

Le parole del dolore

Dr.ssa Olivola Miriam

MD. PhD Student Department of Brain

and Behavioural Science, Università di Pavia

Dirigente Medico Psichiatra presso Servizio Psichiatrico di

Diagnosi e Cura presso IRCCS San Matteo di Pavia

Dipartimento di Salute Mentale e dipendenze ASST Pavia



Le parole del dolore



paziente di 23 anni, studentessa universitaria di ingegneria

Diagnosi psichiatrica:

Disturbo depressivo Maggiore e

Disturbo dello spettro autistico ad alto funzionamento

Anamnesi patologica remota:

Diabete Mellito di tipo I

Sindrome Fibromialgica

Quadro sintomatologico:

- Ipersensibilità ai rumori, alle luci e ai tessuti fin dall'infanzia
- Acufeni
- Peggioramento dell'astenia
- Ideazione anticonservativa
- Ritiro sociale
- Amotivazione, deficit di concentrazione e progettualità
- Flessione timica alternata a irritabilità
- Comportamenti routinari
- Rigidità del pensiero
- Self-harm non suicidario (Comportamenti autolesivi)
- Deficit della capacità di mentalizzazione
- Tendenza alla somatizzazione
- Disregolazione emotiva

Ricovero ospedaliero:

Luglio 2021

Le parole del dolore

aa paziente di 23 anni

Terapia internistica all'ingresso:

Microinfusore Insulina Aspart 100U/ML

Cannabis Sativa Bediol: titolato al 6% in THC (Delta-9-tetraidrocannabinolo o dronabinolo) e 7,5% in CBD (cannabidiolo)

Terapia psichiatrica all'ingresso:

- Duloxetina 120 mg (Inibitore CYP 2D6)
- Cariprazina 3 mg (Metabolita CYP 3 A 4 e CYP2D6)

Terapia psichiatrica alle dimissioni 1 ricovero:

- Brexpiprazolo 2 mg (Metabolita CYP 3 A 4 e CYP2D6)
- Acido Valproico 1000 mg CHR
- Melatonina 2 mg
- Sospesa Cannabis Sativa, introdotto Tramadolo buon compenso (Metabolita CYP2D6)

La paziente riprende l'uso di cannabis Sativa e si assiste ad una riesacerbazione sintomatologica con comparsa di dispercezioni

Terapia psichiatrica alle dimissioni 2 ricovero dopo 2 mesi:

- Pregabalin 25 mg ore 8- 50 mg ore 20
- Trazodone RP 150 mg ore (Metabolita CYP 3 A 4 e CYP2D6)
- Sospesa Cannabis Sativa, introdotto Pregabalin con doppia funzione



Le parole del dolore



La paziente riprende l'uso di cannabis Sativa con tendenza all'abuso e si assiste ad una riesacerbazione sintomatologica con peggioramento del self-harming

Terapia psichiatrica alle dimissioni 3 ricovero dopo 5 mesi:

- Quetiapina 300 mg ore 22 (Metabolita CYP 3 A 4 e CYP2D6)
- Venlafaxina 75 mg RP (Metabolita CYP 3 A 4 e CYP 2 E1)
- Sospesa Cannabis Sativa, non necessità di terapia durante il ricovero

La paziente riprende l'uso di cannabis Sativa e si assiste ad una riesacerbazione sintomatologica dopo tre mesi con peggioramento complessivo e drop universitario

Terapia psichiatrica alle dimissioni 4 dopo 3 mesi:

- Aripirazolo 15 mg ore 18 (Metabolita CYP 3 A 4 e CYP2D6)
- Gabapentin 300 mg ore 8-14-18-22
- Fluvoxamina 150 mg (Inibitore CYP 3 A 4, Metabolita CYP2D6)
- Sospesa Cannabis Sativa, introdotto Gabapentin con doppia funzione

La paziente riprende l'uso di cannabis Sativa, la paziente tende all'abuso, si assiste ad un peggioramento del quadro che culmina in un Tentativo di Suicidio con ingestione di farmaci e grave self-harming dopo circa un mese

Terapia psichiatrica alle dimissioni 5 dopo un mese:

- Tiapride 100 mg ore 22
- Acido Valproico CHR 300 mg ore 8-20
- Fluvoxamina 150 mg ore 8 (Inibitore CYP 3 A 4, Metabolita CYP2D6)
- Gabapentin 100 mg ore 8-16-20

le parole del dolore

aa paziente di 23 anni 5 ricovero 2022

Nel corso dei ricoveri si osserva un graduale peggioramento:

- Ipersensibilità ai rumori, alle luci e ai tessuti fin dall'infanzia
- Ideazione anticonservativa
- Irritabilità
- Sintomi dissociativi
- Aspetti simil dispercettivi
- Allucinazioni visive
- Autolesionismo non suicidario
- Amotivazione
- Apatia
- Diminuzione della capacità di concentrarsi
- Episodi di agitazione psicomotoria
- Ideazione persistente ed intrusiva suicidaria

**LA PAZIENTE PROSEGUIVA AD OGNI DIMISSIONE
CON L'ASSUNZIONE DI CANNABIS SATIVA NONOSTANTE LA
NOSTRA FORTE CONTROINDICAZIONE**

**QUALI SONO LE POTENZIALI INTERAZIONI
TRA NEUROPSICOFARMACOLOGIA
E TERAPIA ANTALGICA
CON CANNABIS?**



Le parole del dolore

aa paziente di 23 anni

THC Farmacocinetica

L'assimilazione polmonare del THC inalato provoca un picco massimo di concentrazione plasmatica in pochi minuti, gli effetti psicotropi iniziano in un intervallo tra pochi secondi a pochi minuti, raggiungendo un massimo effetto dopo 15-30 minuti e diminuiscono gradualmente in 2-3 ore.

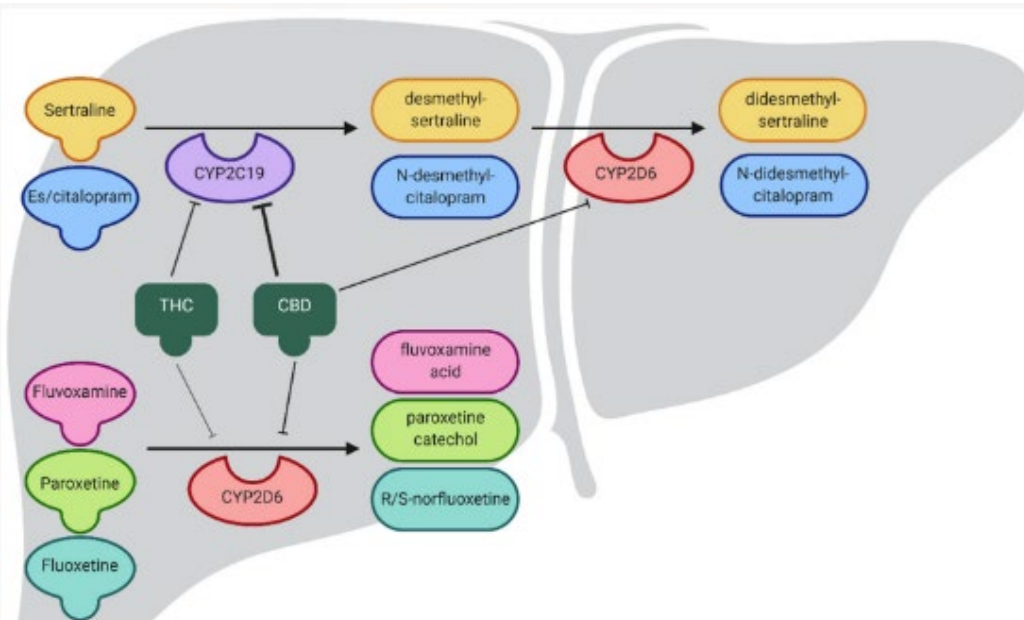
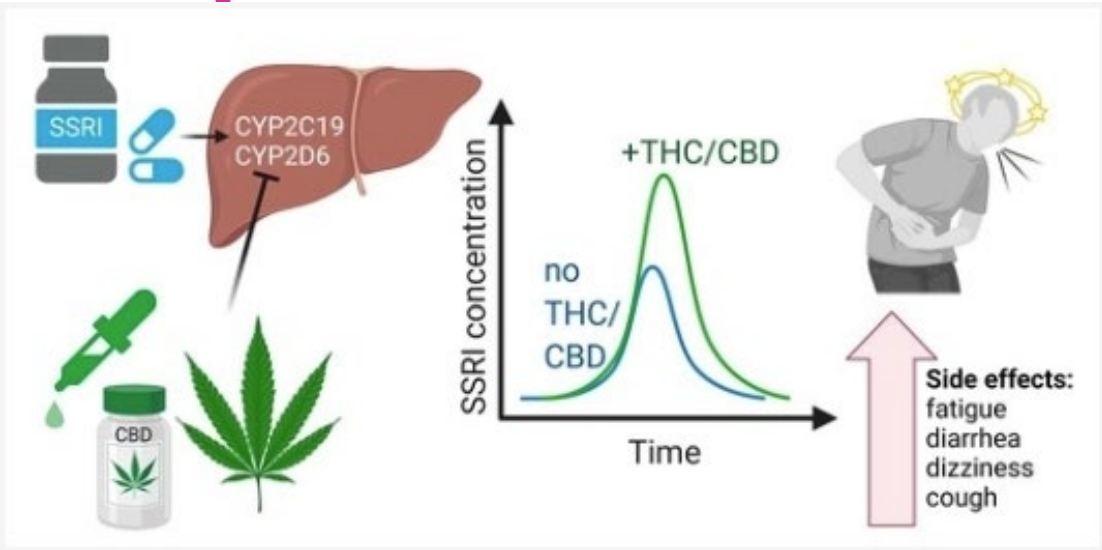
Il 95-99% del THC plasmatico è legato alle proteine plasmatiche, principalmente alle lipoproteine e meno all'albumina, competendo con altri farmaci che hanno alta affinità per le proteine plasmatiche tipo l'acido valproico.

THC altamente lipofilico (competendo con altri farmaci che hanno analoghe caratteristiche come il delorazepam).

Il THC viene escreto nel giro di giorni e settimane, principalmente come metaboliti acidi, circa il 20-35% nelle urine e il 65-80% nelle feci.

Il metabolismo del THC avviene principalmente nel fegato attraverso l'idrossilazione e l'ossidazione microsomiale, catalizzate da enzimi del complesso del citocromo P450 (CYP); in particolare CYP 450 2C e 2D6

Le parole del dolore



Impatto del THC e CBD sul trattamento con psicofarmaci metaboliti CYP2D6 E 2C19

I cannabinoidi e diversi farmaci psichiatrici come gli SSRI sono metabolizzati a livello epatico dal CYP2C19 e dal CYP2D6.

il THC e il CBD inibiscono il CYP2D6 e CYP2C19.

Per esempio Citalopram, escitalopram e sertralina vengono metabolizzati principalmente dal CYP2C19.

Fluoxetina, fluvoxamina e paroxetina sono metabolizzate dal CYP2D6.

I cannabinoidi sono metabolizzati nel fegato prevalentemente dal CYP2C9 e dal CYP3A4, sebbene siano coinvolti anche il CYP2D6 e il CYP2C19.

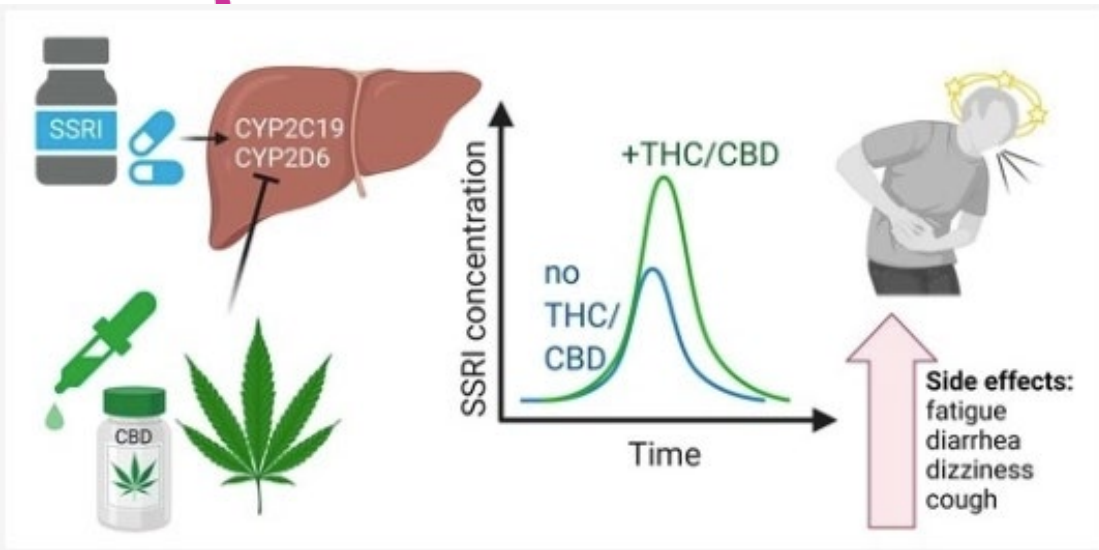
Table 1. Impact following tetrahydrocannabinol/cannabidiol administration on in vitro CYP enzyme activity [30].

	IC ₅₀ μ (μM) ¹	
	CBD	THC
CYP2C19	0.30 ± 0.03	0.57 ± 0.22
CYP2D6	0.95 ± 0.50	1.28 ± 0.25
CYP3A4	0.38 ± 0.11	1.30 ± 0.34

¹ CBD, cannabidiol; THC, tetrahydrocannabinol; IC₅₀ μ , binding-corrected 50% inhibitory concentration.

Le parole del dolore

Impatto del THC e CBD sul trattamento con SSRI



Esempi di interazioni farmacocinetiche:

L'emivita di escitalopram con THC o CBD a basso dosaggio è aumentata da 21,3 a 28,3 ore.

Per gli adolescenti trattati con escitalopram 20 mg/die, l'uso concomitante di THC o CBD da banco a basso dosaggio ha aumentato l'AUC e la CMAX del 35% (34,1 vs. 46,1 giorni ng/mL) e del 25% (45,3 vs. 56,9 ng/mL).

THC o CBD da banco a basso dosaggio hanno aumentato l'emivita della sertralina da 22,1 a 29,5 ore.

Per gli adolescenti trattati con sertralina che ricevevano 150 mg/die, la somministrazione concomitante di THC o CBD da banco a basso dosaggio aumentava l'AUC e la CMAX del 33% (54,2 vs. 72,1 giorni ng/mL) e del 26% (66,0 vs. 83,2 ng/mL).

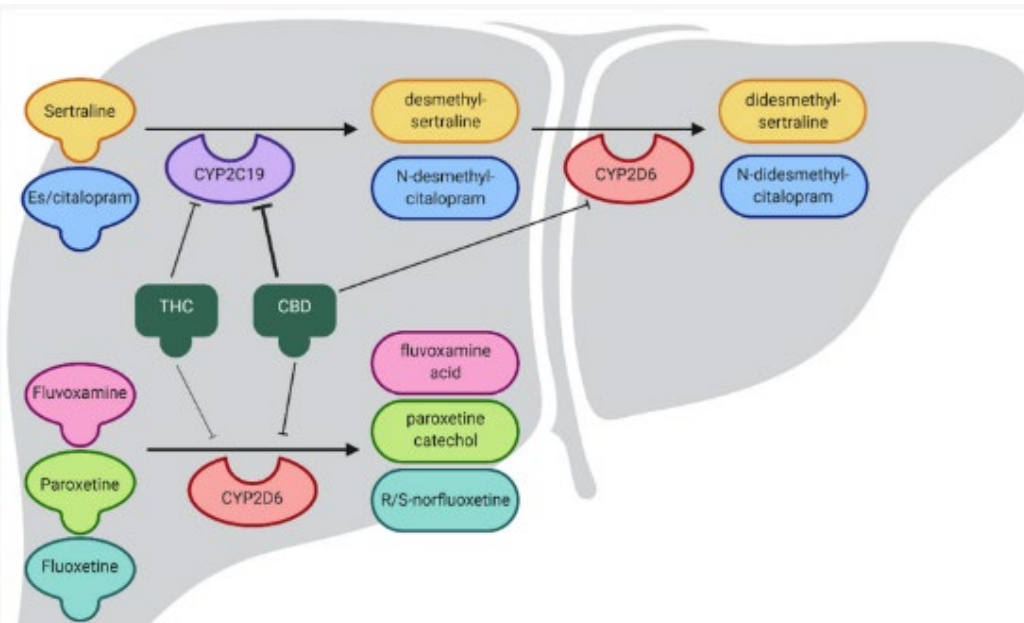


Table 1. Impact following tetrahydrocannabinol/cannabidiol administration on in vitro CYP enzyme activity [30].

	IC ₅₀ μ (μM) ¹	
	CBD	THC
CYP2C19	0.30 ± 0.03	0.57 ± 0.22
CYP2D6	0.95 ± 0.50	1.28 ± 0.25
CYP3A4	0.38 ± 0.11	1.30 ± 0.34

¹ CBD, cannabidiol; THC, tetrahydrocannabinol; IC₅₀, binding-corrected 50% inhibitory concentration

INTERAZIONI FARMACOCINETICHE: LA COMPLESSITA' DEL CYP450

Metabolises by CYP-C9

amitriptilina, celecoxib, diclofenac, fluoxetina. Jurbiprofene, fluvastatina, glipizide, gliburide, ibuprofene, ibesartan, losartan, naprossene, fenitoina, piroxicam, rosiglitazone, sulfametossazolo, tamossifene, torsemide, tolbutammide, S-warfarin.

Metaboliti di CYP-2C19

amitriptilina, antidepressivi triciclici, carisoprodolo, citalopram, clomipramina, ciclofosfamide, diazepam, fluoxetina, imipramina, indometacina, lansoprazolo, nelfinavir, omeprazolo, pantoprazolo, fenitoina, primidone, progesterone, proguanil, propranololo, teniposide, R-warfarin.

Metaboliti di CYP-2D6

amitriptilina, amfetamina, antidepressivi triciclici, atomoxetina, carvedilolo, clorfeniramina, clorpromazina, clomipramina, clozapina, codeina, desipramide, destrometorfano, encainide, flecainide, fluoxetina, flavoxamina, aloperidolo, imipramina, lidocaina, metadone, metoclopramide, metoprololo, mexiletina, nortripilina, olanzapina, ondasetrone, oxicodone, paroxetina, perfenazina, propafenone, propranololo, risperidone, sertralina, tamoxifene, tioridazina, timololo, tramadolo, trazodone, venlafaxina.

Metaboliti di CYP-2E1

acetaminofene, caffeina, clorzoxazone, dapsona, destrometorfano, etanolo, enflurano, alotano, isoflurano, isoniazide, sevoflurano, teofillina, venlafaxina.

Metaboliti di CYP-3A4

alfentanil, alprazolam, amiodarone, amitriptilina, amlodipina, antidepressivi triciclici, atorvastatina, bromocriptina, budesonide, bupropione, buspirone, caffeina, calcio antagonisti, carbamazepina, chinina, chinidina, cisapride, clomipramina, clonazepam, cocaina, codeina, ciclosporina, dapsona, desametasone, destrometorfano, diazepam, disopiramide, doxiciclina, ergotamina, eritromicina, etinil estradiolo, stossuccimide, stoposide, fentanil, finasteride, Auconazolo, fluoxetina, aloperidolo, fosfamide, imipramina, indinavir, Isradipina, itraconazolo, ketoconazolo, lansoprazolo, lidocaina, loratadina, lovastatina (non pravastatina), metadone, midazolam, nefazodone, nicardipina, nifedipina, nimodipina, omeprazolo, ondansetrone, paclitaxel, paroxetina, pimozide, progesterone, protesi inibitori, quetiapina, rifabutina, rifampina, ritonavir, salmeterolo, saquinavir, sertralina, sildenafil, simvastatina, tacrolimus, tamoxifene, teofillina, trazodone, triazolam, venlafaxina, verapamil, vinca alcaloidi, warfarin, zolpidem

INTERAZIONI FARMACOCINETICHE CYP3A4

INTERAZIONI FARMACOCINETICHE CYP2D6

Induced by	Inhibited by	Metabolises
Carbamazepine	Chlorpromazine	Clozapine
Phenytoin	Bupropion	Codeine
	DULOXETINA	Donepezil
	Fluoxetine	Duloxetine
	Fluphenazine	Haloperidol
	Haloperidol	Phenothiazines
	Paroxetine	Risperidone
	Sertaline	Tamoxifen
	Tricyclics	Tricyclics
	THC e CBD	Tramadol
		Trazodone
		Venlafaxine
		Vortioxetine

Induced by	Inhibited by	Metabolises
Carbamazepine	Erythromycin	Calcium blockers
Phenytoin	Fluoxetine	Carbamazepine
Prednisolone	Fluvoxamine	Clozapine
Rifampicina	Grapefruit juice	Donepezil
	Ketoconazole	Erythromycin
	Norfluoxetine	Galantamine
	Paroxetine	Methadone
	Sertaline	Mirtazapine
	Tricyclics	Reboxetine
		Risperidone
		Statins
		Tricyclics
		Venlafaxine
		Vilazodone
		Vortioxetine
		Z-hypnotics

INTERAZIONI FARMACOCINETICHE CYP1A2

Induced by	Inhibited by	Metabolises
Carbamazepine	Cimetidine	Agomelatine
Phenytoin	Ciprofloxacin	BDZ
Phenobarbital	Erythromycin	caffeine
Omeprazole	Fluvoxamine	clozapine
Cigarette smoke		duloxetine
Charcoal cooking		haloperidol
		mirtazapine
		olanzapine
		Ramelteon
		theophylline
		tricyclics
		warfarin

Le parole del dolore

Interazioni farmacocinetiche: THC CBD e antipsicotici



Antipsicotici	Metabolismo epatico
Brexpiprazolo, Cariprazina, Aripiprazolo, Quetiapina	CYP3A4 e CYP2D6
Lurasidone	CYP3A4
Risperidone	CYP2D6 Inibitore CYP3A4
Olanzapina	CYP1A2
Clozapina	CYP1A2, secondariamente dall'enzima CYP3A4 e in parte degli enzimi CYP2C19 e CYP2D6.

il THC e il CBD inibiscono il CYP2D6 e CYP2C19.

AUMENTANDO IL RANGE PLASMATICO DELLE MOLECOLE CHE VENGONO METABOLIZZATE DA QUESTI DUE ISO ENZIMI

Le parole del dolore.



• I cannabinoidi interagiscono con neurotrasmettitori e neuromodulatori, una serie di effetti farmacologici può essere spiegabile dagli effetti del THC sul rilascio e turnover di:

- ✓ **Acetilcolina** → **Effetto anticolinergico**
tachicardia, iposalivazione e secchezza delle fauci.
- ✓ **Serotonina** → **Inibizione dei recettori 5-HT₃** della serotonina
proprietà antiemetiche
- ✓ **Acido γ -aminobutirrico+ glutammato+ dopamina** effetti terapeutici sui disturbi del movimento e spastici
- ✓ **Attivazione dei recettori cannabinoidi presinaptici e l'inibizione del rilascio di neurotrasmettitori eccitatori (glutammato) e inibitori (GABA)** spiega l'effetto soppressivo sulla memoria, l'apprendimento, le funzioni esecutive e l'attenzione.
- ✓ **Soppressione del sistema dopaminergico e della sintesi di dopamina striatale: Sindrome amotivazionale** da cannabis (McGlothlin e West). L'alterata sintesi di dopamina potrebbe essere alla base dello stato amotivazionale. Le indagini di imaging hanno documentato una minore reattività alla stimolazione dopaminergica nei consumatori di cannabis, associata a un'emozione negativa che contribuirebbe anche a ridurre l'impegno in attività non correlate alla droga.

Le parole del dolore

aa paziente di 23 anni

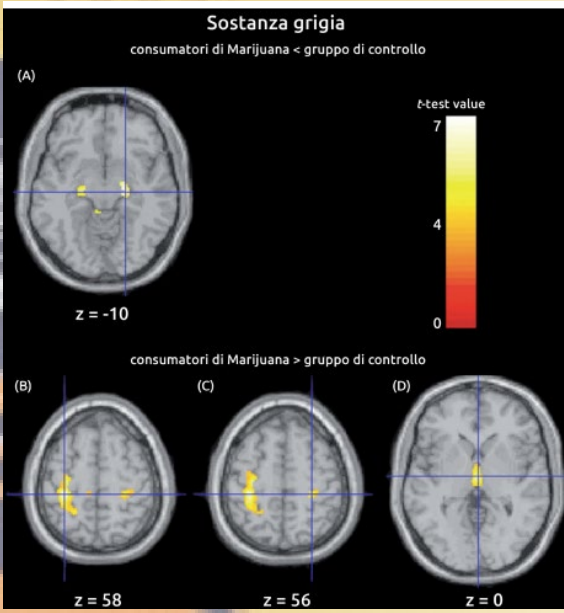
Effetti del THC psicopatologici

- **Affettivi:** euforia, facilità a ridere susseguita da disforia, ansia e attacchi di panico
- **Sensoriali:** aumento della percezione degli stimoli esterni e del proprio corpo
- **Somatici** sensazione di fluttuare o sprofondare nel corpo, di galleggiare o sprofondare nel letto
- **Cognitivi:** distorsione della percezione del tempo, vuoti di memoria, difficoltà di concentrazione
- **Psicotici:** incremento dei sintomi positivi quali allucinazioni e alterazioni del contenuto del pensiero di tipo paranoideo
- **Comportamentali:** incremento del self-harming ed ideazione suicidaria
- **Ritmo sonno veglia:** induzione del sonno
- **Sindrome amotivazionale** da cannabis (McGlothlin e West) che l'hanno caratterizzata come apatia, diminuzione della capacità di concentrarsi, seguire le routine o imparare con successo nuove competenze.

Hindley G, Beck K, Borgan F, Ginestet CE, McCutcheon R, Kleinloog D, Ganesh S, Radhakrishnan R, D'Souza DC, Howes OD. Psychiatric symptoms caused by cannabis constituents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020 Apr;7(4):344-353. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30074-2. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32197092; PMCID: PMC7738353.

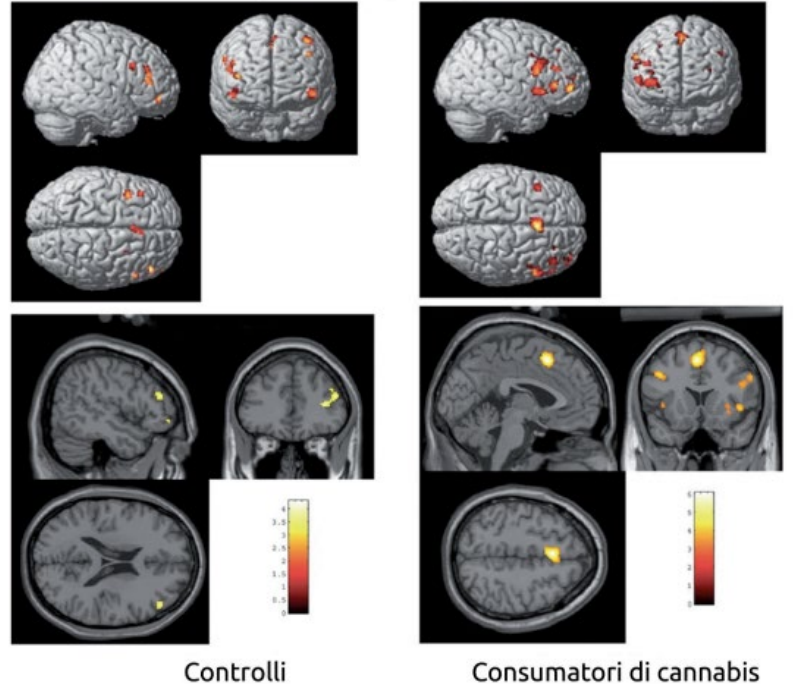
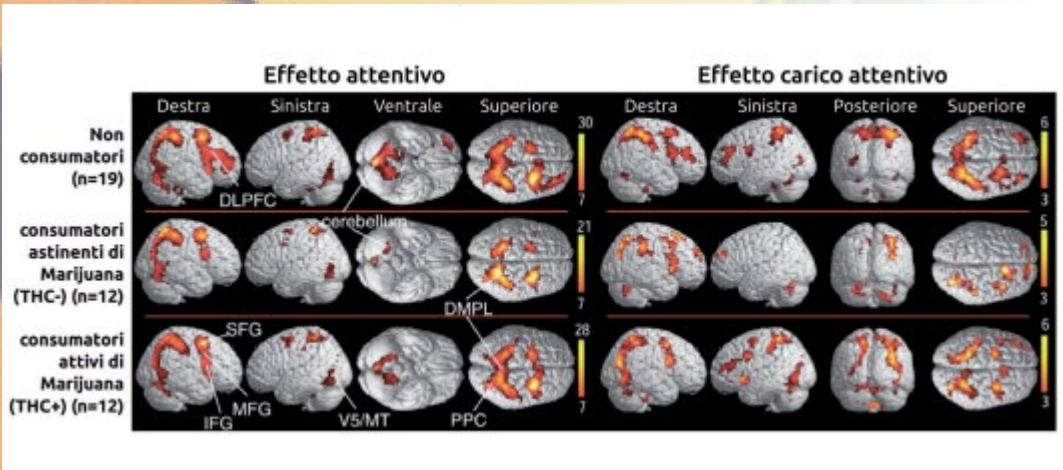
Le parole del dolore

Effetti del THC Neuroimaging nei consumatori cronici



La risonanza magnetica funzionale ha mostrato che i consumatori di THC dovevano mobilitare più risorse neuronali per avere successo nei test. Studi di risonanza magnetica strutturale hanno mostrato:

- riduzione della materia bianca e grigia
- una persistente riduzione dell'apprendimento
- cambiamenti morfologici nell'ippocampo
- riduzione della densità sinaptica
- riduzione della lunghezza dendritica dei neuroni piramidali



Sarne Y. Beneficial and deleterious effects of cannabinoids in the brain: the case of ultra-low dose THC. Am J Drug Alcohol Abuse. 2019;45(6):551-562. doi: 10.1080/00952990.2019.1578366. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30864864.

Le parole del dolore

aa paziente di 23 anni

Genotipo, uso di cannabis e psicosi

Alcune varianti geniche influenzano la probabilità di sviluppare la schizofrenia in funzione dell'esposizione ambientale alla cannabis:

- Tra i consumatori occasionali di cannabis e i consumatori quotidiani di cannabis i portatori dell'allele T di DRD2, rs1076560, avevano un'incidenza di 3 volte e 5 volte più alta di sviluppare un disturbo psicotico.
- I portatori del polimorfismo funzionale COMTVal-158 avevano una maggiore probabilità di sviluppare un disturbo schizofreniforme se facevano uso di cannabis rispetto ai non portatori dell'allele.
- In uno studio sperimentale sul THC, i portatori di COMTVal presentavano una maggiore compromissione cognitiva dopo l'esposizione al THC e più sintomi psicotici rispetto ai portatori di COMT Met/M/M.
- È stata riportata anche un'interazione tra genotipo AKT1 e uso di cannabis, quei soggetti con genotipo C/C rs2494732 e che fanno uso di cannabis avrebbero una probabilità 2 volte più alta di sperimentare sintomi psicotici.

I portatori del genotipo AKT1C/C con uso pregresso di cannabis e uso quotidiano hanno mostrato un aumento di 2 volte e 7 volte della probabilità di un disturbo psicotico.

Le parole del dolore

USO TERAPEUTICO DI CBD IN PSICHIATRIA



Review article

A scoping review of the use of cannabidiol in psychiatric disorders

Anna E. Kirkland^{a,*}, Matthew C. Fadus^b, Staci A. Gruber^{c,d}, Kevin M. Gray^a, Timothy E. Wilens^{b,e}, Lindsay M. Squeglia^a

^a Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, United States

^b Division of Child and Adolescent Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, United States

^c Cognitive and Clinical Neuroimaging Core, Marijuana Investigations for Neuroscientific Discovery (MIND) Program, McLean Hospital, Boston, MA, United States

^d Department of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, MA, United States

^e Center for Addiction Medicine Co-Director, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, United States

ARTICLE INFO

Keywords:
Psychiatry
Anxiety
Psychosis
Treatment
CBD
Clinicians

ABSTRACT

Cannabidiol (CBD) has become a fast-growing avenue for research in psychiatry, and clinicians are challenged with understanding the implications of CBD for treating mental health disorders. The goal of this review is to serve as a guide for mental health professionals by providing an overview of CBD and a synthesis of the current evidence within major psychiatric disorders. PubMed and PsycINFO were searched for articles containing the terms "cannabidiol" in addition to major psychiatric disorders and symptoms, yielding 2952 articles. Only randomized controlled trials or within-subject studies investigating CBD as a treatment option for psychiatric disorders ($N = 16$) were included in the review. Studies were reviewed for psychotic disorders ($n = 6$), anxiety disorders ($n = 3$), substance use disorders (tobacco $n = 3$, cannabis $n = 2$, opioid $n = 1$), and insomnia ($n = 1$). There were no published studies that met inclusion criteria for alcohol or stimulant use disorder, PTSD, ADHD, autism spectrum disorder, or mood disorders. Synthesis of the CBD literature indicates it is generally safe and well tolerated. The most promising preliminary findings are related to the use of CBD in psychotic symptoms and anxiety. There is currently not enough high-quality evidence to suggest the clinical use of CBD for any psychiatric disorder.

16 RCT fino al 2021 in letteratura sui disturbi psichiatrici:

- disturbi psicotici ($n = 6$)
- i disturbi d'ansia ($n = 3$)
- disturbi da uso di sostanze (tabacco $n = 3$, cannabis $n = 2$, oppioidi $n = 1$)
- insonnia ($n = 1$)

Non sono stati pubblicati studi che soddisfacessero i criteri di inclusione per i disturbi da uso di alcol o stimolanti

- PTSD
- ADHD
- disturbo dello spettro autistico
- disturbi dell'umore

La sintesi della letteratura sul CBD indica che è generalmente sicuro e ben tollerato.

I risultati preliminari più promettenti riguardano l'uso del CBD nei sintomi psicotici e nell'ansia.


Attualmente non ci sono prove sufficienti e di alta qualità per suggerire l'uso clinico del CBD per qualsiasi disturbo psichiatrico.

Le parole del dolore



USO TERAPEUTICO DI THC IN PSICHIATRIA

Al momento la letteratura scientifica controindica ed evidenzia la sproporzione dei rischi rispetto ai benefici per il trattamento dei disturbi psichiatrici con THC



Hindley G, Beck K, Borgan F, Ginestet CE, McCutcheon R, Kleinloog D, Ganesh S, Radhakrishnan R, D'Souza DC, Howes OD. Psychiatric symptoms caused by cannabis constituents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020 Apr;7(4):344-353. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30074-2. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32197092; PMCID: PMC7738353.

Le parole del dolore

aa paziente di 23 anni: CONCLUSIONI

La paziente dal luglio 2022 non è più stata ricoverata, seguita ambulatorialmente dall'Ambulatorio Autismo presso UNIPV.

Terapia Farmacologica attuale:

- Lurasidone 148 mg ore 12
- Gabapentin 400 mg ore 8-14-20
- Vortioxetina 20 mg ore 8

La paziente dall'ultimo ricovero assume Gabapentin per il controllo algico della Fibromialgia con beneficio

QUALI SONO I FATTORI CHE HANNO INCISO SUL MIGLIORAMENTO COMPLESSIVO PSICOPATOLOGICO DELLA PAZIENTE?

REBUS

- I pazienti hanno una complessità intra psichica, sistemica oltre che farmacologica.
- Difficile definire l'entità dell'impatto della sospensione della Cannabis Sativa nel miglioramento complessivo.
- Fondamentale considerare anche i fattori ambientali, i movimenti sistemici della famiglia d'origine, fattori farmacologici, fattori scolastici e relazionali nel contesto amicale/affettivo.

OGNI ANNO, CENTINAIA DI PERSONE MUOIONO PER UN POWER POINT.

FERMIAMO QUESTA STRAGE!

*GRAZIE PER
L'ATTENZIONE*

Dr Olivola Miriam, MD, PhD Student
Dirigente Medico Psichiatra, Dipartimento di
Salute Mentale e Dipendenze, ASST PAVIA
Department of Brain and Behavioral Sciences,
University of Pavia