



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MESSINA

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Dottorato di Ricerca in Scienze Biomediche Cliniche e Sperimentali

XXXIV Ciclo

Coordinatore: Ch.mo Prof. Francesco Squadrito

**FARMACOLOGIA PRECLINICA E CLINICA DELLA CANNABIS
E DEI CANNABINOIDI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE
CRONICO DI TIPO NEUROPATICO - REVISIONE
SISTEMATICA DELLA LETTERATURA E ANALISI
RETROSPETTIVA DI UN CAMPIONE DI PAZIENTI AFFETTI
DA DOLORE NEUROPATICO CRONICO REFRATTARIO
CAUSATO DA FAILED BACK SURGERY SYNDROME**

Tesi di Dottorato

del Dott. Luigi **CARDIA**

Tutor:

Ch.mo Prof. **Gioacchino CALAPAI**



ANNO ACCADEMICO 2020/2021

INDICE

Introduzione	pag. 3
---------------------	--------

CAPITOLO 1

Farmacologia della Cannabis e dei Cannabinoidi

1.1 Il sistema endocannabinoide	pag. 5
1.2 Il sistema endocannabinoide e il dolore	pag. 6
1.3 Segni principali dell'attivazione del recettore CB1	pag. 7
1.4 Effetti dei cannabinoidi sul dolore neuropatico	pag. 7
1.5 Effetto “sparing” e sinergia antinocicettiva	pag. 9
1.6 Farmacocinetica dei cannabinoidi	pag. 10
1.7 Assorbimento	pag. 10
1.8 Distribuzione	pag. 11
1.9 Metabolismo ed escrezione	pag. 12
1.10 Effetti farmacocinetici nel cervello	pag. 13

CAPITOLO 2

Sicurezza della Cannabis medica nella gestione del dolore cronico neuropatico	pag. 16
--	---------

CAPITOLO 3

Valutazione retrospettiva dell'effetto antalgico dell'associazione di cannabinoidi e spinal cord stimulation in pazienti con dolore refrattario da failed back surgery syndrome

3.1 La failed back surgery syndrome (FBSS)	pag. 28
3.2 Cenni sulle metodiche di spinal cord stimulation (SCS)	pag. 28
3.3 Razionale dello studio	pag. 30
3.4 Materiali e metodi	pag. 30
3.5 Analisi statistica	pag. 32
3.6 Risultati	pag. 33

CAPITOLO 4

Discussione e conclusioni	pag. 34
----------------------------------	---------

Bibliografia	pag. 39
---------------------	---------

Introduzione

La Cannabis, gli estratti, gli oli di Cannabis, le singole sostanze cannabinoidi e i modulatori del sistema endogeno dei cannabinoidi sono stati tutti suggeriti come agenti terapeutici per la gestione del dolore (Fine and Rosenfeld, 2013; Grotenhermen and Muller-Vahl, 2012), tuttavia, esiste un dibattito aperto incentrato sul reale profilo di efficacia e sicurezza di queste sostanze per uso medico; e la comunità scientifica, analizzando le evidenze ad oggi ottenute, si domanda se gli effetti terapeutici di queste sostanze, inclusa la gestione del dolore, siano in grado di giustificare i cambiamenti legislativi necessari per autorizzare la loro prescrizione.

Il termine Cannabis si riferisce all'intera pianta, o alle sue parti, e deve essere distinto dai ligandi dei cannabinoidi (cannabinoidi) che sono di origine vegetale (fitocannabinoidi), sintetici o semisintetici, ma chimicamente definiti, i quali sono composti a singola entità che di solito agiscono sui recettori dei cannabinoidi. Pertanto, i termini Cannabis, composti cannabinoidi a singola entità, e modulatori del sistema endocannabinoide, non dovrebbero essere usati come sinonimi. Inoltre, la Cannabis, essendo altamente eterogenea, possiede molti costituenti chimici diversi; ed esistono di diversi ceppi della pianta, tutti contenenti differenti quantità di fitocannabinoidi, in particolare Delta-9-tetraidrocannabinolo (Δ -9-THC) e cannabidiolo (CBD) (Berman et al., 2018; Hanus et al., 2016).

Oltre ai fitocannabinoidi, la pianta di Cannabis contiene anche un gran numero di terpeni, flavonoidi e altri composti che, di per sé, possono essere farmacologicamente attivi ma rimangono poco studiati. I componenti chiave del sistema endocannabinoide sono espressi in tutte le vie nocicettive: nella periferia nei neuroni afferenti primari, nel corno dorsale del midollo spinale e in più regioni soprasspinali del cervello associate alla percezione e modulazione del dolore. Di conseguenza, agire sul sistema endocannabinoide tramite il potenziamento dei livelli di cannabinoidi endogeni o ligandi cannabinoidi esogeni, può ridurre la trasmissione nocicettiva in tutti questi livelli neuroanatomici. Inoltre, diversi autori hanno descritto il sistema neurofisiologico dei cannabinoidi come distinto ma funzionalmente simile al sistema di modulazione oppioidergico del dolore (Pertwee, 2012).

I medicinali a base di Cannabis sono estratti di Cannabis medicinale, registrati ed approvati dalle autorità regolatorie, con contenuto di THC e/o CBD ben definito e standardizzato e senza livelli (o contenenti solo tracce) di flavonoidi, terpeni e altri composti. Questi medicinali “approvati” a norma di legge dovrebbero essere distinti dai prodotti generalmente commercializzati in farmacie, negozi di alimenti naturali, Cannabis shop o in rete, contenenti un contenuto di THC/CBD non verificato. Ad oggi, solo il nabiximols (sativex), un prodotto composto da due estratti contenenti percentuali simili dei due cannabinoidi, CBD e Δ -9-THC, è approvato dalle autorità regolatorie per il dolore neuropatico e la spasticità causati dalla sclerosi multipla, in molti paesi europei e nel Canada, ed è stato incluso

nei sistemi di farmacovigilanza (che hanno il compito di monitorare il verificarsi di reazioni avverse ai farmaci). Il THC sintetico (dronabinol) e l'analogo sintetico del THC (nabilone) sono anche approvati per uso medico con indicazioni specifiche come anoressia e perdita di peso nell'AIDS, nausea e vomito indotti dalla chemioterapia e disponibili su prescrizione medica in molti paesi (Mondello et al., al.2018). Tuttavia, non è lo stesso per la grande varietà delle altre preparazioni a base di Cannabis ampiamente utilizzate per scopi medici, in quanto le attuali conoscenze cliniche sulla sicurezza e sulla efficacia dei prodotti derivati dalla Cannabis risultano infatti insufficienti, di conseguenza non appare, ad oggi, possibile stabilire un esatto profilo rischio-beneficio per il loro uso medico nel trattamento del dolore neuropatico cronico (Bennici et al., 2021).

Questo elaborato di tesi ha l'intento di offrire una panoramica aggiornata incentrata sulla farmacologia della Cannabis e dei cannabinoidi per uso medico e di fornire ulteriori dati clinici circa il profilo di efficacia e sicurezza dei cannabinoidi nel trattamento del dolore cronico di tipo neuropatico.

CAPITOLO 1

Farmacologia della Cannabis e dei Cannabinoidi

1.1 Il sistema endocannabinoide

Il THC, isolato per la prima volta negli anni '60, è il principale costituente psicoattivo della Cannabis sativa (Gaoni and Mechoulam, 1964; Mechoulam and Gaoni, 1967). Il THC ha proprietà psicoattive e i suoi effetti farmacologici sono attribuibili all'attività agonista sia sui recettori cannabinoidi di tipo 1 (CB1) che di tipo 2 (CB2) (Cox et al., 2007; Di Marzo et al., 2000; Ledent et al., 1999). Il CBD, al contrario, non ha un'apprezzabile attività agonista sui recettori CB1 (può essere un modulatore allosterico negativo di CB1) e manca del profilo psicoattivo del THC (Britch et al., 2020; Dos Santos et al., 2021). I recettori dei cannabinoidi furono scoperti tra la fine degli anni 80 e l'inizio degli anni 90. Il primo recettore dei cannabinoidi ad essere scoperto è stato il recettore CB1, isolato inizialmente nel cervello di ratto (Devane et al., 1988; Matsuda et al., 1990), e successivamente individuato nel cervello umano (Glass M et al., 1997). Un secondo recettore dei cannabinoidi, CB2, è stato clonato e caratterizzato nel 1993 in una linea cellulare leucemica promielocitica umana e nella milza di ratto (Munro et al., 1993). Sia CB1 che CB2 sono recettori accoppiati alla proteina-G (GPCR). L'esistenza di recettori dei cannabinoidi, presenti in diverse specie, ha posto le basi per la scoperta di molecole endogene simili alla Cannabis, chiamate endocannabinoidi, che si legano e modulano i recettori cannabinoidi. Nei recettori dei cannabinoidi dei mammiferi, sono stati scoperti due endocannabinoidi, N-arachidonoiletanolamide (anandamide - AEA) e 2-arachidonoil glicerolo (2-AG), i quali attualmente rappresentano gli endocannabinoidi maggiormente descritti (Devane et al., 1992; Mechoulam et al., 1995; Sugiura et al., 1995). È ormai consolidato che il sistema endocannabinoide è un sistema fisiologico; composto dai recettori CB1 e CB2, dai loro ligandi endogeni, AEA e 2-AG, e dagli enzimi responsabili della sintesi e degradazione degli endocannabinoidi, tuttavia, sono presenti molti altri ligandi endogeni con affinità e attività ai recettori dei cannabinoidi, tra cui 2-arachidonil gliceril etere (2-AGE) virodamina, N-arachidonoildopamina, e altri (Di Marzo, 2008; Di Marzo et al., 2015; Pertwee, 1997; Pertwee, 2001).

Il 2-AG è sintetizzato dalla conversione dell'1,2-diacilglicerolo in 2-AG dalle diacilglicerolo lipasi (Jung, 2007; Ueda, 2011). L'anandamide viene principalmente degradata ad acido arachidonico ed etanolamina dall'enzima chiamato amide idrolasi degli acidi grassi (FAAH), situato nel reticolo endoplasmatico del neurone postsinaptico (Cravatt, 1996; Otrubova, 2011). FAAH catabolizza anche altre N-aciletanolammine, tra cui N-palmitoiletanolamide (PEA) e N-oleoiletanolamide, che, di per sé, non hanno un'attività apprezzabile sui recettori CB1 o CB2, ma possono elevare i livelli di AEA attraverso la competizione del substrato a FAAH (Jonsson, 2001). Il 2-arachidonoil glicerolo viene

principalmente metabolizzato in acido arachidonico e glicerolo dall'enzima presinaptico monoacilglicerolo lipasi (MGL) con altri enzimi tra cui FAAH, ABHD6 e ABHD12 (Ueda, 2011; Blankman et al., 2007; Goparaju et al., 1998). All'interno del sistema nervoso, gli endocannabinoidi di nuova sintesi lasciano il neurone postsinaptico per esercitare i loro effetti sui recettori CB1 espressi sui terminali nervosi presinaptici in un processo noto come neurotrasmissione retrograda.

Il recettore CB1 è diffuso nella maggior parte dei tessuti e degli organi del corpo umano, ed è il sottotipo di recettore accoppiato a proteine G più espresso nel sistema nervoso centrale (SNC) (Glass et al., 1997; Herkenham et al., 1991). In particolare, nel tessuto cerebrale, CB1 si trova in alta densità nei gangli della base, così come in componenti chiave della via discendente del dolore e dei circuiti stress/paura/ansia. Per quanto riguarda i loro effetti sul dolore, oltre alla loro localizzazione soprasspinale, i recettori CB1 sono espressi nel corno dorsale del midollo spinale, sintetizzati nelle cellule gangliari della radice dorsale e trasportati nei nervi periferici (Farquhar-Smith et al., 2000; Hohmann et al., 1999; Hohmann and Herkenham, 1998; Hohmann and Herkenham, 1999a; Hohmann and Herkenham, 1999b). Studi immunohistochimici hanno localizzato CB1 nei gangli delle radici dorsali e identificato recettori CB1 sui neuroni afferenti primari (Bridges et al., 2003).

I recettori dei cannabinoidi di tipo 2 sono espressi principalmente nella periferia, maggiormente presenti su cellule e tessuti del sistema immunitario (Berdyshev, 2000; Munro et al., 1993). Si suppone che CB2 possa essere indotto nel SNC in risposta a lesioni o a stati fisiopatologici (Guindon and Hohmann, 2009; Roche et al., 2010).

Appartenendo ai GPCR, CB1 e CB2 sono accoppiati negativamente all'adenilato ciclasi (Howlett et al., 1999) e accoppiati positivamente alla protein chinasi attivata da mitogeni (Bouaboula et al., 1995). Nei neuroni, l'attivazione di CB1 inibisce i canali Ca²⁺ voltaggio-attivati di tipo N e P/Q, e induce correnti K⁺ rettificatrici verso l'interno con conseguente inibizione del rilascio di neurotrasmettitori (Demuth and Molleman, 2006).

Gli endocannabinoidi, i fitocannabinoidi e i cannabinoidi sintetici possono potenzialmente agire anche su altri recettori non-CB1/non-CB2, incluso il membro V1 della sottofamiglia del transient receptor potential channel (TRPV1) (noto anche come recettore vanilloide VR1 o recettore della capsaicina); GPCR (GPR55 e GPR119) e recettori attivati dal proliferatore dei perossisomi (Alexander and Kendall, 2006; Brown, 2007; O'Sullivan, 2007; Cadas et al., 1997; Cadas et al., 1996).

1.2 Il sistema endocannabinoide e il dolore

Nel contesto del dolore e della nocicezione, i componenti chiave del sistema endocannabinoide sono espressi in tutte le vie nocicettive: nella periferia nei neuroni afferenti primari, nel corno dorsale del midollo spinale e in più regioni soprasspinali del cervello associate alla percezione e modulazione del

dolore (Guindon and Beaulieu, 2009; Guindon and Hohmann, 2009; Piomelli et al., 2014; Starowicz and Finn, 2017). Di conseguenza, agire sul sistema endocannabinoide tramite il potenziamento dei livelli di cannabinoidi endogeni o ligandi cannabinoidi esogeni (agonisti dei recettori CB1 o CB2), può ridurre la trasmissione nocicettiva in tutti questi livelli neuroanatomici. Inoltre, le cellule gliali, che esprimono componenti del sistema endocannabinoide, rappresentano un altro substrato attraverso il quale i cannabinoidi o i modulatori del sistema endocannabinoide possono regolare il dolore attraverso interazioni neuroimmuni (Luongo et al., 2014; Cabanero et al., 2020; Wang, 2019).

La ricerca preclinica indica che gli endocannabinoidi sono sintetizzati nei neuroni postsinaptici in risposta allo stress o al dolore e producono effetti antinocicettivi a breve termine tramite recettori presinaptici inibitori CB1 (Hohmann et al., 2005; Wilson and Nicoll, 2001). Nei roditori, gli endocannabinoidi sono implicati nel controllo iniziale del dolore, e svolgono un ruolo importante nella risoluzione del dolore tonico e nell'analgesia indotta dallo stress e condizionata dalla paura (Butler and Finn, 2009; Butler et al., 2007; Finn et al., 2004a). In modelli animali di dolore patologico, il sistema endocannabinoide mostra cambiamenti adattivi o plasticità a seconda del modello e del sito anatomico esaminato (Rani Sagar et al., 2012; Sagar et al., 2009; Woodhams et al., 2017). Questi risultati supportano la tesi che il sistema endocannabinoide possa rappresentare un obiettivo terapeutico praticabile ed efficace nel modulare il dolore cronico; questa visione è supportata da numerosi studi farmacologici che dimostrano l'efficacia dei cannabinoidi o dei modulatori del sistema endocannabinoide.

1.3 Segni principali dell'attivazione del recettore CB1

Nei roditori, è noto il manifestarsi della classica tetraide cannabinoide, correlata ai segni principali dell'attivazione di CB1, rappresentata da ipoattività, riduzione della temperatura corporea, catalessi e antinocicezione al tail-flick, e generata da tutti gli agonisti CB1 penetranti nel SNC, incluso il THC (Little et al., 1988; Smith et al., 1994). Sebbene la disabilità motoria indotta da farmaci possa mascherare il rilevamento dell'antinocicezione, questi effetti cannabimimetici sono coerenti con la localizzazione di CB1 nelle regioni motorie e limbiche nel cervello dei roditori.

Nell'uomo, gli agonisti diretti CB1 e gli agonisti non selettivi dei recettori dei cannabinoidi che penetrano nel SNC hanno il potenziale di produrre effetti farmacologici indesiderati mediati da CB1, ad esempio alterazioni psichiche, compromissione motoria e della memoria (Pacher and Kunos, 2013).

1.4 Effetti dei cannabinoidi sul dolore neuropatico

I cannabinoidi sono stati studiati in vari tipi di dolore neuropatico negli animali, tra cui lesioni nervose traumatiche da costrizione cronica del nervo, nevralgia del trigemino, neuropatia indotta da chemioterapia e streptozotocina. Entrambi i recettori (CB1 e CB2) sono sovraregolati nelle strutture nervose coinvolte nella elaborazione del dolore in risposta al danno ai nervi periferici (Lim et al., 2003; Hsieh et al., 2011), questo potrebbe spiegare gli effetti benefici sul dolore neuropatico degli agonisti recettoriali cannabinoidi. Inoltre, è stato dimostrato che l'aumento dell'espressione di CB2 è accompagnato dalla comparsa di microglia attivata (Zhang et al., 2003). Sia l'attivazione della microglia che i sintomi del dolore neuropatico possono essere soppressi dagli agonisti CB2 (Wilkerson et al., 2012; Racz et al., 2008)

In diverse condizioni di dolore neuropatico, la somministrazione sistemica di agonisti cannabinoidi sintetici misti CB1/CB2 produce effetti antinocicettivi simili a quelli del THC (Herzberg et al., 1997; Pascual et al., 2005; Liang et al., 2007). Gli agonisti selettivi CB2 somministrati per via intratecale o sistemica sono efficaci anche in diversi modelli animali di dolore neuropatico (Yamamoto et al., 2008; Kinsey et al., 2011), ma i loro effetti antinocicettivi non determinano tolleranza e altri effetti a carico del SNC che accompagnano l'agonismo CB1 (Deng et al., 2015). L'effetto anti-iperalgico non coinvolge i recettori dei cannabinoidi ma è mediato da TRPV1 e quindi molto probabilmente appartiene al CBD. Negli animali con dolore neuropatico, sono stati rilevati livelli aumentati di endocannabinoidi (AEA e 2-AG) in diverse regioni del midollo spinale e del tronco cerebrale (Mittrirattanakul et al., 2006; Petrosino et al., 2007), tuttavia, in diversi modelli di dolore neuropatico, sembravano essere regolati in modo differenziale, a seconda delle caratteristiche del dolore e dei tessuti interessati (Starowicz e Przewlocka, 2012).

In seguito a inattivazione genetica o farmacologica di FAAH/MAGL consegue un aumento dei livelli di endocannabinoidi (AEA/2-AG) nel midollo spinale e nel tronco cerebrale (Lichtman et al., 2004; Schlosburg et al., 2009; Long et al., 2009), questi risultati potrebbero essere testati clinicamente per comprendere la soppressione del dolore sia neuropatico che infiammatorio (Vučković et al., 2018).

In generale, l'effetto antinocicettivo degli endocannabinoidi è sensibile agli antagonisti dei recettori CB1 e CB2, ai canali TRPV1, e all'antagonismo PPAR α ; indicando che più bersagli potrebbero essere coinvolti nel meccanismo della loro azione (Kinsey et al., 2010; Caprioli et al., 2012; Piomelli, 2014; Adamson Barnes et al., 2016). La riduzione degli effetti collaterali che accompagnano l'agonismo CB1 (come incoordinazione motoria, catalessi, sedazione e ipotermia) suggerisce che sia principalmente TRPV1 a mediare le proprietà analgesiche di livelli esogeni ed endogeni di AEA nel dolore neuropatico. Nel ratto, a seconda della dose utilizzata di URB597 (inibitore della FAAH) in un modello di danno da costrizione cronica (CCI), sono stati raggiunti rispettivamente un aumento maggiore o minore dei livelli di AEA endogeni e dell'analgesia mediata da CB1 o TRPV1 (Starowicz

et al., 2012). Gli endocannabinoidi possono aumentare l'eccitabilità dei neuroni nocicettivi riducendo il rilascio sinaptico di neurotrasmettitori inibitori tramite i recettori CB1 sui neuroni del corno dorsale (Pernía-Andrade et al., 2009), nonché mediante attività agonista su TRPV1 (Ross, 2003).

I cannabinoidi possono attenuare il dolore neuropatico tramite l'azione periferica dei recettori CB1 e/o CB2 (Fox et al., 2001; Elmes et al., 2004). L'agonista cannabinoide ad azione periferica AZ11713908 ha ridotto l'allodinia meccanica con un'efficacia simile a WIN55,212-2 (un agonista centrale) (Yu et al., 2010). Inoltre, URB937, un inibitore ad azione centrale di FAAH, agisce incrementando i livelli di AEA al di fuori del SNC e modulando il dolore neuropatico senza produrre effetti collaterali sul SNC (Clapper et al., 2010).

Dopo l'identificazione dei siti di legame allosterico sul GPCR (Price et al., 2005), sono stati sviluppati e testati diversi modulatori allosterici CB1-positivi in modelli animali; i quali agiscono attenuando il dolore sia infiammatorio che neuropatico senza tuttavia produrre gli effetti collaterali mediati dagli agonisti competitivi CB1, non producendo fenomeni di tolleranza dopo somministrazione ripetuta (Khurana et al., 2017; Slivicki et al., 2017).

1.5 Effetto “sparing” e sinergia antinocicettiva

Gli oppioidi rimangono un pilastro della gestione del dolore, ma producono anche importanti effetti indesiderati quali, soprattutto, tolleranza e dipendenza fisica, ricompensa, costipazione e depressione respiratoria. Di conseguenza, da molti anni, è stata valutata l'efficacia delle terapie aggiuntive, studiate per sopprimere il dolore patologico e produrre effetti di risparmio sull'utilizzo di oppioidi. Il THC ha prodotto effetti antinocicettivi sinergici con la morfina sia nei ratti artritici indotti che in quelli naïve (Cox et al., 2007b); tuttavia sono anche state riportate interazioni aggiuntive, piuttosto che sinergiche, generanti effetti collaterali indesiderati.

Diversi agonisti CB2 hanno attenuato i fenomeni di tolleranza e astinenza da oppiacei generati dal naloxone nei topi con dolore neuropatico (Atwal et al., 2019; Iyer et al., 2020; Li et al., 2019; Lin, 2018; Slivicki et al., 2018). Inoltre, gli agonisti CB2 producono effetti antinocicettivi sinergici con gli oppioidi, attenuandone anche la associata depressione respiratoria (Wiese et al., 2020; Wu et al., 2019).

La maggior parte degli studi ha combinato l'utilizzo di oppioidi con modulatori endocannabinoidi, che a loro volta non hanno effetti collaterali cannabimimetici osservabili (JWH015, MJN110, URB597 e URB937); di conseguenza, non era riscontrabile l'additività degli effetti collaterali negativi. È interessante notare che gli agonisti CB2 (JWH015 e LY2828360) hanno prodotto effetti antiallodinici sinergici con la morfina in modelli di nocicezione infiammatoria, postoperatoria

(incisione della zampa) e neuropatica (SNI), ma non hanno prodotto sinergia per il dolore nocicettivo (Grenald et al., 2017; Iyer et al., 2020).

1.6 Farmacocinetica dei cannabinoidi

Oltre ai meccanismi di azione dei farmaci che influenzano il sistema endocannabinoide ed alla loro farmacodinamica, la valutazione farmacocinetica è di fondamentale importanza sia per una migliore comprensione della farmacologia preclinica, sia per migliorare la traslazione delle scoperte dall'animale all'uomo (Whiteside, 2008). I cannabinoidi mostrano una sostanziale variabilità interindividuale nella farmacocinetica, in particolare nei processi di assorbimento, sia per via orale che per via inalatoria. Appare intuibile che ciò può comportare differenze nelle concentrazioni del farmaco nei siti di azione desiderati, portando a effetti clinici incoerenti.

1.7 Assorbimento

Sebbene la maggior parte degli esperimenti preclinici vengano eseguiti preferendo la somministrazione iniettabile o orale/gastrica di cannabinoidi, la maggior parte degli studi terapeutici clinici ha utilizzato prodotti per via inalatoria, prodotti per mucosa orale come nabiximols/sativex o THC orale e suoi analoghi.

L'assorbimento dei cannabinoidi è generalmente più rapido per via inalatoria rispetto a quello orale, determinando un'insorgenza più rapida degli effetti farmacologici e un tempo più breve necessario per raggiungere il picco. Inoltre, la somministrazione di cannabinoidi per via inalatoria elude la variabilità nei processi di assorbimento orale, dovuti al metabolismo di primo passaggio. I limiti relativi alla via inalatoria includono una alta variabilità interindividuale degli effetti; causata dalle differenze intrinseche nelle tecniche di inalazione, dall'irritazione delle vie respiratorie durante l'inalazione, e dalla mancanza di aderenza; generalmente associati ai prodotti fumati, vaporizzati o nebulizzati. La biodisponibilità orale riportata dei cannabinoidi, e in particolare del THC, varia in funzione del veicolo farmacologico e del cibo co-ingerito, in una percentuale variabile compresa tra il 18% e il 50% (Huestis, 1999; Izgelov et al., 2020; Ohlsson et al., 1980). Sebbene vi sia un'elevata variabilità, è importante anche considerare la variabilità correlata alla somministrazione fumata o vaporizzata. Per quanto riguarda l'assorbimento polmonare, la profondità dell'inalazione, la durata del respiro e la temperatura del vaporizzatore influiscono in egual misura sull'assorbimento dei cannabinoidi (Bruni et al., 2018). I dispositivi inalatori a temperatura controllata per standardizzare le dosi inalate possono consentire un profilo farmacocinetico meno variabile (Eisenberg et al., 2014). Dopo la somministrazione orale di THC, il tempo per raggiungere la concentrazione plasmatica massima (Tmax) è stato riportato tra 30 e 120 minuti (ma fino a 6 ore in alcuni studi) ed è simile tra

le categorie dei giovani e degli anziani (Ahmed et al., 2014). Allo stesso modo, ampi intervallo di valori di Tmax (compresi tra 1 e 8 ore) sono stati riportati in studi condotti su ratti, a seconda dello stato di digiuno/alimentazione e della formulazione somministrata di THC (Izgelov et al., 2020; Pryor et al., 1977). Tuttavia, le concentrazioni plasmatiche di picco (Cmax) di THC sembrano essere molto variabili, con differenze da 4 a 7 volte tra gli individui, in particolare negli anziani (Ahmed et al., 2014; Naef et al., al. 2003; Fisher et al., 2020).

Il CBD, considerato da molti privo di effetti collaterali psicotropi, ha attirato l'attenzione negli ultimi anni. Dopo la somministrazione orale, il CBD segue un assorbimento quasi lineare (Cmax di 530 ng/mL con 3000 mg/d e 780 ng/mL con 6000 mg/d dosaggio orale), ma i pasti ricchi di grassi possono aumentare concentrazioni plasmatiche di picco di CBD da 4 a 5 volte (Franco and Perucca, 2019; Taylor et al., 2019). A seguito di dosi di 10 mg di CBD con 10 mg di THC in una capsula orale o spray per mucosa orale di nabiximol, la Cmax media riportata variava da 2,5 a 3 ng/mL per il CBD e da 6,1 a 6,4 ng/mL per il THC (Karschner et al., 2011).

I cannabinoidi sono molecole altamente lipofile con bassa solubilità in acqua e sono suscettibili di degradazione e ossidazione, soprattutto in soluzione. La formulazione del farmaco può quindi svolgere un ruolo cruciale nell'aumentarne la solubilità e la stabilità fisico-chimica, migliorando così le proprietà farmacocinetiche (Bruni et al., 2018). Anche approcci semplici come la somministrazione di THC e CBD in formulazioni orali ricche di lipidi possono aumentare la biodisponibilità plasmatica dei cannabinoidi da 2 a 3 volte, rispetto alle formulazioni prive di lipidi (Zgair et al., 2016). Le formulazioni farmaceutiche contenenti trigliceridi a catena lunga possono migliorare sostanzialmente l'assorbimento linfatico dei cannabinoidi (Gershkovich et al., 2007; Zgair et al., 2017).

La via di somministrazione transdermica fornisce un approccio alternativo per la somministrazione sistemica di composti lipofili con assorbimento orale altamente variabile, ma sono necessarie ulteriori ricerche per ottimizzare questi sistemi di somministrazione e valutarne l'efficacia e i profili di sicurezza (Paudel et al., 2010; Valiveti et al., 2004).

1.8 Distribuzione

La maggior parte dei ligandi dei recettori dei cannabinoidi naturali sono lipofili, penetrano facilmente la barriera emato-encefalica e permeano bene i tessuti ricchi di lipidi come il cervello e il grasso periferico. I cannabinoidi mostrano tassi di eliminazione più lenti da questi tessuti rispetto al plasma (Brown, 2007). Il THC raggiunge una concentrazione maggiore nel cervello dei roditori che nel plasma e il CBD raggiunge circa un rapporto 1:1. Sebbene i livelli di THC nel sangue raggiungano livelli più alti 30 minuti dopo l'iniezione, gli effetti massimali non si verificano fino a 120 minuti dopo l'iniezione, dopo che i livelli di THC nel sangue diminuiscono sostanzialmente, suggerendo una

relazione non lineare tra la concentrazione ematica di THC e i suoi effetti farmacodinamici (Hložek et al., 2016).

Potrebbero esserci differenze sesso-specifiche nella farmacocinetica dei cannabinoidi. Gli studi sull'uomo hanno trovato tendenze in qualche modo simili, con livelli di 11-OH-THC più alti nelle donne dopo la somministrazione di THC, insieme a valutazioni soggettive più elevate degli effetti dei farmaci (Sholler et al., 2021).

1.9 Metabolismo ed escrezione

I cannabinoidi subiscono una varietà di processi metabolici nell'intestino, nel fegato e in vari altri tessuti. Sono stati identificati molti metaboliti ma l'attività relativa e la tossicità di ciascuno di essi sono sconosciute. Una volta assorbito, il THC viene principalmente ossidato dal sistema dell'ossidasi epatico a funzione mista del citocromo P450 a 11-idrossi-THC (11-OH-THC) equipotente e ulteriormente metabolizzato a 11-COOH-THC (THCCOOH) inattivo.

L'area sotto la curva (AUC) concentrazione-tempo del metabolita psicoattivo 11-OH-THC è da 4 a 6 volte inferiore rispetto all'AUC del THC stesso dopo somministrazione inalatoria o endovenosa, tuttavia, globalmente, 11-OH-THC ha un profilo farmacocinetico ed emivita di eliminazione simile (Naef et al., 2004). L'11-COOH-THC, il principale metabolita cannabinoide rilevato sugli screening dei farmaci nelle urine, ha un'emivita media di eliminazione terminale di 3-5 giorni. Tuttavia, a causa dell'elevata variabilità tra i pazienti, sia negli adulti che negli adolescenti, l'11-COOH-THC può essere rilevato nel plasma o nelle urine un mese o anche dopo l'astinenza verificata biochimicamente (Schuster, et al., 2020).

Il CBD subisce un'eliminazione multifasica. La sua stima dell'emivita effettiva varia da 10 a 17 ore nell'uomo e l'emivita di eliminazione terminale è di circa 2-3 giorni (Taylor et al., 2019). L'emivita effettiva di alcuni dei suoi metaboliti, incluso il 7-carbossicannabidiolo (COOH-CBD), è di circa 24 ore, con concentrazioni plasmatiche rilevabili molti giorni dopo la somministrazione di una singola dose. Nei ratti e nei topi, l'emivita del CBD è stata riportata nell'intervallo compreso tra 1 e 4 ore, con una certa variabilità tra somministrazione per vie diverse e in formulazioni diverse (Brenneman et al., 2018; Deiana et al., 2012; Karler et al., 1979; Xu et al., 2019). Quando il CBD orale (epidiox) è stato somministrato a persone con compromissione epatica di entità variabile, l'esposizione totale (AUC) al CBD è stata aumentata del 50% nei soggetti con compromissione epatica lieve, di 2,5 volte nei soggetti con compromissione epatica moderata e di 5 volte in insufficienza epatica grave (Taylor et al., 2019).

Esiste un dibattito tra gli scienziati sul fatto che il CBD potenzi o antagonizzi gli effetti analgesici prodotti dal THC. Un'ipotesi è che il CBD sia un inibitore dei sistemi enzimatici CYP450 e possa

influenzare il profilo farmacocinetico del THC. Il cannabidiolo inibisce gli enzimi microsomiali CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4, ma sembra farlo a concentrazioni molto più elevate di quelle normalmente raggiunte nel plasma con dosi clinicamente rilevanti. Inoltre, in uno studio umano, condotto somministrando THC e CBD tramite la mucosa orale, non sono state osservate grandi differenze nella farmacocinetica del THC con o senza la co-somministrazione di CBD (Karschner et al., 2011).

1.10 Effetti farmacocinetici nel cervello

THC e CBD sono, quasi esclusivamente, gli unici cannabinoidi studiati per la caratteristica di attraversare la barriera emato-encefalica (BBB) e raggiungere il tessuto cerebrale (Calapai et al., 2020). La biodisponibilità del THC per via inalatoria e orale è rispettivamente del 20% e del 6%. Tuttavia, la quantità erogata nel cervello è inferiore all'1% di queste percentuali, indicando l'elevata potenza chimica correlata agli effetti psicoattivi del THC (Cabral and Jamerson, 2014). Nei primi esperimenti, l'estrazione cerebrale di THC e 11-OH-THC è stata valutata dopo somministrazione intra-carotide in ratti di frazioni radiomarcate usando l'antipirina come riferimento. La proporzione di estrazione dopo cinque secondi era rispettivamente di $66 \pm 11\%$ per THC e $70 \pm 9\%$ per 11-OH-THC; e, dopo 15 secondi, 59 ± 4 per THC e 67 ± 8 per 11-OH-THC. La maggiore presenza di 11-OH-THC nel cervello potrebbe spiegare gli effetti centrali pronunciati di questo metabolita rispetto alla sostanza chimica progenitrice, nonostante si trovi nella stessa concentrazione nel plasma. Gli esperimenti hanno anche suggerito che l'11-OH-THC trovato nel fegato dopo l'assunzione di Cannabis potrebbe avere effetti cerebrali degni di nota (Schou et al., 1977).

Nelle scimmie, come negli esseri umani, la somministrazione di THC per via endovenosa ha prodotto un picco nella concentrazione cerebrale dopo 15-60 min. (McIsaac et al., 1971). Dopo una singola dose intramuscolare di 30 mg nei ratti, è stato riportato che la disponibilità cerebrale di THC era dello 0,06% (Nahas et al., 2002).

I dati che descrivono la discrepanza tra la comparsa degli effetti del THC e la sua concentrazione plasmatica possono essere spiegati dalla farmacocinetica di questo composto. È stato suggerito che un rapido assorbimento associato a un lento rilascio e stoccaggio di THC da parte dei tessuti grassi neutri, oltre alle proprietà intrinseche della barriera emato-encefalica, che limita la concentrazione plasmatica, possano rappresentare un tipo di meccanismo ereditato filogeneticamente che ha l'obiettivo difendere il cervello dall'esposizione ad agenti tossici liposolubili (Nahas, 2001).

Il THC viene facilmente trasformato in 11-OH-THC, che a sua volta viene metabolizzato nel metabolita inattivo THCCOOH, il suo livello plasmatico diminuisce prontamente mentre la concentrazione cerebrale aumenta. Tuttavia, in seguito alla somministrazione endovenosa, nel

momento di picco della azione psicoattiva, il THC rilevato nel cervello è di circa l'1%. Nonostante l'elevata perfusione del tessuto cerebrale, mentre il THC viene generalmente assorbito istantaneamente nel grasso neutro, il suo rilascio nel cervello è lento e limitato. Si pensa che la bassa concentrazione trovata nel cervello sia causata dall'elevata velocità di perfusione del THC all'interno e all'esterno del cervello; inoltre, l'ingresso nel cervello del metabolita THC 11-OH-THC è più rapido ed elevato rispetto al THC (Grotenhermen, 2003). Pertanto, si può dedurre che l'11-OH-THC contribuisce in modo significativo agli effetti psicoattivi del THC, specialmente con l'assunzione orale. La piacevole percezione sensoriale "high" della Cannabis e l'aumento della frequenza cardiaca siano interdipendenti con la concentrazione di THC e il numero di siti recettoriali funzionali del THC nel doppio strato lipidico di membrana (Nahas, 1981).

Il rilascio di THC e CBD nel cervello non è ancora chiaramente descritto. Una possibile spiegazione è la variabilità delle vie di somministrazione utilizzate per i cannabinoidi, come quella respiratoria attraverso il fumo o la vaporizzazione, o quella orale attraverso il cibo o l'olio.

L'assorbimento del CBD attraverso il naso è rapido, entro 30 secondi, con $T_{max} \leq 10$ min. Le ciclodestrine possono essere utilizzate per aumentare la permeabilità del CBD nel cervello perché interagiscono con le membrane dell'epitelio nasale e sono in grado di aprire temporaneamente le tight junctions (Poklis et al., 2010).

Alcuni autori hanno studiato la farmacocinetica dell'iniezione intraperitoneale (IP) di CBD rispetto alla somministrazione orale. L'iniezione a topi di una dose di 120 mg/kg di CBD IP ha prodotto concentrazioni più elevate sia nel plasma che nel cervello rispetto alla somministrazione orale. Dopo la somministrazione IP, nel plasma e nel cervello, è stata rilevata la T_{max} di CBD in un intervallo di tempo compreso tra 1 e 2 ore. L'assunzione orale ha prodotto un picco più veloce nel plasma (60 min.) rispetto al cervello (6 ore). I farmaci non sono più stati rilevati 24 ore dopo la somministrazione. Nel cervello, il tempo impiegato dal CBD per raggiungere la T_{max} dopo la somministrazione orale era basso ($T_{max} = 360$ min.) e con una AUC 0-6 h pari a 319 $\mu\text{g/g min.}$ rispetto a 1229 $\mu\text{g/g min.}$ dopo la somministrazione IP. La valutazione del rapporto cervello/plasma basata su AUC 0-6 ore è stata rispettivamente di 0,84 e 0,51 dopo somministrazione orale e IP; indicando così che la somministrazione IP e la somministrazione orale producono un ingresso di cannabinoidi nel cervello simile. Il profilo farmacocinetico studiato nei ratti ha dato risultati simili attraverso la somministrazione orale e IP (Deiana et al., 2012).

La concentrazione di cannabinoidi nel cervello sembra essere correlata con la quantità di cannabinoidi presenti nella marijuana inalata. In uno studio che ha eseguito l'analisi dei fitocannabinoidi nel tessuto cerebrale di topo attraverso l'uso della cromatografia liquida-spettrometria di massa, i topi sono stati sacrificati 20 minuti dopo l'esposizione al fumo di 200 mg di Cannabis contenente i seguenti

cannabinoidi: CBD 0,93 mg, cannabicromene (CBC) 0,44 mg, e THC 8,81 mg. L'analisi ha mostrato che le concentrazioni medie nel cervello erano CBD $21 \pm 3,9$ ng/g, CBC $3,9 \pm 1,5$ ng/g, THC 364 ± 74 ng/g e 11-OH-THC $28 \pm 5,9$ ng/g (Poklis et al., 2010). Questi dati mostrano che esiste una relazione tra le concentrazioni di cannabinoidi CBD, CBC e THC rilevate nel cervello e la quantità di queste sostanze chimiche presenti nella pianta.

Il prodotto del metabolismo del THC, 11-OH-THC, è stato trovato analizzando tutte le modalità di somministrazione, mostrando il livello più alto con la somministrazione orale. La concentrazione di 11-OH-THC nel cervello ha raggiunto circa 200 ng/g, tale valore risulta simile a quello raggiunto nel cervello dopo la vaporizzazione. Inoltre, il THC è stato trovato nel siero e nel cervello dopo la somministrazione di CBD singolarmente, il che, se confermato da altri esperimenti, potrebbe aprire nuove prospettive sulla farmacocinetica dei cannabinoidi (Hložek et al., 2017).

Nel complesso, questi risultati mostrano che i livelli di cannabinoidi nel siero e nel cervello, dopo l'inalazione, raggiungono prontamente il picco e diminuiscono; mentre, dopo la somministrazione sottocutanea e orale si osservano livelli di cannabinoidi per una durata di tempo maggiore, con l'assunzione orale che produce il livello più alto nel cervello (Calapai et al., 2020).

La concentrazione cerebrale post mortem di THC e dei prodotti del suo metabolismo (11-OH-THC, THCCOOH) è stata studiata in campioni provenienti da undici casi di incidenti aerei letali in cui i soggetti hanno mostrato positività ai cannabinoidi. Il cannabinoide THC è stato trovato in sei dei dieci campioni di tessuto cerebrale alla concentrazione di 1,34-43,6 ng/g. In ogni campione positivo al THC, era presente anche 11-OH-THC alla concentrazione di 0,99-37,4 ng/g. In 9 campioni di tessuto cerebrale su 10, è stata rilevata la positività per THCCOOH (0,98-73,4 ng/g) (Saenz et al., 2017).

CAPITOLO 2

Sicurezza della Cannabis medica nella gestione del dolore cronico neuropatico

I prodotti derivati dalla pianta *Cannabis sativa* sono ampiamente impiegati, per le loro proprietà analgesiche, per il trattamento del dolore neuropatico cronico. Solo il nabiximols, un prodotto composto da due estratti contenenti percentuali simili dei due maggiori cannabinoidi (cannabidiolo e delta-9-tetraidrocannabinolo), è stato approvato dalle autorità regolatorie per trattare il dolore neuropatico e la spasticità dovuti alla sclerosi multipla, in molti paesi europei e in Canada, venendo incluso nei sistemi di farmacovigilanza che hanno il compito di monitorare il verificarsi di reazioni avverse ai farmaci. Tuttavia, non è lo stesso per la grande varietà di altre preparazioni di Cannabis ampiamente utilizzate per scopi medici. Questo crea una situazione caratterizzata da una conoscenza insufficiente riguardo la sicurezza dei preparati di Cannabis e dall'impossibilità di stabilire un esatto profilo rischio-beneficio per il loro uso medico nel trattamento del dolore neuropatico cronico. A tale proposito, una raccolta dati sugli studi clinici presenti in letteratura incentrati sull'uso della Cannabis per il trattamento del dolore neuropatico, è stata pianificata con l'obiettivo di approfondire questa tematica (Bennici et al., 2021).

La ricerca bibliografica è stata condotta nei principali database scientifici (PubMed, Scopus e Google Scholar) e in altri motori di ricerca biomedici. Sono state usate le parole chiave "Cannabis" e "dolore" da sole e in combinazione. Sono stati raccolti e discussi tutti gli articoli scritti in lingua inglese e pubblicati su riviste scientifiche sottoposte a revisione paritaria che descrivono studi clinici e applicazioni di estratti di Cannabis (CE) in forma orale o inalatoria, impiegati per trattamento del dolore neuropatico cronico. La flow-chart PRISMA e gli elementi PICOS (popolazione, intervento, confronto, risultato) sono stati riportati (Figura 1 e Tabella 1). Sono stati esclusi i seguenti tipi di articoli scientifici: case series, case report e studi su animali; pubblicazioni che non facevano riferimento agli eventi avversi (EA); pubblicazioni non scritte in lingua inglese; studi che analizzano individualmente solo THC o CBD; studi effettuati utilizzando nabiximols o preparati spray oromucosali/sublinguali; studi basati su pazienti oncologici; studi che utilizzano la co-somministrazione di Cannabis e oppioidi; e studi basati sull'uso ricreativo di Cannabis (Figura 1).

Figura 1. Diagramma di flusso dei record totali identificati attraverso la ricerca nel database (n=388)

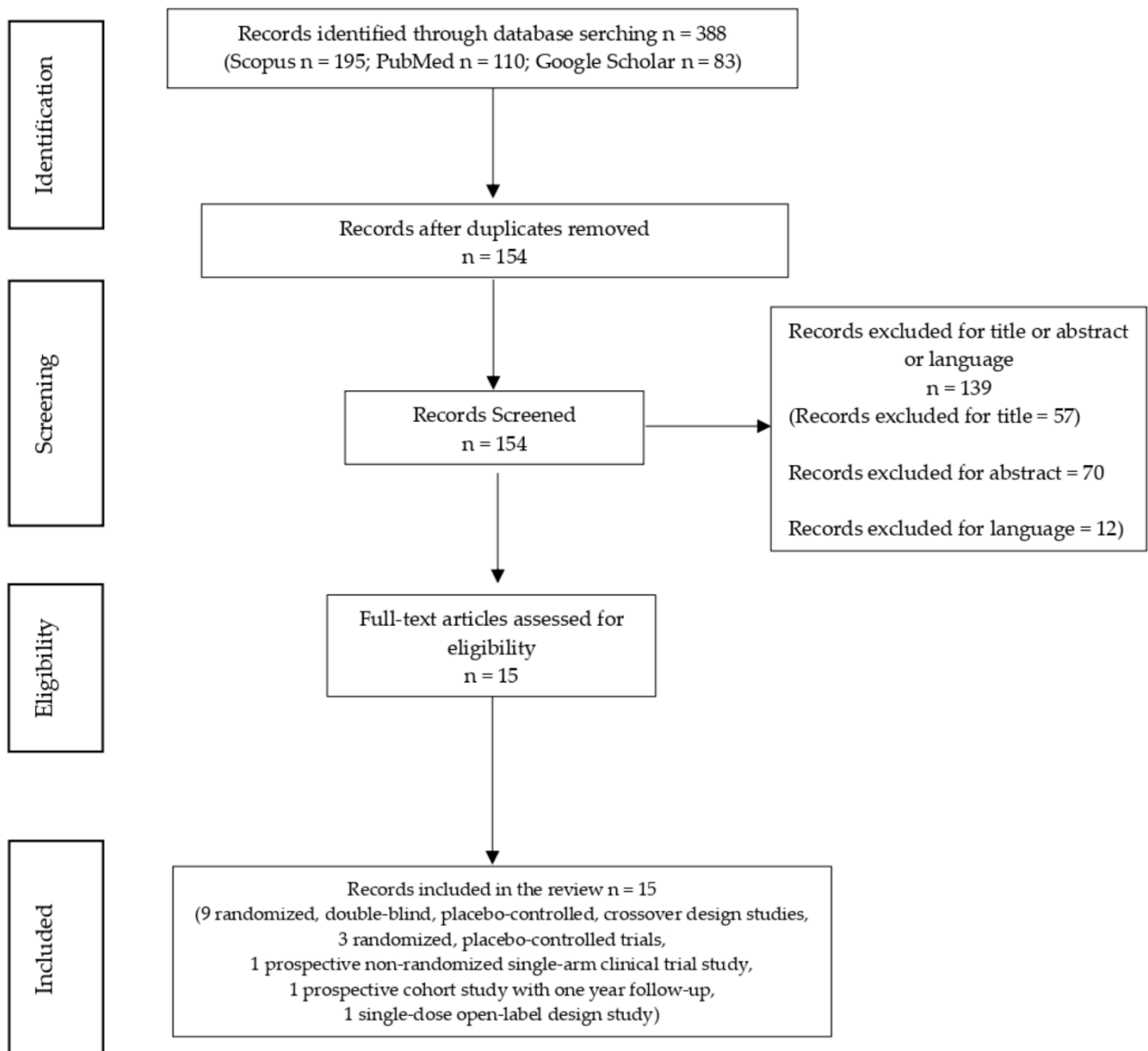


Tabella 1. Criteri PICOS

Parameter Inclusion Criteria	
Population	Adulti (≥ 18 anni) con dolore cronico neuropatico
Intervention	Prodotti derivati dalla cannabis
Comparison	Placebo o altro
Outcome	Miglioramento della sintomatologia algica e sicurezza dei trattamenti
Setting	Studi clinici randomizzati e non randomizzati

Un totale di 15 articoli corrispondenti allo stesso numero di studi ha soddisfatto i nostri criteri di ricerca: 9 studi crossover randomizzati in doppio cieco controllati con placebo, 3 studi randomizzati controllati con placebo, 1 studio clinico prospettico non randomizzato a braccio singolo, 1 studio prospettico di coorte con un anno di follow-up e 1 studio in aperto a dose singola (Tabella 2).

Tabella 2. Principali caratteristiche degli studi clinici che riportano l'uso della Cannabis per trattamento del dolore neuropatico

Vaporized Administration								
Reference	Indication	Study Design and No. of Patients (pts).	Period of Treatment	Dose	Mode of Administration	Adverse Effects(AEs)	Serious Adverse Effects (SAEs)	Outcome
Van de Donk et al., 2019	Fibromyalgia	Randomized placebo-controlled 4-way crossover trial 25 pts	4 days	THC 22%/CBD < 1% T.D. 13.4 mg/1 mg, THC 6.3%/CBD 8% T.D. THC 13.4 mg/CBD 17.4 mg THC < 1%/CBD 9% T.D. 1 mg/18.4 mg Placebo	Vp	Sore throat, bad taste, nausea (1/3 of pts). Cough (2/3 of pts).	No	Increase in pressure pain threshold. No analgesic effect.
Wilsey et al., 2016	Spinal cord trauma or disease	Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover design study 42 pts	3 days	THC 2.9%, THC 6.7%, placebo minimum dose: 400 mg of cannabis.	Vp	H.D.: hungry and memory disorders with more intensity than L.D. L.D.: high, stoned, sedated, changes in perceiving space, confused, minor attention. No withdrawal	No	Reduction in pain intensity. No significant difference in pain relief between the higher and lower dose
Wallace et al., 2015	Diabetic neuropathy	Randomized, double-blinded, placebo controlled crossover study 16 pts	4 days	THC 1%, 4%, 7% or placebo Each dose: 400 mg of cannabis	Vp	Euphoria with H.D. and M.D. Somnolence with the high dose group. No withdrawals	No	Dose-dependent reduction in the intensity of spontaneous and evoked pain.
Eisenberg et al., 2014	Complex Regional Pain Syndrome, radiculopathy, pelvic neuropathic pain, Spinal cord injury	Single-dose, open-label design 8 pts	1 day	THC 19.9%/CBD 0.1% CBN 0.2%; single dose: 15.1 mg ± 0.1 mg of cannabis flos	Vp	Lightheadedness No withdrawals	No	Effective for heterogeneous collection of neuropathic pain conditions studied.
Wilsey et al., 2013	P.N.P.: CRPS type I, diabetic neuropathy, idiopathic peripheral neuropathy, post-herpetic neuralgia, brachial plexopathy, radiculopathy. C.N.P.: spinal cord injury, Multiple Sclerosis, thalamic pain	Double-blind, placebo-controlled, crossover study 39 pts	3 days	L.D. THC (1.29%), M.D. THC (3.53%), or placebo Cannabis dose = 0.8 g of per administration.	Vp	M.D. high, stoned, sedation. Reduction of learning and memory. Light reduction during testing of psychomotor skills with the dominant hand. No withdrawals	No	Analgesic efficacy with L.D. and M.D.
Smoked Administration								
Reference	Indication	Design of the Study and No. of pts.	Period of Treatment	Dose	Mode of Administration	Adverse Effects (AEs)	Serious Adverse Effects (SAEs)	Outcome
Corey-Bloom et al., 2012	Multiple Sclerosis	Randomized, double-blind, placebo controlled crossover design 37 pts	2 days	THC 4% or placebo	S	High, dizziness and fatigue. 5 participants withdrew.	No	Beneficial effects for spasticity and pain associated

Vaporized Administration								
Reference	Indication	Study Design and No. of Patients (pts).	Period of Treatment	Dose	Mode of Administration	Adverse Effects(AEs)	Serious Adverse Effects (SAEs)	Outcome
								with multiple sclerosis.
Ware et al., 2010	Post-traumatic or post-surgical neuropathic pain	Randomized, double-blind, placebo-controlled, four period crossover design 23 pts	20 days	THC 2.5%, 6.0%, and 9.4% or placebo. Single 25-mg dose three times daily for the first five days in each cycle	S	H.D.: headache, dry eyes, burning sensation, dizziness, numbness and cough.	No	Reduction of pain intensity. Improvement of sleep, anxiety and depression.
Ellis et al., 2009	HIV-associated distal sensory predominant polyneuropathy (DSPN)	A phase II, single group, double-blind, placebo-controlled, crossover trial 34 pts	10 days	THC 1–8% or placebo Three times daily	S	Concentration difficulties, fatigue, sleepiness or sedation, increased duration of sleep, reduced salivation, thirst, increased heart rate	Induction of psychosis. Intractable cough. 2 participants were withdrawn for safety reasons.	Reduction of neuropathic pain intensity in HIV-associated DSPN
Wilsey et al., 2008	Complex regional pain syndrome type I, spinal cord injury, multiple sclerosis, peripheral neuropathy	Randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover design 38 pts	3 days	THC 7%, THC 3.5% or placebo	S	H.D.: impairment in attention, learning and memory, and psychomotor speed. L.D. 3.5%: decline in learning and memory. No withdrawals	No	Reduction of pain intensity. No differences were observed with the two doses.
Abrams et al., 2007	HIV-associated sensory neuropathy	Prospective randomized placebo-controlled trial 55 pts	12 days	THC 3.56% or placebo three times daily.	S	Anxiety, sedation, disorientation, paranoia, confusion, dizziness, nausea. No withdrawals	No	Relief of chronic neuropathic pain.
Oral Administration								
Reference	Indication	Design of the Study and No. of pts.	Period of Treatment	Dose	Mode of Administration	Adverse Effects (AEs)	Serious Adverse Effects (SAEs)	Outcome
Poli et al., 2018	FM, radiculopathy, headache, arthritis, various form of neuropathic pain and other chronic pain conditions	Prospective non-randomized single-arm clinical trial 338 pts	12 months	THC 19%, CBD < 1%. Starting dose 5 mg/d of THC; at 6 months dose was 10 mg/d.	D	Sleepiness and mental confusion.	No	Reduced pain intensity. Reduction in anxiety and depression.
Zajicek et al., 2012	Multiple Sclerosis (MUSEC trial)	Double blind, placebo controlled, phase III study 277 pts	12 weeks	THC 5–25 mg or placebo daily	C	Dizziness, disturbance in attention, balance disorder, somnolence, dry mouth, nausea, diarrhea, fatigue, urinary infection, disorientation. Cannabis: thirty pts withdrew due to AEs.	Urinary tract infections, head injury, and interstitial lung disease.	Reduction of muscle stiffness
Zajicek et al.,	Multiple sclerosis (CAMS study)	Randomised, placebo-	15 weeks	2.5 mg synthetic THC, 2.5 mg THC +	C	Dizziness, dry mouth, diarrhoea in active groups.	One pt died from pneumonia	Some improvement in mobility as

Vaporized Administration								
Reference	Indication	Study Design and No. of Patients (pts).	Period of Treatment	Dose	Mode of Administration	Adverse Effects(AEs)	Serious Adverse Effects (SAEs)	Outcome
2003		controlled trial 630 pts		1.25 mg CBD, placebo. Max 25 mg THC daily		Cannabis: constipation.	after 13 weeks in the THC group.	assessed by patients indicates a subjective clinical effect.
Killestein et al., 2002	Multiple Sclerosis	Randomized, double-blind, placebocontrolled, twofold crossover study 16 pts	12 weeks	THC, THC + 20–30% CBD, placebo. THC 2.5 mg twice daily for first two weeks, then dose was increased to 5 mg twice daily.	C	Dry mouth, headache, dizziness, increased, spasticity, somnolence, ataxia, dry mouth, emotional lability No withdrawals	Acute psychosis episode in one pt.	Results do not suggest therapeutic benefit of either THC or plant-extract treatment.
Vaporized, Smoking, and Oral Administration								
Reference	Indication	Design of the Study and No. of pts.	Period of Treatment	Dose	Mode of Administration	Adverse Effects (AEs)	Serious Adverse Effects (SAEs)	Outcome
Ware et al., 2015	Chronic non- cancer pain	Randomized, double-blind, placebo- controlled, four period crossover design 431 pts	12 months	THC 12.5 ± 1.5% or placebo. Median daily dose cannabis = 2.5 g/d.	S, C, and Vp	THC: headache, dry eyes, burning sensation, dizziness, numbness, cough. Cannabis: 10 pts withdrew due to AEs and 5 due to AEs and lack of efficacy.	Not statistically significant	Cannabis users: a mean 50 mL decrease in FEV1 and a mean 1% decrease in the FEV1/FVC ratio over 1 year.

THC = Tetrahydrocannabinol; CBD = cannabidiol; CBN: Cannabinol; Vp = vaporization; S = smoke; D = decoction; C = capsules; T.D. = total dose; H.D. = high dose; M.D. = medium dose; L.D. = low dose.

Il rischio di bias degli RCT inclusi è stato valutato secondo il Cochrane RoB 2.0, che consiste in cinque domini e un giudizio complessivo. I cinque domini sono: 1) bias derivanti dal processo di randomizzazione; 2) bias dovuto a deviazioni dagli interventi previsti; 3) distorsioni dovute a dati di esito mancanti; 4) bias nella misurazione del risultato; e 5) distorsione nella selezione del risultato riportato (Tabella 3).

Tabella 3. Risk of Bias assessment

Author	Bias Arising from the Randomization Process	Bias as a Result of Deviation from Intended Interventions	Bias as a Result of Missing Outcome Data	Bias in Measurement of the Outcome	Bias in Selection of the Reported Result	Overall Bias
Killestein et al., 2002	low	Some concerns	low	low	low	Some concerns
Zajicek et al., 2003	low	low	low	low	low	Low risk
Abrams et al., 2007	low	low	low	low	low	Low risk
Wilsey et al., 2008	low	low	low	low	low	Low risk
Ellis et al., 2009	low	Some concerns	low	low	low	Some concerns
Ware et al., 2010	low	low	low	low	low	Low risk
Corey-Bloom et al., 2012	low	low	low	low	low	Low risk
Zajicek et al., 2012	low	low	low	low	low	Low risk
Wilsey et al., 2013	low	low	low	low	low	Low risk
Eisenberg et al., 2014	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Wallace et al., 2015	low	low	low	low	low	Low risk
Ware et al., 2015	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Wilsey et al., 2016	low	low	low	low	low	Low risk
Poli et al., 2018	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Van de Donk et al., 2019	low	low	low	low	low	Low risk

NA = Non applicabile

L'analisi dei risultati degli studi raccolti mostra che la Cannabis è risultata efficace in tutti gli studi ad eccezione di due studi che si sono concentrati su pazienti con sclerosi multipla (Zajicek et al., 2003; Killestein et al., 2002). In uno di questi (lo studio CAMS) è stato riportato solo un miglioramento soggettivo. Tuttavia, una pubblicazione successiva degli stessi autori (che riportava lo studio MUSEC) che utilizzava dosi di THC simili e la stessa forma capsulare e aveva lo stesso esito primario, ha mostrato un miglioramento definitivo della rigidità muscolare nella sclerosi multipla in trattamento con Cannabis. In quest'ultimo studio, è stata utilizzata una scala di valutazione numerica del cambiamento di 11 punti invece della scala di Ashworth, poiché la prima è una misura di efficacia

più orientata al paziente ed è ora raccomandata dall'agenzia europea per i medicinali (EMA). Gli alti tassi di risposta al placebo e il possibile smascheramento dei gruppi di trattamento sono stati citati come altre ragioni plausibili per l'esito negativo dello studio CAMS. Nell'altro studio in cui la Cannabis si è rivelata inefficace, sono state utilizzate dosi piuttosto basse di THC, anche in forma capsulare. La dose massima consentita dopo 4 settimane è stata di 10 mg (Killestein et al., 2002).

Negli studi oggetto di questa revisione, la Cannabis medica è stata somministrata attraverso tre vie: vaporizzata, fumata o orale. Durante lo studio Compass di Ware, i pazienti hanno potuto scegliere la modalità di somministrazione che preferivano, con la maggioranza che ha optato per utilizzare una combinazione di fumo e vaporizzazione insieme alla via orale. I partecipanti con una precedente storia di fumo di Cannabis hanno scelto il fumo rispetto alla vaporizzazione, ma la metà di questi pazienti ha comunque scelto una combinazione di fumo e somministrazione orale. Tra i partecipanti a questo studio, solo l'11,3% non aveva mai fumato Cannabis e la maggior parte di loro ha optato per la somministrazione esclusivamente orale del farmaco (Ware et al., 2015).

La maggior parte degli eventi avversi riportati, correlati agli effetti sul SNC, erano lievi e regredivano rapidamente. Nei due studi con follow-up di 12 mesi, i tassi di abbandono variavano dal 3 al 10%, ed uno studio riportava una combinazione di confusione e sonnolenza come causa del 55% di tutti i ritiri (Poli et al., 2018). Altri autori hanno rilevato che gli eventi avversi erano più frequenti durante il periodo di titolazione e diminuivano con il progredire del trattamento (Zajicek et al., 2012). Una dose mediana di 2,5 g/die del 12,5% di THC somministrata per 1 anno, non dava un incremento degli AE e il profilo era paragonabile a studi condotti per periodi più brevi e con dosi di THC inferiori. Gli effetti psicoattivi erano generalmente dipendenti dalla dose di THC e non mostravano alcuna interazione con il tempo (Wilsey et al., 2013; Wilsey et al., 2008). Le sensazioni psicoattive erano più evidenti con concentrazioni del 3,53% di THC rispetto all'1,29% (Ware et al., 2015). In uno studio successivo, è stato dimostrato che gli AE con concentrazioni del 6,7% di THC superavano quelli con il 2,9%, riportando che gli effetti del farmaco erano prevalenti con le concentrazioni più alte (Wilsey et al., 2016); confermando così la dose-dipendenza degli AE psicoattivi. Wallace et al. hanno valutato l'efficacia della Cannabis inalata nel trattamento della neuropatia diabetica utilizzando concentrazioni di 1, 4 e 7% di THC e placebo, riscontrando esperienze di euforia e sonnolenza come principali AE, affermando che l'euforia era significativa con dosi alte e medie, rispetto al placebo. D'altra parte, solo la Cannabis ad alte dosi ha avuto una percentuale significativamente maggiore di partecipanti che lamentavano sonnolenza rispetto al placebo (Wallace et al., 2015). In contrasto a questi risultati, un recente studio di Van de Donk e coll. non evidenzia differenze nella frequenza degli eventi avversi tra le formulazioni di Cannabis somministrate (van de Donk et al., 2019).

Confrontando le diverse modalità di somministrazione, le sensazioni di sbalzo ed euforia erano più prevalenti in coloro che ricevevano il farmaco per via inalatoria, presenti tra il 40 e l'80% dei pazienti trattati con Cannabis, e venivano osservati tassi più elevati all'aumentare delle concentrazioni di THC (van de Donk et al., 2019). Si pensa che possa essere necessario un certo livello di intossicazione per ottenere un effetto analgesico (Wallace et al., 2015). La sensazione di "high" tendeva a svanire dopo 4 ore (van de Donk et al., 2019; Wilsey et al., 2013). Sensazioni di vertigini o stordimento avevano un intervallo di incidenza del 10-50% (Wilsey et al., 2013). Tuttavia, abbiamo notato tassi più elevati di vertigini riportati negli studi condotti su pazienti con sclerosi multipla a cui è stato somministrato il trattamento con Cannabis per via orale. Anche episodi di mal di testa e secchezza delle fauci sono stati segnalati più frequentemente negli studi che utilizzano la modalità di somministrazione orale, con quest'ultima riportata da circa il 20% dei partecipanti (Zajicek et al., 2012; Zajicek et al., 2003; Killestein et al., 2002). È stata segnalata l'alterazione delle abitudini intestinali in alcuni partecipanti sottoposti a trattamento orale attivo. Episodi di diarrea venivano riportati dai partecipanti che assumevano THC sintetico e da quelli che assumevano CE; la stitichezza era molto più frequente nel gruppo dei pazienti trattati con CE rispetto al gruppo THC e placebo (Zajicek et al., 2003). Alcuni eventi avversi possono essere direttamente attribuibili al processo di inalazione, come tosse, mal di gola e gusto sgradevole (van de Donk et al., 2019). In uno studio condotto in un periodo di 12 mesi, il volume residuo è apparso ridotto tra i consumatori di Cannabis che utilizzano la via inalatoria e sono state osservate lievi diminuzioni del rapporto FEV1 e FEV1/FVC (Ware et al., 2015).

Pochi Serious Adverse Event (SAE) sono stati riportati nelle pubblicazioni esaminate. In uno studio su 34 pazienti con polineuropatia sensoriale distale associata all'HIV, due soggetti nel gruppo di trattamento con Cannabis sono stati ritirati per motivi di sicurezza: un paziente che non aveva mai usato Cannabis prima del trattamento ha riportato una psicosi acuta indotta da Cannabis, mentre un altro paziente ha sviluppato episodi di tosse intrattabile correlata al fumo che si è risolta spontaneamente dopo l'interruzione del trattamento (Ellis et al., 2009). In un piccolo studio condotto su 16 pazienti con sclerosi multipla, un paziente aveva riportato una psicosi acuta della durata di 5 ore dopo l'aumento programmato della dose dell'estratto vegetale (Killestein et al., 2002). Nello studio MUSEC, eventi come l'infezione del tratto urinario (UTI), il trauma cranico e la malattia polmonare interstiziale, sono stati considerati correlabili al trattamento con Cannabis (Zajicek et al., 2012). In un altro studio su pazienti con sclerosi multipla, l'UTI è stata segnalata come un SAE in tutti i gruppi di trattamento, con eventi più frequenti segnalati nel gruppo placebo (Zajicek et al., 2003), suggerendo che questo effetto collaterale potrebbe tuttavia essere dovuto alla disfunzione della vescica che è comune nei pazienti con sclerosi multipla.

Le prestazioni neurocognitive erano spesso leggermente compromesse nei pazienti sottoposti a trattamento con Cannabis. Concentrazioni comprese tra il 7% e il 4% di THC erano entrambe associate a compromissione neurocognitiva contrariamente al placebo, tuttavia non c'era alcuna differenza significativa tra le due concentrazioni (Wallace et al., 2015). Un altro studio che confrontava gli effetti di diverse concentrazioni (7% e 3,5%) di THC, ha evidenziato che i pazienti trattati con la dose più alta hanno riportato AE come compromissione dell'attenzione, dell'apprendimento, della memoria e della velocità psicomotoria; mentre i pazienti trattati con la dose più bassa riportavano soltanto la compromissione dell'apprendimento e della memoria. Inoltre, i risultati nel gruppo a basso dosaggio non differivano significativamente da quelli del gruppo placebo (Poli et al., 2018). Bassi livelli di declino cognitivo, riguardanti principalmente l'apprendimento e la memoria, sono stati osservati con dosi di trattamento attivo di 1,29 e 3,53% di THC (Wilsey et al., 2013).

In molti studi, un'elevata concentrazione di THC non ha mostrato effetti analgesici superiori rispetto a concentrazioni inferiori, tranne in uno studio che ha indagato su una coorte di pazienti con neuropatia diabetica (Wallace et al., 2015). Nel 2016, Wilsey e coll. hanno affermato che mentre gli estratti di Cannabis provocavano una riduzione dell'intensità del dolore causato da traumi o malattie del midollo spinale, non vi era alcuna differenza significativa nel sollievo dal dolore neuropatico tra dosi di THC più alte e più basse. Poiché gli effetti psicoattivi erano dose-dipendenti, gli autori hanno suggerito che una dose più bassa (2,9% di THC) poteva essere più appropriata per questi pazienti (Wilsey et al., 2016). Gli stessi autori avevano precedentemente dimostrato che in pazienti con dolore neuropatico centrale e periferico, una dose di 0,8 g di Cannabis (1,29% di THC) inalato in due sessioni separate da un intervallo di 2 ore era associata a una riduzione del 31% e del 25% dell'intensità del dolore rispettivamente a 3 e 5 ore; un aumento della concentrazione di THC del 3,53% ha prodotto una risposta analgesica equivalente, che è rimasta stabile quando monitorata agli stessi intervalli di tempo, ma causava una maggiore frequenza di eventi avversi (Wilsey et al., 2013). Tuttavia, un altro studio condotto su 16 pazienti con neuropatia diabetica, riportava una maggiore riduzione dell'intensità del dolore con la dose più alta di Cannabis inalata; sebbene tutti i trattamenti attivi avevano ottenuto risultati migliori rispetto al placebo, è stata osservata una differenza significativa tra la dose elevata (7% THC) e le altre dosi (Wallace et al., 2015).

In termini di efficacia nei diversi tipi di disturbi trattati, tra gli studi sopra menzionati, soltanto 10 studi sono stati considerati di buona qualità. Possiamo osservare clinicamente che i preparati di Cannabis contenenti l'1-8% di THC, somministrati per inalazione di fumo per 10-12 giorni consecutivi, sembrano produrre effetti positivi nei pazienti HIV con neuropatia sensoriale associata (Ellis, 2009). I pazienti affetti da sindrome dolorosa regionale complessa di tipo I, lesioni del midollo

spinale, sclerosi multipla e neuropatia periferica che hanno fumato Cannabis a partire dalla concentrazione di THC del 3,5% per 3 giorni hanno riportato una riduzione dei livelli di dolore (Wilsey et al., 2008); gli stessi effetti sono stati osservati in i pazienti con dolore post-traumatico o dolore neuropatico post-chirurgico, trattato per 20 giorni con sigarette contenenti diverse concentrazioni di THC (2,5, 6,0 e 9,4%) (Ware et al., 2010). Uno studio di Van de Donk ha mostrato soltanto una modesta riduzione della soglia di dolore nella fibromialgia, mediante la vaporizzazione di diversi preparati a base di combinazioni di THC e CBD. Uno studio di Wilsey del 2012 (Wilsey et al., 2012) condotto su diverse patologie caratterizzate da dolore di tipo neuropatico, ha mostrato l'effetto analgesico di dosi basse e medie (1,39 e 3,53%) di THC vaporizzato rispetto al placebo. Inoltre, uno studio di Zajicek ha mostrato che la somministrazione orale di THC a partire da una dose di 5 mg può ridurre la rigidità muscolare nella sclerosi multipla. Soltanto uno studio condotto su soggetti affetti da neuropatia diabetica, considerato di buona qualità, ha mostrato effetti dose-dipendenti positivi dopo 4 giorni di trattamento con THC vaporizzato (1%, 4%, 7%) rispetto al placebo (Wallace et al., 2010). Wilsey e coll. nel 2016, hanno mostrato una riduzione del dolore non dose-dipendente con due concentrazioni diverse di THC vaporizzato (2,9 e 6,7%) somministrate per 2 giorni in persone con patologie del midollo spinale o traumi spinali (Wilsey et al., 2016).

I prodotti di Cannabis a base vegetale contengono varie concentrazioni dei componenti attivi THC e CBD, causando imprevedibilità negli effetti dell'esposizione (Häuser et al., 2018). I prodotti a base di Cannabis di origine vegetale non autorizzati non vengono valutati, come avviene per i medicinali di sintesi e i medicinali naturali autorizzati, come farmaci. Questa situazione aumenta l'imprevedibilità dei loro potenziali rischi per la salute dei pazienti (Häuser et al., 2018).

Alcuni degli eventi avversi più frequenti. includono sensazione di sbalzo, sonnolenza e confusione, direttamente correlati alle concentrazioni di THC, tuttavia, nella maggior parte dei casi, sono lievi, transitori e reversibili. Altri effetti collaterali come vertigini, mal di testa e nausea sono comunemente riportati, ed è comune l'obiettività di un lieve deterioramento neuro-cognitivo. Gli eventi avversi gravi sono rari. Le concentrazioni di THC spesso non differiscono in modo significativo in termini di efficacia analgesica, suggerendo che nella maggior parte dei casi di dolore neuropatico dovrebbe essere utilizzata la dose efficace più bassa.

Non ci sono dati coerenti sul numero effettivo di pazienti che manifestano eventi avversi con il trattamento con Cannabis, poiché gli eventi avversi non sono sempre riportati in modo quantitativo. In futuro, sarebbe utile se studi simili con dati quantitativi specificassero il numero effettivo di partecipanti che hanno manifestato AE per la coerenza dei dati. Inoltre, la maggior parte degli studi valutati in questa revisione della letteratura ha preferito la via inalatoria rispetto alla via orale; tuttavia,

alcuni sintomi sembrano essere più frequenti con una modalità di somministrazione rispetto all'altra (Bennici et al., 2021).

Gli studi riportati e discussi, inclusi nella presente revisione sistematica, mostrano che la Cannabis è efficace per il trattamento a breve termine dei disturbi caratterizzati da dolore di tipo neuropatico e il suo utilizzo può essere considerato sicuro, poiché gli effetti collaterali psicotomimetici sono sperimentati e riportati solo da pochi pazienti. Tuttavia, dal punto di vista metodologico, gli studi fino ad ora presenti in letteratura non sono tutti di buona qualità; inoltre, le conclusioni alle quali giungono gli autori possono indurre perplessità a causa, soprattutto, della brevissima durata del trattamento relativa alla maggior parte di essi. Nell'analisi dei dati di precedenti revisioni sistematiche sul trattamento del dolore cronico, non solo del dolore neuropatico, non sono state trovate prove sufficienti per alcuna condizione di dolore cronico (Häuser et al., 2018). Tuttavia, riteniamo che i risultati osservati negli studi raccolti e discussi in questa revisione non siano scoraggianti e indichino che sia indispensabile continuare la ricerca clinica incentrata sull'impiego della Cannabis nel trattamento del dolore.

CAPITOLO 3

Valutazione retrospettiva dell'effetto antalgico dell'associazione di cannabinoidi e spinal cord stimulation in pazienti con dolore refrattario da failed back surgery syndrome

3.1 La failed back surgery syndrome (FBSS)

La failed back surgery syndrome (FBSS) è definita dall'associazione internazionale per lo studio del dolore (IASP) come *"un dolore spinale di origine sconosciuta che persiste nonostante l'intervento chirurgico o che compare dopo un intervento chirurgico per dolore rachideo, nella stessa posizione topografica"* (Harvey, 1995). Diverse condizioni sono state identificate come cause di FBSS, come la fibrosi epidurale, la stenosi del canale (globale o laterale), la stenosi foraminale, la ritenzione di frammenti di disco, l'ernia ricorrente o la degenerazione del disco, l'instabilità spinale, patologie delle faccette articolari, patologie dell'articolazione sacroiliaca, la discite, l'aracnoidite adesiva, e altre (Slipman et al., 2002). La percentuale di insorgenza di dolore cronico dopo chirurgia spinale varia significativamente dal 5% al 74,6% e la percentuale di pazienti che necessita di re-intervento alla colonna lombare è compresa tra 13,4% e 35% (Hussain and Erdek, 2014), mentre, è compresa tra il 20% e il 40% dei pazienti che hanno subito un intervento chirurgico per FBSS (Thomson, 2013). Al giorno d'oggi, questa sindrome colpisce circa lo 0,02%-2% della popolazione (Peul, 2007). I pazienti con FBSS soffrono di dolore cronico moderato o severo, associato a deficit sensoriali e/o motori, così come altre sindromi dolorose croniche gravi associate alla persistenza di lombalgia, deterioramento o recidiva di radicolopatia e disfunzione dello sfintere (Chan and Peng, 2011; Baber and Erdek, 2016). Le attuali strategie terapeutiche per la FBSS includono farmaci antidepressivi, farmaci antiepilettici (Prochazka, 2011), stimolazione cerebrale profonda (DBS), stimolazione del midollo spinale (SCS) (Abeloos et al., 2011; Kumar K et al., 2005), iniezioni epidurali e intratecali (Demartini et al., 2010; Kumar et al., 2002), chirurgia della colonna vertebrale (Duggal et al., 2004), counseling (Esmer et al., 2010), e terapia fisica riabilitativa (Mathews et al., 2014).

3.2 Cenni sulle metodiche di spinal cord stimulation (SCS)

La SCS, una modalità di trattamento del dolore cronico in uso dal 1967 (Abeloos et al., 2011), è una terapia costosa e si raccomanda un'attenta selezione del paziente per garantirne l'efficacia clinica. I notevoli progressi tecnologici, proposti e sviluppati nel corso degli anni, hanno portato alla transizione degli elettrodi da singolo a multi-polari ed allo sviluppo di stimolatori esterni accoppiati a dispositivi ricaricabili impiantabili. Gli attuali elettrodi SCS impiantabili possono essere inseriti per via percutanea attraverso un ago di Tuohy, utilizzando essenzialmente la stessa tecnica utilizzata per

posizionare un catetere epidurale (Foletti et al., 2007). Successivamente alla sua diffusione, si sono sperimentate diverse modalità di SCS, modulando le diverse forme d'onda (Mekhail et al., 2018; Raslan and Burchiel, 2018), in quanto è stata osservata una notevole variazione nella risposta antalgica al variare delle caratteristiche delle frequenze di stimolazione.

L'SCS tradizionale o convenzionale fornisce una stimolazione tonica basata sulla parestesia, solitamente a frequenze tra 40 Hz e 100 Hz, il suo rationale è l'induzione di parestesie con l'obiettivo di mascherare il dolore nella regione relativa al segmento di midollo stimolato (Raslan and Burchiel, 2018). Diversi autori hanno dimostrato che la SCS tradizionale è efficace nel ridurre significativamente il dolore agli arti inferiori, migliorando inoltre molti altri parametri, garantendo migliori risultati clinici, soprattutto se paragonata al re-intervento e alla gestione medica convenzionale (North et al., 2005; Kumar et al., 2008; North et al., 1994; Kumar et al., 2007; Kumar et al., 2005). Questi RCT di riferimento hanno consolidato la pratica della SCS come opzione di trattamento praticabile per il dolore neuropatico intrattabile della FBSS.

Una limitazione della SCS tradizionale è che tale procedura deve essere eseguita a paziente sveglio, per mappare accuratamente le parestesie in relazione alla distribuzione del dolore del paziente, il che può comportare un lungo tempo intraoperatorio dovuto ai tentativi di posizionamento dell'elettrocatetere (Al-Kaisy, 2014). Tuttavia, implementando le conoscenze cliniche e sperimentando nuove forme d'onda si è arrivati a concepire una più moderna tipologia di SCS priva di parestesie. Gli studi hanno dimostrato che l'uso della stimolazione a frequenza elevata (HF-SCS) tra 1 kHz e 10 kHz, riduce o elimina le parestesie percettibili (Al-Kaisy, 2014). La HF-SCS attenua l'iperestesia meccanica rispetto alla SCS convenzionale, grazie al coinvolgimento di differenti meccanismi periferici e segmentali spinali. Sebbene, attualmente, i meccanismi fisiopatologici alla base degli effetti clinici della HF-SCS rimangono poco chiari, la modellazione computazionale suggerisce che gli assoni di grande diametro, che trasportano sensazioni vibratorie associate a parestesie, siano preferibilmente bloccati, mentre le fibre di piccolo e medio calibro vengano reclutate per la modulazione del dolore (Arle et al., 2016). Clinicamente, questa metodica di indurre l'analgesia senza parestesie ha l'ulteriore vantaggio di ampliare il ventaglio delle sindromi algiche trattabili con SCS, includendo il low back pain (LBP) che in passato si è dimostrato difficile da trattare con la metodica tradizionale di SCS (Kumar et al., 2008). Un altro approccio per ottenere analgesia senza parestesia è la burst SCS, una tecnica innovativa che utilizza brevi intervalli di stimolazione ad alta frequenza seguiti da una fase di plateau e quindi una fase di riposo per la ricarica (De Ridder et al., 2010). Tale stimolazione agisce senza generare le parestesie tipiche della SCS convenzionale, traendo origine dal concetto di mimare il fisiologico "burst firing" del sistema nervoso centrale. Si ritiene che questa

forma di stimolazione sia in grado di attivare i neuroni spinali a soglie inferiori rispetto alla stimolazione tonica (Sherman, 2001).

Il tasso di eventi avversi per tutti i tipi di SCS è tra lo 0% e il 45% (Kumar et al., 2008; Schu et al., 2014; Deer et al., 2018; Kumar et al., 2007; Kapural et al., 2015). L'evento avverso più comune correlato al dispositivo è la migrazione degli elettrodi, che richiede un intervento chirurgico di revisione, e che è stata riportata nel 3%-14% dei pazienti (Schu et al., 2008; Deer et al., 2018; Kumar et al., 2007; Kapural et al., 2015). Solo uno studio ha confrontato i tassi di migrazione del catetere tra i tipi di stimolazione, riscontrando un tasso significativamente più elevato di migrazione del catetere durante la sperimentazione di HF-SCS (10,34%) rispetto alla SCS tradizionale (0%) (De Andres et al., 2017).

3.3 Razionale dello studio

La FBSS è considerata una sindrome intrattabile quando varie combinazioni delle strategie terapeutiche esistenti si dimostrano inefficaci.

La pianta *Cannabis sativa* L. è stata utilizzata per secoli, sia per scopi ricreativi che medicinali. Solo in tempi recenti sono stati condotti studi sui cannabinoidi esogeni per valutarne il valore terapeutico e per indagare il ruolo dei cannabinoidi endogeni (endocannabinoidi) nella fisiologia e fisiopatologia di molte malattie neurologiche e neuropsichiatriche (Lynch and Campbell, 2011; Mannucci et al., 2017; Torrance et al., 2006). Diversi tipi di insulti che possono danneggiare il sistema nervoso somatosensoriale periferico o centrale, inclusa la FBSS, possono causare dolore neuropatico. Si stima che il 7%-8% della popolazione nelle nazioni sviluppate soffra di dolore neuropatico (Attal and Bouhassira, 2015). Ad oggi, le opzioni terapeutiche per il dolore neuropatico indotto da FBSS hanno un effetto analgesico efficace soltanto in meno del 50% dei casi (Finnerup et al., 2010) Questa tipologia di dolore potrebbe, tuttavia, essere trattata efficacemente con farmaci che modulano il sistema endocannabinoide (Lynch and Ware, 2015), in quanto, questo sistema è altamente espresso nei neuroni e nelle cellule immunitarie e svolge un ruolo cruciale nello sviluppo del dolore neuropatico (Maldonado et al., 2016).

Nel contesto di questo elaborato di tesi, viene presentato uno studio retrospettivo che documenta i risultati ottenuti con la somministrazione orale di cannabinoidi associata alla SCS, in pazienti con FBSS refrattari alle altre strategie terapeutiche disponibili, inclusi oppioidi, farmaci adiuvanti e trattamenti neuromodulatori a radiofrequenza.

3.4 Materiali e metodi

Lo studio retrospettivo osservazionale, è stato condotto presso l'Unità di Terapia del Dolore dell'Ospedale “San Vincenzo” di Taormina, e l'Unità Operativa di Terapia del Dolore del Grande Ospedale Metropolitano “Bianchi-Melacrino-Morelli” di Reggio Calabria, in collaborazione con il Programma Interdipartimentale “Valutazione, diagnosi e trattamento delle sindromi algiche croniche con terapie convenzionali e/o derivati della Cannabis” dell'Azienda Ospedaliera Universitaria “G. Martino” di Messina.

Tutti i pazienti ambulatoriali inclusi nello studio sono stati arruolati, sottoposti a trattamento e valutati nel periodo compreso tra settembre 2014 e settembre 2021. I trattamenti sono stati eseguiti nel rispetto delle regole e degli standard etici sulla sperimentazione umana e della Dichiarazione di Helsinki del 1964 (ulteriormente rivista nel 2013). Tutti i partecipanti allo studio hanno fornito un consenso informato scritto (includere informazioni su possibili rischi ed effetti collaterali) per la partecipazione allo studio di ricerca. Ogni precauzione è stata presa per proteggere la privacy dei pazienti. Lo studio pilota è stato approvato dal Comitato Etico Locale (Comitato Etico Interaziendale della Provincia di Messina) con protocollo n. 61/17.

Nel presente studio sono riportati i dati clinici preliminari di ventotto (28) pazienti con FBSS affetti da dolore cronico neuropatico con sintomatologia di grado moderato o severo, non responsivo ad altri regimi di trattamento (comprese le tecniche di neuromodulazione) e considerati eleggibili secondo i criteri di inclusione ed esclusione stabiliti per lo studio. Sono stati inclusi pazienti di età compresa tra 41 e 79 anni, di entrambi i sessi (Tabella 4).

I criteri di inclusione primari erano la diagnosi di FBSS; essere candidabili (o già in trattamento) con neurostimolatore midollare; refrattarietà a terapia convenzionale, dichiarata insoddisfacente in termini di percezione del dolore (Tabella 4).

Gli agonisti dei cannabinoidi sono stati somministrati in associazione con SCS per un periodo di trattamento compreso tra gli 8 e i 12 mesi consecutivi. Il dolore neuropatico è stato valutato utilizzando il questionario Douleur Neuropathique 4 (DN4) in tutti i casi studiati.

Il questionario DN4 è composto da un totale di dieci items, di cui sette relativi alle caratteristiche del dolore (bruciore, freddo doloroso, scosse elettriche) e alla sua associazione con sensazioni anomale (formicolio, punture di spillo, intorpidimento, prurito), e tre elementi sono relativi all'esame neurologico nell'area dolente (ipoestesia tattile, ipoestesia alla puntura, allodinia tattile). Il valore 1 è stato assegnato a ciascun elemento positivo e il valore 0 a ciascun elemento negativo. Il punteggio totale è stato calcolato come la somma di tutti e dieci gli elementi e il valore di cut-off per la diagnosi di dolore neuropatico è stato stabilito come punteggio totale di 4/10 (Attal et al., 2011). I punteggi DN4 basali dei pazienti arruolati variavano da 5/10 a 10/10 (Tabella 4)

Per quanto riguarda la valutazione dell'intensità del dolore è stata preferita la numeric rating scale (NRS), una scala molto semplice composta da un elemento 0-10 che chiede ai pazienti di valutare il loro dolore attuale, attribuendo un valore di 0 (zero) che indica "nessun dolore" e 10 che rappresenta "il dolore più forte che immaginabile" (Williamson and Hoggart, 2005; Mannion et al., 2007). Una valutazione globale specialistica è stata effettuata all'arruolamento del paziente e ripetuta ad ogni follow-up, con lo scopo di documentare informazioni aggiuntive circa l'aderenza al trattamento, alterazioni dovute alla terapia ed eventuali eventi avversi. I punteggi basali della NRS (alla prima visita) variavano da 7 a 10 (media = $8,1 \pm 0,9$) (Tabella 4). I pazienti sono stati visitati settimanalmente nel primo mese e ogni 2 settimane per l'intera durata dello studio. I pazienti sono stati tutti trattati con agonisti dei cannabinoidi (combinazione di THC-CBD, CBD e THC); il dosaggio poteva essere modulato, a seconda della risposta positiva sul controllo del dolore.

Tabella 4. Caratteristiche dei pazienti, punteggio DN4 e punteggio NRS prima (basale) e dopo il trattamento (finale) con cannabinoidi (THC/CBD, CBD e THC) associati alla SCS

Sesso (M/F)	11/17
Età (anni)	41-79
DN4 score (range)	5-10
NRS score (basale)	8.1 ± 0.9
NRS score (finale)	2.72 ± 0.3^a

Note:

^a $P < 0.0001$ vs NRS score basale.

Dati presentati come media \pm SD se non diversamente indicato.

Abbreviazioni: DN4 = Douleur Neuropathique 4; BPI = Brief Pain Inventory; NRS = numeric rating scale; SCS = spinal cord stimulation; THC = delta-9-tetraidrocannabinolo; CBD = cannabidiolo; SD deviazione standard.

3.5 Analisi statistica

I dati numerici sono stati espressi come media \pm deviazione standard (DS). Per ogni parametro numerico, considerato separatamente per i valori basali e finali, è stato effettuato un confronto tra l'osservazione basale e dopo il trattamento per valutare l'esistenza di una differenza statisticamente significativa utilizzando il test di Wilcoxon.

3.6 Risultati

In questo studio retrospettivo osservazionale condotto su 28 pazienti, 11 pazienti sono stati trattati con THC/CBD (80.5 mg/die), 8 pazienti con solo CBD (180.5 mg/die in mono-somministrazione) e 9 pazienti con THC (dose media 2.9 mg/die). L'effetto degli agonisti dei cannabinoidi sul dolore refrattario, in alcuni pazienti, è stato osservato già dalla prima settimana di trattamento e si è mantenuto costante durante l'intero tempo di osservazione, ricorrendo alla minima titolazione efficace di dosaggio. I valori medi di percezione del dolore, rilevati tramite NRS, sono diminuiti da $8,1\pm 0,9$ alla prima visita a $2,7\pm 0,3$ alla fine del tempo di osservazione (Tabella 4).

Per quanto riguarda l'insorgenza di eventi collaterali, un paziente ha sospeso la somministrazione di nabilone dopo 10 giorni per gli effetti cognitivi che lo limitavano nella attività lavorativa, ed è stato ritirato dallo studio. Sono stati segnalati altri effetti avversi transitori, della durata variabile da 30 minuti a poche ore, quali: mal di testa, nausea e vomito, apatia, labbra gonfie, guance arrossate, affaticamento, palpitazioni, diminuzione della lucidità, diminuzione della concentrazione, vertigini, sonnolenza, senso di deformazione del lato sinistro del viso, depressione e aumento della ritenzione urinaria. La maggior parte di questi eventi avversi si sono verificati soprattutto nei primi pazienti arruolati (trattati prevalentemente con THC) verosimilmente a causa della minore esperienza clinica nella prescrizione dei dosaggi e per caratteristiche intrinseche della molecola; con il passare del tempo, infatti, il numero di eventi avversi rilevati è notevolmente diminuito. Non sono stati riportati eventi avversi dai pazienti in terapia con solo CBD. Tutti gli effetti avversi verificatisi durante il periodo di osservazione sono riportati nella tabella (Tabella 5).

Tabella 5. Principali eventi avversi transitori osservati

Decremento della capacità di concentrazione
Bocca secca
Mal di testa
Nausea/vomito
Apatia
Gonfiore alle labbra
Arrossamento cutaneo
Fatigue
Perdita di efficacia
Palpitazioni
Vertigini
Sonnolenza
Percezione di deformazione facciale
Depressione
Dimenticanza
Aumento della ritenzione urinaria

CAPITOLO 4

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I casi clinici presentati si prestano ad una triplice interpretazione di cui: il primo elemento, di natura clinica, è la refrattarietà algologica (a procedure chirurgiche, percutanee mininvasive, farmacologiche, fisioterapiche); il secondo elemento è di trattazione farmacologica; il terzo elemento di natura procedurale. I pazienti trattati hanno un comune denominatore, ovvero il dolore cronico severo, il cui topos di origine (rachideo e radicolare) è un sito anatomico (rachide) già trattato chirurgicamente.

La FBSS è una sindrome sintomatologica, influenzata da fattori fisici, psicologici e psicosociali che contribuiscono a peggiorare la qualità della vita individuale. Il meccanismo patologico del dolore intrattabile correlato alla FBSS è complesso e include processi infiammatori permanenti, neuropatici e fenomeni compressivi; in alcuni casi, tali fattori, non sono suscettibili di risoluzione medica o chirurgica (Kehlet et al., 2006). Il trattamento, per questa categoria di pazienti, mira a ottenere sollievo dal dolore e di conseguenza a migliorare la qualità della vita e le attività quotidiane. La diagnosi di FBSS attraverso la storia clinica o l'anamnesi non è sempre facile; i medici dovrebbero trovare le cause sottostanti l'insorgenza e i meccanismi responsabili del suo mantenimento. Solo una diagnosi accurata può potenzialmente portare all'implementazione di appropriate strategie di gestione del dolore; questo è particolarmente vero per il dolore neuropatico (di origine radicolare, gangliare o della colonna vertebrale) che è generato da lesioni o disfunzioni del sistema nervoso e può essere mantenuto da diversi meccanismi. Inoltre, è più probabile che il dolore neuropatico sia stato causato da un trattamento chirurgico o da malattie associate (co-morbilità) e sia meno responsivo ai trattamenti rispetto al dolore nocicettivo (Thomson, 2013). È difficile ottenere risultati positivi in pazienti affetti da dolore cronico; sebbene la SCS possa inizialmente indurre con successo l'analgesia, è stato osservato che questa è relativamente temporanea, e che di solito si esaurisce dopo 12-24 mesi (Abeloos et al., 2011), come in molti pazienti arruolati nello studio presentato.

La FBSS si manifesta, in tutti i casi trattati, con dolore lombare e radicolonevrite lombosacrale secondaria a una condizione recidivante (rispetto al precedente intervento chirurgico) di conflitto disco-meningo-radicolare o ad esiti post chirurgici (aderenze peridurali, instabilità vertebro-midollare) o ad entrambe le condizioni associate. Tutti i pazienti arruolati sono risultati refrattari a terapie fisioterapiche, con un indice di Bathel, pre-trattamento analgesico specialistico, pari a 45 ± 8 (valore medio). Tutti i pazienti, inoltre, sono trattati in fase pre e post-operatoria con programmi di riabilitativi e terapia farmacologica analgesica, in accordo ai principi di buona pratica clinica.

Nella valutazione retrospettiva dei 28 pazienti in studio, le terapie farmacologiche soltanto apparentemente rappresentano l'aspetto minoritario della terapia antalgica proposta; inoltre, è possibile dedurre le seguenti osservazioni in merito, che, pur non avendo dignità di proiezione al dato assoluto, sono certamente indicative di una pratica analgesica orientata, con discutibile appropriatezza di cura, da medici di medicina generale, fisiatristi, chirurghi del rachide, neurologi, terapisti del dolore, figure paramediche.

- La terapia farmacologica media di un paziente affetto da FBSS è di 85.7 mesi.
- I trattamenti chirurgici proposti non hanno limitato l'uso di analgesici maggiori.
- In 9 pazienti dei 28, il periodo post operatorio (fino a 4 mesi dopo l'intervento) si è caratterizzato per l'incremento dell'assunzione giornaliera di steroidi, FANS, paracetamolo, oppiacei, miorilassanti.
- L'assunzione di FANS e steroidi, miorilassanti periferici e centrali e antidepressivi è stata correlata ad un minor indice di disabilità (secondo la scala di Barthel) ma l'effetto è stato limitato all'intervallo di somministrazione.
- Gabapentinoidi, carbamazepina e oppiacei non hanno significativamente variato il profilo di disabilità dei pazienti.

Nel contesto delle cure analgesiche specialistiche, i cannabinoidi di sintesi e di estrazione rappresentano un capitolo che suscita un interesse sempre crescente. L'utilizzo di cannabinoidi (combinazioni di THC/CBD, solo CBD e solo THC), sono stati oggetto di studio in pazienti affetti da sindromi dolorose croniche (di origine nocicettiva, nocioplastica e neuropatica) e spasticità, rivelando un sicuro profilo sia analgesico, miorilassante, stabilizzatore dell'umore e ipnoinduttore.

- 9 pazienti sono stati trattati con CBD e THC/CBD anche nella fase preparatoria all'impianto dello stimolatore midollare, riferendo solo un trascurabile effetto analgesico (<20% del valore medio basale) ma un soddisfacente effetto miorilassante e ipnoinduttore.
- La stimolazione midollare di nuova generazione è stata applicata ad 8 pazienti su 28 (2 pazienti con burst stimulation e 6 pazienti con stimolazione ad alta frequenza HF-SCS); 20 pazienti, in buon compenso algico, hanno mantenuto la stimolazione midollare tonico clonica.

Un dato clinico di interesse è legato all'evidenza di due aspetti: il primo riguardante l'inefficacia del cannabinoide prima dell'impianto di neuro stimolazione, con un effetto analgesico non maggiore di oppiaceo e adiuvanti, e minore del FANS; il secondo relativo al fatto che, dopo l'impianto dello stimolatore, sebbene alcuni pazienti riportavano una valida analgesia (con decremento dell'intensità di dolore di almeno il 50% rispetto ai valori precedenti all'impianto), 6 pazienti hanno chiesto di poter

continuare ad assumere CBD e 3 pazienti la combinazione THC/CBD, dato che gli effetti sul tono dell'umore, miglioramento e qualità del sonno venivano considerati importanti nella percezione di una migliore globale qualità di vita.

In questo scenario, l'insorgenza rapida e gli effetti analgesici prolungati ottenuti con prodotti derivati dalla Cannabis sembrano essere indipendenti dagli effetti della SCS; ovvero potrebbero potenziarli in una azione antalgica sincrona. Dai risultati ottenuti emerge che, gli effetti analgesici superiori, combinati con la bassa incidenza di eventi avversi, si potrebbe dedurre che i prodotti derivati dalla Cannabis rappresentino una valida opzione terapeutica per il dolore cronico refrattario associato alla FBSS, soprattutto se paragonati ad altre classi di farmaci, inclusi gli oppioidi. Questa tesi è suggerita da diversi studi epidemiologici, che mostrano che il 10%-15% dei pazienti affetti da dolore cronico usa la Cannabis per migliorare il dolore, il sonno e l'umore (Torrance et al., 2006). Ulteriori, studi clinici, condotti sull'utilizzo di formulazioni di cannabinoidi sintetici e di derivazione naturale, hanno dimostrato la loro efficacia analgesica nel trattamento del dolore neurogeno refrattario, nelle lesioni del plesso brachiale e nel dolore neuropatico cronico (Lynch and Campbell, 2011). Questi studi suggeriscono che la somministrazione di agonisti dei cannabinoidi dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti che soffrono di dolore cronico da moderato a severo, specialmente quando altri trattamenti meno invasivi e terapie con oppioidi falliscono, o quando vengono segnalati eventi avversi gravi (Ware, 2003).

Nel presente studio la somministrazione per via orale è stata preferita poiché la disponibilità del prodotto e la semplicità di somministrazione, rispetto alla vaporizzazione, sono stati considerati fattori favorevoli. A causa della mancanza di informazioni precise sull'efficacia e la sicurezza del prodotto, il protocollo di studio prevedeva un dosaggio iniziale basso da aumentare in base alla risposta del paziente.

Come si è verificato in altri studi basati sul THC, gli effetti collaterali comuni riportati dai pazienti sono generalmente di gravità da lieve a moderata, transitori e ben tollerati (Lynch and Ware, 2015; Kim et al., 2017) Eventi avversi delle terapie a base di Cannabis sono correlati principalmente al THC, la cui dose giornaliera equivalente totale dovrebbe essere generalmente limitata per evitare sequele psicoattive e sviluppo di tolleranza. Il dosaggio e la titolazione di qualsiasi preparazione di Cannabis dovrebbero essere incrementati gradualmente, partendo dai livelli più bassi (MacCallum and Russo, 2018).

Nei casi descritti nel presente studio, l'analisi dei risultati conferma gli effetti positivi del trattamento con cannabinoidi in pazienti con dolore refrattario da FBSS. Inoltre, i risultati mostrano un miglioramento dell'umore e delle attività generali. L'effetto positivo del THC sulla qualità del sonno,

come riportato dai pazienti inclusi nel nostro studio, è già stato osservato da altri autori (Blumenthal and Malemud., 2016) e potrebbe forse influenzare positivamente la percezione del dolore.

Una considerazione conclusiva, non certamente marginale, va riservata alla stimolazione midollare continua, stabilmente basata sulla premessa della teoria del Gate Control di Melzack e Wall, secondo la quale la stimolazione delle vie sensitive di maggior calibro e a maggior velocità di conduzione è in grado di limitare le percezioni veicolate da fibre sensitive a minor calibro, diversa mielinizzazione e minore velocità di conduzione (principio del dolore che scaccia il dolore). Tale prestigiosa intuizione, che ha preso spunto dall'applicazione a fini analgesici delle code dei Torpedo agli arti dolenti dei marinai, ancora oggi, è da considerarsi valida in campo di neuro-modulazione periferica e spinale. Il capitolo della neuro-modulazione spinale elettrica si consolida di evidenze scientifiche anche in funzione dello sviluppo di nuovi strumenti finalizzati all'impianto. È rilevante, infatti, che le procedure di neuro-modulazione antalgica spinale, avvalendosi di campi elettrici con nuova e diversa conformazione spaziale e temporale, si caratterizzano, clinicamente, per un'analgia indotta senza la parestesia analgesica tradizionalmente stimolata. Ovvero, generando campi elettrici con una permeanza biologica diversa dalla stimolazione midollare tradizionale (tonico-clonica) definita dall'attivazione prodromica dello stimolo elettrico lungo i fasci del sistema delle colonne dorsali-lemnisco-mediale. Si è valutato, infatti, come la modifica dei parametri elettrici fondamentali (frequenza, ampiezza di onda e voltaggio) sia in grado di generare onde elettriche la cui conformazione, genera effetti di sommazione temporale dello stimolo e quindi sia in grado di sopprimere la percezione parestesica (burst stimulation), mantenendo l'effetto analgesico, o giungendo al sistema inibitorio degli interneuroni midollari, senza alcun impatto sulla percezione somatoestesica.

Tale premessa è essenziale per indicare come la qualità della neuro modulazione spinale abbia, da un lato, inaugurato un nuovo filone di ricerca sull'efficacia analgesica in funzione delle forme d'onda elettrica, dall'altro, ha offerto un margine analgesico maggiore rispetto alla stimolazione tradizionale tonico-clonica. Quest'ultima, di ampio uso e crescente diffusione, ha in sé il limite intrinseco dell'impossibilità di sovrastimolare le colonne dorsali midollari oltre la soglia di percezione, individuale, di parestesia molesta. Le nuove forme d'onda, generando una stimolazione non parestesica, sono in grado di reclutare o il sistema delle colonne dorsali, oltre la percezione parestesica, o sistemi analgesici (neuroni inibitori) diversi, con la possibilità di applicare campi elettrici (di frequenza e voltaggio maggiori) in assenza di una percezione somatoestesica (tattile epicritica o protopatica, o termica).

Ciò nonostante, nella disamina retrospettiva, la stimolazione midollare di nuova generazione è stata applicata ad 8 pazienti, mentre 20 pazienti, hanno mantenuto la stimolazione midollare tonico clonica

riportando buon compenso algico. Questo dato ha come fattore chiave la combinazione e il sinergismo analgesico positivo generato da stimolazione midollare continua e terapia con cannabinoidi. Infatti nei pazienti trattati con stimolazione midollare tonico-clonica, la stabilizzazione dell'analgia e il completamento dell'effetto analgesico si sono mantenuti, in maniera costante e duratura, dopo l'inizio della terapia con cannabinoidi. Ciò in apparente controtendenza ad un orientamento procedurale che punta alla sostituzione dei vecchi sistemi di stimolazione tonico-clonica con sistemi di stimolazione midollare di nuova concezione; generando inoltre un diverso impiego di risorse sanitarie a parità di effetto analgesico ottenuto.

I principali fattori limitanti di questo studio sono l'esiguo numero di casi di pazienti con FBSS con dolore refrattario intrattabile e la mancanza di un gruppo di controllo, anche se è opinione generale che l'interpretazione dei risultati ottenuti con studi controllati con placebo possa incontrare difficoltà a causa di gli effetti psicoattivi della Cannabis. Inoltre, va notato che le norme etiche in Italia sono molto restrittive, soprattutto nell'ambito del trattamento del dolore.

Nonostante i limiti descritti, in tutti i pazienti arruolati, l'effetto benefico ottenuto con i cannabinoidi in associazione con SCS dimostra che la terapia SCS da sola può non in tutti i casi essere sufficiente per fornire un'analgia adeguata.

La valutazione retrospettiva indica come la terapia neuro-modulatoria elettrica continua in associazione alla terapia con cannabinoidi rappresenti un sinergismo analgesico sicuro ed efficace in una popolazione, omogenea per patologia e quadro clinico, di pazienti affetti da FBSS. In attesa di evidenze scientifiche validanti, l'associazione di neuro-modulazione spinale elettrica e cannabinoidi è suggeribile ed applicabile nei casi di FBSS refrattaria associata a disabilità moderata-grave.

Bibliografia

Abeloos L, de Witte O, Riquet R, Tuna T, Mathieu N. Évaluation à long terme de la stimulation médullaire dans les douleurs lombosciatiques neuropathiques postopératoires: étude rétrospective. [Long-term outcome of patients treated with spinal cord stimulation for therapeutically refractory failed back surgery syndrome: a retrospective study]. *Neurochirurgie*. 2011;57(3):114–119. French.

Adamson Barnes, N. S., Mitchell, V. A., Kazantzis, N. P., and Vaughan, C. W. (2016). Actions of the dual FAAH/MAGL inhibitor JZL195 in a murine neuropathic pain model. *Br. J. Pharmacol.* 173, 77–87. doi: 10.1111/bph.13337

Ahmed AI, van den Elsen GA, Colbers A, van derMarck MA, Burger DM, Feuth TB, Rikkert MG, Kramers C. Safety and pharmacokinetics of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy older subjects: a randomized controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:1475–82.

Alexander SP, Kendall DA. The complications of promiscuity: endocannabinoid action and metabolism. *Br J Pharmacol* 2007;152:602–23.

Al-Kaisy A, Van Buyten JP, Smet I, Palmisani S, Pang D, Smith T. Sustained effectiveness of 10 kHz high-frequency spinal cord stimulation for patients with chronic, low back pain: 24-month results of a prospective multicenter study. *Pain Med*. 2014;15:347-354.

Arle JE, Mei L, Carlson KW, Shils JL. High-frequency stimulation of dorsal column axons: potential underlying mechanism of paresthesia-free neuropathic pain relief. *Neuromodulation*. 2016;19: 385-397.

Attal N, Bouhassira D. Pharmacotherapy of neuropathic pain: which drugs, which treatment algorithms? *Pain*. 2015;156(Suppl 1):S104–S114.

Attal N, Perrot S, Fermanian J, Bouhassira D. The neuropathic components of chronic low back pain: a prospective multicenter study using the DN4 Questionnaire. *J Pain*. 2011;12(10):1080–1087.

Atwal N, Casey SL, Mitchell VA, Vaughan CW. THC and gabapentin interactions in a mouse neuropathic pain model. *Neuropharmacology* 2019;144:115–21.

Baber Z, Erdek MA. Failed back surgery syndrome: current perspectives. *J Pain Res*. 2016;9:979–987.

- Bennici A, Mannucci C, Calapai F, Cardia L, Ammendolia I, Gangemi S, Calapai G, Griscti Soler D. Safety of Medical Cannabis in Neuropathic Chronic Pain Management. *Molecules*. 2021; 26(20):6257. <https://doi.org/10.3390/molecules26206257>
- Berdyshev EV. Cannabinoid receptors and the regulation of immune response. *Chem Phys Lipids* 2000;108:169–90.
- Berman P, Futoran K, Lewitus GM, Mukha D, Benami M, Shlomi T, Meiri D. A new ESI-LC/MS approach for comprehensive metabolic profiling of phytocannabinoids in Cannabis. *Sci Rep* 2018;8:14280.
- Blankman JL, Simon GM, Cravatt BF. A comprehensive profile of brain enzymes that hydrolyze the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *Chem Biol* 2007;14:1347–56.
- Blumenthal DE, Malemud CJ. Recent strategies for drug development in fibromyalgia syndrome. *Expert Rev Neurother*. 2016;16(12):1407–1411.
- Bouaboula M, Poinot-Chazel C, Bourrie B, Canat X, Calandra B, Rinaldi-Carmona M, Le Fur G, Casellas P. Activation of mitogen-activated protein kinases by stimulation of the central cannabinoid receptor CB1. *Biochem J* 1995;312:637–41.
- Brenneman DE, Petkanas D, Kinney WA. Pharmacological comparisons between cannabidiol and KLS-13019. *J Mol Neurosci* 2018;66:121–34.
- Bridges D, Rice AS, Egertova M, Elphick MR, Winter J, Michael GJ. Localisation of cannabinoid receptor 1 in rat dorsal root ganglion using in situ hybridisation and immunohistochemistry. *Neuroscience* 2003;119: 803–12.
- Britch SC, Babalonis S, Walsh SL. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology (Berl)* 2020.
- Brown AJ. Novel cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol* 2007;152:567–75.
- Bruni N, Della Pepa C, Oliaro-Bosso S, Pessione E, Gastaldi D, Dosio F. Cannabinoid delivery systems for pain and inflammation treatment. *Molecules* 2018;23:2478.
- Butler RK, Finn DP. Stress-induced analgesia. *Prog Neurobiol* 2009;88:184–202.

Butler RK, Rea K, Lang Y, Gavin AM, Finn DP. Endocannabinoid-mediated enhancement of fear-conditioned analgesia in rats: opioid receptor dependency and molecular correlates. *PAIN* 2008;140:491–500.

Cabanero D, Ramirez-Lopez A, Drews E, Schmole A, Otte DM, Wawrzczak-Bargiela A, Huerga Encabo H, Kummer S, Ferrer-Montiel A, Przewlocki R, Zimmer A, Maldonado R. Protective role of neuronal and lymphoid cannabinoid CB2 receptors in neuropathic pain. *Elife*;9:2020.

Cabral, G.A.; Jamerson, M. Marijuana use and brain immune mechanisms. *Int. Rev. Neurobiol.* 2014, 118,199–230.

Cadas H, di Tomaso E, Piomelli D. Occurrence and biosynthesis of endogenous cannabinoid precursor, N-arachidonoyl phosphatidylethanolamine, in rat brain. *J Neurosci* 1997;17:1226–42.

Cadas H, Gaillet S, Beltramo M, Venance L, Piomelli D. Biosynthesis of an endogenous cannabinoid precursor in neurons and its control by calcium and cAMP. *J Neurosci* 1996;16:3934–42.

Calapai F, Cardia L, Sorbara EE, et al. Cannabinoids, Blood-Brain Barrier, and Brain Disposition. *Pharmaceutics*. 2020;12(3):265. Published 2020 Mar 15. doi:10.3390/pharmaceutics12030265

Caprioli, A., Coccurello, R., Rapino, C., Di Serio, S., Di Tommaso, M., Vertecky, M., et al. (2012). The novel reversible fatty acid amide hydrolase inhibitor ST4070 increases endocannabinoid brain levels and counteracts neuropathic pain in different animal models. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 342,188–195. doi: 10.1124/jpet.111.191403

Chan CW, Peng P. Failed back surgery syndrome. *Pain Med.* 2011;12(4):577–606.

Clapper JR, Moreno-Sanz G, Russo R, Guijarro A, Vacondio F, Duranti A, Tontini A, Sanchini S, Sciolino NR, Spradley JM, Hohmann AG, Calignano A, Mor M, Tarzia G, Piomelli D. Anandamide suppresses pain initiation through a peripheral endocannabinoid mechanism. *Nat Neurosci* 2010;13:1265–70.

Cox ML, Haller VL, Welch SP. Synergy between delta9-tetrahydrocannabinol and morphine in the arthritic rat. *Eur J Pharmacol* 2007;567:125–30.b

Cox ML, Haller VL, Welch SP. The antinociceptive effect of Delta9- tetrahydrocannabinol in the arthritic rat involves the CB(2) cannabinoid receptor. *Eur J Pharmacol* 2007;570:50–6.a

Cravatt BF, Giang DK, Mayfield SP, Boger DL, Lerner RA, Gilula NB. Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides. *Nature* 1996;384:83–7.

De Andres J, Monsalve-Dolz V, Fabregat-Cid G, et al. Prospective, randomized blind effect-on outcome study of conventional vs high-frequency spinal cord stimulation in patients with pain and disability due to failed back surgery syndrome. *Pain Med.* 2017;18:2401-2421.

De Ridder D, Vanneste S, Plazier M, van der Loo E, Menovsky T. Burst spinal cord stimulation: toward paresthesia-free pain suppression. *Neurosurgery.* 2010;66:986-990.

Deer T, Slavin KV, Amirdelfan K, et al. Success using neuromodulation with BURST (SUNBURST) study: results from a prospective, randomized controlled trial using a novel burst waveform. *Neuromodulation.* 2018;21:56-66.

Deiana S, Watanabe A, Yamasaki Y, Amada N, Arthur M, Fleming S, Woodcock H, Dorward P, Pigliacampo B, Close S, Platt B, Riedel G. Plasma and brain pharmacokinetic profile of cannabidiol (CBD), cannabidivarin (CBDV), Delta(9)-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabigerol (CBG) in rats and mice following oral and intraperitoneal administration and CBD action on obsessive-compulsive behaviour. *Psychopharmacology (Berl)* 2012;219:859–73.

Demartini L, Stocco E, Bonezzi C. Failed back surgery syndrome and intrathecal drugs infusion. *Eur J Pain Suppl.* 2010;4(S4):299–301.

Demuth DG, Molleman A. Cannabinoid signalling. *Life Sci* 2006;78:549–63.

Deng, L., Guindon, J., Cornett, B. L., Makriyannis, A., Mackie, K., and Hohmann, A. G. (2015). Chronic cannabinoid receptor 2 activation reverses paclitaxel neuropathy without tolerance or cannabinoid receptor 1-dependent withdrawal. *Biol. Psychiatry* 77, 475–487. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.04.009

Devane WA, Dysarz FA III, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 1988;34:605–13.

Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor [see comments]. *Science* 1992;258:1946–9.

Di Marzo V, Breivogel CS, Tao Q, Bridgen DT, Razdan RK, Zimmer AM, Zimmer A, Martin BR. Levels, metabolism, and pharmacological activity of anandamide in CB(1) cannabinoid receptor knockout mice: evidence for non-CB(1), non-CB(2) receptor-mediated actions of anandamide in mouse brain. *J Neurochem* 2000;75:2434–44.

Di Marzo V, Stella N, Zimmer A. Endocannabinoid signalling and the deteriorating brain. *Nat Rev Neurosci* 2015;16:30–42.

Di Marzo V. Endocannabinoids: synthesis and degradation. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2008;160:1–24.

Dos Santos RG, Hallak JEC, Crippa JAS. Neuropharmacological effects of the main phytocannabinoids: a narrative review. *Adv Exp Med Biol* 2021;1264:29–45.

Duggal N, Mendiondo I, Pares HR, et al. Anterior lumbar interbody fusion for treatment of failed back surgery syndrome: an outcome analysis. *Neurosurgery*. 2004;54(3):636–644.

Eisenberg E, Ogintz M, Almog S. The pharmacokinetics, efficacy, safety, and ease of use of a novel portable metered-dose cannabis inhaler in patients with chronic neuropathic pain: a phase 1a study. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2014;28:216–25.

Ellis, R.J.; Toporoff, W.; Vaida, F.; van den Brande, G.; Gonzales, J.; Gouaux, B.; Bentley, H.; Atkinson, J.H. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2009, 34(3), 672-680.

Elmes, S. J., Jhaveri, M. D., Smart, D., Kendall, D. A., and Chapman, V. (2004). Cannabinoid CB2 receptor activation inhibits mechanically evoked responses of wide dynamic range dorsal horn neurons in naïve rats and in rat models of inflammatory and neuropathic pain. *Eur. J. Neurosci*. 20, 2311–2320. doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03690.x

Esmer G, Blum J, Rulf J, Pier J. Mindfulness-based stress reduction for failed back surgery syndrome: a randomized controlled trial. *J Am Osteopath Assoc*. 2010;110(11):646–652.

Farquhar-Smith WP, Egertova M, Bradbury EJ, McMahon SB, Rice AS, Elphick MR. Cannabinoid CB(1) receptor expression in rat spinal cord. *Mol Cell Neurosci* 2000;15:510–21.

Fine PG, Rosenfeld MJ. The endocannabinoid system, cannabinoids, and pain. *Rambam Maimonides Med J* 2013;4:e0022.

Finn DP, Beckett SR, Richardson D, Kendall DA, Marsden CA, Chapman V. Evidence for differential modulation of conditioned aversion and fear-conditioned analgesia by CB1 receptors. *Eur J Neurosci* 2004;20:848–52.**a**

Finn DP, Beckett SR, Roe CH, Madjd A, Fone KC, Kendall DA, Marsden CA, Chapman V. Effects of coadministration of cannabinoids and morphine on nociceptive behaviour, brain monoamines and HPA axis activity in a rat model of persistent pain. *Eur J Neurosci* 2004;19:678–86.**b**

Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*. 2010;150(3):573–581.

Fisher E, Moore RA, Fogarty AE, Finn DP, Finnerup NB, Gilron I, Haroutounian S, Krane E, Rice ASC, Rowbotham M, Wallace M, Eccleston C. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management: a systematic review of randomised controlled trials. *PAIN* 2020. doi:10.1097/j.pain.0000000000001929.

Foletti A, Durrer A, Buchser E. Neurostimulation technology for the treatment of chronic pain: a focus on spinal cord stimulation. *Expert Rev Med Devices*. 2007;4(2):201–214.

Fox A, Kesingland A, Gentry C, McNair K, Patel S, Urban L, James I. The role of central and peripheral Cannabinoid1 receptors in the antihyperalgesic activity of cannabinoids in a model of neuropathic pain. *PAIN* 2001;92:91–100.

Franco V, Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of cannabidiol for epilepsy. *Drugs* 2019;79:1435–54.

Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 1964;86:1646–7.

Gershkovich P, Qadri B, Yacovan A, Amselem S, Hoffman A. Different impacts of intestinal lymphatic transport on the oral bioavailability of structurally similar synthetic lipophilic cannabinoids: dexamabinol and PRS-211,220. *Eur J Pharm Sci* 2007;31:298–305.

Glass M, Dragunow M, Faull RLM. Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience* 1997;77: 299–318.

Goparaju SK, Ueda N, Yamaguchi H, Yamamoto S. Anandamide amidohydrolase reacting with 2-arachidonoylglycerol, another cannabinoid receptor ligand. *FEBS Lett* 1998;422:69–73.

Grenald SA, Young MA, Wang Y, Ossipov MH, Ibrahim MM, Largent-Milnes TM, Vanderah TW. Synergistic attenuation of chronic pain using mu opioid and cannabinoid receptor 2 agonists. *Neuropharmacology* 2017;116:59–70.

Grotenhermen F, Muller-Vahl K. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109:495–501.

Grotenhermen, F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin. Pharmacokinet.* 2003, 42,327–360. [CrossRef]

Guindon J, Beaulieu P. The role of the endogenous cannabinoid system in peripheral analgesia. *Curr Mol Pharmacol* 2009;2:134–9.

Guindon J, Hohmann AG. The endocannabinoid system and pain. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2009;8:403–21.

Hanus LO, Meyer SM, Munoz E, Tagliabatella-Scafati O, Appendino G. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Nat Prod Rep* 2016;33: 1357–92.

Harvey AM. Classification of chronic pain – descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Clin J Pain.* 1995;11(2):163.

Häuser, W.; Petzke, F.; Fitzcharles, M.A. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management - An overview of systematic reviews. *Eur J Pain.* 2018, 22(3), 455-470.

Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *J Neurosci* 1991;11:563–83.

Herzberg, U., Eliav, E., Bennett, G. J., and Kopin, I. J. (1997). The analgesic effects of RC-WIN 55,212-2 mesylate, a high affinity cannabinoid agonist, in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci. Lett.* 221, 157–160. doi: 10.1016/S0304-3940(96)13308-5

Hložek T, Uttl L, Kadeřábek L, et al. Pharmacokinetic and behavioural profile of THC, CBD, and THC+CBD combination after pulmonary, oral, and subcutaneous administration in rats and

confirmation of conversion in vivo of CBD to THC. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017;27(12):1223-1237. doi:10.1016/j.euroneuro.2017.10.037

Hohmann AG, Briley EM, Herkenham M. Pre- and postsynaptic distribution of cannabinoid and mu opioid receptors in rat spinal cord. *Brain Res* 1999;822:17–25.

Hohmann AG, Herkenham M. Regulation of cannabinoid and mu opioid receptors in rat lumbar spinal cord following neonatal capsaicin treatment. *Neurosci Lett* 1998;252:13–16.

Hohmann AG, Herkenham M. **a** Cannabinoid receptors undergo axonal flow in sensory nerves. *Neuroscience* 1999;92:1171–5.

Hohmann AG, Herkenham M. **b** Localization of central cannabinoid CB1 receptor messenger RNA in neuronal subpopulations of rat dorsal root ganglia: a double-label in situ hybridization study. *Neuroscience* 1999;90:923–31.

Hohmann AG, Suplita RL, Bolton NM, Neely MH, Fegley D, Mangieri R, Krey JF, Walker JM, Holmes PV, Crystal JD, Duranti A, Tontini A, Mor M, Tarzia G, Piomelli D. An endocannabinoid mechanism for stress-induced analgesia. *Nature* 2005;435:1108–12.

Howlett AC, Mukhopadhyay S, Shim JY, Welsh WJ. Signal transduction of eicosanoid CB1 receptor ligands. *Life Sci* 1999;65:617–25.

Hsieh, G. C., Pai, M., Chandran, P., Hooker, B. A., Zhum, C. Z., Salyers, A. K., et al. (2011). Central and peripheral sites of action for CB2 receptor mediated analgesic activity in chronic inflammatory and neuropathic pain models in rats. *Br. J. Pharmacol.* 162, 428–440. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01046.x

Huestis M.A. Pharmacokinetics of THC in inhaled and oral preparations. In: Nahas GG, Sutin KM, Harvey DJ, Agurell S, editors. *Marihuana and Medicine*. Totowa, NJ: Humana Press, 1999. p. 105–16.

Hussain A, Erdek M. Interventional pain management for failed back surgery syndrome. *Pain Pract.* 2014;14(1):64–78.

Iyer V, Slivicki RA, Thomaz AC, Crystal JD, Mackie K, Hohmann AG. The cannabinoid CB2 receptor agonist LY2828360 synergizes with morphine to suppress neuropathic nociception and attenuates morphine reward and physical dependence. *Eur J Pharmacol* 2020; 886:173544.

- Izgelov D, Regev A, Domb AJ, Hoffman A. Using the absorption cocktail approach to assess differential absorption kinetics of Cannabidiol administered in lipid-based vehicles in rats. *Mol Pharm* 2020;17:1979–86.
- Jonsson KO, Vandevoorde S, Lambert DM, Tiger G, Fowler CJ. Effects of homologues and analogues of palmitoylethanolamide upon the inactivation of the endocannabinoid anandamide. *Br J Pharmacol* 2001; 133:1263–75.
- Jung KM, Astarita G, Zhu C, Wallace M, Mackie K, Piomelli D. A key role for diacylglycerol lipase- α in metabotropic glutamate receptor-dependent endocannabinoid mobilization. *Mol Pharmacol* 2007;72: 612–21.
- Kapural L, Yu C, Doust MW, et al. Novel 10-kHz high-frequency therapy (HF10 therapy) is superior to traditional low-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back and leg pain: the SENZA-RCT randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2015;123:851-860.
- Karler R, Sangdee P, Turkanis SA, Borys HK. The pharmacokinetic fate of cannabidiol and its relationship to barbiturate sleep time. *Biochem Pharmacol* 1979;28:777–84.
- Karschner EL, Darwin WD, Goodwin RS, Wright S, Huestis MA. Plasma cannabinoid pharmacokinetics following controlled oral delta9-tetrahydrocannabinol and oromucosal cannabis extract administration. *Clin Chem* 2011;57:66–75.
- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006;367(9522):1618–1625.
- Khurana, L., Mackie, K., Piomelli, D., and Kendall, D. A. (2017). Modulation of CB1 cannabinoid receptor by allosteric ligands: pharmacology and therapeutic opportunities. *Neuropharmacology* 124, 3–12. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.05.018
- Killestein, J.; Hoogervorst, E.L.; Reif, M.; Kalkers, N.F.; Van Loenen, A.C.; Staats, P.G.; Gorter, R.W.; Uitdehaag, B.M.; Polman, C.H. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology* 2002, 58(9), 1404-1407.
- Kim J, Grobelna A. Nabilone for Chronic Pain Management: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 Aug 9. PMID: 29949325

Kinsey, S. G., Long, J. Z., Cravatt, B. F., and Lichtman, A. H. (2010). Fatty acid amide hydrolase and monoacylglycerol lipase inhibitors produce anti-allodynic effects in mice through distinct cannabinoid receptor mechanisms. *J. Pain* 11, 1420–1428. doi: 10.1016/j.jpain.2010.04.001

Kinsey, S. G., Mahadevan, A., Zhao, B., Sun, H., Naidu, P. S., Razdan, R. K., et al. (2011). The CB2 cannabinoid receptor-selective agonist O-3223 reduces pain and inflammation without apparent cannabinoid behavioral effects. *Neuropharmacology* 60, 244–251. doi: 10.1016/j.neuropharm.2010.09.004

Krcevski-Skvarc N, Wells C, Häuser W. Availability and approval of cannabis-based medicines for chronic pain management and palliative/supportive care in Europe: A survey of the status in the chapters of the European Pain Federation. *Eur J Pain*. 2018;22(3):440-454. doi:10.1002/ejp.1147

Kumar K, Hunter G, Demeria DD. Treatment of chronic pain by using intrathecal drug therapy compared with conventional pain therapies: a cost-effectiveness analysis. *J Neurosurg*. 2002;97(4):803–810.

Kumar K, North R, Taylor R, et al. Spinal cord stimulation vs. conventional medical management: a prospective, randomized, controlled, multicenter study of patients with failed back surgery syndrome (PROCESS Study). *Neuromodulation*. 2005;8(4):213–218.

Kumar K, Taylor RS, Jacques L, et al. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicenter randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain*. 2007;132:179-188.

Kumar K, Taylor RS, Jacques L, et al. The effects of spinal cord stimulation in neuropathic pain are sustained: a 24-month follow-up of the prospective randomized controlled multicenter trial of the effectiveness of spinal cord stimulation. *Neurosurgery*. 2008;63:762-768.

Ledent C, Valverde O, Cossu G, Petitet F, Aubert JF, Beslot F, Bohme GA, Imperato A, Pedrazzini T, Roques BP, Vassart G, Fratta W, Parmentier M. Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science* 1999;283:401–4

Li AL, Lin X, Dhopeswarkar AS, Thomaz AC, Carey LM, Liu Y, Nikas SP, Makriyannis A, Mackie K, Hohmann AG. Cannabinoid CB2 agonist AM1710 differentially suppresses distinct pathological pain states and attenuates morphine tolerance and withdrawal. *Mol Pharmacol* 2019;95:155–68.

- Liang, Y. C., Huang, C. C., and Hsu, K. S. (2007). The synthetic cannabinoids attenuate allodynia and hyperalgesia in a rat model of trigeminal neuropathic pain. *Neuropharmacology* 53, 169–177. doi: 10.1016/j.neuropharm.2007.04.019
- Lichtman, A. H., Leung, D., Shelton, C. C., Saghatelian, A., Hardouin, C., Boger, D.-L., et al. (2004). Reversible inhibitors of fatty acid amide hydrolase that promote analgesia: evidence for an unprecedented combination of potency and selectivity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 311, 441–448. doi: 10.1124/jpet.104.069401
- Lim, G., Sung, B., Ji, R. R., and Mao, J. (2003). Upregulation of spinal cannabinoid-1 receptors following nerve injury enhances the effects of Win 55,212-2 on neuropathic pain behaviors in rats. *Pain* 105, 275–283. doi: 10.1016/S0304-3959(03)00242-2
- Lin X, Dhopeswarkar AS, Huibregtse M, Mackie K, Hohmann AG. Slowly signaling G protein-biased CB2 cannabinoid receptor agonist LY2828360 suppresses neuropathic pain with sustained efficacy and attenuates morphine tolerance and dependence. *Mol Pharmacol* 2018;93:49–62.
- Little PJ, Compton DR, Johnson MR, Melvin LS, Martin BR. Pharmacology and stereoselectivity of structurally novel cannabinoids in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;247:1046–51.
- Long, J. Z., Li, W., Booker, L., Burston, J. J., Kinsey, S. G., Schlosburg, J. E., et al. (2009). Selective blockade of 2-arachidonoylglycerol hydrolysis produces cannabinoid behavioral effects. *Nat. Chem. Biol.* 5, 37–44. doi: 10.1038/nchembio.129
- Luongo L, Maione S, Di Marzo V. Endocannabinoids and neuropathic pain: focus on neuron-glia and endocannabinoid-neurotrophin interactions. *Eur J Neurosci* 2014;39:401–8.
- Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic noncancer pain: a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72(5):735–744.
- Lynch ME, Ware MA. Cannabinoids for the treatment of chronic noncancer pain: an updated systematic review of randomized controlled trials. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2015;10(2):293–301.
- MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med.* 2018 Mar;49:12-19. doi: 10.1016/j.ejim.2018.01.004. Epub 2018 Jan 4.
- Maldonado R, Baños JE, Cabañero D. The endocannabinoid system and neuropathic pain. *Pain.* 2016;157(Suppl 1):S23–S32.

Mannion AF, Balagué F, Pellisé F, Cedraschi C. Pain measurement in patients with low back pain. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(11):610-618. doi:10.1038/ncprheum0646

Mannucci C, Navarra M, Calapai F, et al. Neurological aspects of medical use of cannabidiol. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2017;16(5):541–553.

Mathews M, Mazhuvanchery C, Rab F. (562) Post laminectomy syndrome: treatment outcomes from a pain rehabilitation program. *J Pain*. 2014;15(4):S116.

Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990;346:561–4.

McIsaac, W.; Fritchie, G.E.; Idänpään-Heikkilä, J.E.; Ho, B.T.; Englert, L.F. Distribution of marihuana in monkey brain and concomitant behavioural effects. *Nature* 1971, 230, 593–594. [CrossRef]

Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, Gopher A, Almog S, Martin BR, Compton DR. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 1995;50:83–90.

Mechoulam R, Gaoni Y. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 1967;86:1646–7.

Mekhail N, Visnjevac O, Azer G, Mehanny DS, Agrawal P, Foorsov V. Spinal cord stimulation 50 years later: clinical outcomes of spinal cord stimulation based on randomized clinical trials— a systematic review. *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43: 391-406.

Mitirattanakul, S., Ramakul, N., Guerrero, A. V., Matsuka, Y., Ono, T., Iwase, H., et al. (2006). Site-specific increases in peripheral cannabinoid receptors and their endogenous ligands in a model of neuropathic pain. *Pain* 126, 102–114. doi: 10.1016/j.pain.2006.06.016

Mondello E, Quattrone D, Cardia L, et al. Cannabinoids and spinal cord stimulation for the treatment of failed back surgery syndrome refractory pain. *J Pain Res*. 2018;11:1761-1767. Published 2018 Sep 6. doi:10.2147/JPR.S166617

Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993;365:61–5.

Naef M, Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Zbinden A, Brenneisen R. The analgesic effect of oral delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), morphine, and a THC-morphine combination in healthy subjects under experimental pain conditions. *PAIN* 2003;105:79–88.

Naef M, Russmann S, Petersen-Felix S, Brenneisen R. Development and pharmacokinetic characterization of pulmonary and intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in humans. *J Pharm Sci* 2004;93:1176–84.

Nahas, G.; Leger, C.; Tocque, B.; Hoellinger, H. The kinetics of cannabinoid distribution and storage with special reference to the brain and testis. *J. Clin. Pharmacol.* 1981, 21, 208S–214S. [CrossRef]

Nahas, G.G. The pharmacokinetics of THC in fat and brain: Resulting functional responses to marijuana smoking. *Hum. Psychopharmacol.* 2001, 16, 247–255. [CrossRef]

Nahas, G.G.; Frick, H.C.; Lattimer, J.K.; Latour, C.; Harvey, D. Pharmacokinetics of THC in brain and testis, male gametotoxicity and premature apoptosis of spermatozoa. *Hum. Psychopharmacol.* 2002, 17, 103–113. [CrossRef]

North RB, Kidd DH, Farrokhi F, Piantadosi SA. Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: a randomized, controlled trial. *Neurosurgery.* 2005;56:98-106.

North RB, Kidd DH, Lee MS, Piantadosi S. A prospective, randomized study of spinal cord stimulation versus reoperation for failed back surgery syndrome: initial results. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1994;62:267-272.

O’Sullivan SE. Cannabinoids go nuclear: evidence for activation of peroxisome proliferator-activated receptors. *Br J Pharmacol* 2007;152:576–82.

Ohlsson A, Lindgren JE, Wahlen A, Agurell S, Hollister LE, Gillespie HK. Plasma delta-9 tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clin Pharmacol Ther* 1980;28:409–16.

Otrubova K, Ezzili C, Boger DL. The discovery and development of inhibitors of fatty acid amide hydrolase (FAAH). *Bioorg Med Chem Lett* 2011;21:4674–85.

Pacher P, Kunos G. Modulating the endocannabinoid system in human health and disease—successes and failures. *FEBS J* 2013;280:1918–43.

Pascual, D., Goicoechea, C., Suardíaz, M., and Martín, M. I. (2005). A cannabinoid agonist, WIN 55,212-2, reduces neuropathic nociception induced by paclitaxel in rats. *Pain* 118, 23–34. doi: 10.1016/j.pain.2005.07.008

Paudel KS, Hammell DC, Agu RU, Valiveti S, Stinchcomb AL. Cannabidiol bioavailability after nasal and transdermal application: effect of permeation enhancers. *Drug Dev Ind Pharm* 2010;36:1088–97.

Pernía-Andrade, A. J., Kato, A., Witschi, R., Nyilas, R., Katona, I., Freund, T. F., et al. (2009). Spinal endocannabinoids and CB1 receptors mediate C-fiber-induced heterosynaptic pain sensitization. *Science* 325, 760–764. doi: 10.1126/science.1171870

Pertwee RG. Cannabinoid receptors and pain. *Prog Neurobiol* 2001;63:569–611.

Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther* 1997;74:129–80.

Pertwee RG. Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012;367(1607):3353–3363.

Petrosino, S., Palazzo, E., de Novellis, V., Bisogno, T., Rossi, F., Maione, S., et al. (2007). Changes in spinal and supraspinal endocannabinoid levels in neuropathic rats. *Neuropharmacology* 52, 415–422. doi: 10.1016/j.neuropharm. 2006.08.011

Peul WC, van Houwelingen HC, van den Hout WB. Leiden – the Hague Spine Intervention Prognostic Study Group. Surgery versus prolonged conservative treatment for sciatica. *N Engl J Med*. 2007;356:2245–2256.

Piomelli D, Hohmann AG, Seybold V, Hammock BD. A lipid gate for the peripheral control of pain. *J Neurosci* 2014;34:15184–91.

Piomelli, D. (2014). More surprises lying ahead. The endocannabinoids keep us guessing. *Neuropharmacology* 76, 228–234. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.07.026

Poklis, J.L.; Thompson, C.C.; Long, K.A.; Lichtman, A.H.; Poklis, A. Disposition of cannabichromene, cannabidiol, and Δ^9 -tetrahydrocannabinol and its metabolites in mouse brain

following marijuana inhalation determined by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Anal. Toxicol.* 2010,34, 516–520. [CrossRef] [PubMed]

Poli, P.; Crestani, F.; Salvadori, C.; Valenti, I.; Sannino, C. Medical Cannabis in Patients with Chronic Pain: Effect on Pain Relief, Pain Disability, and Psychological aspects. A Prospective Non randomized Single Arm Clinical Trial. *Clin. Ter.* 2018, 169(3), E102-E107.

Price, M. R., Baillie, G. L., Thomas, A., Stevenson, L. A., Easson, M., and Goodwin, R. (2005). Allosteric modulation of the cannabinoid CB1 receptor. *Mol. Pharmacol.* 68, 1484–1495. doi:10.1124/mol.105.016162

Prochazka J. T215 effect of gabapentin on neuropathic pain in failed back surgery syndrome. *Eur J Pain Suppl.* 2011;5(1):40.

Pryor GT, Husain S, Mitoma C. Influence of fasting on the absorption and effects of delta9-tetrahydrocannabinol after oral administration in sesame oil. *Pharmacol Biochem Behav* 1977;6:331–41.

Racz, I., Nadal, X., Alferink, J., Baños, J. E., Rehnelt, J., Martí, M., et al. (2008). Interferon-gamma is a critical modulator of CB2 cannabinoid receptor signaling during neuropathic pain. *J. Neurosci.* 28, 12136–12145. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3402-08.2008

Rani Sagar D, Burston JJ, Woodhams SG, Chapman V. Dynamic changes to the endocannabinoid system in models of chronic pain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2012;367:3300–11.

Raslan AM, Burchiel KJ. *Functional Neurosurgery and Neuromodulation*. St. Louis: Elsevier; 2018.

Roche M, Finn DP. Brain CB(2) receptors: implications for neuropsychiatric disorders. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3:2517–53.

Ross, R. A. (2003). Anandamide and vanilloid TRPV1 receptors. *Br. J. Pharmacol.* 40, 790–801. doi: 10.1038/sj.bjp.0705467

Saenz, S.R.; Lewis, R.J.; Angier, M.K.; Wagner, J.R. Postmortem fluid and tissue concentrations of THC, 11-OH-THC and THC-COOH. *J. Anal. Toxicol.* 2017, 41, 508–516. [CrossRef] [PubMed]

Sagar DR, Gaw AG, Okine BN, Woodhams SG, Wong A, Kendall DA, Chapman V. Dynamic regulation of the endocannabinoid system: implications for analgesia. *Mol Pain* 2009;5:59.

Schlosburg, J. E., Carlson, B. L., Ramesh, D., Abdullah, R. A., Long, J. Z., Cravatt, B. F., et al. (2009). Lichtman AH. Inhibitors of endocannabinoid-metabolizing enzymes reduce precipitated withdrawal responses in THC-dependent mice. *AAPS J.* 11, 342–352. doi: 10.1208/s12248-009-9110-7

Schou, J.; Prockop, L.D.; Dahlstrom, G.; Rohde, C. Penetration of delta-9-tetrahydrocannabinol and 11-OH-delta-9-tetrahydrocannabinol through the blood-brain barrier. *Acta Pharmacol Toxicol. (Cph.)* 1977, 41, 33–38. [CrossRef]

Schu S, Slotty PJ, Bara G, von Knop M, Edgar D, Vesper J. A prospective, randomised, doubleblind, placebo-controlled study to examine the effectiveness of burst spinal cord stimulation patterns for the treatment of failed back surgery syndrome. *Neuromodulation.* 2014;17:443-450.

Schuster RM, Potter K, Vandrey R, Hareli M, Gilman J, Schoenfeld D, Evins AE. Urinary 11-nor-9 carboxy-tetrahydrocannabinol elimination in adolescent and young adult cannabis users during one month of sustained and biochemically-verified abstinence. *J Psychopharmacol* 2020;34:197–210.

Sherman SM. Tonic and burst firing: dual modes of thalamocortical relay. *Trends Neurosci.* 2001;24: 122-126.

Sholler DJ, Strickland JC, Spindle TR, Weerts EM, Vandrey R. Sex differences in the acute effects of oral and vaporized cannabis among healthy adults. *Addict Biol.* 2021;26(4):e12968. doi:10.1111/adb.12968

Slipman CW, Shin CH, Patel RK, et al. Etiologies of failed back surgery syndrome. *Pain Med.* 2002;3(3):200–214.

Slivicki RA, Saberi SA, Iyer V, Vemuri VK, Makriyannis A, Hohmann AG. Brain-permeant and -impermeant inhibitors of fatty acid amide hydrolase synergize with the opioid analgesic morphine to suppress chemotherapy-induced neuropathic nociception without enhancing effects of morphine on gastrointestinal transit. *J Pharmacol Exp Ther* 2018;367:551–63.

Slivicki, R. A., Xu, Z., Kulkarni, P. M., Pertwee, R. G., Mackie, K., Thakur, G. A., et al. (2017). Positive allosteric modulation of cannabinoid receptor type 1 suppresses pathological pain without producing tolerance or dependence. *Biol. Psychiatry* doi: 10.1016/j.biopsych.2017.06.032

Smith PB, Compton DR, Welch SP, Razdan RK, Mechoulam R, Martin BR. The pharmacological activity of anandamide, a putative endogenous cannabinoid, in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;270:219–27.

Starowicz K, Finn DP. Cannabinoids and pain: sites and mechanisms of action. *Adv Pharmacol* 2017;80:437–75.

Starowicz, K., Makuch, W., Osikowicz, M., Piscitelli, F., Petrosino, S., and Di Marzo, V. (2012). Spinal anandamide produces analgesia in neuropathic rats: possible CB1- and TRPV1-mediated mechanisms. *Neuropharmacology* 62,1746–1755. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.11.021

Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, Nakane S, Shinoda A, Itoh K, Yamashita A, Waku K. 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;215:89–97.

Taylor L, Crockett J, Tayo B, Morrison G. A phase 1, open-label, parallel group, single-dose trial of the pharmacokinetics and safety of cannabidiol (CBD) in subjects with mild to severe hepatic impairment. *J Clin Pharmacol* 2019;59:1110–19.

Thomson S. Failed back surgery syndrome – definition, epidemiology and demographics. *Br J Pain*. 2013;7(1):56–59.

Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain*. 2006;7(4):281–289.

Ueda N, Tsuboi K, Uyama T, Ohnishi T. Biosynthesis and degradation of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *Biofactors* 2011;37:1–7.

Valiveti S, Hammell DC, Earles DC, Stinchcomb AL. Transdermal delivery of the synthetic cannabinoid WIN 55,212-2: in vitro/in vivo correlation. *Pharm Res* 2004;21:1137–45.

van de Donk, T.; Niesters, M.; Kowal, M.A.; Olofsen, E.; Dahan, A.; van Velzen, M. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain* 2019, 160(4), 860-869.

Vučković S, Srebro D, Vujović KS, Vučetić Č, Prostran M. Cannabinoids and Pain: New Insights From Old Molecules. *Front Pharmacol*. 2018 Nov 13;9:1259. doi: 10.3389/fphar.2018.01259. PMID: 30542280; PMCID: PMC6277878.

Wallace, M.S.; Marcotte, T.D.; Umlauf, A.; Gouaux, B.; Atkinson, J.H. Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy. *J. Pain* 2015, 16(7), 616-627.

Wang J. Glial endocannabinoid system in pain modulation. *Int J Neurosci* 2019;129:94–100.

Ware MA, Doyle CR, Woods R, Lynch ME, Clark AJ. Cannabis use for chronic non-cancer pain: results of a prospective survey. *Pain*. 2003;102(1–2):211–216.

Ware, M.A.; Wang, T.; Shapiro, S.; Collet, J.P.; COMPASS study team. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *J. Pain* 2015, 16(2), 1233-1242.

Whiteside GT, Adedoyin A, Leventhal L. Predictive validity of animal pain models? A comparison of the pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for pain drugs in rats and humans. *Neuropharmacology* 2008;54:767–75.

Wiese BM, Liktor-Busa E, Levine A, Couture SA, Nikas SP, Ji L, Liu Y, Mackie K, Makriyannis A, Largent-Milnes TM, Vanderah TW. Cannabinoid-2 agonism with AM2301 mitigates morphine-induced respiratory depression. *Cannabis Cannabinoid Res* 2020. doi.10.1089/ can.2020.0076.

Wilkerson, J. L., Gentry, K. R., Dengler, E. C., Wallace, J. A., Kerwin, A. A., Armijo, L. M., et al. (2012). Intrathecal cannabidiol CB 2R agonist, AM1710, controls pathological pain and restores basal cytokine levels. *Pain* 153, 1091–1106. doi: 10.1016/j.pain.2012.02.015

Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs*. 2005;14(7):798-804. doi:10.1111/j.1365-2702.2005.01121.x

Wilsey, B.; Marcotte, T.; Deutsch, R.; Gouaux, B.; Sakai, S.; Donaghe, H. Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *J. Pain* 2013, 14(2), 136-148.

Wilsey, B.; Marcotte, T.; Tsodikov, A.; Millman, J.; Bentley, H.; Gouaux, B.; Fishman, S. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *J. Pain* 2008, 9(6), 506-521.

Wilsey, B.; Marcotte, T.D.; Deutsch, R.; Zhao, H.; Prasad, H.; Phan, A. An Exploratory Human Laboratory Experiment Evaluating Vaporized Cannabis in the Treatment of Neuropathic Pain From Spinal Cord Injury and Disease. *J. Pain* 2016, 17(9), 982-1000.

Wilson RI, Nicoll RA. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses. *Nature* 2001;410:588–92.

- Woodhams SG, Chapman V, Finn DP, Hohmann AG, Neugebauer V. The cannabinoid system and pain. *Neuropharmacology* 2017;124:105–20.
- Wu J, Hocevar M, Bie B, Foss JF, Naguib M. Cannabinoid type 2 receptor system modulates paclitaxel-induced microglial dysregulation and central sensitization in rats. *J Pain* 2019;20:501–14.
- Xu C, Chang T, Du Y, Yu C, Tan X, Li X. Pharmacokinetics of oral and intravenous cannabidiol and its antidepressant-like effects in chronic mild stress mouse model. *Environ Toxicol Pharmacol* 2019;70:103202.
- Yamamoto, W., Mikami, T., and Iwamura, H. (2008). Involvement of central cannabinoid CB2 receptor in reducing mechanical allodynia in a mouse model of neuropathic pain. *Eur. J. Pharmacol.* 583, 56–61. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.01.010
- Yu, X. H., Cao, C. Q., Martino, G., Puma, C., Morinville, A., St-Onge, S., et al. (2010). A peripherally restricted cannabinoid receptor agonist produces robust anti-nociceptive effects in rodent models of inflammatory and neuropathic pain. *Pain* 151, 337–344. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.019
- Zajicek, J.; Fox, P.; Sanders, H.; Wright, D.; Vickery, J.; Nunn, A.; Thompson, A.; UK MS Research Group. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003, 362(9395), 1517-1526.
- Zajicek, J.P.; Hobart, J.C.; Slade, A.; Barnes, D.; Mattison, P.G.; MUSEC Research Group. Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2012, 83(11), 1125-1132.
- Zgair A, Lee JB, Wong JCM, Taha DA, Aram J, Di Virgilio D, McArthur JW, Cheng YK, Hennig IM, Barrett DA, Fischer PM, Constantinescu CS, Gershkovich P. Oral administration of cannabis with lipids leads to high levels of cannabinoids in the intestinal lymphatic system and prominent immunomodulation. *Sci Rep* 2017;7:14542.
- Zgair A, Wong JC, Lee JB, Mistry J, Sivak O, Wasan KM, Hennig IM, Barrett DA, Constantinescu CS, Fischer PM, Gershkovich P. Dietary fats and pharmaceutical lipid excipients increase systemic exposure to orally administered cannabis and cannabis-based medicines. *Am J Transl Res* 2016;8:3448–59.

Zhang, J., Hoffert, C., Vu, H. K., Groblewski, T., Ahmad, S., and O'Donnell, D. (2003). Induction of CB2 receptor expression in the rat spinal cord of neuropathic but not inflammatory chronic pain models. *Eur. J. Neurosci.* 17,2750–2754. doi: 10.1046/j.1460-9568.2003.02704.x