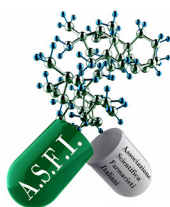


Con il patrocinio di



A.S.F.I.
Associazione Scientifica
Farmacisti Italiani

CORSO ECM
DI FORMAZIONE A DISTANZA

ECM **81-328728**
Crediti formativi: **18,0**



CANNABIS TERAPEUTICA:

LA SCINTILLA DEL CAMBIAMENTO

Responsabile Scientifico
Professor Maurizio Cini

dal 8 SETTEMBRE al 30 DICEMBRE 2021



Letteratura Ginecologica

VISNADINA

La disfunzione sessuale femminile (FSD) è un termine generico che si riferisce alle difficoltà che si verificano durante il ciclo di risposta sessuale e che impediscono alla donna di provare soddisfazione dall'attività sessuale

Il crescente interesse per il miglioramento della funzione sessuale delle donne fornito dall'applicazione topica vulvare di Visnadina, una sostanza estrattiva naturale con proprietà vasodilatatorie, è stato valutato in numerose recenti ricerche cliniche.

La visnadina è un principio attivo del frutto di Ammi visnaga, una pianta appartenente alla famiglia delle Umbelliferae, tradizionalmente utilizzata nei disturbi cardiovascolari e in particolare nel trattamento dell'angina pectoris e di varie arteriopatie periferiche obliteranti.

La Visnadine agisce inibendo le risposte contrattili mediate dall'apertura dei canali di ingresso

Ca2..

Una ricerca clinica in cieco vs placebo, di Sparavigna A, et al. (2019), ha valutato l'attività vasocinetica di un gel alla Visnadina sui genitali della mucosa di 15 donne in postmenopausa in buona salute investigando sul l'efficacia del trattamento secondo il giudizio soggettivo delle donne misurando il calore, grado di lubrificazione, e le sensazioni a livello vulvare.

La ricerca ha dimostrato che una singola applicazione di Visnadina ha determinato un aumento significativo dell'iperemia vulvare, accompagnata da un aumento significativo del turgore locale rispetto al placebo.

Le donne hanno riportato una piacevole sensazione di benessere.



Letteratura Ginecologica

Precedentemente erano stati condotti altri RCT:

- **Caputo A e coll** (2018) hanno studiato l'effetto di un olio alla visnadina su 60 mediante un questionario di auto-valutazione con 19 domande in sei settori tra cui desiderio, eccitazione, lubrificazione, orgasmo, soddisfazione e dolore.

Quelli con un punteggio finale FSFI ≥ 26 - considerato come una vita sessuale fisiologica - rappresentavano il gruppo di controllo, al contrario, sono stati assegnati al gruppo sperimentale se il loro punteggio FSFi era < 26 , indicando così una vita sessuale scarsamente soddisfacente.

La soddisfazione dell'attività sessuale - come valutato dalle donne al basale (T0) e dopo 8 settimane (T1) da FSFI - erano le misure primarie di efficacia. Sono state incluse 29 donne in ciascun gruppo. Le differenze si sono posizionate dal 19% per l'orgasmo al + 36% per la soddisfazione.

La variazione nel punteggio totale FSFi è stata del + 24%, e tutte le differenze osservate erano statisticamente significative (T0 vs. T1, $P < 0,05$).

Nel complesso, tutti i valori delta erano di gran lunga superiori nel gruppo sperimentale, rispetto ai controlli ($P < 0,05$ per tutti i confronti).

Per la stragrande maggioranza delle donne appartenenti al gruppo sperimentale (27/29, 93%), è stato raggiunto un punteggio "fisiologico" di 26.



Letteratura Ginecologica

Laganà AS, et al (2018) in studio pilota a braccio singolo hanno studiato invece l'effetto di Visnadina associata a colostro sull'atrofia vaginale in 47 donne in postmenopausa.

L'indice di funzione sessuale valutato mediante un questionario è stato valutato al tempo = e dopo 15 giorni di trattamento, registrando un significativo miglioramento di tutti i parametri e del punteggio totale ($p < 0,0001$). Il prodotto esaminato conteneva Visnadina (0.30%), prenilflavonoidi (0.10%) e colostro bovino (1%).

Bernorio R, et al hanno condotto uno studio pilota, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, Gli AA hanno valutato l'efficacia e la tollerabilità di una formulazione Spray di Visnadina vs placebo su 60 donne volontarie per 30 giorni.

La principale misura di esito era il miglioramento del punteggio dell'Indice di funzione sessuale femminile (FSFI) (cut-o $\leq 26,55$ per disfunzione sessuale femminile [FSD]).

Gli esiti secondari erano la soddisfazione sessuale e la tollerabilità con il prodotto. Gruppo trattato 30 donne vs gruppo placebo 29 donne. Nelle donne trattate c'è stato un miglioramento dell'indice FSFI da $25,0 \pm 3,8$ a $27,9 \pm 2,4$ ($p < 0,001$), mentre non sono state osservate variazioni nel gruppo PL (da $25,4 \pm 5,0$ a $25,6 \pm 4,7$).

Differenze statisticamente significative a T1 sono state riportate in donne con diagnosi di FSD positiva ($p < 0,001$) o negativa ($p < 0,01$) utilizzando un trattamento attivo.



Letteratura Ginecologica

Le donne con FSD hanno riportato un miglioramento significativamente maggiore nella soddisfazione della loro funzione sessuale quando trattate con spray alla visnadina rispetto a PL ($p < 0,001$), così come più eccitazione ($p < 0,001$), piacere ($p < 0,001$) e meno tempo per raggiungere orgasmo ($p < 0,003$).

- **Caruso S et al. 2018** avevano condotto uno studio clinico simile, su 38 donne di età compresa tra 25 e 40 anni affette da FSAD, arruolate tuttavia in uno studio crossover randomizzato, secondo due possibili sequenze: giornaliero e su richiesta. L'indice di funzione sessuale femminile (FSFI) e la scala di stress sessuale femminile (FSDS) sono stati utilizzati per valutare la funzione sessuale e l'angoscia sessuale, rispettivamente. Il piccolo numero di donne e la mancanza di un gruppo placebo non possono permettere conclusioni definitive.

Tuttavia interessante anche lo studio Eco Color Doppler inserito nella ricerca, utilizzato per misurare il flusso sanguigno clitorideo. Infine, il flusso sanguigno clitorideo è migliorato significativamente durante l'uso quotidiano di entrambe le sequenze ($p < .001$).

Ogni donna aveva richiesto la consultazione per mancanza di sensazione clitoridea, mancanza di lubrificazione vaginale o per essere lenta a rispondere dopo una sufficiente stimolazione sessuale, con una incapacità ricorrente di raggiungere o mantenere un'eccitazione sessuale sufficiente..



Letteratura Ginecologica

Il disegno dello studio crossover a due periodi ci ha permesso di ottenere risultati da ogni donna durante il trattamento con spray visnadina vulvare su richiesta o quotidiano

I principali risultati dello studio sono stati che le donne affette da FSAD, non correlate ai farmaci, possono trarre beneficio dal trattamento con spray a base di Visnadina, che si è dimostrata più efficace quando è somministrata quotidianamente piuttosto che su richiesta. In effetti, le donne nella sequenza A hanno avuto un graduale miglioramento dell'attività sessuale e della qualità della vita sessuale, da richiesta a somministrazione quotidiana.

La valutazione obiettiva dell'efficacia di Visnadine spray vulvare, misurata dal Doppler a colori del flusso sanguigno arterioso clitorideo ha mostrato una tendenza simile alle valutazioni soggettive. In effetti, l'ingorgo vascolare era migliore durante il quotidiano rispetto alle fasi su richiesta di entrambe le sequenze di somministrazione.



Letteratura Ginecologica

Bibliografia

Bernorio R, et al. [Efficacy and tolerability of a spray formulation containing Visnadine in women self-reporting sexual symptoms: a randomized double-blind placebo-controlled pilot study.](#) J Endocrinol Invest. 2018 Jun;41(6):729-737. doi: 10.1007/s40618-017-0801-0.

Caputo A, Natoli A, Radice R, Zanardi G, Giacomelli L. [Efficacy of an intimate oil solution containing visnadine in women self-reporting sexual symptoms.](#) Minerva Ginecol. 2018 Aug;70(4):492-493. doi: 10.23736/S0026-4784.18.04209-0.

Caruso S et al. [Randomized crossover study investigating daily versus on-demand vulvar Visnadine spray in women affected by female sexual arousal disorder.](#) Gynecol Endocrinol. 2018 Feb;34(2):110-114. doi: 10.1080/09513590.2017.1354366.

Laganà AS, et al [Preliminary results of a single-arm pilot study to assess the safety and efficacy of visnadine, prenylflavonoids and bovine colostrum in postmenopausal sexually active women affected by vulvovaginal atrophy.](#) Maturitas. 2018 Mar;109:78-80. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.12.015.

Sparavigna A, et al. [A randomized single-blind placebo-controlled study of a Visnadine Emulgel formulation on healthy postmenopausal women.](#) Minerva Ginecol. 2019 Oct;71(5):353-358. doi: 10.23736/S0026-4784.19.04398-3.



Letteratura Ginecologica

FORSKOLIN

Dal *Coleus forskohlii*, pianta tipica della medicina tradizionale indiana, è estratta la forskolina, un derivato terpenico caratterizzato dal punto di vista biologico da interessanti proprietà vasodilatatorie e cardiostimolatorie.

Attività vascolari

In considerazione degli effetti ciclici dipendenti dall'AMP prodotti dalla forskolina, ha trovato impiego come agente per il trattamento della cardiomiopatia congestizia, del glaucoma e dell'asma.

La forskolina è stata studiata inizialmente da Mulhall et al. (1997) come agente vasoattivo intracavernoso nella gestione dell'impotenza vasculogenica, e successivamente da altri AA fino a considerarla una potenziale alternativa naturale al Viagra (Drewes SE, 2003).

Nei test in vitro, la forskolina e la PGE1 da sole hanno causato il rilassamento dipendente dalla concentrazione.

La combinazione dei due agenti ha prodotto una risposta sinergica. L'indagine clinica in 31 pazienti non ha mostrato effetti avversi.

Complessivamente il 61% di questi ha riportato un miglioramento della rigidità del pene e / o della durata dell'erezione usando una combinazione di forskolina, papaverina, fentolamina e PGE1.

Conferme che il rilassamento della muscolatura liscia del coniglio cavernoso indotta dalla Forskolina sia mediato dalla via ciclica AMP e ciclica GMP-dipendente è venuto anche dal lavoro sul coniglio di Baba K e coll (2004).



Letteratura Ginecologica

FORSKOLIN

Del resto l'equilibrio tra i fattori che facilitano o riducono la contrazione della muscolatura liscia dei corpi cavernosi genitali determina lo stato funzionale degli stessi (detumescenza e flaccidità contro tumescenza ed erezione).

L'ossido nitrico (NO) è considerato il fattore più importante per il rilassamento dei vasi dei corpi cavernosi, così come la PGE1 che agisce in parte aumentando le concentrazioni intracellulari di adenosina monofosfato ciclico (cAMP).

Recenti risultati ottenuti con la Forskolina stimolatore della adenilato ciclasi suggeriscono che il rilassamento della muscolatura liscia dei corpi cavernosi del pene porta all'erezione del pene può essere ottenuto attraverso il percorso del cAMP (Andersson Ke et al, 1997)

I fattori di rilassamento derivati dall'endotelio (EDRF), tra cui ossido nitrico (NO), prostaciclina (PGI₂) sono ora riconosciuti per indurre il rilassamento della muscolatura liscia vascolare, in parte tramite l'attivazione di canali K⁺. E l'attività di questi canali nei miociti vascolari è aumentata dalla Forskolina e dalla protein chinasi A (PKA) (Waldron, 1999).



Letteratura Ginecologica

Attività ormonali indirette

Oltre ad una funzione quindi vasodilatante la forskolina ha dimostrato effetti biologici pure di carattere ormonale sulla sintesi e sull'attività del testosterone.

Come primo effetto quindi la forskolina si lega e aumenta la produzione di cAMP.

Ma questo a suo volta attiva la proteina chinasi A dell'enzima, che influenza positivamente il legame del recettore degli androgeni.

Per non parlare del fatto che cAMP è anche un segnale per la produzione di testosterone (steroidogenesi) nelle cellule di Leydig dei testicoli.

Questo in realtà è più importante di quanto non possa sembrare.

Infatti determina anche un aumento dei livelli di StAR, proteina necessaria per la stimolazione degli enzimi coinvolti nella sintesi di testosterone a partire dal colesterolo.

In sostanza, un alto cAMP porta a una cascata di eventi dall'aumento dei livelli elevati di ormone luteinizzante (LH) che si lega alla produzione di testosterone.

In un articolo pubblicato nel Journal of Obesity Research nel 2005, i ricercatori hanno dato ai partecipanti la Forskolina nel corso di 12 settimane e hanno osservato un aumento medio del testosterone libero del 33%, con riduzione della massa grassa ed aumento di di quella (Godard, 2005).



Letteratura Ginecologica

Attività ormonali indirette

Uno studio del 2001 di Badmaev ha osservato risultati simili. Di Giovanni e coll (1992) hanno valutato gli effetti degli ormoni steroidei (cioè testosterone e idrocortisone) sui recettori beta 2-adrenergici e la loro trasduzione del segnale nel miocita del tratto genitale.

Perché la stimolazione del recettore beta-adrenergico determina un rilassamento della muscolatura liscia attraverso l'attivazione dell'adenilciclastasi e la successiva produzione di AMP ciclico (cAMP).

Studi di legame con i radioligandi hanno dimostrato che questi due ormoni steroidei hanno prodotto un aumento del 70-80% della densità dei recettori beta-2 adrenergici in questi miociti.

La stimolazione dei recettori beta-2 adrenergici con isoproterenolo ha determinato un aumento significativo del cAMP nei miociti di controllo; le cellule trattate con testosterone per 24 ore hanno dimostrato una risposta comparabile all'isoproterenolo, mentre l'idrocortisone per 24 ore ha prodotto una risposta cAMP maggiore del 50%.



Letteratura Ginecologica

Attività ormonali indirette

La stimolazione diretta con Forskolina ha comportato una maggiore produzione di CAMP nei miociti trattati con testosterone rispetto ai controlli (Di Giovanni L et al, 1992).

Sperimentalmente è stato pure dimostrato che il trattamento con Forskolina ha indotto aumenti dose-dipendenti della biosintesi del testosterone in cellule del testicolo di ratti, questo è stato accompagnato dalla stimolazione dell'attività della 3 beta-idrossisteroidide deidrogenasi dopo il trattamento con HCG, forskolina o 8-bromo-cAMP (Meidan R et al, 1985).

La produzione di testosterone da parte delle cellule neonatali del testicolo viene mantenuta dalle gonadotropine durante una coltura prolungata; e la capacità dei farmaci generatori di cAMP e un analogo di cAMP di imitare le azioni della gonadotropina sulla biosintesi del testosterone e l'attività della 3- beta-idrossisteroidideididasi suggeriscono un ruolo mediatore del cAMP nell'azione della gonadotropina.



Letteratura Ginecologica

Attività ormonali indirette

Gli effetti di un agonista dell'LHRH sulla produzione di AMP ciclico e testosterone stimolati da LH e forskolina sono stati studiati in vitro anche su cellule di Leydig di ratto purificate, come dimostra il lavoro di Sullivan e coll (1984).

La produzione di AMP ciclico stimolata dalla forskolina non è stata inibita dall'agonista LHRH.

La forskolina ha aumentato la produzione di testosterone agli stessi livelli raggiunti dall'LH e la preincubazione con l'agonista dell'LHRH ha aumentato la produzione di testosterone stimolata sia dalla forskolina che dall'LH.

È stato scoperto anche che la forskolina attiva il sistema dell'adenilciclastasi nelle preparazioni di tessuto dell'ovaio immaturo di ratto (Hedin 1983), non solo, ma anche che la risposta ciclica dell'AMP (cAMP) raggiunge un livello massimo dopo 5 minuti e non si osserva alcun declino anche dopo 4 ore di incubazione.

La forskolina ha stimolato la produzione di progesterone e testosterone in uno schema simile a quello prodotto dall'ormone luteinizzante (LH) o dal dibutyrylcAMP (dbcAMP). In combinazione con LH, ormone follicolo-stimolante (FSH) o prostaglandine E2 (PGE2), la forskolina ha potenziato gli effetti ormonali sull'attività dell'adenilciclastasi nei modelli sperimentali. I risultati degli AA dimostrano un'attivazione rapida e prolungata del sistema adenilciclastasi mediante forskolina nell'ovaio del ratto. La risposta steroidogenica è stata simile a quella degli stimolatori noti delle cellule ovariche (LH, dbcAMP).



Letteratura Ginecologica

Bibliografia

- Andersson KE, Stief CG. [Neurotransmission and the contraction and relaxation of penile erectile tissues](#). World J Urol. 1997;15(1):14-20. doi: 10.1007/bf01275151.
- Baba K. [Smooth muscle regulation of PGE1 and forskolin in rabbit cavernosal tissue by cyclic GMP-and cyclic AMP-dependent mechanisms](#). St. Marianna Med. J. Vol. 32, pp. 527-533, 2004
- Badmaev, V., et al. ["Diterpene Forskolin: A possible new compound for reduction of body weight by increasing lean body mass."](#) Townsend Letter for Doctors and Patients 115 (2001).
- DiGiovanni L, Austin R, Phillippe M. [Steroid hormone modulation of cAMP production in response to beta adrenergic receptor stimulation in genital tract myocytes](#).
- Drewes SE, George J, Khan F. [Recent findings on natural products with erectile-dysfunction activity](#). Phytochemistry. 2003 Apr;62(7):1019-25. doi: 10.1016/s0031-9422(02)00621-0.
- Godard, Michael P., Brad A. Johnson, and Scott R. Richmond. ["Body composition and hormonal adaptations associated with forskolin consumption in overweight and obese men."](#) Obesity Research 8 (2005): 1335-1343.
- Hedin L, Rosberg S [Forskolin effects on the cAMP system and steroidogenesis in the immature rat ovary](#). Mol Cell Endocrinol. 1983 Nov;33(1):69-80. doi: 10.1016/0303-7207(83)90057-6.
- [In Vitro Cell Dev Biol](#). 1992 Jul-Aug;28A(7-8):509-14. doi: 10.1007/bf02634134.
- Meidan R, Lim P, McAllister JM, Hsueh AJ. [Hormonal regulation of androgen biosynthesis by primary cultures of testis cells from neonatal rats](#). Endocrinology. 1985 Jun;116(6):2473-82. doi: 10.1210/endo-116-6-2473.
- Mulhall, J.P., Daller, M., Traish, A.M., Gupta, S., Park, K., Salimpour, P., Payton, T.R., Krane, R.J., Goldstein, I., 1997. [Intra-cavernosal forskolin: role in management of vasculogenic impotence resistant to standard 3-agent pharmacotherapy](#). J Urol. 158, 1752-1759.
- Sullivan MH, Cooke BA. [LHRH agonist decreases LH- but not forskolin-stimulated cyclic AMP levels in rat Leydig cells in vitro](#). Mol Cell Endocrinol. 1984 Jun;36(1-2):115-22. doi: 10.1016/0303-7207(84)90090-x.
- Waldron GJ, Cole WC. [Activation of vascular smooth muscle K+ channels by endothelium-derived relaxing factors](#). Clin Exp Pharmacol Physiol. 1999 Feb;26(2):180-4. doi: 10.1046/j.1440-1681.1999.03006.x.



Letteratura Ginecologica

CBD e TERPENI

La Cannabis è conosciuta come pianta medicinale da svariati millenni, ma il mistero circa il reale meccanismo d'azione alla base dei suoi effetti terapeutici e psicotropi rimane celato fino alla scoperta del Tetraidrocannabinolo (THC) intorno agli anni '60, del principale recettore con cui interagisce, e del sistema endocannabinoide.

La pianta di Cannabis ed i suoi composti e derivati sono costituiti da un'importante varietà di sostanze chimiche: dei 483 elementi identificati ad oggi, alcuni come i 66 cannabinoidi si ritrovano unicamente nella cannabis, mentre altri come i terpeni, i più abbondanti con oltre 140 membri, sono diffusi trasversalmente in tutto il regno vegetale.

Quando ci riferiamo a "cannabinoidi" parliamo di un gruppo di 21 composti terpeno-fenolici unicamente riscontrabili all'interno di Cannabis sativa, dove i due più abbondanti e studiati sono rappresentati dal tetraidrocannabinolo (Δ^9 -Thc, THC) conosciuto come il principale per le sue proprietà psicoattive all'interno dei Tetraidrocannabinoli, ed il Cannabidiolo (CBD), noto maggiormente invece per le proprietà anti-infiammatorie ed anti-psychoattive all'interno dei Cannabidioli.



Letteratura Ginecologica

Struttura del Tetraidrocannabinolo e del Cannabidiolo

La loro azione farmacologica è in stretto, ma non univoco, rapporto con il sistema endocannabinoide, in particolare con Cannabinoid receptor type 1 (CB1) e il Cannabinoid receptor type 2 (CB2), entrambi accoppiati a proteine Gi.

Il primo si trova costitutivamente espresso in alte concentrazioni a livello del sistema nervoso centrale, specialmente nella corteccia cerebrale, ippocampo, gangli della base, cervelletto, ed in alcuni tessuti nervosi periferici come i nervi sensitivi ed alcune fibre del sistema nervoso autonomo.

Il CB2 principalmente espresso su cellule del sistema immunitario quali linfociti B, linfociti T, cellule natural killer, monociti, macrofagi, è stato di recente individuato a livello del SNC, espresso dalle microglia.

L'attivazione dei CB2 determina immunosoppressione a livello periferico e, recentemente, alcune evidenze sperimentali hanno dimostrato una stretta correlazione tra la sua over espressione a livello delle cellule gliali e la presenza di neuro-infiammazione suggerendo che la sua espressione possa costituire una risposta endogena di tipo protettivo a condizioni potenzialmente dannose; in esperimenti in vitro la sua attivazione ha provocato una riduzione di molecole pro-infiammatorie, elementi che potrebbero renderlo un possibile bersaglio farmacologico nella cura delle malattie neurodegenerative.



Letteratura Ginecologica

THC

Il THC, il principale cannabinoide, esplica le proprie azioni interagendo da agonista parziale con i recettori CB1Rs e CB2Rs, l'importante capacità psicoattiva, insieme all'attività analgesica, antispastica e muscolo-rilassante ne fanno il fito-cannabinoide che più comunemente troviamo contenuto all'interno delle differenti preparazioni farmaceutiche proposte dalla ricerca medicoscientifica per la terapia in particolare del dolore cronico, soprattutto di tipo neuropatico.

Oltre al legame con i CB2 e CB1, estrinseca i propri effetti interagendo con un considerevole numero di altri recettori e sistemi di trasmissione: è un agonista dei recettori PPAR- γ e TRPA1, antagonista verso i recettori 5-HT_{3A}, media l'attivazione dei recettori della glicina, ed interagisce con i recettori vanilloidi TRPA1 e TRPV2.

Gli effetti psicoattivi del THC derivano sia dal parziale agonismo che esercita nei confronti del CB1, sia dalla sua interazione con il sistema GABA-ergico e glutamaterigo.

L'interazione con quest'ultimo sistema di neurotrasmissione spiega l'importante influenza del THC sulla risposta allo stimolo nocicettivo, dato il ruolo significativo che NMDA ricopre nella risposta secondaria e terziaria nell'iperalgia da sindromi da dolore cronico, come fibromialgia ed emicrania.

Il THC riduce del 30-40% la risposta del recettore NMDA con un effetto antiossidante e neuroprotettivo, blocca l'iperalgia capsaicino-indotta ed incrementa i livelli di serotonina inibendo il suo re-uptake a livello centrale, ma anche a livello periferico modulandone negativamente il rilascio da parte dei trombociti.

Tutti questi meccanismi possono certamente influenzare il circuito dell'emicrania trigemino-vascolare.



Letteratura Ginecologica

CBD

Tra tutti i cannabinoidi, il CBD rappresenta il più promettente da un punto di vista farmacologico, grazie alla mancanza di psico-attività, insieme alla dimostrata efficacia antinfiammatoria, antiossidante, ansiolitica e neuro-protettiva.(1)

Nel novembre 2017 la WHO (The World Health Organization) classifica il CBD come sostanza non in grado di determinare abuso o dipendenza nell'uomo, non emergendo evidenze circa problemi di sanità pubblica correlati al suo consumo. Nel gennaio 2018 anche la World Anti-Doping Agency elimina il CBD dalle sostanze proibite all'uso degli atleti(2).

Il cannabidiolo (CBD) dimostra una estrema versatilità farmacologica: riesce, anche a concentrazioni nanomolari, a spiazzare il THC dai siti di legame del recettore CB1, pur avendo per questi una bassa affinità.

Sperimentalmente e clinicamente sembra che questo possa mitigare o bloccare gli effetti provocati dal THC: importanti review mostrano come la co-somministrazione di THC-CBD riduca significativamente la tachicardia THC-indotta, i suoi effetti ansiogeni, e alterazioni della percezione e della memoria (3,4,5)

Allo stesso modo un recente studio dimostra come anche nell'uso ludico-ricreazionale, se somministrato in precise proporzioni con THC, il CBD sia capace di eliminare sintomi cognitivi e deficit di memoria indotti dal fumo di cannabis (6)



Letteratura Ginecologica

Non interagisce però con il solo sistema endocannabinoide.

Sembra infatti che altri sistemi recettoriali ed enzimatici siano intaccati dalla sua attività: agisce da agonista nei confronti del TPRV1, e da modulatore allosterico dei recettori per la glicina $\alpha 1$ e $\alpha 1\beta$.

Questo suggerisce un suo ruolo nel dolore cronico infiammatorio (7,8,9) considerando l'azione di neurotrasmettitore inibitorio che la glicina esercita a livello delle corna dorsali del midollo spinale.

L'azione antinfiammatoria del CBD è mediata sia dall'interazione con i recettori vanilloidi, sia dall'inibizione della lipoossigenasi e ciclossigenasi (10,11) in studi animali si è visto infatti come raggiunga un'efficacia analgesica centinaia di volte superiore all'acido acetil salicilico (12,13)

In uno studio del 2016 14 Hammell e coll. sottolineano l'efficacia antinfiammatoria del CBD se somministrato per via transdermica in un modello murino di dolore origine artritica.

Dopo aver evocato lo stimolo doloroso tramite iniezione di CFA (Complete Freud's adjuvant, sol. salina : olio di arachidi 1:1) vengono somministrate preparazioni di gel a base di CBD a diversa concentrazione (0.6, 3.1, 6.2 or 62.3 mg/die) ed analizzata la circonferenza dell'articolazione ed il grado di invasione di cellule infiammatorie nel tessuto.

I risultati hanno mostrato come i gel a più alte dosi di CBD (6.2 e 62.3mg) riducevano di quasi il 50% lo spessore dei tessuti, rispetto alle preparazioni a più bassa concentrazione che non alteravano significativamente l'edema tissutale.



Letteratura Ginecologica

I numerosi effetti del CBD sulla trasmissione serotoninergica, mediati in particolare dal recettore 5-HT_{1A}, forniscono un importante razionale per l'uso di questo ed altri fitocannabinoidi nel trattamento dell'ansia.

In un recente trial clinico randomizzato (Crippa et al, 2010)¹⁵ emerge come i pazienti con diagnosi di disturbo d'ansia sociale trattati con preparazioni a base CBD avevano netti miglioramenti in termini di riduzione dei sintomi cognitivi e ansiosi rispetto a placebo (15,16,17)

Ulteriore supporto al ruolo che in prospettiva il CBD può avere come antidepressivo proviene da uno studio del 2010 (Zanelati et al.)¹⁸: in modelli murini il CBD (alla dose di 30 mg/kg) ottiene maggiori risultati rispetto all'Imipramina al Forced Swim Test ($P < 0.01$), diminuendo l'immobilità e vincendo il blocco indotto dal pretrattamento con inibitori- 5HT₁ (19).



Letteratura Ginecologica

TERPENI

Per anni le attività biologiche della cannabis sono state attribuite al THC, ed in minore parte al CBD. Solo negli ultimi anni è stato approfondito il ruolo di quest'ultimo e più recentemente anche quello potenziale di numerosi composti del fitocomplesso, come la famiglia dei terpeni e dei flavonoidi, dotati loro stessi di intrinseche proprietà biologiche, non esclusa la possibilità di interazioni tra loro (19,20).

In relazione agli altri composti presenti nella pianta, i terpeni rappresentano il gruppo di sostanze volatili più numeroso, parte integrante dell'olio essenziale, meglio estraibile con distillazione in corrente di vapore.

A differenza dei cannabinoidi sono questi che determinano il caratteristico aroma della pianta.

I terpeni sono composti farmacologicamente molto versatili: sono lipofilici, interagiscono canali ionici di membrana a livello di cellule muscolari e neuronali, sistemi neuro-recettoriali, recettori accoppiati a proteine (19,20,21,22).

Al pari di ogni altra sostanza attiva, hanno ciascuno propria attività biologica, ma sempre più interessante si rivela il loro possibile ruolo sinergico con i cannabinoidi, nell'amplificare alcune loro proprietà, come l'attività antiinfiammatoria, analgesica, ansiolitica, antidepressiva, antibatterica.

La maggior parte dei dati raccolti provengono da studi preclinici in modelli animali e in vitro (20,23) (modificata da Russo E, 2011)

I terpeni più significativi dal punto di vista quantitativo e fisiologico per quanto concerne il possibile ruolo farmacologico, sono il β -Caryophyllene ed il β -Mircene.



Letteratura Ginecologica

BETA-CARIOFILLENE

Beta-cariofillene (β -Caryophyllene) è il più comune delle due forme di cariofillene, si ritrova anche in cannella, chiodi di garofano, pepe nero, origano, basilico, rosmarino e nel luppolo.

Dell'olio essenziale di Cannabis rappresenta circa il 18-20 % dell'olio essenziale.

Ha mostrato efficacia come analgesico²⁴, antiossidante, e la sua attività antinfiammatoria via PGE-1 simile a quella esercitata dall'indometacina, è paragonabile in potenza alla sostanza tossica fenilbutazone, ma a differenza di questi agenti il cariofillene ha mostrato un effetto citoprotettivo nei confronti della mucosa gastrica (25).

Il Mircene, presente nell'olio essenziale in una percentuale del 22-23 %, è il più comune tra i monoterpenoidi presenti nella cannabis, e come il cariofillene possiede un'importante efficacia antinfiammatoria, analgesica ed ansiolitica (26,27) ed è largamente sfruttato nell'industria dei cosmetici.

Il mircene riduce l'infiammazione tramite la via delle prostaglandine (PGE-2) (26), e l'inibizione della carcinogenesi epatica delle aflatossine (28) mentre l'attività analgesica mostrata in modelli murini può venire bloccata dal naloxone, forse attraverso l'interazione con il recettore α -2 adrenergico (29).

Inoltre, sempre in studi di laboratorio eseguiti su roditori, si è visto che il mircene agisce da muscolo-rilassante riuscendo ad alte dosi a potenziare l'effetto dei barbiturici in termine di lunghezza del sonno (30).



Letteratura Ginecologica

BETA-CARIOFILLENE

In una review del 2006 (Russo et al.(31) vengono analizzati diversi studi in cui si evidenzia come la combinazione di THC, CBD e Terpeni produca, in vivo, maggiori benefici rispetto ad ognuno dei singoli componenti, sia in studi condotti su roditori, che condotti su umani.

Oltre alla maggiore efficacia farmacologica, è da menzionare la sensibile riduzione di possibili effetti avversi imputabili alle singole sostanze.

Considerate nell'insieme, le informazioni fin qui esposte supportano la teoria che lo sviluppo di preparazioni ricche in fito-cannabinoidi e terpenoidi possa rafforzare ed ampliare le applicazioni cliniche e terapeutiche degli estratti di cannabis contenenti THC o altri cannabinoidi.

Le maggiori evidenze emergono nel trattamento di sindromi di dolore cronico, infiammatorio e neuropatico (14,23), e in disturbi di tipo neuropsichiatrico, in particolar modo sindromi ansiosodepressive. (20,23, 32,33)



Letteratura Ginecologica

ATTIVITÀ ANTINFIAMMATORIA ED ANALGESICA

La più grande rivelazione riguardo il cariofillene è stata forse la dimostrazione dell'attività di agonismo selettivo nei confronti del recettore CB2, suggerendo ulteriori prove a supporto della possibile sinergia tra cannabinoidi e terpenoidi.(14,19,20,23)

In uno studio del 2013 viene dimostrato che il Beta-Cariofillene somministrato oralmente possiede un effetto analgesico²⁴ nel dolore infiammatorio e neuropatico di roditori CB2mediato.

Questo era però assente veniva indotto un blocco selettivo del CB2r dal suo specifico antagonista SR144528.

In questo senso trovano ragione teorie sull'effetto sinergico che può scaturire da preparazioni composte da cannabinoidi e molecole non cannabinoidi.

Uno studio del 2008 (Comelli et al.) (32) mette a confronto l'attività analgesica di un estratto di Cannabis sativa arricchito con CBD, THC, terpeni, e flavonoidi, rispetto a quella ottenuta dalle singole molecole della preparazione, in un modello murino di dolore neuropatico.



Letteratura Ginecologica

ATTIVITÀ ANTINFIAMMATORIA ED ANALGESICA

L'estratto di cannabis arricchito (eCBD) era composto da 64.5% CBD, 4% THC, <4% e non cannabinoidi (terpeni, carotenoidi).

Quattro gruppi di roditori vengono esposti per un periodo di 7 giorni a progressiva costrizione del nervo sciatico, e ne viene valutata la risposta nocicettiva in termini di sensibilità termodolorifica e allodinia allo stimolo meccanico.

Il trattamento con eCBD, per i 7 giorni successivi alla lesione, risolve completamente l'iperalgia termica, ed attenua parzialmente l'allodinia da stimolo meccanico, mentre lo stesso schema di somministrazione cronica di estratto di THC puro non ottiene alcuna risposta.

Per verificare che la completa risposta allo stimolo termodolorifico determinata da eCBD non derivi solo da un meccanismo sinergico tra THC e CBD, è stato somministrato un analogo schema di trattamento con la combinazione di solo THC e CBD. Quest'ultimo ha rilevato un risultato farmacologico sovrapponibile a quello ottenuto dall'estratto di solo CBD, dimostrando che la maggiore attività analgesica registrata per eCBD sia da imputare agli altri componenti dell'estratto, in particolare ai terpeni presenti.



Letteratura Ginecologica

Insieme al sistema endocannabinoide sembrano giocare un importante ruolo anche i recettori vanilloidi.

L'ultimo giorno di trattamento è stata studiata l'interazione tra i recettori CB1, CB2 e TRPV1 ed i loro specifici antagonisti, monitorandone l'attivazione durante la somministrazione di eCBD.

La sola Capsazepina ha determinato una completa regressione dell'effetto iper-analgésico termodolorifico di eCBD.

Inoltre, è stata indagata tramite analisi spettrofotometrica l'alterazione della concentrazione del citocromo p450 ultimati i 14 giorni di trattamento.

Dalla misurazione effettuata a livello dei microsomi epatici dei roditori, è emerso che nel gruppo trattato con eCBD c'è stata una riduzione del 40% della concentrazione di citocromo p450.

Al contrario, la proteina non ha subito alcuna significativa variazione né dalla somministrazione dei singoli THC e CBD, né dall'estratto di THC+CBD.



Letteratura Ginecologica

Dai risultati esposti emerge come nella modulazione nocicettiva descritta un importante ruolo è mediato dai recettori vanilloidi TRVP1 e dalla riduzione dell'attività del citocromo p450, a cui consegue un'aumentata biodisponibilità del cannabidiolo, ed alla luce delle numerose evidenze circa le attività antinfiammatorie ed antiossidanti di terpeni(19,20,23) e flavonoidi, non può essere esclusa una loro importante azione sinergica (34) negli effetti terapeutici riscontrati.

Questo studio (32) dimostra quindi che una preparazione a base di CBD contenente terpeni e flavonoidi produce un maggiore effetto analgesico rispetto ai singoli cannabinoidi, nel trattamento del dolore neuropatico in un modello murino, e sottolinea ancora una volta quanto sia complessa l'interazione tra sistema endocannabinoide e vanilloide nella modulazione degli stimoli nocicettivi.

In questo contesto si inserisce uno studio (35) preliminare del 2019 che indaga l'interazione tra il terpenoide Mircene e l'attività del TRVP1 (Nociceptive Transient Receptor Potential channel).

Dai risultati emerge come il Mircene induca un flusso di ioni Ca^{2+} TRVP-mediato sensibilmente maggiore rispetto agli altri terpeni contenuti nell'estratto utilizzato, e come questo venga inibito dallo specifico antagonista del recettore TVRP1, la capsazepina.

Questi dati evidenziano quindi come il TVRP1 sia bersaglio, oltre che del THC e del CBD, anche di terpenoidi come il Mircene, suggerendone il potenziale terapeutico effetto analgesico (33).



Letteratura Ginecologica

ANSIA E DEPRESSIONE

Il sistema endocannabinoide, come ampiamente descritto, è distribuito in tutto il sistema nervoso centrale, e tra le numerose attività in cui è coinvolto gioca un ruolo importante anche nella regolazione del tono umore (36).

Mentre i possibili benefici del THC sulla depressione rimangono controversi (37), molto meno preoccupanti sarebbero i preparati a predominanza di CBD o CBG (15,16).

Ormai è noto come anche in vivo gli effetti psicostimolanti del THC, alla base del suo scarso utilizzo in pz affetti da depressione, sarebbero certamente modulati ed attenuati se presente anche basse concentrazioni di CBD (19).

Sicuramente, i risultati ottenuti in termini di miglioramento sintomi affettivi e cognitivi con la sola inalazione del profumo di agrumi (38) in pz affetti da depressione, suggeriscono fortemente la possibilità di una sinergia in una preparazione tra fito-cannabinoidi e terpenoidi.

Altre evidenze in questo senso arrivano dallo studio (39) di Rochefort del 2002, in cui l'aumento dell'esposizione agli odori in topi adulti ha indotto meccanismi di neurogenesi a livello del sistema olfattivo.

Tali risultati potrebbero supportare gli eventi di plasticità neuronale che caratterizzano la depressione (40) ed il coinvolgimento del sistema endocannabinoide nel trattamento delle addiction (41).



Letteratura Ginecologica

Bibliografia

1. Appendino, G.; Chianese, G.; Tagliatela-Scafati, O. Cannabinoids: Occurrence and medicinal chemistry . Curr. Med. Chem., 2011, 18, 1085-1099.
2. Hartsel, J.A. ;Eades ,J ;Makriyannis. A.Cannabis sativa and hemp. In Nutraceuticals: Efficacy, Safety and Toxicity, 2016, 735-754.
3. Nicholson AN, Turner C, Stone BM, Robson PJ. Effect of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on nocturnal sleep and early-morning behavior in young adults. J Clin Psychopharmacol, 2004, 24: 305-313.
4. Murillo-Rodriguez E, Millan-Aldaco D, Palomero-Rivero M, Mechoulam R, Drucker-Colin R). Cannabidiol, a constituent of Cannabis sativa, modulates sleep in rats. FEBS Lett, 2006, 580: 4337-4345.
5. Russo EB, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. Med Hypotheses, 2006, 66 (2), 234-46.
6. Morgan CJ, Curran HV. Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. Br J Psychiatry, 2008, 192: 306-307.
7. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. Br J Pharmacol, 2008, 153: 199-215.
8. Boychuk DG, Goddard G, Mauro G, Orellana MF. The effectiveness of cannabinoids in the management of chronic non malignant neuropathic pain: a systematic review. J Oral Facial Pain Headache, 2015, 29: 7-14.
9. Gui H, Liu X, Wang ZW, He DY, Su DF, Dai SM. Expression of cannabinoid receptor 2 and its inhibitory effects on synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford), 2014, 53: 802-809.
10. Brown AJ. Novel cannabinoid receptors. Br J Pharmacol, 2007, 152: 567-575.
11. Rahn EJ, Hohmann AG. Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: from the bench to the bedside. Neurotherapeutics, 2009, 6: 713-737
12. Williamson EM, Evans FJ. Cannabinoids in clinical practice. Drugs, 2000, 60: 1303-1314
13. Evans FJ. Cannabinoids: the separation of central from peripheral effects on a structural basis. Planta Med, 1991; 57: S60-S67.
14. D.C. Hammell, L.P. Zhang, F. Ma, S.M. Abshire, S.L. McIlwraith, A.L. Stinchcomb, K.N. Westlund. Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis, 2016
15. Crippa JA, Zuardi AW, Hallak JE. Therapeutic use of the cannabinoids in psychiatry. Rev Bras Psiquiatr. 2010, 32: S56-S66.
16. Crippa JA, Derenusson GN, Ferrari TB, Wichert-Ana L, Duran F, Marti NSRO et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. J Psychopharmacol 2011, 25: 121-130.
17. Stephen P.H.Alexander, Therapeutic potential of cannabis-related drugs 2016



Letteratura Ginecologica

18. Zanelati TV, Biojone C, Moreira FA, Guimaraes FS, Joca SR . [Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT1A receptors](#). Br J Pharmacol 2010, 159: 122-128.
19. Russo, E.B. [Taming THC: Potential Cannabis Synergy and Phytocannabinoid-terpenoid Entourage Effects](#). Br J Pharmacol, 2011.
20. Eric P. Baron DO. [Medicinal Properties of Cannabinoids, Terpenes, and Flavonoids in Cannabis, and Benefits in Migraine, Headache, and Pain: An Update on Current Evidence and Cannabis Science](#). Headache Currents, 2018.
21. E. Joy Bowles [The Chemistry of Aromatherapeutic Oils](#), 3rd edn. Allen & Unwin: Crow's Nest, NSW 2003.
22. Buchbauer G. [Biological activities of essential oils](#). Handbook of Essential Oils: Science, Technology, and Applications, 2010, pp. 235-280.
23. Federica Pellati, Virginia Brighenti , Johanna Sperlea , Lucia Marchetti , Davide Bertelli and Stefania Benvenuti. [New Methods for the Comprehensive Analysis of Bioactive Compounds in Cannabis sativa L. \(hemp\)](#). Molecules, 2018.
24. A.-L. Klauke et al. [The cannabinoid CB2 receptor-selective phytocannabinoid betacaryophyllene exerts analgesic effects in mouse models of inflammatory and neuropathic pain](#). Eur Neuropsychopharmacol. 2014, 24: 608-620
25. Singh B, Sharma RA. [Plant terpenes: defense responses, phylogenetic analysis, regulation and clinical applications](#). 3 Biotech. 2015, 5: 129-151.
26. Van Cleemput M, Cattoor K, De Bosscher K, Haegeman G, De Keukeleire D, Heyerick A. [Hop \(Humulus lupulus\)-derived bitter acids as multipotent bioactive compounds](#). J Nat Prod. 2009, 72: 1220-1230.
27. Lorenzetti BB, Souza GE, Sarti SJ, Santos Filho D, Ferreira SH. [Myrcene mimics the peripheral analgesic activity of lemongrass tea](#). J Ethnopharmacol. J Ethnopharmacol. 1991, 34: 43-48.



Letteratura Ginecologica

28. De Oliveira AC, Ribeiro-Pinto LF, Paumgarten JR. *In vitro* inhibition of CYP2B1 monooxygenase by beta-myrcene and other monoterpenoid compounds. *Toxicol Lett.* 1997, 92 : 39-46.
29. Rao VS, Menezes AM, Viana GS (1990). *Effect of myrcene on nociception in mice.* *J Pharm Pharmacol.* 1990, 42: 877-878.
30. do Vale TG, Furtado EC, Santos JG Jr, Viana GS (2002). *Central eand limonene, constituents of essential oil chemotypes from ffects of citral, myrcene* *Lippia alba* (Mill.) Brown. *Phytomedicine* 2002, 9: 709-714.
31. Russo E. *A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol.* *Med Hypoteses*, 2006, 66 (2), 234-46,.
32. Comelli et al. *Antihyperalgesic Effect of a Cannabis sativa Extract in a Rat Model of Neuropathic Pain: Mechanisms Involved.* *Phytother Res*, 2018.
33. Ferber et al. *The "Entourage Effect": Terpenes Coupled with Cannabinoids for the Treatment of Mood Disorders and Anxiety Disorders.* *Curr Neuropharmacol.*, 2020.
34. Sandra Blasco-Benito. *Appraising the "entourage effect": antitumor action of a pure cannabinoid versus a botanical drug preparation in preclinical models of breast cancer.* *Biochem Pharmacol*, 2018.
35. C. Jansen, L.M.N Shimoda, J.K. Kawakami, L. Ang, A.J. Bacani. *Myrcene and terpene regulation of TRPV1.* *Channels (Austin)*, 2019.
36. Fusar-Poli P, Allen P, Bhattacharyya S, Crippa JA, Mechelli A, Borgwardt S et al. *Modulation of effective connectivity during emotional processing by Delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol.* *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010.
37. Denson TF, Earleywine M . *Decreased depression in marijuana users.* *Addict Behav*, 2006, 31: 738-742.
38. Komori T, Fujiwara R, Tanida M, Nomura J, Yokoyama MM). *Effects of citrus fragrance on immune function and depressive states.* *Neuroimmunomodulation* 1995, 2: 174-180.
39. Rochefort C, Gheusi G, Vincent JD, Lledo PM. *Enriched odor exposure increases the number of newborn neurons in the adult olfactory bulb and improves odor memory.* *J Neurosci*, 2002, 22: 2679-2689.
40. Gerdeman GL, Lovinger DM). *Emerging roles for endocannabinoids in long-term synaptic plasticity.* *Br J Pharmacol*, 2003, 140: 781-789.