma farmaceutica più prescritta e utilizzata, superando di gran lunga le cartine per le tisane o per la vaporizzazione. L'uso dell'olio di oliva come solvente di estrazione si è rivelata la scelta migliore, in quanto permette di ricavare maggiori quantità di terpeni rispetto alle

altre metodiche o agli altri solventi³⁶ e di ottenere preparati ad elevato assorbimento, con il raggiungimento del picco di concentrazione plasmatica entro 60-120 minuti; in diversi studi, la durata d'azione si è osservata essere tra le 4 e le 6 ore. Inoltre, alcuni studi clinici hanno sottolineato come la somministrazione sublinguale dell'olio di *Cannabis* permetta di ottenere una leggera riduzione nel tempo di insorgenza dell'effetto, in quanto si eviterebbe l'effetto di primo passaggio³⁷.

Il Metodo Romano-Hazekamp per la preparazione dell'oleolita prevede l'utilizzo di temperature di estrazione più contenute, ottenendo, quindi, minimi livelli di THC e CBD nell'olio, in quanto gli acidi vanno incontro a una decarbossilazione parziale. Tale metodica, però, mantiene inalterato il profilo naturale della pianta, garantendo un estratto ricco di terpeni e acidi cannabinoidi³⁸. Il protocollo operativo prevede l'aggiunta della droga vegetale al solvente, che è Olio di Oliva Ph. Eur., in rapporto 1:10 (10 g di *Cannabis* in 100 mL di olio di oliva); si riscalda a circa 98-100° C a bagnomaria per circa 120 minuti, mescolando con una bacchetta di vetro. Passato questo tempo, si lascia raffreddare il preparato e, infine, si procede con filtrazione a pressione³⁹. Molto simile è il Metodo Citti-Cannazza, che prevede di riscaldare la miscela di *Cannabis* e olio di oliva a 110° C per 2 ore, per poi filtrare al fine di ottenere l'estratto oleoso⁴⁰.

Recentemente, però, la Società Italiana Farmacisti Preparatori (SIFAP) ha elaborato una nuova procedura per l'allestimento delle soluzioni oleose a base di *Cannabis*, consentendo ai pazienti di ottenere un preparato con caratteristiche uniformi su tutto il territorio nazionale⁴¹. Il Metodo SIFAP prevede che la *Cannabis* venga sminuzzata, distribuita in uno strato uniforme di 1 cm e preriscaldata in una stufa a secco a 115° C per 40 minuti, in modo da ottenere la decarbossilazione di THCA; successivamente viene trasferita nell'olio di oliva - sempre in rapporto 1:10 tra droga e solvente - e ulteriormente frantumata per 3 minuti. La preparazione così ottenuta viene riscaldata in un bagno di acqua bollente per 40 minuti, filtrata e addizionata di butilidrossitoluene (BHT) allo 0,02%, un potente antiossidante che protegge oli e grassi dall'irrancidimento⁴⁰; più spesso, nella pratica galenica corrente viene preferito l'uso di α -tocoferolo (vitamina E) come agente antiossidante, maggiormente apprezzato dai pazienti.

Una volta completata l'estrazione, la normativa vigente (D.M. 9 novembre 2015) impone l'obbligo di determinare il titolo dei fitocannabinoidi nel preparato finale, al fine

di garantire al paziente il dosaggio prescritto dal medico⁴². La determinazione del contenuto esatto di principi attivi nelle preparazioni galeniche è fondamentale per guidare correttamente i medici nella prescrizione della terapia e i farmacisti nell'assicurazione della qualità del preparato. Sempre più studi riguardo la correlazione tra le concentrazioni ematiche di THC e CBD e la dose somministrata evidenziano la necessità di un monitoraggio terapeutico della *Cannabis*, sottolineando l'importanza di titolazioni affidabili delle preparazioni.

Le modalità di confezionamento, trasporto e accettazione dei campioni da analizzare sono state definite nel dettaglio da una procedura operativa standard in accordo con il Sistema di Gestione della Qualità ISO 9001:2015. Si deve prelevare un'aliquota di 0,2 mL da ogni preparazione, da conservare a una temperatura tra 2 e 8°C, da inviare al laboratorio di analisi. Presso le strutture, l'accettazione dei campioni avviene attraverso sistemi informativi interni, registrando l'identificativo della farmacia di provenienza, il numero di lotto e la data di produzione della preparazione galenica.

I campioni vengono analizzati per determinare quantitativamente le concentrazioni di THC, CBD, THCA e CBDA mediante cromatografia liquida accoppiata a spettrometria di massa tandem (LC-MS/MS).

I rapporti analitici riportano il titolo dei principi attivi (espresso in mg/mL), l'identificativo della farmacia produttrice, il numero di lotto, la data di allestimento della preparazione, la data di accettazione del campione da parte del laboratorio e il metodo analitico impiegato⁴³.

L'analisi delle procedure galeniche e dei rigorosi standard analitici dimostra che la produzione di medicinali a base di *Cannabis* è sottoposta a un controllo tecnico e scientifico molto rigoroso. L'intero processo, dalla coltivazione delle infiorescenze fino alla dispensazione dell'oleolita in farmacia, è disciplinato da un quadro legislativo complesso, che ha subito significative trasformazioni negli ultimi anni. Per comprendere pienamente le sfide e le opportunità associate all'uso terapeutico della *Cannabis* in Italia è essenziale esaminare in modo approfondito il contesto normativo nazionale, argomento che sarà trattato nel capitolo successivo.

CAPITOLO 2. IL QUADRO NORMATIVO

2.1 La legislazione italiana

La *Cannabis sativa L.* è classificata come sostanza stupefacente e psicotropa e, pertanto, il suo impiego è regolamentato dal DPR 309/90 (Testo Unico sugli Stupefacenti). Tale decreto, modificato dal D.L. 20 marzo 2014 n. 36 (convertito nella Legge n. 79 del 16 maggio 2014)⁴⁴, prevede che tutti gli stupefacenti e le sostanze psicotrope siano iscritti in cinque tabelle: le prime quattro (Tabelle I, II, III e IV) sono collegate al sistema sanzionatorio per gli usi illeciti ed elencano le sostanze in ordine decrescente per potenziale di abuso e dipendenza, e, come tali, non commercializzabili; la quinta tabella, denominata Tabella dei Medicinali, è suddivisa in cinque sezioni (indicate dalle lettere A, B, C, D ed E) e riporta i medicinali - in relazione al decrescere del loro potenziale di abuso - di corrente impiego terapeutico ad uso umano o veterinario. In questo contesto, la *Cannabis* si ritrova sia nella Tabella I, che include le sostanze con elevato potere di abuso (THC puro o *Cannabis* per uso ricreativo), sia nella Tabella II, specificamente dedicata alla pianta di *Cannabis*, sia nella Tabella dei Medicinali sezione B, che elenca, invece, i medicinali di origine vegetale a base di *Cannabis*, sia prodotti industrialmente sia allestiti in farmacia come preparazioni galeniche magistrali⁴⁵. Questa diversa classificazione non è data da una differenza genetica delle piante, bensì dalla modalità di coltivazione della *Cannabis sativa L.*, che, per essere destinata all'uso medico, deve essere conforme all'*Active Substance Master File* e alle GMP⁴⁶.

Il riconoscimento in Italia del potenziale terapeutico della *Cannabis sativa L.* è piuttosto recente e risale al D.M. 18 aprile 2007, emanato dal Ministero della Salute, che inserisce il THC, il trans- Δ^9 -tetraidrocannabinolo e il nabilone nella Tabella II sezione B del Testo Unico sugli Stupefacenti⁴⁷. Tale accreditamento è avvenuto prima della modifica del 2014 del DPR 309/90, quando era la Tabella II (che diverrà poi la Tabella dei Medicinali) che conteneva i medicinali stupefacenti autorizzati all'uso nella clinica; di conseguenza, nel 2007 inserire il THC nella Tabella II sezione B equivaleva a riconoscerlo come farmaco⁴⁸. Successivamente, con il D.M. 23 gennaio 2013, vengono

inseriti nella Tabella II sezione B del Testo Unico sugli Stupefacenti anche i medicinali di origine vegetale a base di *Cannabis* (sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e tinture)⁴⁹.

Il quadro normativo italiano si completa con il D.M. 9 novembre 2015, che:

- autorizza la coltivazione delle piante di *Cannabis* da utilizzare per la produzione di medicinali di origine vegetale a base di *Cannabis*, sostanze e preparazioni vegetali;
- individua le aree da destinare alla coltivazione di piante di *Cannabis* per la produzione delle relative sostanze e preparazioni di origine vegetale;
- autorizza l'importazione, l'esportazione e la distribuzione all'ingrosso e il mantenimento di scorte delle piante e materiale vegetale a base di *Cannabis*⁵⁰.

Tale Decreto accorda, quindi, la coltivazione nazionale di piante di *Cannabis* destinate all'uso medico, istituendo una fase di Progetto Pilota della durata di ventiquattro mesi per una produzione fino a 100 kg di infiorescenze di *Cannabis*; la produzione industriale è effettuata in base alle richieste delle Regioni e Province autonome in relazione al numero di pazienti trattati o comunque in base al consumo nazionale dei precedenti due anni, al fine di assicurare la continuità terapeutica. Il sito di coltivazione e produzione delle piante è individuato nell'Agenzia Industrie Difesa - Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze (AID-SCFM) e il tutto deve essere effettuato in conformità all'*Active Substance Master File* depositato all'AIFA.

La produzione farmaceutica di *Cannabis* ad uso medico è realizzata esclusivamente utilizzando piante riprodotte mediante sistemi di riproduzione agamica (come la micropropagazione in vitro), al fine di garantire la massima uniformità e standardizzazione dei prodotti ottenuti. Il materiale vegetale deve provenire da piante in ottimo stato di sviluppo, sempre mantenute allo stato vegetativo e prive di patogeni e parassiti⁵¹.

Oltre agli aspetti produttivi, il D.M. 9 novembre 2015 definisce anche le indicazioni terapeutiche per le quali è ammessa la prescrizione e le istruzioni per l'uso medico della *Cannabis*. Questi elementi verranno trattati nel prossimo paragrafo.

2.2 Prescrivibilità e rimborsabilità

Le preparazioni magistrali a base di *Cannabis* non possiedono indicazioni terapeutiche autorizzate, per cui la possibilità di prescrivere ai pazienti l'utilizzo della *Cannabis* ad uso medico è data dalla Legge 8 aprile 1998 n. 94 (nota come Legge di Bella), che autorizza l'impiego di medicinali per indicazioni terapeutiche non autorizzate ma per cui esistono prove nella letteratura scientifica. In particolare, l'Articolo 5 riguarda la prescrizione di preparazioni magistrali esclusivamente a base di principi attivi descritti nelle Farmacopie di Paesi dell'Unione Europea o contenuti in medicinali prodotti industrialmente di cui è autorizzato il commercio in Italia o in un altro Paese dell'Unione Europea. Il medico deve ottenere il consenso del paziente al trattamento e deve specificare nella ricetta le esigenze particolari che giustificano il ricorso alla preparazione estemporanea⁵².

In considerazione delle evidenze scientifiche fino ad ora prodotte, che saranno aggiornate ogni due anni, è possibile affermare che l'uso medico della *Cannabis* non può essere considerato una terapia propriamente detta, bensì un trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard, quando questi ultimi non hanno prodotto gli effetti desiderati o hanno provocato eventi secondari non tollerabili o necessitano di incrementi posologici che potrebbero determinare la comparsa di effetti avversi⁵³.

I medicinali a base di *Cannabis* per il trattamento sintomatico, in supporto ai trattamenti standard, rientrano nell'Allegato III-bis del Testo Unico sugli Stupefacenti, per cui godono di modalità prescrittive semplificate⁵⁴. Questo ha disposto che, per la prescrizione nell'ambito del SSN di farmaci previsti in tale Allegato per il trattamento di pazienti affetti da dolore severo, è possibile utilizzare il ricettario del SSN in luogo del ricettario contenente le ricette ministeriali a ricalco (RMR)⁵⁵.

Il D.M. 9 novembre 2015 sancisce che la prescrizione di preparazioni magistrali a base di *Cannabis* ad uso terapeutico richiede ricetta non ripetibile (RNR) e una serie di formalismi obbligatori:

- data di prescrizione;
- codice alfanumerico del paziente, da utilizzare al posto del suo nome e cognome;
- per le prescrizioni rimborsabili a carico di SSR, il codice di esenzione TDL;

- indicazione della sostanza da utilizzare con relativo titolo di THC e CBD e la forma farmaceutica da preparare, in relazione alla via di somministrazione;
- numero di unità posologiche per 30 giorni di terapia e posologia;
- indicazione della non responsività del paziente ai trattamenti convenzionali in commercio⁵⁶.

Risulta, inoltre, obbligatoria per il medico prescrittore l'acquisizione del consenso informato del paziente e la compilazione della Scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati da inviare alla Regione territorialmente competente⁵⁷.

Sebbene l'inserimento dei medicinali di origine vegetale a base di *Cannabis sativa* L. nell'Allegato III-bis del DPR 309/90 uniformi le modalità di prescrizione per la terapia del dolore su scala nazionale, il regime di rimborsabilità non è altrettanto omogeneo. Come già riportato nel capitolo precedente (nel sottocapitolo 1.5), il D.M. 9 novembre 2015 individua gli ambiti per cui l'utilizzo della *Cannabis* è scientificamente giustificato e ne demanda la rimborsabilità alle singole Regioni, tramite i Servizi Sanitari Regionali (SSR). Attualmente sono 17 le Regioni che hanno regolamentato l'erogazione gratuita di medicinali a base di *Cannabis*; la maggior parte di esse ha disposto una distribuzione diretta di cannabinoidi da parte delle farmacie ospedaliere o territoriali. Anche l'obbligo della redazione del Piano Terapeutico (PT) da parte di un medico specialista di una struttura pubblica è prevista in quasi tutte le disposizioni, così come è previsto un costante monitoraggio dei dati e specifici programmi di formazione per il personale medico e sanitario⁵⁸.

In Regione Lombardia è possibile ottenere una prescrizione per la *Cannabis* ad uso medico sia rimborsabile (a carico del SSR) sia a pagamento (a carico del paziente). Per quanto riguarda le prescrizioni rimborsabili, la prima ricetta deve essere redatta da un medico specialista, che attiverà il PT con la durata massima di 6 mesi; le successive possono essere redatte dal medico di medicina generale. Le ricette mediche rimborsabili coprono il paziente per un massimo di 30 giorni di trattamento⁵⁹. Nella **Figura 3** è riportato un *fac simile* della prescrizione da erogare in regime di rimborsabilità.

MR2991

FAC SIMILE RICETTA 50 ml
THC 0,6% (6 mg/ml) e CBD 0,8% (8 mg/ml)

SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE
 REGIONE.....

R/ESTRATTO DI CANNABIS FARMALABOR 15% THC <1% CBD
R/ESTRATTO DI CANNABIS FARMALABOR 5% CBD <1% THC
2 ml DI ESTRATTO 15% THC e 8 ml DI ESTRATTO 5% CBD IN OLIO MCT q.b. A 50 ml
S/ASSUMERE ... GOCCE AL MATTINO E ... GOCCE ALLA SERA
PAZIENTE NON RISPONDE A MEDICINALI INDUSTRIALI DISPONIBILI IN COMMERCIO

001

ABCDEF

1 ml ≈ 30 gocce
1 goccia = 0,2 mg THC
e 0,26 mg CBD
1 ml = 6 mg THC
e 8 mg CBD

Figura 3. Esempio di ricetta erogabile a carico del SSR⁶⁰.

Nel caso, invece, di prescrizioni di *Cannabis* terapeutica a pagamento, la ricetta può essere redatta da qualsiasi medico abilitato e iscritto all'Ordine dei Medici su ricettario bianco, con tutti i formalismi richiesti per una prescrizione non ripetibile e con quelli previsti dalla Legge di Bella, per le patologie indicate in precedenza e per tutte quelle in cui è presente letteratura scientifica a supporto. La ricetta medica a pagamento non richiede il PT⁵⁹.

2.3 Approvvigionamento

L'acquisto della materia prima necessaria per l'allestimento di preparazioni galeniche magistrali può avvenire attraverso due modalità diverse: (a) importando la materia prima direttamente dal Ministero della Salute olandese o (b) acquistando le materie prime in Italia da un grossista autorizzato all'importazione o da un produttore autorizzato⁶¹.

L'Office of Medicinal Cannabis del Ministero della Salute olandese possedeva il monopolio nella distribuzione della *Cannabis* medica alle farmacie, nella sua importazione ed esportazione⁶².

Nel primo caso, insieme alla ricetta originale non ripetibile, deve pervenire alla farmacia preparatrice la richiesta di importazione, opportunamente compilata dal medico prescrittore. Il farmacista invia al Ministero della Salute - Ufficio Centrale Stupefacenti (UCS) copia della ricetta medica e la richiesta di importazione, nella quale devono essere riportate una serie di informazioni:

- denominazione e indirizzo della struttura sanitaria richiedente l'importazione;
- denominazione e indirizzo della ditta estera presso la quale il medicinale è acquistato;
- dogana di ingresso del medicinale nel territorio nazionale;
- denominazione, forma farmaceutica e qualità del medicinale;
- dichiarazione del medico curante relativa alla mancanza di alternative terapeutiche disponibili nel territorio italiano, in quanto condizione essenziale per il rilascio dell'autorizzazione.

Il tempo richiesto per ottenere l'autorizzazione è di 30 giorni, salvo richiesta di documentazione integrativa da parte dell'UCS.

Quando la richiesta viene evasa, giunge al farmacista il nulla osta di autorizzazione all'acquisto in tre copie originali. Due copie in originale dell'autorizzazione ministeriale e una copia della ricetta medica vengono inviate al Ministero della Salute olandese, al fine di ordinare il farmaco prescritto. L'autorità olandese, recepisce la richiesta, inoltra un contratto in duplice copia corredato di fattura; tale contratto viene firmato dal farmacista richiedente oppure, nel caso di una struttura pubblica, dal responsabile dell'acquisizione di beni e servizi dell'azienda, che provvederà all'espletamento delle pratiche burocratiche connesse all'acquisto. All'arrivo del principio attivo in laboratorio, il farmacista notifica al Ministero della Salute l'avvenuta consegna.

Questa complessa procedura è ad oggi utilizzata solo dalle farmacie ospedaliere per grandi quantitativi di materia prima o per casi particolari di importazione di farmaci industriali non registrati in Italia.

Nel secondo caso, invece, il farmacista compila il Buono Acquisto in quattro copie (che dal 2020 è stato quasi interamente sostituito dal Buono Acquisto Digitale tramite i sistemi gestionali o il portale del Ministero), delle quali una rimarrà in farmacia e le altre tre verranno inviate all'azienda fornitrice; contestualmente, nella struttura d'appartenenza

vengono avviate le pratiche burocratiche per il pagamento. Una volta che il grossista autorizzato ha ricevuto il pagamento, invia quanto richiesto unitamente alla bolla di consegna e a una copia del Buono Acquisto, debitamente timbrata e firmata.

In entrambi i casi, sia a seguito di importazione della materia prima sia di acquisto in Italia, quando giunge il principio attivo, il farmacista deve:

- prendere in carico la sostanza sul Registro Entrata e Uscita degli Stupefacenti entro 48 ore dal suo arrivo;
- inserire i documenti definiti nel processo in un apposito raccoglitore dedicato;
- custodire il principio attivo in apposito armadio chiuso a chiave, come previsto dal DPR 309/90⁶¹.

Alla sua chiusura, il Registro Entrata e Uscita degli Stupefacenti deve essere conservato per 2 anni dall'ultima movimentazione, insieme a tutta la documentazione accessoria (Buoni Acquisto, fatture, ddt, ricette)⁶³.

2.4 Fitosorveglianza

Il D.M. 9 novembre 2015 ha previsto anche il monitoraggio della sicurezza nell'utilizzo di preparazioni magistrali a base di *Cannabis* attraverso la raccolta delle segnalazioni di sospette reazioni avverse secondo le procedure del sistema di Fitosorveglianza, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS)⁶⁴.

Gli operatori sanitari che osservino un sospetto evento avverso devono fornire tempestivamente comunicazione all'ISS - entro 2 giorni lavorativi - della reazione attraverso la scheda di segnalazione. Nell'ambito dell'attività di sorveglianza sono previsti:

- la raccolta e la registrazione delle schede di segnalazione in un database dedicato; le schede saranno registrate in forma anonima e saranno consultabili unicamente dagli esperti di tossicologia, farmacologia e preparazioni magistrali del Comitato Scientifico del Sistema di Fitosorveglianza;
- la valutazione clinica di tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse (gravi e non gravi) da parte degli esperti del Comitato Scientifico del Sistema di Fitosorveglianza;

- nel caso di reazioni gravi, saranno acquisiti il *follow-up* clinico del paziente e i prodotti da esso assunti, per le analisi di laboratorio per la determinazione e il dosaggio di principi attivi;
- il ritorno dell'informazione al segnalatore sulle valutazioni effettuate da parte dell'ISS.

Ai fini epidemiologici, le Regioni e le Province autonome devono fornire annualmente all'IIS i dati aggregati per età e sesso dei pazienti trattati con preparazioni magistrali a base di *Cannabis*. A tale scopo, gli enti dovranno predisporre una Scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati; i dati raccolti costituiranno i denominatori dei tassi di segnalazione di reazioni avverse e permetteranno di evidenziare eventuali differenze di sicurezza a livello regionale.

Le Aziende sanitarie locali provvedono alla raccolta delle prescrizioni, integrate con i dati richiesti ai fini statistici. I medici, all'atto della redazione della ricetta, devono riportare nella Scheda per la raccolta dei dati dei pazienti trattati i dati relativi a età, sesso, posologia in peso di *Cannabis* ed esigenze di trattamento, nonché gli esiti della terapia nella patologia trattata⁶⁵.

Una volta definito il complesso quadro normativo che regola la prescrizione e la dispensazione della *Cannabis* terapeutica in Italia, è importante analizzare per quale motivo si ritiene necessario il suo utilizzo.

Nel prossimo capitolo si approfondirà un aspetto emerso recentemente, ma che desta molto interesse: l'effetto *opioid-sparing* della *Cannabis*.

CAPITOLO 3. L'EFFETTO *OPIOID-SPARING* DELLA *CANNABIS* TERAPEUTICA

3.1 L'interazione tra i recettori dei cannabinoidi e degli oppioidi

Il dolore cronico rappresenta un enorme fardello personale, sociale ed economico ed è uno dei principali fattori che contribuisce alla disabilità a livello globale⁶⁶. In questo capitolo si introdurranno i farmaci oppioidi, che, sotto stretto monitoraggio medico, sono preziosi per il controllo del dolore in soggetti con gravi malattie.

Il termine oppioidi ha un significato ampio, che include gli oppiacei naturali (ad esempio morfina e codeina), estratti direttamente dal lattice gommoso del *Papaver somniferum*, ma anche tutti i composti semisintetici e sintetici (come l'eroina, l'ossicodone e il fentanil); tutti questi agiscono sui recettori degli oppioidi del sistema nervoso, riducendo la percezione del dolore⁶⁷. Tuttavia, i farmaci disponibili hanno significativi effetti avversi, quali costipazione, alterazione del sonno e depressione respiratoria.

Negli ultimi vent'anni si è registrato un aumento della prescrizione di oppioidi, che ha portato anche a un maggiore tasso di mortalità ad essi correlato. Questo fenomeno è stato etichettato come “crisi degli oppioidi” e ha portato le autorità e i professionisti sanitari a cercare di ridurre il ricorso ad elevati dosaggi, senza compromettere il controllo del dolore.

L'uso combinato di farmaci per il dolore che sfruttano meccanismi d'azione diversi ma complementari può massimizzare la risposta analgesica, consentendo l'uso di una dose inferiore di ogni farmaco e determinando un migliore profilo di effetti indesiderati. Un'area promettente riguarda l'uso di farmaci *opioid-sparing*, cioè risparmiatori di oppioidi, che permettono una riduzione del dosaggio senza perdita di efficacia antidolorifica. Il sistema endocannabinoide, su cui agiscono anche i cannabinoidi presenti nella *Cannabis* terapeutica, rappresenta un bersaglio ideale, in quanto sistema chiave nella modulazione delle vie di elaborazione del dolore.

Come già affermato, i recettori CB1 e CB2 sono espressi a livello del sistema nervoso centrale e periferico e rivestono un ruolo importante nell'elaborazione del dolore. I recettori dei cannabinoidi e i recettori degli oppioidi presentano sistemi di trasduzione

del segnale simili e sono espressi in diverse regioni cerebrali coinvolte nell'analgesia; inoltre, i recettori CB1 e i recettori μ degli oppioidi sono co-localizzati nel midollo spinale, a livello del primo contatto sinaptico per i neuroni afferenti nocicettivi periferici. È stato anche osservato che i recettori CB2 stimolano indirettamente i recettori degli oppioidi situati nelle vie afferenti primarie.

In aggiunta al loro effetto analgesico, i cannabinoidi potrebbero lavorare in modo sinergico per potenziare l'effetto degli oppioidi⁶⁶. I recettori CB1 e μ potrebbero anche interagire indirettamente modulando i livelli di oppioidi endogeni ed endocannabinoidi: il THC induce l'espressione genica dei peptidi oppioidi, mentre la somministrazione di morfina-simili altera i livelli di anandamide (AEA) e 2-arachidonilglicerolo (2-AG) nel nucleo striato, nel sistema limbico e nell'ippocampo. L'uso cronico di oppioidi potrebbe anche modificare l'espressione dei recettori CB1.

Studi preclinici suggeriscono che ci sia un'interazione funzionale tra i recettori dei cannabinoidi e i recettori degli oppioidi, poiché gli agonisti dei cannabinoidi potenziano l'analgesia da oppioidi, riducendo le dosi necessarie e prolungando la durata dell'effetto antidolorifico. Questi effetti sono spesso definiti "sinergici"⁶⁸.

Un altro studio recente supporta l'ipotesi che ci sia una relazione funzionale tra i due tipi di recettori nella sostanza grigia periacqueduttale dorsale, che sembra verificarsi nella risposta alla paura. Per quanto riguarda la regolazione del dolore, è noto che la sostanza grigia periacqueduttale riceve un'abbondanza di *input* periferici dal corno dorsale del midollo spinale e che invii proiezioni neuronali discendenti al midollo. La stimolazione elettrica della sostanza grigia periacqueduttale dorsale e laterale produce analgesia mediata dai recettori CB1, accompagnata da un marcato aumento del rilascio di anandamide; gli Autori hanno quindi suggerito che il sistema endocannabinoide media l'analgesia comportamentale⁶⁹.

3.2 Le evidenze cliniche

Gli oppioidi sono analgesici efficaci e affermati nel controllo del dolore in contesti traumatici, oncologici e palliativi proprio grazie alla loro capacità di trattare il dolore acuto da moderato a severo. Il Center for Diseases Control and Prevention (CDC),

tuttavia, stima che circa 130 americani muoiono ogni giorno a causa di *overdose* da oppioidi, esitando in una vera e propria epidemia.

La *Cannabis* terapeutica si inserisce, quindi, come un appiglio per ridurre il ricorso ad essi. Il protocollo del *trial* clinico steso da C. Swartwood et al. (2020) riporta, infatti, che i possibili benefici includono un controllo migliore della sintomatologia dolorosa e un ridotto bisogno di oppioidi; l'uso del dronabinolo per diminuire o mantenere il dosaggio di morfina-simili potrebbe anche mitigare i loro effetti avversi sulla risposta vascolare neurologica e sul centro del respiro⁷⁰.

Uno studio di coorte, effettuato nello Stato di New York su pazienti che ricevevano oppioidi, ha messo in luce che l'utilizzo della *Cannabis* medica per il controllo del dolore cronico nel lungo periodo era associato a una significativa riduzione del dosaggio di morfina-simili. Nel mese immediatamente successivo all'inizio dell'intervento, entrambi i gruppi che ricevevano la *Cannabis* hanno sperimentato una riduzione del dosaggio di oppioidi prescritti; i pazienti del gruppo non esposto hanno, poi, interrotto la somministrazione di *Cannabis* dopo 30 giorni di trattamento, mentre i pazienti del gruppo esposto hanno continuato a riceverla.

Come mostrato nella **Figura 4**, la riduzione maggiore si è verificata tra i pazienti che ricevevano un dosaggio maggiore di oppioidi all'inizio dello studio. Tra i pazienti con un dosaggio iniziale inferiore a 50 MME (Morphine Milligram Equivalent, l'unità standard usata per calcolare l'efficacia di differenti farmaci oppioidi attraverso la comparazione con morfina per os) si è osservata una riduzione mensile significativa nella quantità giornaliera di oppioidi (-1,52 MME), direttamente proporzionale con il tempo di utilizzo della *Cannabis*; questa diminuzione è 5,6 volte maggiore di quella osservata prima della somministrazione di cannabinoidi. Più elevato il dosaggio di oppioidi assunti, maggiore la riduzione mensile del loro consumo: -3,24 MME per i pazienti riceventi da 50 a 90 MME e -9,33 MME per coloro destinatari di 90 o più MME.

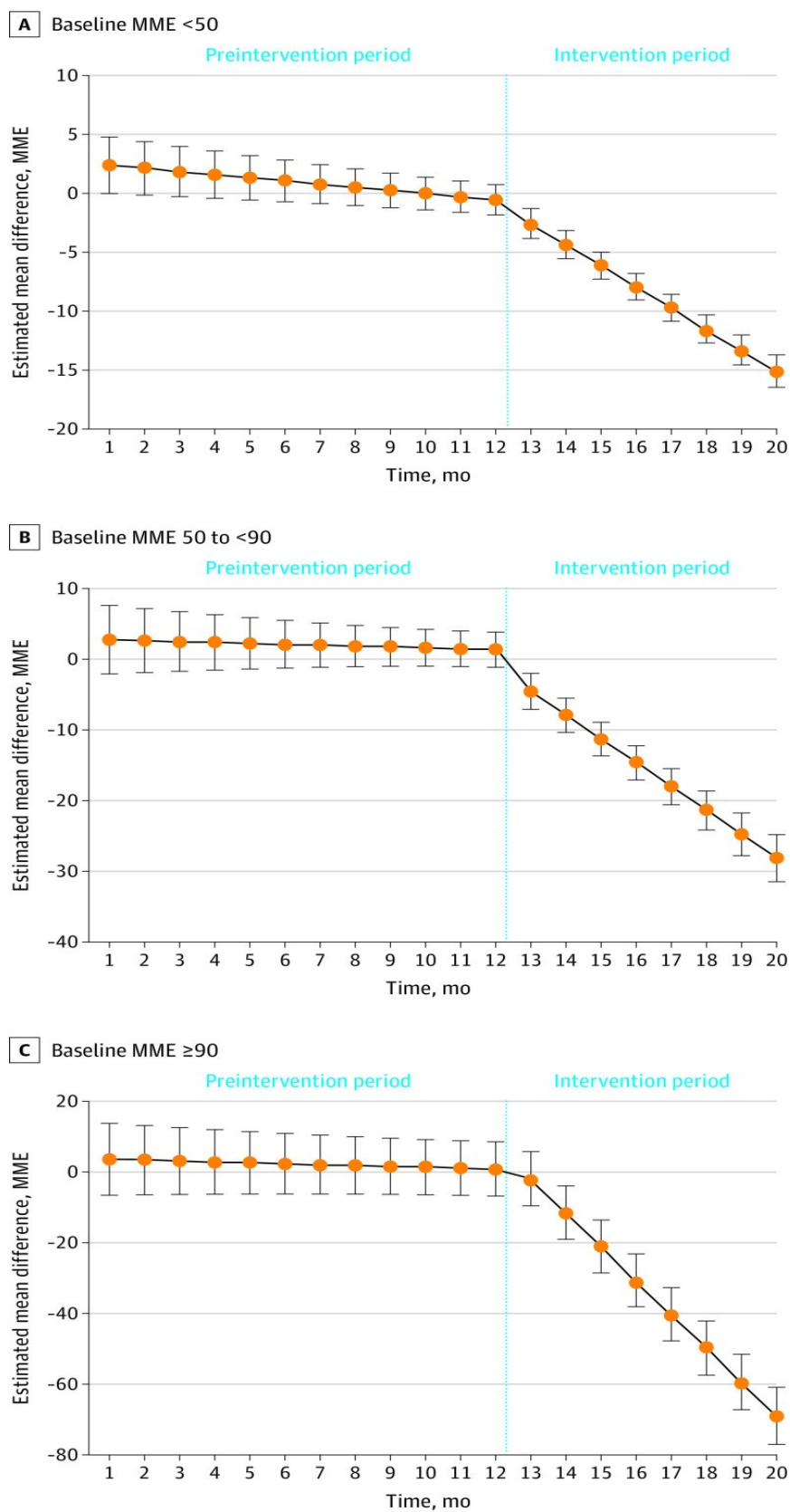


Figura 4. Differenze stimate per la dose media giornaliera mensile di MME (Morphine Milligram Equivalent) tra i gruppi esposti e non esposti in base alla *baseline MME*⁷⁰.

Tra coloro che hanno ricevuto *Cannabis* medica per un periodo più lungo, la dose media giornaliera per il gruppo con un dosaggio basale di 90 MME o più è stata ridotta a meno di 90 MME (87,2 MME), mentre la dose media del gruppo di pazienti in trattamento con un dosaggio compreso tra 50 e 90 MME è scesa a meno di 50 MME (35,4 MME). Se replicabili, tali riduzioni potrebbero avere un impatto sulla morbidità e mortalità future di questa popolazione.

La riduzione netta totale stimata di MME per i pazienti esposti dopo 8 mesi di trattamento è stata di 14,53 MME nello strato basale più basso, 29,49 MME nello strato basale intermedio e 69,81 MME nello strato basale più alto. Tra i pazienti che hanno ricevuto la *Cannabis* terapeutica per un periodo più lungo, l'MME giornaliero si è ridotto dal 47% al 51% dei dosaggi basali dopo 8 mesi di intervento; i pazienti che hanno, invece, ricevuto la *Cannabis* per un tempo più breve hanno ridotto i loro dosaggi basali solo dal 4% al 14%⁷¹.

Un altro studio condotto in Minnesota porta risultati statisticamente significativi di una diminuzione di MME dalla *baseline* a 3 e 6 mesi, mentre non è registrata una differenza significativa nei dosaggi di benzodiazepine. I risultati di questo studio si aggiungono, quindi, al corpo delle prove, attualmente eterogeneo, che suggerisce che la *Cannabis* terapeutica possa essere efficace nel trattamento del dolore e che presenti un effetto *opioid-sparing*⁷².

Si riporta, infine, una metanalisi in cui la maggior parte degli studi preclinici esaminati ha evidenziato una ridotta richiesta di oppioidi quando co-somministrati con *Cannabis* medica. Sono stati ritrovati soprattutto effetti sinergici tra oppioidi e cannabinoidi, anche se due studi hanno rilevato un effetto additivo più che sinergico. La dose di morfina e codeina richiesta per riprodurre lo stesso effetto analgesico è stata 3,6 e 9,5 volte inferiore, rispettivamente, quando co-somministrate con THC. La rilevanza di questi risultati deriva anche dall'osservazione costante dell'effetto *opioid-sparing* in modelli di dolore da artrite e neuropatia diabetica.

Studi clinici controllati effettuati su pazienti affetti da dolore cronico hanno dimostrato gli effetti positivi della co-somministrazione di oppioidi e cannabinoidi su *outcome*

quali dolore, sonno e attività quotidiane. Altri studi osservazionali hanno fornito ulteriori dati sull'effetto di risparmio di oppioidi: è stata ritrovata una diminuzione del 44-64% nel consumo di morfino-simili auto-riferito in gruppi di pazienti con dolore cronico che facevano uso di *Cannabis* e un migliore sollievo dal dolore rispetto all'associazione con altri farmaci⁶⁶.

CONCLUSIONI

Il percorso intrapreso in questo elaborato ha permesso di analizzare la *Cannabis sativa* L. a partire dalle sue caratteristiche fenotipiche, le quali sembrano influenzare solo in minima parte la gradevolezza del preparato, ma che permettono di distinguere le varietà soprattutto per l'uso terapeutico.

L'ampia trattazione sui fitocannabinoidi e sulla loro azione a livello del sistema nervoso mette in luce il reale potenziale terapeutico della pianta, grazie all'interazione con i recettori CB1 e CB2 del sistema endocannabinoide umano. Gli studi e le metanalisi riportati, infatti, mostrano che i benefici legati al suo utilizzo sono significativi e confermati, in quanto si verifica una riduzione discreta del dolore e una migliore sopportazione della terapia nel lungo periodo rispetto ai trattamenti standard. È necessario considerare, però, che il sollievo dato dalla somministrazione di *Cannabis* medica è molto soggettivo e che quasi tutte le fonti citate auspicano ulteriori studi in materia, al fine di fornire ulteriori prove di qualità migliore a supporto del suo utilizzo.

La legislazione italiana regola la prescrizione e, quindi, l'assunzione della *Cannabis* terapeutica da parte dei pazienti in maniera puntuale e precisa, al fine di assicurare le cure più appropriate e garantire il benessere psico-fisico dell'utilizzatore. La solidità dei vantaggi clinici riportati legati all'uso della *Cannabis* trova un riscontro anche nella scelta di politica sanitaria a livello regionale: il bilancio rischio-beneficio favorevole ha portato alla decisione di rimborsare le prescrizioni di preparazioni galeniche magistrali, seppur per indicazioni terapeutiche limitate. Questo rappresenta un grande riconoscimento del potenziale della *Cannabis sativa* L...

L'aspetto più interessante della trattazione è l'effetto *opioid-sparing* operato dalla *Cannabis* terapeutica.

Il fatto che la compresenza dei recettori per i cannabinoidi e per gli oppioidi nel sistema nervoso giustifichi questo meccanismo non è ancora del tutto accreditata, ma si rileva che i pazienti trovano beneficio dall'associazione di farmaci oppioidi e *Cannabis* medica. La co-somministrazione di questi medicinali e la conseguente riduzione del dosaggio degli

oppioidi apportano benefici anche sul fronte della riduzione degli effetti avversi causati dai medicinali morfino-simili.

Si ritiene, però, che anche su questo aspetto sono necessari ulteriori approfondimenti, soprattutto per comprendere quali siano i reali meccanismi biologici che spiegano questo effetto.

In questo contesto, la figura del farmacista diventa un punto di riferimento e un importante anello di congiunzione tra il medico e il cittadino.

Attraverso le preparazioni galeniche magistrali, la titolazione dei principi attivi e il rispetto dei formalismi legislativi, il farmacista garantisce la sicurezza della terapia personalizzata e assicura la continuità terapeutica.

In conclusione, i benefici sul dolore cronico derivanti dall'uso della *Cannabis* terapeutica sono documentati e accreditati da molti studi. È sempre auspicabile, però, che si svolgano ulteriori ricerche in merito e che si continui a cercare la terapia migliore per gestire la sintomatologia dolorosa, al fine di aiutare i pazienti a migliorare la propria qualità di vita.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ S. Chandra, M. A. ElSohly, H. Lata, *Cannabis sativa L. - Botany and Biotechnology*, 2017, Springer, pp. 123-136.
- ² S. Watts et al., “Cannabis labelling is associated with genetic variation in terpene synthase genes”, in *Nature Plants* 7, 2021, pp. 1330-1334.
- ³ S. Schilling et al., “Cannabis sativa”, in *Current Biology*, 2020, vol. 30, n. 1, pp. R8-R9.
- ⁴ M. Hameed et al., "Medical Cannabis for Chronic Nonmalignant Pain Management", in *Current Pain and Headache Reports*, 2023, vol. 27, n. 4, pp. 57-63.
- ⁵ T. Kuijpers et al., “A systematic review on the effectiveness of pharmacological interventions for chronic non-specific low-back pain”, in *European Spine Journal*, 2011, vol. 20, n. 1, pp. 40-50.
- ⁶ E. B. Russo, “History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet”, in *Chemistry & Biodiversity*, 2007, volume 4(8), pp. 1614-1648.
- ⁷ H. Lowe et al., “The Endocannabinoid System: A Potential Target for the Treatment of Various Diseases”, in *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(17), 9472.
- ⁸ U. Pagotto et al., “Fisiopatologia del sistema endocannabinoide: focus sul metabolismo”, in *il Diabete*, 2006, vol. 18 n. 1.
- ⁹ S. Zou et al., “Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System”, in *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(3), 833.
- ¹⁰ S. Oddi, *Sistema Endocannabinoide e Sistema Nervoso Centrale* [Seminario - slide 8 e 17]. Università degli Studi di Teramo - Dipartimento di Medicina Veterinaria, Centro Europeo di Ricerca sul Cervello - IRCCS Fondazione Santa Lucia, Roma.

¹¹ V. Di Marzo et al., “The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids”, in *Neurotherapeutics*, 2015, 12(4), pp. 692-698.

¹² The National Academies of Sciences, Engineering, Medicine, *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research*, 2017, National Academy of Sciences, pp. 44-46.

¹³ Institute of Medicine, *Marijuana & Medicine: assessing the science base*, 1999, National Academy of Sciences.

¹⁴ C. Pagano et al., “Cannabinoids: Therapeutic Use in Clinical Practice”, in *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(6), 3344.

¹⁵ R. André et al., “The Entourage Effect in Cannabis Medicinal Products: A Comprehensive Review”, in *Pharmaceuticals*, 2024, 17, 1543.

¹⁶ M. S. McDonagh et al., “Cannabis-Based Products for Chronic Pain: A Systematic Review”, in *Annals of Internal Medicine*, 2022, vol. 175 n. 8.

¹⁷ C. Pantoja-Ruiz et al., “Cannabis and Pain: a scoping review”, in *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 2022, 72(1), pp. 142-151.

¹⁸ A. S. Bloom et al., “9-nor-9b-hydroxyhexa-hydrocannabinol, a cannabinoid with potent antinociceptive activity: Comparisons with morphine”, in *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1977, 200:263-270.

¹⁹ J. Jacob et al., “A pharmacological analysis of levonantradol antinociception in mice”, in *Journal of Clinical Pharmacology*, 1981, 21:327S-333S.

²⁰ U. Herzberg et al., “The analgesic effects of R(+)-WIN 55,212-2 mesylate, a high affinity cannabinoid agonist, in a rat model of neuropathic pain”, in *Neuroscience Letters*, 1997, 221:157-160.

²¹ M. Karst, “Overview: Chronic Pain and Cannabis-Based Medicines”, in *Pharmacopsychiatry*, 2024, 57, pp. 152-159.

²² S. Nephi, “THC and CBD: Similarities and differences between siblings”, in *Neuron*, 2023, 111(3), pp. 302-327.

²³ D. I. Abrams et al., “Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: A randomized placebo controlled trial”, in *Neurology*, 2007, 68:515-521.

²⁴ R. J. Ellis et al., “Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized crossover clinical trial”, in *Neuropsychopharmacology*, 2009, 34:672-680.

²⁵ S. R. Savage et al., “Cannabis in Pain Treatment: Clinical and Research Considerations”, in *The Journal of Pain*, 2016, vol. 17, n. 6, pp. 654-668.

²⁶ C. Chaves et al., “Ingestion of a THC-Rich Cannabis Oil in People with Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial”, in *Pain Medicine*, 2020, 21(10), pp. 2212-2218.

²⁷ M. E. Lynch et al., “Cannabinoids for the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials”, in *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 2015, vol. 10, pp. 293-301.

²⁸ H. M. Jeddi et al., “Cannabis for medical use versus opioids for chronic non-cancer pain: a systematic review and network meta-analysis of randomised clinical trials”, in *BMJ Open*, 2024, 14.

²⁹ K. F. Boehnke et al., “Medical Cannabis Use Is Associated With Decreased Opiate Medication Use in a Retrospective Cross-Sectional Survey of Patients With Chronic Pain”, in *The Journal of Pain*, 2016, vol. 17, n. 6, pp. 739-744.

³⁰ <https://www.salute.gov.it/new/it/tema/medicinali-stupefacenti-e-precursori-di-droghe/prescrizione-di-preparazioni-magistrali-base-di/?paragraph=2#body>

(ultima consultazione: 26/03/2026)

(ultima

³¹ The National Academies of Sciences, Engineering, Medicine, *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research*, 2017, National Academy of Sciences, pp. 53-55.

³² N. Loliscio, *La Farmacia: Un Campo Minato. Il manuale del farmacista*, 2022, Società Editrice Esculapio, p. 195.

³³ E. Small et al., “Cannabinoid Phenotypes in Cannabis Sativa”, in *Nature*, 1973, 245, pp. 147-148.

³⁴ N. Loliscio, *La Farmacia: Un Campo Minato. Il manuale del farmacista*, 2022, Società Editrice Esculapio, p. 196.

³⁵ G. Puglisi, *Cannabis per uso terapeutico: la dispensazione in farmacia* [slide 23-35], Corso Superiore SIFO in farmacia clinica, 2017, Catania.

³⁶ L. Romano et al., “Cannabis Oil: chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine”, in *Cannabinoids*, 2013, 1(1), pp. 1-11.

³⁷ F. Grotenhermen, “Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids”, in *Clinical Pharmacokinetics*, 2003, vol. 42, pp. 327-360.

³⁸ <https://sicamweb.it/dallefficienza-alla-biodisponibilita/> (ultima consultazione: 31/03/2026)

³⁹ G. Puglisi, *Cannabis per uso terapeutico: la dispensazione in farmacia* [slide 40 e 41], Corso Superiore SIFO in farmacia clinica, 2017, Catania.

⁴⁰ Ministero dello Sviluppo Economico (2020). *Procedimento per l'estrazione di principi attivi da Cannabis*, Domanda di Invenzione n. 102018000011128, data deposito 14/12/2018, data pubblicazione 14/06/2020. Ufficio Italiano Brevetti e Marchi. p. 4

⁴¹ <https://www.sifap.org/pubblicazioni/newsletter/sifap-propone-un-metodo-per-l-estrazione-oleosa-di-infiorescenze-femminili-di-cannabis> (ultima consultazione: 01/04/2026)

⁴² <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2015/11/30/15A08888/sg> (ultima consultazione: 02/04/2026)

⁴³ A. Palermi et al., “Analysis of Cannabinoids Concentration in Cannabis Oil Galenic Preparations: Harmonization between Three Laboratories in Northern Italy”, in *Pharmaceuticals*, 2021, 14, 462.

⁴⁴ <https://www.salute.gov.it/new/it/tema/medicinali-stupefacenti-e-precursori-di-droghe/tabelle-delle-sostanze-stupefacenti-e/> (ultima consultazione: 05/05/2026)

⁴⁵ N. Loliscio, *La Farmacia: Un Campo Minato. Il manuale del farmacista*, 2025, Società Editrice Esculapio, pp. 114-115.

⁴⁶ Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, *Allegato tecnico per la produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di Cannabis*, GU Serie Generale n. 279 del 30/11/2015, p. 19.

⁴⁷ Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, *Decreto 18 aprile 2007*, GU Serie Generale n. 98 del 28/04/2007.

⁴⁸ Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, *Testo Coordinato del Decreto-Legge 20 marzo 2014 n.36*, GU Serie Generale n. 115 del 20/05/2014.

⁴⁹ Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, *Decreto 23 gennaio 2013*, GU Serie Generale n. 33 del 08/02/2013.

⁵⁰ Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, *Decreto 9 novembre 2015*, GU Serie Generale n. 279 del 30/11/2015, p. 17.

⁵¹ Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, *Allegato tecnico per la produzione nazionale di sostanze e preparazioni di origine vegetale a base di Cannabis*, GU Serie Generale n. 279 del 30/11/2015, pp. 18 - 19.

⁵² <https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:decreto.legge:1998-02-17;23> (ultima consultazione: 08/05/2026)

⁵³ N. Loliscio, *La Farmacia: Un Campo Minato. Il manuale del farmacista*, 2025, Società Editrice Esculapio, p. 258.

⁵⁴ Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, *Allegato III-bis, Medicinali che usufruiscono delle modalità prescrittive semplificate*, GU Serie Generale n. 174 del 13/07/2020.

⁵⁵ <https://www.bollettinosifo.it/archivio/3440/articoli/34295/> (ultima consultazione: 12/05/2026)

⁵⁶ N. Loliscio, *La Farmacia: Un Campo Minato. Il manuale del farmacista*, 2025, Società Editrice Esculapio, p. 270.

⁵⁷ <https://www.salute.gov.it/new/it/tema/medicinali-stupefacenti-e-precursori-di-droghe/prescrizione-di-preparazioni-magistrali-base-di/> (ultima consultazione: 14/05/2026)

⁵⁸ <https://www.bollettinosifo.it/archivio/2640/articoli/27134/> (ultima consultazione: 14/05/2026)

⁵⁹ <https://gestione.farmalabor.it/contenuti/302/Regione%20Lombardia.pdf> (ultima consultazione: 14/05/2026)

⁶⁰ N. Loliscio, *La Farmacia: Un Campo Minato. Il manuale del farmacista*, 2025, Società Editrice Esculapio, p. 283.

⁶¹ I manuali SIFO, *Linee di indirizzo per l'utilizzo dei medicinali a base di cannabinoidi a carico del SSR*, 2017, Edizioni Il Campano, pp. 35-36.

⁶² <https://english.cannabisbureau.nl/> (ultima consultazione 22/05/2026)

⁶³ N. Loliscio, *La Farmacia: Un Campo Minato. Il manuale del farmacista*, 2025, Società Editrice Esculapio, p. 151.

⁶⁴ <https://www.salute.gov.it/new/it/tema/medicinali-stupefacenti-e-precursori-di-droghe/sistema-di-fitosorveglianza/> (ultima consultazione: 22/05/2026)

⁶⁵ Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, *Decreto 9 novembre 2015*, GU Serie Generale n. 279 del 30/11/2015, p. 21.

⁶⁶ S. Nielsen et al., “Opioid-Sparing Effect of Cannabinoids: A Systematic Review and Meta-Analysis”, in *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42, pp. 1752-1765.

⁶⁷ <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/o/oppioidi> (ultima consultazione: 09/06/2026)

⁶⁸ H. Alton et al., “Cannabinoid CB1 receptor and mu-opioid receptor interaction: new insights from conditional knockout mice”, in *Neuropsychopharmacology*, 2026, 51, pp. 506-518.

⁶⁹ M. M. Godoi et al., “Mu-opioid and CB1 cannabinoid receptors of the dorsal periaqueductal gray interplay in the regulation of fear response, but not antinociception”, in *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 2020, 194, 172938.

⁷⁰ C. Swartwood et al., “Efficacy of Dronabinol for Acute Pain Management in Adults with Traumatic Injury: Study Protocol of A Randomized Controlled Trial”, in *Brain Sciences*, 2020, 10, 161.

⁷¹ T. Nguyen et al., “Changes in Prescribed Opioid Dosages Among Patients Receiving Medical Cannabis for Chronic Pain, New York State, 2017-2019”, in *JAMA Network Open*, 2023, 6(1):e2254573.

⁷² M. O’Connell et al., “Medical Cannabis: Effects on Opioid and Benzodiazepine Requirements for Pain Control”, in *Annals of Pharmacology*, 2019, 53(11), pp. 1081-1086.

RINGRAZIAMENTI

Arrivata alla fine di questo percorso, ci sono diverse persone che mi hanno accompagnato e desidero ringraziare con il mio più sincero grazie.

Voglio ringraziare le Prof.sse Annalisa Barbieri e Rossella Dorati per avermi guidato con pazienza, assicurandomi consigli preziosi e costante disponibilità nella stesura di questo elaborato.

Un ringraziamento speciale va al Dott. Samuele Cesari: grazie per essere stato una guida costante, capace di trasformare ogni momento di difficoltà in un'occasione di crescita con un sorriso e immensa pazienza.

Passando ora ai ringraziamenti più informali, le prime persone che devo ringraziare sono i miei genitori, per tutti i sacrifici che hanno fatto per potermi permettere di essere qui in questo momento.

Grazie a mio Papà, che inconsciamente aveva predetto tutto questo, regalandomi un piccolo modellino di anatomia e dicendo che mi vedeva già, da grande, con indosso il camice. Grazie per le parole di incoraggiamento e apprezzamento e grazie anche per quelle meno confortanti, perché alla fine mi hanno portato dove sono oggi.

Grazie a mia Mamma per essermi sempre stata vicina e avermi spronata quando avrei solo voluto mollare tutto. Grazie per aver parlato orgogliosamente di me con tutte le persone che incontravi. Sarai sempre la mia mamma.

Un grazie speciale ai miei nonni Tino, Agostina, Franca e Gigi perché le loro preghiere mi hanno aiutato nei momenti di difficoltà. Avete una nipote dottoressa.

Grazie a mio zio Andrea per avermi sempre supportato e per avermi urlato dalla finestra di smetterla di studiare – avevi ragione, c'è molto di più nella vita del libro di farmacologia.

Grazie di cuore a tutto lo splendido *team* della Farmacia Manfrini, che per me è stata molto più di un luogo di tirocinio, per avermi accolto come parte integrante della squadra.

Grazie a Chiara per avermi trasmesso la passione per questo lavoro e la forza di andare avanti anche quando si è esausti; grazie a Mattia per avermi seguito nel mio percorso con pazienza ed entusiasmo e per non avermi mai fatta sentire sbagliata; grazie a Roberta, Marta ed Enrica per i preziosi consigli e per quegli abbracci arrivati proprio quando ne avevo bisogno; grazie a Samuele per avere sopportato pazientemente tutte le mie domande e avermi dato utili consigli di sopravvivenza. Un grazie anche a Michele, Chiara, Loredana e Pierangela per il supporto e per quei sorrisi che non sono mai mancati. Grazie a ognuno di voi ho imparato non solo un lavoro, ma ho capito che tipo di professionista – e soprattutto di persona – desidero diventare nel mio futuro.

Grazie di cuore ad Alessia per essermi stata accanto in ogni momento, da quello più felice a quello più triste, per avermi sopportato mentre piangevo al telefono per qualche ingiustizia e per aver gioito dei miei traguardi come fossero stati i suoi. Tutte le chiamate per confrontarci sullo studio, le sbobine sistemate e gli esercizi fatti insieme hanno finalmente senso. Ti voglio un mondo di bene.

Grazie a Laura, Camilla e Alessia per aver alleggerito i giorni di lezione e studio con la loro ironia e leggerezza. Grazie per tutto l'aiuto e il supporto che mi avete dato e che non dimenticherò mai.

Grazie a Meira, Chiara e Anna per aver sempre avuto una parola gentile per me.

Grazie anche a chi ha iniziato con me questo percorso, prima che le nostre strade si separassero. C'è un valore anche nei viaggi che si interrompono, perché mi hanno mostrato la mia vera forza.

Un grazie speciale alle Suorine che in questi ultimi tre anni hanno accompagnato il mio percorso personale e di fede, facendomi capire che l'Amore è la forza che muove il mondo. Grazie per il supporto, le parole di conforto e i momenti di silenzio e preghiera che tanto donano alla nostra quotidianità.

Grazie ai detenuti e alle detenute del carcere di San Vittore che ho incontrato nelle esperienze di servizio, perché mi hanno dato molto più di quanto io possa donare a loro. I vostri nomi sono scolpiti nel mio cuore e vi porto sempre nella preghiera.

Grazie a Chiara per l'attenzione che ha sempre avuto nei miei confronti, per la gentilezza e la tenerezza che non mi ha mai risparmiato; grazie a Giulia per essere una guida nel percorso di fede.

Grazie a tutti gli amici e le amiche con cui ho condiviso i miei pellegrinaggi e le mie esperienze di volontariato e servizio, perché la gioia che mi dona la vostra presenza non si può spiegare.

Grazie a Kholoud - non pensavo che l'avrei mai detto -, perché senza di lei non sarei mai stata qui. Grazie anche a Daniela, Giulia e Vittoria perché la loro vicinanza non è mai mancata e in ogni momento hanno saputo starmi vicino. La nostra amicizia ha superato la crisi del settimo anno e, anche se non vi sopporto, ogni volta che usciamo capisco che non potrei pensare la mia vita senza di voi.

Grazie a Lara, Lucrezia, Giulia, Adriana, Raffaella, Tommaso, Giosuè, Alessandro e Jacopo per avermi accolto nel gruppo, facendomi sentire parte di un'amicizia meravigliosa. Vi ringrazio per ogni sorriso e ogni parola gentile che mi avete riservato, per avermi stracciato a ogni gioco in scatola, per ogni pizza mangiata insieme e ogni serata passata a ridere e prenderci in giro. Grazie per le vacanze passate insieme, in cui ho svolto molto volentieri il ruolo di vostra mamma. Siete nel disegno del mio futuro.

Chiedo scusa se mi sono dimenticata di ringraziare qualcuno e vi prego di considerare questa piccola frase come il mio grazie.

Ed ora il ringraziamento più atteso e anche quello per cui trovo meno le parole. Grazie a Giacomo, l'amore della mia vita, che ha portato la luce in una vita che navigava nel buio. Sei stato la mia lanterna in questo cunicolo che nasconde tante insidie. Grazie per avermi sempre supportato e sopportato, per aver sempre detto le parole giuste al momento giusto, per avermi consolata e rassicurata. Grazie perché mi regali ogni giorno la gioia di condividere la vita con te. Spero che queste parole bastino a farti capire quanto ti sono grata, ma se così non fosse posso sempre darti un bacio. Ti amo follemente.

E comunque, avrei anche potuto fare il medico, ma i farmacisti sono meglio.