

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ»

**Κανναβινοειδή και νευροπαθητικός πόνος: Μια συστηματική
ανασκόπηση**

Της φοιτήτριας:

Παναγιωτίδου Ολυμπία

(Αναισθησιολόγος στο Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»)

Επιβλέπουσα καθηγήτρια:

Σιαφάκα Ιωάννα

(Καθηγήτρια, διευθύντρια Α' Αναισθησιολογικής Κλινικής στο Αρεταίειο Νοσοκομείο)

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη.....	3
Abstract	5
Εισαγωγή.....	6
1.1 Αλγαισθησία.....	7
1.2 Οι νευροδιαβιβαστές του πόνου.....	8
1.3. Νευροπαθητικός πόνος.....	10
1.4 Ιστορικά στοιχεία για την κάνναβη ως φάρμακο	13
1.5 Υποδοχείς των κανναβινοειδών	15
1.5.1 Κατανομή των CB1 υποδοχέων	17
1.5.2 Κατανομή των CB2 υποδοχέων	17
1.6 Ενδογενές κανναβινοειδές σύστημα.....	18
1.7 Φυσιολογικές δράσεις κανναβινοειδών.....	19
1.7.1 Δράσεις κανναβινοειδών σε λειτουργίες του ΚΝΣ και πιθανές κλινικές εφαρμογές.....	19
1.8 Κανναβινοειδή και πόνος	20
2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	22
3. Κύρια αποτελέσματα.....	24
4. Συζήτηση.....	29
Βιβλιογραφία.....	36

Περίληψη

Εισαγωγή: Ένα από τα συστήματα νευροδιαβιβαστών που συμμετέχουν στον έλεγχο νευροπαθητικού πόνου είναι το ενδοκανναβινοειδές σύστημα. Το σύστημα αυτό εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στους νευρώνες και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και παίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη του νευροπαθητικού πόνου. Αρκετές κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι τα κανναβινοειδή μείωσαν σημαντικά τον νευροπαθητικό πόνο, αν και οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες δεν ανταποκρίνονται στα απαιτούμενα πρότυπα ποιότητας. Οι διάφοροι πληθυσμοί ασθενών με πόνο που περιλαμβάνονται στις συστηματικές ανασκοπήσεις δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Σκοπός: Να πραγματοποιηθεί μια συστηματική ανασκόπηση για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των κανναβινοειδών στην αντιμετώπιση του χρόνιου μη κακοήθους νευροπαθητικού πόνου.

Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε έρευνα στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων Medline / PubMed και για το χρονικό διάστημα 1966-27/9/2017. Οι όροι που χρησιμοποιήθηκαν ήταν κανναβινοειδή, κάνναβη, μαριχουάνα, πόνος, χρόνιος, νευροπαθητικός, ναβιλόνη, δέλτα-9-τετραϋδροκανναβινόλη, κανναβιδιόλη και dronabinol. Χρησιμοποιήθηκαν τυχαία ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (RCTs) που περιελάμβαναν κάνναβη και κανναβινοειδή για την αντιμετώπιση του χρόνιου μη-κακοήθους πόνου. Οι εκβάσεις που εξετάστηκαν ήταν η μείωση της έντασης του πόνου.

Αποτελέσματα: Από τις 26 μελέτες που εξετάστηκαν σχετικά με το χρόνιο νευροπαθητικό πόνο, αποκλείστηκαν 9 μελέτες. Η αξιολόγηση των 17 μελετών που τελικά περιελήφθησαν στην παρούσα ανασκόπηση έδειξε ότι τα κανναβινοειδή μπορούν να παρέχουν αποτελεσματική αναλγησία σε παθήσεις που προκαλούν χρόνο νευροπαθητικό πόνο. Τρεις μελέτες δεν έδειξαν διαφορά στον πόνο μεταξύ της

πειραματικής ομάδας και της ομάδας ελέγχου. Ερωτηματικά υπάρχουν για το συνδυασμό THC:CBD, καθώς και για τις περιπτώσεις με συνοδό κατάθλιψη, μπορεί να αποτελεί συγχυτικό παράγοντα.

Συμπέρασμα: Τα φαρμακευτικά εκχυλίσματα με βάση την κάνναβη που χρησιμοποιούνται σε διάφορους πληθυσμούς ασθενών με χρόνια, μη κακοήθη νευροπαθητικό πόνο μπορούν να παρέχουν αποτελεσματική αναλγησία σε καταστάσεις που είναι ανθεκτικές σε άλλες θεραπείες. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την αξιολόγηση της επίδρασης της επί μακρού αποτελεσματικότητας της θεραπείας καθώς και για την διερεύνηση του ιδανικού τρόπου χορήγησης αυτών των φαρμάκων.

Λέξεις -κλειδιά : κάνναβη, πόνος, νευροπαθητικός, μη κακοήθης

Abstract

Introduction: One of the neurotransmitter systems participating in neuropathic pain control is the endocannabinoid system. This system is highly expressed in neurons and immune cells, and it plays a crucial role in the development of neuropathic pain. Several clinical studies suggest that cannabinoids significantly reduced neuropathic pain, although most of these trials fail the required standards of quality. The different pain patient populations included in the systematic reviews also make it difficult to get adequate conclusions.

Aims: To conduct a systematic review to evaluate the efficacy of cannabinoids in the management of chronic nonmalignant neuropathic pain.

Methods: Electronic database searches were performed using Medline/PubMed from 1966-09/2017. Terms used were cannabinoids, cannabis, marijuana, pain, chronic, neuropathic, nabilone, delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and dronabinol. Randomized placebo-controlled trials (RCTs) which involved cannabis and cannabinoids for the management of chronic nonmalignant pain were selected. The outcome that was studied was the reduction or not of pain severity.

Results: Of the 26 studies that examined chronic neuropathic pain, 11 studies were excluded. The evaluation of the 17 included studies suggested that cannabinoids may provide effective analgesia in chronic neuropathic pain conditions that are refractory to other treatments. Three studies showed no difference between treatment and placebo groups. The THC:CBD combination is questionable regarding pain management, while accompanying depression may be a confounding factor.

Conclusion: Cannabinoids may be used to treat chronic nonmalignant neuropathic pain in order to provide adequate analgesia. Further studies are needed to evaluate the importance of the duration of the treatment and the ideal form of drug delivery.

Key -Words: cannabis, pain, neuropathic, non malignant

Εισαγωγή

Ο πόνος δεν κάνει διακρίσεις στο φύλο, την ηλικία και το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Ο πόνος προκαλεί φόβο και αγωνία, καθώς περιορίζει την αυτονομία και την αυτοεκτίμηση, συνοδευόμενος συχνά από αισθήματα μοναξιάς και απόγνωσης. Ο επικρατέστερος ορισμός του πόνου είναι εκείνος που έδωσε ο Διεθνής Οργανισμός Μελέτης του Πόνου (*International Association for the Study of Pain- IASP 1986*): «μια δυσάρεστη αισθητική και συναισθηματική εμπειρία, που σχετίζεται με πραγματική ή δυνητική ιστική βλάβη ή περιγράφεται με τους όρους μιας τέτοιας βλάβης». Ο πόνος κατατάσσεται αδρά σε τέσσερις κατηγορίες: **αλγαισθητικός πόνος** (nociceptive), **νευροπαθητικός**, **ψυχογενής** και **φλεγμονώδης πόνος**. Ο αλγαισθητικός και ο φλεγμονώδης πόνος προέρχονται από την ενεργοποίηση των υποδοχέων του πόνου (**αλγουποδοχέων ή αλγοδεκτικών υποδοχέων-nociceptors**), που βρίσκονται σε όλους τους ιστούς εκτός από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ), και συνδέονται με βλάβη των περιφερικών ιστών. Οι υποδοχείς του πόνου είναι νευροεπιθηλιακά κύτταρα που περιβάλλονται από κάψα ή ελεύθερες νευρικές απολήξεις με εξειδικευμένη ευαισθησία στα αλγογόνα ερεθίσματα. Η διαδικασία της πρόκλησης και της αντίληψης του πόνου καλείται **αλγαισθησία** (nociception) (1). Γενικά, οι υποδοχείς του πόνου είναι ευαίσθητοι σε κάθε παράγοντα ο οποίος προκαλεί ή απειλεί να προκαλέσει βλάβη ιστών, γι' αυτό οι υποδοχείς του πόνου είναι γνωστοί ως βλαβοϋποδοχείς. Χαρακτηρίζονται από υψηλό ουδό διέγερσης και απαιτούνται έντονα ερεθίσματα για να ενεργοποιηθούν, ενώ η ευαισθησία τους είναι μεταβαλλόμενη. Διάφορες χημικές ουσίες μπορεί να ερεθίσουν τους υποδοχείς του πόνου και να τους κάνουν πιο ευαίσθητους σε άλλα ερεθίσματα (ευαισθητοποίηση). Οι ενδογενείς διεγερτικοί νευροδιαβιβαστές έχουν ιδιαίτερη σημασία στη σύναψη αυτή.

1.1 Αλγαισθησία

Η φυσιολογία της αλγαισθησίας περιλαμβάνει μια περίπλοκη αλληλεπίδραση δομών του περιφερικού νευρικού συστήματος και του ΚΝΣ, που έχει την αφετηρία της στο δέρμα, στα σπλάχνα και στους μυοσκελετικούς ιστούς και φθάνει στον εγκεφαλικό φλοιό. Τα επώδυνα ερεθίσματα (μηχανικά, θερμικά, χημικά) διεγείρουν τους αλγοϋποδοχείς ενώ οι αλγογόνες πληροφορίες μεταφέρονται ως νευρικές ώσεις με τους πρωτογενείς αισθητικούς νευρώνες που προβάλλουν στο νωτιαίο μυελό. Η πληροφορία από το νωτιαίο μυελό δια του μεσεγκεφάλου καταλήγει στο θάλαμο όπου και αναλύεται. Από εκεί, διαμέσου των θαλαμοφλοιωδών συνδέσεων, φτάνει στο φλοιό και σε περιοχές υπεύθυνες για τη συνείδηση και την αντίληψη του πόνου. Η αλγαισθησία περιλαμβάνει τέσσερις φυσιολογικές διαδικασίες: τη **μεταγωγή** (transduction), τη **διαβίβαση** (transmission), την **τροποποίηση** (modulation) και την **αντίληψη** (perception) (2,3). Η **μεταγωγή** είναι η διαδικασία, κατά την οποία τα επώδυνα ερεθίσματα μετατρέπονται σε ηλεκτρική δραστηριότητα στα άκρα των αισθητικών νευρώνων. Το βλαπτικό ερέθισμα ενεργοποιεί τους αλγοδεκτικούς υποδοχείς ενώ το δυναμικό ενεργείας των νευρικών ιών μεταβιβάζεται προς τις συναπτικές απολήξεις που εντοπίζονται στο οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού, ενεργοποιούν τον δεύτερο αισθητικό νευρώνα και τη διέγερση μετάδοσης στο ΚΝΣ. Στη συνέχεια διαμέσου των οδών του πόνου μεταφέρουν την πληροφορία του άλγους στον εγκέφαλο. Υπολογίζεται ότι σε ένα δερματικό νεύρο το 50% των αισθητικών ιών προέρχονται από υποδοχές του πόνου. Οι ίνες αυτές είναι λεπτές εμμύελες ίνες Αδ (ταχύτητα αγωγής του ερεθίσματος 6 και 2,5m/sec) ή αμύελες ίνες C (ταχύτητα αγωγής του ερεθίσματος 0,5 ως 2m/sec) και σχετίζονται με διάφορες ποιότητες πόνου: οξύς, διαξιφιστικός, εντοπισμένος πόνος (ίνες Αδ), αμβλύς, καυστικός, διάχυτος πόνος (ίνες C).

Η **διαβίβαση** είναι η διαδικασία που αναφέρεται στη διαβίβαση ώσεων διαμέσου του σωματοαισθητικού συστήματος. Η νευρωνική οδός που εξυπηρετεί τη μεταβίβαση αποτελείται από τους πρωτογενείς αισθητικούς νευρώνες, τα οπίσθια κέρατα του ΝΜ (β' αισθητικός νευρώνεάς), τις ανιούσες οδοί και τις θαλαμοφλοιώδεις προβολές. Οι σημαντικότεροι **διεγερτικοί χημικοί διαβιβαστές** των αλγοδεκτικών νευρώνων είναι το γλουταμικό οξύ και τα διεγερτικά νευροπεπτίδια: ουσία P, νευροκινίνες Α και Β, το πεπτίδιο γονιδίου της καλτσιτονίνης (CGRP) κ.α., που προκαλούν εκπόλωση στο μετασυναπτικό νευρώνα δηλαδή διέγερση. Διαμέσου των μεμβρανοϋποδοχέων τύπου AMPA και NMDA, το

γλουταμικό οξύ προκαλεί ταχεία μετασυναπτικά δυναμικά τόσο στο επίπεδο των τελικών αλγοδεκτικών οδών, όσο και στους διάμεσους ανασταλτικούς νευρώνες. Παρόμοια δυναμικά αλλά μεγαλύτερης διάρκειας προκαλούν τα νευροδραστικά πεπτιδία, ιδιαίτερα η ουσία P. Η ηλεκτρική διέγερση των αμύελων νευρικών ιών τύπου C προκαλεί την απελευθέρωση της ουσίας P στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Τα **οπίσθια κέρατα** αποτελούν το επίπεδο, όπου οι πληροφορίες αυτές είτε προωθούνται σε ανώτερα κέντρα είτε αναστέλλονται από τα κατιόντα συστήματα. Οι **ανιούσες οδοί του πόνου** είναι: η νωτιοθαλαμική οδός, νωτιοϋποθαλαμική οδός, η νωτιοδικτυωτή οδός και η νωτιομεσεγκεφαλική οδός. Η **τροποποίηση** είναι η διαδικασία κατά την οποία η μεταβίβαση των αλγαισθητικών ώσεων τροποποιείται μέσω της ενεργοποίησης ανασταλτικών κυκλωμάτων.

1.2 Οι νευροδιαβιβαστές του πόνου.

Τα επώδυνα ερεθίσματα προκαλούν διάνοιξη των ιοντικών διαύλων και ροή ιόντων διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών στις περιφερικές προσαγωγές ίνες του πόνου. Αρκετά ισχυρά ερεθίσματα προκαλούν εκπόλωση και δημιουργία δυναμικών ενεργειών που άγονται μέσω των περιφερικών προσαγωγών ιών στα ραχιαία κέρατα του νωτιαίου μυελού. Η έντονη υπερδιεγερσιμότητα οδηγεί στην απελευθέρωση διεγερτικών νευροδιαβιβαστών (πχ γλουταμικό), νευροπεπτιδίων (πχ ουσία P) και νευροτροποποιητών (πχ νευροτροφικός παράγοντας του εγκεφάλου-BDNF) από τις τελικές απολήξεις στις συνάψεις των ραχιαίων κερμάτων του NM. Αυτοί οι νευροδιαβιβαστές και νευροτροποποιητές στη συνέχεια προσδένονται και ενεργοποιούν υποδοχείς στις μετασυναπτικές νευρικές απολήξεις.(5)

Ανάμεσά τους ξεχωρίζουν οι NMDA υποδοχείς, οι υποδοχείς AMPA, οι υποδοχείς οι συνεξευγμένοι με G-πρωτείνες και οι υποδοχείς κινάσης της τυροσίνης. Αν τα προσυναπτικά δυναμικά εμφανίζονται με επαρκή συχνότητα και διάρκεια, η δραστηριότητα στην μετασυναπτική μεμβράνη θα αυξηθεί επίσης, πυροδοτώντας-ευοδώνοντας άλλο ένα δυναμικό ενεργειών. Αυτές οι ώσεις που γεννώνται στο ραχιαίο κέρασ διαδίδονται μέσω ανιόντων δεματίων (πχ νωτιαιοθαλαμικό δεμάτιο) και καταλήγουν στον εγκέφαλο, όπου και γίνεται η επεξεργασία των σημάτων και πραγματοποιείται η αντίληψη του πόνου (5). Η περιφερική βλαβοδεκτική δραστηριότητα των προσαγωγών ιών αυξάνεται αν η βλάβη των ιστών εμφανίζεται

ως αποτέλεσμα λόγω απελευθέρωσης προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Σε αυτές περιλαμβάνονται η βραδυκινίνη, η προσταγλανδίνη E2, ο αυξητικός νευρικός παράγοντας ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF-a). Αυτοί οι μεσολαβητές όταν δεσμεύονται σε συγκεκριμένους υποδοχείς στις νευρικές απολήξεις, προκαλούν έναν καταρράκτη γεγονότων που έχουν ως αποτέλεσμα τη μεταβολή στην κατάσταση ευαισθησίας(). Συγκεκριμένα, αυτοί οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές μπορούν να προκαλέσουν εκπόλωση στις πρωτογενείς προσαγωγές ίνες απευθείας ενεργοποιώντας τους διαύλους νατρίου, αν και στις περισσότερες περιπτώσεις ευαισθητοποιούν τις τελικές νευρικές απολήξεις (δηλ. ελαττώνουν τον ουδό ενεργοποίησης), παρά δρουν άμεσα. Επιπλέον, τα κύτταρα της γλοίας, που παραδοσιακά θεωρούνται ως υποστηρικτικά κύτταρα, είναι τώρα γνωστό ότι διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην εκκίνηση της βλαβοδεκτικότητας, μετά την αρχική κάκωση των περιφερικών ιστών. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα κύτταρα της γλοίας παραμένουν «σιωπηλά». Ωστόσο, όταν ενεργοποιηθούν από ιστική βλάβη ή φλεγμονή, είναι ικανά να απελευθερώσουν μια ποικιλία παραγόντων που ενεργοποιούν τους βλαβουποδοχείς, όπως ο TNF-a, η ιντερλευκίνη I, το NO, το αραχιδονικό οξύ και διεγερτικά αμινοξέα, που άμεσα αυξάνουν τη διεγερσιμότητα των νευρών, υποδεικνύοντας ότι τα κύτταρα αυτά έχουν ένα ρόλο στην έναρξη και τη διατήρηση του πόνου, όπως άλλωστε συμβαίνει και με το νευροπαθητικό πόνο. Κατιούσες οδοί, που προβάλλουν από συγκεκριμένες εγκεφαλικές δομές στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού, αναστέλλουν (κατιούσα αναστολή) ή ενισχύουν (κατιούσα διευκόλυνση) τη μεταφορά της αλγαισθητικής πληροφορίας στον εγκέφαλο. Οι κατιούσες ανασταλτικές οδοί του πόνου προβάλλουν από τον σωματοαισθητικό φλοιό, το θάλαμο, το στέλεχος, την περί τον υδραγωγό φαιά ουσία, τον πυρήνα της ραφής και τον παραγιγαντοκυτταρικό πυρήνα.(4,6)

Οι **ανασταλτικοί νευροδιαβιβαστές** ενισχύουν τις κατιούσες ανασταλτικές οδούς του πόνου και συμμετέχουν στη μειωμένη αντίληψη του πόνου. Τέτοιες ουσίες είναι η νορεπινεφρίνη, η σεροτονίνη, το GABA (γ-αμινοβουτυρικό οξύ), τα ενδογενή οπιοειδή κ.α. Υποδοχείς όλων των ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών και κυρίως των ενδορφινών έχουν βρεθεί στο οπίσθιο κέρατα του νωτιαίου μυελού προ και μετασυναπτικά κυρίως στους ανασταλτικούς ενδονευρώνες (ζελατινοειδής ουσία NM). Τα ενδογενή οπιοειδή δρουν στους υποδοχείς οπιοειδών (μ υποδοχείς: ενδορφίνες, εγκεφαλίνες, δυνορφίνες – δ υποδοχείς: εγκεφαλίνες – κ υποδοχείς: δυνορφίνες) εμπλέκονται στην αναστολή μετάδοσης της επώδυνης πληροφορίας που

φθάνει από την περιφέρεια στο ΚΝΣ μέσω υπερπόλωσης των μεμβρανών και αναστολής απελευθέρωσης νευροδιεγερτικών ουσιών παίζοντας έτσι σημαντικό ρόλο στην αντίληψη του πόνου. Οι υποδοχείς οπιοειδών ανευρίσκονται επίσης στο στέλεχος του εγκεφάλου, στο θάλαμο και στο φλοιό και στην περιφέρεια (7,8). Υπάρχουν και άλλες άλλες νευροδραστικές ουσίες που συμμετέχουν στις χημικές διεργασίες διαβίβασης ή αναστολής της αλγογόνου πληροφορίας όπως είναι το γ-αμινο-βουτιρικό οξύ (GABA), η αδενοσίνη, τα ενδογενή κανναβινοειδή, οι προσταγλανδίνες, το NO, η ιντερλευκίνη I καθώς και μερικές νευροορμόνες του υποθαλάμου και της υπόφυσης (CRF, TRF, σωματοστατίνη, αγγειοτενσίνη κ.τ.λ). Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι λειτουργεί ένα πολυπαραγοντικό σύστημα ενδογενούς αναλγησίας στο οποίο δεσπόζουν τα οπιοειδή πεπτίδια και επηρεάζεται από διάφορες άλλες νευροδραστικές ουσίες. Οι ουσίες αυτές έχουν την ικανότητα να «φιλτράρουν» και να αναστέλλουν τις επιβλαβείς πληροφορίες τουλάχιστον σε τρία επίπεδα του εγκεφαλονωτιαίου άξονα (νωτιαίος μυελός, εγκεφαλικό στέλεχος, θάλαμος). Ως **αντίληψη** ορίζεται η τελική διαδικασία κατά την οποία η μεταγωγή, η διαβίβαση και η τροποποίηση αλληλεπιδρούν με τη ψυχολογία, τη μνήμη και τη συναισθηματική κατάσταση του ατόμου, προκειμένου να δημιουργήσουν την τελική, υποκειμενική, συναισθηματική εμπειρία, η οποία γίνεται αντιληπτή ως πόνος. Η εμπειρία αυτή σχετίζεται με τη δυσφορία και το αίσθημα αποφυγής. Η αντίληψη του πόνου από τα ανώτερα κέντρα του εγκεφάλου, δεν περιορίζεται σε μια στιγμιαία ανάλυση της «βλαβερής» νευρικής ώσης, αλλά είναι μια δυναμική διαδικασία, που μέσω αλληλεπιδράσεων με διάφορα εγκεφαλικά υποσυστήματα μπορεί να τροποποιηθεί (υποκειμενικότητα) και η οποία επηρεάζεται από προηγούμενες εμπειρίες (μνήμη πόνου) (9).

1.3. Νευροπαθητικός πόνος

Ο Διεθνής Οργανισμός Μελέτης του Πόνου (IASP) το 2008 ορίζει το νευροπαθητικό πόνο ως τον πόνο που προκύπτει σαν άμεση συνέπεια μιας βλάβης ή νόσου που προσβάλλει το σωματοαισθητικό σύστημα είτε περιφερικά (περιφερικός νευροπαθητικός πόνος) είτε κεντρικά (κεντρικός νευροπαθητικός πόνος). Ο

νευροπαθητικός πόνος διακρίνεται σε οξύ και χρόνιο, σε περιφερικό και κεντρικό, σε πρωτογενή (π.χ. διαυλοπάθειες) και σε δευτερογενή (π.χ. μεθερπητική νευραλγία), αναλόγως με την αιτιολογία του. Ο περιφερικός νευροπαθητικός πόνος οφείλεται σε βλάβη του περιφερικού σωματοαισθητικού συστήματος ενώ ο κεντρικός νευροπαθητικός πόνος έχει την αφετηρία του σε βλάβη του κεντρικού σωματοαισθητικού συστήματος. Στα αίτια του περιφερικού νευροπαθητικού πόνου περιλαμβάνονται μεταξύ άλλων η διαβητική περιφερική νευροπάθεια, η λοίμωξη από τον ιό του έρπητα ζωστήρα (ΜΕΝ - μεθερπητική νευραλγία), η ριζοπάθεια, ο μετατραυματικός και μετεγχειρητικός πόνος και ο καρκίνος (καρκινικός νευροπαθητικός πόνος). Στα αίτια του κεντρικού νευροπαθητικού πόνου περιλαμβάνονται, μεταξύ άλλων, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η βλάβη του νωτιαίου μυελού και η σκλήρυνση κατά πλάκας. (10-12)

Πρόκειται για κλινική συμπτωματολογία και όχι διάγνωση, η οποία απαιτεί την παρουσία μιας σαφούς βλάβης ή νόσου που να ικανοποιεί καθιερωμένα νευρολογικά διαγνωστικά κριτήρια. Ο όρος βλάβη χρησιμοποιείται είτε όταν οι διαγνωστικές εργαστηριακές εξετάσεις πιστοποιούν μια σαφή δυσλειτουργία είτε όταν υπάρχει εμφανές τραύμα. Ο όρος νόσος χρησιμοποιείται όταν το αίτιο της βλάβης είναι γνωστό (π.χ. εγκεφαλικό επεισόδιο, σακχαρώδης διαβήτης κλπ). Πολλές φορές ο όρος νευροπαθητικός πόνος χρησιμοποιείται και σε περιπτώσεις όπου είτε το ιστορικό (μεθερπητική νευραλγία) είτε η χαρακτηριστική κλινική συμπτωματολογία (νευραλγία τριδύμου) καλύπτουν τη διάγνωση (IASP).

Ο ΝΠ εκδηλώνεται με αισθητικά συμπτώματα. Τα χαρακτηριστικά του είναι εξατομικευμένα, ιδιοσυγκρασιακά και απρόβλεπτα. Ωστόσο, ορισμένα χαρακτηριστικά όπως η υπεραλγησία και η αλλοδυνία, οι καυσαλγίες, η χρονιότητα και η ένταση μας καθοδηγούν τη διάγνωση. Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα του νευροπαθητικού πόνου διακρίνονται σε δύο κατηγορίες:

- A) Συμπτώματα Ηρεμίας (αυτόματα) χωρίς να προηγηθεί ερέθισμα και
- B) Προκλητά συμπτώματα, μετά από ερέθισμα

Στα πρώτα ανήκουν οι παραισθησίες/δυσαισθησίες, οι καυσαλγίες, ο παροξυσμικός- διαξιφιστικός πόνος, ο πόνος τύπου ηλεκτρικού ρεύματος, η υπαισθησία, η μυϊκή ατροφία, οι δεσμιδώσεις, καθώς και ειδικά νευρολογικά συμπτώματα (χοραιοαθετωσικές κινήσεις, μυοκλονίες κ.λπ.)

Στη λεγόμενη προκλητή συμπτωματολογία ανήκει η αλλοδυνία (πόνος σε φυσιολογικά μη επώδυνα ερεθίσματα π.χ. η απλή επαφή στο πάσχον μέλος προκαλεί

υπερβολικό πόνο), η υπεραλγησία (υπερβολικός πόνος σε φυσιολογικά επώδυνο ερέθισμα). Διακρίνεται σε υπεραλγησία αφής, στατική, κρύου και θερμού. Άλλα χαρακτηριστικά συμπτώματα ΝΠ είναι από το μυοσκελετικό σύστημα όπως η αρθρική δυσκαμψία, η υποκινητικότητα, η μυϊκή αδυναμία και η ατροφία και από το αυτόνομο νευρικό σύστημα (συμπαθητικό) όπως μεταβολές στην εφίδρωση, τη θερμοκρασία και το χρώμα του δέρματος, απόπτωση τριχών λόγω παθολογικής αγγειοκινητικής λειτουργίας (σύνδρομο αλγοδυστροφίας). Στις δοκιμασίες ιδρώτα παρατηρείται συνήθως υπερέκκριση ιδρώτα με καθυστέρηση ή ελάττωση στην ποσότητα.

Για την αναγνώριση του νευροπαθητικού πόνου έχουν δημιουργηθεί πέντε ερωτηματολόγια τα οποία βασίζονται σε προφορική κυρίως περιγραφή του πόνου από τους ασθενείς. Αυτά είναι το Neuropathic Pain Questionnaire, το ID Pain, το Pain Detect, το Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs και το Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4).

Η παθοφυσιολογία του νευροπαθητικού πόνου είναι πολύπλοκη και περιλαμβάνει λειτουργικές μεταβολές του ΚΝΣ και του ΠΝΣ (14). Το ραχιαίο κέρασ του νωτιαίου μυελού δέχεται τις βλαπτικές αισθητηριακές πληροφορίες από τις πρωτογενείς ίνες Αδ (δηλ. εμμύελες προσαγωγές μέσης διαμέτρου που μεταδίδουν οξύ πόνο) και ίνες C (δηλαδή μικρές σε διάμετρο, αμμύελες προσαγωγές ίνες που μεταφέρουν ελαφρώς εντοπισμένη καθυστερημένη αίσθηση πόνου) (15). Οι μεγαλύτερης διαμέτρου, εμμύελες πρωτογενής προσαγωγές Αβ ίνες μεταδίδουν αβλαβή μηχανικά ερεθίσματα (π.χ., ελαφρά επαφή) και έχουν τις τελικές τους απολήξεις στο βαθύτερο πέταλο του ραχιαίου κέρατος και κυρίως στοχεύουν σε διεγερτικούς και ανασταλτικούς διάμεσους νευρώνες. Από την άλλη πλευρά, το επιφανειακό πέταλο του ραχιαίου κέρατος είναι άφθονο σε τελικές απολήξεις ακροδέκτες από ίνες C και Αδ που ενεργοποιούν προβάλλοντες νευρώνες και διεγερτικούς διάμεσους νευρώνες. Υπό κανονικές συνθήκες, οι ίνες Αβ δεν ενεργοποιούν τους βλαβουποδοχείς και δεν μεταδίδουν πόνο. Ωστόσο, υπό παθολογικές καταστάσεις (πχ βλάβη περιφερικού νεύρου), οι ίνες Αβ αλλάζουν φαινότυπο, συμμετέχουν στην υπερδιεγερσιμότητα και στην ανάπτυξη νευροπαθητικού πόνου. Λειτουργικές αλλοιώσεις στο νευρωνικό δίκτυο, όπως η απώλεια της λειτουργίας των ανασταλτικών νευρώνων στο ραχιαίο κέρασ συμμετέχουν επίσης στην ανάπτυξη νευροπαθητικού πόνου (16). Η ενεργοποίηση των κυττάρων της γλοίας, που περιλαμβάνουν τα μικρογλοιακά κύτταρα και τα

αστροκύτταρα συμβάλλει στην ανάπτυξη νευροπαθητικού πόνου μεταβάλλοντας τη φλεγμονή και τη σηματοδότηση του γλουταμικού προκαλώντας και τον κυτταρικό θάνατο των ανασταλτικών ενδονευρώνων (9).

Η συναπτική διαβίβαση των σημάτων του ΝΠ μπορεί να ανασταλεί προσυναπτικά και μετασυναπτικά με την απελευθέρωση σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (ερμηνεία δράσης των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων), με την έκκριση γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA), ο οποίος είναι ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής και την έκκριση ενδογενών οπιοειδών (εγκεφαλίνης, δυνορφίνης) που δρουν στην ιοντική διαμεμβρανική κίνηση (διακίνηση Ca και K). Η απώλεια του ανασταλτικού συστήματος οφείλεται σε βλάβη, εκφύλιση ή κυτταρικό θάνατο των ενδονευρώνων, σε δυσλειτουργία των υποδοχέων των νευροδιαβιβαστών GABA και οπιοειδών καθώς και στο μηχανισμό επαναπρόσληψης της σεροτονίνης. (10-12)

Παρά την πρόσφατη πρόοδο, η σημερινή μηχανιστική κατανόηση της υπερευαισθησίας του πόνου που προκαλείται από τη βλάβη των νεύρων παραμένει περιορισμένη. Τα παραδοσιακά φάρμακα για τον πόνο γενικά δεν έχουν αποτελεσματικότητα στη θεραπεία νευροπαθητικού πόνου (17), έτσι υπάρχει μεγάλη ανάγκη για την ανάπτυξη νέων αποτελεσματικών αναλγητικών. Επίσης, απαιτούνται εργαστηριακά μοντέλα ζώων που να μιμούνται με ακρίβεια βασικές κλινικές πτυχές του πόνου προκειμένου να δοκιμαστούν νέες υποψήφιες θεραπείες. Η αξιολόγηση της συμπεριφοράς του νευροπαθητικού πόνου στα τρωκτικά είναι ζωτικής σημασίας για την καθιέρωση μοντέλων πόνου και νέων αναλγητικών. Παρόλο που μια ευρεία ποικιλία πειραματόζωων έχει εφαρμοστεί σε διαδικασίες νευροπαθητικού και φλεγμονώδους πόνου, οι δοκιμασίες αυτές έχουν γενικά περιορισμένη δυνατότητα να αντανakλούν πλήρως την πολυπλοκότητα των κλινικών συμπτωμάτων και της συννοσηρότητας. Παρόλα αυτά, η εκτίμηση του πόνου σε αυτά τα μοντέλα συνιστά πολύτιμο εργαλείο για τη κατανόηση των μηχανισμών του συνδρόμου νευροπαθητικού πόνου και παραμένει ένα βασικό βήμα στη διαδικασία ανακάλυψης νέων φαρμάκων.

1.4 Ιστορικά στοιχεία για την κάνναβη ως φάρμακο

Το φυτό της κάνναβης χρησιμοποιείται εδώ και χιλιάδες χρόνια για την πρόκληση ευφορίας, λόγω των ψυχοτρόπων ιδιοτήτων του. Παράλληλα έχει χρησιμοποιηθεί ήδη από τον 4^ο αιώνα π.Χ. για τις θεραπευτικές του ιδιότητες. Τα

άνθη και τα φύλλα του φυτού εκκρίνουν μια ρητίνη που περιέχει ανάμεσα σε 400 χημικές ουσίες περίπου 60 τερπαινοφαινολικά συστατικά, τα οποία καλούνται κανναβοειδή. Ο μηχανισμός δράσης της κάνναβης παραμένει άγνωστος, μέχρι την απομόνωση του κύριου ψυχοδραστικού συστατικού της, της Δ9-τετραϋδροκανναβινόλης (Δ9-THC). Το φυτό της κάνναβης, εκτός από την Δ9-THC περιέχει ορισμένες λιγότερο ισχυρές ουσίες όπως τα ψυχοδραστικά Δ8-τετραϋδροκανναβινόλης (Δ8-THC) και κανναβινόλη και το μη ψυχοδραστικό κανναβιδιόλη. Όταν καπνίζεται η μαριχουάνα κατά την πυρόλυση παράγονται εκατοντάδες σωματίδια τα οποία ενδέχεται μαζί με άλλα κανναβοειδή να αλληλοεπιδρούν με την Δ9-THC και να επηρεάζουν την δράση τους. (18)

Η κάνναβη πρωτοχρησιμοποιήθηκε ως φάρμακο στην Κίνα την τρίτη χιλιετηρίδα π.Χ. από τον πατέρα της κινεζικής ιατρικής, τον αυτοκράτορα Shen Nung. Χρησιμοποιήθηκε για την αντιμετώπιση της ελονοσίας, της δυσκοιλιότητας, του πόνου της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και ως αναισθητικό σε χειρουργικές επεμβάσεις. Στην Ινδία, επίσης χρησιμοποιήθηκε αναλγητικές, αντιπυρετικές, αγχολυτικές και αντιβακτηριδιακές ιδιότητες. Το 430π.Χ. ο Ηρόδοτος καταγράφει την τελετουργική χρήση της κάνναβης από τους Σκύθες της κεντρικής Ασίας, οι οποίοι τη διέδωσαν στη Βόρεια Ευρώπη. Οι φαρμακευτικές ιδιότητές της ήταν γνωστές στους Έλληνες και Ρωμαίους που γνώριζαν από το 70μ.Χ. την *Cannabis Sativa*, ενώ ο θεμελιωτής της φαρμακολογίας Πεδάνιος Διοσκουρίδης τη συμπεριέλαβε στο σύγγραμμά του «Περί Ύλης Ιατρικής» ανάμεσα στα φυτά με φαρμακευτικές ιδιότητες (19). Ο Άγγλος κληρικός Robert Burton προτείνει τη χρήση της κάνναβης στο έργο του “Η Ανατομία της Μελαγχολίας”, που δημοσιεύθηκε το 1621, ως αντικαταθλιπτικό φάρμακο. Ο Ιρλανδός ιατρός W.B. O’ Shaughnessy, μετά από παρατηρήσεις της χρήσης της από τους Ινδούς και από πειράματα σε ζώα για τον έλεγχο της τοξικότητας της, εισάγει την κάνναβη το 1842 στη Μεγάλη Βρετανία. Στα τέλη του 19ου αιώνα απομονώθηκε το πρώτο κανναβοειδές από τους Wood, Spivey και Easterfield, το οποίο ονομάστηκε κανναβινόλη, ενώ τρεις δεκαετίες αργότερα καθορίστηκε η χημική δομή του (18,20). Το 1960 οι Raphael Mechoulam και ο Yechiel Gaoni περιέγραψαν τη δομή της Δ9-τετραϋδροκανναβινόλης (Δ9-THC), του πιο γνωστού φυτοκανναβοειδούς (21). Η μελέτη των συστατικών της κάνναβης συνεχίστηκε για τα επόμενα χρόνια και μέχρι σήμερα έχουν απομονωθεί περίπου 70 φυτοκανναβοειδή από την *Cannabis Sativa*.

Η νομιμότητα της κάνναβης για τη γενική ή ψυχαγωγική χρήση ποικίλλει από χώρα σε χώρα. Η κατοχή κάνναβης είναι παράνομη στις περισσότερες χώρες και αυτό υφίσταται από την έναρξη της ευρείας απαγόρευσής της στα τέλη του 1930. Εντούτοις, πολλές χώρες έχουν αποποινικοποιήσει την κατοχή μικρών ποσοτήτων. Η κατοχή κάνναβης είναι νόμιμη στην Ολλανδία, στην Ουρουγουάη, στην πολιτεία της Ουάσιγκτον και στο Κολοράντο (από τις 28 Μαΐου 2013, το Κολοράντο έχει την πρώτη παγκοσμίως, πλήρως ρυθμιζόμενη, αγορά κάνναβης για ψυχαγωγική χρήση για ενήλικες). Ένας μεγαλύτερος αριθμός χωρών έχουν νομιμοποιήσει τη χρήση κάνναβης για ιατρικούς σκοπούς, όπως η πολιτεία της Νέας Υόρκης από τον Ιούλιο του 2014. Η ιατρική κάνναβη είναι νόμιμη στην Τσεχία, Φινλανδία, Ολλανδία, Πορτογαλία και Ισπανία. Η κατοχή μικρών ποσοτήτων κάνναβης είναι γενικά ανεκτή ή δεν διώκεται στο Βέλγιο, Κροατία, Εσθονία, Ιταλία και Ελβετία. Η Γερμανία έχει θεωρητικά αποποινικοποιήσει την ιατρική κάνναβη, αλλά έχει επιβάλει πολύ αυστηρούς όρους για τη χρήση της. Αντίθετα, οι πιο αυστηροί νόμοι για την κατοχή και χρήση κάνναβης υπάρχουν στην Ινδονησία, Ιράν, Ιαπωνία, Μαλαισία, Φιλιππίνες και Σαουδική Αραβία. Στην Ελλάδα, το 1919, απαγορεύτηκε η χρήση της στα πλαίσια καταστολής της αλητείας, ενώ από το 1970 υπάρχουν πολλές αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με τη νομοθεσία και την ενδεχόμενη ιατρική χρήση της (22). Με κοινή υπουργική απόφαση των Υπουργείων Υγείας και Δικαιοσύνης και Ανθρωπίνων Δικαιωμάτων, όπως δημοσιεύτηκε στην Εφημερίδα της κυβέρνησης, νομιμοποιείται η εισαγωγή και χρήση φαρμακευτικής Κάνναβης στην Ελλάδα τον Ιούνιο του 2017.

1.5 Υποδοχείς των κανναβινοειδών

Μέχρι τα τέλη του 1980, επικρατούσε η θεωρία ότι οι ψυχοδιεγερτικές δράσεις της κάνναβης και των κανναβινοειδών οφείλονται στην ικανότητά τους να μεταβάλουν τη δομή της κυτταρικής μεμβράνης των νευρικών κυττάρων (23). Το 1988, οι Devane και συνεργάτες εντόπισαν ειδικές θέσεις δέσμευσης των κανναβινοειδών στον εγκέφαλο επίμυος χρησιμοποιώντας το συνθετικό κανναβινοειδές CP 55,940 (24). Μέχρι σήμερα έχουν προσδιοριστεί δύο τύποι υποδοχέων των κανναβινοειδών: ο CB1 που κλωνοποιήθηκε το 1990 και ο CB2 που κλωνοποιήθηκε το 1993. Η Δ9-THC δεσμεύεται και ενεργοποιεί και τους δύο τύπους υποδοχέων. Σήμερα έχουν σχεδιαστεί και συντεθεί διάφορα ανάλογα των κανναβινοειδών τα οποία έχουν μεγαλύτερη συγγένεια για τους υποδοχείς

κανναβινοειδών από ότι η Δ9-THC, ενώ είναι επίσης πιο ισχυρά και περισσότερο υδατοδιαλυτά από την Δ9-THC. Οι CB1 υποδοχείς εντοπίζονται κυρίως στον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό και το περιφερικό νευρικό σύστημα, αν και εκφράζονται σε κάποιο βαθμό και σε συγκεκριμένα περιφερικά όργανα, όπως οι ενδοκρινείς αδένες, ο σπλήνας, η καρδιά, τα όργανα αναπαραγωγής και τα λευκά αιμοσφαίρια.

Και οι δυο τύποι των κανναβινοειδών ανήκουν στην οικογένεια των υποδοχέων που συνδέονται με το σύστημα G πρωτεϊνών, ενώ η ενεργοποίησή τους αναστέλλει την αδενυλική κυκλάση. Έχουν ταυτοποιηθεί κανναβινοειδείς υποδοχείς, οι οποίοι είναι συζευγμένοι με G πρωτεΐνες. Τρεις από αυτούς είναι οι ορφανοί υποδοχείς GPR18, GPR55 και GPR119. Ο GPR18 υποδοχέας εκφράζεται στον σπλήνα και τον όρχι και έχει βρεθεί ότι συνδέεται με το φυτοκανναβινοειδές Δ9-THC (25). Ο GPR55 υποδοχέας εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) και ενώ είναι ομόλογος μόνο κατά 13.5% και 14.4% με τους CB1 και CB2 υποδοχείς αντίστοιχα, συνδέεται με κάποια κανναβινοειδή. Πιστεύεται ότι ο GPR55 υποδοχέας συμμετέχει στην οδό του πόνου, αφού εκφράζεται στα γάγγλια των οπισθίων νευρικών ριζών και επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό τον φλεγμονώδη και νευροπαθητικό πόνο. Ο GPR119 υποδοχέας εκφράζεται κυρίως στο πάγκρεας (26-28). Ένας άλλος υποδοχέας-στόχος των κανναβινοειδών είναι ο υποδοχέας βανιλλοειδών τύπου 1 (TRPV1), ο οποίος ενεργοποιείται από διάφορα ερεθίσματα, όπως η θερμότητα και τα οξέα (29).

Σήμερα είναι γνωστό ότι οι υποδοχείς των κανναβινοειδών εκφράζονται προσυναπτικά στους νευρώνες, με αποτέλεσμα η διέγερσή τους να αναστέλλει την απελευθέρωση άλλων νευροδιαβιβαστών από τις προσυναπτικές απολήξεις των νευρώνων. Η απουσία των CB1 υποδοχέων σε δομές του εγκεφαλικού στελέχους μαρτυρεί το λόγο για τον οποίο η μαριχουάνα δεν επηρεάζει βασικές λειτουργίες, όπως η αναπνοή και γιαυτό δεν είναι και θανατηφόρα. Οι CB2 υποδοχείς ανευρίσκονται κυρίως στο λεμφικό σύστημα (λευκά αιμοσφαίρια, σπλήνας, αμυγδαλές), γεγονός που έχει σχετιστεί με την ανοσοκατασταλτική δράση της μαριχουάνας. Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις για την ύπαρξη επιπρόσθετων υποδοχέων για τα κανναβινοειδή, οι οποίοι όμως δεν έχουν ταυτοποιηθεί μέχρι σήμερα. (30,31)

1.5.1 Κατανομή των CB1 υποδοχέων

Οι CB1 υποδοχείς κατανέμονται κυρίως στο ΚΝΣ και δευτερευόντως στις περιφερικές νευρικές απολήξεις. CB1 υποδοχείς έχουν απομονωθεί σε μικρότερη πυκνότητα και σε διάφορα άλλα όργανα, όπως ωθήκη, μήτρα, προστάτη, σπλήνα, αμυγδαλή, επινεφρίδιο και καρδιά. Ωστόσο, μελέτες με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σε κύτταρα ιππόκαμπου επίμυος και ανθρώπου, απέδειξαν τη σχεδόν αποκλειστική έκφραση των CB1 υποδοχέων στις προσυναπτικές νευρικές απολήξεις, ενώ μελέτες σε κύτταρα ραβδωτού σώματος απέδειξαν την ύπαρξη CB1 υποδοχέων στις μετασυναπτικές νευρικές απολήξεις και στα περιαγγειακά αστροκύτταρα (32-34). *In situ* μελέτες σε επίμυες, με τη βοήθεια ποσοτικής αυτοραδιογραφίας, απέδειξαν την υψηλή πυκνότητα των CB1 υποδοχέων στη μέλαινα ουσία, ωχρά σφαίρα, παρεγκεφαλίδα, ιππόκαμπο, εγκεφαλικό φλοιό και ραβδωτό σώμα και τη χαμηλή πυκνότητα τους στο εγκεφαλικό στέλεχος και θάλαμο (33). Μελέτες σε επίμυες, με τη βοήθεια ποσοτικής αυτοραδιογραφίας, απέδειξαν την υψηλή πυκνότητα των CB1 υποδοχέων στη μέλαινα ουσία, ωχρά σφαίρα, παρεγκεφαλίδα, ιππόκαμπο, εγκεφαλικό φλοιό και ραβδωτό σώμα και τη χαμηλή πυκνότητα τους στο εγκεφαλικό στέλεχος και θάλαμο (33). *In situ* μελέτες σε επίμυες, με τη βοήθεια ποσοτικής αυτοραδιογραφίας, απέδειξαν την υψηλή πυκνότητα των CB1 υποδοχέων στη μέλαινα ουσία, ωχρά σφαίρα, παρεγκεφαλίδα, ιππόκαμπο, εγκεφαλικό φλοιό και ραβδωτό σώμα και τη χαμηλή πυκνότητα τους στο εγκεφαλικό στέλεχος και θάλαμο (33). Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα και από μελέτες στο ανθρώπινο ΚΝΣ (34).

1.5.2 Κατανομή των CB2 υποδοχέων

Χρησιμοποιώντας τεχνικές ποσοτικής αυτοραδιογραφίας, *in situ* υβριδισμού και ανοσοϊστοχημείας, έχει βρεθεί ότι ο CB2 υποδοχέας εκφράζεται κυρίως σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, σε λεμφαδένες και σε λεμφοκυτογόνα όργανα, όπως στο σπλήνα και στο θύμο αδέν. Η παρουσία των CB2 υποδοχέων στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος είναι 10-100 φορές μεγαλύτερη από αυτή των CB1 υποδοχέων (35). Οι CB2 υποδοχείς δεν ανευρίσκονται στα ιστικά μακροφάγα, ενώ ανευρίσκονται σε υψηλά επίπεδα στα μακροφάγα, που παράγουν ιντερφερόνη γ. Επιπλέον, CB2 υποδοχείς εντοπίζονται στους οστεοβλάστες και οστεοκλάστες. Αν υπάρχουν στο ΚΝΣ, τότε εδράζονται μάλλον στο εγκεφαλικό στέλεχος και σε πολύ μικρότερο βαθμό από τους CB1 υποδοχείς. Επιπλέον, ο CB2

υποδοχέας, σε αντίθεση με τον CB1 υποδοχέα, εντοπίζεται κυρίως στις μετασυναπτικές νευρικές απολήξεις (37,38). Οι CB2 υποδοχείς εντοπίζονται στα μικρογλοιακά κύτταρα, αντίστοιχα των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος στο ΚΝΣ.

1.6 Ενδογενές κανναβινοειδές σύστημα

Αφού ανακαλύφθηκαν οι CB υποδοχείς, βρέθηκε ότι ο οργανισμός παράγει φυσιολογικά ουσίες με ενδογενή κανναβινεργική δράση, οι οποίες ονομάστηκαν ενδοκανναβινοειδή (39). Τα ενδοκανναβινοειδή διαφέρουν ως προς τη χημική τους δομή από τα φυτοκανναβινοειδή. Πρόκειται για μόρια λιπιδικής φύσεως, με δύο κοινά χαρακτηριστικά: ένα πολυακόρεστο λιπαρό οξύ (αραχιδονικό οξύ) και μία πολική κεφαλή (αιθανολαμίνη ή γλυκερόλη). Το πρώτο ενδοκανναβινοειδές, η N-αραχιδονοϋλαιθανολαμίνη (AEA) απομονώθηκε από τον εγκέφαλο χοίρου. Η συστηματική χορήγηση της AEA σε μύες έχει παρόμοια δράση με αυτή της THC (40). Ένα δεύτερο ενδοκανναβινοειδές είναι η 2-αραχιδονοϋλγλυκερόλη (2-AG), που σε σχέση με την AEA έχει παρόμοια δραστηριότητα και συγγένεια με τους CB1 υποδοχείς και βρίσκεται σε πολλαπλάσια επίπεδα στον όμως τα επίπεδα της στον εγκέφαλο (41). Η N-εικοσιδυοτετραενυλαιθανολαμίνη (DTEA) και η N-διομο-γ-λινολενυλαιθανολαμίνη (HLEA) είναι ενδοκανναβινοειδή, που ανακαλύφθηκαν σε εγκέφαλο χοίρου (62) και είναι μερικοί αγωνιστές των CB1 υποδοχέων *in vitro* και *in vivo* (42). Ο νολαδινικός αιθέρας (2-AGE), άλλο ένα ενδοκανναβινοειδές, είναι μερικός αγωνιστής των CB1 υποδοχέων και πλήρης αγωνιστής των CB2 υποδοχέων (43). Οι κλασικοί νευροδιαβιβαστές βρίσκονται αποθηκευμένοι σε ενδοκυττάρια διαμερίσματα και απελευθερώνονται μετά από κατάλληλο ερέθισμα, ενώ, η AEA και η 2-AG συντίθενται κατ' επίκληση από πρόδρομες φωσφολιπιδικές ουσίες της κυτταρικής μεμβράνης με τη βοήθεια ενζύμων. Η εκπόλωση της μετασυναπτικής κυτταρικής μεμβράνης οδηγεί στην αύξηση των επιπέδων ενδοκυττάρου ασβεστίου Ca^{2+} και αυτή με τη σειρά της, στην ενεργοποίηση των βιοσυνθετικών ενζύμων των ενδοκανναβινοειδών. Αμέσως μετά τη σύνθεσή τους, τα ενδογενή κανναβινοειδή απελευθερώνονται στη συναπτική σχισμή, όπου αλληλεπιδρούν με τους CB υποδοχείς (44). Ο χρόνος ημίσειας ζωής των ενδοκανναβινοειδών διαρκεί από μερικά δευτερόλεπτα έως λίγα λεπτά. Μετά τη δράση τους ακολουθεί η επαναπρόσληψη

τους από ένα συγκεκριμένο μεμβρανικό μεταφορέα (MT) και η γρήγορη υδρόλυση τους σε ανενεργά παράγωγα.(45)

1.7 Φυσιολογικές δράσεις κανναβινοειδών

Η ύπαρξη εκτεταμένου ενδογενούς κανναβινοειδούς συστήματος που αναπτύχθηκε εξελικτικά μαρτυρά και το σημαντικό φυσιολογικό του ρόλο.(46) Το ενδογενές κανναβινοειδές σύστημα, υπό φυσιολογικές συνθήκες, παραμένει αδρανές, αλλά ενεργοποιείται μετά από έντονα ερεθίσματα, ώστε να διατηρηθεί σε σταθερή κατάσταση η δραστηριότητα των διαφόρων νευροπεπτιδίων, ορμονών και νευρομεταβιβαστών. Συμμετέχει στη ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας, στον μεταβολισμό λιπιδίων και γλυκόζης, στις διαδικασίες μνήμης και μάθησης, στην αντίληψη του πόνου, στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού μηχανισμού, στον οστικό μεταβολισμό και στην αναπαραγωγή. Η πιο χαρακτηριστική δράση της κάνναβης είναι η πρόκληση ευφορίας και η μείωση του άγχους, όμως σε υψηλές δόσεις προκαλεί διέγερση, άγχος, πανικό και ψύχωση, καθώς και διαταραχές κινητικής συνέργειας, ελλείμματα στην βραχυχρόνια μνήμη και ανικανότητα εκτέλεσης σύνθετων εργασιών. (47) Η χορήγηση φυσικών ή συνθετικών κανναβινοειδών έχει θεραπευτική αξία σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως πόνος, άγχος, γλαύκωμα, ναυτία, έμετος, μυϊκοί σπασμοί και νοσογόνος παχυσαρκία.

Ωστόσο, οι επιδράσεις της κάνναβης στον άνθρωπο ποικίλουν ανάλογα με τη δόση, την οδό χορήγησης, το περιβάλλον, την προηγούμενη εμπειρία, τις προσδοκίες του χρήστη καθώς και τη διάθεσή του. Σε ορισμένες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί δυσάρεστες δράσεις όπως άγχος παράνοια και πανικός που μπορεί να οδηγήσουν σε οξεία ψύχωση. Στα τρωκτικά η χορήγηση Δ9-THC προκαλεί υποκινητικότητα, καταληψία, αναλγησία, υποθερμία, άγχος, προβλήματα στη μνήμη, ενώ διεγείρει τη λήψη τροφής και μειώνει την επιθετικότητα.(48,49)

1.7.1 Δράσεις κανναβινοειδών σε λειτουργίες του ΚΝΣ και πιθανές κλινικές εφαρμογές.

Τα κανναβινοειδή επηρεάζουν διάφορα συστήματα του οργανισμού (νευρικό, ανοσοποιητικό, καρδιαγγειακό, αναπαραγωγικό, αναπνευστικό κ.α). το κυριότερο σύστημα που επηρεάζουν είναι το νευρικό, εν μέρει λόγω και της αποκλειστικής έκφρασης σε αυτό των CB1 υποδοχέων. Θα αναφερθούμε στη συνέχεια εν συντομία στις κυριότερες συμπεριφορικές δράσεις των κανναβινοειδών σχετίζοντάς τες με

πιθανές θεραπευτικές εφαρμογές. Είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τη μέσω NMDA υποδοχέων γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση. Ο ρόλος αυτός των υποδοχέων στη κυτταροτοξικότητα είναι καλά μελετημένος. Αρκετές μελέτες επιβεβαιώνουν εξάλλου την ευεργετική νευροπροστατευτική δράση των κανναβινοειδών σε περιπτώσεις εγκεφαλικής ισχαιμίας. (48)

1.8 Κανναβινοειδή και πόνος

Μία από τις πιο σημαντικές δράσεις των κανναβινοειδών στο νευρικό σύστημα είναι η αναλγητική. Τόσο τα ενδογενή κανναβινοειδή όσο και οι υποδοχείς τους, εντοπίζονται σε διάφορα σημεία του ενδογενούς συστήματος που είναι υπεύθυνο για τον πόνο, από τις ελεύθερες νευρικές απολήξεις μέχρι το νωτιαίο μυελό και υπερνωτιαία κέντρα. Φαίνεται ότι τα συνθετικά ανάλογα των κανναβινοειδών είναι αποτελεσματικά στον έλεγχο τόσο του οξέος, όσο και του χρόνιου πόνου. Συνθετικά ανάλογα των κανναβινοειδών έχει βρεθεί ότι έχουν την ίδια ισχύ και αποτελεσματικότητα με τη μορφίνη. Η αναλγητική δράση των κανναβινοειδών φαίνεται να σχετίζεται με αλληλεπιδράσεις τους με το σύστημα των ενδογενών οπιοειδών, ενώ οι δράσεις της συγχορήγησης μορφίνης και κανναβινοειδών είναι ορισμένες φορές συνεργικές. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι τα κανναβινοειδή είναι αποτελεσματικά ως αναλγητικά σε ζωικά μοντέλα χρόνιου πόνου, ο οποίος ως γνωστόν σήμερα δεν αντιμετωπίζεται ικανοποιητικά με τα υπάρχοντα οπιοειδή αναλγητικά. Επιπλέον, οι περιφερικοί CB1 και CB2 υποδοχείς φαίνεται να εμπλέκονται στη ρύθμιση του πόνου, στο σημείο της βλάβης αναστέλλοντας τη φλεγμονώδη αντίδραση. (48,50)

Πράγματι, οι αγωνιστές των κανναβινοειδών υποδοχέων έχουν αναλγητικές ιδιότητες δρώντας στην περιφέρεια και στο ΚΝΣ. Αυτό άλλωστε μαρτυρά και η εντόπιση των CB υποδοχέων σε διάφορα κύτταρα και ιστούς, που συμμετέχουν στον πόνο, από τις περιφερικές νευρικές απολήξεις έως τον εγκέφαλο. Στην περιφέρεια, οι CB1 υποδοχείς εκφράζονται σε μικρό βαθμό στις αμύελες νευρικές ίνες (C ίνες), ενώ σε μεγάλο βαθμό στους άξονες των εμύελων νευρικών ιών (Αδ ίνες). Επιπλέον, CB1 υποδοχείς εντοπίζονται στους νευρώνες πρώτης τάξης στα νωτιαία γάγγλια των οπισθίων ριζών. Επιβλαβή ερεθίσματα αυξάνουν την παραγωγή και απελευθέρωση ενδογενών κανναβινοειδών, γεγονός που ενισχύει τη συμμετοχή τους στη ρύθμιση

του πόνου. Στον νωτιαίο μυελό διαπιστώθηκε υψηλή πυκνότητα CB1 υποδοχέων στις επιφανειακές στιβάδες του οπίσθιου κέρατος και στην οπισθοπλάγια δέσμη, περιοχές που συμμετέχουν στην οδό του πόνου. Η παρουσία των CB1 υποδοχέων είναι κυρίως μετασυναπτική στους ενδονευρώνες του νωτιαίου μυελού. Στον εγκέφαλο, οι CB1 υποδοχείς εκφράζονται σε περιοχές, όπως στο θάλαμο και στην αμυγδαλή, που συνδέονται με την αντίληψη του πόνου. Στον εγκέφαλο, οι CB2 υποδοχείς συμμετέχουν στην οδό του πόνου αναστέλλοντας την έκλυση προ-φλεγμονωδών κυτοκινών από μη νευρικά κύτταρα, που βρίσκονται κοντά στις νευρικές απολήξεις (48-51). Η ενεργοποίηση των CB2 υποδοχέων ευνοεί τη μείωση του φλεγμονώδους πόνου μειώνοντας την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων και τη συσσώρευση των ουδετεροφίλων. Από την άλλη, CB1 υποδοχείς εκφράζονται σε περιοχές, όπως στο θάλαμο. Υπάρχουν ενδείξεις ότι CB2 υποδοχείς μπορεί να εντοπίζονται σε διάφορα σημεία των οδών του πόνου, όπως στους αλγοϋποδοχείς, στις προσαγωγές αισθητικές ίνες, στα νωτιαία γάγγλια των οπισθίων νευρικών ριζών, στα μικρογλοιακά κύτταρα του νωτιαίου μυελού και στον θάλαμο. Οι εκλεκτικοί αγωνιστές των CB2 υποδοχέων υπερτερούν στη θεραπεία του πόνου, καθώς αποφεύγονται οι παρενέργειες του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως η υποθερμία, οι ψευδαισθήσεις, η διαταραχή της κινητικής συνέργειας και η δυσκολία συγκέντρωσης, που προκύπτουν από την ενεργοποίηση των CB1 υποδοχέων των κανναβινοειδών. Μέχρι και σήμερα όμως, στο εμπόριο κυκλοφορούν τρία συνθετικά κανναβινοειδή, χωρίς εκλεκτικότητα για τους CB2 υποδοχείς, τα οποία έχουν ως κύρια ένδειξη την υπερέμεση από χημειοθεραπεία. Πρόκειται για τις ουσίες **δροναμπινόλη** ναμπιλόνη και ναμπιξιμόλη. Η τελευταία είναι ένα μίγμα THC και κανναβιδιόλης σε αναλογία 2.7: 2.5, που κυκλοφορεί σε Ηνωμένο Βασίλειο, Ισπανία, Καναδά και Νέα Ζηλανδία και δρα ως αναλγητικό σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και νευροπαθητικό πόνο (52-54).

Στα εργαστηριακά μοντέλα των ζώων έχουν χρησιμοποιηθεί ποικίλες προκλινικές μελέτες που διερευνούν τη δράση των κανναβινοειδών σε μοντέλα νευροπαθητικού πόνου. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών επισημαίνουν τους δυνητικά σημαντικούς ρόλους του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος στην παθοφυσιολογία του νευροπαθητικού πόνου και τους δυνητικούς θεραπευτικούς στόχους για τη θεραπεία αυτών των καταστάσεων. Χρησιμοποιώντας συμπληρωματικές γενετικές και φαρμακολογικές προσεγγίσεις, ξεχωριστά συστατικά του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος (υποδοχείς και ένζυμα που ρυθμίζουν

ενδοκανναβινοειδή) έχουν αναδειχθεί ως πολλά υποσχόμενοι στόχοι για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου. Η εξάλειψη των υποδοχέων CB1 οδηγεί τροποποίηση της συμπεριφοράς του πόνου και σε μεταβολικές αλλαγές (55). Η εκλεκτική εξάλειψη του υποδοχέα CB1 στους περιφερικούς βλαβουποδοχείς οδηγεί σε αυξημένη συμπεριφορά πόνου καθώς και σε μειωμένες αντιβλαβουποδεκτικές δράσεις των αγωνιστών των υποδοχέων των κανναβινοειδών, γεγονός που υποδηλώνει σημαντικό ρόλο των περιφερικών υποδοχέων CB1 στον νευροπαθητικό πόνο (55).

Η εξάλειψη του υποδοχέα CB2 οδηγεί επίσης σε ποικίλες επιδράσεις στον νευροπαθητικό πόνο. Τα CB2 (-/-) ποντίκια παρουσιάζουν επιδείνωση της συμπεριφοράς του πόνου, ενώ η υπερέκφραση CB2 στο ΚΝΣ εξασθενεί τον νευροπαθητικό πόνο (56). Εντούτοις, άλλες μελέτες που χρησιμοποιούν επιλεκτικούς αναστολείς υποδοχέων CB1 ή CB2 δεν δείχνουν αλλοιώσεις (57). Οι συναγωνιστές υποδοχέων CB1 και CB2 παράγουν αντι-βλαβουποδεκτικά αποτελέσματα σε μοντέλα νευροπαθητικού πόνου στο εργαστήριο (58).

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

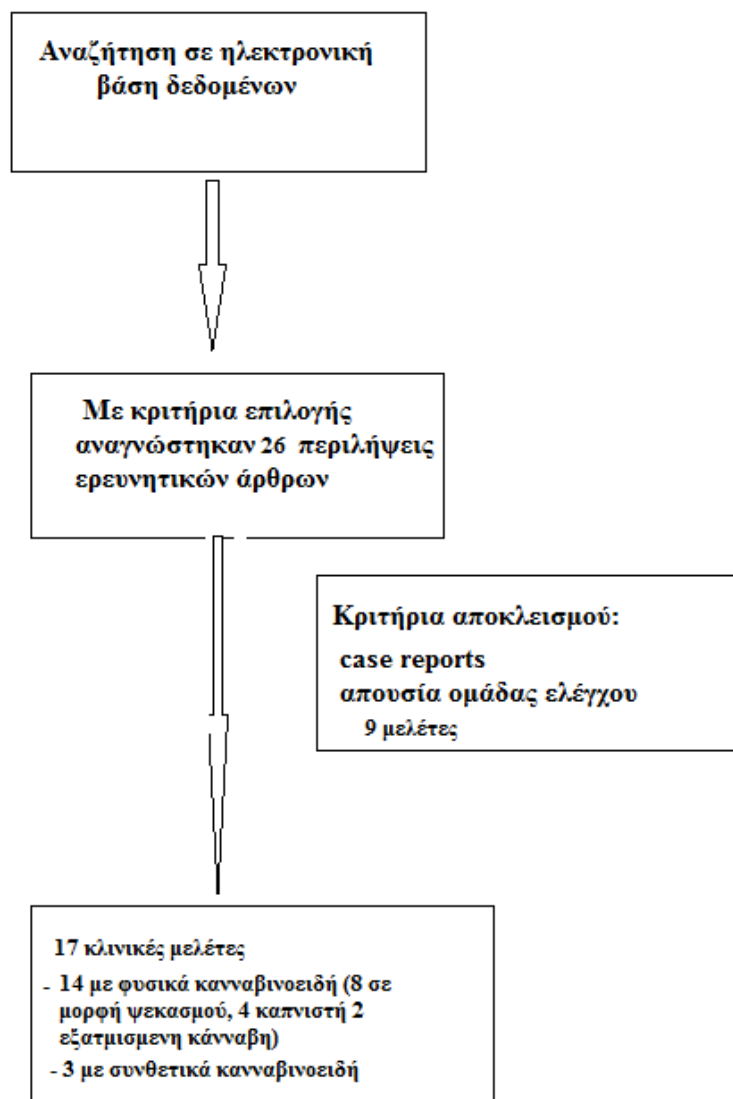
Στην ανασκόπηση αυτή περιελήφθησαν τα συνήθως χρησιμοποιούμενα μοντέλα νευροπαθητικού πόνου, μετά από κάκωση νεύρου ή μεταβολικά νοσήματα, όπως πχ σακχαρώδης διαβήτης. Επιπρόσθετα, αναφέρονται οι μελέτες που αναφέρουν τις αντιβλαβουποδεκτικές επιδράσεις διαφόρων φαρμακολογικών χειρισμών του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος σε αυτά τα μοντέλα. Τα

αποτελέσματα αναζήτησης και ο τελικός αριθμός των περιλήψεων που επιλέχθηκαν από τις διάφορες βάσεις δεδομένων παρέχονται στο σχήμα 1. Κατά τη σύγκριση των αποτελεσμάτων της βάσης δεδομένων διαπιστώθηκε ότι οι σχετικές περιλήψεις επαναλαμβάνονταν σε όλες τις βάσεις δεδομένων στις οποίες πραγματοποιήθηκε η αναζήτηση: Medline/Pubmed. Χρησιμοποιήθηκαν οι όροι κανναβινοειδή, κάνναβη, μαριχουάνα, πόνος, χρόνιος, νευροπαθητικός, ναβιλόνη, δέλτα-9-τετραϋδροκανναβινόλη, κανναβιδιόλη και dronabinol. Περιελήφθησαν μελέτες στις οποίες ο πόνος ήταν η κύρια έκβαση που μελετήθηκε, αλλά και εκείνες στις οποίες ο πόνος ήταν δευτερεύουσα έκβαση, με την προϋπόθεση να περιγράφεται με σαφήνεια το εργαλείο μέτρησης του πόνου (πχ κλίμακα VAS). Περιελήφθησαν μελέτες στις οποίες τα κανναβινοειδή χρησιμοποιούνταν σε συνδυασμό με άλλα αναλγητικά.

Μετά την ανάγνωση των πλήρων άρθρων των 26 περιλήψεων που επιλέχθηκαν αρχικά, μόνον 17 εκπλήρωσαν τα αρχικά κριτήρια επιλογής. Η περαιτέρω αναζήτηση των αναφορών από αυτές τις 17 μελέτες δεν αποκάλυψε καμία μελέτη που δεν είχε εμφανιστεί στην ηλεκτρονική αναζήτηση. Μελέτες οι οποίες δεν είχαν ομάδα ελέγχου ή αφορούσαν σε μελέτη περίπτωσης ή πραγματοποιήθηκαν σε ετερογενείς ομάδες (συμπεριλαμβανομένων καταστάσεων διαφορετικών του νευροπαθητικού πόνου) αποκλείστηκαν από την παρούσα ανασκόπηση, καθώς και εκείνες που αναφέρονταν στη χρήση κανναβινοειδών σε έδαφος κακοήθους νόσου.

Τα κανναβινοειδή που χορηγούνται για θεραπεία νευροπαθητικού πόνου μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε τρεις ομάδες: ολόκληρο το φυτό, το εκχύλισμα και τα συνθετικά. Τα κανναβινοειδή από ολόκληρο το φυτό χρησιμοποιούνται ως καπνός ή ατμός (vapor), τα εκχυλίσματα ως σπρέι – αεροσόλη και τα συνθετικά κανναβινοειδή χρησιμοποιούνται από το στόμα. Από τις 17 μελέτες που αναλύθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση, οι 14 περιελάμβαναν φυσικά κανναβινοειδή, με τέσσερις από αυτές να αναφέρονται σε καπνιστή κάνναβη. Οκτώ συμπεριελάμβαναν φαρμακευτικά εκχυλίσματα με βάση την κάνναβη (CBME) με τη μορφή ψεκασμάτων στοματικής κοιλότητας και 2 μελέτες εξατμισμένη κάνναβη. Οι υπόλοιπες 3 μελέτες περιελάμβαναν συνθετικά κανναβινοειδή, με τους δραστικούς παράγοντες dronabinol (συνθετική THC), ναβιλόνη (ένα ανάλογο της dronabinol), και CT-3 (1', 1'-διμεθυλοεπτυλο-Δ8-τετραϋδροκανναβινόλη-11-οικοοξύ). **Οι 17 μελέτες δημοσιεύθηκαν μεταξύ του 2003 και του 2017.** Συνολικός αριθμός συμμετεχόντων που ολοκλήρωσαν τις μελέτες είναι 1274.

Σχήμα 1. Αλγόριθμος επιλογής των μελετών



3. Κύρια αποτελέσματα

Μεταξύ των μελετών που χρησιμοποίησαν φυτικά κανναβινοειδή ολοκλήρου του φυτού και ανεξάρτητα από τον τρόπο και την οδο χορήγησης, 3 μελέτες δεν έδειξαν διαφορά στον πόνο. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη των **Wade et al., (59)** που αφορούσε σε 160 ασθενείς αποκλειστικά με σκλήρυνση κατά πλάκας και στους

οποίους χορηγήθηκε THC: CBD, 1:1, (2,5 mg ο ψεκασμός), με μέγιστη επιτρεπόμενη δόση τα 120 mg το 24ωρο, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον πόνο.

Στη μελέτη των **Serpell et al., (60)** συμμετείχαν συνολικά 303 ασθενείς με περιφερικό νευροπαθητικό πόνο, εκ των οποίων 128 έλαβαν THC/CBD με στοματικό ψεκασμό και 118 placebo, πλέον της συνήθους αγωγής. Εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στη μείωση του πόνου κατά 30%, σε σχέση με την παρούσα αναλγητική αγωγή. Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν ασθενείς με ερπητική νευραλγία, περιφερική νευροπάθεια και εστιακές βλάβες νεύρων. Ελάττωση του πόνου παρατηρήθηκε και στις δύο ομάδες ασθενών και υπήρξε διαφορά υπέρ των ασθενών που έλαβαν κανναβινοειδές, ωστόσο η διαφορά αυτή δεν έφτασε το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, παρά μόνον ενδεικτικά ($p=0,069$).

Οι **Selvarajah et al (61)** δεν διαπίστωσαν σημαντική διαφορά μεταξύ των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με THC: CBD και εικονικό φάρμακο όσον αφορά στη μείωση των δύο πρωτογενών μετρήσεων έκβασης (μέση ημερήσια βαθμολογία πόνου και βαθμολογία στις κλίμακες νευροπαθητικού πόνου).

Σε αντίθεση με τις τρεις προαναφερθείσες μελέτες, όλες οι υπόλοιπες κατέληξαν σε στατιστικά σημαντική διαφορά στον πόνο (είτε μικρότερη είτε μεγαλύτερη), σε όλες δε από αυτές, πλην μιας, ο πόνος ήταν η κύρια μελετούμενη παράμετρος. Συγκεκριμένα, στη μελέτη των **Wade et al (62)** συμπεριελήφθησαν συνολικά 24 ασθενείς, οι 18 με σκλήρυνση κατά πλάκας, 4 με τραύμα της σπονδυλικής στήλης, ένας με κάκωση βραχιονίου πλέγματος και ένας ασθενής με πόνο μέλους φάντασμα. Χορηγήθηκαν εκχυλίσματα ολοκληρου του φυτου (THC), κανναβιδιόλη (CBD) και παρασκεύασμα THC: CBD, 1:1. Οι ουσίες χορηγήθηκαν με σύστημα ψεκασμού υπογλώσσια (2,5 mg ο ψεκασμός), με μέγιστη επιτρεπόμενη δόση τα 120 mg το 24ωρο. Οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν κανονικά τα φάρμακά τους, αλλά τους ζητήθηκε να μην παίρνουν επιπλέον κάνναβη σε οποιαδήποτε μορφή. Αξιολογήθηκε σειρά παραμέτρων, μεταξύ των οποίων και ο πόνος. Ο συνδυασμός THC: CBD δεν έδειξε κάποια διαφοροποίηση στον πόνο (βελτίωσε ωστόσο το μυικό σπασμό και τον ύπνο), ενώ η κανναβιδιόλη βελτίωσε τον πόνο και η THC βελτίωσε τον πόνο, το μυικό σπασμό, τη σπαστικότητα και την όρεξη. Στη μελέτη των **Berman et al (63)** η θεραπεία με καθένα από τα δύο δραστικά φάρμακα (THC: CBD και THC μόνο) οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση της έντασης πόνου και σημαντική βελτίωση στον ύπνο σε σύγκριση με τη

θεραπεία με το εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη των **Rog et al (64)** έδειξαν επίσης μια στατιστικά σημαντική μείωση τόσο της μέσης έντασης πόνου όσο και της διαταραχής του ύπνου όταν το εκχύλισμα THC συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη των **Nurmikko et al (65)** είχαμε μια στατιστικά σημαντική μείωση στη μέση ένταση πόνου στους ασθενείς που έλαβαν το εκχύλισμα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, ενώ περισσότεροι ασθενείς στην πειραματική ομάδα ανέφεραν μείωση μεγαλύτερη από 30%. Οι **Abrams et al (66)** διαπίστωσαν στατιστικά σημαντική μείωση της έντασης πόνου στην ομάδα του ενεργού φαρμάκου (καπνιστή κάνναβη 3,5%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Στην πραγματικότητα, ο ημερήσιος πόνος μειώθηκε κατά 34% για το δραστικό φάρμακο έναντι του εικονικού φαρμάκου και η δε μείωση κατά περισσότερο από 30% αναφέρθηκε στο 54% των ασθενών που έλαβαν το ενεργό φάρμακο, σε αντίθεση με το 24% των ασθενών που έλαβε το εικονικό φάρμακο. Οι **Ellis et al (67)** διαπίστωσαν μια στατιστικά σημαντική μείωση στον πόνο σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κάνναβη σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Οι συμμετέχοντες σε αυτή τη δοκιμή έλαβαν δόση στόχου «που παρέχει την καλύτερη δυνατή ανακούφιση από τον πόνο χωρίς ανεπιθύμητες δράσεις», με την περιεκτικότητα σε κάνναβη THC να κυμαίνεται από 1% έως 8%. Το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν ανακούφιση από τον πόνο μεγαλύτερη από 30% ήταν επίσης υπερ εκείνων που έλαβαν κάνναβη, σε σχέση με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Η περιεκτικότητα φαίνεται επίσης να παίζει σημαντικό ρόλο. Οι **Ware et al (68)** συνέκριναν την κάνναβη σε συγκεντρώσεις THC 2,5%, 6% και 9,4% έναντι του εικονικού φαρμάκου και βρήκαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην ένταση πόνου για όσους χρησιμοποιούν κάνναβη 9,4% σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι **Wilsey et al (69)** σημείωσαν μια στατιστικά σημαντική μείωση της έντασης του πόνου για τα άτομα που έλαβαν τα δραστικά συστατικά (3,5% και 7% καπνιστή κάνναβη), συγκριτικά με εκείνα τα άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι **Wilsey et al (70)** συνέκριναν την «μέτρια δόση» (περιεχόμενο 3,53% THC) και τη «χαμηλή δόση» (περιεχόμενο 1,29% THC) με εικονικό φάρμακο. Έδειξαν ότι η κάνναβη χαμηλής και μεσαίας δόσης ήταν εξίσου αποτελεσματική στη μείωση της έντασης του πόνου, με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η μελέτη των **Wallace et al (71)** ήταν μια τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε σε 16 ασθενείς με επώδυνη περιφερική διαβητική νευροπάθεια. Σκοπός ήταν να αξιολογηθούν οι βραχυπρόθεσμες επιδράσεις και η

αποτελεσματικότητα της εισπνεόμενης σε μορφή αεροσόλης κάνναβης σε 3 διαφορετικές συγκεντρώσεις και του εικονικού φαρμάκου. Οι συγκεντρώσεις ήταν 1% THC(χαμηλή), 4% (μέση) και 7%(υψηλή). Οι ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου διέφεραν στατιστικά σημαντικά από εκείνους της πειραματικής, ενώ από εκείνους της πειραματικής ομάδας, όσοι ελάμβαναν υψηλή δόση διέφεραν σημαντικά από εκείνους της χαμηλής και μέσης δοσολογίας. Στη μελέτη των **Langford et al, (72)** με 339 ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, ο σχεδιασμός ήταν διφασικός και περιελάμβανε και περίοδο απόσυρσης από την ουσία. Τα αποτελέσματα ήταν ασαφή σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, καθώς οι συμμετέχοντες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, λόγω του σχεδιασμού της μελέτης έλαβαν περισσότερες δόσεις, γεγονός που μπορεί να αποτέλεσε συγχυτικό παράγοντα. και οι ερευνητές καταλήγουν ότι χρειάζεται περαιτέρω έρευνα.

Στις μελέτες που χρησιμοποίησαν συνθετικά κανναβινοειδή, οι **Karst et al (73)** έδειξαν σημαντική ανακούφιση από τον πόνο όταν η CT-3 συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο το ίδιο και οι **Svendsen et al (74)** έδειξαν κλινικά σημαντική βελτίωση στην ανακούφιση από τον πόνο γενικά. Ωστόσο, σημείωσαν την παρουσία παρενεργειών την πρώτη εβδομάδα θεραπείας και τη μέτρια επίδραση στον πόνο, σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Οι **Toth et al** επίσης σημείωσαν ότι οι ασθενείς που πέτυχαν μείωση της έντασης πόνου μεγαλύτερη από 30% και 50% ήταν σημαντικά περισσότεροι και τα αποτελέσματα για τις διαταραχές στον ύπνο ήταν σημαντικά καλύτερα στην πειραματική ομάδα σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.(75) Λιγότερα συμπτώματα, χαρακτηριστικά για τους πάσχοντες από νευροπαθητικό πόνο αναφέρθηκαν από εκείνους που διαγνώστηκαν με διαβητική περιφερική νευροπάθεια και οι οποίοι έλαβαν ναβιλόνη σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της διπλής τυφλής μελέτης.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι μελέτες καπνιστής κάνναβης ανέφεραν κάποιες ομοιότητες για ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι **Abrams et al (66)** ανέφεραν ότι καπνιστή κάνναβη με 3,5% THC είναι «καλά ανεκτή». Η βαθμολογία των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν χαμηλή, τόσο στις ομάδες που ελάμβαναν δραστικό φάρμακο όσο και στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου. Αυτά τα περιστατικά που αναφέρθηκαν συχνότερα ήταν

καταστολή, άγχος, σύγχυση, αποπροσανατολισμός και ζάλη αλλά δεν προέκυψε διακοπή χρήσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. **Οι Wilsey et al (70)** επίσης σημείωσαν ότι δεν υπήρχε διακοπή στην κλινική τους μελέτη λόγω «προβλημάτων ανεκτικότητας». Οι πιο σημαντικές ψυχοδραστικές επιδράσεις ήταν η καταστολή, η πείνα και η σύγχυση. Η εκτεταμένη νευροψυχολογική εξέταση έδειξε εξασθενημένη γνωσιακή λειτουργία σε εκείνα τα άτομα που έλαβαν 7% THC, ενώ όσοι έλαβαν 3,5% THC παρουσίασαν εξασθενημένη μάθηση και μνήμη. **Οι Ellis et al (67)** ανέφεραν δύο άτομα που αποσύρθηκαν από τη δοκιμή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν συχνότερα από εκείνους που έλαβαν κάνναβη συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν: δυσκολία συγκέντρωσης, κόπωση, υπνηλία / καταστολή, αύξηση της διάρκειας του ύπνου, μειωμένη ροή σιέλου και αυξημένη δίψα. **Οι Ware et al (68)** δεν διαπίστωσαν «σοβαρές ή μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες» μεταξύ των ασθενών που έλαβαν κάνναβη. Κεφαλαλγία, ξηροφθαλμία, αίσθημα καύσου, ζάλη, μούδιασμα και βήχας αναφέρθηκαν πιο συχνά στην ομάδα της υψηλότερης δόσης (9,4% THC). Οι αναφορές του «αισθήματος ευφορίας» ήταν πολύ σπάνιες. Στη μελέτη των **Wallace et al, (71)** που πραγματοποιήθηκε σε διαβητικούς ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο, η ευφορία (100% στην υψηλή δόση, 86% στη μέση και 66% στη χαμηλή και με κατώτερη μέτρηση το 60% στο εικονικό φάρμακο) και η υπνηλία (70% στην υψηλή δόση, 60% στη μέση και 25% στο εικονικό φάρμακο και 37% στη χαμηλή δόση) ήταν οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Από τις οκτώ μελέτες που χρησιμοποίησαν τα εκχυλίσματα κανναβινοειδών, οι πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ζάλη / ίλιγγος, κόπωση / υπνηλία / κόπωση, ξηροστομία και δυσγευσία. Μια αυξημένη συχνότητα εμφάνισης έλκους στο στόμα, δυσγευσία και πονόλαιμος σχετιζόταν με τη χρήση του ψεκασμού, εκχύλισμα του κανναβινοειδούς συνδυασμένο με αιθανόλη. **Οι Rog et al (64)** ανέφεραν ότι «οι γνωστικές παρενέργειες περιορίζονταν στη μακροπρόθεσμη αποθήκευση μνήμης» Οι **Nurmikko et al (65)** επίσης δεν διαπίστωσαν καμία μεταβολή στην «αντικειμενική μέτρηση της ψυχοκινητικής απόδοσης» μεταξύ των ενεργών ομάδων φαρμάκων και του εικονικού φαρμάκου. Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη, κόπωση, κεφαλαλγία και μυαλγία παρατηρήθηκαν συχνότερα στα άτομα που έλαβαν dronabinol. Σε αυτούς που έλαβαν nabilone για τη θεραπεία της διαβητικής περιφερικής νευροπάθειας, η σύγχυση ήταν η σοβαρότερη από μια σειρά

ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες ήταν γενικά ανεκτές. **(76)** Τέλος, σε άτομα που έλαβαν το συνθετικό κανναβινοειδές CT-3, η κούραση και η ξηροστομία αναφέρθηκαν ως οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Δεν παρατηρήθηκαν άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Όσον αφορά τη διάρκεια της θεραπείας των επιλεγμένων μελετών, αυτή κυμαινόταν από λιγότερο από 1 εβδομάδα έως 6 εβδομάδες.

4. Συζήτηση

Το φυτό *Cannabis sativa* περιέχει περίπου 70 φυτοκανναβινοειδή και το κύριο ψυχοδραστικό συστατικό είναι η D9-τετραϋδροκανναβινόλη (THC). Πρόσφατα, η χρήση κάνναβης έχει αναφερθεί σε πληθυσμιακές μελέτες ασθενών με σύνδρομα

πολλαπλών πόνων, συμπεριλαμβανομένου του νευροπαθητικού πόνου.(76) Τα τελευταία 20 χρόνια, διατέθηκαν διάφορα σκευάσματα κανναβινοειδών για τον νευροπαθητικό πόνο, συμπεριλαμβανομένης της dronabinol και της nabilone από του στόματος, αλλά και των εκχυλισμάτων κάνναβης που χορηγήθηκαν μέσω της αναπνευστικής οδού. Αν και οι πρώιμες συστηματικές ανασκοπήσεις ανέφεραν ότι τα κανναβινοειδή δεν ήταν καλύτερα από την κωδεΐνη για τον έλεγχο του πόνου, μεθοδολογικές ατέλειες δεν επέτρεψαν εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων. Οι πιο πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις έχουν εντοπίσει την ύπαρξη μέτριων αναλγητικών επιδράσεων των κανναβινοειδών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και βελτίωσης του ύπνου, χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Έτσι κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα κανναβινοειδή ήταν μέτρια αποτελεσματικά και ασφαλή στον νευροπαθητικό πόνο.(77)

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα σχεδόν όλων των μελετών που περιελήφθησαν στην παρούσα ανασκόπηση τα κανναβινοειδή προσφέρουν μείωση του πόνου τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα, χωρίς σημαντικές παρενέργειες. Ωστόσο, δεν πρέπει να παραβλέπεται το γεγονός ότι σε τρεις μελέτες (18% των μελετών της παρούσας ανασκόπησης), ο πόνος δε μειώθηκε σημαντικά, ενώ φαίνεται πως σημασία έχει και ο συνδυασμός των κανναβινοειδών, καθώς ο συνδυασμός THC: CBD, φαίνεται να υστερεί των επιμέρους ουσιών (εμπλουτισμένα εκχυλίσματα κάνναβης), στην ίδια ποσότητα. Σημασία ωστόσο έχει να τονισθεί ότι σε μία από αυτές τις μελέτες (62) με τα αρνητικά αποτελέσματα, παρατηρήθηκε ότι η κατάθλιψη ήταν ένας σημαντικός συγχυτικός παράγοντας, ενώ υπήρχαν και άλλοι σημαντικοί περιορισμοί στο σχεδιασμό της. Οι συγγραφείς δήλωσαν ότι «υπήρξε μια σημαντική κύρια επίδραση της κατάθλιψης στη συνολική βαθμολογία πόνου, υποδηλώνοντας ότι οι ασθενείς που είχαν κατάθλιψη ήταν πιο πιθανό να ανταποκριθούν στην παρέμβαση. Στη μελέτη αυτή εξετάστηκαν τρεις ποιότητες του πόνου που περιγράφονται ως «επιφανειακός, βαθύς και μυϊκός πόνος». (62) Ωστόσο, καμιά από αυτές τις τρεις ποιότητες του πόνου δεν καθορίστηκε ειδικά από τους συγγραφείς καθώς και η σχέση μεταξύ καθεμιάς ποιότητας πόνου και της διαβητικής περιφερικής νευροπάθειας. Δεν χρησιμοποιήθηκε ένα έγκυρο εργαλείο για την αξιολόγηση του πόνου της επώδυνης διαβητικής περιφερικής νευροπάθειας. Παρόλο που τα άτομα υποβλήθηκαν σε εξέταση για κατάθλιψη δεν διευκρινίστηκε εάν εξετάστηκαν και για άλλες ψυχιατρικές διαταραχές, ούτε διευκρινίστηκε, στην περίπτωση των ατόμων που θεωρήθηκε ότι είχαν κατάθλιψη, εάν η κατάθλιψη

συσχετίστηκε με την υποκείμενη κατάσταση τους. Μια πιο πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση(78) που εξέτασε τη θεραπεία της κάνναβης για χρόνιο πόνο κατέληξε στο εξής «τα διαθέσιμα σήμερα αποδεικτικά στοιχεία δείχνουν ότι η θεραπεία του χρόνιου πόνου που βασίζεται σε ενώσεις κανναβινοειδών θα συνεπαγόταν μεγαλύτερο κίνδυνο από το όφελος, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου εμφάνισης συμβαμάτων τέτοιων ώστε ο πόνος, αν είναι χαμηλής έντασης, θα αποτελεί πλέον ένα δευτερεύον πρόβλημα για το άτομο».

Αντίθετα, η ανασκόπηση των Boychuk et al (76) έδειξε πολύ λίγους κινδύνους που να σχετίζονται με τη χρήση κανναβινοειδών ενώσεων στη θεραπεία του χρόνιου πόνου. Πολλές από τις μελέτες των κανναβινοειδών που αξιολογήθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση έδειξαν ότι τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται παραδοσιακά για τη θεραπεία του χρόνιου πόνου (όπως τα οπιοειδή και τα αντιεπιληπτικά φάρμακα) έχουν περιορισμένη θεραπευτική αξία στη διαχείριση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου και επίσης έχουν δυσμενείς επιπτώσεις. Στις περισσότερες από αυτές τις μελέτες προστέθηκαν κανναβινοειδή σε ένα σταθερό σχήμα θεραπευτικής αγωγής των ασθενών. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς ανέφεραν εντονότατο πόνο. Ως εκ τούτου, τα κανναβινοειδή πρέπει να θεωρούνται τουλάχιστον αποτελεσματική συμπληρωματική, αν όχι εναλλακτική θεραπεία για την αντιμετώπιση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου. Θα πρέπει επίσης να επισημανθεί η μετα-ανάλυση στην οποία οι Farrar et al (79) παρατήρησαν ότι η μείωση του πόνου κατά 30% ήταν μεν κλινικά σημαντική, αλλά δεν αφορούσε σε ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο κεντρικού τύπου, του οποίου ακόμα και η σχετικά μικρή μείωση εκτιμάται πολύ από τους ασθενείς.

Ένας περιορισμός της παρούσας ανασκόπησης ήταν η μεταβλητότητα στη διάρκεια των μελετών που αξιολογήθηκαν. Επίσης περιελήφθησαν και μελέτες στις οποίες ο πόνος δεν ήταν η κύρια μελετούμενη παράμετρος, σε μια προσπάθεια να αυξηθεί σημαντικά το συνολικό δείγμα των συμμετεχόντων, που διαφορετικά θα περιοριζόταν στα 787 άτομα. Η προσθήκη τριών μόνο μελετών (18% των μελετών της παρούσας ανασκόπησης) στις οποίες ο πόνος δεν ήταν η κύρια παράμετρος οδήγησε σε αύξηση του δείγματος κατά 60%. Αν και οι συγγραφείς δεν βρήκαν κανένα στοιχείο για την επίδραση της διάρκειας της θεραπείας, πιθανώς λόγω της χρόνιας φύσης των συνδρόμων νευροπαθητικού πόνου που αξιολογήθηκαν, αυτή η μεταβλητή μπορεί να διαδραματίσει έναν πιθανό ρόλο στα αποτελέσματα των μελετών και πρέπει να ληφθεί υπόψη στην αξιολόγηση αυτών των αποτελεσμάτων. Η

παρούσα ανασκόπηση δεν αφορούσε επίσης τις διαφορές στην αποτελεσματικότητα ή τις αρνητικές επιπτώσεις μεταξύ των διαφόρων τύπων κανναβινοειδών και των μεθόδων χορήγησής τους. Σημειώνεται ότι οι νεώτερες μέθοδοι χορήγησης για τα κανναβινοειδή είναι πολύ πιο ασφαλείς από το κάπνισμα. Τα συστήματα ψεκασμού στους βλεννογόνους παρέχουν πιο σταθερά επίπεδα στο αίμα και έτσι επιτρέπουν την τιτλοποίηση σε αποτελεσματικά επίπεδα αναλγησίας ενώ ελαχιστοποιούν τις δυσμενείς επιδράσεις. Άλλα οφέλη των κανναβινοειδών φαίνεται να περιλαμβάνουν βελτίωση στην ποιότητα του ύπνου, της όρεξης, της ναυτίας και του άγχους. Τα πρόσφατα αναπτυχθέντα συνθετικά κανναβινοειδή, όπως το CT-3, χρειάζονται περαιτέρω κλινικές δοκιμές προκειμένου να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητά τους σε διάφορες καταστάσεις χρόνιου πόνου και να συγκριθεί το προφίλ των παρενεργειών τους με τα παραδοσιακά συνθετικά κανναβινοειδή.

Μια άλλη πρόσφατη ανασκόπηση περιελάμβανε 6 κλινικές μελέτες με μαριχουάνα σε 325 ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι μπορεί να είναι χρήσιμη, αν και θα πρέπει να ληφθούν υπόψη ορισμένες σημαντικές παρενέργειες, όπως ο εθισμός και η επιδείνωση των ψυχιατρικών ασθενειών.(80) Η κλινική έρευνα σχετικά με τα κανναβινοειδή έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία 15 χρόνια. Νέοι σχεδιασμοί, μελέτες μεγαλύτερης κλίμακας, υψηλότερων δόσεων και αλλαγής της οδού χορήγησης επέτρεψαν τη συλλογή περισσότερων αποδεικτικών στοιχείων προκειμένου να διευκρινιστεί εάν τα κανναβινοειδή έχουν θέση ως αναλγητικά. Τα κύρια κανναβινοειδή από το στόμα που έχουν χρησιμοποιηθεί για ιατρικούς σκοπούς είναι το αβολεμικό οξύ (CT3, κύριος μεταβολίτης της THC με δραστηριότητα CB1R), η κανναβιδιόλη, η δροναβινόλη, η λεβοναντραδόλη, η ναβιλόνη και η THO. Υποστηρίζεται η χρήση αυτών των κανναβινοειδών σε χρόνια πόνο και σπαστικότητα., αλλά η ισχύς των τεκμηρίων είναι μέτρια. (81) Μόνο μια RCT με CT3 έχει δημοσιευτεί σε ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο διάφορης αιτιολογίας και έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά του στη μείωση του πόνου χωρίς να προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες του ΚΝΣ. (73) Η dronabinol μελετήθηκε σε 3 RCTs. Δεν παρατηρήθηκε ευεργετική επίδραση σε μια πιλοτική μελέτη με δοσολογία τιτλοποίησης σε ανθεκτικό νευροπαθητικό πόνο,(82) ενώ παρατηρήθηκαν μέτριες επιδράσεις σε ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο λόγω βλάβης του νωτιαίου μυελού. Η εμπειρία με νικιλόνη στον νευροπαθητικό πόνο είναι πολύ μικρή. Μια μελέτη που συνέκρινε τη διϋδροκωδεΐνη με τη ναβιλόνη ανέφερε ότι η δεύτερη ήταν λιγότερο αποτελεσματική

και με χειρότερο προφίλ ασφάλειας. Ωστόσο, αυτή η μελέτη δέχθηκε κριτική επειδή πολλοί ασθενείς εγκατέλειψαν στην πορεία, και επειδή η αλλοδυνία και η συμπαθητική δυσλειτουργία υπεραντιπροσωπεύονταν σε αυτούς τους ασθενείς. (80) Μια μελέτη σε ασθενείς με επώδυνη διαβητική νευροπάθεια έδειξε ότι η ναβιλονη ανακούφισε από τα συμπτώματα και βελτίωσε τον ύπνο και τη συνολική ποιότητα ζωής, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. (74)

Ο πιο παραδοσιακός τρόπος κατανάλωσης κάνναβης είναι το κάπνισμα επειδή τα αποτελέσματά της είναι ταχύτερα. Ωστόσο, η χρήση αυτής της οδού χορήγησης είναι περίπλοκη λόγω του υψηλού κινδύνου κατάχρησης και αναπνευστικών παρενεργειών. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα της καπνιστής κάνναβης στον νευροπαθητικό πόνο, όπως η νευροπάθεια που σχετίζεται με τον ιό της ανοσοανεπάρκειας, ο κεντρικός και περιφερικός νευροπαθητικός πόνος, ο μετατραυματικός και ο μετεγχειρητικός νευροπαθητικός πόνος.(75,81) Τα αναλγητικά αποτελέσματα ήταν σαφή, αλλά μέτρια, ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συχνές, αν και όχι σοβαρές. Αυτό το φαρμακολογικό προφίλ έχει οδηγήσει στην έγκριση αυτών των κανναβινοειδών για θεραπεία δεύτερης γραμμής του κεντρικού νευροπαθητικού πόνου από την Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Νευρολογικών Εταιρειών. Καμία διαφορά από άποψη αποτελεσματικότητας δεν μπορεί να παρατηρηθεί μεταξύ των διαφόρων κανναβινοειδών και η καπνιστή κάνναβη προτείνεται να χρησιμοποιείται μόνο σε σοβαρό νευροπαθητικό πόνο που δεν ανταποκρίνεται στα φαρμακευτικά κανναβινοειδή και σε άλλα αναλγητικά. (75,81)

Κλινικές μελέτες με ψεκάσμο του στόματος . Έχουν αναπτυχθεί νέοι τρόποι χορήγησης κανναβινοειδών για τη βελτίωση της βιοδιαθεσιμότητας και την ελαχιστοποίηση των παρενεργειών. Ο πιο πρόσφατος τρόπος ήταν ένα μίγμα 1: 1 των φυσικών φυτοκανναβινοειδών THC και κανναβιδιόλης υπό μορφή στοματικού ψεκάσμου (ναβιξιζόλες, Sativex, GW Pharmaceuticals Ltd, Salisbury, Ηνωμένο Βασίλειο). Αυτή η συσκευή έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές κλινικές μελέτες με εικονικό φάρμακο στο νευροπαθητικό πόνο και η ευεργετική επίδρασή της έχει αποκαλυφθεί στον κεντρικό πόνο της σκλήρυνσης κατά πλάκας, στην εκρίζωση του βραχιονίου πλέγματος, στον νευροπαθητικό πόνο μετά από περιφερικό τραυματισμό και στη διαβητική νευροπάθεια.(81)

Ωστόσο, λίγες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει μοντέλα ζώων που να αξιολογούν άλλα συμπτώματα σχετικά με τον νευροπαθητικό πόνο(81). Έτσι,

πρόσφατες μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι μη εκλεκτικοί αγωνιστές κανναβινοειδών μειώνουν τη γνωστική εξασθένηση που σχετίζεται με τη διαβητική νευροπάθεια, και οι εκλεκτικοί αγωνιστές CB2R μειώνουν την καταθλιπτική συμπεριφορά που συνοδεύει τον νευροπαθητικό πόνο. Είναι ενδιαφέρον ότι αυτοί οι αγωνιστές CB2R στερούνται των κανναβιμιμητικών επιδράσεων των αγωνιστών CB1R. (81) Τα περισσότερα από αυτά τα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα πρέπει να επιβεβαιωθούν σε μοντέλα νευροπαθητικού πόνου που να μιμούνται εκδηλώσεις αυθόρμητου πόνου, διαταραχής του ύπνου, συναισθηματικές και νοητικές βλάβες. Πρέπει επίσης να καταβληθούν πρόσθετες προσπάθειες για να ταιριάζει η ηλικία και το φύλο των δειγμάτων των ζώων και το χρονοδιάγραμμα των πειραματικών θεραπειών με τις πραγματικές κλινικές συνθήκες.

Παρά τα ενδιαφέροντα αυτά ευρήματα που προέκυψαν από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, η κλινική έρευνα για τα κανναβινοειδή στον πόνο έχει ορισμένους περιορισμούς. Οι περιορισμοί είναι το μικρό μέγεθος δείγματος, η έλλειψη διαφοροποίησης των συνδρόμων πόνου και την ανάλογη ανταπόκριση στα κανναβινοειδή, η επαρκής εκτίμηση της κλινικής σημασίας των παρατηρούμενων επιδράσεων, το προφίλ ασφάλειας, τις ανεπιθύμητες ενέργειες και την μακροπρόθεσμη επίπτωση των θεραπειών. Η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, όπου ο πόνος οφείλεται και στην σπαστικότητα περιπλέκει την τελική ερμηνεία των αναλγητικών επιδράσεων. Επιπλέον, οι ανεπίσημες αναφορές είναι συνήθως συνέπεια της χρήσης καπνιστής μαριχουάνας που προσθέτει δυσκολίες στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων και στην διευκρίνιση των επιπτώσεων κάθε διαφορετικού κανναβινοειδούς. Πράγματι, οι περίπλοκες επιδράσεις του κανναβινοειδούς που περιέχεται στη μαριχουάνα δεν είναι πλήρως γνωστές αλλά μπορούν να συμβάλουν στην τελική αποτελεσματικότητα της μαριχουάνας. Ορισμένα μεμονωμένα κανναβινοειδή, όπως η ναβιλόνη και η δροναβινόλη, έχουν δείξει κάποιο πιθανό ενδιαφέρον ως αναλγητικά, αν και η αποτελεσματικότητά τους σε ασθενείς με πόνο φαίνεται χαμηλότερη από τις φερόμενες επιδράσεις της μαριχουάνας.

Ένα από τα σημαντικότερα εμπόδια στην κλινική χρήση των κανναβινοειδών προκύπτει από τις ανησυχίες σχετικά με το προφίλ ασφάλειας. Αυτό μπορεί να είναι συνέπεια της φήμης αυτών των ενώσεων ως ουσίες για ψυχαγωγική χρήση, ακόμη και όταν η τοξικότητά τους είναι σαφώς χαμηλή σε σύγκριση με άλλα φάρμακα. Πράγματι, οι κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι τα ανεπιθύμητα συμβάματα των

κανναβινοειδών δεν είναι συχνά ή πιο σοβαρά από εκείνά άλλων αναλγητικών φαρμάκων που δρουν κεντρικά. Έχουν εκφραστεί επανειλημμένες ανησυχίες σχετικά με τη δυνατότητα χρόνιας χρήσης κανναβινοειδών. Η πιθανότητα εθισμού, ο κίνδυνος ψυχωσικών διαταραχών ή η επιδείνωση προηγούμενων ψυχιατρικών ασθενειών έχουν χρησιμοποιηθεί για να δικαιολογήσουν τον περιορισμό της χρήσης αυτών των φαρμάκων. Άλλες παρενέργειες των κανναβινοειδών που σχετίζονται με την ψυχική υγεία περιλαμβάνουν τα συμπτώματα της αποπροσωποποίησης, της εξολόθρευσης, του παράλογου πανικού και της παράνοιας, του συναισθηματικού συνδρόμου και του συνδρόμου στέρησης από κάνναβη, το οποίο συνίσταται σε άγχος, ευερεθιστότητα, σωματικά συμπτώματα και μείωση της όρεξης ή απώλειας βάρους. Οι παρατηρήσεις αυτές προκύπτουν από μελέτη ατόμων που έκαναν χρήση για ψυχαγωγικούς λόγους. Οι πιθανοί κίνδυνοι των κανναβινοειδών για την ψυχική υγεία πρέπει να ληφθούν ιδιαίτερα υπόψη σε μακροχρόνιες θεραπείες. Απαιτείται στενή παρακολούθηση και κατάλληλα κριτήρια αποκλεισμού, λαμβάνοντας υπόψη το ψυχιατρικό ιστορικό των ασθενών. Επιπρόσθετες ανησυχίες έχουν ανακύψει από τη πιθανότητα των επιβλαβών επιδράσεων των κανναβινοειδών στην ανάπτυξη του εγκεφάλου σε νεαρούς ασθενείς ή τη πιθανότητα μείωσης της οσφρητικής οξύτητας.(83) Ο λόγος ασφάλειας προς κίνδυνο πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη για κάθε πιθανό ασθενή.

Προτάσεις για περαιτέρω μελέτη

Νέες στρατηγικές για την αποτελεσματικότερη χρήση των κανναβινοειδών περιλαμβάνουν την επιλεκτική στόχευση των CB1R και CB2R, την αναστολή της ενδογενούς πρόσληψης και μεταβολισμού των κανναβινοειδών σε επιλεγμένους ιστούς, την αξιοποίηση της συνέργιας των κανναβινοειδών-οπιοειδών και την παροχή κανναβινοειδών με βελτιωμένες στρατηγικές. Πράγματι, αρκετοί επιλεκτικοί αγωνιστές CB2R και αναστολείς MAGL και FAAH έχουν δείξει πολλά υποσχόμενη αναλγητική δράση σε προκλινικά μοντέλα νευροπαθητικού πόνου. Ωστόσο, αυτά τα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα πρέπει να επιβεβαιωθούν σε περισσότερα ζωικά μοντέλα νευροπαθητικού πόνου με πειραματικές συνθήκες πλησιέστερες στις κλινικές συνθήκες. Οι ευρέως αναφερθείσες συνεργιστικές επιδράσεις μεταξύ

κανναβινοειδών και οπιοειδών ανοίγουν επίσης ενδιαφέρουσες δυνατότητες για διερεύνηση σε μελλοντικές κλινικές δοκιμές. Τα παρασκευάσματα ψεκασμού με ένα μείγμα THC και κανναβιδιόλης έχουν δώσει νέες προοπτικές στη χρήση κανναβινοειδών σε σχέση με τη μέτρια αποτελεσματικότητα των από του στόματος κανναβινοειδών και την ασφάλεια της καπνιστής μαριχουάνας που μέχρι σήμερα θεωρούντο δόκιμα. Ωστόσο, χρειάζονται περισσότερα RCT για να διερευνηθεί η κλιμάκωση της δόσης σε ασθενείς, δεδομένης της σχετικά χαμηλής δόσης των συνδυασμών. Η χρήση της κανναβιδιόλης άνοιξε επίσης τη δυνατότητα χρήσης άλλων φυτοταναβινοειδών στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου. Επίσης νέες συσκευές που παρέχουν αποτελεσματικότερα τα κανναβινοειδή θεωρούνται υποσχόμενη προσέγγιση.

Βιβλιογραφία

1. Riedel W, Neck G. Nociception pain, and antinociception: current concepts. *Z Rheumatol.* 2001; 60:404-415.
2. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity increasing the gain in pain, *Science.* 2000; 288:1765-1768.
3. Porreca F, Ossipon MH, Gebhart GF. Chronic pain and medullary facilitation. *Trends in Neuroscience.* 2002; 25:319-325.
4. Masanori O, Mitsuhiko Y. Pain and Neurotransmitters Cellular and Molecular Neurobiology. 1990; 10:293-302.
5. Argoff C. Mechanisms of pain transmission and pharmacologic management. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(10):2019-31.
6. Lerner D. Chronic pain transition: A concept analysis. *Pain Management Nursing* 2014;15:707-17.

7. Seybold VS. The role of peptides in central Handb Exp Pharmacol. 2009; 194:451-491.
8. Millan MJ. Descending control of pain. Prog Neurobiol. 2002; 66:355-374.
9. Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain (review) Nature Neuroscience Suppl. 2002; 5:1061-1067.
10. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. Pain. 2014;155(4):654-62.
11. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain. 2008; 136:380-387.
13. Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. Lancet Neurol. 2014; 13:924–935.
14. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. BMJ. 2014; 348: f7656.
15. Braz J, Solorzano C, Wang X, Basbaum AI. Transmitting pain and itch messages: a contemporary view of the spinal cord circuits that generate gate control. Neuron. 2014; 82:522–536.
16. Prescott SA, Ma Q, Koninck Y De. Normal and abnormal coding of somatosensory stimuli causing pain. Nat Neurosci. 2014; 17: 183–191.
17. Guirguis-Blake J, Kelly C. Are opioids effective in the treatment of neuropathic pain? Am Fam Physician. 2007; 75: 999–1001.

18. Kalant H. Medicinal use of cannabis: history and current status. *Pain Res Manag.* 2001;6(2):80-91.
19. Παραδέλλης Α. Ινδική κάνναβη. Μια σύντομη ιστορική ανασκόπηση. *Γαληνός.* 1984;6:1587-90.
20. Thomas A, Baillie GL, Phillips AM, Razdan RK, Ross RA, Pertwee RG. Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *Br J Pharmacol.* 2007;150(5):613-23.
21. Mechoulam R, Gaoni Y. A Total Synthesis of Δ^1 -Tetrahydrocannabinol, the Active Constituent of Hashish. *J Am Chem Soc.* 1965;87:3273-5.
22. Μαρσέλος Μ. Εξαρτησιογόνες ουσίες. Αθήνα: Τυπωθήτω; 1997.
23. Hillard CJ, Harris RA, Bloom AS. Effects of the cannabinoids on physical properties of brain membranes and phospholipid vesicles: fluorescence studies. *J Pharmacol Exp Ther.* 1985;232(3):579-88.
24. Devane WA, Dysarz FA, 3rd, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol.* 1988;34(5):605-13.
25. McHugh D, Page J, Dunn E, Bradshaw HB. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol and N-arachidonyl glycine are full agonists at GPR18 receptors and induce migration in human endometrial HEC-1B cells. *British journal of pharmacology.* 2012;165(8):2414-24.
26. Sharir H, Abood ME. Pharmacological characterization of GPR55, a putative cannabinoid receptor. *Pharmacol Ther.* 2010;126(3):301-13.
27. Lauckner JE, Jensen JB, Chen HY, Lu HC, Hille B, Mackie K. GPR55 is a cannabinoid receptor that increases intracellular calcium and inhibits M current. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(7):2699-704.

28. Fredriksson R, Hoglund PJ, Gloriam DE, Lagerstrom MC, Schioth HB. Seven evolutionarily conserved human rhodopsin G protein-coupled receptors lacking close relatives. *FEBS Lett.* 2003;554(3):381-8.
29. Zygmunt PM, Petersson J, Andersson DA, Chuang H, Sorgard M, Di Marzo V, et al. Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. *Nature.* 1999;400(6743):452-7.
30. Stander S, Schmelz M, Metze D, Luger T, Rukwied R. Distribution of cannabinoid receptor 1 (CB1) and 2 (CB2) on sensory nerve fibers and adnexal structures in human skin. *J Dermatol Sci.* 2005;38(3):177-88.
31. Galiegue S, Mary S, Marchand J, Dussossoy D, Carriere D, Carayon P, et al. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem.* 1995;232(1):54-61.

118

32. Rodriguez JJ, Mackie K, Pickel VM. Ultrastructural localization of the CB1 cannabinoid receptor in mu-opioid receptor patches of the rat Caudate putamen nucleus. *J Neurosci.* 2001;21(3):823-33.
33. Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, et al. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(5):1932-6.
34. McPartland JM, Glass M, Pertwee RG. Meta-analysis of cannabinoid ligand binding affinity and receptor distribution: interspecies differences. *Br J Pharmacol.* 2007;152(5):583-93
35. Svensson M, Chen P, Hammarfjord O. Dendritic Cell Regulation by Cannabinoid-Based Drugs. *Pharmaceuticals.* 2010;3(8):2733-50.
36. Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, Mouihate A, Urbani P, Mackie K, et al. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science.* 2005;310(5746):329-32.
37. Gong JP, Onaivi ES, Ishiguro H, Liu QR, Tagliaferro PA, Brusco A, et al. Cannabinoid CB2 receptors: immunohistochemical localization in rat brain. *Brain Res.* 2006;1071(1):10-23.

38. Onaivi ES. Neuropsychobiological evidence for the functional presence and expression of cannabinoid CB2 receptors in the brain. *Neuropsychobiology*. 2006;54(4):231-46.
39. Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol*. 1999;58(4):315-48.
40. Fride E, Mechoulam R. Pharmacological activity of the cannabinoid receptor agonist, anandamide, a brain constituent. *Eur J Pharmacol*. 1993;231(2):313-4.
41. Stella N, Schweitzer P, Piomelli D. A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. *Nature*. 1997;388(6644):773-8.
42. Barg J, Fride E, Hanus L, Levy R, Matus-Leibovitch N, Heldman E, et al. Cannabinomimetic behavioral effects of and adenylyl cyclase inhibition by two new endogenous anandamides. *Eur J Pharmacol*. 1995;287(2):145-52.
43. Shoemaker JL, Joseph BK, Ruckle MB, Mayeux PR, Prather PL. The endocannabinoid noladin ether acts as a full agonist at human CB2 cannabinoid receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;314(2):868-75.
44. Hillard CJ, Jarrahian A. Cellular accumulation of anandamide: consensus and controversy. *Br J Pharmacol*. 2003;140(5):802-8.
45. Solinas M, Goldberg SR, Piomelli D. The endocannabinoid system in brain reward processes. *Br J Pharmacol*. 2008;154(2):369-83.
46. De Petrocellis L, Cascio MG, Di Marzo V. The endocannabinoid system: a general view and latest additions. *Br J Pharmacol*. 2004;141(5):765-74.
47. Sulcova E, Mechoulam R, Fride E. Biphasic effects of anandamide. *Pharmacol Biochem Behav*. 1998;59(2):347-52.
- 125
48. Niaz K, Khan F, Maqbool F, Momtaz S, Ismail Hassan F, Nobakht-Haghighi N, Rahimifard M, Abdollahi M. Endo-cannabinoids system and the toxicity of cannabinoids with a biotechnological approach. *EXCLI J*. 2017;16:688-711
49. Sherif M, Radhakrishnan R, D'Souza DC, Ranganathan M. Human Laboratory Studies on Cannabinoids and Psychosis. *Biol Psychiatry*. 2016;79(7):526-38.
50. Iversen L, Chapman V. Cannabinoids: a real prospect for pain relief? *Curr Opin Pharmacol*. 2002;2(1):50-5.
51. Duff G, Argaw A, Cecyre B, Cherif H, Tea N, Zabouri N, et al. Cannabinoid receptor CB2 modulates axon guidance. *PLoS One*. 2013;8(8):120

52. Wissel J, Haydn T, Muller J, Brenneis C, Berger T, Poewe W, et al. Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain: a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Neurol.* 2006;253(10):1337-41.
53. Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson P. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006;12(5):639-45.
54. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain.* 2007;133(1-3):210-20.
55. Rácz I, Nent E, Erxlebe E, Zimmer A. CB1 receptors modulate affective behaviour induced by neuropathic pain. *Brain Res Bull.* 2015; 114: 42–48.
56. Racz I, Nadal X, Alferink J, Banos JE, Rehnelt J, Martin M, et al. Crucial Role of CB2 Cannabinoid Receptor in the Regulation of Central Immune Responses during Neuropathic Pain. *J Neurosci.* 2008; 28:12125–12135.
57. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci.* 2007; 10:1361–1368.
58. Nadal X, Porta C La, Andreea Bura S, Maldonado R. Involvement of the opioid and cannabinoid systems in pain control: new insights from knockout studies. *Eur J Pharmacol.* 2013; 716: 142–157.
59. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *MultScler* 2004; 10:434 –441.
60. Serpell M, Ratcliffe S, Hovorka J, Schofield M, Taylor L, Lauder H, Ehler E. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment. *Eur J Pain.* 2014; 18:999-1012.
61. Selvarajah D, Gandhi R, Emery CJ, Tesfaye S. Randomized placebo-controlled double-blind clinical trial of cannabis-based medicinal product (Sativex) in painful diabetic neuropathy: Depression is a major confounding factor. *Diabetes Care* 2010; 33:128–130.

62. Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil* 2003; 17:21–29.
63. Berman JS, Symonds C, Birch R. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: Results of a randomised controlled trial. *Pain* 2004; 112:299–306.
64. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65:812–819.
65. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterized by allodynia: A randomised, double-blind, placebo- controlled clinical trial. *Pain* 2007; 133:210–220.
66. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: A randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2007; 68:515–521.
67. Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, et al. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: A randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2008; 34:672–680.
68. Ware MA, Wang T, Shapiro S, et al. Smoked cannabis or chronic neuropathic pain: A randomized controlled trial. *CMAJ* 2010;182; E694–E701.
69. Wissel J, Haydn T, Möller J, et al. Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity- related pain: A double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Neurol* 2006; 253:1337–1341.
70. Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A, et al. A randomized, placebo- controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *J Pain* 2008; 9:506–521.
71. Wallace MS, Marcotte TD, Umlauf A, Gouaux B, Atkinson JH. Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy. *J Pain*. 2015; 16:616-627.
72. Langford RM, Mares J, Novotna A, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/ CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2013; 260:984–997.

73. Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:1757–1762.
74. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ* 2004; 329:253–257.
75. Toth C, Mawani S, Brady S, et al. An enriched-enrolment, randomized withdrawal, flexible-dose, double-blind, placebo- controlled, parallel assignment efficacy study of nabilone as adjuvant in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2012; 153:2073–2082
76. Boychuk DG, Goddard G, Mauro G, Orellana MF. The effectiveness of cannabinoids in the management of chronic nonmalignant neuropathic pain: a systematic review. *J Oral Facial Pain Headache* 2015; 29:7-14.
77. Andrae MH, Carter GM, Shaparin N, Suslov K, Ellis RJ, Ware MA, Abrams DI, Prasad H, Wilsey B, Indyk D, Johnson M, Sacks HS. Inhaled Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *J Pain* 2015; 16:1221-1232.
78. Martin-Sanchez E, Furukawa TA, Taylor J, Martin JL. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Med* 2009; 10:1353–1368.
79. Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001; 94: 149–158.
80. Hill KP. Medical marijuana for treatment of chronic pain and other medical and psychiatric problems. *JAMA* 2015; 313:2474.
81. Maldonado R, Baños JE, Cabañero D. The endocannabinoid system and neuropathic pain. *Pain*. 2016; 157:23-32.
82. Attal N, Brasseur L, Guirimand D, Clermond-Gnamien S, Atlami S, Bouhassira D. Are oral cannabinoids safe and effective in refractory neuropathic pain? *Eur J Pain* 2004; 8:173–177.
83. Walter C, Oertel BG, Ludyga D, Ultsch A, Hummel T, Lotsch J. Effects of 20 mg oral D(9) -tetrahydrocannabinol on the olfactory function of healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78:961–269.

