

Αποτελεσματικότητα και Ασφάλεια των Προϊόντων Κάνναβης ως Θεραπευτική Επιλογή για τη Διαχείριση του Πόνου: Συστηματική Ανασκόπηση

Άνδρια Σύκα

Cannabis Products and Pain Management

Abstract at the end of the article

BSc Νοσηλευτικής, Τεχνολογικό Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λεμεσός, MSc Διοίκησης Μονάδων Υγείας, Πανεπιστήμιο Frederick, Λευκωσία, PhD(c) Διοίκησης Μονάδων Υγείας, Πανεπιστήμιο Frederick, Λευκωσία, Κύπρος

Πανεπιστήμιο Frederick, Λευκωσία, Κύπρος

Υποβλήθηκε: 23.9.2014
Επανυποβλήθηκε: 5.12.2014
Εγκρίθηκε: 27.2.2015

Υπεύθυνη αλληλογραφίας:
Άνδρια Σύκα
Μοσχάτου 1, Άγιος Γεώργιος Χαβούζας
Λεμεσός, Κύπρος
Τηλ.: +357 97 613 398
e-mail: ssweet@live.com

Εισαγωγή: Είναι αλήθεια ότι οι ιατρικές εφαρμογές της κάνναβης ανήκουν στην ομάδα των θεμάτων που έχουν προκαλέσει μεγάλη αντιπαράθεση ανάμεσα στους ειδικούς. Βασικό σημείο των διαφωνιών αποτελεί η αξιολόγηση του προσδοκώμενου θεραπευτικού οφέλους σε σχέση με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται από τη χρήση της. **Σκοπός:** Η διερεύνηση σχετικά με το κατά πόσο η χρήση της κάνναβης είναι αποτελεσματική και ασφαλής θεραπευτική επιλογή στη διαχείριση του πόνου. **Υλικό και Μέθοδος:** Πρόκειται για μια συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που αφορούσαν στο πιο πάνω θέμα. Η αναζήτηση άρθρων πραγματοποιήθηκε στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Medline, Embase, Oxford Pain Database και Cochrane Library. Κριτήριο ένταξης των μελετών ήταν να αφορούν σε πειραματική παρέμβαση χορήγησης κάνναβης (από οποιαδήποτε οδό χορήγησης), συγκριτικά με οποιοδήποτε άλλο αναλγητικό ή εικονικό φάρμακο (placebo) (παρέμβαση ελέγχου), σε ασθενείς με οξεία, χρόνια μη κακοήθη νόσο ή καρκινικό πόνο. Τα αποτελέσματα εξετάστηκαν με βάση τις βαθμολογίες έντασης του πόνου που αναφέρονταν στις μελέτες. Εντοπίστηκαν 20 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, 11 από τις οποίες αποκλείστηκαν από την ανασκόπηση βάσει κριτηρίων. Από τις 9 μελέτες που περιελήφθησαν (αφορούσαν σε 222 ασθενείς), οι 5 δοκιμές σχετίζονταν με καρκινικό πόνο, 2 με μη κακοήθη χρόνια πόνο και 2 με μετεγχειρητικό πόνο. Όλες οι δραστικές ουσίες που δοκιμάστηκαν ήταν κανναβινοειδή. **Αποτελέσματα:** Η δέλτα-9-τετραϋδροκανναβινόλη (THC) σε δόση των 520 mg, 1 mg του συνθετικού αναλόγου της THC (NIB) και 1,53 mg levonantradol, χορηγούμενης ενδομυϊκά ήταν περίπου τόσο αποτελεσματικά όσο και η χορήγηση 50-120 mg κωδεΐνης. Η από του στόματος χορήγηση 24 mg βενζοπυραν-πυριδίνης ήταν λιγότερο αποτελεσματική από 60-120 mg κωδεΐνης και δε φάνηκε να είναι καλύτερη από το εικονικό φάρμακο. **Συμπεράσματα:** Τα κανναβινοειδή δε φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικά από την κωδεΐνη, στον έλεγχο του πόνου, ενώ παράλληλα έχουν κατασταλτική δράση επί του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), που περιορίζει τη χρήση τους. Επομένως, η ευρεία εισαγωγή τους στην κλινική πρακτική για τη

διαχείριση του πόνου (χρόνιου μη κακοήθους, καρκινικού και μετεγχειρητικού), δεν μπορεί να υποστηριχθεί επαρκώς.

Λέξεις ευρετηρίου: Αναλγησία, δέλτα-9-τετραϋδροκανναβινόλη, κανναβινοειδή, ναμπιλόνη, πόνος, THC

Εισαγωγή

Οι άνθρωποι έχουν υποδοχείς κανναβινοειδών στο κεντρικό και το περιφερικό νευρικό σύστημα,¹ αν και οι λειτουργίες των εν λόγω υποδοχέων δεν είναι ακόμη πλήρως χαρτογραφημένες και σαφείς. Για το λόγο αυτόν, η ευρύτερη πρόσβαση σε προϊόντα κάνναβης έχει προταθεί ως θεραπευτική επιλογή, όπως για παράδειγμα ως αναλγητικό σε επώδυνες καταστάσεις.

Η ινδική κάνναβη είναι από τα παλαιότερα φυτά που έχει καλλιεργήσει ο άνθρωπος. Στην Κίνα ήταν γνωστή εδώ και περίπου 5.000 χρόνια, όπου καλλιεργήθηκε κυρίως ως πρώτη ύλη, λόγω της ανθεκτικότητας των ινών της, για τη δημιουργία υφασμάτων και σχοινίων. Με τη διάδοσή της, δυτικότερα στις Ινδίες, χρησιμοποιήθηκε περίπου 4.000 χρόνια σε τελετουργίες, ενώ παράλληλα άρχισαν να αναγνωρίζονται και ορισμένες από τις θεραπευτικές της ιδιότητες.¹⁻³

Εκτός από τη χρήση για ευφραντικούς σκοπούς, το φυτό της κάνναβης έχει χρησιμοποιηθεί εδώ και χιλιάδες χρόνια και στην ιατρική πράξη από Ινδούς-Κινέζους, για την αντιμετώπιση διαφόρων νόσων, όπως η ελονοσία, η επιληψία, η δυσκοιλιότητα και τα νοσήματα του συνδεδεμένου ιστού. Επίσης, είχε χρησιμοποιηθεί αναμειγμένο με οινόπνευμα ως αναλγητικό σε χειρουργικές επεμβάσεις.²

Παρόλα αυτά, στο δυτικό πολιτισμό οι θεραπευτικές δράσεις της κάνναβης δεν έτυχαν ανάλογης προσοχής μέχρι τα μέσα του 19ου αιώνα. Εκείνη την περίοδο το ενδιαφέρον των ιατρών εστιάστηκε στις αναλγητικές, τις αντισπασμωδικές και τις αντιεπιληπτικές δράσεις της.

Σε δοκιμές κανναβινοειδών στα ζώα βρέθηκε ότι μειώνεται η υπεραλγησία και η αλλοδυνία που σχετίζονται με τη φορμόλη, την καψαϊκίνη, την καραγενάνη, τον τραυματισμό νεύρων και σπλαγχνικού επίμονου πόνου.¹

Η ελπίδα λοιπόν είναι ότι η εξωγενής χορήγηση κάνναβης ή κανναβινοειδών μπορεί να λειτουργήσει ως αναλγητικό σε σύνδρομα πόνου, όπου υπάρχει κακή διαχείριση. Οι σπασμοί της σκλήρυνσης κατά πλάκας είναι ένας σημαντικός στόχος. Το πρόβλημα σχετικά με τη νομιμοποίηση της κάνναβης (που ονομάζεται επίσης μαριχουάνα) -από το φυτό *Cannabis sativa*- για χρήση

αναλγητικών, είναι ότι το φάρμακο έχει χρησιμοποιηθεί τόσο θεραπευτικά όσο και για ψυχαγωγικούς σκοπούς εδώ και χιλιάδες χρόνια.²

Η συζήτηση έχει συμπεριλάβει τις φυσικοχημικές ουσίες που δρουν στους υποδοχείς των κανναβινοειδών και των συνθετικών κανναβινοειδών. Το συνθετικό ναμπιλόνη είναι το μόνο νομικά διαθέσιμο για την προετοιμασία των κανναβινοειδών στο Ηνωμένο Βασίλειο και έχει άδεια μόνο για χρήση σε ναυτία και έμετο που προκαλούνται από τη χημειοθεραπεία. Η δέλτα-9-τετραϋδροκανναβινόλη (THC) είναι το πιο ισχυρό κανναβινοειδές, η οποία αν και είναι διαθέσιμη στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ), δεν έχει άδεια για χρήση στο Ηνωμένο Βασίλειο.

Τα στοιχεία που χρησιμοποιούνται στο δημόσιο διάλογο σχετικά με την αναλγητική αποτελεσματικότητα των κανναβινοειδών στον άνθρωπο έχουν συλλεχθεί χωρίς συστηματικό τρόπο και συχνά έχουν ληφθεί από χαμηλής ποιότητας μελέτες, όπως ανέκδοτες εκθέσεις, ερωτηματολόγια ή σειρά περιστατικών.³

Η κάνναβη χρησιμοποιείται για ψυχαγωγικούς σκοπούς, λόγω της ευφορίας που παράγει. Οι αρνητικές ψυχολογικές επιδράσεις (περιλαμβανομένων της ψυχοκινητικής και της γνωστικής δυσλειτουργίας, του άγχους και των κρίσεων πανικού, της οξείας ψύχωσης και της παράνοιας) μπορούν να περιορίσουν τη θεραπευτική χρήση της.⁶ Άλλες αρνητικές σωματικές επιπτώσεις που εμφανίζονται είναι η ξηροστομία, η θολή όραση, το αίσθημα παλμών, η ταχυκαρδία και η ορθοστατική υπόταση.³

Οι αποφάσεις σχετικά με τις θεραπευτικές ιδιότητες των κανναβινοειδών είτε σχετικά με την ιατρική διαθεσιμότητα είτε για μελλοντική έρευνα, θα πρέπει να βασίζονται στις καλύτερες διαθέσιμες ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και την ανεκτικότητα. Η συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση έχει σχεδιαστεί για να παρέχει τα τεκμηριωμένα δεδομένα, για τα κανναβινοειδή που χρησιμοποιούνται ως αναλγητικά.

Σήμερα, λίγοι πιστεύουν τις δοξασίες που είχαν διαδοθεί ευρύτατα τη δεκαετία του 1930 κατά την καμπάνια εναντίον της μαριχουάνας. Ορισμένοι τη θεωρούν ως προθάλαμο των σκληρών εξαρτησιογόνων ουσιών, ενώ από άλλους όμως θεωρείται φάρμακο με ενδιαφέρουσες

θεραπευτικές εφαρμογές. Από το 1996, σε διάφορες πολιτείες της Αμερικής οι πολίτες με την ψήφο τους ενέκριναν πρωτοβουλίες προκειμένου να επιτραπεί η ιατρική χρήση της μαριχουάνας, όπως για παράδειγμα στην πολιτεία της Καλιφόρνιας, όπου επιτρέπεται η καλλιέργεια και η χρήση της για ιατρικούς λόγους, εφόσον υπάρχει γραπτή γνωμάτευση του θεράποντος ιατρού.⁴

Σκοπός

Ο σκοπός της σχετικής συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης ήταν ο εντοπισμός όλων των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που έχουν διερευνήσει τη θεραπευτική χρήση της κάνναβης, στη διαχείριση του ανθρώπινου πόνου, καθώς και τη σύγκρισή της με άλλα αναλγητικά ή εικονικά φάρμακα. Αναζητήθηκαν επίσης στοιχεία για τις δυσμενείς επιπτώσεις από την εφαρμογή της κάνναβης.

Υλικό και Μέθοδος

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση άρθρων στις εξής βάσεις δεδομένων: Medline (για το χρονικό διάστημα 1966-2010), Embase (1974-2010) και Oxford Pain Database (1966-2010).

Η πιο πρόσφατη μελέτη, για το χρονικό διάστημα που καλύπτει η παρούσα ανασκόπηση, διεξήχθη τον Οκτώβριο του 2010. Η αναζήτηση περιελάμβανε διαφορετικούς συνδυασμούς από τους ακόλουθους τίτλους MeSH, όπως «μαριχουάνα (marijuana)», «κάνναβη», «κανναβινοειδή», «THC», «δέλτα-9-τετραϋδροκανναβινόλη», «ναμπιλόνη», «πόνος», «αναλγησία» και με διάφορους συνδυασμούς αυτών των όρων. Πρόσθετες αναφορές επίσης εντοπίστηκαν από τους καταλόγους βιβλιογραφίας άρθρων ανασκόπησης, καθώς και από εκθέσεις.

Η αναζήτηση των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών της κάνναβης και των ενεργών συστατικών της (δηλαδή, κανναβινοειδή) σε ανθρώπινο πόνο έγινε με συστηματικό τρόπο. Εξαιρέθηκαν οι μελέτες στις οποίες πειραματικά προκλήθηκε πόνος. Οι ακόλουθες πληροφορίες ελήφθησαν από κάθε άρθρο: ο τύπος, η δόση και η οδός χορήγησης των κανναβινοειδών, οι έλεγχοι, τα είδη του πόνου, το μέγεθος του δείγματος, ο σχεδιασμός της μελέτης και η διάρκεια, τα μέτρα αποτελέσματος για την ένταση του πόνου, η ανακούφιση από τον πόνο, η χρήση συμπληρωματικών ουσιών για αναλγησία, οι προτιμήσεις των ασθενών και οι αρνητικές επιπτώσεις/ανεπιθύμητες ενέργειες.

Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα της διαδικασίας αναζήτησης άρθρων παρουσιάζονται στην εικόνα 1. Από τα 20 άρθρα, εξαιρέθηκαν 3 μελέτες επειδή δε χρησιμοποιήθηκαν τυχαιοποιημένες συγκρίσεις θεραπείας,¹⁰⁻¹² 4 γιατί δε χρησιμοποιήσαν υποκειμενικά αποτελέσματα για τον πόνο,¹³⁻¹⁶ 2 επειδή είχαν μελετήσει πειραματικά τον πόνο,^{17,18} μία γιατί δημοσιεύτηκε ως επιστολή¹⁹ και μία επειδή δημοσιεύτηκε ως περίληψη.²⁰

Η καταγραφή των στοιχείων από τις 9 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες,²¹⁻²⁷ που δημοσιεύτηκαν κατά το χρονικό διάστημα 1975-2010 έχουν αναλυθεί πιο κάτω (πίνακας 1). Στις 9 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες συμμετείχαν συνολικά 222 ενήλικες ασθενείς. Σε 5 μελέτες περιλαμβάνονται 128 ασθενείς με πόνο που οφειλόταν σε καρκίνο.²¹⁻²⁴ Επίσης, δύο μελέτες περιλάμβαναν 2 ασθενείς με χρόνια μη κακοήγη πόνο (ένας ασθενής ανά δοκιμή),^{25,26} και δύο δοκιμές -διεξήχθη ως μία μελέτη δύο φάσεων- αποτελούνταν από 6 ασθενείς με μετεγχειρητικό πόνο.²⁷ Ο αριθμός των ασθενών σε ομάδες θεραπείας κυμαινόταν από 1-37.

Επτά μελέτες αξιολογούσαν μόνο την αναλγητική αποτελεσματικότητα των κανναβινοειδών.^{21-24,27} Η μέση βαθμολογία της ποιότητας των δοκιμών ήταν 3 (εύρος: 34) (δυνατή βαθμολογία: 0-5). Σε όλες τις μελέτες περιλαμβάνονταν και μία ομάδα ελέγχου, στην οποία χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (placebo).

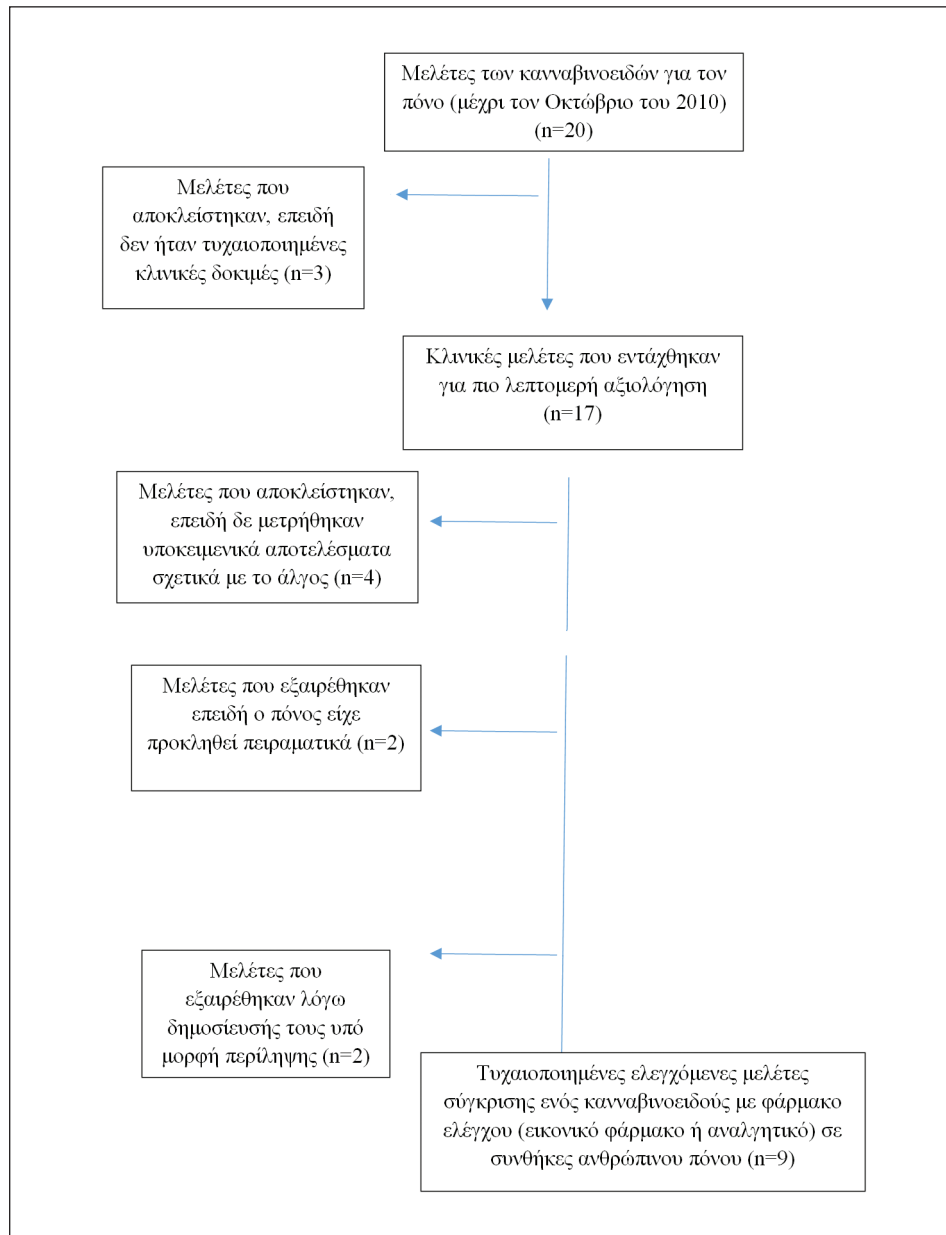
Η κατάλληλη μέθοδος -για παράδειγμα, δισκία με πανομοιότυπα σχήματα, το χρώμα και η γεύση- χρησιμοποιήθηκε σε όλες τις δοκιμές, όπου δόθηκαν θεραπείες από το στόμα. Δοκιμές που συνέκριναν ενδομυϊκή levonantradol με το placebo σε μετεγχειρητικό πόνο, δεν είχαν σαφή περιγραφή της μεθόδου στη φάση 1 και 2.²⁷

Εξετάστηκαν τέσσερα διαφορετικά κανναβινοειδή: 510 mg THC από το στόμα,^{22,23,25,26} 4 mg NIB (δηλαδή, ένα συνθετικό ανάλογο της THC),²⁴ 24 mg βενζοπυραυριδίνης (BBP),²¹ και 1,53 mg levonantradol ενδομυϊκά.²⁷

Η συγκέντρωση στοιχείων για μετα-ανάλυση δεν ήταν εφικτό να πραγματοποιηθεί λόγω των διαφορετικών κανναβινοειδών που ελέγχθηκαν, των πολυάριθμων κλινικών ρυθμίσεων, της διαφορετικής περιόδου παρακολούθησης και μιας μεγάλης ποικιλίας μέτρων έκβασης που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτές τις μελέτες.

Πόνος που οφείλεται στον καρκίνο

Ανευρέθηκαν 5 μελέτες για τον πόνο που οφείλεται στον καρκίνο και στις οποίες μελετήθηκαν συνολικά 128 ασθενείς (πίνακας 1). Σε μια μελέτη με 37 ασθενείς βρέθηκε ότι η από του στόματος χορήγηση 24 mg βενζοπυραυρι-



Εικόνα 1. Τα βήματα της αναζήτησης και της επιλογής μελετών από τις βάσεις δεδομένων Medline, Embase, Oxford Pain Database, Cochrane Library σχετικά με τη χρήση κανναβινοειδών και τον πόνο.

θιδίνης -μια ομοειδής ουσία με την THC- δεν ήταν τόσο αποτελεσματική όσο η κωδεΐνη θειικού οξέος σε δόση των 60-120 mg και όχι περισσότερο αποτελεσματική από το placebo.²¹

Η από του στόματος χορήγηση THC σε δόσεις 5-20 mg βρέθηκε να έχει αναλγητικό αποτέλεσμα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, σε 10 ασθενείς με πόνο από προχωρημένο καρκίνο.²²

Σε μια περαιτέρω μελέτη η οποία διενεργήθηκε από

την ίδια ομάδα ερευνητών, βρέθηκε ότι η από του στόματος χορήγηση 10 mg THC είναι περίπου ισοδύναμη με 60 mg κωδεΐνης και η χορήγηση 20 mg THC είναι περίπου ισοδύναμη με τη χορήγηση 120 mg κωδεΐνης.²³ Η μεγαλύτερη δόση σχετίστηκε με αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε μία δοκιμή, η NIB που χορηγήθηκε από το στόμα, ήταν υψηλότερης αποτελεσματικότητας από το placebo. Το συνθετικό ανάλογο της THC αντιστοιχούσε σε 50 mg φωσφορικής κωδεΐνης.²⁴

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ – SYSTEMATIC REVIEW

ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΚΑΝΝΑΒΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΟΝΟΥ

Πίνακας 1. Παρουσίαση των χαρακτηριστικών των άρθρων της ανασκόπησης και των παρεμβάσεων χορήγησης κανναβινοειδών για τρεις τύπους πόνου (καρκινικός πόνος, χρόνιος πόνος που δεν οφείλεται σε κακοήθεια, μετεγχειρητικός πόνος)

Μελέτη/συγγραφείς	Χαρακτηριστικά μελέτης	Βαθμολογία ποιότητας (τυχαιοποίηση, τυφλή, απόσυρση)	Είδος χορηγούμενης ουσίας/δόση και συγκριτική παρέμβαση
<i>Κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με καρκινικό πόνο</i>			
Jochimsen et al ²¹	n=37 (35 αναλύονται) cross-over σχεδιασμός (μέτριος πόνος) παρακολούθηση 6 ώρες	1, 2, 0	BPP 2 mg × 1 BPP 4 mg × 1 Κωδεΐνη 60 mg × 1 Κωδεΐνη 120 mg × 1 Placebo × 1
Noyes et al ²²	n=10 (9 αναλύονται), cross-over σχεδιασμός (μέτρια βασική γραμμή πόνου), παρακολούθηση 6 ώρες	1, 2, 0	THC 5 mg × 1 THC 10 mg × 1 THC 15 mg × 1 THC 20 mg × 1 Placebo × 1
Noyes et al ²³	n=36 (34 αναλύονται) cross-over σχεδιασμός (μέτρια βασική γραμμή πόνου), παρακολούθηση 7 ώρες	1, 2, 0	THC 10 mg × 1 THC 20 mg × 1 Κωδεΐνη 60 mg × 1 Κωδεΐνη 120 mg × 1 Placebo × 1
Staquet et al (δοκιμή 1) ²⁴	n=30 (26 αναλύονται), cross-over σχεδιασμός (μέτρια βασική γραμμή πόνου), παρακολούθηση 6 ώρες	1, 2, 1	NIB 4 mg × 1 Κωδεΐνη 50 mg × 1 Placebo × 1
Staquet et al (δοκιμή 2) ²⁴	n=15 (15 αναλύονται) cross-over σχεδιασμός (μέτρια βασική γραμμή πόνου), παρακολούθηση 6 ώρες	1, 2, 1	NIB 4 mg × 1 Secobarbital 50 mg × 1 Placebo × 1
<i>Κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με χρόνια μη καρκινικό πόνο</i>			
Holdcroft et al ²⁵	n=1 cross-over σχεδιασμός πόνου: κοιλιακό (οικογενής μεσογειακός πυρετός), παρακολούθηση 6 εβδομάδες	1, 2, 0	THC 10 mg × 5 κάψουλες/ ημέρα (για 1 εβδομάδα) Placebo × 5 κάψουλες/ημέρα (για 1 εβδομάδα)
Maurer et al ²⁶	n=1, cross-over σχεδιασμός πόνου: νωτιαίου μυελού παθολογία, παρακολούθηση έως και 5 μήνες	1, 2, 0	THC 5 mg×18 Κωδεΐνη 50 mg × 18 Placebo × 18
<i>Κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με μετεγχειρητικό πόνο</i>			
Jain et al (φάση 1) ²⁷	n=36 (36 αναλύονται), παράλληλος σχεδιασμός της ομάδας, πόνος: μετεγχειρητικός ή από τραύμα (μέτριος έως μεγάλης έντασης), παρακολούθηση 6 ώρες	1, 1, 1	Ενδομυϊκή: Levonatradol 1,5 mg × 1 Levonatradol 2mg × 1 Placebo × 1
Jain et al (φάση 2) ²⁷	n=36 (36 αναλύονται), παράλληλος σχεδιασμός της ομάδας, πόνος: μετεγχειρητικός ή από τραύμα (μέτριος έως μεγάλης έντασης), παρακολούθηση 6 ώρες	1, 1, 1	Ενδομυϊκή: Levonatradol 2,5 mg × 1 Levonatradol 3 mg × 1 Placebo × 1

THC: Δέλτα-9-τετραϋδροκανναβινόλη

BPP: Βενζοπυραν -πυριδίνη

NIB: Συνθετικό ανάλογο της THC

Πίνακας 2. Παρουσίαση των αποτελεσμάτων των άρθρων της ανασκόπησης σχετικά με την αναλγητική δράση των κανναβινοειδών για τρεις τύπους του πόνου και ως προς τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους

Μελέτη/ συγγραφείς	Δεδομένα αποτελεσμάτων στην ανακούφιση του πόνου (συνολική ανακούφιση από τον πόνο ή AUDC)	Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας στην ένταση του πόνου	Άλλο	Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου ποσοτικά	Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου ποιοτικά	Σχόλια
<i>Κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με καρκινικό πόνο</i>						
Jochimsen et al ²¹	Πλήρης: BPP 2 mg 2/35 BPP 4 mg 3/35 Κωδεΐνη 60 mg 9/35 Κωδεΐνη 120 mg 8/35 Placebo 4/35	Μειωμένη: BPP 2 mg 19/35 BPP 4 mg 20/35 Κωδεΐνη 60 mg 25/35 Κωδεΐνη 120 mg 31/35 Placebo 25/35	–	–	Η κλίμακα αυτοαξιολόγησης 11 ερωτήσεων δεν έδειξε κάποια διαφορά στην ψυχωσιο-μμητική καταστολή για τις δύο δόσεις της BPP παρόμοια με τις δύο δόσεις της κωδεΐνης. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην αρτηριακή πίεση, τον καρδιακό ρυθμό, ψυχιατρική συνέπεια	37 ασθενείς συμμετείχαν, 35 ολοκληρώσαν (δεν αναφέρεται ο λόγος αποχώρησής τους, παρά μόνο για ασθενείς) Αναλγητική δράση της κωδεΐνης 120 mg καλύτερα απ' ό,τι το εικονικό φάρμακο, BPP 4 mg χειρότερα απ' ό,τι το εικονικό φάρμακο
Noyes et al ²²	Πλήρης (μέση±SE): THC 5 mg 4,7±0,95 THC 10 mg 4,4±0,98 THC 15 mg 5,8±0,84 THC 20 mg 10,8±1,19 Placebo 5,1±1,65	SPID (μέση±SE): THC 5 mg 2,6±0,53 THC 10 mg 1,4±0,42 THC 15 mg 3,6±0,65 THC 20 mg 4,6±0,66 Placebo 0,9±0,3	Προοδευτική ανακούφιση από τον πόνο με αύξηση της χορηγούμενης δόσης THC (p<0,001)	Δεν αντιδρά ανά 10 ασθενείς: THC 5 mg 37 THC 10 mg 47 THC 15 mg 64 THC 20 mg 70 Placebo 16	Προοδευτική καταστολή και διανοητική θόλωση (δόση 20 mg THC προκάλεσε βαριά καταστολή σε όλους τους ασθενείς), μειωμένη αρτηριακή πίεση και καρδιακός ρυθμός, ευφορία σε 2 ασθενείς που έλαβαν THC 15 mg και 20 mg, ένας από τους οποίους ήταν ο μόνος έμπειρος χρήστης μαριχουάνας	Η αναλγησία ήταν δοσοεξαρτώμενη και παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες με την THC
Noyes et al ²³	Πλήρης (μέση±SE): THC 10 mg 9,8±1,40 THC 20 mg 12,9±1,46 Κωδεΐνη 60 mg 9,4±1,38 Κωδεΐνη 120 mg 12,2±1,57 Placebo 6,8±0,95 p<0,05=THC 20 mg και κωδεΐνη 120 mg έναντι placebo	SPID (μέση±SE): THC 10 mg 2,9±0,62 THC 20 mg 4,7±0,65 Κωδεΐνη 60 mg 3,6±0,75 Κωδεΐνη 120 mg, 4,3±0,78 Placebo 1,9±0,44 p<0,05 για THC 20 mg και κωδεΐνη 120 mg έναντι placebo	Αναλγητική επίδραση THC σε 5 ώρες Κωδεΐνη σε 3 ώρες	Δεν αντιδρά ανά 34 ασθενείς: THC 10 mg 186, THC 20 mg 259, Κωδεΐνη 60 mg 120, Κωδεΐνη 120 mg 13 Placebo 92 Ανάκληση λόγω αντιδράσεων: THC 2, κωδεΐνη ή εικονικό φάρμακο	Μειωμένη αρτηριακή πίεση με την THC	20 mg THC άκρως κατασταλτική δράση, και ψυχικές επιπτώσεις. Απαγόρευση της 10 mg THC ήταν καλά ανεκτή, κάπως υπνωτική, αλλά μόνο ισοδύναμης ισχύος με 60 mg κωδεΐνης
Staquet et al (μελέτη 1) ²⁴	Όχι δεδομένα	SPID (μέση±SE): NIB 4,72±3,33 Κωδεΐνη 4,79±3,19 Placebo 2,15±2,56 p<0,05 για NIB και κωδεΐνη έναντι placebo	–	Υπνηλία: (% ασθενών με σύμπτωμα): NIB 40% Κωδεΐνη 44% Placebo 21%	4 αποσύρσεις που δε σχετίζονται με το υπό μελέτη φάρμακο	–

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ – SYSTEMATIC REVIEW

ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΚΑΝΝΑΒΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΟΝΟΥ

Μελέτη/ συγγραφείς	Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην ανακούφιση του πόνου (συνολική ανακούφιση από τον πόνο ή AUDC)	Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας στην ένταση του πόνου	Άλλο	Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου ποσοτικά	Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου ποσοτικά	Σχόλια
Staquet et al (μελέτη 2) ²⁴	Όχι δεδομένα	SPID (μέση±SE): NIB 4,40±2,06 Σεκοβαρβιτάλη 2,13±1,77 Placebo 1,87±1,30 p<0,05 για NIB έναντι σεκοβαρβιτάλης και placebo	–	Υπνηλία: (% ασθενών με σύμπτωμα): NIB 40%; Σεκοβαρβιτάλη 33% Placebo 21%	–	Σεκοβαρβιτάλη δε μείωσε την ένταση του πόνου περισσότερο από το εικονικό φάρμακο, υποδεικνύοντας ότι υπνωτικές ιδιότητες δε σημαίνουν ανακούφιση από τον πόνο
<i>Κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με χρόνια μη καρκινικό πόνο</i>						
Holdcroft et al ²⁵	Όχι δεδομένα	VAS (εύρος): THC 4,8–6,2 mm Placebo 5,5–6,1 mm NS	Καθημερινά μορφίνη κατανάλωση λιγότερο σε ομάδα THC (p<0,001)	–	Ναυτία και έμετος σε όλη τη μελέτη, Δυσφορία και ευερεθιστότητα που σχετίζονται με το εικονικό φάρμακο εβδομάδες	Έμπειροι χρήστες κάνναβης είναι σε θέση να προσδιορίσουν τις κάψουλες της THC για τις πρώτες 4 εβδομάδες της δόσης
Maurer et al ²⁶	Όχι δεδομένα	VAS (50 mm κλίμακα): THC 25,6 mm Κωδεΐνη 19,7 mm Placebo 34,3 mm p<0,05 για THC και κωδεΐνη έναντι placebo	THC είχε αποτέλεσμα μόνο κατά της σπαστικότητας	–	THC και η κωδεΐνη καλύτερα απ' ό,τι το εικονικό φάρμακο για τη διάθεση, τον ύπνο, τη συγκέντρωση, τον έλεγχο της ούρησης, καμιά μεταβολή της συνείδησης	–
<i>Κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με μετεγχειρητικό πόνο</i>						
Jain et al (φάση 1) ²⁷	AUDC: p <0,05 για τη levonantradol έναντι placebo Σε κάθε δόση	AUDC: p <0,05 για τη levonantradol έναντι placebo Σε κάθε δόση	–	Δεν υπήρχαν ασθενείς με αντιδράσεις: Levonantradol 23/40. Εικονικό φάρμακο 2/16	Υπνηλία κοινό σύμπτωμα Η ξηροστομία, ζάλη, και δυσφορία ασυνήθιστες Levonantradol: αυξημένος καρδιακός ρυθμός και μειωμένη αρτηριακή πίεση	–
Jain et al (φάση 2) ²⁷	AUDC: p<0,05 για τη levonantradol έναντι placebo Σε κάθε δόση	AUDC: p<0,05 για τη levonantradol έναντι placebo Σε κάθε δόση	–	–	–	–

BPP: Βενζοπυραν πυριδίνη, THC: Δέλτα-9 -ετραΐδροκανναβινόλη, NIB: Συνθετικό ανάλογο της THC,

AUDC: Περιοχές κάτω από τις καμπύλες διαφορά (άθροισμα της μεταβολής από την έναρξη έως 6 ώρες για την ένταση του πόνου, την ανακούφιση του πόνου και του πόνου αναλγητικά αποτελέσματα), SPID: Σύνοψη διαφορές της έντασης του πόνου, VAS: Οπτική αναλογική κλίμακα, NS: Μη σημαντικό

Χρόνιος πόνος που δεν οφείλεται σε κακοήθεια

Δύο ασθενείς μελετήθηκαν σε δύο cross-over δοκιμές για 6 εβδομάδες και 5 μήνες, αντίστοιχα (πίνακας 1). Σε έναν έμπειρο χρήστη κάνναβης, με οικογενή μεσογειακό πυρετό, η χορήγηση της THC βρέθηκε να έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα απ' ό,τι το placebo, όπως ελέγχθηκε με την οπτική αναλογική κλίμακα για την ένταση του πόνου.²⁵ Σε έναν ασθενή με νευροπαθητικό πόνο και δευτερογενή σπαστικότητα, η χορήγηση 5 mg THC σε σύγκριση με τη δόση των 50 mg κωδεΐνης ήταν ισσοαναλγητική.²⁶ Όμως, 5 mg THC και 50 mg κωδεΐνης είχαν καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με το placebo.

Μετεγχειρητικός πόνος

Τριάντα έξι ασθενείς μελετήθηκαν σε δύο μελέτες (διεξήχθη ως μία μελέτη δύο φάσεων) (πίνακας 1).²⁷ Η levonantradol ήταν πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο, όταν χορηγήθηκε ενδομυϊκά σε ασθενείς με μετεγχειρητικό πόνο.²⁷ Οι ανεπιθύμητες ενέργειες με levonantradol ήταν κοινές, αν και θεωρήθηκαν ήπιες.

Τα κανναβινοειδή και οι αρνητικές επιπτώσεις

Ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε όλες τις μελέτες. Δύο ασθενείς αποσύρθηκαν από τις μελέτες λόγω των αρνητικών επιπτώσεων της THC.²³

Οι THC ασθενείς ανέδειξαν μια σχέση δόσης-απόκρισης για τις δυσμενείς επιπτώσεις. Για παράδειγμα, καταγράφηκε διανοητική θόλωση, αταξία, ζάλη, μούδιασμα, αποπροσανατολισμός, αποσύνδεση της σκέψης, διαταραχές ομιλίας, μυϊκοί σπασμοί, διαταραχές της μνήμης, ξηροστομία και θολή όραση, ενώ στα 20 mg ήταν άκρως κατασταλτική η δράση της, στο 100% των ασθενών, οπότε και απαγορεύτηκε η χρήση της.²³

Η χορήγηση THC σε δόση 10 mg ήταν καλύτερα ανεκτή, αλλά η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ακόμη μεγαλύτερη απ' ό,τι με 60 mg ή 120 mg κωδεΐνης.²³ Μειώσεις στην τιμή της αρτηριακής πίεσης συνέβησαν περισσότερο, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, αλλά όχι πιο πολύ απ' ό,τι με την κωδεΐνη, ενώ οι αλλαγές στον καρδιακό ρυθμό δεν ήταν σημαντικές. Χορήγηση THC σε δόση 5 mg ήταν καλά ανεκτή σε νευροπαθητικό πόνο και δεν έδειξε να προκαλεί μεταβολές της συνείδησης.²⁶ Η levonantradol προκάλεσε δυσμενείς συνέπειες στην πλειονότητα των ασθενών, αλλά κανένας δεν αποσύρθηκε.²⁷ Η χορήγηση NIB δεν επηρέασε τον καρδιακό ρυθμό, αλλά προκάλεσε υπνηλία σε 40% των ασθενών και ως εκ τούτου θεωρήθηκε ότι δεν είναι κλινικά χρήσιμη.²⁴

Συζήτηση

Με βάση τα αποτελέσματα της ανασκόπησης, εντοπίστηκαν 9 τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές που εξέτασαν την αναλγητική αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των κανναβινοειδών. Όλες οι δοκιμές είχαν μια βαθμολογία ποιότητας 3 ή και παραπάνω και ως εκ τούτου τα αποτελέσματά τους μπορούν να θεωρηθούν αξιόπιστα. Αυτές ήταν κυρίως πειράματα μονής δόσης. Σε 8 από τις 9 μελέτες που χορηγήθηκαν κανναβινοειδή μέσω ενδομυϊκής ένεσης και από το στόμα φάνηκε να έχουν πιο αποτελεσματική αναλγητική δράση από το placebo που χορηγήθηκε μέσω των ίδιων οδών. Επιπλέον, στις δύο μετεγχειρητικές μελέτες πόνου, η levonantradol που χορηγήθηκε, ήταν ανώτερη από το εικονικό φάρμακο, αλλά όχι πιο αποτελεσματική από την κωδεΐνη.²⁷

Ως προς το μέγεθος δείγματος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν υπάρχουν μεγάλες μελέτες, στις οποίες να διερευνήθηκε η χρήση κανναβινοειδών στον καρκινικό και στο χρόνιο καλοήγη πόνο. Μόνο σε δύο μελέτες, τα μεγέθη της ομάδας θεραπείας ήταν >30 άτομα.^{21,23} Σε όλες τις 5 δοκιμές ασθενών με καρκινικό πόνο, βρέθηκε ότι τα κανναβινοειδή είναι εξίσου αποτελεσματικά με την κωδεΐνη, αλλά με δοσοπεριοριστικές δυσμενείς επιπτώσεις.²²⁻²⁴ Η benzoryganoperidine δοκιμάστηκε σε μία μελέτη και ήταν αναποτελεσματική σε σύγκριση με την κωδεΐνη και το placebo.²¹ Σε έναν ασθενή με κοιλιακό πόνο σχετιζόμενο με οικογενή μεσογειακό πυρετό, ούτε η THC ούτε το εικονικό φάρμακο φάνηκε να προκαλούν ανακούφιση από τον πόνο, αλλά με την THC ο ασθενής έκανε χρήση λιγότερης πρόσθετης μορφίνης για τον αιφνίδιο πόνο.²⁵ Επίσης, δε βρέθηκαν κλινικές δοκιμές που να δείχνουν ότι το κάπνισμα με κάνναβη μπορεί να βοηθήσει στη διαχείριση του πόνου. Μόνο σε μία δοκιμή φάνηκε η επίδραση της μαριχουάνας στους καπνιστές σε σχέση με το κάπνισμα του εικονικού φαρμάκου, στην οποία καταγράφηκε ορθοστατική ισορροπία σε ασθενείς με σπαστική πολλαπλή σκλήρυνση.¹⁶ Δηλαδή, το κάπνισμα μαριχουάνας, συνδέθηκε με υποκειμενική βελτίωση των συμπτωμάτων.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες σχετίζονται με τα κανναβινοειδή ήταν συχνές και μερικές φορές σοβαρές, σε 6 από τις 8 μελέτες που έδειξαν αποτελεσματικότητα. Η κυρίαρχη αρνητική επίδραση φάνηκε ότι ήταν η καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το καρδιαγγειακό ήταν γενικά ήπιες και καλά ανεκτές. Η levonantradol, στις

περισσότερες περιπτώσεις, συνδέθηκε με ανεπιθύμητες ενέργειες (κυρίως υπνηλία ή καταστολή ή και τα δύο). Το THC σε δόση των 1.020 mg έδειξε μια σχέση δόσης-απόκρισης για δυσμενείς επιδράσεις, με κατασταλτική δράση στο ΚΝΣ, στους περισσότερους ασθενείς που έλαβαν αυτή τη δόση.

Αντίθετα, σε ασθενή της μελέτης των Holdcroft et al,²⁵ δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονταν στην THC σε δόση των 50 mg την ημέρα, καθώς ο ασθενής λάμβανε την THC καθημερινά. Επίσης, στη μελέτη των Maurer et al, ένας ασθενής δεν παρουσίασε κάποια διαταραχή της συνείδησης, λαμβάνοντας 5 mg THC για το νευροπαθητικό πόνο. Τα κανναβινοειδή μπορεί να είναι διεγερτικά σε χαμηλές δόσεις και κατασταλτικά σε υψηλότερες δόσεις και ίσως αυτός ήταν ο λόγος για την έλλειψη της καταστολής στον εν λόγω ασθενή.²⁶

Η NIB παρουσίασε ένα προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών παρόμοιο με την κωδεΐνη.²⁴ Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι τα βαρβιτουρικά και τα ηρεμιστικά που χορηγούνται με αναλγητικά δε συνεισφέρουν στην ανακούφιση του πόνου στους χρήστες κάνναβης.²⁹

Συμπεράσματα

Το καλύτερο που μπορεί να επιτευχθεί με εφάπαξ δόση κάνναβης σε οδυνηρό πόνο είναι η αναλγησία, η οποία είναι ισοδύναμη με εφάπαξ δόση 60 mg κωδεΐνης. Η αποτελεσματικότητά της είναι χειρότερη σε σύγκριση με τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή τα απλά αναλγητικά. Κατά συνέπεια, η κάνναβη είναι προφανώς, με τα σημερινά δεδομένα, δύσκολο να ανταγωνιστεί τις υπάρχουσες αποτελεσματικές θεραπείες για το μετεγχειρητικό πόνο. Η αύξηση της δόσης κανναβινοειδών και η αύξηση της αναλγησίας ενισχύει παράλληλα τις δυσμενείς επιπτώσεις. Ένα ενδιαφέρον ίσως εύρημα είναι η αποτελεσματικότητα των κανναβινοειδών, στη σπαστικότητα της πολλαπλής σκλήρυνσης και στο νευροπαθητικό πόνο, όπου η θεραπευτική ανάγκη είναι μεγαλύτερη απ' ό,τι στο μετεγχειρητικό πόνο.

Συμπερασματικά, παρότι εντοπίστηκαν αρκετά τεκμηριωμένα δεδομένα για την αναλγητική δράση των κανναβινοειδών, εντούτοις λόγω των σοβαρών δοσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών τους, η ευρεία χρήση τους στην κλινική πρακτική, για τη διαχείριση του πόνου, δεν μπορεί να υποστηριχθεί.

ABSTRACT

The Efficacy and Safety of the Use of Cannabis Products in the Management of Pain: A Systematic Review

Andria Syka

BSc Nursing, Cyprus University of Technology, Lemesol, MSc Healthcare Management, Frederick University of Cyprus, Nicosia, PhD(c) Healthcare Management, Frederick University of Cyprus, Nicosia, Cyprus

Introduction: The medical applications of cannabis have generated controversy among experts. The main point of conflict is the evaluation of the expected therapeutic benefit compared to the side effects of its use. **Aim:** To determine whether cannabis is an effective and safe treatment option in the management of pain. **Method:** A systematic review was made of randomized controlled trials on the medical use of cannabis. Studies were retrieved from the electronic databases: Medline, Embase, Oxford Pain Database and Cochrane Library. The inclusion criterion was referral for use of a cannabis product as a therapeutic intervention for pain management (given by any route of administration), compared with any other analgesic drug or placebo (control intervention) in patients with acute, chronic non-malignant or cancer pain. The study results were examined according to the pain intensity scores. Of 20 randomized controlled trials identified, 11 were excluded, giving for review 9 studies (222 patients in total), 5 of which investigated cancer pain management, 2 chronic non-malignant pain and 2 postoperative pain. In all studies, the active substances tested were cannabinoids. **Results:** Delta-9- tetrahydrocannabinol (THC) 520 mg, the synthetic analogue of nitrogen THC 1 mg, and intramuscular levonantradol 1.53 mg were almost as effective as codeine 50-120 mg. Oral benzopyran pyridine 24 mg was less effective than codeine 60-120 mg and no more effective than placebo. **Conclusions:** Cannabinoids are no more effective than codeine in controlling pain and have a sedative effect on the central nervous system that limits their use. Their widespread introduction into clinical practice for pain management (cancer, chronic non-malignant, or postoperative pain), is therefore not recommended.

Key-words: analgesia, cannabinoids, cannabis, delta-9-tetrahydrocannabinol, marijuana, nabilone, pain, THC

✉ **Corresponding Author:** Andria Syka, 1 Moschatou street, Agios Georgios Chavouzas, Lemesol, Cyprus, tel.: +357 97 613 398, e-mail: ssweet@live.com

Βιβλιογραφία

1. Martin WJ, Loo CM, Basbaum AI. Spinal cannabinoids are anti-allodynic in rats with persistent inflammation. *Pain* 1999, 82:199-205.
2. Martin WJ. *Basic mechanisms of cannabinoid-induced analgesia*. IASP Newsletter 1999: 3-6.
3. Ashton CH. Adverse effects of cannabis and cannabinoids. *Br J Anaesth* 1999, 83:637-649.
4. BM Association. *Therapeutic uses of cannabis*. Amsterdam, Harwood Academic, 1997.
5. Meek C. Doctors want cannabis prescriptions allowed. *BMA News Review* 1994, 119.
6. Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Quantitative systematic review. *BMJ* 2001, 323:16-21.
7. Jadad AR, Carroll D, Moore A, McQuay H. Developing a database of published reports of randomised clinical trials in pain research. *Pain* 1996, 66:239-246.
8. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996, 17:1-12.
9. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: The QUORUM statement. *Lancet* 1999, 354:1896-1900.
10. Clark WC, Janal MN, Zeidenberg P, Nahas GG. Effects of moderate and high doses of marijuana on thermal pain: A sensory decision theory analysis. *J Clin Pharmacol* 1981, 21(Suppl 8-9):S299-S310.
11. Hill SY, Schwinn R, Goodwin DW, Powell BJ. Marijuana and pain. *J Pharmacol Exp Ther* 1974, 188:415-418.
12. Petro DJ, Ellenberger C Jr. Treatment of human spasticity with delta 9tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol* 1981, 21(Suppl 8-9):413S-416S.
13. Aronow WS, Cassidy J. Effect of marijuana and placebo-marijuana smoking on angina pectoris. *N Engl J Med* 1974, 291:65-67.
14. Ungerleider JT, Andrysiak T, Fairbanks L, Ellison GW, Myers LW. Delta-9-THC in the treatment of spasticity associated with multiple sclerosis. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1987, 7:39-50.
15. Consroe P, Laguna J, Allender J, Snider S, Stern L, Sandyk R et al. Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacol Biochem Behav* 1991, 40:701-708.
16. Greenberg HS, Werness SA, Pugh JE, Andrus RO, Anderson DJ, Domino EF. Short-term effects of smoking marijuana on balance in patients with multiple sclerosis and normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1994, 55:324-328.
17. Raft D, Gregg J, Ghia J, Harris L. Effects of intravenous tetrahydrocannabinol on experimental and surgical pain. Psychological correlates of the analgesic response. *Clin Pharmacol Ther* 1977, 21:26-33.
18. Milstein SL, McCannell K, Karr G, Clark S. Marijuana-produced changes in pain tolerance. Experienced and non-experienced subjects. *Int Pharmacopsychiatry* 1975, 10:177-182.
19. Martyn CN, Illis LS, Thom J. Nabilone in the treatment of multiple sclerosis. *Lancet* 1995, 345:579.
20. Kantor TG, Hopper M. A study of levonantradol, a cannabinol derivative, for analgesia in post operative pain. *Pain* 1981, (Suppl):S37.
21. Jochimsen PR, Lawton RL, VerSteege K, Noyes R Jr. Effect of benzopyranoperidine, a delta-9-THC congener, on pain. *Clin Pharmacol Ther* 1978, 24:223-227.
22. Noyes R Jr, Brunk SF, Baram DA, Canter A. Analgesic effect of delta-9tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol* 1975, 15:139-143.
23. Noyes R Jr, Brunk SF, Avery DA, Canter AC. The analgesic properties of delta-9tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharmacol Ther* 1975, 18:84-89.
24. Staquet M, Gantt C, Machin D. Effect of a nitrogen analog of tetrahydrocannabinol on cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1978, 23:397-401.
25. Holdcroft A, Smith M, Jacklin A, Hodgson H, Smith B, Newton M et al. Pain relief with oral cannabinoids in familial Mediterranean fever. *Anaesthesia* 1997, 52:483-486.
26. Maurer M, Henn V, Dittrich A, Hofmann A. Delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in a single case double-blind trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1990, 240:1-4.
27. Jain AK, Ryan JR, McMahon FG, Smith G. Evaluation of intramuscular levonantradol and placebo in acute postoperative pain. *J Clin Pharmacol* 1981, 21(Suppl 8-9):320S-326S.
28. McQuay HJ, Moore RA. *An evidence-based resource for pain relief*. Oxford, Oxford University Press, 1998.
29. Moertel CG, Ahmann DL, Taylor WF, Schwartz N. Relief of pain by oral medications. A controlled evaluation of analgesic combinations. *JAMA* 1974, 229:55-59.