

## 2.1.8

### Clinica e terapia dei disturbi da uso di sostanze. Cannabinoidi

#### Introduzione

La marijuana è un derivato della canapa indiana, la Cannabis Sativa. La principale sostanza psicoattiva che se ne ricava è il tetraidrocannabinolo (THC). L'efficacia della marijuana dipende dalla concentrazione di THC, che varia considerevolmente a seconda della parte della pianta usata per preparare la sostanza e della regione geografica in cui la pianta è stata coltivata. L'hashish, o hash, è un concentrato della resina delle cime fiorite della pianta, dove il THC è più abbondante. I nomi da strada attualmente utilizzati spesso riflettono la regione in cui è stata coltivata e quindi la qualità della marijuana.

La marijuana può provocare un'ampia gamma di sintomi psicopatologici e comportamentali, indistinguibili da quelli dei disturbi psichiatrici, ma il suo uso e i possibili effetti dannosi sono spesso sottovalutati come accade per la nicotina, la caffeina e l'alcool. La marijuana raramente è causa di emergenze mediche o psichiatriche. I problemi si verificano più frequentemente quando vi è un suo uso cronico, quando vengono assunti alti dosaggi di THC, quando viene assunta in combinazione con altre sostanze psicoattive e quando esacerba un preesistente disturbo psichiatrico. La marijuana può essere in grado di precipitare una psicosi in un individuo psicologicamente vulnerabile, ma non in una persona normale psicologicamente stabile.

---

Questo capitolo è stato scritto da Icro Maremmani e Giada Marini

## **Epidemiologia e modelli d'uso**

La marijuana è la sostanza di abuso preferita a causa del suo basso prezzo, della facile disponibilità, e per la maggior potenza farmacologica ottenuta in questi ultimi anni. Il suo uso è aumentato bruscamente dagli anni '60 per tutta la metà degli anni '70. Più di 40 milioni di Americani ne hanno fatto uso. Nel 1982, il 60% degli Americani fra i 18 e i 25 anni di età aveva usato marijuana, ma un numero minore, se confrontato con le rilevazioni precedenti, ne faceva un uso regolare. Il consumo di marijuana è comune in tutte le classi socioeconomiche e in tutte le aree rurali, suburbane ed urbane. La marijuana è più spesso fumata in una pipa o in una sigaretta ("joint"), ma può anche essere ingerita attraverso il cibo o nelle bevande.

## **Effetti farmacologici**

Gli effetti della sostanza iniziano dopo qualche secondo o alcuni minuti da quando si è iniziato a fumare; raggiungono l'acme in 30 minuti, e scompaiono entro 2-4 ore. Dopo l'ingestione orale, l'inizio dell'azione è più lento. Gli effetti durano da 3 a 12 ore. La proporzione fra dose letale e dose efficace è di 20.000-40.000:1.

## ***Intossicazione***

La marijuana ha numerosi *effetti fisici* tra cui tachicardia, proporzionale al dosaggio, arrossamento delle congiuntive, bocca secca e aumento dell'appetito. Tipicamente non ci sono effetti sulla dimensione o sulla reazione pupillare alla luce, sulla pressione sanguigna, sui riflessi tendinei profondi, o sulla temperatura corporea. L'uso a lungo termine può causare bronchite cronica, asma e (in qualche caso) può ridurre la fertilità maschile. Gli effetti combinati del fumo di tabacco e di marijuana possono aumentare il rischio di cancro.

Gli effetti psicocomportamentali che la marijuana può indurre includono i seguenti sintomi: iniziale ansia con conseguente rilassamento mentale, comportamento amichevole, euforia, aumentata sensibilità agli stimoli esterni (per es. luci e colori sono più risplendenti e i suoni più acuti), maggiore capacità ad apprezzare l'arte e la musica e la percezione di un rallentamento temporale (cioè, più cose sembrano accadere nello stesso momento). I fumatori di marijuana riferiscono inoltre di esperire la sensazione di "high" ed essere al tempo stesso gli osservatori obiettivi della loro intossicazione. Sotto l'effetto della marijuana chi sperimenta la sensazione di "high" è sedato, mentre chi usa l'LSD è tendenzialmente agitato. La marijuana può causare apatia e diminuzione della memoria a lungo termine; ciò provoca un peggioramento prestazionale nei compiti che richiedono molteplici passaggi mentali.

## ***Effetti spiacevoli***

Tra gli effetti spiacevoli più frequenti c'è quello definito come "bad trip" (brutto viaggio) o reazione di panico. Una reazione di panico è il più comune effetto spiacevole dell'uso moderato di marijuana per via inalatoria. Si verifica con maggior probabilità quando il consumatore, ancora inesperto, si trova in un ambiente non familiare o sta utilizzando un dosaggio elevato o è spaventato dalla sensazione di essere sul punto di perdere il controllo. La reazione di panico ha una durata breve e si manifesta con spunti di riferimento, alterazioni del pensiero caratterizzate da libere associazioni e tangenzialità, paura che la sensazione di "high" non debba mai finire e sia la prova dell'essere

diventati pazzi. La coscienza di realtà rimane intatta. Il trattamento da attuare in questo caso consiste nel rassicurare il paziente che non è pazzo, che i sintomi sono causati dalla marijuana e scompariranno entro poche ore. In genere non è necessario intervenire farmacologicamente.

Uno stato confusionale si può verificare dopo che alte dosi di marijuana sono assunte per via orale, ma raramente per via inalatoria. I sintomi dello stato confusionale includono derealizzazione, depersonalizzazione, l'obnubilamento dello stato di coscienza, disorientamento, paranoia, illusioni e allucinazioni visive e uditive. Il trattamento è lo stesso del "brutto viaggio". Si rassicura il paziente e lo si osserva da vicino per prevenire danni a sé o agli altri.

Il "flashback", o effetto spontaneo ricorrente, è più comune nei consumatori di allucinogeni che in quelli di marijuana. I flashback, ricordi di precedenti esperienze fatte sotto l'effetto della marijuana, possono verificarsi per parecchi mesi dopo l'ultima assunzione. Nei consumatori di LSD l'ingestione di marijuana provoca flashback più facilmente. Il trattamento di tale quadro consiste nel rassicurare il paziente che il "flashback" è limitato nel tempo e che tale esperienza non si ripeterà se, in futuro, si asterrà dall'assumere la sostanza.

## **Psicosi tossiche**

### ***Pazienti con anamnesi psichiatrica negativa***

Nei paesi in cui l'uso della cannabis è più diffuso, come in India e in Marocco, le psicosi da cannabis sono una delle più comuni diagnosi con cui un paziente viene ricoverato in ambiente psichiatrico. Nel mondo occidentale tale diagnosi è più frequente nella penisola scandinava. In uno studio prospettico di un anno, in Svezia, dal 1980 al 1981, in pazienti con diagnosi certa di psicosi indotta da cannabis è stata riscontrata la presenza sia di sintomi affettivi che schizofrenici come depressione, ansia, allucinazioni uditive, deliri, confusione mentale e, frequentemente, marcata aggressività. Degli undici pazienti, in quattro casi la sintomatologia psicotica perdurò per un periodo inferiore ai due mesi; in sei casi più a lungo, in un caso, a distanza di quattro anni, i sintomi non erano ancora pienamente risolti. Si distinguono, dunque, psicosi da cannabis acute, subacute e croniche. Da un punto di vista diagnostico vi sono molte somiglianze con le psicosi cicloidi. Tuttavia le psicosi da cannabis hanno meno sintomi bipolari evidenti rispetto alle psicosi cicloidi; nelle psicosi da cannabis si può osservare un maggior stato confusionale rispetto ai cambiamenti di umore; tra i fumatori di cannabis vi è una storia familiare meno pesante (1/11); nelle psicosi da cannabis, infine, è presente una maggiore aggressività e distruttività. Gli undici casi riportati nello studio svedese hanno una sintomatologia strettamente corrispondente a quella riportata in letteratura. In tutti i casi c'è un aumento dell'abuso durante le settimane od i mesi precedenti la psicosi. Tutti i pazienti con sintomi subacuti ricorrenti mostrano una stretta correlazione con la ricaduta nell'uso di cannabis. Il decorso della psicosi tende ad autolimitarsi. Se si confrontano psicotici utilizzatori di cannabinoidi con psicotici con urine negative, i primi mostrano una più alta incidenza di sintomi ipomaniacali, agitazione ed una frequenza più bassa di allucinazioni uditive, oscillazioni del tono dell'umore ed eloquio incoerente. Alla clamorosità del quadro clinico segue, in genere, una pronta remissione della sintomatologia, che si ripresenta invariabilmente in seguito

a nuove assunzioni. In alcuni casi ad assunzioni estremamente pesanti sono seguiti episodi psicotici durati fino a 3-15 giorni, dovuti probabilmente ad incapacità a metabolizzare la quantità di cannabis inalata.

### ***Pazienti con anamnesi psichiatrica positiva***

La marijuana rappresenta il più grande fattore di rischio per pazienti che hanno sofferto di psicosi e/o disturbi affettivi maggiori prima del contatto con la sostanza. Soggetti depressi con un marcato uso pregresso di marijuana rispondono meno al trattamento antidepressivo. In questi individui l'uso di marijuana è particolarmente controindicato. Occorre tenere bene a mente che le psicosi tossiche indotte da marijuana hanno una prognosi relativamente buona, ma quelle slatentizzate o aggravate in pazienti schizofrenici sono a prognosi infausta. Pazienti con disturbi dell'umore unipolari e bipolari reagiscono in modo diverso alla somministrazione di cannabinoidi; le reazioni disforiche sono più frequenti negli unipolari. In pazienti schizofrenici, con storia di abuso di cannabis, in trattamento con neurolettici depot negli ultimi sei mesi prima della recrudescenza, la cannabis ha prodotto un iniziale effetto benefico annullando l'anergia, l'anedonia e la ridotta progettualità causata dagli antipsicotici. La ricomparsa di sintomi positivi della schizofrenia ha reso, comunque, necessaria una nuova ospedalizzazione.

### **Dipendenza e astinenza**

Si può verificare una lieve dipendenza fisica dopo l'uso cronico, per os, di alti dosaggi di marijuana. Alcuni pazienti lamentano irritabilità, insonnia, nausea e vomito dopo l'interruzione dell'uso prolungato di marijuana. Non è necessario alcun tipo di trattamento.

### **Sindrome amotivazionale**

La più grave conseguenza dell'uso cronico di cannabinoidi è un progressivo distacco affettivo e ritiro sociale, conosciuto e ben descritto da White già circa un secolo e mezzo fa; tale autore, infatti, sosteneva che i consumatori cronici di cannabinoidi andavano incontro ad un progressivo distacco dalla realtà, a perdita di impulsi e motivazioni, a riduzione dell'attenzione e della memoria; attualmente questa sintomatologia costituisce il quadro della cosiddetta sindrome amotivazionale, che persiste anche nei periodi intervallari e pare scomparire solo dopo molti mesi di interruzione dell'uso, anche se per alcuni autori permarrrebbero deficit neurologici e cerebrali.

Sul piano terapeutico, dunque, pur essendo difficile convincere questi soggetti a sospendere l'uso della cannabis, tale sospensione, nel giro di qualche mese, produrrà un miglioramento nella vigilanza e nell'attività mentale che potrà essere di per sé sufficiente a convincere il paziente delle conseguenze dell'uso cronico della sostanza. E', inoltre, necessario intervenire sulle problematiche psicologiche del soggetto, consolidandone l'autostima, proponendo soluzioni alle problematiche personali e, soprattutto, facendo capire al paziente ed all'ambiente circostante che l'abuso di cannabinoidi, così come quello di tutte le altre sostanze psicoattive, è da considerare una malattia cronica che va incontro a remissioni e ricadute.

## **Potenziale terapeutico dei cannabinoidi**

### ***Agonisti dei cannabinoidi***

La storia della cannabis come farmaco utilizzato nel mondo occidentale inizia nel 1839 con le pubblicazioni di W.B. O'Shaughnessy, un medico inglese che lavorava a Calcutta, circa le sue proprietà analgesiche, anticonvulsivanti e miorilassanti. Tale sostanza è rimasta nella Farmacopea degli Stati Uniti fino al 1941. L'uso terapeutico della cannabis sembra essere sicuro e maneggevole: non esiste infatti in letteratura un solo decesso attribuibile al suo utilizzo. Alle dosi terapeutiche, non ci sono evidenze di alterazioni di funzioni fisiologiche o di un qualsivoglia danno d'organo. Inoltre, al suo utilizzo medico non hanno mai fatto seguito un uso abituale o fenomeni di intossicazione.

Le prospettive terapeutiche, dopo la scoperta dei recettori endogeni per il THC e di sostanze agoniste, tipo l'anandamide, sono numerose. E' stata proposta nel trattamento dell'alcolismo, anche in combinazione con il disulfiram (Antabuse), in seguito all'evidenza del decrescere dell'assunzione di alcool in soggetti fumatori di cannabis. Molto interessante appare l'impiego di THC, cannabinolo e cannabidiolo in forma di aerosol nel trattamento dell'asma e di particolari forme di epilessia. Vi è anche un utilizzo in oncologia, così come per i malati di AIDS; il THC ed i suoi derivati vengono utilizzati come antiemetici e stimolanti dell'appetito nei casi di anoressia, vomito e nausea resistente in soggetti sottoposti a chemioterapia. Sembra inoltre che la sperimentazione dei cannabinoidi in combinazione con altre sostanze sia utile nella prevenzione della crescita delle cellule tumorali. Da qualche anno sono disponibili negli Stati Uniti sigarette di marijuana per pazienti affetti da glaucoma, per la sua efficacia nel ridurre la pressione endo-oculare e ritardare quindi la perdita della vista. A quest'ultimo effetto sembra, però, instaurarsi rapidamente tolleranza. Esistono tuttavia molti pregiudizi sull'utilizzo terapeutico dei cannabinoidi ed il loro reale potenziale deve essere ancora accuratamente valutato. Attualmente il loro impiego è limitato a particolari protocolli di ricerca, sebbene gli studi degli ultimi dieci anni abbiano confermato promesse vecchie più di cento anni. Nel 1996 gli stati della California e dell'Arizona hanno permesso, attraverso un referendum popolare, l'utilizzo medico del THC.

### ***Antagonisti dei cannabinoidi***

La scoperta di sostanze antagoniste per i recettori dei cannabinoidi CB1, tipo la carboxamide, apre interessanti prospettive per la terapia della schizofrenia. I recettori CB1 infatti sono localizzati nel cervello, soprattutto nei gangli della base, nel sistema limbico e nella corteccia prefrontale, tutte aree probabilmente interessate nella patogenesi della schizofrenia. L'effetto antipsicotico sarebbe da porre in relazione all'interferenza sul sistema dopaminergico. Ci si aspetta che gli antagonisti CB1 possano alleviare i sintomi negativi della schizofrenia e migliorarne i deficit cognitivi.

Il blocco dei recettori CB1 interferisce anche con il sistema del reward e questa proprietà potrebbe essere utile nella dipendenza da altre sostanze di abuso, tipo la nicotina e l'alcool. Controbilanciando le proprietà stimolanti l'appetito dei cannabinoidi, ci si aspetta di poter influenzare i disturbi dell'alimentazione e di poter ridurre l'obesità. Infine, contrastando l'azione negativa dei cannabinoidi sulla memoria e l'apprendimento, ci si aspetta di migliorare i deficit cognitivi della demenza.

**Farmaci riportati in questo capitolo**

Disulfiram                      Antabuse; Etiltox