

**Vzorcie užívania liečebného kanabisu, kmeňová
analýza a substitučný účinok u pacientov s
migrénou, bolesťou hlavy, artritídou a chronickou
bolesťou v kohorte liečebného kanabisu
(Voľný preklad)**

Autori:

Eric P. Baron, Philippe Lucas, Joshua Eades, Olivia Hogue

Publikované:

Online 24.5.2018

Originálny článok dostupný na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5968020/>

Vzorke užívania liečebného kanabisu, kmeňová analýza a substitučný účinok u pacientov s migrénou, bolesťou hlavy, artritídou a chronickou bolesťou v kohorte liečebného kanabisu

Abstrakt

Pozadie

Registre liečebného kanabisu zvyčajne uvádzajú bolesť ako najčastejší dôvod užívania. Klinicky by bolo užitočné identifikovať vzorce liečby kanabisom pri migréne a bolestiach hlavy v porovnaní s artritídou a chronickou bolesťou a analyzovať preferované kmene kanabisu, biochemické profily a nahrádzanie liekov na predpis kanabisom.

Metódy

Prostredníctvom elektronického prieskumu u pacientov s liečivým kanabisom s bolesťou hlavy, artritídou a chronickou bolesťou sa zaznamenali demografické údaje a vzorce užívania kanabisu vrátane metód, frekvencie, množstva, preferovaných kmeňov, profilov kanabinoidov a terpenov a zámen na predpis. Užívanie kanabisu na migrénu u pacientov s bolesťou hlavy bolo hodnotené prostredníctvom dotazníka ID Migraine™, overeného skríningu používaného na predpovedanie pravdepodobnosti migrény.

Výsledky

Z 2032 pacientov sa 21 ochorení liečilo kanabisom. Bolestivé syndrómy predstavovali celkovo 42,4 % (n = 861); chronická bolesť 29,4 % (n = 598); artritída 9,3 % (n = 188) a bolesť hlavy 3,7 % (n = 75). Vo všetkých 21 ochoreniach bola bolesť hlavy symptómom liečeným kanabisom u 24,9 % (n = 505). Títo pacienti dostali dotazník ID Migraine™, pričom 68 % (n = 343) uviedlo 3 odpovede „áno“, 20 % (n = 102) uviedlo 2 odpovede „áno“ (97 % a 93 % pravdepodobnosť migrény). Preto 88 % (n = 445) pacientov s bolesťou hlavy liečilo pravdepodobnú migrénu kanabisom. Hybridné kmene boli najvýhodnejšie vo všetkých podtypoch bolesti, pričom „OG Shark“ bol najpreferovanejším kmeňom v skupinách ID Migréna™ a bolesti hlavy. Mnoho pacientov s bolesťou nahradilo lieky na predpis kanabisom (41,2 – 59,5 %), najčastejšie opiátmi/opioidmi (40,5 – 72,8 %). Substitúcia na predpis u pacientov s bolesťou hlavy zahŕňala opiáty/opioidy (43,4 %), antidepresíva/proti úzkosti (39 %), NSAID (21 %), triptány (8,1 %), antikonvulzíva (7,7 %), svalové relaxanciá (7 %), námeľ (0,4 %).

Záver

Chronická bolesť bola najčastejším dôvodom užívania kanabisu v súlade s väčšinou registrov. Väčšina pacientov s bolesťou hlavy liečených kanabisom bola pozitívna na migrénu. Hybridné kmene boli preferované v ID Migraine™, bolesti hlavy a väčšine skupín bolesti, s „OG Shark“, kmeň s vysokým obsahom THC (Δ^9 -tetrahydrokanabinol)/THCA (kyselina tetrahydrokanabinolová), nízkym obsahom CBD (kanabidiol)/CBDA (kyselina kanabidiolová). s prevládajúcimi terpenmi β -karyofylén a β -myrcén,

najvýhodnejšie v skupinách bolesti hlavy a ID migrény™. To by mohlo odrážať silné analgetické, protizápalové a antiemetické vlastnosti THC s protizápalovými a analgetickými vlastnosťami β -karyofylénu a β -myrcénu. Opiáty/opioidy boli najčastejšie nahradené kanabisom. Potrebné sú prospektívne štúdie,

Kľúčové slová: kanabis, kanabinoidy, marihuana, CBD, kanabidiol, THC, Δ 9 -tetrahydrokanabinol, migréna, bolesť hlavy, terpény, artritída, bolesť

Úvod

Legálne používanie liečebného kanabisu celosvetovo neustále narastá, vrátane Spojených štátov amerických. V čase písania tohto článku je v súčasnosti 29 štátov, ktoré legalizovali liečebný kanabis, 9 štátov a Washington DC, ktoré legalizovali liečebné aj rekreačné užívanie kanabisu, a 18 štátov, ktoré legalizovali účty len kanabidiol (CBD).

Použitie liečebného kanabisu na množstvo zdravotných neduhov, najmä chronickej bolesti, bolo dobre opísané v staroveku, histórii a súčasnosti a dobre podporované lekárskou literatúrou [1 – 28]. V roku 2017 Národné akadémie vied, inžinierstva a medicíny zverejnili vyhlásenie, že používanie kanabisu na liečbu bolesti je podporované dobre kontrolovanými klinickými štúdiami a že existujú podstatné dôkazy, že kanabis je účinnou liečbou chronickej bolesti dospelí [24]. V roku 2014 Canadian Pain Society revidovala svoje konsenzuálne vyhlásenie a odporučila kanabinoidy ako tretiu úroveň terapie chronickej neuropatickej bolesti vzhľadom na dôkazy o účinnosti kanabinooidov pri liečbe bolesti s kombinovaným počtom potrebným na liečbu (NNT) 3,4 [25]. . Väčšina registrov liečebného kanabisu uvádza, že chronická bolesť je najčastejšou indikáciou na použitie [29 – 39]. Väčšina týchto registrov však ďalej nerozlišuje chronickú bolesť na rôzne podskupiny bolesti.

Podporné dôkazy existujú aj pre kanabis/kanabinoidy pri liečbe migrény a/alebo chronickej migrény [1 , 40 – 56], klastrovej bolesti hlavy [56 – 59], chronických bolestí hlavy [13 , 44 , 60 , 61], bolesti hlavy z nadmerného užívania liekov [62], idiopatická intrakraniálna hypertenzia [63] a neuralgia trojklaného nervu spojená s roztrúsenou sklerózou [64]. Publikácie s podrobnosťami o tejto literatúre o bolestiach hlavy, migréne a bolestiach tváre, ako aj o popísaných mechanizmoch úľavy od bolesti pomocou kanabisu a kanabinooidov sú dostupné a mali by sa preskúmať, ale presahujú rámec tohto dokumentu [1 , 2 , 28 , 51 , 65]. . V čase písania tohto článku obsahuje obmedzená podporná literatúra o bolestiach hlavy jednu retrospektívnu analýzu, početné série prípadov, prípadové štúdie a kazuistiky, klinické/neoficiálne správy a prieskumy. Neexistujú žiadne placebom kontrolované štúdie s kanabisom na liečbu porúch hlavy, hoci ide o multicentrickú, dvojito zaslepenú, placebom kontrolovanú štúdiu hodnotiacu účinnosť a bezpečnosť syntetického Δ 9-tetrahydrokanabinol (THC), Dronabinol, v dávkovacom inhalátore na liečbu migrény s aurou a bez aury bol dokončený, ale výsledky nie sú k dispozícii [66]. Existujú len dve prospektívne štúdie obsahujúce kontrolnú skupinu hodnotiacu použitie kanabinooidov pri liečbe porúch hlavy, konkrétne chronickej migrény, klastrovej bolesti hlavy a bolesti hlavy z nadmerného užívania liekov [56 , 62].

Prvá z týchto dvoch prospektívnych štúdií bola randomizovaná, dvojito zaslepená, aktívne kontrolovaná skrížená štúdia s bolesťou hlavy refraktérnej liečby nadmerným užívaním liekov (MOH) s

denným príjmom analgetík počas najmenej 5 rokov a niekoľkými neúspešnými pokusmi o detoxikáciu. Pacienti dokončili kúru buď Ibuprofenu 400 mg alebo Nabilonu 0,5 mg denne počas 8 týždňov, mali 1 týždeň vymývanie a potom druhých 8 týždňov s inou medikáciou. Výsledky ukázali, že Nabilone 0,5 mg denne, syntetický kanabinoid, bol u týchto pacientov lepší pri znižovaní denného príjmu analgetík, intenzity bolesti, úrovne závislosti od liekov a zlepšovaní kvality života [62].

Druhá prospektívna štúdia hodnotila použitie kanabinoidov ako profylaxiu, tak aj ako akútnu liečbu chronickej migrény a chronickej klastrovej bolesti hlavy [56]. Pacientom bola podaná jedna z dvoch zlúčenín obsahujúcich 19 % THC alebo kombináciu 0,4 % THC + 9 % CBD. Vo fáze 1 sa so skupinou 48 chronických migrenikov uskutočnili pozorovania na zistenie dávky na stanovenie účinného dávkovania. Zistilo sa, že dávky menšie ako 100 mg nepriniesli žiaden úžitok, zatiaľ čo perorálna dávka 200 mg podaná počas záchvatu migrény znížila intenzitu akútnej bolesti o 55 %, čo bola dávka použitá vo fáze 2. Vo fáze 2 boli pacienti s chronickou migrénou priradená k 3-mesačnej profylaxii buď 25 mg amitriptylínu denne alebo THC + CBD 200 mg denne. Pacienti s chronickou klastrovou bolesťou hlavy boli priradení k 1-mesačnej profylaxii buď Verapamilom 480 mg denne alebo THC + CBD 200 mg denne. Pre záchvaty akútnej bolesti bolo povolené dodatočné dávkovanie THC + CBD 200 mg v oboch skupinách. U pacientov s migrénou, profylaxia THC + CBD 200 mg poskytla 40,4 % zlepšenie oproti 40,1 % s amitriptylínom. U pacientov s klastrovou bolesťou hlavy mala profylaxia THC + CBD 200 mg minimálny až žiadny prínos. Ďalšie akútne dávkovanie THC + CBD 200 mg znížilo intenzitu bolesti u pacientov s migrénou o 43,5 %. Rovnaký výsledok bol pozorovaný u pacientov s klastrovou bolesťou hlavy, ale iba ak mali v minulosti migrénu v detstve. U pacientov s klastrovou bolesťou hlavy bez predchádzajúcej anamnézy detskej migrény neposkytla ďalšia abortívna liečba THC-CBD 200 mg žiadny prínos ako akútna liečba. Rovnaký výsledok bol pozorovaný u pacientov s klastrovou bolesťou hlavy, ale iba ak mali v minulosti migrénu v detstve. U pacientov s klastrovou bolesťou hlavy bez predchádzajúcej anamnézy detskej migrény neposkytla ďalšia abortívna liečba THC-CBD 200 mg žiadny prínos ako akútna liečba.

Nie je jasné, či určité typy bolesti môžu lepšie reagovať na určité kmene kanabisu so špecifickými kombináciami kanabinoidov, terpénov alebo iných biochemických vlastností. Uskutočnilo sa množstvo štúdií, ktoré by preukázali prínos pri mnohých formách chronickej bolesti, ale neexistujú žiadne štúdie, ktoré by sa pokúšali rozlíšiť, ktoré typy a kmene kanabisu spolu s pridruženými kompozíciami kanabinoidov a terpénov môžu byť účinnejšie pri určitých podskupinách bolesti. Tieto informácie by boli veľmi klinicky užitočné pri poskytovaní pokynov pre odporúčania na liečbu poskytovateľmi zdravotnej starostlivosti.

Metódy

Príslušné vyšetrovacie kontrolné komisie prieskum schválili. Francúzsky a anglický elektronický prieskum bol zaslaný 16 675 pacientom s liečivým kanabisom Tilray. Tilray je federálne autorizovaná spoločnosť na výrobu, distribúciu a výskum kanabisu v Nanaime v Britskej Kolumbii. Zhromažďovanie údajov sa vykonávalo pomocou REDCap (Research Electronic Data Capture), zabezpečenej webovej aplikácie vyhovujúcej HIPAA a PIPEDA na vytváranie a správu online prieskumov a databáz. Kredit na účet vo výške 10 USD bol ponúknutý každému pacientovi, ktorý dokončil online prieskum, financovaný

spoločnosťou Tilray. Prišlo 3 405 odpovedí (3 390 anglických a 15 francúzskych), z ktorých 2 032 poskytlo overiteľné číslo pacientov na Tilray, a preto boli zahrnuté do konečnej analýzy. Odpovede predstavujú 12 % oslovených. Nábor bol zámerne zastavený v roku 2000 (prekrytie s ďalšími 32 subjektmi predstavuje účastníkov, ktorí boli uprostred dokončovania prieskumu, keď bol zastavený). Prieskum sa začal o 9:00 PST v pondelok 9. januára 2017 a skončil sa v stredu 11. januára 2017 o 17:00 PST. Limit odpovedí bol spôsobený finančnými obmedzeniami a pacienti boli informovaní, že prieskum bude k dispozícii na obdobie dvoch týždňov alebo do dosiahnutia limitu, podľa toho, čo nastane skôr.

Odhad prevalencie migrény medzi opýtanými bol získaný začlenením dotazníka ID Migraine™ [67] do prieskumu, ktorý sa používa na predpovedanie pravdepodobnosti migrény. V dotazníku ID Migréna™ dostane pacient 3 otázky. Ak pacient odpovie „áno“ na 3 z týchto otázok, existuje 97% šanca, že má migrénu. Ak odpovedia „áno“ na 2 z týchto otázok, existuje 93% šanca, že majú migrénu. Otázky sú: 1) Narušili vaše bolesti hlavy vašu schopnosť pracovať, študovať alebo robiť to, čo ste potrebovali? 2) Cítili ste nevoľnosť alebo nevoľnosť, keď vás bolí hlava? 3) Trápi vás svetlo, keď vás bolí hlava (oveľa viac, ako keď vás hlava nebolí)?

Pacientom bolo položených množstvo ďalších otázok zahŕňajúcich demografiu, primárne ochorenia a symptómy liečené kanabisom, frekvenciu a množstvo užívania, obľúbené typy a kmene kanabisu, spôsoby užívania a lieky na predpis nahrádzané kanabisom.

Pacienti, ktorí udávali bolesť hlavy ako primárne ochorenie, boli porovnávaní s každou skupinou pacientov, ktorá ako primárne ochorenie uvádzala inú diagnózu ako bolesť hlavy. Samostatne boli pacienti, ktorí uvádzali bolesť hlavy ako primárny symptóm (bez ohľadu na diagnózu), porovnávaní s každou skupinou pacientov, ktorí ako primárne ochorenie uvádzali inú diagnózu ako bolesť hlavy, ako aj ako primárny symptóm neuvádzali bolesť hlavy. Štatistické metódy boli rovnaké pre každý súbor porovnaní. Pearsonove chí-kvadrát testy alebo Fisherove presné testy tam, kde to bolo vhodné, sa použili na porovnanie pacientov s bolesťou hlavy s každou skupinou pacientov bez bolesti hlavy s ohľadom na päť kmeňov kanabisu: Hybrid, Indica, Sativa, 3:1 CBD:THC a 1: 1 CBD: THC. Význam pre omnibusové chí-kvadrát testy označil $p < 0,05$. Keď sa zistilo, že omnibusové chí-kvadrát testy sú významné, vykonali sa párové porovnania s použitím Bonferroniho korekcie. Daných desať párových porovnaní na omnibusový test, významnosť každého párového porovnania bola označená $p < 0,005$. Metódy zvolené na kontrolu pre viacnásobné porovnania umožňujú mierne konzervatívnu úroveň kontroly a odrážajú prieskumný charakter štúdie. Analýzy boli obojstranné a vykonávali sa pomocou SAS Studio v 3.5.

Príslušné vyšetrovacie kontrolné komisie prieskum schválili. Francúzsky a anglický elektronický prieskum bol zaslaný 16 675 pacientom s liečivým kanabisom Tilray. Tilray je federálne autorizovaná spoločnosť na výrobu, distribúciu a výskum kanabisu v Nanaime v Britskej Kolumbii. Zhromažďovanie údajov sa vykonávalo pomocou REDCap (Research Electronic Data Capture), zabezpečenej webovej aplikácie vyhovujúcej HIPAA a PIPEDA na vytváranie a správu online prieskumov a databáz. Kredit na účet vo výške 10 USD bol ponúknutý každému pacientovi, ktorý dokončil online prieskum, financovaný spoločnosťou Tilray. Prišlo 3 405 odpovedí (3 390 anglických a 15 francúzskych), z ktorých 2 032 poskytlo overiteľné číslo pacientov na Tilray, a preto boli zahrnuté do konečnej analýzy. Odpovede predstavujú 12 % oslovených. Nábor bol zámerne zastavený v roku 2000 (prekrytie s ďalšími 32 subjektmi predstavuje účastníkov, ktorí boli uprostred dokončovania prieskumu, keď bol zastavený). Prieskum sa začal o 9:00 PST v pondelok 9. januára 2017 a skončil sa v

stredom 11. januára 2017 o 17:00 PST. Limit odpovedí bol spôsobený finančnými obmedzeniami a pacienti boli informovaní, že prieskum bude k dispozícii na obdobie dvoch týždňov alebo do dosiahnutia limitu, podľa toho, čo nastane skôr.

Odhad prevalencie migrény medzi opýtanými bol získaný začlenením dotazníka ID Migraine™ [67] do prieskumu, ktorý sa používa na predpovedanie pravdepodobnosti migrény. V dotazníku ID Migréna™ dostane pacient 3 otázky. Ak pacient odpovie „áno“ na 3 z týchto otázok, existuje 97% šanca, že má migrénu. Ak odpovedia „áno“ na 2 z týchto otázok, existuje 93% šanca, že majú migrénu. Otázky sú: 1) Narušili vaše bolesti hlavy vašu schopnosť pracovať, študovať alebo robiť to, čo ste potrebovali? 2) Cítili ste nevoľnosť alebo nevoľnosť, keď vás bolí hlava? 3) Trápi vás svetlo, keď vás bolí hlava (oveľa viac, ako keď vás hlava nebolí)?

Pacientom bolo položených množstvo ďalších otázok zahŕňajúcich demografiu, primárne ochorenia a symptómy liečené kanabisom, frekvenciu a množstvo užívania, obľúbené typy a kmene kanabisu, spôsoby užívania a lieky na predpis nahrádzané kanabisom.

Pacienti, ktorí udávali bolesť hlavy ako primárne ochorenie, boli porovnávaní s každou skupinou pacientov, ktorá ako primárne ochorenie uvádzala inú diagnózu ako bolesť hlavy. Samostatne boli pacienti, ktorí uvádzali bolesť hlavy ako primárny symptóm (bez ohľadu na diagnózu), porovnávaní s každou skupinou pacientov, ktorí ako primárne ochorenie uvádzali inú diagnózu ako bolesť hlavy, ako aj ako primárny symptóm neuvádzali bolesť hlavy. Štatistické metódy boli rovnaké pre každý súbor porovnaní. Pearsonove chí-kvadrát testy alebo Fisherove presné testy tam, kde to bolo vhodné, sa použili na porovnanie pacientov s bolesťou hlavy s každou skupinou pacientov bez bolesti hlavy s ohľadom na päť kmeňov kanabisu: Hybrid, Indica, Sativa, 3:1 CBD:THC a 1: 1 CBD: THC. Význam pre omnibusové chí-kvadrát testy označil $p < 0,05$. Keď sa zistilo, že omnibusové chí-kvadrát testy sú významné, vykonali sa párové porovnania s použitím Bonferroniho korekcie. Daných desať párových porovnaní na omnibusový test, významnosť každého párového porovnania bola označená $p < 0,005$. Metódy zvolené na kontrolu pre viacnásobné porovnania umožňujú mierne konzervatívnu úroveň kontroly a odrážajú prieskumný charakter štúdie. Analýzy boli obojstranné a vykonávali sa pomocou SAS Studio v 3.5.

Príslušné vyšetrovacie kontrolné komisie prieskum schválili. Francúzsky a anglický elektronický prieskum bol zaslaný 16 675 pacientom s liečivým kanabisom Tilray. Tilray je federálne autorizovaná spoločnosť na výrobu, distribúciu a výskum kanabisu v Nanaime v Britskej Kolumbii. Zhromažďovanie údajov sa vykonávalo pomocou REDCap (Research Electronic Data Capture), zabezpečenej webovej aplikácie vyhovujúcej HIPAA a PIPEDA na vytváranie a správu online prieskumov a databáz. Kredit na účet vo výške 10 USD bol ponúknutý každému pacientovi, ktorý dokončil online prieskum, financovaný spoločnosťou Tilray. Prišlo 3 405 odpovedí (3 390 anglických a 15 francúzskych), z ktorých 2 032 poskytlo overiteľné číslo pacientov na Tilray, a preto boli zahrnuté do konečnej analýzy. Odpovede predstavujú 12 % oslovených. Nábor bol zámerne zastavený v roku 2000 (prekrytie s ďalšími 32 subjektmi predstavuje účastníkov, ktorí boli uprostred dokončovania prieskumu, keď bol zastavený). Prieskum sa začal o 9:00 PST v pondelok 9. januára 2017 a skončil sa v stredom 11. januára 2017 o 17:00 PST. Limit odpovedí bol spôsobený finančnými obmedzeniami a pacienti boli informovaní, že prieskum bude k dispozícii na obdobie dvoch týždňov alebo do dosiahnutia limitu, podľa toho, čo nastane skôr.

Odhad prevalencie migrény medzi opýtanými bol získaný začlenením dotazníka ID Migraine™ [67] do prieskumu, ktorý sa používa na predpovedanie pravdepodobnosti migrény. V dotazníku ID Migréna™ dostane pacient 3 otázky. Ak pacient odpovie „áno“ na 3 z týchto otázok, existuje 97% šanca, že má migrénu. Ak odpovedia „áno“ na 2 z týchto otázok, existuje 93% šanca, že majú migrénu. Otázky sú: 1) Narušili vaše bolesti hlavy vašu schopnosť pracovať, študovať alebo robiť to, čo ste potrebovali? 2) Cítili ste nevoľnosť alebo nevoľnosť, keď vás bolí hlava? 3) Trápi vás svetlo, keď vás bolí hlava (oveľa viac, ako keď vás hlava nebolí)?

Pacientom bolo položených množstvo ďalších otázok zahŕňajúcich demografiu, primárne ochorenia a symptómy liečené kanabisom, frekvenciu a množstvo užívania, obľúbené typy a kmene kanabisu, spôsoby užívania a lieky na predpis nahrádzané kanabisom.

Pacienti, ktorí udávali bolesť hlavy ako primárne ochorenie, boli porovnávaní s každou skupinou pacientov, ktorá ako primárne ochorenie uvádzala inú diagnózu ako bolesť hlavy. Samostatne boli pacienti, ktorí uvádzali bolesť hlavy ako primárny symptóm (bez ohľadu na diagnózu), porovnávaní s každou skupinou pacientov, ktorí ako primárne ochorenie uvádzali inú diagnózu ako bolesť hlavy, ako aj ako primárny symptóm neuvádzali bolesť hlavy. Štatistické metódy boli rovnaké pre každý súbor porovnaní. Pearsonove chí-kvadrát testy alebo Fisherove presné testy tam, kde to bolo vhodné, sa použili na porovnanie pacientov s bolesťou hlavy s každou skupinou pacientov bez bolesti hlavy s ohľadom na päť kmeňov kanabisu: Hybrid, Indica, Sativa, 3:1 CBD:THC a 1: 1 CBD: THC. Význam pre omnibusové chí-kvadrát testy označil $p < 0,05$. Keď sa zistilo, že omnibusové chí-kvadrát testy sú významné, vykonali sa párové porovnania s použitím Bonferroniho korekcie. Daných desať párových porovnaní na omnibusový test, významnosť každého párového porovnania bola označená $p < 0,005$. Metódy zvolené na kontrolu pre viacnásobné porovnania umožňujú mierne konzervatívnu úroveň kontroly a odrážajú prieskumný charakter štúdie. Analýzy boli obojstranné a vykonávali sa pomocou SAS Studio v 3.5.

Výsledky

Z 2032 pacientov zahrnutých do prieskumu bolo 1271 (62,6 %) mužov, 758 (37,3 %) žien a 3 (0,15 %) nešpecifikovali pohlavie. Vek sa pohyboval od 9 do 85 rokov, s priemerným vekom 40. Hlásené etniká v celkovej kohorte odhalili 1 839 (90,5 %) belochov, 62 (3,1 %) Metisov, 60 (3 %) domorodcov/prvého národa, 39 (1,9 %) Iné, 37 (1,8 %) juhoázijských (východoindických, pakistanských, srílanských atď.), 35 (1,7 %) ázijských (čínskych, japonských, kórejských, vietnamských atď.), 25 (1,2 %) černochoch (Afričan, Karibik atď.) a 24 (1,2 %) Hispáncov (Mexičan, Stredoamerický, Južná Amerika atď.), pričom niektorí pacienti uviedli viac ako jednu etnickú príslušnosť. Vzťahový stav ukázal, že 833 (41 %) bolo vydatých, 507 (25 %) bolo slobodných a nikdy sa nevydalo, 274 (13,5 %) bolo v domácom partnerstve alebo v civilnom zväzku, 203 (10 %) bolo slobodných, ale žili v spoločnej domácnosti s inou významnou osobou, 132 (6,5 %) bolo rozvedených, 64 (3,2 %) bolo odlúčených a 19 (0,94 %) ovdovených. Obyvatelia ukázali, že 883 (43,5 %) žije v mestskej oblasti, 795 (39,1 %) v prímestskej oblasti a 354 (17,4 %) vo vidieckej alebo odľahlej oblasti.

Bolo hlásených 21 primárnych ochorení, ktoré boli liečené liečebným kanabisom, ako je uvedené v tabuľke 1. Ďalej analyzované podskupiny boli bolesť hlavy, chronická bolesť a artritída. Chronická bolesť bola najčastejšie uvádzaným primárnym ochorením, pri ktorom sa liečebný kanabis užíval v 29,4 % ($n = 598$), artritída bola 9,3 % ($n = 188$) a bolesť hlavy bola 3,7 % ($n = 75$). Predovšetkým, keď sa skombinujú tieto tri kategórie bolestivých syndrómov, predstavovali 42,4 % ($n = 861$) všetkých užívateľov kanabisu na liečebné účely.

Bolesť hlavy bola potom vyhodnotená ako primárny symptóm liečený liečebným kanabisom pri všetkých primárnych ochoreniach (bolesť hlavy bola hlavným symptómom liečeným liečebným kanabisom medzi kategóriami primárnych ochorení), ako je vidieť v tabuľke 2. V rámci celej skúmanej skupiny bolo 505 pacientov (24,9 %), ktorí uviedli bolesť hlavy ako primárny symptóm, kvôli ktorému užívali liečebný kanabis vo všetkých kategóriách primárnych ochorení. Z týchto pacientov bolo 262 (51,9 %) mužov, 241 (47,7 %) žien a 2 (0,40 %) nešpecifikovali pohlavie. Vek sa pohyboval od 10 do 86 rokov s priemerným vekom 38. Hlásené etniká odhalili 453 (89,7 %) belochov, 23 (4,6 %) Metisov, 21 (4,2 %) domorodcov/prvého národa, 12 (2,4 %) iné, 11 (2,2 %) Hispáncov (Mexičan, Stredná Amerika,

Južná Amerika atď.), 10 (2 %) Ázijčanov (Číňania, Japonci, Kórejci, Vietnamci atď.), 8 (1,6 %) Juhoázijských (Východoindická, Pakistanská, Srílančania atď.) a 4 (0,8 %) černosi (Afričania, Karibik atď.), pričom mnohí pacienti uviedli viac ako jednu etnickú príslušnosť. Stav vzťahu ukázal 181 (36 %) ženatých, 125 (24,8 %) bolo slobodných a nikdy sa nezosobášilo, 88 (17,4 %) bolo v domácom partnerstve alebo v civilnom zväzku, 62 (12,3 %) bolo slobodných, ale žijúcich v spoločnej domácnosti s inou významnou osobou, 28 (5,5 %) bolo rozvedených, 18 (3,6 %) boli odlúčení a 3 (0,6 %) boli ovdovení. Obydlie ukázalo, že 218 (43,2 %) žije v mestskej oblasti, 205 (40,6 %) v prímestskej oblasti a 82 (16,2 %) vo vidieckej alebo odľahlej oblasti. Chronická bolesť bola najčastejším primárnym ochorením, pri ktorom bola bolesť hlavy hlásená ako primárny symptóm liečený liečebným kanabisom (29,3 %), za ktorým nasledovali duševné poruchy (25,9 %) a bolesti hlavy (14,9 %). 205 (40,6 %) v prímestskej oblasti a 82 (16,2 %) vo vidieckej alebo odľahlej oblasti. Chronická bolesť bola najčastejším primárnym ochorením, pri ktorom bola bolesť hlavy hlásená ako primárny symptóm liečený liečebným kanabisom (29,3 %), za ktorým nasledovali duševné poruchy (25,9 %) a bolesti hlavy (14,9 %). 205 (40,6 %) v prímestskej oblasti a 82 (16,2 %) vo vidieckej alebo odľahlej oblasti. Chronická bolesť bola najčastejším primárnym ochorením, pri ktorom bola bolesť hlavy hlásená ako primárny symptóm liečený liečebným kanabisom (29,3 %), za ktorým nasledovali duševné poruchy (25,9 %) a bolesti hlavy (14,9 %).

505 pacientov, ktorí uvádzali bolesť hlavy ako primárny symptóm liečený liečebným kanabisom, sa potom analyzovalo, aby sa odhadlo, koľko z týchto pacientov malo pravdepodobnú migrénu, a teda koľkí užívali liečebný kanabis na pravdepodobnú liečbu migrény. Tieto údaje boli získané prostredníctvom odpovedí na dotazník ID Migraine™. 343 (68 %) odpovedalo 3 „áno“ a 102 (20 %) odpovedalo 2 „áno“. Na základe týchto odpovedí malo 445 z týchto 505 pacientov (88 %) veľmi vysokú pravdepodobnosť medzi 93 a 97 %, že bolesti hlavy, ktoré si liečili liečebným kanabisom, predstavovali migrénu.

Údaje sa zbierali medzi pacientmi, aby sa určili najčastejšie používané a preferované typy kanabisu, ako aj preferované špecifické kmene. Preferované typy kanabisu zahŕňali Indica, Sativa, Hybrid, 3:1 CBD:THC alebo 1:1 CBD:THC. Indicas, Sativas a Hybridy boli všetky kmene alebo extrakty s vysokým obsahom THC/nízkym CBD, zatiaľ čo kmene a extrakty 1:1 a 3:1 predstavujú pomer CBD:THC a považovali sa za kmene s vysokým obsahom CBD. Typy Indica, Sativa a Hybrid boli ďalej rozdelené na špecifické kmene v rámci každého z týchto typov kanabisu.

Pacienti hlásili 42 rôznych preferovaných liečebných kmeňov a tieto zahŕňali: Afghani, Afghani CBD, Alien OG, Barbara Bud, Black Tuna, Blueberry, Bubba Kush, Cannatonic, CBD House Blend, Syr, Churchill, Dig Weed, Elwyn, Green Cush, Girl Scout Cookies (GSC), Harmony, Čelenka, Hybrid House Blend, Indica House Blend, Island Sweet Skunk, Jack Herer, Jean Guy, Lemon Sour Diesel, Limonene House Blend, Mango, Master Kush, Myrcene Blend, OG Kush, OG Shark, Pinene House Blend, Pink Kush, Purple Kush, Rockstar, Sativa House Blend, Sirius, Strawberry Cough (SBC), Skywalker OG, Sour Diesel, Sweet Skunk CBD, Warlock CBD, Watermelon a White Widow.

Preferované typy a kmene kanabisu boli najskôr analyzované medzi skupinami bolesti hlavy ako primárneho symptómu, bolesti hlavy ako primárneho ochorenia, chronickej bolesti ako primárneho ochorenia a artritídy ako primárneho ochorenia. Hybridné kmene boli najčastejšie preferovanými typmi kanabisu vo všetkých skupinách bolesti. Keď však boli zo skupín vylúčení pacienti s bolesťou hlavy

ako primárnym príznakom, skupina s artritídou uprednostňovala kmene Indica, zatiaľ čo ostatní stále preferovali hybridné kmene. 15 najlepších preferovaných kmeňov kanabisu v každej z týchto skupín bolesti je uvedených v tabuľkách 3 a 5.5. Preferované typy a kmene kanabisu sa potom analyzovali u pacientov s pozitívnym ID Migraine™, ktorí odpovedali na 3 odpovede „áno“ (343), 2 odpovede „áno“ (102) alebo kombinovali 3 + 2 odpovede „áno“ (445) na ID. Migréna™ dotazník. Išlo teda o najpravdepodobnejšiu skupinu pacientov s bolesťami hlavy, ktorí liečili migrénu liečebným kanabisom. Hybridné kmene boli najbežnejšie preferovanými typmi kanabisu v skupinách s pozitívnym ID Migraine™ s výnimkou, že skupina 2 „Áno“ mala mierne preferencie pre Sativa, po ktorej nasledovali hybridné kmene. 15 najlepších preferovaných kmeňov kanabisu v rámci každej pozitívnej skupiny ID Migraine™ je uvedených v tabuľke 3. „OG Shark“ bol najčastejšie preferovaným kmeňom vo všetkých skupinách s pozitívnou ID migrénou™ a bolesťami hlavy ako primárnymi skupinami symptómov. Kvantifikácia a porovnanie kanabinoidov a terpénov prítomných v týchto top 15 preferovaných kmeňoch je uvedené v tabuľke 4. Analyzovanými kanabinoidmi boli A9 -tetrahydrokanabinol (THC), kyselina tetrahydrokanabinolová (THCA), kanabidiol (CBD) a kyselina kanabidiolová (CBDA). Analyzovanými terpénmi boli α -pinén, β -myrcén, D-limonén, linalool, β -karyofylén, humulén, trans-nerolidol a bisabolol. Najmä „OG Shark“, kmeň s vysokým obsahom THC/THCA, nízkym obsahom CBD/CBDA s β -karyofylénom nasledovaným β -myrcénom ako prevládajúcimi terpénmi, bol najpreferovanejším kmeňom v skupine s pozitívnou ID Migrénou™ a bolesťou hlavy ako primárnymi symptómovými skupinami.

Na účely ďalšieho porovnania sa preferované typy a kmene kanabisu analyzovali aj pre tri najbežnejšie podskupiny pacientov bez bolesti, ktoré zahŕňali stav duševného zdravia/PTSD, nespavosť/poruchu spánku, gastrointestinálnu poruchu/Crohnovu chorobu a celkovú kohortu pacientov, ako je vidieť v tabuľke 5. Kmene Indica boli preferované v skupine s nespavosťou/poruchami spánku, kmene Sativa v skupine s duševným zdravím/PTSD a hybridné kmene v skupine s gastrointestinálnymi poruchami/Crohnovou chorobou, bez ohľadu na to, či boli zahrnutí pacienti s bolesťou hlavy ako primárnym príznakom alebo nie. Tabuľka 6 ukazuje tie isté skupiny, ako aj skupiny s artritídou a chronickou bolesťou, pričom všetky skupiny nezahŕňajú pacientov s bolesťou hlavy ako primárnym symptómom.

Uskutočnila sa štatistická analýza, aby sa zistilo, či existujú významné rozdiely v preferovaných typoch kanabisu hlásených pacientmi s bolesťou hlavy. Údaje boli nedostatočné na štatistickú analýzu preferencií špecifických kmeňov. Nezistili sa žiadne štatisticky významné rozdiely medzi pacientmi s bolesťou hlavy ako primárnym ochorením a pacientmi s chronickou bolesťou, artritídou alebo stavom duševného zdravia/PTSD. V porovnaní s pacientmi s nespavosťou/poruchou spánku bola u pacientov s primárnym ochorením 7,7-krát vyššia pravdepodobnosť, že budú preferovať pomer CBD:THC 3:1 pred Indiou (OR 7,7, 95 % CI 1,7-35,11, $p = 0,003$).

U pacientov s bolesťou hlavy ako primárnym príznakom bola 2,7-krát vyššia pravdepodobnosť, že uprednostnia Sativu pred 1:1 CBD:THC (OR 2,66, 95 % CI 1,52-4,66, $p < 0,001$) v porovnaní s pacientmi s chronickou bolesťou. V porovnaní s pacientmi s artritídou bola u pacientov s primárnymi príznakmi 3,4-krát vyššia pravdepodobnosť, že uprednostnia sativu pred pomerom 1:1: CBD:THC (ALEBO 3,35, 95 % CI 1,57-7,12, $p = 0,001$). V porovnaní s pacientmi s nespavosťou bola u pacientov s bolesťou hlavy ako u pacientov s primárnymi príznakmi viac ako dvakrát vyššia pravdepodobnosť, že budú preferovať Sativu pred Indiou (OR 2,18, 95 % CI 1,36-3,52, $p = 0,001$) a 8,7-krát vyššia pravdepodobnosť, že budú preferovať 3:1 CBD:THC nad Indiou (OR 8,74, 95 % CI 2,04-37,37, $p < 0,001$). V porovnaní s pacientmi s gastrointestinálnymi poruchami/Crohnovou chorobou bola u pacientov s bolesťou hlavy ako u pacientov s primárnymi príznakmi takmer trikrát vyššia pravdepodobnosť, že budú uprednostňovať

Indicu pred hybridnou (OR 2,88, 95 % CI 1,37-6,05, $p = 0,004$), čo je 4,2-krát väčšia pravdepodobnosť, že uprednostnia Indicu nad 3:1 CBD:THC (ALEBO 4,24, 95 % CI 1,63-10,98, $p = 0,002$) a 5,8-krát väčšia pravdepodobnosť, že uprednostňuje Indicu pred 1:1 THC:CBD (ALEBO 5,76, 95 % CI 2,17-15,26, $p < 0,001$). Nezistili sa žiadne štatisticky významné rozdiely medzi pacientmi s bolesťou hlavy ako pacientmi s primárnymi symptómami a pacientmi so stavom duševného zdravia/PTSD, ani medzi všetkými pacientmi bez bolesti hlavy ako skupinou.

Vo všetkých skupinách bolesti sa hodnotilo množstvo premenných. Tieto premenné zahŕňali primárnu metódu užívania kanabisu, prevalenciu užívania a preferencií užívania kanabisového extraktu (kvapky, kapsuly), množstvo a frekvenciu užívania kanabisu, najvyššie ukončené vzdelanie, postavenie v zamestnaní a lieky na predpis nahradené liečebným kanabisom. Najbežnejšími primárnymi metódami použitia vo všetkých skupinách bolesti boli vaporizácia a spoločné užívanie, aj keď ďalšie metódy zahŕňali vodnú fajku/bong, orálne (požívatiny, ako sú olejové kvapky/extrakt, pečivo, maslo, tinktúra), fajku, odšťavovanie, čaj alebo lokálne použitie, ako je uvedené v tabuľke 7. U 505 pacientov s bolesťou hlavy ako primárnym príznakom boli najbežnejšie primárne metódy použitia spoločné u 170 (33,7 %) a odparovanie u 162 (32,1 %) a tento vzor bol podobný v skupinách s pozitívnou ID migrénou™. Vo všeobecnosti boli primárne metódy použitia podobné hlavným ochoreniam nesúvisiacim s bolesťou a celkovej kohorte pacientov.

Väčšina pacientov užívajúcich extrakt z kanabisu (kvapky, kapsuly) naprieč skupinami bolesti uprednostňovala extrakt 3:1 CBD:THC s výnimkou, že skupina pacientov s chronickou bolesťou uprednostňovala extrakt 1:1 CBD:THC, 3 „Áno“ pozitívna ID Migraine™ skupina preferovaný extrakt Indica a kombinovaná skupina 3 + 2 „Áno“ pozitívna ID Migraine™ skupina rovnako preferovaná 3:1 CBD:THC a extrakt Indica, ako je uvedené v tabuľke 8. Celkovo v skupine primárnych symptómov bolesti hlavy 195 (38,6 %) užívalo extrakt z kanabisu a extrakt 3:1 CBD:THC sa najčastejšie používal v 53 (27,2 %), po ktorom nasledoval extrakt z Indica v 51 (26,2 %).

Množstvo použitého kanabisu bolo odhadnuté ako jeden joint = 0,3-0,5 g, jedna osmina = 3,5 g, jedna štvrtina = 7 g a jedna unca = 28 g. Množstvo a frekvencia užívania liečebného kanabisu v skupinách sa pohybovala od 9,6-11,4 g/týždeň, 1,4-1,7 g/deň, 0,58-0,76 g/liečba, 5,9-6,5 dňa/týždeň a 3,2-3,9-krát/deň. Množstvo užitého kanabisu v skupine s bolesťami hlavy bolo v priemere 11,4 g/týždeň, 1,7 g/deň a 0,66 g/liečba, s frekvenciou 6,4 dňa/týždeň a 3,9-krát/deň. Pacienti s pozitívnou ID Migrénou™ mali v priemere podobné vzorce užívania, aj keď v hornom rozsahu použitia. Všetky tieto výsledky je možné vidieť v tabuľke 9.

Najvyššiu úroveň ukončeného vzdelania v rámci skupín užívateľov liečebného kanabisu možno vidieť v tabuľke 10. Možnosti zahŕňali absolventský titul, univerzitný titul (bakalársky titul alebo ekvivalent), nejakú vysokú školu/univerzitu, ale žiadny titul/certifikát, technický/neuniverzitný titul, stredoškolský titul alebo ekvivalent (GED) a nižší ako stredoškolský titul. Najčastejším dosiahnutým vzdelaním vo všetkých skupinách bolesti bol technický/neuniverzitný titul, vrátane skupiny bolesti hlavy, $n = 158$ (31,3 %). Výnimkou bola skupina 2 „Áno“ s pozitívnou ID Migrénou™, ktorá najčastejšie uvádzala nejakú vysokú školu/univerzitu, ale žiadny titul/certifikát.

Hodnotil sa zamestnanecký stav medzi užívateľmi liečebného kanabisu a možno ho vidieť v tabuľke 10. Možnosti boli zamestnaný na plný úväzok, zamestnaný na čiastočný úväzok, dôchodca, nezamestnaný hľadajúci prácu, nezamestnaný nehľadajúci prácu a zdravotne postihnutý neschopný práce. Prevažná väčšina pacientov vo všetkých skupinách bolesti bola zamestnaná na plný úväzok, vrátane skupiny s bolesťou hlavy, $n = 268$ (53,1 %).

Zaznamenali sa aj lieky na predpis, ktoré boli nahradené liečebným kanabisom, ako je vidieť v tabuľke 11a zahŕňali opiáty/opioidy, NSAID/analgetiká, triptány, námeľ, antidepresíva/proti úzkosti, antikonvulzíva a svalové relaxanciá. Mnoho pacientov vo všetkých skupinách nahradilo lieky na predpis liečebným kanabisom, vrátane bolesti hlavy ako primárneho symptómu $n = 272$ (53,9 %). Rozsah náhrady liekov na predpis v rámci skupín bolesti sa pohyboval medzi 41,2 % – 59,5 % pacientov. Najbežnejšími liekmi na predpis nahradenými liečebným kanabisom boli opiáty/opioidy v každej skupine bolesti, vrátane bolesti hlavy ako primárneho symptómu $n = 118$ (43,4 %). Rozsahy náhrady opiátov/opioidov v rámci skupín bolesti sa pohybovali medzi 40,5 % – 72,8 % pacientov. Pozoruhodné je, že ďalšie lieky na predpis nahradené liečebným kanabisom u pacientov s bolesťou hlavy zahŕňali 106 (39 %) antidepresíva/proti úzkosti, 57 (21 %) NSAID, 22 (8,1 %) triptány, 21 (7,7 %) antikonvulzíva, 19 (7 % prostriedkov na uvoľnenie svalov a 1 (0,4 %) námeľov.

Diskusia

Neurobiologické dráhy kanabinoïdov a bolesti, vrátane migrény a bolesti hlavy, boli podrobne opísané, zhrnuté a mali by sa preskúmať [1 , 2 , 51 , 65 , 68 – 70]. Stručne povedané, endokanabinoïdný systém je distribuovaný v centrálnom a periférnom nervovom systéme, podieľa sa na procese zápalu a bolesti a hrá regulačnú fyziologickú úlohu prakticky v každom orgánovom systéme [19 , 46 , 71 – 74]. Endokanabinoïdný systém interaguje v rámci svojich vlastných dráh, ako aj v rámci hlavných endogénnych dráh bolesti, vrátane zápalových, endorfínových/enkefalínových, vaniloïdných/prechodných receptorových potenciálnych katiónových kanálov podrodiny V (TRPV), podrodiny M (TRPM), podrodiny A (TRPA), a nukleárne receptory/transkripčné faktory nazývané receptory aktívované peroxizómovým proliferátorom (PPAR) [75].

Aktivity endokanabinoïdného systému sú založené na presynaptických receptoroch kanabinoïdu 1 (CB1) a 2 (CB2) spojených s G proteínom [76]. Existuje tiež predpokladaný tretí kanabinoïdný receptor, receptor spojený s G proteínom 55 (GPR55), nazývaný CB3 [77]. Primárne endogénne ligandy kanabinoïdných receptorov (endogénne kanabinoïdy alebo endokanabinoïdy) sú deriváty kyseliny arachidónovej a fungujú prostredníctvom aktivácie retrográdneho signálneho receptora. Primárnym mediátorom endokanabinoïdnej signalizácie je N-arachidonoyletanolamín (anandamid alebo AEA) a 2-arachidonoylglycerol (2-AG) je ďalším primárnym endokanabinoïdom [71 , 78 – 80]. Fytokanabinoïdy na báze kanabisu, ako aj inherentné endokanabinoïdy interagujú na receptoroch CB1 a CB2 s rôznymi afinitami a účinkami [81 – 83].

Receptor CB1 je najrozšírenejším receptorom spojeným s G proteínom v mozgu a jedným z najrozšírenejších v periférnom aj centrálnom nervovom systéme [81]. Receptory CB1 sú exprimované primárne na presynaptických periférnych a centrálnych nervových zakončeníach a nachádzajú sa vo veľkej miere prostredníctvom anatomických dráh bolesti, ako aj mnohých iných neurologických centrálnych a periférnych miest [19 , 84 – 87]. Receptory CB1 sú spojené s „vysokým“ pocitom pri niektorých kanabisových kmeňoch, aktivovaných THC. Aktivácia vedie k hyperpolarizácii presynaptického zakončenia, uzatvoreniu vápnikových kanálov s následnou inhibíciou uvoľnených uložených inhibičných a excitačných neurotransmitterov vrátane glutamátu, 5-hydroxytryptamínu (5-HT; serotonínu), kyseliny gama-aminomaslovej (GABA), noradrenalínu, dopamín, acetylcholín, D-aspartát a cholecystokinín na inhibičných a excitačných synapsiách [19 , 71 , 73 , 80 , 86 , 88 – 90] a

môžu modulovať dráhy bolesti zahŕňajúce opioid, serotonín a N-metyl-d-aspartát (NMDA) receptory prostredníctvom iných nepriamych mechanizmov [91].

Receptory CB2 sa nachádzajú predovšetkým v periférnych tkanivách a imunitných bunkách, kde ovplyvňujú uvoľňovanie cytokínov, chemokínov a migráciu buniek vrátane neutrofilov a makrofágov, ale majú určitú prítomnosť v centrálnom nervovom systéme [18 , 86 , 92 – 95] a môže tiež prispieť k úľave od bolesti moduláciou uvoľňovania dopamínu [96 , 97].

V kanabise bolo popísaných viac ako 540 fytochemikálií [98], 18 rôznych chemických tried a viac ako 100 rôznych fytokanabinoidov, hoci niektoré sú produktmi rozkladu [99 , 100]. THC a CBD boli najviac preskúmané a sú považované za hlavné kanabinoidy. Existuje mnoho ďalších kanabinoidov označovaných ako minoritné kanabinoidy. Množstvo hlavných a vedľajších kanabinoidov sa medzi rôznymi typmi kmeňov kanabisu značne líši. Existujú dôkazy o analgetických a protizápalových účinkoch u mnohých kanabinoidov a táto publikácia sa zameria predovšetkým na tieto vlastnosti pre kanabinoidy hodnotené v tejto štúdii. Bola však zhrnutá a dostupná rozsiahlejšia diskusia a komplexný prehľad o ďalších liečivých vlastnostiach týchto, ako aj mnohých iných kanabinoidov [28]. Kanabinoidy analyzované v tejto štúdii boli obmedzené na THC, THCA, CBD a CBDA.

THC je jedným z najviac skúmaných kanabinoidov a príčinou psychoaktívnych vedľajších účinkov kanabisu, ktoré sú podozrivé z modulácie systémov glutamátu a GABA [18 , 83 , 101 – 103]. Je to čiastočný agonista CB1 väčší ako receptory CB2, čo sú jeho primárne mechanizmy účinku. Iné mechanizmy účinku však odrážajú jeho aktivitu ako agonistu na receptoroch PPAR- γ a TRPA1 [83], antagonistu 5HT_{3A}, zosilňovač aktivácie glycinového receptora prostredníctvom alosterickej modifikácie, znižuje zvýšené hladiny intracelulárneho vápnika z aktivity TRPM8 (receptor chladu a mentolu 1 (CMR1)), zvyšuje hladiny vápnika prostredníctvom TRPA1 alebo TRPV2 a stimuluje G proteínový receptor 18 a iné jadrové receptory [104– 113]. Znižuje reakcie NMDA o 30 – 40 % [114 – 116], blokuje hyperalgiu vyvolanú kapsaicínom [117], inhibuje aktivitu CGRP [118], zvyšuje cerebrálnu produkciu 5HT, znižuje spätné vychytávanie 5HT a inhibuje uvoľňovanie 5HT z krvných doštičiek. môže ovplyvniť trigeminovaskulárny obvod migrény [1 , 68 , 69 , 119]. THC zvyšuje analgéziu z liekov na báze agonistov kappa opioidných receptorov [120 – 123], stimuluje produkciu beta-endorfínu a zvyšuje hladiny proenkefalinovej mRNA v oblastiach mozgového kmeňa zapojených do spracovania bolesti [124 –126] a intraventrikulárne a intratekálne podanie THC vytvára analgéziu podobnú opioidom [127].

THC je 20-krát viac protizápalové ako aspirín, dvakrát tak protizápalové ako hydrokortizón [128] a má dobre zdokumentované analgetické a protizápalové výhody vrátane artritických a zápalových stavov [83 , 114 , 127 , 129 – 156]. Uskutočnilo sa mnoho pozitívnych štúdií naprieč rôznymi syndrómami chronickej bolesti, ktoré preukázali prínos THC v štúdiách s fajčeným alebo odpareným kanabisom porovnávajúcim rôzne dávky THC, pričom prínos sa často zaznamenal vo vyšších percentách [28 , 47 , 157 – 169]. Zloženie iných kanabinoidov vrátane CBD, minoritných kanabinoidov a iných dôležitých zlúčenín, ako sú terpény, sa však vo väčšine týchto štúdií nehodnotilo. Vzhľadom na sprievodné účinky kanabisu [100 , 170], kde kanabinoidy a terpény ovplyvňujú vzájomnú aktivitu, čo vedie k špecifickým charakteristikám, účinkom a reakciám kmeňa, často nie je jasné, či tieto štúdie ukazujúce pozitívne

(alebo negatívne) účinky kanabisu sú v dôsledku samotného THC alebo v dôsledku synergie medzi nedefinovanými kompozíciami iných kanabinoidov a terpénov.

Existuje množstvo štúdií potvrdzujúcich prínos pri rôznych syndrómoch chronickej bolesti s orálnym-slizničným sprejom nazývaným Nabiximols (Sativex) [171 – 196], ktorý bol schválený v 30 krajinách pre rôzne neurologické symptómy. Toto je tinktúra kanabisu vyrobená z rastlín konope [197]. Každý sprej dodáva štandardizovanú dávku 2,7 mg THC a 2,5 mg CBD spolu s ďalšími kanabinoidmi, flavonoidmi a terpénmi v nameraných malých množstvách. Napriek štandardizovanému pomeru THC:CBD sú skutočné koncentrácie terpénov a iných zlúčenín neznáme. To opäť vytvára neistotu, pokiaľ ide o to, ktoré komponenty poskytujú väčšinu úžitku, aj keď sa opäť predpokladá vplyv okolia. Uskutočnila sa aj štúdia porovnávajúca tri druhy tohto spreja; 1:1 THC:CBD verus samotné THC verus samotné CBD a spreje, ktoré obsahovali THC, vykazovali najväčší prínos proti bolesti v porovnaní so samotným CBD [179]. Iné štúdie s extraktom z kanabisu, ktoré obsahovali iba THC a CBD v rôznych dávkach, tiež ukázali prínos od bolesti, aj keď nehodnotili každý kanabinoid jednotlivo [187 , 198].

Silný antiemetický prínos THC bol tiež dobre zdokumentovaný u dospelých [26 , 83 , 129 , 130 , 199 – 238] a detí [235 , 239 – 241] a nevoľnosť a vracanie spojené s migrénou by boli určite ďalším prínosom THC. V skutočnosti FDA schválila dve syntetické formy THC na liečbu nevoľnosti a vracania súvisiaceho s chemoterapiou; Dronabinol [242] a Nabilone [243]. Je pozoruhodné, že tieto syntetické THC lieky tiež preukázali analgetické účinky [55 , 57 , 62 , 188 , 244 – 256].

Okrem THC je CBD ďalším hlavným kanabinoidom. Za posledných niekoľko rokov si získal veľkú pozornosť kvôli nedostatku akejkoľvek psychoaktivity, na rozdiel od THC. V novembri 2017 Svetová zdravotnícka organizácia oznámila, že u ľudí CBD nevykazuje žiadne dôkazy o potenciálnom zneužívaní alebo závislosti a neexistujú žiadne dôkazy o problémoch verejného zdravia spojených s používaním čistého CBD [257]. V januári 2018 Svetová antidopingová agentúra (WADA) odstránila CBD zo svojho zoznamu zakázaných látok, pričom už nezakazovala používanie športovcom [258]. CBD má silné analgetické a protizápalové účinky [23 , 83 , 114 , 129 – 131 , 137 – 140, 149 , 259 – 281] sprostredkované inhibíciou cyklooxygenázy aj lipoxygenázy. Jeho protizápalový účinok je niekoľko stokrát silnejší ako aspirín [128 , 282], hoci dodnes neexistujú žiadne klinické štúdie hodnotiace čisté CBD pri bolestiach hlavy alebo chronických bolestivých poruchách. CBD má oveľa nižšiu afinitu k receptorom CB1 alebo CB2 a pôsobí ako antagonist agonistov CB1 a CB2, ako je THC [276]. Pri nízkych koncentráciách je jeho antagonizmus voči CB1 základom jeho neutralizačných účinkov na vedľajšie účinky THC agonistu CB1, ako je úzkosť, tachykardia a sedácia [283 – 288]. Zdá sa, že CBD zmiernuje niektoré z týchto negatívnych vedľajších účinkov THC, keď je pomer CBD:THC aspoň 8:1 ($\pm 11,1$), ale môže zosilniť niektoré vedľajšie účinky THC, keď je pomer CBD:THC okolo 2:1 ($\pm 1,4$) [286 , 288]. Je tiež inverzným agonistom receptora CB2, čo môže prispieť k jeho protizápalovým účinkom [276].

CBD tiež interaguje s množstvom iónových kanálov, enzýmov a iných receptorov [18 , 83 , 129 , 130 , 225 , 259]. Pôsobí ako agonista TRPV1, podobne ako kapsaicín, aj keď bez škodlivých vedľajších účinkov, a tiež inhibuje vychytávanie a metabolizmus AEA [108 – 110 , 289 , 290]. Pôsobí ako pozitívny alosterický modulátor na $\alpha 1$ a $\alpha 1\beta$ glycinových receptoroch [291], predpokladá sa, že hrá úlohu pri chronickej bolesti po zápale alebo poranení nervov, pretože glycín pôsobí ako inhibičný postsynaptický

neurotransmitter v dorzálnom rohu miechy. CBD pôsobí ako ligand μ opioidného receptora a pozitívny alosterický modulátor na μ a δ opioidných receptoroch, čo naznačuje, že môže zvýšiť účinky opiátov [83]. Medzi ďalšie mechanizmy účinku, o ktorých sa predpokladá, že odrážajú jeho protizápalové a analgetické účinky, ako aj ďalšie liečivé výhody, patrí agonista TRPA1, agonista TRPV1, antagonist TRPM8 [108 – 110], agonista TRPV2, v ktorých môže sprostredkovať uvoľňovanie CGRP z ganglií dorzálnych koreňov neuróny [292], inhibítor vápnikových 2+ kanálov typu T [293], potlačenie degradácie tryptofánu (prekurzor 5HT) [294], modulátor fosfolipázy A2 [295], agonista 5-HT1A [83 , 296], regulátor vnútrobunkového vápnika 2+ [297 , 298], hydroláza amidu mastných kyselín (FAAH hydroláza rozkladá inhibíciu AEA [290], antagonistu GPR55 [77], kompetitívny inhibítor vychytávania adenosínu [299], agonistu PPAR γ [300], inhibítory 5-lipoxygenázy a 15-lipoxygenázy [301] a antagonizmus abnormálneho receptora CBD [83 , 302].

Kanabinoidné kyseliny sú prekurzormi kanabinoidov v surovom a živom kanabise a nemajú žiadne psychotropné vlastnosti. Sú dekarboxylované teplom, UV žiarením a predĺženým skladovaním za vzniku aktívnych kanabinoidov, hoci teplo, ako napríklad fajčenie alebo odparovanie, je primárnym konverzným faktorom. Dve kanabinoidné kyseliny hodnotené v tejto štúdii boli THCA, ktorá sa premieňa na THC, a CBDA, ktorá sa premieňa na CBD.

THCA je čiastočný agonista TRPA1 [108] a antagonist TRPM8 [108], ktorý môže byť základom potenciálnej úlohy v analgézií a ukázalo sa, že má protizápalové [140] a proti nevoľnosti [303]. CBDA sa často získava konzumáciou surovej kanabisovej šťavy. Je to agonista TRPA1 [108], agonista TRPV1 [290] a antagonist TRPM8 [108], čo môže tiež odrážať jeho potenciál ako analgetika. Je tiež protizápalový [130 , 140 , 304] prostredníctvom selektívnej inhibície COX2 a má vlastnosti proti nevoľnosti [237 , 305].

Terpény alebo terpenoidy tvoria najväčšiu skupinu fytochemikálií [99] a zodpovedajú za niektoré farmakologické vlastnosti kanabisu, ako aj mnohých liečivých bylín, rastlín a éterických olejov. Sú zdrojom chutí, vôní a ďalších vlastností, ktoré pomáhajú rozlíšiť kmene konope. Termíny terpény a terpenoidy sa v literatúre často používajú zameniteľne, hoci technicky sú terpény základnými uhľovodíkmi, zatiaľ čo terpenoidy obsahujú ďalšie funkčné skupiny širokého spektra chemických prvkov. Kanabis obsahuje až 200 rôznych terpénov [100] a vo všeobecnosti sa klasifikujú ako primárne a sekundárne terpény na základe toho, ako často sa vyskytujú v kanabise. Sú lipofilné so širokým rozsahom mechanizmov akčných miest vrátane neurotransmitterových receptorov, G-proteínových receptorov, svalových a neurónových iónových kanálov, enzýmov, bunkových membrán a systémov druhého posla [100 , 306 , 307]. Terpény pôsobia synergicky s kanabinoidmi pre rôzne terapeutické účinky a tento jav je známy ako sprievodné účinky kanabisu [100 , 170]. Preukázali mnohé liečivé výhody, vrátane protizápalových a analgetických vlastností [308]. Táto publikácia sa zameria predovšetkým na protizápalové a analgetické dôkazy pre terpény analyzované v tejto štúdii, hoci bola zhrnutá a dostupná rozsiahlejšia diskusia a komplexný prehľad o ďalších liečivých vlastnostiach týchto, ako aj mnohých iných terpénov. 28]. Väčšina týchto údajov pochádza z predklinických štúdií zahŕňajúcich zvieracie modely alebo štúdie in vitro a niektoré hlásené prínosy pripisované jednotlivým terpénom pochádzajú zo štúdií hodnotiacich celé esenciálne oleje alebo rastliny, v ktorých môže byť špecifikovaný terpén prevládajúcou zložkou. V niektorých z týchto štúdií však nemožno vylúčiť terapeutický prínos niektorých iných terpénov. Terpény analyzované v tejto štúdii boli obmedzené na α -pinén, β -myrcén, D-limonén, linalool, β -karyofylén, humulén, trans-nerolidol a bisabolol.

Alfa-pinén (α -pinén) je najbežnejšie sa vyskytujúci terpén v prírode [309] a má na svedomí arómu čerstvej šalvie, ihličia a ihličia, ale je produkovaný mnohými bylinkami, ako je bazalka, petržlen a kôpor. Má protizápalové účinky v ľudských chondrocytoch, čo naznačuje antiosteoartritickú aktivitu [310 , 311], protizápalové účinky PGE-1 [312] a antinocicepčné vlastnosti [313].

Beta-myrcén (β -myrcén) alebo myrcén je bežný v citrónovej trávě, bazalke, bobkových listoch, divokom tymiane, petržlene, chmeli a tropickom ovocí, ako je mango. Má silné protizápalové, analgetické a anxiolytické vlastnosti [314 – 316] a má prínos pri svalovej relaxácii [317] a výraznú sedáciu/hypnotikum, pomáha pri spánku [317 , 318]. Jeho analgetické účinky boli antagonizované naloxónom, čo naznačuje mechanizmus sprostredkovaný opioidmi [315 , 316]. Jeho výrazné protizápalové účinky [319] sa vyskytujú prostredníctvom prostaglandínu E2 [315] a má antikatabolické účinky v ľudských chondrocytoch, čo naznačuje antiosteoartritickú aktivitu a schopnosť zastaviť alebo spomaliť deštrukciu chrupavky a progresiu osteoartritídy [320].

D-limonén (limonén) je výrazný v šupkách citrusových plodov a je to druhý najčastejšie sa vyskytujúci terpén v prírode [309]. Má analgetické [321], protizápalové [320 , 322 – 325] a antidepresívne účinky [321 , 326]. Prispieva k svalovej relaxácii a spánku [317] a je silným anxiolytikom [327 – 330], ktorý rozšíril anxiolytický prínos u pacientov s chronickou myeloidnou leukémiou (CML) [331]. Zvyšuje metabolický obrat dopamínu v hipokampe a serotonínu v prefrontálnom kortexe a striate, čo naznačuje, že anxiolytické a antidepresívne účinky sa môžu vyskytnúť potlačením dopamínovej aktivity súvisiacej so zvýšenými serotonergnými neurónmi, najmä prostredníctvom 5-HT1A [332].

Linalool sa nachádza v kvetoch a korení vrátane citrusov, levandule, ružového dreva, brezy a koriandra. Vykazuje protizápalovú a analgetickú aktivitu [333 – 335], ako aj antinocicepciu prostredníctvom aktivácie opioidergných a cholinergných systémov [333], antikonvulzívne prostredníctvom antiglutamatergických a GABA neurotransmitterových systémov [336 – 340], proti úzkosti/stresu [341 – 344], sedácia [343 , 345 – 347] a vlastnosti proti nespavosti [100]. Jeho lokálne anestetické účinky [348] boli ekvivalentné prokaínu a mentolu [349] a analgetické účinky sa pripisujú aktivite adenozínu A2A [350] a ionotropným glutamátovým receptorom vrátane AMPA, NMDA a kainátu [351]. Užívanie opioidov morfínu u pacientov po operácii bandáže žalúdka sa výrazne znížilo po inhalácii levandule v porovnaní s placebom, čo sa pripisovalo koncentrácii linaloolu [352].

Beta-karyofylén (β -karyofylén) sa nachádza v koreninách a rastlinách vrátane klinčekov, škorice, čierneho korenia, chmeľu, rozmarínu, oregana a bazalky. Má analgetické účinky pri zápalovej a neuropatickej bolesti [353] a má silné protizápalové účinky [354 – 357] s lokálnymi anestetickými vlastnosťami [358]. Zdá sa, že protizápalové účinky sa vyskytujú prostredníctvom PGE-1 [359], s podobnou účinnosťou ako indometacín a etodolak [360 , 361] a porovnateľnou s fenybutazónom [359 , 360]. β -karyofylén je selektívny agonista kanabinoidného receptora 2 (CB2) [362 – 364]. Receptory CB2 sa podieľajú na úzkosti a depresii a β -karyofylén vykazuje anxiolytické a antidepresívne účinky [365].

Humulén (α -karyofylén) je izomér β -karyofylénu a hrá úlohu v mnohých rozlišovacích vlastnostiach medzi rôznymi kmeňmi kanabisu. Nachádza sa v bylinkách a koreniach, ako sú klinček, bazalka, chmeľ, šalvia, mäta a ženšen, okrem niektorých druhov zeleniny a ovocia. Má silné protizápalové vlastnosti porovnateľné s dexametazónom systémovo, lokálne a pri alergickom zápale dýchacích ciest [354 – 356 , 366 , 367], ako aj antinocceptívne a analgetické vlastnosti [367].

Nerolidol (trans-nerolidol) sa nachádza v mnohých bylinkách a koreniach vrátane levandule, citrónovej trávy, zázvoru, jazmínu, čajovníka, pomarančov a je prítomný v pomarančových a iných citrusových šupkách. Má vlastnosti proti nespavosti a sedatívne [368].

Alfa-bisabolol (α -bisabolol, bisabolol, levomenol) je produkovaný niektorými kvetmi používanými pri príprave čaju, ako je kvet harmančeka. Má protizápalové účinky na kožu [369], ako aj antinocceptívne vlastnosti [370].

Kmene Cannabis sativa pacienti vo všeobecnosti opisujú ako povznášajúce, energické, kreatívne, eufóriové, priestorové, cerebrálne zamerané účinky a sú lepšie na denné použitie, zatiaľ čo kmene Cannabis indica sú typicky opisované ako upokojujúce, relaxačné, sedatívne účinky na celé telo, ako napr. body buzz“ a lepšie na nočné použitie. Výskum naznačuje, že tieto účinky nie sú pravdepodobne spôsobené čisto pomermi CBD:THC, pretože medzi kmeňmi Sativa a Indica nie sú žiadne významné rozdiely v pomeroch CBD:THC. Tieto rôzne subjektívne účinky sú skôr pravdepodobne spôsobené meniacimi sa pomermi hlavných kanabinoidov, ako aj vedľajších kanabinoidov, terpénov a pravdepodobne ďalších fytochemikálií [100 , 371 – 374]. Kmene s vysokým obsahom CBD sú kmene Sativa alebo Indica, ktoré boli krížené s kmeňmi konope s vysokým obsahom CBD (1:1 CBD:THC až do približne 5:1 CBD:THC), zatiaľ čo čisté kmene CBD (pomery > 10:1 CBD:THC, ktoré môžu byť až približne 50:1 CBD:THC) sa považujú za kmene konope. Väčšina dnes používaných kmeňov sú hybridy navrhnuté so štandardizovanými pomermi CBD, THC, iných kanabinoidov a iných zlúčenín, ako sú terpény a flavonoidy, zamerané na špecifické symptómy, odozvy a účinky na koncového používateľa.

Hoci to nie je štatisticky významné, boli zaznamenané určité trendy v používaní. Väčšina pacientov vo všetkých skupinách bolesti vrátane pozitívnej ID Migrény™, bolesti hlavy ako primárneho symptómu, chronickej bolesti a artritídy uprednostňuje hybridné kmene kanabisu, po ktorých nasledujú Indica, Sativa a vyššie kmene CBD (1:1 CBD:THC, 3 :1 CBD:THC), keď boli zahrnutí pacienti s bolesťou hlavy ako primárnym príznakom. Keď však boli títo pacienti vylúčení, skupina s artritídou uprednostňovala kmene Indica. Pri porovnávaní bolesti hlavy a migrény so skupinami bez bolesti hlavy boli kmene Indica preferované v skupine nespavosti/poruchy spánku, kmene Sativa v skupine s duševným zdravím/PTSD a hybridné kmene boli stále preferované v skupine s gastrointestinálnymi poruchami/Crohnovou chorobou. Možno bolesť hlavy, chronická bolesť, a gastrointestinálne poruchy/Crohnove skupiny preferovali podobné hybridné kmene kvôli základnej zápalovej patofyziológii. Pozitívna ID Migréna™ a bolesť hlavy ako pacienti s primárnymi príznakmi najčastejšie uprednostňovali špecificky hybridný kmeň „OG Shark“, hoci tento vzorec bol zaznamenaný aj v skupinách s chronickou bolesťou a artritídou, takže nebol jedinečný pre bolesť hlavy a migrénu. Ide o kmeň s vysokým obsahom THC/THCA a nízkym obsahom CBD/CBDA s β -karyofylénom nasledovaným β -myrcénom ako prevládajúcimi terpénmi. To by mohlo odrážať silné analgetické, protizápalové a antiemetické vlastnosti THC spolu s

dokumentovanými protizápalovými a analgetickými vlastnosťami β -karyofylénu a β -myrcénu. Vzhľadom na výrazné znaky bolesti s nevoľnosťou a vracaním pri migréne, skutočnosť, že pacienti s bolesťou hlavy a migrénou uprednostňovali kmeň, ako je tento, so súvisiacim profilom kanabinoïdov a terpénov by dávalo zmysel vzhľadom na známe terapeutické účinky tohto kanabinoïdu a týchto terpénov. Okrem toho boli v tomto kmeni prítomné ďalšie terpény v nižších percentách, z ktorých niektoré majú tiež analgetické a protizápalové vlastnosti.

Nahrádzanie kanabisu alkoholom, nelegálnymi drogami a/alebo liekmi na predpis sa bežne pozorovalo v prierezových prieskumoch, čo naznačuje úlohu znižovania škôd pri užívaní týchto látok, ako aj dôsledky pre stratégie liečby užívania látok založené na abstinencii [375 – 377]. „Účinok kanabinoïdov šetriaci opiáty“ bol dobre opísaný s rozsiahlymi podpornými dôkazmi, ktoré ukazujú, že kombinovanie kanabisu s opiátmi znižuje požiadavky na dávku opiátov [166 , 378]. Receptory CB1 sú 10-krát koncentrovanejšie ako μ -opioidné receptory v mozgu a kanabinoïdné receptory sa lokalizujú spolu s opioidnými receptormi v mnohých oblastiach zapojených do dráh bolesti. Predpokladá sa, že to prispieva k synergickému zosilneniu analgetických účinkov opioidov a zníženiu požiadaviek na dávku opioidov [8 , 122 – 125 , 166 , 379 – 384] a štúdie ukázali, že užívanie kanabisu neovplyvnilo hladiny oxykodónu alebo morfínu v krvi [8 , 166]. Agonisty kanabinoïdného receptora zvyšujú uvoľňovanie endogénneho opioidného peptidu a chronické užívanie THC zvyšuje expresiu endogénneho opioidného prekursorového génu v supraspinálnych a miechových štruktúrach zapojených do vnímania bolesti [119 , 126 , 166 , 379].

Prospektívne sa preukázal synergický účinok súbežne podávaného kanabisu/kanabinoïdov a opioidov pri znižovaní bolesti a požiadaviek na dávku opioidov bez ovplyvnenia sérových hladín opioidov [166]. Rozsiahla metaanalýza ukázala, že 17 z 19 predklinických štúdií poskytlo dobrý dôkaz o týchto synergických účinkoch zo súbežného podávania opioidov a kanabinoïdov a že stredná účinná dávka (ED50) morfínu podávaného s THC je 3,6-krát nižšia ako ED50 samotný morfín, zatiaľ čo ED50 pre kodeín podávaný s THC bola 9,5-krát nižšia ako ED50 pre samotný kodeín [378]. Zdá sa, že kombinácia kanabisu/kanabinoïdov a opioidov umožňuje liečbu opioidmi v nižších dávkach s menším počtom vedľajších účinkov, čo umožňuje ľahšiu detoxikáciu a odvykanie v dôsledku zníženia tolerancie a odvykania od opiátov a opätovného vzplanutia opiátovej analgécie po vyčerpaní predchádzajúcich dávok [124]. Niektorí odborníci na bolesť navrhli použitie liečebnej liečby kanabisom ako doplnok k liečbe opiátmi alebo ako jej náhradu, aby pomohli znížiť úmrtnosť na predávkovanie a morbiditu spojenú s užívaním opiátov [385]. Prospektívne štúdie ukázali, že u pacientov s chronickou bolesťou, ktorí užívajú kanabis, sa zlepšila bolesť a funkčné výsledky a významne sa znížilo užívanie opiátov [386] a užívanie kanabisu na liečebné účely bolo spojené so zníženým užívaním opiátov, zlepšením kvality života a lepším profilom vedľajších účinkov v retrospektívnom prierezovom prieskume pacientov s chronickou bolesťou [387].

Najbežnejšími liekmi na predpis nahradenými liečebným kanabisom v tejto štúdii boli opiáty/opioidy vo veľkom percente v každej skupine bolesti, až 72,8 % pacientov v skupine s chronickou bolesťou ako primárnou chorobou. Vzhľadom na epidémiu opiátov, najmä v Spojených štátoch, sa o kanabise diskutovalo ako o možnosti, ktorá môže pomôcť pri detoxikácii opiátov/opiátov a procese odvykania od opiátov a možno aj pomôcť v boji proti epidémii smrti súvisiacej s opiátmi [377 , 385 , 388 – 390]. Ukázalo sa, že štáty so zákonmi o liečebnom kanabise majú o 24,8 % zníženú ročnú úmrtnosť na predávkovanie opiátmi v porovnaní so štátmi bez zákonov o liečebnom kanabise. Súvislosť medzi

implementáciou zákona o liečebnom kanabise a poklesom ročnej úmrtnosti na predávkovanie opiátmi sa časom posilnila na pokles o 33,7 % do 5. roku [391].

Synergické interakcie medzi fytoKANABINOIDMI, TERPÉNMI a inými zlúčeninami kanabisu, ktoré vedú k rôznym terapeutickým výhodám a reakciám, sa nazývajú sprievodné účinky kanabisu [100 , 170]. Táto synergia medzi kanabinoidmi, terpénmi a inými zlúčeninami vedie k rôznym výhodám, užívateľským účinkom a kmeňovým charakteristikám. Okrem toho, synergické interakcie medzi kanabisom a opioidnými cestami môžu byť sľubnou novou zbraňou v boji proti opioidnej epidémii. Je potrebná ďalšia štúdia na určenie optimálnych kombinácií pre špecifické synergie a pomery zloženia zložiek kanabisu, aby sa čo najlepšie zamerali na rôzne symptómy a choroby. Produkcia liečebného kanabisu sa stala veľmi sterilným, vedeckým, štandardizovaným výrobným procesom a vznikajúcim novým odvetvím. Podobne ako široká kategória antikonvulzív s mnohými druhmi zameranými na rôzne neurochemické dráhy a kanály s rôznymi reakciami a vedľajšími účinkami, aj kanabis by sa mal považovať za širokú kategóriu liekov,

Táto štúdia má viacero obmedzení, počnúc dizajnom prieskumu a inherentnými obmedzeniami. Mnohí z pacientov, ktorí uviedli bolesť hlavy ako primárny príznak, na ktorý sa liečili liečebným kanabisom, hlásili aj iné ochorenia alebo symptómy, na ktoré užívali liečebný kanabis. Niektoré z poskytnutých odpovedí teda nemusia byť špecifické len pre liečbu bolesti hlavy, ale potenciálne pre iné symptómy alebo kombináciu symptómov vrátane bolesti hlavy. To by mohlo ovplyvniť aj hlásené preferované používané kmene, pretože niektoré kmene sa pri niektorých príznakoch používajú častejšie, zatiaľ čo iné kmene sa môžu používať pri iných príznakoch. V rámci rôznych skupín bolesti, ako sú chronická bolesť, artritída a bolesť hlavy, môžu existovať určité nepresnosti v počtoch pacientov. Napríklad, niektorí pacienti, ktorí uviedli chronickú bolesť ako primárne ochorenie, na ktoré užívali liečebný kanabis, svoj typ chronickej bolesti bližšie nešpecifikovali. Nie je známe, či niektorí z týchto pacientov mohli liečiť chronickú bolesť typu artritídy alebo bolesti hlavy, ale hlásili to ako chronickú bolesť, a preto niektorí z týchto pacientov mohli byť presnejšie zaradení do inej špecifickejšej kategórie. Variabilita v znalostiach pacientov o kanabise by mohla potenciálne ovplyvniť presnosť vlastného podávania správ. Pri dokumentovaní preferovaných typov a kmeňov kanabisu v rámci každej zo skupín trpiacich bolesťou a bez bolesti mnohí pacienti neposkytli odpoveď na preferovaný typ alebo kmeň. Ak nebol poskytnutý preferovaný typ kanabisu, ale bol poskytnutý preferovaný kmeň, potom sa predpokladalo, že ich preferovaný typ koreluje s ich uvádzaným preferovaným kmeňom a ako taký sa počíta. Okrem toho hlásené preferované typy a kmene kanabisu niekedy nekorelovali (uvádzaný kmeň nespadal pod správny hlásený typ). Preto preferované typy a kmene kanabisu uvedené v rámci každej kategórie a ich odvodené potenciálne prínosy môžu byť na základe tohto nekonzistentného hlásenia niektorých pacientov nepresné a platnosť údajov o preferovanom type a kmeni kanabisu si vyžaduje perspektívne overenie.

Závery

Chronická bolesť bola najčastejším dôvodom užívania liečebného kanabisu v súlade so štatistikami väčšiny registrov. Identifikácia rozdielov v spôsoboch užívania medzi migrénou, bolesťou hlavy, artritídou a syndrómom chronickej bolesti môže byť užitočná pri optimalizácii krížených kmeňov kanabisu, synergických biochemických profilov alebo rozdielov v dávkovaní medzi týmito podskupinami bolesti. Väčšina pacientov, ktorí liečili bolesť hlavy liečebným kanabisom, mala podľa dotazníka ID Migraine™ pozitívnych na migrénu (88 %). To naznačuje, že väčšina bolestí hlavy liečených liečebným kanabisom bola pravdepodobne migrenózna patofyziológia.

Vo väčšine skupín bolesti boli preferované hybridné kmene kanabisu. „OG Shark“, kmeň s vysokým obsahom THC/THCA a nízkym obsahom CBD/CBDA s β -karyofylénom nasledovaným β -myrcénom ako prevládajúcimi terpénmi, bol najvýhodnejším kmeňom v skupine s pozitívnou ID migrénou™ a bolesťou hlavy ako primárnymi symptómami. To by mohlo odrážať silné analgetické, protizápalové a antiemetické vlastnosti THC spolu s dokumentovanými protizápalovými a analgetickými vlastnosťami β -karyofylénu a β -myrcénu. Keďže migrény zahŕňajú aj nevoľnosť a vracanie, dôvodom tejto preferencie môžu byť silné antiemetické vlastnosti THC. Vaporizácia alebo spoločné použitie boli primárnymi metódami použitia vo všetkých skupinách, vrátane migrény a bolesti hlavy,

Väčšina pacientov v skupinách bolesti hlásila nahradenie liekov na predpis liečebným kanabisom, z ktorých najbežnejšie boli opiáty/opioidy vo všetkých skupinách bolesti. Je to pozoruhodné vzhľadom na dobre popísaný „účinnok šetrenia opioidov“ kanabinoïdov a rastúci počet literatúry naznačujúcej, že kanabis môže pomôcť pri odvykaní od týchto liekov a možno aj poskytnúť prostriedky na boj proti epidémii opiátov. Údaje v tejto štúdii majú niekoľko obmedzení a tieto výsledky si vyžadujú ďalšie potvrdenie sofistikovanejšími metódami prospektívnej štúdie. Tieto výsledky však môžu poskytnúť skorý prehľad a rámec pre smerovanie k optimalizácii krížených kmeňov kanabisu, synergických biochemických profilov, dávkovania a vzorcov použitia, ktoré môžu byť klinicky prospešné pri liečbe bolesti hlavy a migrény.

Referencie

1. Russo E. Cannabis for migraine treatment: the once and future prescription? An historical and scientific review. *Pain*. 1998;76:3–8. doi: 10.1016/S0304-3959(98)00033-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Baron EP. Comprehensive review of medicinal marijuana, cannabinoids, and therapeutic implications in medicine and headache: what a long strange trip it's been ... *Headache*. 2015;55:885–916. doi: 10.1111/head.12570. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Brunner TF. Marijuana in ancient Greece and Rome? The literary evidence. *Bull Hist Med*. 1973;47:344–355. [PubMed] [Google Scholar]
4. Kuddus M, Ginawi IAM, Al-Hazimi A. Cannabis sativa: an ancient wild edible plant of India. *Emir J Food Agric*. 2013;25:736–745. doi: 10.9755/ejfa.v25i10.16400. [CrossRef] [Google Scholar]
5. Mikuriya TH. Marijuana in medicine: past, present and future. *Calif Med*. 1969;110:34–40. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

6. Mikuriya TH. Marijuana: medical papers 1839-1972. Oakland: Medi-Comp Press; 1973. [Google Scholar]
7. O'Shaughnessy WB (1843) On the preparations of the Indian hemp, or gunjah (cannabis indica): their effects on the animal system in health, and their utility in the treatment of tetanus and other convulsive diseases. *Prov Med J Retrospect Med Sci* 5:363–369
8. McGeeney BE. Cannabinoids and hallucinogens for headache. *Headache*. 2013;53:447–458. doi: 10.1111/head.12025. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. McGeeney BE. Hallucinogens and cannabinoids for headache. *Headache*. 2012;52(Suppl 2):94–97. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02245.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Clendinning J. Observations on the medical properties of the cannabis sativa of India. *Med Chir Trans*. 1843;26:188–210. doi: 10.1177/095952874302600116. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Greene R. Cannabis Indica in the treatment of migraine. *Practitioner*. 1872;41:267–270. [Google Scholar]
12. Osler W, McCrae T. The principles and practice of medicine. New York: Appleton; 1915. [Google Scholar]
13. Mackenzie S. Remarks on the value of Indian hemp in the treatment of a certain type of headache. *Br Med J*. 1887;1:97–98. doi: 10.1136/bmj.1.1359.97. [CrossRef] [Google Scholar]
14. Farlow JW. On the use of belladonna and cannabis Indica by the rectum in gynecological practice. *Boston Med Surg J*. 1889;120:507–509. doi: 10.1056/NEJM188905231202103. [CrossRef] [Google Scholar]
15. Reynolds JR. On the therapeutic uses and toxic effects of cannabis Indica. *Lancet*. 1890;135:637–638. doi: 10.1016/S0140-6736(02)18723-X. [CrossRef] [Google Scholar]
16. Fishbein M. Migraine associated with menstruation. *J Am Med Assoc*. 1942;237:326. [Google Scholar]
17. British Medical Association . Therapeutic uses of Cannabis. Netherlands: Harwood Academic Publishers; 1997. [Google Scholar]
18. Koppel BS, Brust JC, Fife T, et al. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;82:1556–1563. doi: 10.1212/WNL.0000000000000363. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Aggarwal SK. Cannabinergic pain medicine: a concise clinical primer and survey of randomized-controlled trial results. *Clin J Pain*. 2013;29:162–171. doi: 10.1097/AJP.0b013e31824c5e4c. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Lynch ME, Ware MA. Cannabinoids for the treatment of chronic non-cancer pain: an updated systematic review of randomized controlled trials. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2015;10:293–301. doi: 10.1007/s11481-015-9600-6. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72:735–744. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03970.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

22. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:2456–2473. doi: 10.1001/jama.2015.6358. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Boychuk DG, Goddard G, Mauro G, Orellana MF. The effectiveness of cannabinoids in the management of chronic nonmalignant neuropathic pain: a systematic review. *J Oral Facial Pain Headache*. 2015;29:7–14. doi: 10.11607/ofph.1274. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Committee of the Health Effects of Marijuana . An evidence review and research agenda. The health effects of cannabis and cannabinoids. The current state of evidence and recommendations for research. Washington, DC: The National Academies Press; 2017. [PubMed] [Google Scholar]
25. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2014;19:328–335. doi: 10.1155/2014/754693. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Gurley RJ, Aranow R, Katz M. Medicinal marijuana: a comprehensive review. *J Psychoactive Drugs*. 1998;30:137–147. doi: 10.1080/02791072.1998.10399683. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28:153–157. doi: 10.1590/S1516-44462006000200015. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Baron EP (2018) Medicinal properties of cannabinoids, terpenes and flavonoids in cannabis, and potential roles in migraine, headache, and pain: an update on current evidence and cannabis science. *Headache In Press*
29. Ilgen MA, Bohnert K, Kleinberg F, et al. Characteristics of adults seeking medical marijuana certification. *Drug Alcohol Depend*. 2013;132:654–659. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.04.019. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Hazekamp A, Heerdink ER. The prevalence and incidence of medicinal cannabis on prescription in the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:1575–1580. doi: 10.1007/s00228-013-1503-y. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Medical Marijuana Registry Statistics. Colorado Department of Health and Environment. <https://www.colorado.gov/pacific/cdphe/medicalmarijuana>. Accessed 1 Dec 2017
32. Medical Cannabis Registry. Minnesota Department of Health. <http://www.health.state.mn.us/topics/cannabis/registry.html>. Accessed 1 Dec 2017
33. Medical cannabis patient registry program. Illinois Department of Public Health. <http://www.dph.illinois.gov/topics-services/prevention-wellness/medical-cannabis>. Accessed 1 Dec 2017
34. Medical cannabis program. Hawaii Department of Health. <http://health.hawaii.gov/medicalcannabis/>. Accessed 1 Dec 2017
35. Oregon Medical Marijuana Program Statistics. Oregon Health Authority. <http://www.oregon.gov/oha/PH/DISEASES/CONDITIONS/CHRONICDISEASE/MEDICALMARIJUANAPROGRAM/Pages/data.aspx>. Accessed 1 Dec 2017
36. Medicinal Marijuana Program. State of New Jersey Department of Health. <http://www.nj.gov/health/medicalmarijuana/>. Accessed 1 Dec 2017

37. Medical Marijuana-Reports. Arizona Department of Health Services. <http://www.azdhs.gov/licensing/medical-marijuana/index.php#reports>. Accessed 1 Dec 2017
38. Medical Marijuana Patient Cardholder Registry Monthly Reports. Nevada Division of Public and Behavioral Health (DPBH). http://dpbh.nv.gov/Reg/MM-Patient-Cardholder-Registry/MM_Patient_Cardholder_Registry_-_Home/. Accessed 1 Dec 2017
39. Michigan Medical Marijuana Act Statistical Reports. The Michigan Department of Licensing and Regulatory Affairs, Bureau of Medical Marijuana Regulation. http://www.michigan.gov/lara/0,4601,7-154-79571_82631-448788%2D-,00.html. Accessed 1 Dec 2017
40. el-Mallakh RS. Marijuana and migraine. *Headache*. 1987;27:442–443. doi: 10.1111/j.1526-4610.1987.hed2708442.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
41. Grinspoon L, Bakalar JB. *Marihuana: the forbidden medicine*. New Haven: Yale University; 1993. [Google Scholar]
42. Volfe Z, Dvilansky A, Nathan I. Cannabinoids block release of serotonin from platelets induced by plasma from migraine patients. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1985;5:243–246. [PubMed] [Google Scholar]
43. el-Mallakh RS. Migraine headaches and drug abuse. *South Med J*. 1989;82:805. doi: 10.1097/00007611-198906000-00041. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
44. Schnelle M, Grotenhermen F, Reif M, Gorter RW. Results of a standardized survey on the medical use of cannabis products in the German-speaking area. *Forsch Komplementarmed*. 1999;6(Suppl 3):28–36. [PubMed] [Google Scholar]
45. Gorji A. Pharmacological treatment of headache using traditional Persian medicine. *Trends Pharmacol Sci*. 2003;24:331–334. doi: 10.1016/S0165-6147(03)00164-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
46. Greco R, Gasperi V, Maccarrone M, Tassorelli C. The endocannabinoid system and migraine. *Exp Neurol*. 2010;224:85–91. doi: 10.1016/j.expneurol.2010.03.029. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
47. Rhyne DN, Anderson SL, Gedde M, Borgelt LM. Effects of medical marijuana on migraine headache frequency in an adult population. *Pharmacotherapy*. 2016;36:505–510. doi: 10.1002/phar.1673. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
48. Donovan M. On the physical and medicinal qualities of Indian hemp (*Cannabis Indica*); with observations on the best mode of administration, and cases illustrative of its powers. *Dublin J Med Sci*. 1845;26:368–461. doi: 10.1007/BF02971741. [CrossRef] [Google Scholar]
49. Reynolds JR. On some of the therapeutical uses of Indian hemp. *Arch Med*. 1868;2:154–160. [Google Scholar]
50. Waring EJ. *Practical therapeutics*. Philadelphia: Lindsay & Blakiston; 1874. [Google Scholar]
51. Russo E. Hemp for headache: an in-depth historical and scientific review of cannabis in migraine treatment. *J Cannabis Ther*. 2001;1:21–92. doi: 10.1300/J175v01n02_04. [CrossRef] [Google Scholar]
52. Ringer S. *A handbook of therapeutics*. London: H.K. Lewis; 1886. [Google Scholar]
53. Hare HA. Clinical and physiological notes on the action of cannabis *Indica*. *There Gaz*. 1887;11:225–228. [Google Scholar]
54. Suckling C. On the therapeutic value of Indian hemp. *Br Med J*. 1891;2:11–12. [Google Scholar]

55. Mikuriya TH. Chronic migraine headache: five cases successfully treated with marinol and/or illicit cannabis. Berkeley: Schaffer Library of Drug Policy; 1991. [Google Scholar]
56. Nicolodi M, Sandoval V, Terrine A. Therapeutic use of cannabinoids - dose finding, effects, and pilot data of effects in chronic migraine and cluster headache. Abstract presentation at 3rd congress of the European Academy of Neurology (EAN), Amsterdam. 2017. [Google Scholar]
57. Robbins MS, Tarshish S, Solomon S, Grosberg BM. Cluster attacks responsive to recreational cannabis and dronabinol. *Headache*. 2009;49:914–916. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01344.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
58. Leroux E, Taifas I, Valade D, Donnet A, Chagnon M, Ducros A. Use of cannabis among 139 cluster headache sufferers. *Cephalalgia*. 2013;33:208–213. doi: 10.1177/0333102412468669. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
59. Donnet A, Lanteri-Minet M, Guegan-Massardier E, et al. Chronic cluster headache: a French clinical descriptive study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:1354–1358. doi: 10.1136/jnnp.2006.112037. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
60. Noyes R, Jr, Baram DA. Cannabis analgesia. *Compr Psychiatry*. 1974;15:531–535. doi: 10.1016/0010-440X(74)90008-X. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
61. Nunberg H, Kilmer B, Pacula RL, Burgdorf J (2011) An analysis of applicants presenting to a medical marijuana specialty practice in California. *J Drug Policy Anal* 4(1):1-14 [PMC free article] [PubMed]
62. Pini LA, Guerzoni S, Cainazzo MM, et al. Nabilone for the treatment of medication overuse headache: results of a preliminary double-blind, active-controlled, randomized trial. *J Headache Pain*. 2012;13:677–684. doi: 10.1007/s10194-012-0490-1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
63. Evans RW, Ramadan NM. Are cannabis-based chemicals helpful in headache? *Headache*. 2004;44:726–727. doi: 10.1111/j.1526-4610.2004.04133C.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
64. Consroe P, Musty R, Rein J, Tillery W, Pertwee R. The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 1997;38:44–48. doi: 10.1159/000112901. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
65. Lochte BC, Beletsky A, Samuel NK, Grant I. The use of cannabis for headache disorders. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2017;2:61–71. doi: 10.1089/can.2016.0033. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
66. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Efficacy, Safety and Tolerability Study of Dronabinol MDI in the Acute Treatment of Migraine Headache. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT00123201. Global Clinical Director Solvay Pharmaceuticals. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00123201>. Accessed 15 Dec 2017
67. Lipton RB, Dodick D, Sadovsky R, et al. A self-administered screener for migraine in primary care: the ID migraine validation study. *Neurology*. 2003;61:375–382. doi: 10.1212/01.WNL.0000078940.53438.83. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
68. Akerman S, Holland PR, Lasalandra MP, Goadsby PJ. Endocannabinoids in the brainstem modulate dural trigeminovascular nociceptive traffic via CB1 and “triptan” receptors: implications in migraine. *J Neurosci*. 2013;33:14869–14877. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0943-13.2013. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

69. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Cannabinoid (CB1) receptor activation inhibits trigeminovascular neurons. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;320:64–71. doi: 10.1124/jpet.106.106971. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
70. Akerman S, Kaube H, Goadsby PJ. Anandamide is able to inhibit trigeminal neurons using an in vivo model of trigeminovascular-mediated nociception. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;309:56–63. doi: 10.1124/jpet.103.059808. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
71. Serrano A, Parsons LH. Endocannabinoid influence in drug reinforcement, dependence and addiction-related behaviors. *Pharmacol Ther.* 2011;132:215–241. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.06.005. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
72. Rodriguez de Fonseca F, Del Arco I, Bermudez-Silva FJ, Bilbao A, Cippitelli A, Navarro M. The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol Alcohol.* 2005;40:2–14. doi: 10.1093/alcalc/agh110. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
73. Maccarrone M, Gasperi V, Catani MV, et al. The endocannabinoid system and its relevance for nutrition. *Annu Rev Nutr.* 2010;30:423–440. doi: 10.1146/annurev.nutr.012809.104701. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
74. Howlett AC. Efficacy in CB1 receptor-mediated signal transduction. *Br J Pharmacol.* 2004;142:1209–1218. doi: 10.1038/sj.bjp.0705881. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
75. Mallat A, Teixeira-Clerc F, Deveaux V, Manin S, Lotersztajn S. The endocannabinoid system as a key mediator during liver diseases: new insights and therapeutic openings. *Br J Pharmacol.* 2011;163:1432–1440. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01397.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
76. Galve-Roperh I, Rueda D, Gomez del Pulgar T, Velasco G, Guzman M. Mechanism of extracellular signal-regulated kinase activation by the CB(1) cannabinoid receptor. *Mol Pharmacol.* 2002;62:1385–1392. doi: 10.1124/mol.62.6.1385. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
77. Ryberg E, Larsson N, Sjogren S, et al. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol.* 2007;152:1092–1101. doi: 10.1038/sj.bjp.0707460. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
78. De Petrocellis L, Di Marzo V. An introduction to the endocannabinoid system: from the early to the latest concepts. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:1–15. doi: 10.1016/j.beem.2008.10.013. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
79. Devane WA, Hanus L, Breuer A, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science.* 1992;258:1946–1949. doi: 10.1126/science.1470919. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
80. Battista N, Di Tommaso M, Bari M, Maccarrone M. The endocannabinoid system: an overview. *Front Behav Neurosci.* 2012;6:9. doi: 10.3389/fnbeh.2012.00009. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
81. Di Marzo V, Piscitelli F, Mechoulam R (2011) Cannabinoids and endocannabinoids in metabolic disorders with focus on diabetes. *Handb Exp Pharmacol* (203):75–104. doi: 10.1007/978-3-642-17214-4_4 [PubMed]

82. Di Marzo V, Petrocellis LD. Plant, synthetic, and endogenous cannabinoids in medicine. *Annu Rev Med.* 2006;57:553–574. doi: 10.1146/annurev.med.57.011205.135648. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
83. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol.* 2008;153:199–215. doi: 10.1038/sj.bjp.0707442. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
84. Guindon J, Hohmann AG. The endocannabinoid system and pain. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2009;8:403–421. doi: 10.2174/187152709789824660. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
85. Guindon J, Beaulieu P. The role of the endogenous cannabinoid system in peripheral analgesia. *Curr Mol Pharmacol.* 2009;2:134–139. doi: 10.2174/1874467210902010134. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
86. Kraft B. Is there any clinically relevant cannabinoid-induced analgesia? *Pharmacology.* 2012;89:237–246. doi: 10.1159/000337376. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
87. Ramikie TS, Nyilas R, Bluett RJ, et al. Multiple mechanistically distinct modes of endocannabinoid mobilization at central amygdala glutamatergic synapses. *Neuron.* 2014;81:1111–1125. doi: 10.1016/j.neuron.2014.01.012. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
88. Grant I, Atkinson JH, Gouaux B, Wilsey B. Medical marijuana: clearing away the smoke. *Open Neurol J.* 2012;6:18–25. doi: 10.2174/1874205X01206010018. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
89. Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB(1) and CB(2) *Pharmacol Rev.* 2010;62:588–631. doi: 10.1124/pr.110.003004. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
90. Katona I, Freund TF. Endocannabinoid signaling as a synaptic circuit breaker in neurological disease. *Nat Med.* 2008;14:923–930. doi: 10.1038/nm.f.1869. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
91. Raichlen DA, Foster AD, Gerdeman GL, Seillier A, Giuffrida A. Wired to run: exercise-induced endocannabinoid signaling in humans and cursorial mammals with implications for the ‘runner’s high’ *J Exp Biol.* 2012;215:1331–1336. doi: 10.1242/jeb.063677. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
92. Iversen L. Cannabis and the brain. *Brain.* 2003;126:1252–1270. doi: 10.1093/brain/awg143. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
93. Napchan U, Buse DC, Loder EW. The use of marijuana or synthetic cannabinoids for the treatment of headache. *Headache.* 2011;51:502–505. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.01848.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
94. Mackie K. Signaling via CNS cannabinoid receptors. *Mol Cell Endocrinol.* 2008;286:S60–S65. doi: 10.1016/j.mce.2008.01.022. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
95. Klein TW, Cabral GA. Cannabinoid-induced immune suppression and modulation of antigen-presenting cells. *J NeuroImmune Pharmacol.* 2006;1:50–64. doi: 10.1007/s11481-005-9007-x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

96. Zhang HY, Gao M, Liu QR, et al. Cannabinoid CB2 receptors modulate midbrain dopamine neuronal activity and dopamine-related behavior in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:E5007–E5015. doi: 10.1073/pnas.1413210111. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
97. Zhang HY, Gao M, Shen H, et al. Expression of functional cannabinoid CB2 receptor in VTA dopamine neurons in rats. *Addict Biol*. 2017;22:752–765. doi: 10.1111/adb.12367. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
98. Gould J. The cannabis crop. *Nature*. 2015;525:S2–S3. doi: 10.1038/525S2a. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
99. Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. Cannabis sativa: the plant of the thousand and one molecules. *Front Plant Sci*. 2016;7:19. doi: 10.3389/fpls.2016.00019. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
100. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol*. 2011;163:1344–1364. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
101. Pertwee RG. Receptors and channels targeted by synthetic cannabinoid receptor agonists and antagonists. *Curr Med Chem*. 2010;17:1360–1381. doi: 10.2174/092986710790980050. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
102. Hajos N, Ledent C, Freund TF. Novel cannabinoid-sensitive receptor mediates inhibition of glutamatergic synaptic transmission in the hippocampus. *Neuroscience*. 2001;106:1–4. doi: 10.1016/S0306-4522(01)00287-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
103. Govaerts SJ, Hermans E, Lambert DM. Comparison of cannabinoid ligands affinities and efficacies in murine tissues and in transfected cells expressing human recombinant cannabinoid receptors. *Eur J Pharm Sci*. 2004;23:233–243. doi: 10.1016/j.ejps.2004.07.013. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
104. Marcu JP. An overview of major and minor phytocannabinoids. In: Preedy V, editor. *Neuropathology of drug addictions and substance misuse, Volume 1: foundations of understanding, tobacco, alcohol, cannabinoids and opioids*. London: Academic Press; 2016. pp. 672–678. [Google Scholar]
105. O'Sullivan SE, Kendall DA, Randall MD. Time-dependent vascular effects of endocannabinoids mediated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) PPAR Res. 2009;2009:425289. doi: 10.1155/2009/425289. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
106. O'Sullivan SE, Kendall DA. Cannabinoid activation of peroxisome proliferator-activated receptors: potential for modulation of inflammatory disease. *Immunobiology*. 2010;215:611–616. doi: 10.1016/j.imbio.2009.09.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
107. De Petrocellis L, Orlando P, Moriello AS, et al. Cannabinoid actions at TRPV channels: effects on TRPV3 and TRPV4 and their potential relevance to gastrointestinal inflammation. *Acta Physiol (Oxf)* 2012;204:255–266. doi: 10.1111/j.1748-1716.2011.02338.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
108. De Petrocellis L, Vellani V, Schiano-Moriello A, et al. Plant-derived cannabinoids modulate the activity of transient receptor potential channels of ankyrin type-1 and melastatin type-8. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;325:1007–1015. doi: 10.1124/jpet.107.134809. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

109. De Petrocellis L, Di Marzo V. Non-CB1, non-CB2 receptors for endocannabinoids, plant cannabinoids, and synthetic cannabimimetics: focus on G-protein-coupled receptors and transient receptor potential channels. *J NeuroImmune Pharmacol.* 2010;5:103–121. doi: 10.1007/s11481-009-9177-z. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
110. De Petrocellis L, Ligresti A, Moriello AS, et al. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *Br J Pharmacol.* 2011;163:1479–1494. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01166.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
111. Barann M, Molderings G, Bruss M, Bonisch H, Urban BW, Gothert M. Direct inhibition by cannabinoids of human 5-HT3A receptors: probable involvement of an allosteric modulatory site. *Br J Pharmacol.* 2002;137:589–596. doi: 10.1038/sj.bjp.0704829. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
112. Hejazi N, Zhou C, Oz M, Sun H, Ye JH, Zhang L. Delta9-tetrahydrocannabinol and endogenous cannabinoid anandamide directly potentiate the function of glycine receptors. *Mol Pharmacol.* 2006;69:991–997. [PubMed] [Google Scholar]
113. McHugh D, Page J, Dunn E, Bradshaw HB. Delta(9) -tetrahydrocannabinol and N-arachidonyl glycine are full agonists at GPR18 receptors and induce migration in human endometrial HEC-1B cells. *Br J Pharmacol.* 2012;165:2414–2424. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01497.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
114. Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J, Wink D. Cannabidiol and (-)Delta9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:8268–8273. doi: 10.1073/pnas.95.14.8268. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
115. Hampson AJ, Bornheim LM, Scanziani M, et al. Dual effects of anandamide on NMDA receptor-mediated responses and neurotransmission. *J Neurochem.* 1998;70:671–676. doi: 10.1046/j.1471-4159.1998.70020671.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
116. Hampson AJ, Grimaldi M, Lolic M, Wink D, Rosenthal R, Axelrod J. Neuroprotective antioxidants from marijuana. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;899:274–282. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06193.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
117. Li J, Daughters RS, Bullis C, et al. The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 mesylate blocks the development of hyperalgesia produced by capsaicin in rats. *Pain.* 1999;81:25–33. doi: 10.1016/S0304-3959(98)00263-2. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
118. Russo EB, Jiang HE, Li X, et al. Phytochemical and genetic analyses of ancient cannabis from Central Asia. *J Exp Bot.* 2008;59:4171–4182. doi: 10.1093/jxb/ern260. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
119. Russo EB. Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4:245–259. doi: 10.2147/TCRM.S1928. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
120. Fine PG, Rosenfeld MJ. The endocannabinoid system, cannabinoids, and pain. *Rambam Maimonides Med J.* 2013;4:e0022. doi: 10.5041/RMMJ.10129. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

121. Welch SP. Blockade of cannabinoid-induced antinociception by norbinaltorphimine, but not N,N-diallyl-tyrosine-Aib-phenylalanine-leucine, ICI 174,864 or naloxone in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993;265:633–640. [PubMed] [Google Scholar]
122. Smith FL, Cichewicz D, Martin ZL, Welch SP. The enhancement of morphine antinociception in mice by delta9-tetrahydrocannabinol. *Pharmacol Biochem Behav.* 1998;60:559–566. doi: 10.1016/S0091-3057(98)00012-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
123. Smith PA, Selley DE, Sim-Selley LJ, Welch SP. Low dose combination of morphine and delta9-tetrahydrocannabinol circumvents antinociceptive tolerance and apparent desensitization of receptors. *Eur J Pharmacol.* 2007;571:129–137. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.06.001. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
124. Cichewicz DL, McCarthy EA. Antinociceptive synergy between delta(9)-tetrahydrocannabinol and opioids after oral administration. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;304:1010–1015. doi: 10.1124/jpet.102.045575. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
125. Cichewicz DL. Synergistic interactions between cannabinoid and opioid analgesics. *Life Sci.* 2004;74:1317–1324. doi: 10.1016/j.lfs.2003.09.038. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
126. Manzanares J, Corchero J, Romero J, Fernandez-Ruiz JJ, Ramos JA, Fuentes JA. Chronic administration of cannabinoids regulates proenkephalin mRNA levels in selected regions of the rat brain. *Brain Res Mol Brain Res.* 1998;55:126–132. doi: 10.1016/S0169-328X(97)00371-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
127. Manzanares J, Julian M, Carrascosa A. Role of the cannabinoid system in pain control and therapeutic implications for the management of acute and chronic pain episodes. *Curr Neuropharmacol.* 2006;4:239–257. doi: 10.2174/157015906778019527. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
128. Evans FJ. Cannabinoids: the separation of central from peripheral effects on a structural basis. *Planta Med.* 1991;57:S60–S67. doi: 10.1055/s-2006-960231. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
129. Brown AJ. Novel cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol.* 2007;152:567–575. doi: 10.1038/sj.bjp.0707481. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
130. Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R. Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends Pharmacol Sci.* 2009;30:515–527. doi: 10.1016/j.tips.2009.07.006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
131. Rahn EJ, Hohmann AG. Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: from the bench to the bedside. *Neurotherapeutics.* 2009;6:713–737. doi: 10.1016/j.nurt.2009.08.002. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
132. Pacher P, Batkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev.* 2006;58:389–462. doi: 10.1124/pr.58.3.2. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
133. Noyes R, Jr, Brunk SF, Avery DA, Canter AC. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharmacol Ther.* 1975;18:84–89. doi: 10.1002/cpt197518184. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

134. Noyes R, Jr, Brunk SF, Baram DA, Canter A. Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol.* 1975;15:139–143. doi: 10.1002/j.1552-4604.1975.tb02348.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
135. Schley M, Legler A, Skopp G, Schmelz M, Konrad C, Rukwied R. Delta-9-THC based monotherapy in fibromyalgia patients on experimentally induced pain, axon reflex flare, and pain relief. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:1269–1276. doi: 10.1185/030079906X112651. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
136. Maurer M, Henn V, Dittrich A, Hofmann A. Delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in a single case double-blind trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1990;240:1–4. doi: 10.1007/BF02190083. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
137. Srivastava MD, Srivastava BI, Brouhard B. Delta9 tetrahydrocannabinol and cannabidiol alter cytokine production by human immune cells. *Immunopharmacology.* 1998;40:179–185. doi: 10.1016/S0162-3109(98)00041-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
138. Kozela E, Pietr M, Juknat A, Rimmerman N, Levy R, Vogel Z. Cannabinoids Delta(9)-tetrahydrocannabinol and cannabidiol differentially inhibit the lipopolysaccharide-activated NF-kappaB and interferon-beta/STAT proinflammatory pathways in BV-2 microglial cells. *J Biol Chem.* 2010;285:1616–1626. doi: 10.1074/jbc.M109.069294. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
139. Barrie N, Manolios N. The endocannabinoid system in pain and inflammation: its relevance to rheumatic disease. *Eur J Rheumatol.* 2017;4:210–218. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.17025. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
140. Ruhaak LR, Felth J, Karlsson PC, Rafter JJ, Verpoorte R, Bohlin L. Evaluation of the cyclooxygenase inhibiting effects of six major cannabinoids isolated from cannabis sativa. *Biol Pharm Bull.* 2011;34:774–778. doi: 10.1248/bpb.34.774. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
141. Martin BR, Compton DR, Thomas BF, et al. Behavioral, biochemical, and molecular modeling evaluations of cannabinoid analogs. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991;40:471–478. doi: 10.1016/0091-3057(91)90349-7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
142. Martin BR, Lichtman AH. Cannabinoid transmission and pain perception. *Neurobiol Dis.* 1998;5:447–461. doi: 10.1006/nbdi.1998.0218. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
143. DeLong GT, Wolf CE, Poklis A, Lichtman AH. Pharmacological evaluation of the natural constituent of cannabis sativa, cannabichromene and its modulation by Delta(9)-tetrahydrocannabinol. *Drug Alcohol Depend.* 2010;112:126–133. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2010.05.019. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
144. Zygmunt PM, Andersson DA, Hogestatt ED. Delta 9-tetrahydrocannabinol and cannabinol activate capsaicin-sensitive sensory nerves via a CB1 and CB2 cannabinoid receptor-independent mechanism. *J Neurosci.* 2002;22:4720–4727. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-11-04720.2002. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
145. Burston JJ, Sagar DR, Shao P, et al. Cannabinoid CB2 receptors regulate central sensitization and pain responses associated with osteoarthritis of the knee joint. *PLoS One.* 2013;8:e80440. doi: 10.1371/journal.pone.0080440. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

146. Gui H, Liu X, Wang ZW, He DY, Su DF, Dai SM. Expression of cannabinoid receptor 2 and its inhibitory effects on synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:802–809. doi: 10.1093/rheumatology/ket447. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
147. Clayton N, Marshall FH, Bountra C, O'Shaughnessy CT. CB1 and CB2 cannabinoid receptors are implicated in inflammatory pain. *Pain*. 2002;96:253–260. doi: 10.1016/S0304-3959(01)00454-7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
148. Nagarkatti P, Pandey R, Rieder SA, Hegde VL, Nagarkatti M. Cannabinoids as novel anti-inflammatory drugs. *Future Med Chem*. 2009;1:1333–1349. doi: 10.4155/fmc.09.93. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
149. Jensen B, Chen J, Furnish T, Wallace M. Medical marijuana and chronic pain: a review of basic science and clinical evidence. *Curr Pain Headache Rep*. 2015;19:50. doi: 10.1007/s11916-015-0524-x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
150. Weber J, Schley M, Casutt M et al (2009) Tetrahydrocannabinol (Delta 9-THC) treatment in chronic central neuropathic pain and fibromyalgia patients: results of a multicenter survey. *Anesthesiol Res Pract* 2009. 10.1155/2009/827290 Epub 2009 Oct 25 [PMC free article] [PubMed]
151. Weber M, Goldman B, Truniger S. Tetrahydrocannabinol (THC) for cramps in amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:1135–1140. doi: 10.1136/jnnp.2009.200642. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
152. Smith PB, Martin BR. Spinal mechanisms of delta 9-tetrahydrocannabinol-induced analgesia. *Brain Res*. 1992;578:8–12. doi: 10.1016/0006-8993(92)90222-U. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
153. Smith FL, Fujimori K, Lowe J, Welch SP. Characterization of delta9-tetrahydrocannabinol and anandamide antinociception in nonarthritic and arthritic rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 1998;60:183–191. doi: 10.1016/S0091-3057(97)00583-2. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
154. Walker JM, Huang SM. Cannabinoid analgesia. *Pharmacol Ther*. 2002;95:127–135. doi: 10.1016/S0163-7258(02)00252-8. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
155. Walker JM, Strangman NM, Huang SM. Cannabinoids and pain. *Pain Res Manag*. 2001;6:74–79. doi: 10.1155/2001/413641. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
156. Walker JM, Hohmann AG, Martin WJ, Strangman NM, Huang SM, Tsou K. The neurobiology of cannabinoid analgesia. *Life Sci*. 1999;65:665–673. doi: 10.1016/S0024-3205(99)00289-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
157. Ware MA, Wang T, Shapiro S, et al. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2010;182:E694–E701. doi: 10.1503/cmaj.091414. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
158. Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H. Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *J Pain*. 2013;14:136–148. doi: 10.1016/j.jpain.2012.10.009. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
159. Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A, et al. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *J Pain*. 2008;9:506–521. doi: 10.1016/j.jpain.2007.12.010. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

160. Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, et al. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34:672–680. doi: 10.1038/npp.2008.120. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
161. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 2007;68:515–521. doi: 10.1212/01.wnl.0000253187.66183.9c. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
162. Corey-Bloom J, Wolfson T, Gamst A, et al. Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *CMAJ*. 2012;184:1143–1150. doi: 10.1503/cmaj.110837. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
163. Wallace MS, Marcotte TD, Umlauf A, Gouaux B, Atkinson JH. Efficacy of inhaled cannabis on painful diabetic neuropathy. *J Pain*. 2015;16:616–627. doi: 10.1016/j.jpain.2015.03.008. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
164. Wallace M, Schulteis G, Atkinson JH, et al. Dose-dependent effects of smoked cannabis on capsaicin-induced pain and hyperalgesia in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2007;107:785–796. doi: 10.1097/01.anes.0000286986.92475.b7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
165. Greenwald MK, Stitzer ML. Antinociceptive, subjective and behavioral effects of smoked marijuana in humans. *Drug Alcohol Depend*. 2000;59:261–275. doi: 10.1016/S0376-8716(99)00128-3. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
166. Abrams DI, Couey P, Shade SB, Kelly ME, Benowitz NL. Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90:844–851. doi: 10.1038/clpt.2011.188. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
167. 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;28:216–225. doi: 10.3109/15360288.2014.941130. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
168. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet JP. COMPASS study team. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS) *J Pain*. 2015;16:1233–1242. doi: 10.1016/j.jpain.2015.07.014. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
169. Fiz J, Duran M, Capella D, Carbonell J, Farre M. Cannabis use in patients with fibromyalgia: effect on symptoms relief and health-related quality of life. *PLoS One*. 2011;6:e18440. doi: 10.1371/journal.pone.0018440. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
170. Ben-Shabat S, Fride E, Sheskin T, et al. An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. *Eur J Pharmacol*. 1998;353:23–31. doi: 10.1016/S0014-2999(98)00392-6. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
171. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. 2007;133:210–220. doi: 10.1016/j.pain.2007.08.028. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
172. Rog DJ, Nurmikko TJ, Young CA. Oromucosal delta9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol for neuropathic pain associated with multiple sclerosis: an uncontrolled, open-label, 2-year extension trial. *Clin Ther*. 2007;29:2068–2079. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.09.013. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

173. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;65:812–819. doi: 10.1212/01.wnl.0000176753.45410.8b. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
174. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubbs RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:50–52. doi: 10.1093/rheumatology/kei183. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
175. Serpell MG, Notcutt W, Collin C. Sativex long-term use: an open-label trial in patients with spasticity due to multiple sclerosis. *J Neurol*. 2013;260:285–295. doi: 10.1007/s00415-012-6634-z. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
176. Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson P. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006;12:639–645. doi: 10.1177/1352458505070618. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
177. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain*. 2012;13:438–449. doi: 10.1016/j.jpain.2012.01.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
178. Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil*. 2003;17:21–29. doi: 10.1191/0269215503cr581oa. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
179. Notcutt W, Price M, Miller R, et al. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 'N of 1' studies. *Anaesthesia*. 2004;59:440–452. doi: 10.1111/j.1365-2044.2004.03674.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
180. Notcutt W, Langford R, Davies P, Ratcliffe S, Potts R. A placebo-controlled, parallel-group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex(R) (nabiximols) *Mult Scler*. 2012;18:219–228. doi: 10.1177/1352458511419700. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
181. Berman JS, Symonds C, Birch R. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Pain*. 2004;112:299–306. doi: 10.1016/j.pain.2004.09.013. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
182. Langford RM, Mares J, Novotna A, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2013;260:984–997. doi: 10.1007/s00415-012-6739-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
183. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manag*. 2010;39:167–179. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
184. Johnson JR, Lossignol D, Burnell-Nugent M, Fallon MT. An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics. *J Pain*

Symptom Manag. 2013;46:207–218. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.07.014. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

185. Zajicek JP, Sanders HP, Wright DE, et al. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1664–1669. doi: 10.1136/jnnp.2005.070136. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

186. Zajicek JP, Apostu VI. Role of cannabinoids in multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2011;25:187–201. doi: 10.2165/11539000-000000000-00000. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

187. Zajicek JP, Hobart JC, Slade A, Barnes D, Mattison PG, MUSEC Research Group Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:1125–1132. doi: 10.1136/jnnp-2012-302468. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

188. Zajicek J, Fox P, Sanders H, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;362:1517–1526. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14738-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

189. Vaney C, Heinzel-Gutenbrunner M, Jobin P, et al. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Mult Scler*. 2004;10:417–424. doi: 10.1191/1352458504ms10480a. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

190. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S, Sativex Spasticity in MS Study Group Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007;14:290–296. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01639.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

191. Collin C, Ehler E, Waberzinek G, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res*. 2010;32:451–459. doi: 10.1179/016164109X12590518685660. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

192. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler*. 2004;10:434–441. doi: 10.1191/1352458504ms10820a. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

193. Serpell M, Ratcliffe S, Hovorka J, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment. *Eur J Pain*. 2014;18:999–1012. doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00445.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

194. Syed YY, McKeage K, Scott LJ. Delta-9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol (Sativex(R)): a review of its use in patients with moderate to severe spasticity due to multiple sclerosis. *Drugs*. 2014;74:563–578. doi: 10.1007/s40265-014-0197-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

195. Lakhan SE, Rowland M. Whole plant cannabis extracts in the treatment of spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *BMC Neurol*. 2009;9:59. doi: 10.1186/1471-2377-9-59. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

196. Barnes MP. Sativex: clinical efficacy and tolerability in the treatment of symptoms of multiple sclerosis and neuropathic pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7:607–615. doi: 10.1517/14656566.7.5.607. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

197. GW Pharmaceuticals . Sativex product monograph. 2010. [Google Scholar]

198. Holdcroft A, Maze M, Dore C, Tebbs S, Thompson S. A multicenter dose-escalation study of the analgesic and adverse effects of an oral cannabis extract (Cannador) for postoperative pain management. *Anesthesiology*. 2006;104:1040–1046. doi: 10.1097/0000542-200605000-00021. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
199. Sallan SE, Zinberg NE, Frei E., 3rd Antiemetic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med*. 1975;293:795–797. doi: 10.1056/NEJM197510162931603. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
200. Sallan SE, Cronin C, Zelen M, Zinberg NE. Antiemetics in patients receiving chemotherapy for cancer: a randomized comparison of delta-9-tetrahydrocannabinol and prochlorperazine. *N Engl J Med*. 1980;302:135–138. doi: 10.1056/NEJM198001173020302. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
201. Vinciguerra V, Moore T, Brennan E. Inhalation marijuana as an antiemetic for cancer chemotherapy. *N Y State J Med*. 1988;88:525–527. [PubMed] [Google Scholar]
202. Carey MP, Burish TG, Brenner DE. Delta-9-tetrahydrocannabinol in cancer chemotherapy: research problems and issues. *Ann Intern Med*. 1983;99:106–114. doi: 10.7326/0003-4819-99-1-106. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
203. Lucas VS, Jr, Laszlo J. delta 9-tetrahydrocannabinol for refractory vomiting induced by cancer chemotherapy. *JAMA*. 1980;243:1241–1243. doi: 10.1001/jama.1980.03300380021014. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
204. Frytak S, Moertel CG, O'Fallon JR, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic for patients receiving cancer chemotherapy. A comparison with prochlorperazine and a placebo. *Ann Intern Med*. 1979;91:825–830. doi: 10.7326/0003-4819-91-6-825. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
205. Ungerleider JT, Andrysiak T, Fairbanks L, Goodnight J, Sarna G, Jamison K. Cannabis and cancer chemotherapy: a comparison of oral delta-9-THC and prochlorperazine. *Cancer*. 1982;50:636–645. doi: 10.1002/1097-0142(19820815)50:4<636::AID-CNCR2820500404>3.0.CO;2-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
206. Orr LE, McKernan JF, Bloome B. Antiemetic effect of tetrahydrocannabinol. Compared with placebo and prochlorperazine in chemotherapy-associated nausea and emesis. *Arch Intern Med*. 1980;140:1431–1433. doi: 10.1001/archinte.1980.00330220019010. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
207. Orr LE, McKernan JF. Antiemetic effect of delta 9-tetrahydrocannabinol in chemotherapy-associated nausea and emesis as compared to placebo and compazine. *J Clin Pharmacol*. 1981;21:76S–80S. doi: 10.1002/j.1552-4604.1981.tb02578.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
208. Levitt M, Wilson A, Bowman D, et al. Physiologic observations in a controlled clinical trial of the antiemetic effectiveness of 5, 10, and 15 mg of delta 9-tetrahydrocannabinol in cancer chemotherapy. Ophthalmologic implications. *J Clin Pharmacol*. 1981;21:103S–109S. doi: 10.1002/j.1552-4604.1981.tb02583.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
209. McCabe M, Smith FP, Macdonald JS, Woolley PV, Goldberg D, Schein PS. Efficacy of tetrahydrocannabinol in patients refractory to standard antiemetic therapy. *Investig New Drugs*. 1988;6:243–246. doi: 10.1007/BF00175407. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

210. Niiranen A, Mattson K. A cross-over comparison of nabilone and prochlorperazine for emesis induced by cancer chemotherapy. *Am J Clin Oncol*. 1985;8:336–340. doi: 10.1097/00000421-198508000-00013. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
211. Herman TS, Einhorn LH, Jones SE, et al. Superiority of nabilone over prochlorperazine as an antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med*. 1979;300:1295–1297. doi: 10.1056/NEJM197906073002302. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
212. Vincent BJ, McQuiston DJ, Einhorn LH, Nagy CM, Brames MJ. Review of cannabinoids and their antiemetic effectiveness. *Drugs*. 1983;25(Suppl 1):52–62. doi: 10.2165/00003495-198300251-00006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
213. Einhorn L. Nabilone: an effective antiemetic agent in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer Treat Rev*. 1982;9(Suppl B):55–61. doi: 10.1016/S0305-7372(82)80037-6. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
214. Einhorn LH, Nagy C, Furnas B, Williams SD. Nabilone: an effective antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy. *J Clin Pharmacol*. 1981;21:64S–69S. doi: 10.1002/j.1552-4604.1981.tb02576.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
215. Ahmedzai S, Carlyle DL, Calder IT, Moran F. Anti-emetic efficacy and toxicity of nabilone, a synthetic cannabinoid, in lung cancer chemotherapy. *Br J Cancer*. 1983;48:657–663. doi: 10.1038/bjc.1983.247. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
216. Garb S, Beers AL, Bograd M, et al. Two-pronged study of tetrahydrocannabinol (THC) prevention of vomiting for cancer chemotherapy. *IRCS Med Sci*. 1980;8:203–204. [Google Scholar]
217. Lane M, Smith FE, Sullivan RA, Plasse TF. Dronabinol and prochlorperazine alone and in combination as antiemetic agents for cancer chemotherapy. *Am J Clin Oncol*. 1990;13:480–484. doi: 10.1097/00000421-199012000-00006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
218. Lane M, Vogel CL, Ferguson J, et al. Dronabinol and prochlorperazine in combination for treatment of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Pain Symptom Manag*. 1991;6:352–359. doi: 10.1016/0885-3924(91)90026-Z. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
219. Plasse TF, Gorter RW, Krasnow SH, Lane M, Shepard KV, Wadleigh RG. Recent clinical experience with dronabinol. *Pharmacol Biochem Behav*. 1991;40:695–700. doi: 10.1016/0091-3057(91)90385-F. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
220. Cunningham D, Forrest GJ, Soukop M, Gilchrist NL, Calder IT, McArdle CS. Nabilone and prochlorperazine: a useful combination for emesis induced by cytotoxic drugs. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291:864–865. doi: 10.1136/bmj.291.6499.864. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
221. Gonzalez-Rosales F, Walsh D. Intractable nausea and vomiting due to gastrointestinal mucosal metastases relieved by tetrahydrocannabinol (dronabinol) *J Pain Symptom Manag*. 1997;14:311–314. doi: 10.1016/S0885-3924(97)00229-7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
222. Chang AE, Shiling DJ, Stillman RC, et al. Delata-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in cancer patients receiving high-dose methotrexate. A prospective, randomized evaluation. *Ann Intern Med*. 1979;91:819–824. doi: 10.7326/0003-4819-91-6-819. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

223. Staquet M, Bron D, Rozenzweig M, Kenis Y. Clinical studies with a THC analog (BRL-4664) in the prevention of cisplatin-induced vomiting. *J Clin Pharmacol.* 1981;21:60S–63S. doi: 10.1002/j.1552-4604.1981.tb02575.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
224. Sharkey KA, Darmani NA, Parker LA. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids and the endocannabinoid system. *Eur J Pharmacol.* 2014;722:134–146. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.09.068. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
225. Parker LA, Rock EM, Limebeer CL. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids. *Br J Pharmacol.* 2011;163:1411–1422. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01176.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
226. Tramer MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ.* 2001;323:16–21. doi: 10.1136/bmj.323.7303.16. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
227. Sutton IR, Daeninck P. Cannabinoids in the management of intractable chemotherapy-induced nausea and vomiting and cancer-related pain. *J Support Oncol.* 2006;4:531–535. [PubMed] [Google Scholar]
228. Pisanti S, Malfitano AM, Grimaldi C, et al. Use of cannabinoid receptor agonists in cancer therapy as palliative and curative agents. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:117–131. doi: 10.1016/j.beem.2009.02.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
229. Tortorice PV, O'Connell MB. Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Pharmacotherapy.* 1990;10:129–145. [PubMed] [Google Scholar]
230. Cunningham D, Bradley CJ, Forrest GJ, et al. A randomized trial of oral nabilone and prochlorperazine compared to intravenous metoclopramide and dexamethasone in the treatment of nausea and vomiting induced by chemotherapy regimens containing cisplatin or cisplatin analogues. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1988;24:685–689. doi: 10.1016/0277-5379(88)90300-8. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
231. Soderpalm AH, Schuster A, de Wit H. Antiemetic efficacy of smoked marijuana: subjective and behavioral effects on nausea induced by syrup of ipecac. *Pharmacol Biochem Behav.* 2001;69:343–350. doi: 10.1016/S0091-3057(01)00533-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
232. Machado Rocha FC, Stefano SC, De Cassia Haiek R, Rosa Oliveira LM, Da Silveira DX. Therapeutic use of cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2008;17:431–443. doi: 10.1111/j.1365-2354.2008.00917.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
233. Musty R, Rossi R. Effects of smoked cannabis and oral delta-9-tetrahydrocannabinol on nausea and emesis after cancer chemotherapy: a review of state clinical trials. *J Cannabis Ther.* 2001;1:29–42. doi: 10.1300/J175v01n01_03. [CrossRef] [Google Scholar]
234. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburgh JJ, et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:533–543. doi: 10.1185/030079907X167525. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

235. Ekert H, Waters KD, Jurk IH, Mobilia J, Loughnan P. Amelioration of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting by delta-9-tetrahydrocannabinol. *Med J Aust.* 1979;2:657–659. [PubMed] [Google Scholar]
236. Pertwee RG. Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities. *Philos Trans R Soc Lond Ser B Biol Sci.* 2012;367:3353–3363. doi: 10.1098/rstb.2011.0381. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
237. Rock EM, Connolly C, Limebeer CL, Parker LA. Effect of combined oral doses of Delta(9)-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiolic acid (CBDA) on acute and anticipatory nausea in rat models. *Psychopharmacology.* 2016;233:3353–3360. doi: 10.1007/s00213-016-4378-7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
238. Green ST, Nathwani D, Goldberg DJ, Kennedy DH. Nabilone as effective therapy for intractable nausea and vomiting in AIDS. *Br J Clin Pharmacol.* 1989;28:494–495. doi: 10.1111/j.1365-2125.1989.tb03533.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
239. Chan HS, Correia JA, MacLeod SM. Nabilone versus prochlorperazine for control of cancer chemotherapy-induced emesis in children: a double-blind, crossover trial. *Pediatrics.* 1987;79:946–952. [PubMed] [Google Scholar]
240. Dalzell AM, Bartlett H, Lilleyman JS. Nabilone: an alternative antiemetic for cancer chemotherapy. *Arch Dis Child.* 1986;61:502–505. doi: 10.1136/adc.61.5.502. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
241. Abrahamov A, Abrahamov A, Mechoulam R. An efficient new cannabinoid antiemetic in pediatric oncology. *Life Sci.* 1995;56:2097–2102. doi: 10.1016/0024-3205(95)00194-B. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
242. Abbott Products Inc . Marinol product monograph. 2010. [Google Scholar]
243. Valeant Canada . Cesamet product monograph. 2009. [Google Scholar]
244. Narang S, Gibson D, Wasan AD, et al. Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy. *J Pain.* 2008;9:254–264. doi: 10.1016/j.jpain.2007.10.018. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
245. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Effect of the synthetic cannabinoid dronabinol on central pain in patients with multiple sclerosis--secondary publication. *Ugeskr Laeger.* 2005;167:2772–2774. [PubMed] [Google Scholar]
246. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ.* 2004;329:253. doi: 10.1136/bmj.38149.566979.AE. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
247. Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain.* 2008;9:164–173. doi: 10.1016/j.jpain.2007.09.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
248. 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. doi: 10.1016/S0304-3959(03)00163-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

249. Pingsger M, Schimetta W, Volc D, Hiermann E, Riederer F, Polz W. Benefits of an add-on treatment with the synthetic cannabinomimetic nabilone on patients with chronic pain--a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr.* 2006;118:327–335. doi: 10.1007/s00508-006-0611-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
250. Wissel J, Haydn T, Muller J, et al. Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain : a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Neurol.* 2006;253:1337–1341. doi: 10.1007/s00415-006-0218-8. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
251. Toth C, Mawani S, Brady S, et al. An enriched-enrolment, randomized withdrawal, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel assignment efficacy study of nabilone as adjuvant in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain.* 2012;153:2073–2082. doi: 10.1016/j.pain.2012.06.024. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
252. Turcotte D, Doupe M, Torabi M, et al. Nabilone as an adjunctive to gabapentin for multiple sclerosis-induced neuropathic pain: a randomized controlled trial. *Pain Med.* 2015;16:149–159. doi: 10.1111/pme.12569. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
253. Notcutt WG, Price M, Chapman G. Clinical experience with nabilone for chronic pain. *Pharm Sci.* 1997;3:551–555. [Google Scholar]
254. Hamann W, di Vadi PP. Analgesic effect of the cannabinoid analogue nabilone is not mediated by opioid receptors. *Lancet.* 1999;353:560. doi: 10.1016/S0140-6736(98)05429-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
255. Berlach DM, Shir Y, Ware MA. Experience with the synthetic cannabinoid nabilone in chronic noncancer pain. *Pain Med.* 2006;7:25–29. doi: 10.1111/j.1526-4637.2006.00085.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
256. Martyn CN, Illis LS, Thom J. Nabilone in the treatment of multiple sclerosis. *Lancet.* 1995;345:579. doi: 10.1016/S0140-6736(95)90485-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
257. Cannabidiol (CBD) Pre-Review Report. World Health Organization: Expert Committee on Drug Dependence. http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.2_CBD.pdf. Accessed 20 Dec 2017
258. “Prohibited List: January 2018”. The World Anti-Doping Code International Standard. World Anti-Doping Agency (WADA). https://www.wada-ama.org/sites/default/files/prohibited_list_2018_en.pdf. Accessed 23 Apr 2018
259. Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev Bras Psiquiatr.* 2008;30:271–280. doi: 10.1590/S1516-44462008000300015. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
260. Mechoulam R, Parker LA, Gallily R. Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. *J Clin Pharmacol.* 2002;42:11S–19S. doi: 10.1002/j.1552-4604.2002.tb05998.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
261. Pagano E, Capasso R, Piscitelli F, et al. An orally active Cannabis extract with high content in cannabidiol attenuates chemically-induced intestinal inflammation and hypermotility in the mouse. *Front Pharmacol.* 2016;7:341. doi: 10.3389/fphar.2016.00341. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

262. Mechoulam R, Peters M, Murillo-Rodriguez E, Hanus LO. Cannabidiol--recent advances. *Chem Biodivers*. 2007;4:1678–1692. doi: 10.1002/cbdv.200790147. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
263. Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF, et al. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:9561–9566. doi: 10.1073/pnas.160105897. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
264. Formukong EA, Evans AT, Evans FJ. Analgesic and antiinflammatory activity of constituents of cannabis sativa L. *Inflammation*. 1988;12:361–371. doi: 10.1007/BF00915771. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
265. Formukong EA, Evans AT, Evans FJ. The medicinal uses of cannabis and its constituents. *Phytother Res*. 1989;3:219–231. doi: 10.1002/ptr.2650030602. [CrossRef] [Google Scholar]
266. Costa B, Trovato AE, Comelli F, Giagnoni G, Colleoni M. The non-psychoactive cannabis constituent cannabidiol is an orally effective therapeutic agent in rat chronic inflammatory and neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 2007;556:75–83. doi: 10.1016/j.ejphar.2006.11.006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
267. Costa B, Colleoni M, Conti S, et al. Oral anti-inflammatory activity of cannabidiol, a non-psychoactive constituent of cannabis, in acute carrageenan-induced inflammation in the rat paw. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2004;369:294–299. doi: 10.1007/s00210-004-0871-3. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
268. Booz GW. Cannabidiol as an emergent therapeutic strategy for lessening the impact of inflammation on oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2011;51:1054–1061. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.01.007. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
269. McHugh D, Tanner C, Mechoulam R, Pertwee RG, Ross RA. Inhibition of human neutrophil chemotaxis by endogenous cannabinoids and phytocannabinoids: evidence for a site distinct from CB1 and CB2. *Mol Pharmacol*. 2008;73:441–450. doi: 10.1124/mol.107.041863. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
270. Zhornitsky S, Potvin S. Cannabidiol in humans-the quest for therapeutic targets. *Pharmaceuticals (Basel)* 2012;5:529–552. doi: 10.3390/ph5050529. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
271. Ribeiro A, Almeida VI, Costola-de-Souza C, et al. Cannabidiol improves lung function and inflammation in mice submitted to LPS-induced acute lung injury. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2015;37:35–41. doi: 10.3109/08923973.2014.976794. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
272. Ribeiro A, Ferraz-de-Paula V, Pinheiro ML, et al. Cannabidiol, a non-psychotropic plant-derived cannabinoid, decreases inflammation in a murine model of acute lung injury: role for the adenosine A(2A) receptor. *Eur J Pharmacol*. 2012;678:78–85. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.12.043. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
273. Kozela E, Lev N, Kaushansky N, et al. Cannabidiol inhibits pathogenic T cells, decreases spinal microglial activation and ameliorates multiple sclerosis-like disease in C57BL/6 mice. *Br J Pharmacol*. 2011;163:1507–1519. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01379.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

274. Mecha M, Feliu A, Inigo PM, Mestre L, Carrillo-Salinas FJ, Guaza C. Cannabidiol provides long-lasting protection against the deleterious effects of inflammation in a viral model of multiple sclerosis: a role for A2A receptors. *Neurobiol Dis.* 2013;59:141–150. doi: 10.1016/j.nbd.2013.06.016. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
275. Mecha M, Torrao AS, Mestre L, Carrillo-Salinas FJ, Mechoulam R, Guaza C. Cannabidiol protects oligodendrocyte progenitor cells from inflammation-induced apoptosis by attenuating endoplasmic reticulum stress. *Cell Death Dis.* 2012;3:e331. doi: 10.1038/cddis.2012.71. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
276. Thomas A, Baillie GL, Phillips AM, Razdan RK, Ross RA, Pertwee RG. Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *Br J Pharmacol.* 2007;150:613–623. doi: 10.1038/sj.bjp.0707133. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
277. Comelli F, Bettoni I, Colleoni M, Giagnoni G, Costa B. Beneficial effects of a cannabis sativa extract treatment on diabetes-induced neuropathy and oxidative stress. *Phytother Res.* 2009;23:1678–1684. doi: 10.1002/ptr.2806. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
278. Comelli F, Giagnoni G, Bettoni I, Colleoni M, Costa B. Antihyperalgesic effect of a cannabis sativa extract in a rat model of neuropathic pain: mechanisms involved. *Phytother Res.* 2008;22:1017–1024. doi: 10.1002/ptr.2401. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
279. Kohli DR, Li Y, Khasabov SG, et al. Pain-related behaviors and neurochemical alterations in mice expressing sickle hemoglobin: modulation by cannabinoids. *Blood.* 2010;116:456–465. doi: 10.1182/blood-2010-01-260372. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
280. Howard J, Anie KA, Holdcroft A, Korn S, Davies SC. Cannabis use in sickle cell disease: a questionnaire study. *Br J Haematol.* 2005;131:123–128. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05723.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
281. Maione S, Piscitelli F, Gatta L, et al. Non-psychoactive cannabinoids modulate the descending pathway of antinociception in anaesthetized rats through several mechanisms of action. *Br J Pharmacol.* 2011;162:584–596. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01063.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
282. Williamson EM, Evans FJ. Cannabinoids in clinical practice. *Drugs.* 2000;60:1303–1314. doi: 10.2165/00003495-200060060-00005. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
283. Russo E, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses.* 2006;66:234–246. doi: 10.1016/j.mehy.2005.08.026. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
284. Murillo-Rodriguez E, Millan-Aldaco D, Palomero-Rivero M, Mechoulam R, Drucker-Colin R. Cannabidiol, a constituent of cannabis sativa, modulates sleep in rats. *FEBS Lett.* 2006;580:4337–4345. doi: 10.1016/j.febslet.2006.04.102. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
285. Nicholson AN, Turner C, Stone BM, Robson PJ. Effect of Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on nocturnal sleep and early-morning behavior in young adults. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24:305–313. doi: 10.1097/01.jcp.0000125688.05091.8f. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
286. Zuardi AW, Hallak JE, Crippa JA. Interaction between cannabidiol (CBD) and (9)-tetrahydrocannabinol (THC): influence of administration interval and dose ratio between the

cannabinoids. *Psychopharmacology*. 2012;219:247–249. doi: 10.1007/s00213-011-2495-x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

287. Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology*. 1982;76:245–250. doi: 10.1007/BF00432554. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

288. Zuardi AW, Finkelfarb E, Bueno OF, Musty RE, Karniol IG. Characteristics of the stimulus produced by the mixture of cannabidiol with delta 9-tetrahydrocannabinol. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1981;249:137–146. [PubMed] [Google Scholar]

289. Bisogno T, Hanus L, De Petrocellis L, et al. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol*. 2001;134:845–852. doi: 10.1038/sj.bjp.0704327. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

290. Ligresti A, Moriello AS, Starowicz K, et al. Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;318:1375–1387. doi: 10.1124/jpet.106.105247. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

291. Ahrens J, Demir R, Leuwer M, et al. The nonpsychotropic cannabinoid cannabidiol modulates and directly activates alpha-1 and alpha-1-Beta glycine receptor function. *Pharmacology*. 2009;83:217–222. doi: 10.1159/000201556. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

292. Qin N, Neepser MP, Liu Y, Hutchinson TL, Lubin ML, Flores CM. TRPV2 is activated by cannabidiol and mediates CGRP release in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *J Neurosci*. 2008;28:6231–6238. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0504-08.2008. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

293. Ross HR, Napier I, Connor M. Inhibition of recombinant human T-type calcium channels by Delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *J Biol Chem*. 2008;283:16124–16134. doi: 10.1074/jbc.M707104200. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

294. Jenny M, Santer E, Pirich E, Schennach H, Fuchs D. Delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol modulate mitogen-induced tryptophan degradation and neopterin formation in peripheral blood mononuclear cells in vitro. *J Neuroimmunol*. 2009;207:75–82. doi: 10.1016/j.jneuroim.2008.12.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

295. Evans AT, Formukong E, Evans FJ. Activation of phospholipase A2 by cannabinoids. Lack of correlation with CNS effects. *FEBS Lett*. 1987;211:119–122. doi: 10.1016/0014-5793(87)81420-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

296. Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker KK. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT1a receptors. *Neurochem Res*. 2005;30:1037–1043. doi: 10.1007/s11064-005-6978-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

297. Drysdale AJ, Ryan D, Pertwee RG, Platt B. Cannabidiol-induced intracellular Ca²⁺ elevations in hippocampal cells. *Neuropharmacology*. 2006;50:621–631. doi: 10.1016/j.neuropharm.2005.11.008. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

298. Ryan D, Drysdale AJ, Lafourcade C, Pertwee RG, Platt B. Cannabidiol targets mitochondria to regulate intracellular Ca²⁺ levels. *J Neurosci*. 2009;29:2053–2063. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4212-08.2009. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

299. Carrier EJ, Auchampach JA, Hillard CJ. Inhibition of an equilibrative nucleoside transporter by cannabidiol: a mechanism of cannabinoid immunosuppression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:7895–7900. doi: 10.1073/pnas.0511232103. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
300. O'Sullivan SE, Sun Y, Bennett AJ, Randall MD, Kendall DA. Time-dependent vascular actions of cannabidiol in the rat aorta. *Eur J Pharmacol*. 2009;612:61–68. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.03.010. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
301. Takeda S, Usami N, Yamamoto I, Watanabe K. Cannabidiol-2',6'-dimethyl ether, a cannabidiol derivative, is a highly potent and selective 15-lipoxygenase inhibitor. *Drug Metab Dispos*. 2009;37:1733–1737. doi: 10.1124/dmd.109.026930. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
302. Walter L, Franklin A, Witting A, et al. Nonpsychotropic cannabinoid receptors regulate microglial cell migration. *J Neurosci*. 2003;23:1398–1405. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-04-01398.2003. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
303. Rock EM, Kopstick RL, Limebeer CL, Parker LA. Tetrahydrocannabinolic acid reduces nausea-induced conditioned gaping in rats and vomiting in *Suncus murinus*. *Br J Pharmacol*. 2013;170:641–648. doi: 10.1111/bph.12316. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
304. Takeda S, Misawa K, Yamamoto I, Watanabe K. Cannabidiolic acid as a selective cyclooxygenase-2 inhibitory component in cannabis. *Drug Metab Dispos*. 2008;36:1917–1921. doi: 10.1124/dmd.108.020909. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
305. Bolognini D, Rock EM, Cluny NL, et al. Cannabidiolic acid prevents vomiting in *Suncus murinus* and nausea-induced behaviour in rats by enhancing 5-HT_{1A} receptor activation. *Br J Pharmacol*. 2013;168:1456–1470. doi: 10.1111/bph.12043. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
306. Buchbauer G, Bohusch R. Biological activities of essential oils: an update. In: Husnu Can Baser K, Buchbauer G, editors. *Handbook of essential oils: science, technology, and applications*. 2. Boca Raton: CRC Press; 2015. pp. 281–322. [Google Scholar]
307. Bowles EJ. *The chemistry of aromatherapeutic oils*. Crows Nest: Allen & Unwin; 2004. [Google Scholar]
308. Paduch R, Kandefer-Szerszen M, Trytek M, Fiedurek J. Terpenes: substances useful in human healthcare. *Arch Immunol Ther Exp*. 2007;55:315–327. doi: 10.1007/s00005-007-0039-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
309. Noma Y, Asakawa Y. Biotransformation of monoterpenoids by microorganisms, insects, and mammals. In: Baser KHC, Buchbauer G, editors. *Handbook of essential oils: science, technology, and applications*. Boca Raton: CRC Press; 2010. pp. 585–736. [Google Scholar]
310. Rufino AT, Ribeiro M, Judas F, et al. Anti-inflammatory and chondroprotective activity of (+)-alpha-pinene: structural and enantiomeric selectivity. *J Nat Prod*. 2014;77:264–269. doi: 10.1021/np400828x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
311. Neves A, Rosa S, Goncalves J, et al. Screening of five essential oils for identification of potential inhibitors of IL-1-induced Nf-kappaB activation and NO production in human chondrocytes: characterization of the inhibitory activity of alpha-pinene. *Planta Med*. 2010;76:303–308. doi: 10.1055/s-0029-1186085. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

312. Gil ML, Jimenez J, Ocete MA, Zarzuelo A, Cabo MM. Comparative study of different essential oils of *bupleurum gibraltaricum lamarck*. *Pharmazie*. 1989;44:284–287. [PubMed] [Google Scholar]
313. Him A, Ozbek H, Turel I, Oner AC. Antinociceptive activity of α -pinene and fenchone. *Pharmacol Online*. 2008;3:363–369. [Google Scholar]
314. Van Cleemput M, Cattoor K, De Bosscher K, Haegeman G, De Keukeleire D, Heyerick A. Hop (*Humulus lupulus*)-derived bitter acids as multipotent bioactive compounds. *J Nat Prod*. 2009;72:1220–1230. doi: 10.1021/np800740m. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
315. Lorenzetti BB, Souza GE, Sarti SJ, Santos Filho D, Ferreira SH. Myrcene mimics the peripheral analgesic activity of lemongrass tea. *J Ethnopharmacol*. 1991;34:43–48. doi: 10.1016/0378-8741(91)90187-I. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
316. Rao VS, Menezes AM, Viana GS. Effect of myrcene on nociception in mice. *J Pharm Pharmacol*. 1990;42:877–878. doi: 10.1111/j.2042-7158.1990.tb07046.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
317. do Vale TG, Furtado EC, Santos JG, Jr, Viana GS. Central effects of citral, myrcene and limonene, constituents of essential oil chemotypes from *lippia alba* (Mill.) n.e. brown. *Phytomedicine*. 2002;9:709–714. doi: 10.1078/094471102321621304. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
318. Bisset NG, Wichtl M. Herbal drugs and phytopharmaceuticals: a handbook for practice on a scientific basis. 3. Boca Raton: Medpharm Scientific Publishers: Stuttgart; CRC Press; 2004. [Google Scholar]
319. Souza MC, Siani AC, Ramos MF, Menezes-de-Lima OJ, Henriques MG. Evaluation of anti-inflammatory activity of essential oils from two Asteraceae species. *Pharmazie*. 2003;58:582–586. [PubMed] [Google Scholar]
320. Rufino AT, Ribeiro M, Sousa C, et al. Evaluation of the anti-inflammatory, anti-catabolic and pro-anabolic effects of E-caryophyllene, myrcene and limonene in a cell model of osteoarthritis. *Eur J Pharmacol*. 2015;750:141–150. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.01.018. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
321. Piccinelli AC, Santos JA, Konkiewitz EC, et al. Antihyperalgesic and antidepressive actions of (R)-(+)-limonene, alpha-phellandrene, and essential oil from *Schinus terebinthifolius* fruits in a neuropathic pain model. *Nutr Neurosci*. 2015;18:217–224. doi: 10.1179/1476830514Y.0000000119. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
322. Hirota R, Roger NN, Nakamura H, Song HS, Sawamura M, Suganuma N. Anti-inflammatory effects of limonene from yuzu (*Citrus junos* Tanaka) essential oil on eosinophils. *J Food Sci*. 2010;75:H87–H92. doi: 10.1111/j.1750-3841.2010.01541.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
323. Chaudhary SC, Siddiqui MS, Athar M, Alam MS. D-limonene modulates inflammation, oxidative stress and Ras-ERK pathway to inhibit murine skin tumorigenesis. *Hum Exp Toxicol*. 2012;31:798–811. doi: 10.1177/0960327111434948. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
324. d'Alessio PA, Ostan R, Bisson JF, Schulzke JD, Ursini MV, Bene MC. Oral administration of d-limonene controls inflammation in rat colitis and displays anti-inflammatory properties as diet supplementation in humans. *Life Sci*. 2013;92:1151–1156. doi: 10.1016/j.lfs.2013.04.013. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
325. Kim MJ, Yang KW, Kim SS, et al. Chemical composition and anti-inflammation activity of essential oils from citrus unshiu flower. *Nat Prod Commun*. 2014;9:727–730. [PubMed] [Google Scholar]

326. Komori T, Fujiwara R, Tanida M, Nomura J, Yokoyama MM. Effects of citrus fragrance on immune function and depressive states. *Neuroimmunomodulation*. 1995;2:174–180. doi: 10.1159/000096889. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
327. de Almeida AA, Costa JP, de Carvalho RB, de Sousa DP, de Freitas RM. Evaluation of acute toxicity of a natural compound (+)-limonene epoxide and its anxiolytic-like action. *Brain Res*. 2012;1448:56–62. doi: 10.1016/j.brainres.2012.01.070. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
328. Carvalho-Freitas MI, Costa M. Anxiolytic and sedative effects of extracts and essential oil from citrus aurantium L. *Biol Pharm Bull*. 2002;25:1629–1633. doi: 10.1248/bpb.25.1629. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
329. Pultrini Ade M, Galindo LA, Costa M. Effects of the essential oil from citrus aurantium L. in experimental anxiety models in mice. *Life Sci*. 2006;78:1720–1725. doi: 10.1016/j.lfs.2005.08.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
330. Saiyudthong S, Marsden CA. Acute effects of bergamot oil on anxiety-related behaviour and corticosterone level in rats. *Phytother Res*. 2011;25:858–862. doi: 10.1002/ptr.3325. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
331. Pimenta FC, Alves MF, Pimenta MB, et al. Anxiolytic effect of citrus aurantium L. on patients with chronic myeloid leukemia. *Phytother Res*. 2016;30:613–617. doi: 10.1002/ptr.5566. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
332. Komiya M, Takeuchi T, Harada E. Lemon oil vapor causes an anti-stress effect via modulating the 5-HT and DA activities in mice. *Behav Brain Res*. 2006;172:240–249. doi: 10.1016/j.bbr.2006.05.006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
333. Peana AT, D'Aquila PS, Chessa ML, Moretti MD, Serra G, Pippia P. (–)-linalool produces antinociception in two experimental models of pain. *Eur J Pharmacol*. 2003;460:37–41. doi: 10.1016/S0014-2999(02)02856-X. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
334. Peana AT, D'Aquila PS, Panin F, Serra G, Pippia P, Moretti MD. Anti-inflammatory activity of linalool and linalyl acetate constituents of essential oils. *Phytomedicine*. 2002;9:721–726. doi: 10.1078/094471102321621322. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
335. Peana AT, Marzocco S, Popolo A, Pinto A. (–)-linalool inhibits in vitro NO formation: probable involvement in the antinociceptive activity of this monoterpene compound. *Life Sci*. 2006;78:719–723. doi: 10.1016/j.lfs.2005.05.065. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
336. de Sousa DP, Nobrega FF, Santos CC, de Almeida RN. Anticonvulsant activity of the linalool enantiomers and racemate: investigation of chiral influence. *Nat Prod Commun*. 2010;5:1847–1851. [PubMed] [Google Scholar]
337. Elisabetsky E, Marschner J, Souza DO. Effects of linalool on glutamatergic system in the rat cerebral cortex. *Neurochem Res*. 1995;20:461–465. doi: 10.1007/BF00973103. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
338. Ismail M. Central properties and chemical composition of *Ocimum basilicum* essential oil. *Pharm Biol*. 2006;44:619–626. doi: 10.1080/13880200600897544. [CrossRef] [Google Scholar]
339. Silva Brum LF, Emanuelli T, Souza DO, Elisabetsky E. Effects of linalool on glutamate release and uptake in mouse cortical synaptosomes. *Neurochem Res*. 2001;26:191–194. doi: 10.1023/A:1010904214482. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

340. Nunes DS, Linck VM, da Silva AL, Figueiro M, Elisabetsky E. Psychopharmacology of essential oils. In: Baser KHC, Buchbauer G, editors. Handbook of essential oils: science, technology, and applications. Boca Raton: CRC Press; 2010. pp. 297–314. [Google Scholar]
341. Nakamura A, Fujiwara S, Matsumoto I, Abe K. Stress repression in restrained rats by (R)-(-)-linalool inhalation and gene expression profiling of their whole blood cells. *J Agric Food Chem*. 2009;57:5480–5485. doi: 10.1021/jf900420g. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
342. Russo EB. Handbook of psychotropic herbs: a scientific analysis of herbal remedies for psychiatric conditions. Binghamton: Haworth Press; 2001. [Google Scholar]
343. Cline M, Taylor JE, Flores J, Bracken S, McCall S, Ceremuga TE. Investigation of the anxiolytic effects of linalool, a lavender extract, in the male Sprague-Dawley rat. *AANA J*. 2008;76:47–52. [PubMed] [Google Scholar]
344. Cheng BH, Sheen LY, Chang ST. Evaluation of anxiolytic potency of essential oil and S-(+)-linalool from *Cinnamomum osmophloeum* ct. linalool leaves in mice. *J Tradit Complement Med*. 2014;5:27–34. doi: 10.1016/j.jtcme.2014.10.007. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
345. Buchbauer G, Jirovetz L, Jager W, Dietrich H, Plank C. Aromatherapy: evidence for sedative effects of the essential oil of lavender after inhalation. *Z Naturforsch C*. 1991;46:1067–1072. [PubMed] [Google Scholar]
346. Jirovetz L, Buchbauer G, Jager W, Woidich A, Nikiforov A. Analysis of fragrance compounds in blood samples of mice by gas chromatography, mass spectrometry, GC/FTIR and GC/AES after inhalation of sandalwood oil. *Biomed Chromatogr*. 1992;6:133–134. doi: 10.1002/bmc.1130060307. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
347. Buchbauer G, Jirovetz L, Jager W, Plank C, Dietrich H. Fragrance compounds and essential oils with sedative effects upon inhalation. *J Pharm Sci*. 1993;82:660–664. doi: 10.1002/jps.2600820623. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
348. Re L, Barocci S, Sonnino S, et al. Linalool modifies the nicotinic receptor-ion channel kinetics at the mouse neuromuscular junction. *Pharmacol Res*. 2000;42:177–182. doi: 10.1006/phrs.2000.0671. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
349. Ghelardini C, Galeotti N, Salvatore G, Mazzanti G. Local anaesthetic activity of the essential oil of *lavandula angustifolia*. *Planta Med*. 1999;65:700–703. doi: 10.1055/s-1999-14045. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
350. Peana AT, Rubattu P, Piga GG, et al. Involvement of adenosine A1 and A2A receptors in (-)-linalool-induced antinociception. *Life Sci*. 2006;78:2471–2474. doi: 10.1016/j.lfs.2005.10.025. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
351. Batista PA, Werner MF, Oliveira EC, et al. Evidence for the involvement of ionotropic glutamatergic receptors on the antinociceptive effect of (-)-linalool in mice. *Neurosci Lett*. 2008;440:299–303. doi: 10.1016/j.neulet.2008.05.092. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
352. Kim JT, Ren CJ, Fielding GA, et al. Treatment with lavender aromatherapy in the post-anesthesia care unit reduces opioid requirements of morbidly obese patients undergoing laparoscopic adjustable gastric banding. *Obes Surg*. 2007;17:920–925. doi: 10.1007/s11695-007-9170-7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

353. Klauke AL, Racz I, Pradier B, et al. The cannabinoid CB(2) receptor-selective phytocannabinoid beta-caryophyllene exerts analgesic effects in mouse models of inflammatory and neuropathic pain. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24:608–620. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.10.008. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
354. Passos GF, Fernandes ES, da Cunha FM, et al. Anti-inflammatory and anti-allergic properties of the essential oil and active compounds from *Cordia verbenacea*. *J Ethnopharmacol.* 2007;110:323–333. doi: 10.1016/j.jep.2006.09.032. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
355. Rogerio AP, Andrade EL, Leite DF, Figueiredo CP, Calixto JB. Preventive and therapeutic anti-inflammatory properties of the sesquiterpene alpha-humulene in experimental airways allergic inflammation. *Br J Pharmacol.* 2009;158:1074–1087. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00177.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
356. Medeiros R, Passos GF, Vitor CE, et al. Effect of two active compounds obtained from the essential oil of *Cordia verbenacea* on the acute inflammatory responses elicited by LPS in the rat paw. *Br J Pharmacol.* 2007;151:618–627. doi: 10.1038/sj.bjp.0707270. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
357. Horvath B, Mukhopadhyay P, Kechrid M, et al. beta-caryophyllene ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity in a cannabinoid 2 receptor-dependent manner. *Free Radic Biol Med.* 2012;52:1325–1333. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.01.014. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
358. Ghelardini C, Galeotti N, Di Cesare Mannelli L, Mazzanti G, Bartolini A. Local anaesthetic activity of beta-caryophyllene. *Farmaco.* 2001;56:387–389. doi: 10.1016/S0014-827X(01)01092-8. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
359. Basile AC, Sertie JA, Freitas PC, Zanini AC. Anti-inflammatory activity of oleoresin from Brazilian *Copaifera*. *J Ethnopharmacol.* 1988;22:101–109. doi: 10.1016/0378-8741(88)90235-8. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
360. Ozturk A, Ozbek H. The anti-inflammatory activity of *Eugenia caryophyllata* essential oil: an animal model of anti-inflammatory activity. *Eur J Gen Med.* 2005;2:159–163. doi: 10.29333/ejgm/82334. [CrossRef] [Google Scholar]
361. Apel MA, Lima ME, Sobral M, et al. Anti-inflammatory activity of essential oil from leaves of *Myrciaria tenella* and *Calycorectes sellowianus*. *Pharm Biol.* 2010;48:433–438. doi: 10.3109/13880200903164386. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
362. Al Mansouri S, Ojha S, Al Maamari E, Al Ameri M, Nurulain SM, Bahi A. The cannabinoid receptor 2 agonist, beta-caryophyllene, reduced voluntary alcohol intake and attenuated ethanol-induced place preference and sensitivity in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2014;124:260–268. doi: 10.1016/j.pbb.2014.06.025. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
363. Gertsch J. Anti-inflammatory cannabinoids in diet: towards a better understanding of CB(2) receptor action? *Commun Integr Biol.* 2008;1:26–28. doi: 10.4161/cib.1.1.6568. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
364. Gertsch J, Leonti M, Raduner S, et al. Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:9099–9104. doi: 10.1073/pnas.0803601105. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

365. Bahi A, Al Mansouri S, Al Memari E, Al Ameri M, Nurulain SM, Ojha S. beta-caryophyllene, a CB2 receptor agonist produces multiple behavioral changes relevant to anxiety and depression in mice. *Physiol Behav.* 2014;135:119–124. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.06.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
366. Fernandes ES, Passos GF, Medeiros R, et al. Anti-inflammatory effects of compounds alpha-humulene and (-)-trans-caryophyllene isolated from the essential oil of *Cordia verbenacea*. *Eur J Pharmacol.* 2007;569:228–236. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.04.059. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
367. Chaves JS, Leal PC, Pianowisky L, Calixto JB. Pharmacokinetics and tissue distribution of the sesquiterpene alpha-humulene in mice. *Planta Med.* 2008;74:1678–1683. doi: 10.1055/s-0028-1088307. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
368. Binet L, Binet P, Miocque M, Roux M, Bernier A. Reserches sur les proprietes pharmcodynamiques (action sedative et action spasmolytique) de quelques alcools terpeniques aliphatiques. *Ann Pharm Fr.* 1972;30:611–616. [PubMed] [Google Scholar]
369. Maurya AK, Singh M, Dubey V, Srivastava S, Luqman S, Bawankule DU. Alpha-(-)-Bisabolol reduces pro-inflammatory cytokine production and ameliorates skin inflammation. *Curr Pharm Biotechnol.* 2014;15:173–181. doi: 10.2174/1389201015666140528152946. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
370. Nurulain S, Prytkova T, Sultan AM, et al. Inhibitory actions of bisabolol on alpha7-nicotinic acetylcholine receptors. *Neuroscience.* 2015;306:91–99. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.08.019. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
371. Fishedick JT, Hazekamp A, Erkelens T, Choi YH, Verpoorte R. Metabolic fingerprinting of cannabis sativa L., cannabinoids and terpenoids for chemotaxonomic and drug standardization purposes. *Phytochemistry.* 2010;71:2058–2073. doi: 10.1016/j.phytochem.2010.10.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
372. Hillig KW. A chemotaxonomic analysis of terpenoid variation in Cannabis. *Biochem Syst Ecol.* 2004;32:875–891. doi: 10.1016/j.bse.2004.04.004. [CrossRef] [Google Scholar]
373. Hillig KW, Mahlberg PG. A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in cannabis (Cannabaceae) *Am J Bot.* 2004;91:966–975. doi: 10.3732/ajb.91.6.966. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
374. Sawler J, Stout JM, Gardner KM, et al. The genetic structure of marijuana and hemp. *PLoS One.* 2015;10:e0133292. doi: 10.1371/journal.pone.0133292. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
375. Lucas P, Walsh Z. Medical cannabis access, use, and substitution for prescription opioids and other substances: a survey of authorized medical cannabis patients. *Int J Drug Policy.* 2017;42:30–35. doi: 10.1016/j.drugpo.2017.01.011. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
376. Lucas P, Walsh Z, Crosby K, et al. Substituting cannabis for prescription drugs, alcohol and other substances among medical cannabis patients: the impact of contextual factors. *Drug Alcohol Rev.* 2016;35:326–333. doi: 10.1111/dar.12323. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
377. Lucas P. Rationale for cannabis-based interventions in the opioid overdose crisis. *Harm Reduct J.* 2017;14:58. doi: 10.1186/s12954-017-0183-9. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

378. Nielsen S, Sabioni P, Trigo JM, et al. Opioid-sparing effect of cannabinoids: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42:1752–1765. doi: 10.1038/npp.2017.51. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
379. Bushlin I, Rozenfeld R, Devi LA. Cannabinoid-opioid interactions during neuropathic pain and analgesia. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10:80–86. doi: 10.1016/j.coph.2009.09.009. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
380. Parolaro D, Rubino T, Vigano D, Massi P, Guidali C, Realini N. Cellular mechanisms underlying the interaction between cannabinoid and opioid system. *Curr Drug Targets*. 2010;11:393–405. doi: 10.2174/138945010790980367. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
381. Welch SP, Stevens DL. Antinociceptive activity of intrathecally administered cannabinoids alone, and in combination with morphine, in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992;262:10–18. [PubMed] [Google Scholar]
382. Pugh G, Jr, Smith PB, Dombrowski DS, Welch SP. The role of endogenous opioids in enhancing the antinociception produced by the combination of delta 9-tetrahydrocannabinol and morphine in the spinal cord. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996;279:608–616. [PubMed] [Google Scholar]
383. Cichewicz DL, Welch SP, Smith FL. Enhancement of transdermal fentanyl and buprenorphine antinociception by transdermal delta9-tetrahydrocannabinol. *Eur J Pharmacol*. 2005;525:74–82. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.09.039. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
384. Cichewicz DL, Martin ZL, Smith FL, Welch SP. Enhancement mu opioid antinociception by oral delta9-tetrahydrocannabinol: dose-response analysis and receptor identification. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;289:859–867. [PubMed] [Google Scholar]
385. Collen M. Prescribing cannabis for harm reduction. *Harm Reduct J*. 2012;9:1. doi: 10.1186/1477-7517-9-1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
386. Haroutounian S, Ratz Y, Ginosar Y, et al. The effect of medicinal cannabis on pain and quality-of-life outcomes in chronic pain: a prospective open-label study. *Clin J Pain*. 2016;32:1036–1043. doi: 10.1097/AJP.0000000000000364. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
387. Boehnke KF, Litinas E, Clauw DJ. Medical cannabis use is associated with decreased opiate medication use in a retrospective cross-sectional survey of patients with chronic pain. *J Pain*. 2016;17:739–744. doi: 10.1016/j.jpain.2016.03.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
388. Livingston MD, Barnett TE, Delcher C, Wagenaar AC. Recreational cannabis legalization and opioid-related deaths in Colorado, 2000-2015. *Am J Public Health*. 2017;107:1827–1829. doi: 10.2105/AJPH.2017.304059. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
389. Scavone JL, Sterling RC, Weinstein SP, Van Bockstaele EJ. Impact of cannabis use during stabilization on methadone maintenance treatment. *Am J Addict*. 2013;22:344–351. doi: 10.1111/j.1521-0391.2013.12044.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
390. Raby WN, Carpenter KM, Rothenberg J, et al. Intermittent marijuana use is associated with improved retention in naltrexone treatment for opiate-dependence. *Am J Addict*. 2009;18:301–308. doi: 10.1080/10550490902927785. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
391. Bachhuber MA, Saloner B, Cunningham CO, Barry CL. Medical cannabis laws and opioid analgesic overdose mortality in the United States, 1999-2010. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1668–1673. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.4005. [PMC free article]