



Indicazioni estese per professionisti sanitari sulla base di evidenze scientifiche e cliniche

Le indicazioni primarie per le supposte CANNEFF® si basano su due principi attivi: lo ialuronato di sodio ed il cannabidiolo (CBD).

Lo **ialuronato di sodio** favorisce la guarigione delle mucose vaginale e rettale nonché delle emorroidi sia interne che esterne; allevia il dolore, l'infiammazione, l'irritazione, il gonfiore e il prurito; può essere raccomandato dopo il trattamento di infiammazioni vaginali o micosi; promuove la guarigione dei traumi post partum e delle lesioni in seguito ad un intervento chirurgico e la radioterapia. Può essere usato per alleviare i sintomi della secchezza vaginale e dei disagi dovuti alla carenza di estrogeni.

Un altro principio attivo è il **cannabidiolo**, che in combinazione con lo ialuronato di sodio offre maggiori possibilità terapeutiche supportate da prove evidenziate da studi clinici randomizzati. Gli effetti farmacologici del CBD sono descritti di seguito.

CANNEFF®Sup – supposte rettali..... 2

ACIDO IALURONICO.....	2
Acido ialuronico e guarigione delle ferite e delle lesioni.....	2
Acido ialuronico e proctiti.....	3
Acido ialuronico e radioterapia.....	4
CANNABIDILOLO.....	4
Effetto antinfiammatorio del CBD.....	4
CBD e riduzione di dolore, prurito e gonfiore.....	5
Effetto ansiolitico e miglioramento del sonno.....	5
CBD e colite.....	6
RIEPILOGO: Rapido sollievo dal dolore e dal disagio.....	7

CANNEFF®VagSup – supposte vaginali..... 8

ACIDO IALURONICO.....	8
Acido ialuronico e guarigione delle ferite e delle lesioni.....	8
Acido ialuronico e atrofia vaginale.....	9
Acido ialuronico e disagio vaginale.....	11
Acido ialuronico e radioterapia.....	12
CANNABIDILOLO.....	12
Effetto antinfiammatorio del CBD.....	12
CBD e riduzione di dolore, prurito e Gonfiore.....	12
Effetto ansiolitico e miglioramento del sonno.....	13
RIEPILOGO: Un'alternativa non ormonale alle terapie per gli squilibri ormonali.....	14

REFERENZE SCIENTIFICHE..... 15

CANNEFF®Sup - supposte rettali

ACIDO IALURONICO

Acido ialuronico e guarigione delle ferite e delle lesioni

La letteratura presenta diversi altri studi che riportano che l'HA accelera la guarigione delle ferite.

Nel 2021 Sammarco et al. (1) (2) hanno dimostrato che la guarigione della mucosa intestinale può essere accelerata da Acido ialuronico ad alto peso molecolare (HMWHA).

RISULTATI: Nello studio condotto da questo team, dopo aver verificato che l'HA non presentava citotossicità, è stato riscontrato che l'applicazione locale di HA, tramite clistere, in topi, ha accelerato il recupero dei parametri clinici e migliorato la rigenerazione tissutale, con ridotto sanguinamento e iperemia, riduzione di ulcere, granularità ed erosioni, rispetto al gruppo che ha ricevuto soluzione salina come trattamento (1).

Il gruppo di Iacopetti (3) ha esplorato l'efficacia di diversi trattamenti topici su ferite create sperimentalmente attraverso interventi chirurgici su pecore. Lo studio consisteva nell'applicazione topica quotidiana di HA tramite diverse forme disponibili in commercio.

RISULTATI: I risultati mostrano che l'applicazione topica di HA ha promosso una progressione fisiologica del processo di guarigione in tutte le fasi. Questi risultati dimostrano che l'HA ha migliorato il trattamento delle ferite, riducendo i tempi di guarigione (3).

In una review del 2012 (4) viene riportato il ruolo dell'acido ialuronico nella rigenerazione dei tessuti. In particolare, in un modello di difetto cutaneo denominato "full-thickness skin" del ratto, l'HA reticolato è stato liofilizzato per formare un'impalcatura spugnosa ed immerso in una soluzione acquosa contenente HA a basso peso molecolare, arginina ed EGF (epidermal growth factor). L'applicazione del materiale biofunzionalizzato promuoveva notevolmente l'epitelizzazione; inoltre, gli autori suggeriscono che la rigenerazione della pelle è migliorata dall'applicazione topica di EGF e HA che migliorano effettivamente la fase iniziale dell'infiammazione e questo supporta indirettamente la guarigione delle ferite (4).

In un altro studio del 2010 (5) è stato dimostrato che l'acido ialuronico (HA) ha la capacità di promuovere la guarigione delle ferite. È stata progettata una medicazione per ferite utilizzando acido ialuronico ad alto peso molecolare (HMW-HA) e acido ialuronico a basso peso molecolare (LMW-HA). Fogli spugnosi composti da acido ialuronico reticolato ad alto peso molecolare (c-HMW-HA) sono stati preparati mediante liofilizzazione di una soluzione acquosa di HMW-HA contenente un agente reticolante. Ciascun foglio spugnoso è stato immerso in una soluzione

acquosa di LMW-HA contenente arginina (Arg) da sola o sia Arg che fattore di crescita epidermico (EGF), e quindi liofilizzato per preparare due tipi di prodotto.

Nel primo esperimento, ciascuna medicazione per ferite è stata applicata a un difetto cutaneo a tutto spessore con un diametro di 35 mm nella regione addominale di ratti SD, lasciando un'isola cutanea intatta di 15 mm di diametro nell'area centrale di questo difetto cutaneo. La medicazione in film di poliuretano disponibile in commercio è stata quindi applicata a ciascuna medicazione come materiale di copertura. Nel gruppo di controllo, la superficie della ferita è stata ricoperta con la sola medicazione in pellicola di poliuretano. Entrambe le medicazioni per ferite (Gruppo I e Gruppo II) hanno notevolmente ridotto le dimensioni del difetto cutaneo a tutto spessore e aumentato le dimensioni dell'isola cutanea intatta, rispetto al gruppo di controllo (5).

CANNEFF SUP® supposte rettali è indicato per ferite lievi nell'area rettale come ragadi, fissurazioni, lesioni o emorroidi associate a uno stile di vita sedentario.

Acido ialuronico e proctiti

Da marzo 2012 è attivo presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria di Pisa un protocollo di radiochemioterapia neoadiuvante per pazienti affetti da LARC (6); nel 2015 erano stati arruolati 23 pazienti. Il trattamento prevede una fase di chemioterapia di induzione per 6 cicli, seguita da chemioterapia in concomitanza con radioterapia. L'intervento chirurgico è programmato 6-8 settimane dopo la fine del RTCT. Nel corso del trattamento associato (RTCT), 12 dei 23 pazienti hanno ricevuto terapia topica con acido ialuronico sottoforma di supposte, per la prevenzione della proctite.

RISULTATI: Tutti i 23 pazienti arruolati nello studio hanno completato la fase di chemioterapia di induzione. Nei primi 11 pazienti arruolati che non avevano ricevuto in precedenza supposte di acido ialuronico, è stata osservata un'intensa tossicità rettale. Inoltre, proctalgia di grado G1-2 e G3-4 si sono presentate rispettivamente nel 64% e nel 36% dei casi, con conseguente interruzione del trattamento che, nel 45% dei pazienti, è durata oltre i 10 giorni. Nei restanti 12 pazienti sottoposti a precedente trattamento con supposte, la percentuale di tossicità rettale era inferiore. Nei casi in cui si è presentato, l'esordio è stato più tardivo e la sua intensità e durata inferiori. Il 25% dei pazienti non ha sviluppato proctalgia, il 33% ha sviluppato proctalgia di grado G1 e il 42% proctalgia di grado G2. In nessuna di queste si è ritenuto necessario interrompere la radiochemioterapia.

CONCLUSIONE: Il precedente trattamento topico con supposte a base di acido ialuronico in pazienti sottoposti a RTCT preoperatoria per LARC, ha permesso di eseguire la radiochemioterapia ad orari programmati, proteggendo così l'efficacia del trattamento sul down-staging della malattia e preservando la qualità della vita del paziente (6).

Acido Ialuronico e radioterapia

I preparati contenenti acido ialuronico o suoi sali e derivati sono utilizzati da molto tempo per favorire la guarigione, ripristinare l'idratazione e ridurre l'infiammazione della pelle e delle mucose.

L'effetto dell'acido ialuronico sulle reazioni cutanee acute dopo la radioterapia è stato valutato in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo.

RISULTATI: L'uso profilattico di una crema con acido ialuronico ha dimostrato di ridurre l'incidenza di radioepiteliti di alto grado, suggerendo un ruolo interessante della crema all'acido ialuronico come trattamento di supporto per migliorare la compliance e la qualità della vita nei pazienti sottoposti a radioterapia (7).

CANNABIDILOLO (CBD)

Effetto antinfiammatorio del CBD

Questo prodotto medico a due componenti contenente ialuronato di sodio e cannabidiolo ha lo scopo di ripristinare l'idratazione e ridurre l'infiammazione della mucosa intestinale (7). Lo ialuronato di sodio aiuta nella guarigione della mucosa rettale e delle emorroidi interne ed esterne, riduce il dolore, l'infiammazione, l'irritazione, il gonfiore e il prurito, e può essere prescritto per promuovere la guarigione delle ferite dopo un intervento chirurgico o radioterapia.

Il CBD influisce sia direttamente che indirettamente sul sistema endocannabinoide (ECS) che svolge un ruolo chiave nel mantenimento di un ambiente interno stabile. Il CBD aiuta a catturare le specie reattive dell'ossigeno (8) e generalmente aiuta a mantenere l'omeostasi redox (9), che è direttamente correlata alla modulazione dei processi infiammatori. Dopo la somministrazione di CBD si sono osservati miglioramenti sia in casi di colite indotta sperimentalmente (10) e artrite indotta da collagene, che in casi di neuroinfiammazioni ed encefalomieliti (11). L'effetto antinfiammatorio è il principale effetto farmacologico del CBD.

Il CBD è stato indagato come candidato ideale per ridurre l'infiammazione intestinale idiopatica, ovvero il morbo di Crohn e la colite ulcerosa (12). L'uso di CBD per queste indicazioni è molto ben tollerato (13). L'effetto del CBD sul morbo di Crohn è stato testato in uno studio clinico su 20 pazienti. La somministrazione orale di 20 mg di CBD al giorno è stata molto ben tollerata (14). Viene segnalata una biodisponibilità per somministrazione orale del 6%, e l'effetto farmacologico è ottenuto con una dose di 100 mg assunti oralmente.

L'assunzione a lungo termine della cannabis terapeutica in 127 pazienti con malattie infiammatorie del sistema gastrointestinale ha portato a un miglioramento significativo dei sintomi nella maggior parte dei partecipanti e a una riduzione dell'uso di altri farmaci come gli steroidi. I pazienti che

hanno partecipato all'esperimento hanno assunto della cannabis con una dose media di 170 mg di CBD al giorno, principalmente per inalazione (15).

Considerati i risultati dei test preclinici sui suoi effetti antinfiammatori, il CBD è potenzialmente in grado alleviare i sintomi della mucosite gastrointestinale. Una combinazione di ialuronato di sodio e CBD può quindi avere un effetto terapeutico coadiuvante e ridurre i sintomi associati all'infiammazione intestinale idiopatica.

CBD e riduzione di dolore, prurito e gonfiore

Grazie alla combinazione di effetti analgesici ed antinfiammatori, i preparati a base di CBD possono generalmente essere impiegati per alleviare dolore e disagi associati a vari tipi di lesioni.

La maggior parte delle ricerche sul Sistema Endocannabinoide (ECS) indica che la risposta al prurito è principalmente modulata attraverso i recettori CB1 nel SNC; alcuni rapporti sostengono che il coinvolgimento dei recettori CB1 periferici potrebbe anche essere un potente contributo al prurito.

I dati disponibili finora per il coinvolgimento dei recettori CB2 periferici sono in conflitto e sono necessarie ulteriori ricerche per determinare il loro ruolo nel prurito.

In uno studio che ha coinvolto pazienti affetti da epidermolisi bollosa, malattia infiammatoria della pelle, tutti i partecipanti hanno descritto una guarigione più rapida, una riduzione della formazione di vesciche e una diminuzione del dolore derivante dalla malattia (16).

È stato anche dimostrato che tutti i recettori sensibili ai cannabinoidi ionotropici (ad esempio, TRPV1-4, TRPA1 e TRPM8) svolgono un ruolo fondamentale nella complessa comunicazione cutanea tra cheratinociti, cellule immunitarie (Mast) e i nervi sensoriali che portano a una sensazione di prurito. Così, inibendo l'attività di tali canali ionotropici selettivi, i fitocannabinoidi possono essere utili per alleviare il prurito.

In uno studio clinico svolto su 20 pazienti con malattie infiammatorie della pelle, tutti i partecipanti hanno riportato una riduzione del dolore e del prurito e un miglioramento generale delle condizioni della pelle dopo la somministrazione di gel transdermico di CBD (17).

Effetto ansiolitico e miglioramento del sonno

Il CBD agisce come regolatore di alcuni recettori del sistema nervoso periferico responsabili della regolazione della paura e dell'ansia (18). Il CBD rappresenta un'alternativa che non crea dipendenza all'uso di oppioidi (19).

Studi preclinici su animali da laboratorio hanno documentato l'effetto positivo del CBD nell'eliminare ansia, stress e panico. Il CBD agisce come regolatore di alcuni recettori del sistema nervoso periferico responsabili della modulazione di paura e ansia (20).

Test clinici svolti su volontari sani e individui con disturbi d'ansia segnalano un potenziale uso ansiolitico del CBD per ridurre i sintomi di ansia generale, panico, ansia sociale, disturbo ossessivo-compulsivo e disturbo post-traumatico (21).

In uno studio pilota, i volontari partecipanti hanno riportato un livello di ansia soggettivamente inferiore dopo l'assunzione orale di 400 mg di CBD, effetto supportato da un'attività cerebrale dimostrabilmente alterata nei centri che elaborano l'ansia (22).

In uno studio clinico su pazienti con disturbo d'ansia sociale, i partecipanti hanno ricevuto una singola dose orale di 600 mg di CBD prima di un test di simulazione che consisteva nel parlare in pubblico. Rispetto al gruppo placebo, il gruppo che aveva ricevuto il CBD ha manifestato livelli di ansia significativamente più bassi, minori problemi nel linguaggio e minor disagio, in modo paragonabile al gruppo di controllo composto da individui che non soffrono di ansia sociale (23).

Poiché i disordini del sonno sono spesso associati ai disturbi d'ansia, il CBD è raccomandato come terapia di supporto per i disturbi del sonno. Nella maggior parte dei casi l'assunzione di CBD è ben tollerata dai pazienti.

L'effetto del CBD su ansia e qualità del sonno è stato analizzato tramite uno studio clinico svolto su 72 soggetti adulti. Alla maggior parte dei partecipanti sono stati somministrati 25 mg di CBD al giorno sotto forma di capsule per l'assunzione orale. Entro il primo mese di osservazione, 57 soggetti (79,2%) su 72 hanno riportato miglioramenti negli stati di ansia, e 48 soggetti (66,7%) su 72 hanno registrato miglioramenti nel sonno (24).

CBD e colite

In uno studio del 2012 è stata indotta la colite nei topi CD1 con acido trinitrobenzene solfonico (25). I singoli gruppi sono stati trattati con CBD per via intraperitoneale (10 mg/kg), per via orale (20 mg/kg) o intrarettale (20 mg/kg). La colite è stata valutata mediante punteggio macroscopico, istopatologia e il saggio della mieloperossidasi (MPO).

RISULTATI: il trattamento intraperitoneale di topi con CBD ha portato a un miglioramento dell'infiammazione del colon. Anche il trattamento con CBD intrarettale ha portato a un miglioramento significativo dei parametri della malattia e ad una diminuzione dell'attività MPO mentre il trattamento orale, utilizzando la stessa dose del retto, non ha avuto effetti migliorativi sulla colite.

CONCLUSIONE: i dati di questo studio indicano che oltre all'applicazione intraperitoneale, la somministrazione intrarettale di cannabinoidi può rappresentare un utile via di somministrazione terapeutica per il trattamento dell'infiammazione del colon.

In un altro studio pubblicato nel 2019 è stato studiato l'effetto del CBD sulla colite indotta da TNBS nei ratti e si è visto che il CBD ha migliorato significativamente le condizioni infiammatorie; in particolare il pretrattamento con CBD ha ridotto l'espressione di GPR55, che era sovra regolata

nella colite TNBS. Inoltre, il CBD ha abbassato notevolmente i livelli di MPO e IL-6 nella colite TNBS. Infine, il CBD ha ripristinato la motilità del colon nella colite TNBS in vivo (26).

In un altro studio condotto nel 2010 sempre su ratti con colite indotta da TNBS, il THC e CBD, somministrati per via intraperitoneale, si sono dimostrati utili in questo modello di colite con la relazione dose-risposta per i fitocannabinoidi che mostrano uno schema a campana sulla maggior parte dei parametri (dose ottimale di THC e CBD, 10 mg/kg).

In questo modello di colite quindi, THC e CBD non solo hanno ridotto l'infiammazione, ma hanno anche abbassato la comparsa di disturbi funzionali. Inoltre, la combinazione di CBD e THC potrebbe essere vantaggiosa dal punto di vista terapeutico, tramite effetti additivi o potenzianti (27).

RIEPILOGO: rapido sollievo dal dolore e dal disagio

Le supposte rettali CANNEFF®Sup sono un trattamento coadiuvante adatto ad alleviare infiammazioni e dolore nell'area rettale, riducendo il disagio fisico e psicologico. Il preparato è adatto anche per mitigare i sintomi associati all'infiammazione intestinale idiopatica.

CANNEFF®VagSup - supposte vaginali

ACIDO IALURONICO

Acido ialuronico e guarigione delle ferite e delle lesioni

La letteratura presenta diversi altri studi che riportano che l'HA accelera la guarigione delle ferite.

Nel 2021 Sammarco et al. (1) (2) hanno dimostrato che la guarigione della mucosa intestinale può essere accelerata da Acido ialuronico ad alto peso molecolare (HMWHA).

RISULTATI: Nello studio condotto da questo team, dopo aver verificato che l'HA non presentava citotossicità, è stato riscontrato che l'applicazione locale di HA, tramite clistere, in topi, ha accelerato il recupero dei parametri clinici e migliorato la rigenerazione tissutale, con ridotto sanguinamento e iperemia, riduzione di ulcere, granularità ed erosioni, rispetto al gruppo che ha ricevuto soluzione salina come trattamento (1).

Il gruppo di Iacopetti (3) ha esplorato l'efficacia di diversi trattamenti topici su ferite create sperimentalmente attraverso interventi chirurgici su pecore. Lo studio consisteva nell'applicazione topica quotidiana di HA tramite diverse forme disponibili in commercio.

RISULTATI: I risultati mostrano che l'applicazione topica di HA ha promosso una progressione fisiologica del processo di guarigione in tutte le fasi. Questi risultati dimostrano che l'HA ha migliorato il trattamento delle ferite, riducendo i tempi di guarigione (3).

In una review del 2012 (4) viene riportato il ruolo dell'acido ialuronico nella rigenerazione dei tessuti. In particolare, in un modello di difetto cutaneo denominato "full-thickness skin" del ratto, l'HA reticolato è stato liofilizzato per formare un'impalcatura spugnosa ed immerso in una soluzione acquosa contenente HA a basso peso molecolare, arginina ed EGF (epidermal growth factor).

L' applicazione del materiale biofunzionalizzato promuoveva notevolmente l'epitelizzazione; inoltre, gli autori suggeriscono che la rigenerazione della pelle è migliorata dall'applicazione topica di EGF e HA che migliorano effettivamente la fase iniziale dell'infiammazione e questo supporta indirettamente la guarigione delle ferite (4).

In un altro studio del 2010 (5) è stato dimostrato che l'acido ialuronico (HA) ha la capacità di promuovere la guarigione delle ferite. È stata progettata una medicazione per ferite utilizzando acido ialuronico ad alto peso molecolare (HMW-HA) e acido ialuronico a basso peso molecolare (LMW-HA). Fogli spugnosi composti da acido ialuronico reticolato ad alto peso molecolare (c-HMW-HA) sono stati preparati mediante liofilizzazione di una soluzione acquosa di HMW-HA

contenente un agente reticolante. Ciascun foglio spugnoso è stato immerso in una soluzione acquosa di LMW-HA contenente arginina (Arg) da sola o sia Arg che fattore di crescita epidermico (EGF), e quindi liofilizzato per preparare due tipi di prodotto.

Nel primo esperimento, ciascuna medicazione per ferite è stata applicata a un difetto cutaneo a tutto spessore con un diametro di 35 mm nella regione addominale di ratti SD, lasciando un'isola cutanea intatta di 15 mm di diametro nell'area centrale di questo difetto cutaneo. La medicazione in film di poliuretano disponibile in commercio è stata quindi applicata a ciascuna medicazione come materiale di copertura. Nel gruppo di controllo, la superficie della ferita è stata ricoperta con la sola medicazione in pellicola di poliuretano. Entrambe le medicazioni per ferite (Gruppo I e Gruppo II) hanno notevolmente ridotto le dimensioni del difetto cutaneo a tutto spessore e aumentato le dimensioni dell'isola cutanea intatta, rispetto al gruppo di controllo (5).

CANNEFF VAG SUP® supposte vaginali favoriscono la guarigione delle ferite dopo il parto o dopo un intervento chirurgico ginecologico.

Acido ialuronico e atrofia vaginale

Nel 2008 è stato condotto uno studio clinico per valutare l'efficacia e la sicurezza, nelle donne in postmenopausa con atrofia urogenitale, dell'uso di supposte per uso vaginale contenenti acido ialuronico, vitamina E e vitamina A. Lo studio è stato eseguito su 150 donne in postmenopausa, somministrando 1 supposta vaginale al giorno per i primi 14 giorni e poi una supposta vaginale, a giorni alterni, per altri 14 giorni. L'endpoint primario era la valutazione della secchezza vaginale valutata da una Scala Analogica Visiva (VAS) sia dallo sperimentatore che dal paziente. Gli endpoint secondari erano la valutazione di tutti gli altri sintomi e segni associati all'atrofia vaginale (prurito, bruciore, dispareunia, infiammazione o gonfiore vaginale, irritazione, valutati con una scala a 4 punti, presenza di abrasioni e irritazioni vaginali) e la registrazione degli eventi avversi verificatisi durante lo studio.

RISULTATI: Le pazienti non hanno riportato effetti avversi durante il trattamento e i risultati in termini di efficacia sui sintomi dell'atrofia vaginale sono stati nettamente positivi. È stato registrato un alto livello di conformità. Il prodotto testato può quindi essere considerato un'alternativa sicura ed efficace per il trattamento dei sintomi dell'atrofia vaginale nelle donne in postmenopausa, soprattutto quando la terapia ormonale sostitutiva non è raccomandata (28).

In un altro studio del 2010, 42 donne in post menopausa con sintomi di vaginite atrofica sono state randomizzate ad assumere compresse vaginali da 25 µg di estradiolo (n = 21) (gruppo I) o 5 mg di acido ialuronico sale sodico (n = 21) (gruppo II) per 8 settimane. I sintomi della vaginite atrofica sono stati valutati da una scala di autovalutazione a 4 punti di punteggio composito e il grado di atrofia epiteliale è stato determinato come "nessuno", "lieve", "moderato" e "grave". Il pH vaginale e l'indice di maturazione sono stati misurati e confrontati in entrambi i gruppi.

RISULTATI: I sintomi sono stati alleviati in modo significativo in entrambi i gruppi ($P < 0,001$). Una significativa diminuzione dell'atrofia epiteliale e del pH vaginale è stata rilevata in entrambi i gruppi ($P < 0,01$) dopo il trattamento. Anche i valori di maturazione vaginale sono stati significativamente migliorati in entrambi i gruppi di studio ($P < 0,001$).

CONCLUSIONE: Entrambi i trattamenti hanno fornito sollievo dai sintomi vaginali, miglioramento dell'atrofia epiteliale, diminuzione del pH vaginale e aumento della maturazione dell'epitelio vaginale. Tali miglioramenti sono stati maggiori nel gruppo I. Le compresse vaginali di acido ialuronico possono essere utilizzate in pazienti con vaginite atrofica che non vogliono o non possono assumere un trattamento locale con estrogeni (29).

Sempre nel 2010 è stato condotto uno studio clinico randomizzato in doppio cieco ad Ahvaz (Iran) da agosto a dicembre 2010: 40 donne in post menopausa con atrofia vaginale sono state assegnate in modo casuale a due gruppi per assumere supposte vaginali di acido ialuronico sale sodico da 5 mg ($n=20$) o 1 mg di vitamina E ($n=20$) per 8 settimane. I sintomi dell'atrofia vaginale erano valutati da una scala di autovalutazione a 4 punti e il punteggio composito è stato determinato come nessuno, lieve, moderata e grave in quattro periodi.

RISULTATI: I risultati hanno mostrato che i sintomi sono stati alleviati in modo significativo in entrambi i gruppi ($P < 0,001$). Il sollievo dei sintomi è stato significativamente superiore nel gruppo dell'acido ialuronico rispetto al gruppo della vitamina E ($P < 0,05$).

CONCLUSIONE: sebbene sia l'acido ialuronico che la vitamina E abbiano alleviato i sintomi vaginali, i miglioramenti sono stati maggiori nel gruppo dell'acido ialuronico. Pertanto, le supposte vaginali sono suggerite per le donne con atrofia vaginale che non vogliono o non possono assumere trattamenti con estrogeni (30).

Nel 2006 sono stati condotti due studi clinici per indagare gli effetti di un dispositivo medico in forma di gel contenente acido ialuronico, liposomi, fitoestrogeni da estratto di *Humulus lupulus* (appartenente alla famiglia delle Cannabacee) e Vitamina E, con l'obiettivo di testarne la sicurezza e l'efficacia in donne in post-menopausa con atrofia urogenitale.

RISULTATI: Il primo studio pilota ha confermato in 10 donne il buon profilo di sicurezza del dispositivo applicato sui genitali esterni alla dose di 1-2 g/die per 30 giorni.

Il secondo studio è stato condotto secondo un disegno multicentrico, in aperto, non controllato, su 100 donne in post-menopausa a cui veniva indicata l'applicazione vaginale di 2,5 g di gel/die per 1 settimana seguita da due applicazioni/settimana per 11 settimane. L'end-point primario era la valutazione della secchezza vaginale valutata da una Scala Analogica Visiva (VAS) sia dallo sperimentatore che dal soggetto. Gli endpoint secondari erano la valutazione di tutti gli altri sintomi e segni associati alla vaginite atrofica (prurito, bruciore, dispareunia, infiammazione/edema vaginale ed eruzione cutanea, valutati mediante una scala a 4 punti, e presenza di abrasioni vaginali e disepitelizzazione) e la registrazione degli eventi avversi durante lo studio.

RISULTATI: I risultati hanno evidenziato un marcato effetto del prodotto testato sulla secchezza vaginale e su tutti gli altri sintomi e segni con riduzioni statisticamente significative sin dalla prima settimana di trattamento. Nessun evento avverso correlato al trattamento è stato lamentato dai soggetti e il corso del trattamento ha mostrato un alto livello di accettabilità da parte dei soggetti (31).

Nel 2015 è stato svolto un altro studio clinico controllato randomizzato su 56 donne in menopausa con sintomi di atrofia vaginale; sono state assegnate in modo casuale a due gruppi, riceventi rispettivamente estrogeni sottoforma di Premarin e acido ialuronico. La gravità di ciascun segno di atrofia è stata valutata con la Scala Analogica Visiva (VAS) e sulla base di una scala di quattro punti. Per riconoscere la maturazione cellulare è stato usato il Pap test e il grado di maturazione è stato calcolato secondo la formula e i punteggi 0-100. Per il pH vaginale, è stato utilizzato un indicatore di pH.

RISULTATI: i risultati di questo studio hanno mostrato che i sintomi dell'atrofia vaginale erano migliorati in modo significativo in entrambi i gruppi. Secchezza, prurito, indice di maturazione, pH e il punteggio composito dei sintomi vaginali sono migliorati in modo significativo in entrambi i gruppi ($p < 0,001$). La dispareunia è diminuita in entrambi i casi (Premarin ($P < 0,05$) e acido ialuronico ($P < 0,001$)). L'incontinenza urinaria ha mostrato solo un miglioramento nel gruppo trattato con acido ialuronico ($P < 0,05$). Il miglioramento dell'incontinenza urinaria, della secchezza, dell'indice di maturazione e del punteggio composito di sintomi vaginali era più significativo nel gruppo trattato con acido ialuronico rispetto a quello trattato con Premarin.

CONCLUSIONI: secondo i risultati del presente studio, acido ialuronico ed estrogeni coniugati hanno entrambi migliorato i sintomi dell'atrofia vaginale. Ma l'acido ialuronico era più efficace rispetto al Premarin e inoltre l'acido ialuronico è indicato anche a coloro che non vogliono o non possono assumere un trattamento ormonale locale (32).

Acido Ialuronico e disagio vaginale

Nel 2016 è stato condotto uno studio osservazionale presso il Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia del Università Vita Salute San Raffaele di Milano, 46 donne in post menopausa che lamentavano disagio genitale dovuto a carenza di estrogeni sono state incluse nello studio. Il protocollo di trattamento prevedeva la somministrazione di un preparato liquido a base di acido ialuronico per uso vaginale tre volte alla settimana, per un totale di 8 settimane. L'analisi statistica è stata effettuata tramite l'indice di salute vaginale (VHI) e la Scala Analogica Visiva (VAS).

RISULTATI: Sia l'indice di salute vaginale (VHI) che la Scala Analogica Visiva (VAS) dei sintomi genitali hanno mostrato un miglioramento alla fine del protocollo con significatività statistica ($p < 0,0001$). Il grado di soddisfazione dei pazienti al termine del trattamento è stato segnalato come elevato.

CONCLUSIONI: il preparato liquido per uso vaginale nelle donne in post menopausa ha dimostrato un'efficacia significativa in termini di miglioramento sia oggettivo sia soggettivo (33).

Acido Ialuronico e radioterapia

I preparati contenenti acido ialuronico o suoi sali e derivati sono utilizzati da molto tempo per favorire la guarigione, ripristinare l'idratazione e ridurre l'infiammazione della pelle e delle mucose.

L'effetto dell'acido ialuronico sulle reazioni cutanee acute dopo la radioterapia è stato valutato in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo.

RISULTATI: L'uso profilattico di una crema con acido ialuronico ha dimostrato di ridurre l'incidenza di radioepiteliti di alto grado, suggerendo un ruolo interessante della crema all'acido ialuronico come trattamento di supporto per migliorare la compliance e la qualità della vita nei pazienti sottoposti a radioterapia (7).

CANNABIDILOLO (CBD)

Effetto antinfiammatorio del CBD

I preparati contenenti acido ialuronico o suoi sali e derivati sono utilizzati da molto tempo per favorire la guarigione, ripristinare l'idratazione e ridurre l'infiammazione della pelle e delle mucose (34).

Sono stati dimostrati gli effetti antinfiammatori e citoprotettivi (antiossidanti) del CBD.

Il CBD influisce sia direttamente che indirettamente sul sistema endocannabinoide (ECS) che svolge un ruolo chiave nel mantenimento di un ambiente interno stabile. Il CBD aiuta a catturare le specie reattive dell'ossigeno (8) e generalmente aiuta a mantenere l'omeostasi redox (9), che è direttamente correlata alla modulazione dei processi infiammatori. Dopo la somministrazione di CBD si sono osservati miglioramenti sia in casi di colite indotta sperimentalmente (10) e artrite indotta da collagene, che in casi di neuroinfiammazioni ed encefalomieliti (11). L'effetto antinfiammatorio è il principale effetto farmacologico del CBD.

CBD e riduzione di dolore, prurito e gonfiore

Il CBD interagisce con una serie di recettori cellulari, inclusi i sistemi recettoriali legati alla percezione del dolore (18). L'effetto analgesico del CBD è stato dimostrato in modelli animali e il CBD ha dimostrato di essere molto ben tollerato.

Grazie alla combinazione di effetti analgesici ed antinfiammatori, i preparati a base di CBD possono generalmente essere impiegati per alleviare dolore e disagi associati a vari tipi di lesioni.

In studi pilota che hanno coinvolto pazienti con malattie infiammatorie della pelle, tutti i partecipanti hanno riportato una riduzione del dolore e del prurito e un miglioramento generale delle condizioni della pelle dopo la somministrazione di gel transdermico di CBD (35) (17).

In uno studio che ha coinvolto pazienti affetti da epidermolisi bollosa, malattia infiammatoria della pelle, tutti i partecipanti hanno descritto una guarigione più rapida, una riduzione della formazione di vesciche e una diminuzione del dolore derivante dalla malattia (16).

La maggior parte delle ricerche sul Sistema Endocannabinoide (ECS) indica che la risposta al prurito è principalmente modulata attraverso i recettori CB1 nel SNC; alcuni rapporti sostengono che il coinvolgimento dei recettori CB1 periferici potrebbe anche essere un potente contributo al prurito.

I dati disponibili finora per il coinvolgimento dei recettori CB2 periferici sono in conflitto e sono necessarie ulteriori ricerche per determinare il loro ruolo nel prurito.

È stato anche dimostrato che tutti i recettori sensibili ai cannabinoidi ionotropici (ad esempio, TRPV1-4, TRPA1 e TRPM8) svolgono un ruolo fondamentale nella complessa comunicazione cutanea tra cheratinociti, cellule immunitarie (Mast) e i nervi sensoriali che portano a una sensazione di prurito. Così, inibendo l'attività di tali canali ionotropici selettivi, i fitocannabinoidi possono essere utili per alleviare il prurito.

Ripristinando l'idratazione della mucosa, i preparati contenenti ialuronato sono anche efficaci per mitigare i sintomi della secchezza vaginale e sono consigliati per ridurre il dolore durante i rapporti sessuali e altri problemi associati a squilibri ormonali (32).

Effetto ansiolitico e miglioramento del sonno

Il CBD agisce come regolatore di alcuni recettori del sistema nervoso periferico responsabili della regolazione della paura e dell'ansia (18). Il CBD rappresenta un'alternativa che non crea dipendenza all'uso di oppioidi (19).

Studi preclinici su animali da laboratorio hanno documentato l'effetto positivo del CBD nell'eliminare ansia, stress e panico. Il CBD agisce come regolatore di alcuni recettori del sistema nervoso periferico responsabili della regolazione di paura e ansia (20). Test clinici svolti su volontari sani e individui con disturbi d'ansia segnalano un potenziale uso ansiolitico del CBD per ridurre i sintomi di ansia generale, panico, ansia sociale, disturbo ossessivo-compulsivo e disturbo post-traumatico (21).

In uno studio pilota, i volontari partecipanti hanno riportato un livello di ansia soggettivamente inferiore dopo l'assunzione orale di 400 mg di CBD, effetto supportato da un'attività cerebrale dimostrabilmente alterata nei centri che elaborano l'ansia (22). In uno studio clinico su pazienti con disturbo d'ansia sociale, i partecipanti hanno ricevuto una singola dose orale di 600 mg di CBD prima di un test di simulazione che consisteva nel parlare in pubblico. Rispetto al gruppo placebo, il gruppo che aveva ricevuto il CBD ha manifestato livelli di ansia significativamente più bassi, minori

problemi nel linguaggio e minor disagio, in modo paragonabile al gruppo di controllo composto da individui che non soffrono di ansia sociale (23).

Poiché i disordini del sonno sono spesso associati ai disturbi d'ansia, il CBD è raccomandato come terapia di supporto per i disturbi del sonno. Nella maggior parte dei casi l'assunzione di CBD è ben tollerata dai pazienti.

L'effetto del CBD su ansia e qualità del sonno è stato analizzato tramite uno studio clinico svolto su 72 soggetti adulti. Alla maggior parte dei partecipanti sono stati somministrati 25 mg di CBD al giorno sotto forma di capsule per l'assunzione orale. Entro il primo mese di osservazione 57 soggetti (79,2%) su 72 hanno riportato miglioramenti negli stati di ansia, e 48 soggetti (66,7%) su 72 hanno registrato miglioramenti nel sonno (24).

RIEPILOGO: un'alternativa non ormonale alle terapie per gli squilibri ormonali

Le supposte vaginali CANNEFF®VagSup possono essere utilizzate come terapia di supporto nel trattamento di lievi lesioni o disagi nella zona vaginale.

Lo ialuronato di sodio ha un effetto positivo sull'atrofia vaginale post-menopausale, sulla secchezza vaginale e sintomi simili. Studi clinici hanno dimostrato che la somministrazione topica di preparati contenenti ialuronato di sodio fornisce un netto sollievo da prurito, dolore e secchezza della mucosa vaginale (32) (33). I preparati contenenti ialuronato di sodio hanno dimostrato possedere effetti paragonabili ai preparati ormonali a base di estrogeni (36).

Combinando lo ialuronato di sodio con gli effetti analgesici ed antinfiammatori mediati dal CBD, le supposte vaginali CANNEFF®VagSup sono un'alternativa non ormonale per eliminare gli sbalzi d'umore, il dolore e i disagi vaginali dovuti a carenza di estrogeni, correlati alla sindrome premestruale o alla menopausa.

Referenze scientifiche

1. **Sammarco G, Shalaby M, Elangovan S, Petti L, Roda G, Restelli S, Arena V, Ungaro F, Fiorino G, Day AJ, D'Alessio S, Vetrano S.** *Hyaluronan Accelerates Intestinal Mucosal Healing through Interaction with TSG-6 Cells.* 2019 Sep 12. p. 8(9):1074. doi: 10.3390/cells8091074. PMID: 31547322; PMCID: PMC6769700.
2. **Litwiniuk M, krejner A, Speyrer MS, Gauto AR, Grzela T.** *Hyaluronic Acid in Inflammation and Tissue Regeneration.* s.l. : Wounds, 2016 Mar. p. 28(3):78-88. PMID: 26978861.
3. **Iacopetti I, Perazzi A, Martinello T, Gemignani F, Patruno M.** *Hyaluronic acid, Manuka honey and Acemannan gel: Wound-specific applications for skin lesions.* *Res Vet Sci.* 2020 Apr. p. 129:82-89. doi: 10.1016/j.rvsc.2020.01.009. Epub 2020 Jan 11. PMID: 31954318.
4. **Reitinger S, Lepperdinger G.** *Hyaluronan, a ready choice to fuel regeneration: a mini-review.* s.l. : Gerontology, 2013. p. 59(1):71-6. doi: 10.1159/000342200. Epub 2012 Sep 22. PMID: 23006468.
5. **Matsumoto Y, Kuroyanagi Y.** *Development of a wound dressing composed of hyaluronic acid sponge containing arginine and epidermal growth factor.* s.l. : J Biomater Sci Polym Ed., 2010. p. 21(6-7):715-26. doi: 10.1163/156856209X435844.
6. **Montrone S, Gonnelli A, Cantarella M, Sainato A.** *Use of Proktis-M suppositories in patients undergoing neoadjuvant radiochemotherapy for adenocarcinoma of the rectum.* s.l. : Minerva Gastroenterol Dietol., 2015 Dec. p. 61(4):293-7. PMID: 26657928.
7. **Liguori V, Guillemin C, Pesce GF, Mirimanoff RO, Bernier J.** *Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy.* s.l. : Radiother Oncol., 1997 Feb. p. 42(2):155-61. doi: 10.1016/s0167-8140(96)01882-8. PMID: 9106924.
8. **Atalay S, Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E.** *Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol.* Basel : Antioxidants, 2019. p. 21. Vol. 9.
9. **Vacek J, Storch J, et. al.** *Antioioxidant function of phytocannabinoids: molecular basis of their stability and cytoprotective properties under UV-irradiation.* s.l. : Free Radic. Biol. Med., 2021. p. 258-270. Vol. 164.
10. **Schicho R, Storr M.** *Topical and systemic cannabidiol improves trinitrobenzene sulfonic acid colitis in mice.* s.l. : Pharmacology, 2012. p. 149-155. Vol. 89.
11. **S, Burstein.** *Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation.* s.l. : Bioorg. Med. Chem., 2015. p. 1377-1385. Vol. 23.

12. **Esposito G, Filippis DD, Cirillo C, Iuvone T, Capoccia E, Scuderi C, Steardo A, Cuomo R, Steardo L.** *Cannabidiol in inflammatory bowel diseases: a brief overview.* s.l. : Phytoter. Res., 2013. p. 633-636. Vol. 27.
13. **Larsen C, Shahinas J.** *Dosage, Efficacy and Safety of Cannabidiol Administration in Adults: A Systematic Review of Human Trials.* s.l. : J. Clin. Med. Res., 2020. p. 129-141. Vol. 12.
14. **Naftali T, Mechulam R, Marii A, Gabay G, Stein A, Bronshtain M, Laish I, Benjaminov F, Konikoff FM.** *Low-Dose Cannabidiol is Safe but Not Effective in the Treatment for Crohn's Disease, a Randomized Controlled Trial.* s.l. : Dig. Dis. Sci., 2017. p. 1615-1620. Vol. 62.
15. **Naftali T, Bar-Lev Schleider L, Sklerovsky Benjaminov F, Lish I, Konikoff FM, Ringel Y.** *Medical cannabis for inflammatory bowel disease: real-life experience of mode of consumption and assesment of side-effects.* s.l. : Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2019. p. 1376-1381. Vol. 31.
16. **Chelliah MP, Zinn Z, Khuu P, Teng JMC.** *Self-initiated use of topical cannabidiol oil for epidermolys bullosa.* s.l. : Pediatr Dermatol., 2018 Jul. p. 35(4):e224-e227. doi: 10.1111/pde.13545. Epub 2018 May 22. PMID: 29786144.
17. **Baswan SM, Klosner AE, Glynn K, Rajgopal A, Malik K, Yim S, Stern N.** *Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD) for Skin Health and Disorder.* s.l. : Clin Cosmet Investig Dermatol., 2020 Dec 8. p. 13:927-942. doi: 10.2147/CCID.S286411. PMID: 33335413; PMCID: PMC7736837.
18. **Mlost J, Bryk M, Starowicz K.** *Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action.* s.l. : Int. J. Mol. Sci., 2020. p. 8870. Vol. 21.
19. **Eskander JP, Spall J, Spall A, Shah RV, Kaye AD.** *Cannabidiol (CBD) as a treatment of acute and chronic back pain: A case series and literature review.* s.l. : J. Opioid. Manag., 2020. p. 215-218. Vol. 16.
20. **Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR.** *Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders.* s.l. : Neurotherapeutics, 2015. p. 825-836. Vol. 12.
21. **Wright M, Di Ciano P, Brands B.** *Use of Cannabidiol for the Treatment of Anxiety: A Short Synthesis of Pre-Clinical and Clinical Evidence.* s.l. : Cannabis Cannabinoid Res, 2020. p. 191-196. Vol. 5.
22. **Crippa JA, et. al.** *Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report.* s.l. : J. Psychopharmacol., 2011. p. 121-130. Vol. 25.
23. —. *Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients.* s.l. : Neuropsychopharmacology, 2011. p. 1219-1226. Vol. 36.
24. **Shannon S, Lewis N, Lee H, Hughes S.** *Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series.* s.l. : Perm. J., 2019. p. 18-41. Vol. 23.

25. **Schicho R, Storr M.** *Topical and systemic cannabidiol improves trinitrobenzene sulfonic acid colitis in mice.* s.l. : Pharmacology, 2012. p. 89(3-4):149-55. doi: 10.1159/000336871. Epub 2012 Mar 12. PMID: 22412698; PMCID: PMC3668621.
26. **Wei D, Wang H, Jang J, Dai Z, Yang R, Meng S, Li Y.** *Effects of o-1602 and CBD on TNBS-induced colonic disturbances.* s.l. : Neurogastroenterol Motil, 2020 Mar. p. 32(3):e13756. doi: 10.1111/nmo.13756. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31502588.
27. **Jamontt JM, Areles Molleman, Pertwee RG, Parsons ME.** *The effects of Delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol alone and in combination on damage, inflammation and in vitro motility disturbances in rat colitis.* s.l. : British Journal of Pharmacology, 2010. Vol. volume 160.
28. **Costantino D, Guaraldi C.** *Effectiveness and safety of vaginal suppositories for the treatment of the vaginal atrophy in postmenopausal women: an open, non-controlled clinical trial.* s.l. : Eur Rev Med Pharmacol Sci., 2008 Nov-Dec. p. 12(6):411-6. PMID: 19146203.
29. **Ekin M, Yasar L, Savan K, et. al.** *The comparison of hyaluronic acid vaginal tablets with estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial.* Arch Gynecol Obstet 283. 2011. p. 539-543.
30. **Ziagham S, Abbaspour Z, Abbaspour M R.** *The comparison between the effects of hyaluronic acid vaginal suppository and vitamin E on the treatment of atrophic vaginitis in menopausal women.* s.l. : J Arak Uni Med Sci, 2012. p. 15(6):57-64.
31. **Morali G, Polatti F, Metelitsa EN, Mascarucci P, Magnani P, Marrè GB.** *Open, non-controlled clinical studies to assess the efficacy and safety of a medical device in form of gel topically and intravaginally used in postmenopausal women with genital atrophy.* s.l. : Arzneimittelforschung, 2006. p. 56(3):260-8. doi: 10.1055/s-0031-1296715. PMID: 16618016.
32. **Jokar A, Davari T, Asadi N, Ahmadi F, Foruhari S.** *Comparison of the Hyaluronic Acid Vaginal Cream and Conjugated Estrogen used in Treatment of Vaginal Atrophy of Menopause Women: A Randomized Controlled Clinical Trial.* s.l. : Int J Community Based Nurs Midwifery, 2016 Jan. p. 4(1):69-78. PMID: 26793732; PMCID: PMC4709811.
33. **Origoni M, Cimmino C, Carminati G, Iachini E, Stefani C, Girardelli S, Salvatore S, Candiani M.** *Postmenopausal vulvovaginal atrophy (VVA) is positively improved by topical hyaluronic acid application. A prospective, observational study.* s.l. : Eur Rev Med Pharmacol Sci., 2016 Oct. p. 20(20):4190-4195. PMID: 27831658.
34. **Voinchet V, Vasseur P, Kern J.** *Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of acute wounds.* s.l. : Am. J. Clin. Dermatol., 2006. p. 353-357. Vol. 7.
35. **Palmieri B, Laurino C, Vadalà M.** *A therapeutic effect of cbd-enriched ointment in inflammatory skin diseases and cutaneous scars.* s.l. : Clin. Ter., 2019. p. e93-e99. Vol. 170.

36. **Chen J, Geng L, Song X, Li H, Giordan N, Liao Q.** *Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group, clinical trial.* s.l. : J. Sex. Med., 2013. p. 1575-1584. Vol. 10.
37. **Liguori V, Guillemin C, Pesce GF, Mirimanoff RO, Bernier J.** *Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy.* s.l. : Radiother. Oncol., 1997. p. 155-161. Vol. 42.
38. **Chelliah MP, Zinn Z, Khuu P, Teng JMC.** *Self-initiated use of topical cannabidiol oil for epidermolysis bullosa.* s.l. : Pediatr. Dermatol., 2019. p. e224-e227. Vol. 35.