



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗ/ΠΑΡΗΓΟΡΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΛΕΝΗ Μ. ΑΡΝΑΟΥΤΟΓΛΟΥ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

“ Η επίδραση της ιατρικής κάνναβης στο πόνο το συναίσθημα και την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με χρόνιο πόνο ”

ΓΕΩΡΓΙΑΣ ΑΠΟΣΤΟΛΑΚΗ

Νοσηλεύτριας Ιατρείου Πόνου ΠΑΓΝΗ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Αλγολογία και Ανακουφιστική/Παρηγορική Φροντίδα»

Λάρισα, 2025

Επιβλέπουσα: Νύκταρη Βασιλεία, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ηρακλείου Κρήτης

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Βασιλεία Νύκταρη
2. Ελένη Αρναούτογλου
3. Γεώργιος Στεφανάκης

Αναπληρωματικό Μέλος: Α.Μπουζιά

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά

“ The effect of medical cannabis on pain, emotion and quality of life in patients with chronic pain. Preliminary results of a prospective observational study ”

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Είναι από εκείνες τις περιπτώσεις που προσπαθεί κανείς να βρει λόγια να αποτυπώσει τα συναισθήματα του, την ευγνωμοσύνη του, τις ευχαριστίες του, και δεν μπορεί.

Η βοήθεια και η στήριξη της επιβλέπουσας καθηγήτριας μου κ. Νύκταρη Βασιλείας, με την επιστημονική καθοδήγηση, τις τεκμηριωμένες γνώσεις της και την ενθάρρυνσή της, στάθηκε για μένα πολύτιμος αρωγός στην εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας.

Ένα τεράστιο ευχαριστώ και για την συνεργασία μας τα τελευταία 3 χρόνια, όπου ως Νοσηλεύτρια του Ιατρείου Πόνου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου κατάλαβα από την αρχή την επιστημονική της κατάρτιση, τις ευρυμαθείς γνώσεις αλλά και την ενσυναίσθηση που τη διακατέχει στην προσέγγιση του ασθενή που πονά. Δε θα παραλείψω να αναφερθώ και στον κ. Φραντζέσκο Γεώργιο ιατρό αναισθησιολόγο, Διευθυντή Ιατρείου Πόνου ΠαΓΝΗ όπου μαζί με την κ. Νύκταρη είναι οι δυο άνθρωποι που με την κατάρτιση και τις γνώσεις τους με βοήθησαν να καταλάβω τη πολυπαραγοντική προσέγγιση του χρόνιου πόνου και των θεραπειών του. Τους ευχαριστώ θερμά για όλα.

Ακολουθώ ένα ακόμη πρόσωπο που στάθηκε πολύτιμο και σημαντικό στην εκπόνηση αυτής της εργασίας είναι ο κ. Παπαστρατηγάκης Γεώργιος αναισθησιολόγος ΠαΓΝΗ, όπου με τις επιστημονικές του γνώσεις και την απίστευτη προθυμία του πραγματοποίησε την στατιστική ανάλυση των δεδομένων. Τον ευχαριστώ πολύ για όλη τη βοήθεια που μου παρείχε.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω πολύ την οικογένεια μου, το σύζυγο και τα δυο μου παιδιά που παρά το μικρό της ηλικίας τους δεν παραπονέθηκαν για την αφαίρεση πολύτιμου χρόνου οικογενειακών στιγμών και κατάλαβαν τη σημαντικότητά της απόκτησης αυτού του μεταπτυχιακού διπλώματος για μένα.

Περίληψη

Εισαγωγή: Για πολλούς ασθενείς με χρόνια πόνο, η συμβατική φαρμακευτική θεραπεία είναι αναποτελεσματική και/ή δεν είναι καλά ανεκτή. Ειδικότερα, τα οπιοειδή φάρμακα έχουν υψηλή πιθανότητα κατάχρησης, αμφισβητήσιμη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και σχετίζονται με ανησυχητικά ποσοστά υπερδοσολογίας και θανάτου. Η τετραϋδροκανναβινόλη (THC) και η κανναβιδιόλη (CBD) έχουν υψηλό εύρος ασφάλειας και θεωρητικά δρουν σε κύρια ενδογενή μονοπάτια ρύθμισης του πόνου. Η κάνναβη αναδεικνύεται ως μια πολλά υποσχόμενη εναλλακτική ή συμπληρωματική επιλογή στη διαχείριση του χρόνιου πόνου.

Σκοπός: Σκοπός της μελέτης αυτής είναι να διερευνηθεί η επίδραση της ιατρικής κάνναβης τόσο στο χρόνο πόνο όσο και στο συναίσθημα και την ποιότητα ζωής σε ασθενείς του Ιατρείου Πόνου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου.

Μέθοδος: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με χρόνια πόνο που επισκέφθηκαν το Ιατρείο Πόνου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου το διάστημα 1/09/2024-31/3/2025 και τους χορηγήθηκε ιατρική κάνναβη. Η εκτίμηση των ασθενών έγινε τόσο στη φάση εισαγωγής στη μελέτη όσο και σε διάστημα 3 μηνών με τη βοήθεια ερωτηματολογίων. Για την εκτίμηση της έντασης του πόνου χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο Pain Detect, για την εκτίμηση του συναισθήματος το PHQ9 και για την ποιότητα ζωής το SF-36.

Αποτελέσματα: Συμπεριλήφθηκαν 19 ασθενείς με χρόνια πόνο που επισκέφθηκαν το Ιατρείο Πόνου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου και χορηγήθηκε ιατρική κάνναβη. Παρατηρήθηκε μεγάλο ποσοστό απόσυρσης των ασθενών από τη μελέτη λόγω διακοπής θεραπείας με ιατρική κάνναβη (drop out 8 από 19 ασθενείς) για ποικίλους λόγους. Από τους εναπομείναντες 11 ασθενείς, που ολοκλήρωσαν τη φάση τριμήνου, παρατηρείται στατιστικά σημαντική βελτίωση του πόνου και του συναισθήματος και κάποιων παραμέτρων κοινωνικής και συναισθηματικής λειτουργικότητας στους τρεις μήνες από την έναρξη της.

Συμπέρασμα: Παρά την αναφερόμενη βελτίωση σε κάποιες παραμέτρους πόνου, συναισθήματος και λειτουργικότητας απαιτείται μεγαλύτερος αριθμός ασθενών για να καταλήξουμε σε ασφαλή συμπεράσματα.

Λέξεις – κλειδιά: Ιατρική κάνναβη, χρόνιος πόνος, συναίσθημα, ποιότητα ζωής, Ιατρείο Πόνου.

Abstract

Introduction: For many patients suffering from chronic pain, traditional drug therapies often prove ineffective or poorly tolerated. Opioid medications, in particular, carry a high risk of abuse, uncertain long-term effectiveness, and are associated with alarming rates of overdose and mortality. In contrast, tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) are considered to have a wide safety margin and are believed to interact with key endogenous pain regulation pathways. As a result, cannabis is emerging as a promising alternative or complementary option for managing chronic pain.

Aim: The aim of this study is to investigate the effects of medical cannabis on chronic pain, emotional well-being, and quality of life in patients at the Pain Clinic of Heraklion University Hospital.

Methods: Patients with chronic pain who visited the Pain Clinic at Heraklion University Hospital between September 1, 2024, and March 31, 2025, and were prescribed medical cannabis were included in the study. Participants were assessed during the initial phase of the study as well as at three months follow-up using standardized questionnaires, specifically PainDetect for pain intensity, PHQ9 for emotion and SF36 for quality of life.

Results: Nineteen patients with chronic pain who visited the Pain Clinic and received prescriptions for medical cannabis were included in the study. However, there was a high dropout rate, with eight out of eighteen participants discontinuing treatment for various reasons. Among the remaining eleven patients who completed the three-month study period, significant improvements were observed in pain levels, emotional well-being, and some social functioning parameters.

Conclusion: The results indicate that, while some patients reported improvements in pain, emotional health, and functional parameters, further research involving a larger population is necessary to draw more definitive conclusions regarding the efficacy of medical cannabis in chronic pain management.

Keywords: Medical cannabis, chronic pain, emotion, quality of life, Pain Clinic

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1	Εισαγωγή.....	8
1.1	Η ιστορία της κάνναβης	8
1.2	Το φυτό της κάνναβης	9
1.2.1	Κάνναβη Indica	9
1.2.2	Cannabis Sativa	9
1.2.3	Cannabis Ruderalis - «το άγριο ζιζάνιο»	10
2	Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα	10
2.1	Οι υποδοχείς κανναβινοειδών	11
2.1.1	Υποδοχέας CB1	11
2.1.2	Υποδοχέας CB2	12
2.2	Ενδογενή κανναβινοειδή	12
3	Φαρμακολογία	13
3.1	⁹ Δέλτα-τετραϋδροκανναβινόλη-9THC.....	13
3.2	Κανναβιδιόλη (CBD)	14
3.3	Άλλα κανναβινοειδή.....	15
3.3.1	Κανναβινόλη (CBN)	15
3.3.2	Κανναβιχρωμένη (CBC).....	15
3.3.3	Κανναβιγερόλη (CBG).....	15
3.3.4	Τερπένια και Φλαβονοειδή	15
4	Κλινικές εφαρμογές στον Χρόνιο πόνο	16
4.1	Αναλγητική δράση της κάνναβης	16
4.2	Δράση σε ναυτία και έμετο που προκαλούνται από τη χημειοθεραπεία.....	17
4.3	Ανακουφιστική φροντίδα	17
5	Θέματα ασφάλειας κατά τη χρήση της κάνναβης.....	18
5.1	Οξεία τοξικότητα και αναλογία ασφάλειας της κάνναβης	18
5.2	Βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της κάνναβης .	18
5.3	Πιθανές αλληλεπιδράσεις με φάρμακα	19

5.4	Αντενδείξεις και προφυλάξεις	19
6	Ιδιαιτερότητες ιατρικής χρήσης κάνναβης	19
6.1	Διφασική δράση	20
6.2	Ισορροπημένες αναλογίες κανναβινοειδών	20
6.3	Φαρμακοκινητικές ιδιαιτερότητες	20
7	Δοσολογία και τιτλοποίηση	21
8	Τρόποι χορήγησης	21
8.1	Δια εισπνοής	21
8.2	Χορήγηση από το στόμα	22
8.3	Τοπικές μέθοδοι	22
8.4	Από το ορθό	22
8.5	Από τον κόλπο	23

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία / Methods	23
2.1 Στόχος μελέτης	24
2.2 Κριτήρια Εισαγωγής και κριτήρια αποκλεισμού	23
2.3 Σχεδιασμός	24
2.4 Στατιστική ανάλυση	32
Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα	32
3.1 Περιγραφή δεδομένων ασθενών που αποσύρθηκαν	32
3.2 Ασθενείς που παρέμειναν στη μελέτη	33
3.2.1 Δημογραφικά στοιχεία- είδος σκευάσματος	33
3.2.2 Ερωτηματολόγιο PHQ9	33
3.2.3 Ερωτηματολόγιο SF36	33
3.3 Διόρθωση για πολλαπλές υποθέσεις	35
Κεφάλαιο 4 Συζήτηση	38
Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα	39
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	40

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Η ιστορία της κάνναβης

Η κάνναβη είναι γνωστή στους ανθρώπους εδώ και χιλιάδες χρόνια. Ως μία από τις πρώτες εξημερωμένες καλλιέργειες χρησιμοποιήθηκε ως φάρμακο, τροφή, ύφασμα, σχοινί, δίχτυ ψαριού και ως μέρος πνευματικών και μυστηριακών πρακτικών, με σαμάνους και μυστικιστές, που την χρησιμοποιούσαν ως μέσο επικοινωνίας με τα 'θεία'¹.

Το φυτό της κάνναβης πιστεύεται ότι έγινε γνωστό στον άνθρωπο πριν από περίπου 12.000 χρόνια στην Κεντρική Ασία. Εισήχθη στη δυτική ιατρική το 1841 από έναν διάσημο Ιρλανδό γιατρό, τον Sir William O'Shaughnessy, κατά την επιστροφή του από τη βρετανική Ινδία. Όσο βρισκόταν εκεί, ο O'Shaughnessy ερευνήσε την κάνναβη και έκανε πολλές παρασκευές κάνναβης, με δοκιμές αρχικά σε ζώα. Αργότερα, αφού διαπίστωσε την ασφάλειά της, τη χρησιμοποίησε σε ανθρώπους και διαπίστωσε ότι ήταν χρήσιμη για τη θεραπεία της λύσσας, της χολέρας, του τετάνου και των παιδικών σπασμών.

Η κάνναβη χρησιμοποιήθηκε εκτενώς σε μορφές βάμματος, χαπιών και εκχυλισμάτων μέχρι την απαγόρευσή της τον 20ό αιώνα. Αποτελούσε ακόμη και μέρος σκευασμάτων για το βήχα σε παιδιά. Η βασίλισσα Βικτώρια χρησιμοποίησε την κάνναβη στη θεραπεία των κραμπών που συνόδευαν την έμμηνο ρύση. Συνταγογραφούνταν από γιατρούς και παρασκευάζονταν από φαρμακοποιούς. Το 1915, ο διάσημος Άγγλος γιατρός, Sir William Osler, αναφέρθηκε στην κάνναβη ως ίσως το καλύτερο φάρμακο για τους έντονες κεφαλαλγίες, ιδίως τις ημικρανίες.

Στις αρχές της δεκαετίας του 1920, αρκετές χώρες, όπως το Μεξικό, η Νότια Αφρική και ο Καναδάς, απαγόρευσαν την κάνναβη. Μέχρι το 1925, είχε προστεθεί στον κατάλογο των απαγορευμένων ναρκωτικών σύμφωνα με την αναθεωρημένη Διεθνή Σύμβαση της Κοινωνίας των Εθνών για το όπιο. Ο επίτροπος του Γραφείου Ναρκωτικών του Υπουργείου Οικονομικών των ΗΠΑ, ο Χάρι Άνσλινγκερ, κατάφερε αργότερα να κατευθύνει τόσο την Κοινωνία των Εθνών όσο και τον διάδοχό της, τα Ηνωμένα Έθνη, να απαγορεύσουν κάνναβη παγκοσμίως.

Η κάνναβη περιλαμβανόταν στη Φαρμακοποιία των ΗΠΑ μέχρι το 1942. Ο χαρακτηρισμός της από τον Anslinger ως <<killer weed>>, "δολοφόνος της νεολαίας" και ως «πύλη για τη χρήση ναρκωτικών» είχε επηρεάσει τις Αρχές εναντίον της. Ένας από τους παράγοντες που συνέβαλαν στην απομάκρυνσή

του από τη φαρμακοποιία των ΗΠΑ ήταν η επιλογή σύνθεσης μονομοριακών φαρμάκων. Οι μεγάλες φαρμακευτικές εταιρείες άρχισαν να τα εισάγουν στις αρχές του 20ού αιώνα διαφημίζοντάς τα ως πιο αποτελεσματικά, ασφαλή και προβλέψιμα φάρμακα.

Παρά την απαγόρευση, ορισμένες επιστημονικές ανακαλύψεις εξακολουθούσαν να συμβαίνουν. Το 1964 ο ισραηλινός χημικός Ραφάελ Μεχούλαμ απομόνωσε την δέλτα-9-τετραϋδροκανναβινόλη (THC), το πιο διάσημο συστατικό του φυτού της κάνναβης και πιο γνωστό για τις ψυχοδραστικές επιδράσεις της.

Στα χρόνια που ακολούθησαν ανακαλύφθηκαν εκατοντάδες άλλα κανναβινοειδή. Το πιο ευρέως γνωστό, η κανναβιδιόλη (CBD), απομονώθηκε για πρώτη φορά από τον Roger Adams το 1940 και η μοριακή της δομή διευκρινίστηκε από τον καθηγητή Mechoulam και την ομάδα του το 1963.

Τη δεκαετία του 1990 έγινε η κλωνοποίηση των υποδοχέων CB1 και CB2 και ακολούθησε η ανακάλυψη των ενδογενών κανναβινοειδών, της ανανδαμίδης και της 2-αραχινοϋδολ-γλυκερόλης (2-AG). Τέλος, ανακαλύφθηκε το σύστημα των ενδοκανναβινοειδών. Πρόκειται για το σύστημα εσωτερικής ρύθμισης, κυτταρικής επικοινωνίας και ομοιόστασης, που υπάρχει στους ανθρώπους, τα ζώα και τα φυτά.

1.2 Το φυτό της κάνναβης

Υπάρχουν χιλιάδες διαφορετικά είδη κάνναβης που ονομάζονται *chemovars* (που συνήθως αναφέρονται ως ποικιλίες). Κάθε ποικιλία περιέχει διάφορους συνδυασμούς κανναβινοειδών, τερπενίων και φλαβονοειδών. Αυτά τα συστατικά διαθέτουν σημαντικές φαρμακολογικές και ρυθμιστικές ιδιότητες. Τα τρία κύρια είδη της κάνναβης είναι η *Cannabis Indica*, η *Cannabis Sativa* (βιομηχανική κάνναβη) ανήκει εδώ) και η *Cannabis Ruderalis*.

1.2.1 Κάνναβη Indica

Το φυτό της *Indica* είναι κοντό, φαρδύ και θαμνώδες. Έχει πλατιά και παχιά φύλλα. Η κάνναβη *Indica* έχει χαλαρωτικές και ηρεμιστικές επιδράσεις, επομένως είναι η πιο κατάλληλη για νυχτερινή χρήση. Η ηρεμιστική επίδραση των πιο κοινών ποικιλιών κάνναβης οφείλεται στην περιεκτικότητά τους σε μυρτσένιο, ένα μονοτερπένιο που είναι γνωστό για την ηρεμιστική του δράση.

1.2.2 Cannabis Sativa

Η *Cannabis sativa* είναι τονωτική, προσδίδει ενέργεια, έχει δράση στον εγκέφαλο, είναι παραισθησιογόνος και ενδείκνυται καλύτερα για ημερήσια χρήση.² Τα φυτά *Sativa* είναι ψηλά, φτάνοντας μέχρι και τα έξι μέτρα, και έχουν λεπτά αγκαθωτά φύλλα.

1.2.3 Cannabis Ruderalis - «το άγριο ζιζάνιο»

Η Cannabis ruderalis είναι ένα είδος κάνναβης με χαμηλή περιεκτικότητα σε THC που προέρχεται από Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη και τη Ρωσία. Το φυτό είναι κοντό, σπάνια ξεπερνά τα 60 εκατοστά σε ύψος και χαρακτηρίζεται από ένα ινώδες στέλεχος με μικρές ποσότητες κλαδιών που αναπτύσσονται από αυτό.^{3,4} Είναι ανθεκτικό φυτό και αντέχει καλά το κρύο κλίμα.

Τα δραστικά συστατικά σε όλα αυτά τα είδη είναι τα κανναβινοειδή, τερπένια και φλαβονοειδή.⁵

2 Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα

Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα, είναι το πανταχού παρόν σύστημα εσωτερικής ρύθμισης, κυπαρικής επικοινωνίας και ομοιόστασης.³⁻⁶ Παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ανθρώπινης υγείας. Πιστεύεται ότι το σύστημα αυτό εμφανίστηκε πριν από περίπου 500 εκατομμύρια χρόνια και συνέχισε να εξελίσσεται.³

Το 1964 ο διάσημος ισραηλινός επιστήμονας Raphael Mechoulam και η ομάδα του απομόνωσαν την THC, το συστατικό της κάνναβης που ευθύνεται για την ψυχοδραστική της δράση: τα αισθήματα ευφορίας και καταστολής. Ήδη είχε βρει τη μοριακή δομή της κανναβιδιόλης (CBD) το 1963. Η CBD είναι η δεύτερη πιο άφθονη, μη ψυχοδραστική, μη εθιστική ουσία του φυτού της κάνναβης και χαρακτηρίζεται από το χαμηλό επίπεδο τοξικότητάς της.⁴

Στη δεκαετία του 1990, οι ερευνητές κλωνοποίησαν υποδοχείς κανναβινοειδών που υπάρχουν σε όλο το ανθρώπινο σώμα.⁷⁻⁹ Πρόκειται για τους υποδοχείς CB1, οι οποίοι στην πλειοψηφία τους βρίσκονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα, και τους υποδοχείς CB2 που βρίσκονται κυρίως στο ανοσοποιητικό σύστημα και στις σχετικές δομές του. Σε αυτούς τους υποδοχείς συνδέονται τα ενδοκανναβινοειδή: η ανανδαμίδα και η 2-AG. Αυτά τα μόρια παράγονται φυσικά στο ανθρώπινο σώμα.

Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα αποτελείται από τρία κύρια συστατικά.

- Τους υποδοχείς κανναβινοειδών: CB1 και CB2.
- Τα ενδοκανναβινοειδή, ανανδαμίδα και 2-AG.
- Τα ένζυμα τα οποία εμπλέκονται στη σύνθεση και αποδόμηση αυτών των ενδοκανναβινοειδών. Τα υπεύθυνα για την αποδόμηση είναι: η αμιδική υδρολάση λιπαρών οξέων (FAAH) και η μονοακυλογλυκερόλ- λιπάση (MAGL). Το σύστημα αυτό εμπλέκεται στη ρύθμιση πολλών φυσιολογικών διαδικασιών, συμπεριλαμβανομένων των :

- Στρες
- Συναίσθημα
- Μνήμη
- Γνώση
- Ύπνος
- Πέψη

- Φλεγμονή
- Θερμορύθμιση
- Νευρική ανάπτυξη
- Νευροπροστασία
- Κίνηση
- Ψυχοκινητική συμπεριφορά
- Πόνος
- Καρδιαγγειακή και ανοσολογική λειτουργία
- Μεταβολισμός
- Ρύθμιση της όρεξης

Εν συντομία, ο ρόλος του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος μπορεί να περιγραφεί ως ο έλεγχος των λειτουργιών φαγητού, ύπνου, χαλάρωσης, λήθης και προστασίας. Είναι πολύ ενδιαφέρον το γεγονός ότι το ενδοκανναβινοειδές σύστημα ήταν η σημαντικότερη ανακάλυψη του 20ού αιώνα στην ανθρώπινη βιολογία αλλά δυστυχώς, η πλειοψηφία των επαγγελματιών υγείας δεν γνώριζαν αυτό το σημαντικό σύστημα, καθώς δεν αποτελούσε μέρος του προγράμματος σπουδών στις ιατρικές σχολές διεθνώς.

2.1 Οι υποδοχείς κανναβινοειδών

Οι υποδοχείς κανναβινοειδών CB1 και CB2 ανήκουν στην οικογένεια των υποδοχέων που συνδέονται με πρωτεΐνες- G (GPCR).⁸⁻⁹ Και οι δύο υποδοχείς βρίσκονται στους προσυναπτικούς νευρώνες και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της απελευθέρωσης των νευροδιαβιβαστών. Η THC δρα σαν ένα κλειδί που ξεκλειδώνει και τους δύο υποδοχείς, μεσολαβώντας τις περισσότερες επιδράσεις της μέσω των υποδοχέων CB1 στον εγκέφαλο. Επιπλέον, το μόριο THC δρα ως μερικός αγωνιστής και στους δύο τύπους υποδοχέων, CB1 και CB2.

2.1.1 Υποδοχέας CB1

Οι υποδοχείς CB1 βρίσκονται κυρίως στο νευρικό σύστημα, κυρίως στον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό.⁸⁻⁹ Ο ανθρώπινος εγκέφαλος έχει αυτούς τους υποδοχείς σε μεγάλη πυκνότητα, ιδίως η παρεγκεφαλίδα, ο ιππόκαμπος, η αμυγδαλή, τα βασικά γάγγλια και ο μετωπιαίος φλοιός. Είναι 10 φορές συχνότεροι στον εγκέφαλο από ό,τι οι υποδοχείς οπιοειδών. Η παρουσία των υποδοχέων CB1 σε αυτά τα μέρη του εγκεφάλου υποδηλώνει τη συμμετοχή τους στη μνήμη, τη νόηση, τα συναισθήματα, την κίνηση και την αλγαισθησία.

Η χαμηλή πυκνότητα των υποδοχέων CB1 στο εγκεφαλικό στέλεχος, ιδιαίτερα στα κέντρα ελέγχου καρδιάς και αναπνοής, τα οποία είναι υπεύθυνα για τη διατήρηση των ζωτικών λειτουργιών, μπορεί να εξηγούν γιατί δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις θανατηφόρας υπερβολικής δόσης κάνναβης. Οι υποδοχείς CB1 βρίσκονται επίσης στις περιφερικές νευρικές απολήξεις, καθώς

και σε περιφερικούς ιστούς , όπως στους όρχεις, τη μήτρα, λιπώδεις και συνδετικούς ιστούς, σε ενδοκρινείς και εξωκρινείς αδένες, σε λευκοκύτταρα, σε σπλήνα, ήπαρ και γαστρεντερικό σωλήνα.

2.1.2 Υποδοχέας CB2

Οι υποδοχείς CB2 βρίσκονται κυρίως στο ανοσοποιητικό σύστημα, υποδεικνύοντας την πιθανότητα ότι το ενδοκανναβινοειδές σύστημα έχει ανοσοτροποποιητικό ρόλο.⁸⁻⁹ Όταν ενεργοποιούνται αυτοί οι υποδοχείς, συχνά επέρχονται ευεργετικά αποτελέσματα, πχ μείωση της φλεγμονής.

Οι υποδοχείς CB2 είναι εμφανείς στους περιφερικούς ιστούς, όπως:

- ✓ Μονοκύτταρα
- ✓ Μακροφάγα
- ✓ Β-κύτταρα, Τ-κύτταρα
- ✓ Ήπαρ, σπλήνα, αμυγδαλές,
- ✓ ΚΝΣ και το εντερικό νευρικό σύστημα.

Αν και λιγότερο κυρίαρχοι, οι υποδοχείς CB2 βρίσκονται επίσης σε όλο το ΚΝΣ και εντοπίζονται στον πρωτογενή αισθητικό νευρώνα. Στο ΚΝΣ, η έκφραση αυτών των υποδοχέων σχετίζεται με τη φλεγμονή.

2.2 Ενδογενή κανναβινοειδή

Το ανθρώπινο σώμα παράγει φυσικά κανναβινοειδή παρόμοια με την THC. Μέχρι σήμερα, τα δύο αναγνωρισμένα ενδοκανναβινοειδή περιλαμβάνουν την N-Αραχιδονοϋλοϊθανολαμίνη (ανανδαμίδη) και τη 2-Αραχιδονοϋλογλυκερόλη, 2AG.³⁻⁵

Η ανανδαμίδη, που συχνά αναφέρεται ως το «μόριο της ευδαιμονίας», πήρε το όνομά της από τη σανσκριτική λέξη Ananda, που σημαίνει υπέρτατη χαρά, ευδαιμονία ή ευτυχία. Το μόριο αυτό συνδέεται και στους δύο υποδοχείς κανναβινοειδών ως μερικός αγωνιστής. Έχει υψηλότερη συγγένεια με τους υποδοχείς CB1. Η 2-AG έχει βρεθεί ότι υπάρχει στον εγκέφαλο σε συγκεντρώσεις 170 φορές μεγαλύτερες από την ανανδαμίδη και δεσμεύεται τόσο στους υποδοχείς CB1 όσο και στους υποδοχείς CB2 ως πλήρης αγωνιστής.

Τόσο η ανανδαμίδη όσο και η 2-AG είναι οπισθοδρομικοί αγγελιοφόροι στο νευρικό σύστημα, συντίθενται κατά παραγγελία και χαρακτηρίζονται από μικρό χρόνο ημιζωής. Ως εκ τούτου, ο οργανισμός τα παράγει μόνο όταν τα χρειάζεται. Τα ενδοκανναβινοειδή, όντας λιπίδια, δεν αποθηκεύονται όπως οι άλλοι νευροδιαβιβαστές. Οι συγκεντρώσεις τους αυξάνονται με τη διέγερση, οδηγώντας στην αντίληψη ότι αναπτύσσονται όταν απαιτείται.

Μόλις απελευθερωθούν από τον μετασυναπτικό νευρώνα, ταξιδεύουν πίσω στον προσυναπτικό νευρώνα και συνδέονται με τους υποδοχείς

κανναβινοειδών. Στη συνέχεια αποδομούνται αμέσως από τα ένζυμα, αμιδική υδρολάση λιπαρών οξέων (FAAH) και λιπάση της μονοακυλογλυκερόλης (MAGL).

Τα κανναβινοειδή μπορούν να συμπεριφέρονται ως αγωνιστές ή ανταγωνιστές. Σε γενικές γραμμές, εάν ένα συγκεκριμένο μόριο συνδέεται με τον υποδοχέα προκαλώντας την έναρξη μιας φυσιολογικής δράσης, ορίζεται ως αγωνιστής. Εάν αυτό το μόριο προσδένεται σε έναν υποδοχέα και εμποδίζει τη φυσιολογική δράση, ορίζεται ως ανταγωνιστής.

3 Φαρμακολογία

3.1⁹ Δέλτα-τετραϋδροκανναβινόλη-9THC

Είναι το κύριο ψυχοδραστικό συστατικό στο φυτό κάνναβης. Παράγεται από άνθη του μη γονιμοποιημένου θηλυκού φυτού.

Η THC αλληλεπιδρά με τον ανθρώπινο οργανισμό ενεργοποιώντας τους CB1 και CB2 υποδοχείς κανναβινοειδών. Είναι ένας ασθενής μερικός αγωνιστής σε αυτούς τους υποδοχείς.⁹⁻¹¹ Οι ψυχοδραστικές επιδράσεις της THC είναι αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των υποδοχέων CB1 στον εγκέφαλο. Αυτή η ενεργοποίηση μπορεί να προκαλέσει διάφορες αντιδράσεις στα ακόλουθα μέρη του εγκεφάλου:

- Αμυγδαλή - Πανικός και παράνοια
- Βασικά γάγγλια - Επιβράδυνση του χρόνου αντίδρασης
- Στέλεχος εγκεφάλου - Ανπιμετικές επιδράσεις
- Παρεγκεφαλίδα - Μειωμένος συντονισμός
- Ιππόκαμπος - Μειωμένη μνήμη
- Υποθάλαμος - Αυξημένη όρεξη ή «λιγούρες»
- Νεοφλοιός - Αλλοιωμένη σκέψη, κρίση και αίσθηση
- Επικλινής πυρήνας - Ευφορία ή αίσθηση ευεξίας
- Νωτιαίος μυελός - Τροποποιημένη αίσθηση του πόνου

Αν και χρειάζονται περισσότερες έρευνες, η THC αναδεικνύεται σε ένα σημαντικό θεραπευτικό παράγοντα με ευρύ φάσμα φαρμακευτικών ιδιοτήτων, οι οποίες περιλαμβάνουν:

- Αναλγησία λόγω ενεργοποίησης των υποδοχέων CB1 και CB2 σε επίπεδο περιφερικών νεύρων, νωπιαίου μυελού και εγκεφάλου
- Πιθανές αντιφλεγμονώδεις δράσεις μέσω της ενεργοποίησης των υποδοχέων CB1 και CB2. Έχει είκοσι φορές μεγαλύτερη αντιφλεγμονώδη δράση σε σύγκριση με την ασπιρίνη και διπλάσια της υδροκορτιζόνης.
- Ανπιμετική δράση, λόγω της ενεργοποίησης των υποδοχέων CB1 στο στέλεχος του εγκεφάλου

- Διέγερση της όρεξης ως αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των υποδοχέων CB1 υποδοχέων στον υποθάλαμο.
- Αντισπασμωδικές δράσεις μέσω ρύθμισης της νευρωνικής διεγερσιμότητας κατά τη διάρκεια των επιληπτικών κρίσεων. Ωστόσο, αυτό το χαρακτηριστικό απαιτεί περισσότερη έρευνα.
- Ανπιοξειδωτικές ιδιότητες (τόσο η THC όσο και η CBD είναι πιο ισχυρά ανπιοξειδωτικά από τις βιταμίνες C και E)

3.2 Κανναβιδιόλη (CBD)

Η κανναβιδιόλη (CBD) είναι το δεύτερο πιο άφθονο, μη ψυχοδραστικό και μη εθιστικό συστατικό του φυτού της κάνναβης. Δεσμεύεται πολύ ασθενώς στους υποδοχείς CB1 και CB2 στην αλλοστερική περιοχή πρόσδεσης. Χαρακτηρίζεται από την πολύ χαμηλή τοξικότητά της, και ασκεί θεραπευτικά αποτελέσματα αλληλοεπιδρώντας με πολλαπλές μεταβολικές οδούς στο ανθρώπινο σώμα.¹⁰⁻¹²

Η CBD ρυθμίζει τις ψυχοδραστικές επιδράσεις της THC. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι μπορεί να δρα ως αρνητικός αλλοστερικός διαμορφωτής του υποδοχέα CB1, δρώντας έτσι ως ανταγωνιστής της THC και άλλων CB1-αγωνιστών. Η CBD αναστέλλει την αμιδική υδρολάση των λιπαρών οξέων (FAAH), αυξάνοντας έτσι τα επίπεδα ανανδαμίδης (AEA) και καθιστώντας τους υποδοχείς CB1 κατειλημμένους για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα, και εμποδίζοντας την THC να συνδεθεί σε αυτούς.

Η CBD έχει αναλγητικές επιδράσεις. Η CBD μπορεί να ασκήσει τις αναλγητικές της επιδράσεις δρώντας ως αγωνιστής στον υποδοχέα TRPV1, ο οποίος είναι γνωστό ότι μεσολαβεί στην αντίληψη του πόνου, στη φλεγμονή και τη θερμοκρασία του σώματος.¹⁷ Η CBD αλληλεπιδρά επίσης με τους υποδοχείς γλυκίνης, οι οποίοι μεσολαβούν στον νευροπαθητικό πόνο και τη φλεγμονή.

Η CBD έχει αγχολυτικές και αντικαταθλιπτικές δράσεις. Η CBD μπορεί να έχει αγχολυτικές και αντικαταθλιπτικές ιδιότητες μέσω της αγωνιστικής αλληλεπίδρασης με τους υποδοχείς αδενosίνης. Η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων ρυθμίζει προς τα κάτω την απελευθέρωση ντοπαμίνης και γλουταμινικού, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα μια ηρεμιστική επίδραση. Η CBD έχει αποδειχθεί ότι είναι αγωνιστής των σεροτονινεργικών 5-HT_{1A} υποδοχέων και ρυθμίζει την απόκριση στο στρες καθώς και τις ψυχοαναγκαστικές συμπεριφορές.

Η CBD έχει αντισπασμωδικές επιδράσεις. Οι πιθανές αντισπασμωδικές επιδράσεις της CBD οφείλονται στην αναστολή της FAAH, του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για την αποδόμηση της ανανδαμίδης, AEA.¹³ Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι η CBD στοχεύει τις FABPs (πρωτεΐνες δέσμησης λιπαρών οξέων). Πρόκειται για ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες που μεσολαβούν στη μεταφορά της AEA στο καταβολικό της ένζυμο FAAH. Αναστέλλοντας την FAAH, η CBD αυξάνει τα επίπεδα της AEA. Η λειτουργία της ανανδαμίδης είναι αντισπασμωδική και νευροπροστατευτική.

Η CBD έχει ανπιεμεπικές επιδράσεις. Οι ανπιεμεπικές επιδράσεις της CBD μπορεί να διαμεσολαβούνται από την έμμεση ενεργοποίηση των σωματοδενδριτικών υποδοχών 5-HT_{1A}.¹²

Η CBD αποδυναμώνει το μεταιχμιακό σύστημα ανταμοιβής. Η CBD έχει την ικανότητα να αμβλύνει το μεταιχμιακό σύστημα ανταμοιβής στον εγκέφαλο και μπορεί να είναι χρήσιμη στη θεραπεία των εθισμών.

Η CBD οδηγεί σε διέγερση της απελευθέρωσης 2-AG. Η CBD διεγείρει την απελευθέρωση της 2-AG. Αυτό το ενδοκανναβινοειδές διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον οργανισμό, ένας από τους οποίους είναι η καταστολή των επιληπτικών κρίσεων. Θεωρείται επίσης ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της όρεξης, στις λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος και στη διαχείριση του πόνου.¹³

Η CBD είναι ανταγωνιστής του υποδοχέα GPR55. Αυτός ο υποδοχέας βρίσκεται στον εγκέφαλο, ιδίως στην παρεγκεφαλίδα, καθώς και στον σπλήνα, στο έντερο, στους όρχεις και στους ιστούς του μαστού. Εμπλέκεται σε πολλές φυσιολογικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της οστικής πυκνότητας.^{14,15}

Η CBD αναστέλλει την έκφραση του γονιδίου ID-1, το οποίο εμπλέκεται σε πολλά είδη επιθετικού καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του εγκεφάλου και του μαστού.¹⁴

Η CBD είναι αγωνιστής στους υποδοχείς PPARs. Αυτοί οι υποδοχείς αναστέλλουν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων.¹⁶

Άλλα οφέλη. Η CBD είναι επίσης ισχυρό αντιφλεγμονώδες, ανοξειδωτικό, ανψυχωσικό και έχει αποδειχθεί ότι έχει νευροπροστατευτικές ιδιότητες.

3.3 Άλλα κανναβινοειδή ¹⁷

Τα δύο κύρια κανναβινοειδή στο φυτό της κάνναβης είναι η THC και η CBD. Εκτός από αυτά το φυτό της κάνναβης περιέχει εκατοντάδες άλλα κανναβινοειδή ή τα λεγόμενα ελάσσονα κανναβινοειδή. Τα κοινώς γνωστά ελάσσονα κανναβινοειδή περιλαμβάνουν την κανναβινόλη (CBN), το Κανναβιχρωμένιο (CBC) και την κανναβιγερόλη (CBG).¹⁷

3.3.1 Κανναβινόλη (CBN)

Η CBN είναι το προϊόν της οξειδωσης της THC. Είναι γνωστό ότι είναι ένα ισχυρό ηρεμιστικό χωρίς ψυχοδραστικές ιδιότητες. Άλλα οφέλη για την υγεία περιλαμβάνουν τη χρήση του ως αντιβακτηριδιακό, αντιφλεγμονώδες, αναλγητικό, ανσπασμωδικό, διεγερτικό της όρεξης και προαγωγό της ανάπτυξης των οστικών κυττάρων. Μπορεί να είναι χρήσιμο στη θεραπεία των εγκαυμάτων και της ψωρίασης.

3.3.2 Cannabichromene (CBC)

Το CBC είναι το προϊόν ενζυμικής διαδικασίας στο φυτό. Κατά τη διαδικασία αυτή το κανναβιγερολικό οξύ (CBGA) μετατρέπεται σε κανναβιχρωμενικό οξύ (CBCA). Το CBCA μετατρέπεται σε CBC όταν εκτίθεται σε θερμότητα (αποκαρβοξυλίωση). Τα σημαντικά οφέλη του CBC για την υγεία

περιλαμβάνουν τις αντιμικροβιακές, αντι-ιικές, αναλγητικές, ανπκαταθλιπτικές του ιδιότητες.

3.3.3 Κανναβιγερόλη (CBG)

Η CBG μπορεί να έχει οφέλη για την υγεία σε αντιμυκητιασικές, ανπκαρκινικές, ανπβακτηριακές, νευροπροστατευτικές, αναλγητικές και ανπκαταθλιπτικές θεραπείες. Είναι επίσης δυνητικά χρήσιμη στη θεραπεία της ψωρίασης λόγω της ικανότητάς της να αναστέλλει το σχηματισμό κερατινοκυττάρων.

3.3.4 Τερπένια και φλαβονοειδή

Τα τερπένια και τα φλαβονοειδή παίζουν σημαντικό ρόλο στην ενίσχυση των θεραπευτικών ιδιοτήτων του φυτού, όπως περιγράφεται στο φαινόμενο του περιγύρου ("entourage effect"). Στα γνωστά τερπένια περιλαμβάνονται:

- **Μυρσένιο** - Γνωστό για τις ηρεμιστικές, αναλγητικές και ανπφλεγμονώδεις επιδράσεις του
- **Λεμονένιο** - Ένα από τα πιο άφθονα τερπένια της κάνναβης. Οι φαρμακευτικές του ιδιότητες περιλαμβάνουν ανπξιδωπικές, ανπκαρκινικές, αγχολυτικές, ανπκαταθλιπτικές, ανπφλεγμονώδεις και ανοσοδιέγερση.
- **Πινένιο** - Μπορεί να ανακουφίσει την εξασθένηση της βραχυπρόθεσμης μνήμης από την THC αναστέλλοντας την ακετυλοχολινεστεράση.
- **Β-καριοφυλλένιο** - Σημαντικό ανπφλεγμονώδες, αναλγητικό και εκλεκτικός πλήρης αγωνιστής στον υποδοχέα CB2, παρουσιάζει επίσης προστατευτικές ιδιότητες στο στομάχι.

Τα φλαβονοειδή της κάνναβης διαθέτουν επίσης σημαντικές θεραπευτικές ιδιότητες,:

- **Απιγενίνη** : Αναστέλλει τον TNF-α (παράγοντας νέκρωσης όγκων), που συμβάλλει σημαντικά στην ανάπτυξη της σκλήρυνσης κατά πλάκας και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.
- **Κανναφλαβίνη Α** - Αναστέλλει την PGE-2 (προσταγλανδίνη υπεύθυνη για την ανάπτυξη της για τη φλεγμονή) 30 φορές πιο ισχυρά από την ασπιρίνη.

4 Κλινικές εφαρμογές στον Χρόνιο πόνο

Ο χρόνιος πόνος είναι από τους πιο συνηθισμένους λόγους για τους οποίους οι ασθενείς αναζητούν θεραπεία με φαρμακευτική κάνναβη.¹⁸⁻²⁰ Η πιο συχνή αρχική αιτία πόνου, που ανππροσωπεί περίπου το 38% όλων των περιπτώσεων, είναι ο τραυματισμός, ενώ περίπου το ένα τρίτο των ασθενών με χρόνια πόνο δεν είναι σε θέση να προσδιορίσει την αρχική αιτία. Άλλες αιτίες είναι η αρθρίτιδα, οι μυοσκελετικές παθήσεις, οι κεφαλαλγίες, ο πόνος που σχετίζεται με τον καρκίνο, ο μετεγχειρητικός επίμονος πόνος, ο νευροπαθητικός πόνος και η μη ειδική οσφυαλγία.

Ο χρόνιος πόνος συνοδεύεται και από άλλες συννοσηρότητες, όπως κατάθλιψη, άγχος, μετατραυματική διαταραχή, αϋπνία και εθισμό στα ναρκωτικά. Τείνει να επηρεάζει πολλές πτυχές της ζωής των ασθενών: ψυχική, συναισθηματική, σωματική, επαγγελματική και κοινωνική.

4.1 Αναλγητική δράση της κάνναβης

Η κάνναβη βελτώνει τον πόνο ενεργοποιώντας τους υποδοχείς CB1 και CB2. Διαμορφώνει την αντίληψη του πόνου στο επίπεδο των περιφερικών νεύρων του νωτιαίου μυελού και του εγκεφάλου. Μελέτες αποκαλύπτουν ότι η THC και η CBD μειώνουν το νευροπαθητικό πόνο και τον πόνο που σχετίζεται με σπαστικότητα. Η CBD δρα ως αγωνιστής και στον υποδοχέα TRPV-1. Αλληλεπιδρά επίσης με τους υποδοχείς γλυκίνης, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για τη διαμεσολάβηση του νευροπαθητικού πόνου και της φλεγμονής.^{10,11,18-21}

4.2 Δράση σε ναυτία και έμετο που προκαλούνται από τη χημειοθεραπεία

Η ναυτία και ο έμετος που προκαλούνται από τη χημειοθεραπεία είναι η πιο εξουθενωτική και συνάμα η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με τη θεραπεία του καρκίνου.^{12,18} Υπολογίζεται ότι το 70-80% των ασθενών που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία εμφανίζουν ναυτία και έμετο. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα σημαντική νοσηρότητα, αυξημένη συχνότητα εμφάνισης κατάθλιψης, άγχους και γενικά κακή ποιότητα ζωής, καθώς και μη συμμόρφωση που οδηγεί σε κακά αποτελέσματα της θεραπείας. Τα συμβατικά ανημετικά συχνά δεν ελέγχουν πλήρως τη ναυτία και έμετο από ΧΜΘ και συνδέονται με ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες.

4.3 Ανακουφιστική φροντίδα

Η ανακουφιστική φροντίδα ασχολείται με την ανακούφιση των συμπτωμάτων των ασθενών που πάσχουν από σοβαρή, περιοριστική για τη ζωή ή ανίατη ασθένεια. Κύριος στόχος της είναι ο έλεγχος των συμπτωμάτων και η βελτίωση της ποιότητας ζωής με παράλληλη ελαχιστοποίηση των παρενεργειών των φαρμάκων. Παρέχει ολιστική φροντίδα που αφορά πολλές πτυχές των σοβαρών ασθενειών - σωματική, συναισθηματική, ψυχική και πνευματική.²⁰ Η παρηγορητική φροντίδα απαιτεί τη χρήση πολλαπλών φαρμάκων, ορισμένα από τα οποία ελέγχουν τα συμπτώματα, ενώ άλλα ελέγχουν τις παρενέργειες των φαρμάκων αυτών. Δυστυχώς, αυτή η προσέγγιση έχει οδηγήσει σε σημαντική πολυφαρμακία και αυξημένο κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Για παράδειγμα, τα συχνά χρησιμοποιούμενα οπιοειδή, ενώ ελέγχουν τον πόνο, μπορεί να προκαλέσουν υπερβολική καταστολή, ζάλη, ναυτία, έμετο, δυσκοιλιότητα, σωματική εξάρτηση, ανοχή και αναπνευστική καταστολή. Ως αποτέλεσμα αυτής της πολυφαρμακευτικής θεραπείας, πολλοί ασθενείς πέφτουν σε μια κατάσταση που τους καθιστά ανίκανους να λειτουργήσουν και να αλληλεπιδράσουν με τα αγαπημένα τους πρόσωπα με τον τρόπο που το έκαναν κάποτε.

Η κάνναβη θεωρητικά έχει την ικανότητα να αλληλεπιδρά με το ενδοκανναβινοειδές σύστημα και πολλές άλλες μεταβολικές οδούς στο σώμα, με δυνητική ανακούφιση πολλών συμπτωμάτων και βελτίωση της συνολικής ποιότητας ζωής. Μπορεί να μειώσει τον πόνο, να βοηθήσει στην κατάθλιψη, το άγχος και την αϋπνία. Στην περίπτωση των καρκινοπαθών ασθενών που νοσούν σε τελικό στάδιο, μπορεί επίσης να ανακουφίσει την εξουθενωτική ναυτία και τον εμετό, καθώς και να βοηθήσει στην όρεξη.²¹

5 Θέματα ασφάλειας κατά τη χρήση της κάνναβης

5.1 Οξεία τοξικότητα και αναλογία ασφάλειας της κάνναβης

Η κάνναβη φαίνεται να είναι ένας από τους ασφαλέστερους γνωστούς θεραπευτικούς παράγοντες, καθώς δεν έχουν αναφερθεί θάνατοι από υπερβολική δόση. Ωστόσο, οι μεγαλύτερες ποσότητες μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδίως όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα.²²⁻²⁶

Οι παρενέργειες σχετίζονται κυρίως με την THC, το ψυχοδραστικό συστατικό του φυτού, και η μέση θανατηφόρος δόση εκτιμάται ότι είναι >800mg/kg.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η CBD θεωρείται ότι έχει πολύ χαμηλή τοξικότητα και δόσεις 1000mg/kg CBD φαίνεται να γίνονται με ασφάλεια ανεκτές στον άνθρωπο. Η κάνναβη έχει ένα ανώτερο προφίλ ασφάλειας σε σύγκριση με πολλά άλλα παραδοσιακά φάρμακα. Ενώ μπορεί να παρουσιάζει μια ποικιλία παρενεργειών, πολλές από αυτές μπορούν να μετριαστούν αποτελεσματικά σε ένα κατάλληλο κλινικό περιβάλλον.

Ανησυχία υπάρχει σχετικά με την πιθανότητα της κάνναβης να προκαλεί εθισμό. Η πραγματικότητα είναι ότι η κάνναβη έχει χαμηλή πιθανότητα εξάρτησης. Είναι πολύ λιγότερο εθιστική από το αλκοόλ, τον καπνό και πολλά νόμιμα συνταγογραφούμενα φάρμακα, με το σκορ εξάρτησης να είναι περίπου 0,8 σε σύγκριση με την ηρωίνη, η οποία βαθμολογείται με 3.

5.2 Βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της κάνναβης

Οι βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις της κάνναβης μπορεί να περιλαμβάνουν:

1. Υψηλές δόσεις THC μπορεί να αυξήσουν το άγχος, την κατάθλιψη, παράνοια και ψυχωσικά συμπτώματα
2. Αυξημένο φλέγμα, βήχας, συριγμός και δύσπνοια
3. Μειωμένη βραχυπρόθεσμη μνήμη
4. Τροποποιημένη σκέψη
5. Απώλεια αναστολών
6. Αυθόρμητο γέλιο
7. Ήσυχη και στοχαστική διάθεση
8. Σύγχυση
9. Κοκκινισμένα / κατακόκκινα μάτια
10. Υπνηλία

11. Μειωμένος συντονισμός και ισορροπία
12. Αυξημένος καρδιακός ρυθμός
13. Χαμηλή αρτηριακή πίεση
14. Αυξημένη όρεξη

Η μακροχρόνια χρήση κάνναβης μπορεί να προκαλέσει:

- ✓ Μειωμένη συγκέντρωση, μνήμη και ικανότητα μάθησης
- ✓ Πονόλαιμος, βρογχικός ερεθισμός
- ✓ Μεταβολές στην ορμονική ισορροπία που οδηγούν σε μειωμένη σεξουαλική ορμή, ακανόνιστους εμμηνορροϊκούς κύκλους και μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων
- ✓ Η βαριά και τακτική χρήση κάνναβης μπορεί να σχετίζεται με την ανάπτυξη «ψύχωσης που προκαλείται από τα ναρκωτικά», ιδίως σε νεαρά ή ευαίσθητα άτομα
- ✓ Το κάπνισμα κάνναβης κατά την εφηβεία μπορεί να έχει επιζήμια επίδραση στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο, μειώνοντας τον δείκτη νοημοσύνης, τη μνήμη και τη γνωστική ικανότητα
- ✓ Σύνδρομο υπεραιμίας κανναβινοειδών, που πιθανώς σχετίζεται με τη χρόνια χρήση κάνναβης και χαρακτηρίζεται από επεισόδια ναυτίας, εμετού, δίψας και συχνών μπάνιων.

5.3 Πιθανές αλληλεπιδράσεις με φάρμακα

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με εξωγενή κανναβινοειδή, είναι σημαντικό να κατανοηθούν οι πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα.²⁴⁻²⁵

Η κάνναβη έχει συνεργιστικές κατασταλτικές επιδράσεις στο ΚΝΣ με το αλκοόλ, τα βαρβιτουρικά και τις βενζοδιαζεπίνες. Η THC και η CBD μπορεί να αυξήσουν την ανιπηκτική δράση της βαρφαρίνης, επομένως η τακτική παρακολούθηση του INR είναι πολύ σημαντική. Η κάνναβη μεταβολίζεται στο ήπαρ, χρησιμοποιώντας ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Τα ένζυμα αυτά είναι υπεύθυνα για τον μεταβολισμό των περισσότερων φαρμάκων που εισέρχονται στον ανθρώπινο οργανισμό.

5.4 Αντενδείξεις και προφυλάξεις

- Η κάνναβη αντενδείκνυται σε έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες.
- Συνιστάται να μην χρησιμοποιείται η κάνναβη σε ασθενείς με ιστορικό ψύχωσης
- Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η κάνναβη χρησιμοποιείται σε ασταθείς καρδιακές καταστάσεις όπως η στηθάγχη λόγω ταχυκαρδίας και πιθανής υπότασης που προκαλείται από την THC.

- Ενώ η χρήση σε παιδιά και εφήβους είναι αμφιλεγόμενη , εξαρτάται επίσης από την ιατρική κατάσταση που αντιμετωπίζεται και την παιδική επιληψία.
- Το κάπνισμα γενικά δεν συνιστάται, ιδίως σε ασθενείς που πάσχουν από ΧΑΠ και άσθμα²⁶

6 Ιδιαιτερότητες ιατρικής χρήσης κάνναβης

Η κάνναβη είναι ένα φάρμακο πολλαπλών στόχων, που σημαίνει ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ταυτόχρονη αντιμετώπιση πολλαπλών συμπτωμάτων και καταστάσεων. Αυτό μπορεί να συμβάλει στην ελαχιστοποίηση του αριθμού των χρησιμοποιούμενων θεραπευτικών παραγόντων και στη μείωση της ανάγκης για πολυφαρμακία. Λόγω του “entourage effect”, το σκεύασμα κάνναβης φαίνεται να λειτουργεί καλύτερα ως φάρμακο όταν προέρχεται από όλο το φυτό.²⁷

Η συνολική θεραπευτική προσέγγιση πρέπει να είναι προσαρμοσμένη στον ασθενή και να βασίζεται στην ατομική δοσολογία με τη χρήση της προσέγγισης «ξεκινήστε χαμηλά, προχωρήστε αργά».²⁸

6.1 Διφασική δράση

Η διφασική δράση της κάνναβης σημαίνει ότι η χαμηλή και η υψηλή δόση μπορεί να παράγουν αντίθετα αποτελέσματα, για παράδειγμα μικρές δόσεις μπορεί να έχουν διεγερτική δράση, ενώ υψηλές δόσεις μπορεί να έχουν ηρεμιστική δράση.

6.2 Ισορροπημένες αναλογίες κανναβινοειδών

Τα σκευάσματα με συνδυασμό THC και CBD πιθανά είναι πιο αποτελεσματικά από την CBD ή την THC μεμονωμένα, ιδίως στη θεραπεία του πόνου, της σπασμωδικότητας και της αύπνίας.^{25,28-29}

Τα προϊόντα με κυρίαρχη CBD έχουν λιγότερες ανεπιθύμητες ψυχοτρόπες ενέργειες, αλλά μπορεί να απαιτούν υψηλότερη δοσολογία. Επιπλέον, η CBD είναι γνωστό ότι διαμορφώνει τις ευφορικές επιδράσεις της THC, γεγονός που αποτελεί σημαντικό στοιχείο για τη χρήση κατά τη διάρκεια της ημέρας. Για παράδειγμα, τα σκευάσματα με κυρίαρχη την CBD μπορούν να χρησιμοποιούνται το πρωί και τα προϊόντα με μεγαλύτερη ποσότητα THC τη νύχτα.

Οι σωστές αναλογίες κανναβινοειδών καθορίζονται για κάθε μεμονωμένο ασθενή με βάση την προσέγγιση «ξεκινήστε χαμηλά, προχωρήστε αργά». Μερικές φορές, ξεκινάμε με σκευάσματα με χαμηλή THC και υψηλή περιεκτικότητα σε CBD για να διαπιστώσουμε στην πορεία αν μπορούμε να προχωρήσουμε σε προϊόντα με ίση περιεκτικότητα σε THC και CBD ή ίσως σε αυτά με υψηλότερη περιεκτικότητα σε THC. Η απόφαση αυτή βασίζεται στην ατομική ανταπόκριση του ασθενούς. Η συνταγογράφηση φαρμάκων κάνναβης απαιτεί μια σαφώς εξατομικευμένη προσέγγιση και η έννοια του «ένα μέγεθος ταιριάζει σε όλους» δεν πρόκειται να λειτουργήσει πολύ καλά εδώ.

6.3 Φαρμακοκινητικές ιδιαιτερότητες

Η έναρξη και η διάρκεια της δράσης για κάθε δόση κάνναβης μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τον τρόπο απορρόφησης, κατανομής και μεταβολισμού του φαρμάκου στο σώμα. Επιπλέον, η κάνναβη είναι λιποδιαλυτή και έχει χαμηλή υδατοδιαλυτότητα. Για τις τοπικές και στοματικές οδούς, η κάνναβη απορροφάται καλύτερα παρουσία λίπους. Ο χρόνος των γευμάτων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση της δοσολογίας, καθώς μπορεί να επηρεάσει τη βιοδιαθεσιμότητα. Για τις μεθόδους εισπνοής, το βάθος της εισπνοής, η διάρκεια της αναπνοής και η θερμοκρασία του εξατμιστή επηρεάζουν την απορρόφηση της κάνναβης.^{25,28-30}

Κατά τη θεραπεία με κάνναβη είναι ζωικής σημασίας να λαμβάνονται υπόψη οι διαφορετικοί ρυθμοί μεταβολισμού για κάθε ασθενή, λόγω της γενετικής ποικιλομορφίας στις ηπατικές μεταβολικές οδούς (αργοί και γρήγοροι μεταβολιστές). Αυτό αποτελεί σημαντικό στοιχείο κατά τη θεραπεία των ασθενών μέσω της στοματικής οδού, επειδή η κάνναβη μεταβολίζεται στο ήπαρ.

Είναι επίσης σημαντικό να αντιμετωπιστούν οι πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων. Η κάνναβη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450, τη μεταβολική οδό που μοιράζονται πολλά φάρμακα, οπότε οι δόσεις θα πρέπει να προσαρμόζονται ανάλογα.

7 Δοσολογία και πλοτοποίηση

Γενικά, η συνιστώμενη προσέγγιση είναι «ξεκινήστε χαμηλά και προχωρήστε αργά». Είναι σημαντικό να καθοριστεί η ελάχιστη αποτελεσματική δόση, ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες και να βελτιστοποιηθούν οι θεραπευτικές απαντήσεις. Οι κλινικές παρατηρήσεις δείχνουν ότι οι ασθενείς ανέχονται καλά την κάνναβη χωρίς σημαντικές παρενέργειες όταν η δοσολογία είναι αργή και προσεκτική.²⁵

8 Τρόποι χορήγησης

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι χορήγησης φαρμακευτικής κάνναβης. Η επιλογή εξαρτάται από τις προτιμήσεις, την εξοικείωση, την ηλικία, την ιατρική κατάσταση και την απαιτούμενη έναρξη και διάρκεια δράσης του ασθενούς.^{25,28-30}

Οι συνήθεις μέθοδοι χορήγησης περιλαμβάνουν:

- Εισπνοή
- Από του Στόματος
- Τοπικά
- Από Ορθό
- Από κόλπο

Τα έλαια κάνναβης που χορηγούνται από το στόμα είναι ο πιο συνηθισμένος τρόπος χορήγησης.

8.1 Δια εισπνοής

Οι μέθοδοι εισπνοής περιλαμβάνουν το κάπνισμα και το άτμισμα. Διατίθενται επίσης και δοσομετρικές συσκευές.³¹ Το κάπνισμα φαίνεται να είναι πιο δημοφιλές και γενικά προτιμάται από τους ασθενείς σε πολλά μέρη του κόσμου. Δεν ενθαρρύνεται λόγω των τοξικών παραπροϊόντων, όπως οι ΠΑΥ (πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες), το μονοξείδιο του άνθρακα (CO) και η αμμωνία (NH₃) που δημιουργούνται μέσω της καύσης του καπνού στους 600-900°C. Επιπλέον, το 30-50% της κάνναβης αποτεφρώνεται μέσω αυτής της διαδικασίας, καθιστώντας την λιγότερο αποτελεσματική μέθοδο χορήγησης. Το τακτικό κάπνισμα συχνά συνδέεται με αναπνευστικά συμπτώματα όπως βρογχίτιδα, βήχα, συριγμό και αυξημένη απόχρεμψη. Ωστόσο, οι μέχρι τώρα μελέτες δεν δείχνουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΧΑΠ ή καρκίνου του πνεύμονα, εκτός εάν η κάνναβη αναμιγνύεται με τον καπνό.

Σε σύγκριση με το κάπνισμα, το άτμισμα προσφέρει μια πιο αποτελεσματική εξαγωγή κανναβινοειδών. Η διαδικασία αυτή θερμαίνει την κάνναβη στους 160-230°C. Τα τοξικά στοιχεία μειώνονται σημαντικά, αλλά δεν εξαλείφονται πλήρως. Επιπλέον, οι ασθενείς αναφέρουν λιγότερα αναπνευστικά συμπτώματα.

Και οι δύο μέθοδοι προσφέρουν γρήγορη έναρξη της δράσης μέσα σε λίγα λεπτά, με το μέγιστο αποτέλεσμα μέσα σε 30 λεπτά και διάρκεια δράσης μεταξύ δύο και τεσσάρων ωρών. Η βιοδιαθεσιμότητα κυμαίνεται μεταξύ 2-56%. Το πλεονέκτημα των μεθόδων εισπνοής είναι η ταχεία έναρξη της δράσης, η οποία είναι σημαντική για τη γρήγορη ανακούφιση των οξέων συμπτωμάτων, όπως για παράδειγμα ο έντονος πόνος ή η ναυτία σε καρκινοπαθείς ασθενείς σε τελικό στάδιο.

8.2 Χορήγηση από το στόμα

Τα προϊόντα κάνναβης από το στόμα περιλαμβάνουν έλαια, βάμματα, εκχυλίσματα, κάψουλες, χάπια. Στην ιατρική χορήγηση της κάνναβης η πιο συνηθισμένη μέθοδος χορήγησης εξακολουθεί να είναι τα έλαια κάνναβης που λαμβάνονται από το στόμα.^{25,32}

Τα από του στόματος χορηγούμενα παρασκευάσματα κάνναβης συνήθως δρουν μέσα σε 30-90 λεπτά, με μέγιστα αποτελέσματα μεταξύ 2-4 ωρών, ενώ η συνολική διάρκεια δράσης διαρκεί συνήθως μεταξύ 4-12 ωρών και σε ορισμένες περιπτώσεις έως και 24 ώρες. Η βιοδιαθεσιμότητα από τα προϊόντα κάνναβης που λαμβάνονται από το στόμα κυμαίνεται από 10-20%.

Οι μέθοδοι υπογλώσσιας χορήγησης παρέχουν γρήγορα αποτελέσματα παρόμοια με το κάπνισμα, χωρίς να εκθέτουν τους πνεύμονες στη θερμότητα, την πίσσα ή άλλες ανεπιθύμητες παράπλευρες επιπτώσεις, όπως η δυσάρεστη οσμή καπνού, η γεύση καπνού, η ξηροστομία και ο ερεθισμός του λαιμού.

8.3 Τοπικές μέθοδοι

Τα κανναβινοειδή μπορούν να απορροφηθούν μέσω του δέρματος και μπορεί να είναι χρήσιμα για την ανακούφιση των τοπικών συμπτωμάτων. Παραδείγματα τοπικών προϊόντων περιλαμβάνουν: Κρέμες - Βάλσαμα – Επιθέματα.

Η έναρξη της δράσης είναι μέσα σε μία έως δύο ώρες και η διάρκεια αυτών των επιδράσεων είναι περίπου έξι έως οκτώ ώρες.

8.4 Από το ορθό

Τα υπόθετα είναι κατάλληλα για ασθενείς που δεν μπορούν ή δεν θέλουν να καταπιούν ή να εισπνεύσουν κάνναβη. Η χορήγηση από το ορθό χαρακτηρίζεται από σχετικά γρήγορη έναρξη δράσης - 10 έως 15 λεπτά. Η διάρκεια είναι από τέσσερις έως οκτώ ώρες και η βιοδιαθεσιμότητα 50-70%. Απαιτείται περισσότερη επιστημονική έρευνα για αυτή τη μέθοδο εφαρμογής κανναβινοειδών.

8.5 Από τον κόλπο

Αυτή η μέθοδος χορήγησης μπορεί να μειώσει το ποσοστό των συστηματικών επιδράσεων και να παράγει τα θεραπευτικά αποτελέσματα όπου απαιτείται. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες έρευνες.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ (Κλινική Μελέτη)

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία / Methods

2.1 Στόχος μελέτης

Παρά το γεγονός ότι οι αναλγητικές επιδράσεις της κάνναβης και των κανναβινοειδών έχουν επιδειχθεί τόσο σε προκλινικές όσο και κλινικές μελέτες, τα στοιχεία δεν είναι τόσο σαφή, λόγω της ετερογένειας σχεδιασμού των μελετών, των πληθυσμών μελέτης και των υπό μελέτη κανναβινοειδών.

Μέσα σε αυτό το πλαίσιο και επειδή οι ασθενείς χρησιμοποιούν ολοένα και περισσότερο την ιατρική κάνναβη και σκευάσματα βασιζόμενα στην κάνναβη για να διαχειριστούν ένα ευρύ φάσμα καταστάσεων υγείας, τα στοιχεία που προέρχονται από την αυτοαναφορά ασθενών αναγνωρίζονται όλο και περισσότερο ως ζωτικής σημασίας πηγή δεδομένων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

Στόχος αυτής της μελέτης είναι να αξιολογήσει τις βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της ιατρικής κάνναβης και των σκευασμάτων που βασίζονται στην κάνναβη στη διαχείριση του πόνου, το συναίσθημα και την ποιότητα της ζωής σε ασθενείς με χρόνιο πόνο στη διάρκεια 3 μηνών. Συγκεκριμένα, οι εκβάσεις υπό μελέτη είναι:

- Κύρια: η επίδραση στη σοβαρότητα του πόνου
 - Δευτερεύουσες: επίδραση στην ποιότητα ζωής και στο συναίσθημα.
- Καταγράφηκε και η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών/θεμάτων ασφάλειας κατά τη λήψη της.

2.2 Κριτήρια Εισαγωγής και κριτήρια αποκλεισμού

Στη μελέτη περιλήφθηκαν ενήλικες ασθενείς (>18 ετών) με χρόνιο πόνο (παρουσία πόνου >3 μήνες) , οι οποίοι λαμβάνουν ιατρική κάνναβη ή σκευάσματα βασιζόμενα στην Κάνναβη.

Η μελέτη περιλαμβάνει διαδοχικούς ασθενείς στους οποίους συνταγογραφείται ιατρική κάνναβη από τους ιατρούς του Ιατρείου Πόνου βάσει των εγκεκριμένων ενδείξεων από τον ΕΟΦ, καθώς και ασθενείς που προσέρχονται και ήδη έχουν προμηθευτεί μη συνταγογραφούμενα σκευάσματα κάνναβης και αιτούνται βοήθεια στη σταδιακή πιλοποίησή τους για την ανακούφιση του πόνου.

Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η ενημερωμένη συγκατάθεση των ασθενών για συλλογή στοιχείων από τον ιατρικό τους φάκελο και τη συμπλήρωση ερωτηματολογίων εκτίμησης πόνου, συναισθήματος και ποιότητας ζωής (επισυνάπτονται).

Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν την ικανότητα κατανόησης του εντύπου ενημέρωσης /συγκατάθεσης καθώς και ικανότητα εκπαίδευσης στον τρόπο χορήγησης είτε της αμιζόμενης κάνναβης είτε του ελαίου από του στόματος, καθώς απαιτούνται σημαντικές δεξιότητες. Σε αντίθετη περίπτωση δε θα χορηγείται η ιατρική κάνναβη σε οποιαδήποτε μορφή.

Για τον συνταγογραφούμενο ξηρό ανθό κάνναβης αντενδείκνυται η χορήγηση :

- Σε παιδιά και εφήβους.
- Σε ασθενείς που έχουν υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες (κανναβιδιόλη ή/και στην Δ9-τετραϋδροκανναβινόλη) ή στο φυτό *Cannabis sativa* L.
- Κατά την κύηση και τη γαλουχία και σε ασθενείς που προγραμματίζουν να τεκνοποιήσουν.
- Σε ασθενείς με ιστορικό ψυχωσικής συνδρομής
- Ασθενείς με χρόνια ψυχαγωγική χρήση της κάνναβης (χρήση > 2 μήνες, >3 φορές/εβδομάδα)
- Λήψη βαρφαρίνης ή άλλων ανπηκτικών (που μπορεί να έχουν αλληλεπίδραση με την κανναβιδιόλη)

•

Για τα σκευάσματα CBD χωρίς THC ή με THC<0.2%

1. Γαλουχία και κύηση
2. Ασθενείς με αυξήσεις των τρανσαμινασών υψηλότερες από το 3πλάσιο του άνω ορίου του φυσιολογικού (ULN) και της χολερυθρίνης υψηλότερες από το 2πλάσιο του ULN.
3. Ασθενείς με επαγγελματική ενασχόληση με οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων

Επίσης εξαιρούνται οι ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοθεραπεία με Checkpoint inhibitors.

2.3 Σχεδιασμός

Στα πλαίσια της μελέτης θα συγκεντρωθούν δεδομένα από την καρτέλα του ασθενούς που συμπληρώνεται από τους ιατρούς κατά τη λήψη ιστορικού και φυσική εξέταση, στοιχεία από συμπλήρωση ερωτηματολογίων και στοιχεία από την παρακολούθηση του ασθενούς στο διάστημα τουλάχιστον 3 μηνών. Τα στοιχεία αφορούν:

- Ηλικία
- Κύρια διάγνωση - Κύρια αιτία πόνου
- Κύριο τύπο πόνου
- Αυτοαναφερόμενη ένταση πόνου σε αριθμητική κλίμακα από 0-10
- Συνοσηρότητες
- Χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή
- Εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών

Η πρώτη επίσκεψη των ασθενών στο ιατρείο πόνου περιλαμβάνει λεπτομερές ιστορικό και φυσική εξέταση. Όταν αποφασιστεί η συμπερίληψη κάνναβης στο σχέδιο θεραπείας, τότε οι ασθενείς καλούνται να απαντήσουν μόνοι τους σε 3 ερωτηματολόγια (PainDetect, SF-36 και PHQ-9) για να διασαφηνιστεί η βασική κατάσταση (baseline).

Για την εκτίμηση παρουσίας νευροπαθητικού πόνου θα χρησιμοποιηθεί το εργαλείο Pain Detect (μεταφρασμένο και σταθμισμένο στα Ελληνικά). Για την εκτίμηση της σοβαρότητας/έντασης του πόνου θα χρησιμοποιηθεί η αριθμητική κλίμακα του πόνου (NRS 0-10).

Για την εκτίμηση συναισθήματος θα χρησιμοποιηθεί το PHQ-9 (μεταφρασμένο και σταθμισμένο στα ελληνικά). Το ερωτηματολόγιο PHQ-9 είναι ένα αυτο-χορηγούμενο εργαλείο για αξιολόγηση των καταθλιπτικών

διαταραχών χρησιμοποιώντας εννέα στοιχεία που βαθμολογούνται στη συχνότητά τους από «καθόλου» έως «σχεδόν κάθε μέρα» με αποτέλεσμα μια βαθμολογία μεταξύ 0 και 27 (υψηλότερες βαθμολογίες ανηππροσωπεύουν περισσότερα συμπτώματα κατάθλιψης). Επιλέχθηκε ως μέθοδος για την αξιολόγηση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης επειδή πολλά από τα εννέα στοιχεία ευθυγραμμίζονται με τα DSM-V κριτήρια για τον προσδιορισμό των καταθλιπτικών διαταραχών. Το ερωτηματολόγιο είναι επίσης απλό και χρησιμοποιείται συχνά κλινικά καθώς μπορεί να συμπληρωθεί γρήγορα από τους ασθενείς.

Για την ποιότητα ζωής θα χρησιμοποιηθεί το όργανο έρευνας σύντομης φόρμας 36 στοιχείων (SF-36) (μεταφρασμένο και σταθμισμένο στα ελληνικά).

Αποτελείται από 36 ερωτήσεις που συνθέτουν 8 διαστάσεις: σωματική λειτουργικότητα, ρόλος- σωματικός, σωματικός πόνος, γενική υγεία, ζωτικότητα, κοινωνική λειτουργικότητα, ρόλος συναισθηματικός και ψυχική υγεία. Το συγκεκριμένο εργαλείο μέτρησης χρειάζεται περίπου 5-10 λεπτά για να συμπληρωθεί και είναι κατάλληλο τόσο για αυτοσυμπλήρωση όσο και για συμπλήρωση από έναν εκπαιδευμένο ερευνητή μέσω συνέντευξης αυτοπροσώπως ή τηλεφωνικά, για άτομα ηλικίας 14 ετών και άνω. Οι βαθμολογίες μπορεί να κυμαίνονται από 0 έως 100, με υψηλότερες τιμές να υποδεικνύουν καλύτερα αποτελέσματα.

Η διαδικασία επαναλαμβάνεται στους 3 μήνες από την έναρξη της ιατρικής κάνναβης.

Όλα τα στοιχεία θα μεταφέρονται σε ψηφιακά αρχεία με κωδικούς ώστε μόνο η κύρια ερευνήτρια να έχει πρόσβαση στα ονόματα των ασθενών. Τα στοιχεία θα κρατώνται σε υπολογιστή του Ιατρείου Πόνου με πρόσβαση με χρήση κωδικού. Τα αρχεία θα διατηρηθούν μέχρι και 5 έτη από την έναρξη της συλλογής (δύο έτη μετά το πέρας της συλλογής στοιχείων).

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ painDETECT

painDETECT PAIN QUESTIONNAIRE

Date: _____ Patient: _____ Last name: _____ First name: _____

How would you assess your pain now, at this moment?
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
none max.

How strong was the strongest pain during the past 4 weeks?
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
none max.

How strong was the pain during the past 4 weeks on average?
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
none max.

Mark the picture that best describes the course of your pain:

Persistent pain with slight fluctuations ☐

Persistent pain with pain attacks ☐

Pain attacks without pain between them ☐

Pain attacks with pain between them ☐

Please mark your main area of pain

Does your pain radiate to other regions of your body? yes ☐ no ☐
If yes, please draw the direction in which the pain radiates.

Do you suffer from a burning sensation (e.g., stinging nettles) in the marked areas?
never ☐ hardly noticed ☐ slightly ☐ moderately ☐ strongly ☐ very strongly ☐

Do you have a tingling or prickling sensation in the area of your pain (like crawling ants or electrical tingling)?
never ☐ hardly noticed ☐ slightly ☐ moderately ☐ strongly ☐ very strongly ☐

Is light touching (clothing, a blanket) in this area painful?
never ☐ hardly noticed ☐ slightly ☐ moderately ☐ strongly ☐ very strongly ☐

Do you have sudden pain attacks in the area of your pain, like electric shocks?
never ☐ hardly noticed ☐ slightly ☐ moderately ☐ strongly ☐ very strongly ☐

Is cold or heat (bath water) in this area occasionally painful?
never ☐ hardly noticed ☐ slightly ☐ moderately ☐ strongly ☐ very strongly ☐

Do you suffer from a sensation of numbness in the areas that you marked?
never ☐ hardly noticed ☐ slightly ☐ moderately ☐ strongly ☐ very strongly ☐

Does slight pressure in this area, e.g., with a finger, trigger pain?
never ☐ hardly noticed ☐ slightly ☐ moderately ☐ strongly ☐ very strongly ☐

(To be filled out by the physician)

never ☐ hardly noticed ☐ slightly ☐ moderately ☐ strongly ☐ very strongly ☐

x 0 = 0 x 1 = 1 x 2 = 2 x 3 = 3 x 4 = 4 x 5 = 5

Total score out of 35

Development/Reference: R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tölle / Curr Med Res Opin, Vol 22, No. 10 (2006)
painDETECT questionnaire, ©2005 Pfizer Pharma GmbH, used with permission.

painDETECT SCORING OF PAIN QUESTIONNAIRE

Date: _____ Patient: _____ Last name: _____ First name: _____

Please transfer the total score from the pain questionnaire:

Total score

Please add up the following numbers, depending on the marked pain behavior pattern and the pain radiation. Then total up the final score:

Persistent pain with slight fluctuations 0

Persistent pain with pain attacks +1 if marked, or

Pain attacks without pain between them +1 if marked, or

Pain attacks with pain between them +1 if marked

Radiating pains? +2 if yes

Final score

Screening Result
Final score

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38

A neuropathic pain component is unlikely (< 15%)

Result is ambiguous, however a neuropathic pain component can be present

A neuropathic pain component is likely (> 90%)

This sheet does not replace medical diagnostics.
It is used for screening the presence of a neuropathic pain component.

Development/Reference: R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tölle / Curr Med Res Opin, Vol 22, No. 10 (2006)
©2005 Pfizer Pharma GmbH

Ερωτηματολόγιο PHQ-9

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΥΓΕΙΑΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ (PHQ-9)

Τις τελευταίες 2 εβδομάδες πόσο συχνά ενοχληθήκατε απ' οποιοδήποτε από τα παρακάτω προβλήματα; (Υποδείξτε την απάντησή σας με ένα ✓)

	Καθόλου	Αρκετές φορές	Περίσσοτερες από τις μισές φορές	Σχεδόν κάθε μέρα
1. Μικρό ενδιαφέρον ή λίγη απόλαυση στις δραστηριότητές μου	0	1	2	3
2. Νιώθετε καταβεβλημένος(η), κατατεθλιμμένος(η) ή απελπισμένος(η)	0	1	2	3
3. Έχετε πρόβλημα να αποκοιμηθείτε ή να συνεχίσετε τον ύπνο σας ή κοιμάστε υπερβολικά	0	1	2	3
4. Νιώθετε κουρασμένος(η) ή έχετε λίγη ενέργεια	0	1	2	3
5. Έχετε λίγη όρεξη ή τρώτε υπερβολικά	0	1	2	3
6. Νιώθετε άσχημα για τον εαυτό σας ή ότι έχετε αποτύχει ή ότι έχετε απογοητεύσει τον εαυτό σας ή την οικογένειά σας	0	1	2	3
7. Έχετε πρόβλημα συγκέντρωσης σε κάποιες ενέργειες, όπως όταν διαβάσετε την εφημερίδα ή όταν παρακολουθείτε τηλεόραση	0	1	2	3
8. Κινείστε ή μιλάτε τόσο αργά που άλλοι άνθρωποι θα το παρατηρούσαν. Ή το αντίθετο – είστε τόσο ανήσυχος(η) ή νευρικός(ή), που κινείστε πολύ περισσότερο από το συνηθισμένο	0	1	2	3
9. Σκεπτόσαστε ότι θα ήταν καλύτερα αν είχατε πεθάνει ή σκεπτόσαστε να προκαλέσετε κακό στον εαυτό σας με κάποιο τρόπο	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING: 0 + _____ + _____ + _____ = Total Score: _____

Εάν επιλέξατε κάποια προβλήματα, πόση δυσκολία προκάλεσαν τα προβλήματα αυτά στη δουλειά σας, στις οικιακές εργασίες σας ή στην επικοινωνία σας με άλλα άτομα:

Καμία δυσκολία	Μερική δυσκολία	Μεγάλη δυσκολία	Υπερβολική δυσκολία
☐	☐	☐	☐

Συντάχθηκε από τους Δοκτόρες Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke και τους συνεργάτες τους με εκπαιδευτική επιχορήγηση από την Pfizer Inc. Δεν απαιτείται άδεια για αναπαραγωγή, μετάφραση, εμφάνιση ή διανομή.

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ SF-36



ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗ
ΑΝΑΛΥΣΗ.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΕΣ
ΛΥΣΕΙΣ.

ΑΚΡΑ / RAND Health Care / Έρευνες / Μελέτη Ιατρικών Αποτελεσμάτων RAND /
Έρευνα σύντομης φόρμας 36 στοιχείων (SF-36) /

Όργανο έρευνας σύντομης φόρμας 36 στοιχείων (SF-36)

Στοιχεία ερωτηματολογίου RAND 36-Item Health Survey 1.0

Επιλέξτε μία επιλογή για κάθε στοιχείο του ερωτηματολογίου.

1. Γενικά, θα λέγατε ότι η υγεία σας είναι:

- ☐ 1 - Εξαιρετικό
- ☐ 2 - Πολύ καλό
- ☐ 3 - Καλό
- ☐ 4 - Δίκαιο
- ☐ 5 - Κακή

2. Σε σύγκριση με ένα χρόνο πριν, πώς θα βαθμολογούσατε την υγεία σας γενικά τώρα;

- ☐ 1 - Πολύ καλύτερα τώρα από ό,τι πριν από ένα χρόνο
- ☐ 2 - Κάπως καλύτερα τώρα από ό,τι πριν από ένα χρόνο
- ☐ 3 - Περίπου το ίδιο
- ☐ 4 - Κάπως χειρότερο τώρα από ό,τι πριν από ένα χρόνο
- ☐ 5 - Πολύ χειρότερα τώρα από ό,τι πριν από ένα χρόνο

Τα παρακάτω στοιχεία αφορούν δραστηριότητες που μπορεί να κάνετε κατά τη διάρκεια μιας τυπικής ημέρας. Σε περιορίζει **πλέον η υγεία σου** σε αυτές τις δραστηριότητες; Αν ναι, πόσο;

	Ναι, περιορίστηκε πολύ	Ναι, περιορισμένος λίγο	Όχι, δεν περιορίζεται καθόλου
3. Έντονες δραστηριότητες , όπως τρέξιμο, άρση βαριών αντικειμένων, συμμετοχή σε επίπονα αθλήματα	☐ 1	☐ 2	☐ 3
4. Μέτριες δραστηριότητες , όπως η μετακίνηση ενός τραπεζιού, το σπρώξιμο μιας ηλεκτρικής σκούπας, το μπόουλινγκ ή το γκολφ	☐ 1	☐ 2	☐ 3
5. Ανύψωση ή μεταφορά ειδών παντοπωλείου	☐ 1	☐ 2	☐ 3
6. Ανέβασμα πολλών σκαλοπατιών	☐ 1	☐ 2	☐ 3
7. Ανέβασμα μιας σκάλας	☐ 1	☐ 2	☐ 3
8. Κάμψη, γονατισμός ή σκύψιμο	☐ 1	☐ 2	☐ 3
9. Περιπάτημα περισσότερο από ένα μίλι	☐ 1	☐ 2	☐ 3
10. Περιπατώντας πολλά τετράγωνα	☐ 1	☐ 2	☐ 3
11. Περιπατώντας ένα τετράγωνο	☐ 1	☐ 2	☐ 3
12. Να κάνετε μπάνιο ή να ντύνεστε μόνοι σας	☐ 1	☐ 2	☐ 3

Τις **τελευταίες 4 εβδομάδες**, είχατε κάποιο από τα παρακάτω προβλήματα με την εργασία σας ή άλλες τακτικές καθημερινές δραστηριότητες **ως αποτέλεσμα της σωματικής σας υγείας**;

	Ναί	Όχι
13. Μειώστε τον χρόνο που αφιερώνετε σε εργασία ή άλλες δραστηριότητες	☐	☐
	1	2
14. Πέτυχε λιγότερα από όσα θα ήθελες	☐	☐
	1	2
15. Περιορίστηκαν στο είδος της εργασίας ή άλλων δραστηριοτήτων	☐	☐
	1	2
16. Δυσκολεύτηκε να εκτελέσει την εργασία ή άλλες δραστηριότητες (για παράδειγμα, χρειάστηκε επιπλέον προσπάθεια)	☐	☐
	1	2

Τις **τελευταίες 4 εβδομάδες**, είχατε κάποιο από τα παρακάτω προβλήματα με την εργασία σας ή άλλες τακτικές καθημερινές δραστηριότητες **ως αποτέλεσμα οποιωνδήποτε συναισθηματικών προβλημάτων** (όπως αίσθημα κατάθλιψης ή άγχους);

	Ναί	Όχι
17. Μειώστε τον χρόνο που αφιερώνετε σε εργασία ή άλλες δραστηριότητες	☐ 1	☐ 2
18. Πέτυχε λιγότερα από όσα θα ήθελες	☐ 1	☐ 2
19. Δεν έκανε τη δουλειά ή άλλες δραστηριότητες τόσο προσεκτικά όπως συνήθως	☐ 1	☐ 2

20. Κατά τη διάρκεια των **τελευταίων 4 εβδομάδων**, σε ποιο βαθμό η σωματική σας υγεία ή τα συναισθηματικά σας προβλήματα επηρέασαν τις συνήθεις κοινωνικές σας δραστηριότητες με την οικογένεια, τους φίλους, τους γείτονες ή τις ομάδες;

- ☐ 1 - Καθόλου
- ☐ 2 - Ελαφρώς
- ☐ 3 - Μέτρια
- ☐ 4 - Αρκετά
- ☐ 5 - Εξαιρετικά

21. Πόσο **σωματικό** πόνο είχατε τις **τελευταίες 4 εβδομάδες** ;

- ☐ 1 - Κανένα
 - ☐ 2 - Πολύ ήπιο
 - ☐ 3 - Ήπια
 - ☐ 4 - Μέτρια
 - ☐ 5 - Σοβαρό
 - ☐ 6 - Πολύ σοβαρό
-

22. Τις **τελευταίες 4 εβδομάδες** , πόσο επηρέασε **ο πόνος** την κανονική σας εργασία (συμπεριλαμβανομένης της εργασίας εκτός σπιτιού και των οικιακών εργασιών);

- ☐ 1 - Καθόλου
 - ☐ 2 - Λίγο
 - ☐ 3 - Μέτρια
 - ☐ 4 - Αρκετά
 - ☐ 5 - Εξαιρετικά
-

Αυτές οι ερωτήσεις αφορούν το πώς νιώθετε και πώς ήταν τα πράγματα μαζί σας **τις τελευταίες 4 εβδομάδες**. Για κάθε ερώτηση, δώστε τη μία απάντηση που πλησιάζει περισσότερο στον τρόπο που νιώθετε.

Πόσο χρόνο τις **τελευταίες 4 εβδομάδες** ...

	Όλη την ώρα	Τις περισσότερες φορές	Ένα καλό κομμάτι του χρόνου	Μερικές φορές	Λίγο από τον χρόνο	Καμία από τις φορές
23. Ένιωθες γεμάτος κέφι;	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
24. Ήσασταν πολύ νευρικός άνθρωπος;	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
25. Έχετε νιώσει τόσο πεσμένος στις χωματερές που τίποτα δεν μπορούσε να σας φτιάξει τη διάθεση;	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
26. Έχετε νιώσει ήρεμος και γαλήνιος;	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
27. Είχες πολλή ενέργεια;	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
28. Έχετε νιώσει αποκαρδιωμένος και μπλε;	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
29. Ένιωθες εξαντλημένος;	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
30. Υπήρξατε ευτυχισμένος άνθρωπος;	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
31. Νιώσατε κουρασμένος;	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6

32. Τις **τελευταίες 4 εβδομάδες**, πόσο συχνά τα **προβλήματα της σωματικής σας υγείας ή των συναισθηματικών σας** επηρεάζουν τις κοινωνικές σας δραστηριότητες (όπως επισκέψεις με φίλους, συγγενείς κ.λπ.);

- ☐ 1 - Όλη την ώρα
- ☐ 2 - Τις περισσότερες φορές
- ☐ 3 - Μερικές φορές
- ☐ 4 - Λίγο από τον χρόνο
- ☐ 5 - Καμία από τις φορές

Πόσο **ΣΩΣΤΗ** ή **ΛΑΘΟΣ** είναι **καθεμία** από τις παρακάτω προτάσεις για εσάς.

	Σίγουρα αλήθεια	Κυρίως αληθινό	Δεν ξέρω	Κυρίως ψευδές	Σίγουρα ψεύτικο
33. Φαίνεται να αρρωσταίνω λίγο πιο εύκολα από άλλους ανθρώπους	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
34. Είμαι τόσο υγιής όσο οποιοσδήποτε ξέρω	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
35. Περιμένω ότι η υγεία μου θα χειροτερέψει	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
36. Η υγεία μου είναι εξαιρετική	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

ΓΙΑ

Η RAND είναι ένας ερευνητικός οργανισμός που αναπτύσσει λύσεις σε προκλήσεις δημόσιας πολιτικής για να βοηθήσει να γίνουν οι κοινότητες σε όλο τον κόσμο ασφαλέστερες και πιο ασφαλείς, πιο υγιείς και πιο ευημερούσες. Η RAND είναι μη κερδοσκοπική, μη κομματική και προσηλωμένη στο δημόσιο συμφέρον.



1776 Main Street
Santa Monica, Καλιφόρνια 90401-3208

Το RAND® είναι σήμα κατατεθέν. © 2024 RAND Corporation. Αυτός ο ιστότοπος προστατεύεται από το reCAPTCHA και ισχύουν η Πολιτική Απορρήτου και οι Όροι Παροχής Υπηρεσιών της Google.

2.4 Στατιστική ανάλυση

Για τον υπολογισμό του μεγέθους δείγματος χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο G*Power3.1.9.7, για να γίνει μια *a priori* ανάλυση του μεγέθους δείγματος. Για *t*-test εξαρτημένων δειγμάτων (*one tail*) με υπόθεση μέτριου μεγέθους επίδρασης (*effect size*=0.5), επίπεδο σημαντικότητας (α) 0.01 και ισχύ (*power*) =0.9 (*type II error*) απαιτείται ολικός αριθμός δείγματος 55 ασθενών. Λόγω κλινικής εμπειρίας με υψηλό αριθμό απόσυρσης ασθενών από την κάνναβη για την αντιμετώπιση χρόνιου πόνου με εκπνύμενο ποσοστό απόσυρσης 50% υπολογίζεται ότι ο συνολικός αριθμός ασθενών θα πρέπει να είναι 110 ώστε να επιτευχθεί το δείγμα των 55 ασθενών.

Οι πμές αναλύθηκαν στατιστικά ως προς την κανονικότητα. Όταν τα δεδομένα εμφάνιζαν κανονική κατανομή αναλύθηκαν στατιστικά με *paired two-tailed t*-tests, όταν δεν εμφάνιζαν κανονική αναλύθηκαν με *Wilcoxon matched-paired signed rank two-tailed test*. Οι κατηγορικές μεταβλητές όπως φύλο και ύπαρξη νευροπαθητικού πόνου βάσει *painDetect*, αναλύθηκαν με *Fisher's exact test*. Λόγω πολλαπλών υποθέσεων οι πμές *p value* διορθώθηκαν με τη μέθοδο *Holm-Šidák* ($\alpha=0.05$). Τιμή $p<0.05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα στατιστικής ανάλυσης *graphpad prism 10.4.1* (627).

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

Στη μελέτη εισήχθησαν μέχρι στιγμής 19 ασθενείς. Η φάση επανελέγχου στους 3 μήνες έχει περιλάβει 11 ασθενείς, καθώς 8 ασθενείς αποσύρθηκαν από τη χρήση της ιατρικής κάνναβης και από τη μελέτη (*dropout*) για διάφορους λόγους. Στατιστικά αναλύθηκαν τα δεδομένα από τους 11 ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν ιατρική κάνναβη και στη φάση επανεκτίμησης στους 3 μήνες από την έναρξη της θεραπείας.

Οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν αγωγή με έλαιο CBD (8 στους 19) ενώ λιγότεροι ασθενείς έλαβαν αγωγή με αμιζόμενη κάνναβη (6 στους 19) και ακόμη λιγότεροι έμπλαστρο σταθερής αποδέσμευσης (5 στους 19). Οι ασθενείς που έλαβαν αγωγή με έλαιο παρέμειναν αριθμητικά περισσότεροι εντός της μελέτης (μόλις 1 στους 8 *dropout*, σε σύγκριση με 4 στους 6, και 3 στους 5 για την αμιζόμενη ιατρική κάνναβη και το έμπλαστρο κάνναβης αντίστοιχα).

3.1 Περιγραφή δεδομένων ασθενών που αποσύρθηκαν

Λόγω εμφάνισης μεγάλου αριθμού *dropout* ασθενών, αναλύθηκαν στατιστικά για να εξαχθούν συμπεράσματα για το αν αποτελούν μέλη του ίδιου πληθυσμού με τους ασθενείς που εισήχθησαν στη μελέτη ή αν συντρέχουν πιθανά άλλοι παράγοντες που εξηγούν την έξοδό τους από τη μελέτη.

- 3 εξήλθαν της μελέτης αυτοβούλως λόγω μη βελτίωσης

- οι δυο λάμβαναν έμπλαστρο και 1 αρχικά λάμβανε αγωγή με εισπνεόμενη κάνναβη που μετατράπηκε σε αγωγή με έλαιο
- 3 εμφάνισαν παρενέργειες που τους ανάγκασαν να διακόψουν την αγωγή (βήχας, ζάλη, παραισθήσεις)
- ένας εμφάνισε αλλεργική αντίδραση (αιμωδία και ήπιο οίδημα γλώσσας σε σκεύασμα ελαίου που είχε καναβιδιόλη CBD και τερπένια)
- και ένας δεν μπόρεσε να συνεχίσει λόγω του κόστους της αγωγής.

Οι ασθενείς που αποσύρθηκαν δεν εμφάνιζαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις πμές baseline των ερωτηματολογίων, όταν συγκρίθηκαν με τους ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη και ολοκλήρωσαν τρίμηνο, αντικατοπτρίζοντας ότι προέρχονται από έναν ομοιογενή πληθυσμό, τουλάχιστον όσον αφορά τις πμές των καταγεγραφθέντων ερωτηματολογίων baseline την ηλικία, το φύλο και την ύπαρξη ή όχι νευροπαθητικού πόνου.

Υπήρχε μικρός αριθμός ασθενών για την ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων αν το είδος του σκευάσματος ή η διάγνωση με βάση την οποία χορηγήθηκε το κανναβινοειδές σκεύασμά επηρέασε τους ασθενείς στο να εξέλθουν της μελέτης ή όχι.

3.2 Ασθενείς που παρέμειναν στη μελέτη

3.2.1 Δημογραφικά στοιχεία- είδος σκευάσματος

Από τους ασθενείς εντός μελέτης, οι 10 ασθενείς είναι γυναίκες και 1 άνδρας. Εμφανίζουν μέση ηλικία 61.36 ± 15.04 έτη ($\bar{x} \pm SD$).

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα

		Εντός μελέτης	Εκτός μελέτης (dropout)	p-value
Φύλο	Άνδρας	1	2	0.5459
	Γυναίκα	10	6	
Ηλικία		61.36 $\pm$ 15.04	69.13 $\pm$ 8.626	0.2090
Είδος αγωγής	Έλαιο	7	1*	0.1183
	Εισπνεόμενο	2	4	
	Έμπλαστρο	2	3	

* 1 ασθενής αρχικά είχε λάβει αγωγή με αμιζόμενη κάνναβη χωρίς βελτίωση, και άμεσα ξεκίνησε αγωγή με έλαιο κάνναβης επίσης χωρίς βελτίωση. Ο ασθενής έχει καταγραφεί ως λαμβάνων αγωγή με έλαιο κάνναβης.

Ένδειξη Χορήγησης Κάνναβης	Αριθμός ασθενών (n)
Καρκινικός πόνος	3
Μη καρκινικός πόνος *	16
*Ρευματολογικά νοσήματα, οσφυαλγία, νευραλγία τριδύμου, INM	

3.2.2 Ερωτηματολόγιο PHQ9

Οι ασθενείς εμφάνιζαν μέση τιμή στο baseline 12.64 ± 4.388 , και τιμή τριμήνου 8.273 ± 6.262 . Εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση των σκορ του PHQ9 με $p=0.0076$.

3.2.3 Ερωτηματολόγιο SF36

Οι επιμέρους κατηγορίες του ερωτηματολογίου SF36 αναλύθηκαν ξεχωριστά

SF 36 – Φυσική κατάσταση-λειτουργικότητα

Οι ασθενείς εμφάνιζαν μέση τιμή στο baseline 25.00 ± 25.30 , και τιμή τριμήνου 50.91 ± 32.54 .

Εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην αύξηση των σκορ αυτής της κατηγορίας με $p= 0.0039$.

SF 36 – περιορισμός ρόλων λόγω φυσικής κατάστασης-υγείας

Οι ασθενείς εμφάνιζαν μέση τιμή στο baseline 15.91 ± 35.83 , και τιμή τριμήνου 52.27 ± 46.71 .

Εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην αύξηση των σκορ αυτής της κατηγορίας με $p= 0.0156$.

SF 36 - περιορισμός ρόλων λόγω συναισθηματικών προβλημάτων

Οι ασθενείς εμφάνιζαν μέση τιμή στο baseline 15.15 ± 34.52 , και τιμή τριμήνου 60.61 ± 44.27 .

Εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην αύξηση των σκορ αυτής της κατηγορίας με $p= 0.0312$.

SF 36 – Ενέργεια-κόπωση

Οι ασθενείς εμφάνιζαν μέση τιμή στο baseline 29.55 ± 19.93 , και τιμή τριμήνου 51.82 ± 15.54 .

Εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην αύξηση των σκορ αυτής της κατηγορίας με $p= 0.0112$.

SF 36 – Συναισθηματική ευεξία

Οι ασθενείς εμφάνιζαν μέση τιμή στο baseline 49.82 ± 14.01 , και τιμή τριμήνου 59.64 ± 15.02 .

Εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην αύξηση των σκορ αυτής της κατηγορίας με $p = 0.0168$.

SF 36 – Κοινωνική λειτουργικότητα

Οι ασθενείς εμφάνιζαν μέση τιμή στο baseline 20.45 ± 21.12 , και τιμή τριμήνου 56.82 ± 37.23 .

Εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην αύξηση των σκορ αυτής της κατηγορίας με $p = 0.0004$.

SF 36 - Πόνος

Οι ασθενείς εμφάνιζαν μέση τιμή στο baseline 18.41 ± 19.31 , και τιμή τριμήνου 50.91 ± 32.33 .

Εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην αύξηση των σκορ αυτής της κατηγορίας με $p = 0.0025$.

SF 36 – Γενική Υγεία

Οι ασθενείς εμφάνιζαν μέση τιμή στο baseline 29.55 ± 21.50 , και τιμή τριμήνου 45.91 ± 20.83 .

Εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην αύξηση των σκορ αυτής της κατηγορίας με $p = 0.0084$.

Ερωτηματολόγιο Pain detect

Pain Detect: «Πως θα αξιολογούσατε τον πόνο σας τώρα αυτή τη στιγμή;»

Οι ασθενείς εμφάνιζαν μέση τιμή στο baseline 7.727 ± 2.149 , και τιμή τριμήνου 4.818 ± 2.750 .

Εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην μείωση των σκορ αυτής της κατηγορίας με $p = 0.0026$.

Pain Detect: «Πόσο δυνατός ήταν ο χειρότερος πόνος σας τις τελευταίες 4 εβδομάδες;»

Οι ασθενείς εμφάνιζαν μέση τιμή στο baseline 8.636 ± 2.111 , και τιμή τριμήνου 6.364 ± 2.942 .

Εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση των σκορ αυτής της κατηγορίας με $p = 0.0273$.

Pain Detect: «Πόσο δυνατός ήταν το πόνος κατά μέσο όρο τις τελευταίες 4 εβδομάδες;»

Οι ασθενείς εμφάνιζαν μέση τιμή στο baseline 7.636 ± 1.912 , και τιμή τριμήνου 4.909 ± 2.548

Εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση των σκορ αυτής της κατηγορίας με $p = 0.0061$.

Ύπαρξη νευροπαθητικού πόνου Pain Detect

- Στη βασική κατάσταση (baseline)

- Σε 1 ασθενή εκτιμήθηκε «Αρνητικό» βάσει του ερωτηματολογίου,
- Σε 2 ασθενείς εκτιμήθηκε «Ασαφές»
- Σε 8 ασθενείς εκτιμήθηκε «Θετικό»
- Στις πμές τριμήνου
 - Σε 3 ασθενείς εκτιμήθηκε «Αρνητικό»,
 - Σε 5 ασθενείς εκτιμήθηκε «Ασαφές» και
 - Σε 3 ασθενείς εκτιμήθηκε «Θετικό»

Δεν εμφανίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά, με $p = 0.1827$.

3.3 Διόρθωση για πολλαπλές υποθέσεις

Μετά την διόρθωση για πολλαπλές υποθέσεις με τη μέθοδο Holm-Šidák **μερικές μόνο πμές πέρασαν το όριο στατιστικής σημασίας**. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα. Ως πμή q αναφέρεται η πμή p value του εκάστοτε τεστ, διορθωμένη λόγω πολλαπλών υποθέσεων με τη μέθοδο Holm-Šidák ως αναφέρεται ανωτέρω.

Παράμετρος	Τιμή baseline ($\bar{x} \pm SD$)	Τιμή 3 μήνου ($\bar{x} \pm SD$)	Στατιστικό τεστ	p value	q value
PHQ9	12.64 $\pm$ 4.388	8.273 $\pm$ 6.262	Paired two-tailed t-test	0.0076	0.0592
SF 36 - Physical functioning	25.00 $\pm$ 25.30	50.91 $\pm$ 32.54	Wilcoxon matched-pairs signed rank test	0.0039	0.0383
SF 36 - Role limitations due to physical health	15.91 $\pm$ 35.83	52.27 $\pm$ 46.71	Wilcoxon matched-pairs signed rank test	0.0156	0.2344
SF 36 - Role limitations due to emotional problems	15.15 $\pm$ 34.52	60.61 $\pm$ 44.27	Wilcoxon matched-pairs signed rank test	0.0312	0.1048
SF 36 - Energy /fatigue	29.55 $\pm$ 19.93	51.82 $\pm$ 15.54	Paired two-tailed t-test	0.0112	0.0653
SF 36 - Emotional well-being	49.82 $\pm$ 14.01	59.64 $\pm$ 15.02	Paired two-tailed t-test	0.0168	0.0812
SF 36 - Social functioning	20.45 $\pm$ 21.12	56.82 $\pm$ 37.23	Paired two-tailed t-test	0.0004	0.0052
SF 36 - Pain	18.41 $\pm$ 19.31	50.91 $\pm$ 32.33	Paired two-tailed t-test	0.0025	0.0296

SF 36 - General health		29.55 ± 21.50	45.91 ± 20.83	Paired two-tailed t-test	0.0084	0.0592
Pain Detect ερώτηση 1η		7.727 ± 2.149	4.818 ± 2.750	Paired two-tailed t-test	0.0026	0.0296
Pain Detect ερώτηση 2η		8.636 ± 2.111	6.364 ± 2.942	Wilcoxon matched-pairs signed rank test	0.0273	0.1048
Pain Detect ερώτηση 3η		7.636 ± 1.912	4.909 ± 2.548	Paired two-tailed t-test	0.0061	0.0536
Ύπαρξη νευροπαθητικού πόνου Pain Detect (n)	Αρνητικό	1	3	Fisher's exact test	0.1827	0.2344
	Ασαφές	2	5			
	Θετικό	8	3			

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης καταδεικνύουν παρά το μικρό μέγεθος του δείγματος, ότι η χορήγηση ιατρικής κάνναβης σχετίζεται με θετικές επιδράσεις στην ένταση του χρόνιου πόνου, καθώς και σε βασικούς τομείς της ποιότητας ζωής, όπως η φυσική και κοινωνική λειτουργικότητα.

Τα ευρήματα αυτά συνάδουν με την υπάρχουσα βιβλιογραφία και προσθέτουν περαιτέρω βάρος στη συζήτηση γύρω από τη χρησιμότητα της ιατρικής κάνναβης ως θεραπεία 2^{ης} ή 3^{ης} γραμμής σε ασθενείς με αναποτελεσματικότητα άλλων θεραπειών ή ως συμπληρωματική θεραπευτική επιλογή. Η ιατρική κάνναβη δεν αντικαθιστά απαραίτητα τις συμβατικές αναλγητικές θεραπείες, αλλά μπορεί να λειτουργήσει ενισχυτικά, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ανθεκτικού πόνου ή παρενεργειών από τα οπιοειδή.

Η μείωση της έντασης του πόνου, όπως καταγράφηκε μέσω των ερωτηματολογίων PainDETECT και SF-36, αποτελεί ένα από τα πιο σταθερά ευρήματα στη διεθνή βιβλιογραφία. Οι Abrams et al.³³ υποστηρίζουν ότι η εισπνεόμενη κάνναβη μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά τον νευροπαθητικό πόνο σε ασθενείς με HIV, ενώ οι Nugent et al.²⁹ κατέληξαν ότι τα κανναβινοειδή είναι πιο αποτελεσματικά από το placebo στη μείωση του πόνου σε πολλές περιπτώσεις χρόνιων καταστάσεων.

Σε ό,τι αφορά τη φυσική λειτουργικότητα, τα αποτελέσματα από το SF-36 υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς ένωσαν μεγαλύτερη δυνατότητα συμμετοχής σε καθημερινές δραστηριότητες, γεγονός που πιθανόν να οφείλεται στη μείωση του πόνου αλλά και σε βελτιώσεις στη διάθεση. Οι Blake et al.³⁰ παρατήρησαν παρόμοια ευρήματα σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, στους οποίους η

χορήγηση Sativex (εκχύλισμα κάνναβης με CBD και THC) συνδέθηκε με βελτίωση της ποιότητας ύπνου και της κινητικότητας.

Όσον αφορά τη συναισθηματική και κοινωνική λειτουργικότητα, παρατηρήθηκε μια σαφής βελτίωση στις κοινωνικές σχέσεις και την ικανότητα των ασθενών να συμμετέχουν ενεργά σε κοινωνικά δρώμενα, στοιχείο που έχει ιδιαίτερη σημασία για την ολιστική προσέγγιση στη φροντίδα χρόνιων ασθενών. Οι Ware et al.³¹ αναφέρουν ότι η κάνναβη φαίνεται να βελτιώνει τη συναισθηματική σταθερότητα, ενώ συμβάλλει και στη μείωση της κατάθλιψης, που συχνά συνοδεύει τον χρόνιο πόνο.

Επιπλέον, μελέτες όπως αυτή των Haroutounian et al.³⁴ δείχνουν ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν ιατρική κάνναβη συχνά μειώνουν τη χρήση οπιοειδών ή άλλων αναλγητικών φαρμάκων, κάτι που αποτελεί ένα σημαντικό δημόσιο υγειονομικό όφελος, ιδίως στο πλαίσιο της τρέχουσας παγκόσμιας κρίσης υπερκατανάλωσης οπιοειδών.

Παρ' όλα αυτά, η παρούσα μελέτη έχει ορισμένους περιορισμούς που πρέπει να ληφθούν υπόψη. Το περιορισμένο δείγμα και οι ασθενείς που εξήλθαν από τη μελέτη για διάφορους λόγους. Επιπλέον, η αυτοαναφορά μέσω ερωτηματολογίων ενδέχεται να υπόκειται σε υποκειμενικές αποκλίσεις.

Παρά τις προαναφερθείσες αδυναμίες, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά και συμφωνούν με τις τάσεις που καταγράφονται στη διεθνή βιβλιογραφία. Πιθανά η ιατρική κάνναβη μπορεί να αποτελέσει μια ασφαλή και αποτελεσματική εναλλακτική ή συμπληρωματική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με χρόνιο πόνο.

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα

Παρά το γεγονός ότι η στατιστική δύναμη της μελέτης είναι μικρή, ήδη διακρίνονται κάποιες στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των πμών εισόδου στη μελέτη και των πμών τριμήνου, κυρίως σε κατηγορίες που αφορούν την ένταση πόνου, την κοινωνική και φυσική λειτουργικότητα των ασθενών. Τα ευρήματα υποστηρίζονται από τη διεθνή βιβλιογραφία και ενισχύουν την άποψη ότι η ιατρική κάνναβη θα μπορούσε να αποτελέσει ασφαλή και αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς που υποφέρουν από χρόνιο πόνο.

Παραταύτα, τα αποτελέσματα χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής στην ερμηνεία καθώς από τους 8 ασθενείς που αποσύρθηκαν οι 3 δεν είχαν εμφανίσει βελτίωση. Αυτό το γεγονός θα μπορούσε να έχει επηρεάσει σημαντικά τα στατιστικά της μελέτης μειώνοντας τη σχετική αποτελεσματικότητα. Απαιτείται περεταίρω επιστράτευση ασθενών για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Atakan Z. Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2012 Sep;2(6):241-254.
2. McPartland J, Russo EB. Cannabis and Cannabis Extracts: Greater Than the Sum of Their Parts? *Journal of Cannabis Therapeutics*. 2001;1(3 4):103-132.
3. De Petrocellis L, Di Marzo V. An introduction to the endocannabinoid system: From the early to the latest concepts. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;23(1):1-15.
4. Lu H-C, Mackie K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biological psychiatry*. 2016;79(7):516-525. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.028>. 106
5. Kendall DA, Yudowski GA. Cannabinoid Receptors in the Central Nervous System: Their Signaling and Roles in Disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2016;10:294. doi:10.3389/fncel.2016.00294.
6. McPartland JM, Duncan M, Di Marzo V, Pertwee RG. Are cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *British Journal of Pharmacology*. 2015;172(3):737-753.
7. Turcotte C, Blanchet M-R, Laviolette M, Flamand N. The CB2 receptor and its role as a regulator of inflammation. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2016;73(23):4449-4470. doi:10.1007/s00018-016-2300-4.
8. Reggio PH. Endocannabinoid binding to the cannabinoid receptors: what is known and what remains unknown. *Curr Med Chem*. 2010;17(14):1468–1486.
9. The Science of the Endocannabinoid System: How THC Affects the Brain and the Body. 2011. Available at: <http://headsup.scholastic.com/students/endocannabinoid>. Accessed March 10, 2018.
10. Nagarkatti P, Pandey R, Rieder SA, Hegde VL, Nagarkatti M. Cannabinoids as novel anti-inflammatory drugs. *Future medicinal chemistry*. 2009;1(7):1333-1349. Doi: <https://doi.org/10.4155/fmc.09.93>.
11. Russo EB. Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(1):245–259.
12. Sharkey KA, Darmani NA, Parker LA. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids and the endocannabinoid system. *European journal of pharmacology*. 2014;722:10.1016/j.ejphar.2013.09.068.

13. Sugaya Y, Yamazaki M, Uchigashima M, et al. Crucial Roles of the Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol in the Suppression of Epileptic Seizures. *Cell Reports*. 2016;16(5):1405-1415.
14. Andradas C, Caffarel MM, Pérez-Gómez E, et al. The orphan G protein-coupled receptor GPR55 promotes cancer cell proliferation via ERK. *Oncogene*, 2010;30(2):245-52.
15. McAllister SD, Christian RT, Horowitz MP, Garcia A, Desprez P. Cannabidiol as a novel inhibitor of Id-1 gene expression in aggressive breast cancer cells. *American Association for Cancer Research*. 2007;6(11):2921-2927.
16. O'Sullivan SE. An update on PPAR activation by cannabinoids. *British Journal of Pharmacology*. 2016;173(12):1899-1910.
17. DeFalco L. The Major Role of Minor Cannabinoids. 2018. Available at: <https://www.cb1cap.com/major-role-minor-cannabinoids/>. Accessed March 31, 2018.
44. Grotenhermen F. Pharmacology of cannabinoids. *Neuro Endocrinology Letters*. 2004;25(1-2):14-23.
18. Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med*. 2018 Mar;49:12-19
19. World Health Organization. WHO Definition of Palliative Care. 2018. Available at: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>
20. Aggarwal SK. Use of cannabinoids in cancer care: palliative care. *Current Oncology*. 2016;23(Suppl 2):S33-S36. doi:10.3747/co.23.2962. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4791145/>.
21. Wan B, Malek L, et al. A selective review of medical cannabis in cancer pain management. *Annals of Palliative Medicine*. 2017;6(Suppl 2):S215-S222.
22. Gable R. Comparison of acute lethal toxicity of commonly abused psychoactive substances. *Addiction*. 2004;99(6):686-696.
23. Zettl UK, Rommer P, Hipp P, Patejdl R. Evidence for the efficacy and effectiveness of THC-CBD oromucosal spray in symptom management of patients with spasticity due to multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2016;9(1):9-30.
24. California Society of Addiction Medicine. The Adverse Effects of Marijuana (for healthcare professionals). Available at: <https://www.csam.asam.org/adverse-effects-marijuana-healthcare-professionals>. Accessed March 28, 2018.
25. Maccallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *European Journal of Internal Medicine*. 2018;49:12-19.
26. Geffrey A, Pollack S, Bruno P, Thiele E. Drug–drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2015;56(8):1246-1251

27. Simeí JLQ, Souza JDR, Pedrazzi JF, Guimarães FS, Campos AC, Zuardi A, Hallak JEC, Crippa JAS. Research and Clinical Practice Involving the Use of *Cannabis* Products, with Emphasis on Cannabidiol: A Narrative Review. *Pharmaceuticals*. 2024; 17(12):1644.
28. Jugl S, Goodin AJ, Brown JD. Climbing the Evidence Pyramid: Dosing Considerations for Medical Cannabis in the Management of Chronic Pain. *Med Cannabis Cannabinoids*. 2023 Apr 26;6(1):41-45.
29. Nugent SM, Morasco BJ, O'Neil ME, Freeman M, Low A, Kondo K, Elven C, Zakher B, Motu'apuaka M, Paynter R, Kansagara D. The Effects of Cannabis Among Adults With Chronic Pain and an Overview of General Harms: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2017 Sep 5;167(5):319-331.
30. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Jan;45(1):50-2. doi: 10.1093/rheumatology/kei183. Epub 2005 Nov 9. PMID: 16282192.
31. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Robinson A, Ducruet T, Huynh T, Gamsa A, Bennett GJ, Collet JP. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2010 Oct 5;182(14):E694-701. doi: 10.1503/cmaj.091414. Epub 2010 Aug 30. PMID: 20805210; PMCID: PMC2950205.
32. O'Brien K, Blair P. Routes of administration, pharmacokinetics and safety of medicinal cannabis. In: O'Brien K, Blair P, eds. *Medicinal Cannabis and CBD in Mental Healthcare*. Springer International Publishing; 2021:513-557.
33. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, Kelly ME, Rowbotham MC, Petersen KL. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 2007 Feb 13;68(7):515-21.
34. Haroutounian S, Ratz Y, Ginosar Y, Furmanov K, Saifi F, Meidan R, Davidson E. The Effect of Medicinal Cannabis on Pain and Quality-of-Life Outcomes in Chronic Pain: A Prospective Open-label Study. *Clin J Pain*. 2016 Dec;32(12):1036-1043.