

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА ЗАСТОСУВАННЯ КАНАБІНОЇДІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕЙРОПАТИЧНИМ БОЛЕМ (огляд літератури)

¹ Хайтович М.В. <https://orcid.org/0000-0001-6412-3243>

² Місюра О.М. <https://orcid.org/0000-0003-0882-7873>

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

² Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит», Київ, Україна

nik3061@gmail.com

Актуальність. Нейропатичний біль – виснажливий больовий синдром, що лежить в основі фантомного болю, зокрема – внаслідок бойової травми. На фантомний нейропатичний біль страждає 45-85% пацієнтів, які перенесли ампутації кінцівок або травму спинного мозку. Менше, ніж у половини пацієнтів вдається досягти значного полегшення болю за допомогою прегабаліну, габапентину, дулоксетину і трициклічних антидепресантів. Прийом опіоїдних препаратів супроводжується багатьма небажаними побічними ефектами.

Ціль: розглянути сучасні дані щодо можливості використання канабіноїдів при лікуванні пацієнтів із хронічним нейропатичним болем.

Матеріали та методи. Аналіз даних, представлених в PubMed, за ключовими словами «нейропатичний біль», «канабіноїди», «ефективність», «безпека».

Результати. Біодоступність основного психоактивного компоненту марихуани дельта-9-тетрагідроканабінолу (THC) перорально становить лише 6% (через інтенсивний пресистемний метаболізм в стінці кишечника і вплив транспортерів лікарських засобів P-gr і BCRP), тоді як при курінні – 25%, а при вдиханні – 10–35%. Фармакокінетика іншого значимого компоненту канабідіолу (CBD) суттєво не відрізняється. Тому при вдиханні канабісу купірується різкий біль, орально забезпечується ефект тривалої дії, що доцільно використовувати при постійному болю. Суттєве значення при цьому має співвідношення THC/CBD в препараті та поступове збільшення його дози. Анонімне анкетування 227 пацієнтів із травматичним ушкодженням спинного мозку показало, що у 87,9% канабіс зменшив інтенсивність нейропатичного болю більш, ніж на 30%. Більшість учасників (83,3%) зазначили, що замінили свої знеболюючі лікарські засоби (в т.ч. опіоїди та габапентиноїди) канабісом. Кількість пацієнтів, необхідна для лікування, щоб досягти зменшення болю на 30% становить 2,9-3,2 при використанні середніх чи низьких доз.

Висновки. Препарати медичного канабісу довели свою ефективність для корекції нейропатичного болю, їх ефективність відповідає ефективності опіоїдів, тоді як ризик побічних реакцій суттєво нижчий. Потрібно враховувати особливості клінічного перебігу захворювання та фармакокінетики канабіноїдів для вибору шляху введення, початкової дози та швидкості титрування доз для підвищення ефективності терапії та мінімізації ризиків побічних ефектів.

Ключові слова: нейропатичний біль, канабіноїди, ефективність, безпека.

Хронічні больові синдроми надзвичайно поширені в популяції. Так, в США на них страждає майже 20% населення [1]. Особливу увагу заслуговує нейропатичний біль – виснажливий больовий синдром, який у загальній популяції відмічається у 7-10% [2]. Нейропатичний біль виникає внаслідок ураження або захворювання соматосенсорної нервової системи, обумовлений периферичними нейропатіями, постгерпетичною невралгією або травматичним пошкодженням нервів [3], травмою спинного мозку [4]. [5] і погано реагує на медикаментозну терапію [6].

В наш час в умовах повномасштабної війни в Україні, проблема нейропатичного болю має особливе значення, тому що хронічний нейропатичний біль лежить в основі фантомного болю, на нього страждають 45-85% пацієнтів, які перенесли ампутації верхніх і/або нижніх кінцівок, і з'являється фантомний біль переважно протягом двох часових проміжків після ампутації: першого місяця або приблизно через 1 рік [7]. Так, доведено, що бойова травма, що викликала значне пошкодження тканин і втрату кінцівок, може призвести до фантомного болю у кінцівках у 57% поранених [8]. Клінічно нейропатичні больові синдроми характеризуються поєднанням позитивних і негативних явищ. Позитивні явища включають різноманітні больові симптоми (постійний або періодичний спонтанний біль, наприклад, пекучого, колючого, стискаючого характеру, що може супроводжувати біль, викликаний дотиком або холодом), парестезії та/або дизестезії (поколювання, оніміння тощо). Негативні явища зазвичай включають неврологічні сенсорні дефіцити в больовій зоні разом з іншими дефіцитними проявами (моторними, когнітивними тощо), залежно від локалізації ураження [3].

При цьому менше, ніж у половини пацієнтів, вдається досягти значного полегшення болю за допомогою рекомендованих на даний момент препаратів, таких як прегабалін, габапентин, дулоксетин і трициклічні антидепресанти [2].

Як відомо, пошкодження нерва активує мікроглію в задньому розі спинного мозку [9]. Мікроглія опосередковує нейрозапалення в

центральної нервовій системі (ЦНС) і відіграє вирішальну роль у розвитку нейропатичного болю [10]. Активована мікроглія характеризується підвищеною експресією пуринорецепторів P2X4R, це призводить до передачі сигналів фібронектином і хемокіном (С-С мотив) лігандом 21 (CCL21) і транспортування P2X4R на клітинну поверхню мікроглії. P2X4R активується АТФ і, це у свою чергу, вивільняє біоактивні дифузійні фактори, такі як BDNF, що знижує регуляцію транспортера хлориду калію KCC2 через TrkB, викликає збільшення внутрішньоклітинного рівня іонів хлору і призводить до колапсу трансмембранного аніонного градієнта в нейронах спинного рогу, що, у свою чергу, викликає деполяризацію цих нейронів після стимуляції ГАМК і гліцину. Це спричиняє підвищення збудливості у больовій мережі заднього рогу і може бути причиною нейропатичного болю [9].

Викликаний біль може поширюватися на сусідні області, призводячи до периферичної та центральної сенсibiliзації. В основі сенсibiliзації ноцицептивних шляхів лежать дезадаптивні структурні зміни, низка міжклітинних взаємодій, зміни молекулярної сигналізації (зміни в іонних каналах; активація імунних клітин; медіатори, отримані з гліальних клітин; епігенетичне регулювання) [5].

Відомо, що прийом опіоїдних препаратів, ефективних для полегшення болю, супроводжуються багатьма небажаними побічними ефектами. Тому все більше пацієнтів із хронічним болем звертаються для лікування болю до канабісу [1]. Роль канабісу та фармацевтичних препаратів на основі канабісу в сучасній медицині є темою, що викликає зростаючий інтерес і водночас - суперечки. Хоча канабіс використовувався в терапевтичних цілях протягом тисячоліть, існує невизначеність щодо раціонального його застосування, зокрема і при нейропатичному болю [11]. Є різні точки зору (від неефективного до клінічно значущого ефекту) щодо ефективності канабіноїдів при лікуванні нейропатичного болю.

Останній систематичний огляд (92 дослідження із залученням 22 028 пацієнтів, тривалість спостереження – від 28 до 180 днів)

показав, що опіоїди забезпечують зменшення болю, фізичного функціонування та якості сну порівняно з плацебо; докази від низького до середнього рівня сили підтверджують подібні ефекти для канабісу, порівняно з плацебо. Докази помірної сили показали, що, ймовірно, немає різниці між марихуаною для медичного використання та опіоїдами щодо впливу на фізичне функціонування, але канабіс призвів до меншої кількості припинень терапії через побічні ефекти, порівняно з опіоїдами. Докази з низьким рівнем достовірності свідчать про те, що різниці між канабісом та опіоїдами для полегшення болю або якості сну практично немає [12]. У деяких систематичних оглядах повідомлялося про значні побічні ефекти застосування препаратів канабісу, особливо щодо ЦНС та психічних розладів [2], але на відміну від багатьох інших лікарських засобів, медичний канабіс не пов'язаний із серйозними побічними ефектами, і не відомо про випадки смерті від передозування [13]. Анкетування дозволило виявити відносно високий рівень підтримки медичного канабісу медичним персоналом. Вважається, що марихуана може мати терапевтичну цінність для забезпечення фізичного та психічного здоров'я [11]. При цьому результати інших досліджень вказують

на обмеженість доказів ефективності канабіноїдів при хронічному неонкологічному болю [14]. У пацієнтів з розсіяним склерозом і пошкодженням спинного мозку не було виявлено жодної різниці між плацебо та активним лікуванням із використанням тетрагідроканабінолу (THC) і канабідіолу (CBD) окремо або в комбінації у впливі на нейропатичний біль або спастичність [15].

Для розуміння причин таких різних результатів ефективності та безпеки канабіноїдів при лікуванні нейропатичного болю, потрібно розглянути останні відомості щодо фізіологічної ролі ендоканабіноїдної системи та клінічної фармакології основних компонентів марихуани.

Дослідження на тваринах показали знеболюючі властивості канабіноїдів і роль рецепторів CB₁ і CB₂ в ендоканабіноїдній системі для модулювання гострого, хронічного та нейропатичного болю. Ця система складається з трьох основних компонентів: ендогенних лігандів (анандамід і 2-арахідоноілгліцерин), G-білкових рецепторів і ферментів, які метаболізують і переробляють ліганди [16].

На рис. 1 представлено роль активації канабіноїдних рецепторів у діяльності нервового синапсу [17].

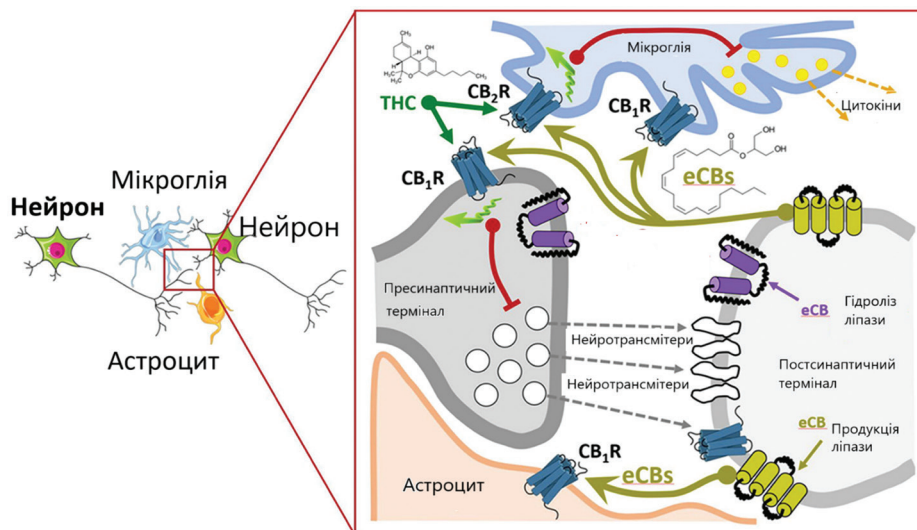


Рис. 1. Синапс між двома нейронами з прилеглою мікроглією та астроцитом. Пресинаптичне вивільнення нейромедіаторів (сірі пунктирні стрілки) стимулює постсинаптичні рецептори та активує ліпази, що беруть участь у виробництві ендоканабіноїдів (eCB) (світло-зелена стрілка). Вивільнений eCB активує пресинаптичний CB₁R і пригнічує вивільнення нейромедіатора (червона лінія), CB₁R експресується астроцитами та регулює їх енергетичний метаболізм, CB₁R/CB₂R експресується мікроглією та пригнічує продукцію цитокінів. Тетрагідроканабінол (THC) модулює ці рецептори. Терапевтичні інгібітори, які націлені на гідроліз eCB, призводять до підвищення місцевих рівнів eCB та активності на своїх мішенях [17].

Встановлено, що взаємодія лігандів із рецепторами CB1 пригнічує передачу сигналів у больових шляхах та викликає психоактивні ефекти. З іншого боку, дія на рецептори CB2 пов'язана з протизапальними та знеболюючими реакціями та впливом на імунну систему [16].

Хоча конопля містить багато біоактивних хімічних сполук [1], двома «основними» канабіноїдами є THC і CBD [18].

Особливості фармакокінетики THC обумовлені його високою ліпофільністю, секвеструванням в жировій тканині. Метаболізм перетворює його в неактивні метаболіти, які зазнають кон'югації і ентерогепатичної рециркуляції. Невелика частина перетворюється в 11-гідрокси-THC, який є більш активним, ніж сам THC і, можливо, сприяє фармакологічному ефекту куріння конопель. Екскреція з сечею триває протягом декількох тижнів після прийому однієї дози.

При пероральному застосуванні дані сполуки мають низьку біодоступність та слабку розчинність у воді, варіативні фармакокінетичні профілі, що утруднює дозування [18]. Так, біодоступність THC перорально становить лише 6% (через інтенсивний пресистемний метаболізм в стінці кишечника і вплив транспортерів лікарських засобів P-gp і BCRP), тоді як при курінні – 25%, а при вдиханні – 10–35%. Зв'язок з білками крові 95–99%, метаболізм в першій фазі під впливом CYP2C9, CYP2C19 і CYP3A4 з утворенням психоактивного метаболіту 11-ОН-THC, що далі окиснюється до неактивного 11-СООН-THC, дані метаболіти у другій фазі метаболізму кон'югуються під впливом глюкуронілтрансфераз. Елімінація на 65% здійснюється калом, решта – із сечею, період напіввиведення становить 25–36 годин. Фармакокінетика CBD суттєво не відрізняється [19].

Результати експериментальних досліджень довели, що компоненти коноплі та їх синтетичні похідні є ефективною терапевтичною альтернативою для мультимодального лікування болю завдяки їх здатності запобігати периферичній і центральній сенсibiliзації [16]. Екстракти канабісу при експериментальному нейропатичному болю продемонстру-

вали антиноцицептивну дію, порівнянну з габапентином [20].

Зменшення нейропатичного болю під впливом канабіноїдів пояснювали порушенням зв'язків у ЦНС [21]. Переважна більшість досліджень щодо ефективності канабіноїдів при нейропатичному болю, оцінювала ефективність THC [6] однак останнього часу доведено, що кодований геном FKBP5 білок, що за функціями належить до шаперонів, полегшує збирання комплексу ІкВ кінази (IKK) для активації NF-κB, і розглядається як нова мішень CBD для лікування нейропатичного болю. Так, доведено, що CBD є антагоністом FKBP5 [10]. CBD безпосередньо зв'язується з FKBP5, це стабілізує даний білок пригнічує збірку комплексу IKK та активацію NF-κB, таким чином блокуючи індуковані NF-κB прозапальні фактори NO, IL-1β, IL-6 та TNF-α. Крім того, системне введення CBD пригнічувало активацію мікроглії [10].

З п'яти другорядних канабіноїдів, які містяться в канабісі в менших кількостях: каннабінол (CBN), каннабидіварін (CBDV), каннабігерол (CBG), Δ8-тетрагідроканабінол (Δ8-THC) і Δ9-тетрагідроканнабіварин (THCV), чотири показали каннабіміметичну активність, тоді як один був ефективним для полегшення хронічного нейропатичного болю [1].

Анонімне анкетування онлайн 227 пацієнтів із травматичним ушкодженням спинного мозку щодо вживання канабісу показало, що у 87,9% канабіс зменшив інтенсивність нейропатичного болю більш, ніж на 30%, а 92,3% пацієнтів повідомили, що канабіс допоміг їм краще справлятися з симптомами нейропатичного болю. Більшість учасників (83,3%) також зазначили, що замінили свої знеболюючі лікарські засоби канабісом, причому найбільше серед замінюваних категорій лікарських засобів було опіоїдів (47,0%), габапентиноїдів (42,8%) і безрецептурних знеболюючих (42,2%). Ці результати свідчать про те, що канабіс і канабіноїди можуть бути ефективними для зменшення нейропатичного болю у пацієнтів із травмою спинного мозку і допомагають обмежити потребу в певних знеболювальних, в т.ч. – в опіоїдах [4].

При вдиханні препарату медичного канабі-

су кількість пацієнтів, необхідна для лікування (NNT), щоб досягти 30% зменшення болю, становила 3,2, порівняно із плацебо, при використанні низької дози канабісу, 2,9, порівняно плацебо, при використанні середньої дози та 25 при використанні середньої дози, порівняно з низькою дозою. Це вказує на те, що канабіс має анальгетичну ефективність, причому низька доза викликає такий же ефект, як і середня. Психоактивні ефекти були мінімальними та добре переносилися, а нейропсихічні ефекти мали обмежену тривалість і були оборотними протягом 1-2 годин [22].

Результати іншого клінічного дослідження довели, що медичний канабіс є безпечним і високоефективним для лікування нейропатичного болю та супутнього порушення сну. В цьому ретроспективному обсерваційному дослідженні взяли участь 99 пацієнтів із хронічним нейропатичним болем. Ці пацієнти отримували медичну коноплю шляхом інгаляції сухих квіток із вмістом тетрагідроканабінолу <12-22% у максимальній добовій дозі 0,15-1 г. Було проведено до шести контрольних обстежень з інтервалом 4-6 тижнів. Вираженість болю, порушення сну, загальне покращення, побічні ефекти та переносимість терапії під час подальших консультацій оцінювали в інтерв'ю та порівнювали з базовими даними за допомогою непараметричного знакового рангового тесту Вілкоксона. Протягом 6 тижнів терапії медіана балів болю зменшилась з 7,5 до 4,0 ($p < 0,001$). Частка пацієнтів із сильним болем (>6 балів) зменшилась з 96% до 16% ($p < 0,001$). Порушення сну також значно зменшилось із зниженням медіани балів з 8,0 до 2,0 ($p < 0,001$). Ці позитивні зміни зберігалися протягом періоду до 6 місяців. Серйозних побічних явищ не відмічено. Повідомлялося про легкі побічні ефекти: сухість слизової (5,4%), втомлюваність (4,8%) і підвищення апетиту (2,7%) [23].

Систематичний огляд 36 досліджень (7217 учасників) довів ефективність канабісу і набіксімолу для лікування нейропатичного болю. Але вживання канабісу, набіксімолу і дельта-9-тетрагідроканабінолу асоціювалось із більшою частотою побічних ефектів, ніж у пацієнтів контрольної групи [24].

Систематичний огляд показав, що порівняно з плацебо, пероральний спрей рослинного екстракту з рівним вмістом THC до CBD викликав помірне зменшення інтенсивності болю, порівняно з плацебо. При цьому не жодного випадку вилучення з дослідження через побічні явища, хоча був підвищений ризик запаморочення та седації, а також помірно підвищений ризик нудоти. Синтетичні продукти з високим співвідношенням THC до CBD були пов'язані з невеликим покращенням вираженості болю, помірним посиленням седації та значним збільшенням ризику нудоти. Вживання екстрагованих з цільної рослини засобів з високим вмістом THC і CBD (перорально) асоціювалось зі значно підвищеним ризиком вилучення з дослідження через побічні ефекти і запаморочення [25].

Доведено, що дронабінол в дозі 10 мг краще переноситься, ніж в дозі 20 мг, легкий болезаспокійливий ефект відповідає ефекту 60 мг кодеїну. Набіксімоли можна дозувати у інгаляціях на добу: низька доза (1-4 інгаляцій/добу), середня доза (6-10 інгаляцій/добу), висока доза (11-16 інгаляцій/добу). При вдиханні забезпечується допомога при різких болях (користь від негайного ефекту), тоді як орально - тривалості дії ефект, що доцільно використовувати при постійному болю [26].

В таблиці наведено рекомендації з оптимізації дозування канабіноїдів при нейропатичному больовому синдромі.

Отже, в умовах повномасштабної війни внаслідок бойових поранень суттєво зростає кількість пацієнтів із хронічним нейропатичним болем. Препарати медичного канабісу довели свою ефективність для корекції нейропатичного болю, їх ефективність відповідає ефективності опіоїдів, тоді як ризик побічних реакцій суттєво нижчий. Це вказує на перспективи використання препаратів медичного канабісу для корекції хронічного нейропатичного болю. Потрібно враховувати особливості клінічного перебігу захворювання та фармакокінетики канабіноїдів для вибору шляху введення, початкової дози та швидкості титрування доз з метою підвищити ефективність терапії та мінімізації ризиків побічних ефектів.

Рекомендації з дозування канабіноїдів [26]

Ситуація	Рекомендація
Пацієнт ще не приймав медичного канабісу	Почати з продукту, який містить ТНС/CBD у співвідношенні 1:1, оскільки це сприятиме кращій переносимості можливих побічних ефектів ТГК
Якщо використовується пероральний продукт, що містить ТНС:CBD 1:1, яка максимальна початкова доза для пацієнта, що приймає вперше?	2 мг ТНС + 2 мг CBD за 1–2 год до сну. Якщо добра переносимість, але терапевтичний ефект недостатній, збільшувати дозу з кроком максимально 2 мг на день до тих пір, поки не буде відмічено терапевтичний ефект або небажана реакція. В іншому випадку починати зранку і 2-3 рази на день.
Якщо використовується оральний препарат з високим вмістом ТНС або CBD, яка максимальна рекомендована початкова доза ТНС або CBD у пацієнта, який приймає вперше?	У більшості випадків починати з 2 мг ТНС або 5 мг CBD за 1–2 години до сну та, якщо добре переноситься, повільно збільшувати дозу, поки не з'являться терапевтичні переваги або побічні ефекти
Як привчити пацієнта вживати інгаляційний продукт?	Починати з одноразового вдиху, роблячи між вдихами паузу на 10–15 хв для оцінки терапевтичного та/або побічного ефекту
Чи треба пацієнту затримувати дихання, щоб максимізувати поглинання при вдиханні канабісу?	Ні. Канабіноїди, що вдихаються, швидко всмоктуються. Затримувати дихання не потрібно, це збільшує ризик небажаних реакцій. Пацієнту слід поради вдихати повністю, але природно і видихати розслаблено
Якщо пацієнти повідомляють про втому, депресію та/або безсоння при вживанні продукту, багатого CBD, що доцільно зробити?	Потрібно зменшити дозу CBD і розглянути продукт ТНС/CBD 1:1 або продукт, багатий ТНС
Якщо пацієнт відмічає посилене серцебиття, сонливість та/або запаморочення?	Можливо, слід зменшити дозу ТНС
Пацієнт не відчуває ніякого ефекту через годину після прийому першої пероральної дози. Чи повинен він прийняти ще одну дозу?	Ні! Максимальний ефект при пероральному застосуванні може тривати ≥ 3 год. Доза в перші кілька днів лікування 1 раз і коригування дози потрібно робити лише через 2 або 3 дні. Навіть при відсутності терапевтичного ефекту такий підхід дозволить наростити толерантність до потенційних небажаних ефектів
Чи існують підвищені ризики для безпеки пацієнтів при використанні продуктів високої ефективності?	Так. Одне вдихання канабісу, що містить 25% ТНС, може містити дозу, здатну спричинити небажані реакції у пацієнтів, які не вживали марихуану. Рекомендуємо почати з продукту, що містить низький або помірний вміст ТНС (10% або менше)

REFERENCES

- Schwarz AM, Kobeci D, Mancuso JA, Moreno-Rodríguez V, Seekins C, Bui T, Welborn A, Carr J, Streicher JM. Select Minor Cannabinoids from Cannabis sativa Are Cannabimimetic and Antinociceptive in a Mouse Model of Chronic Neuropathic Pain. *J Pharmacol Exp Ther*. 2024 Oct 18;391(2):214-221. DOI: 10.1124/jpet.124.002212.
- Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Mar 7;3(3):CD012182. DOI: 10.1002/14651858.CD012182.pub2.
- Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol (Paris)*. 2019 Jan-Feb;175(1-2):16-25. DOI: 10.1016/j.neurol.2018.09.016.
- Kinnunen K, Robayo LE, Cherup NP, Frank SI, Widerström-Noga E. A preliminary study evaluating self-reported effects of cannabis and cannabinoids on neuropathic pain and pain medication use in people with spinal cord injury. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2023 Dec 21;4:1297223. DOI: 10.3389/fpain.2023.1297223.
- Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiol Rev*. 2021 Jan 1;101(1):259-301. DOI: 10.1152/physrev.00045.2019.
- Sokolaj E, Assareh N, Anderson K, Aubrey KR, Vaughan CW. Cannabis constituents for chronic neuropathic pain; reconciling the clinical and animal evidence. *J Neurochem*. 2024 Nov;168(11):3685-3698. DOI: 10.1111/jnc.15964.
- Kuffler DP. Coping with Phantom Limb Pain. *Mol Neurobiol*. 2018 Jan;55(1):70-84. DOI: 10.1007/s12035-017-0718-9.
- Kumar A, Soliman N, Gan Z, Cullinan P, Vollert J, Rice ASC, Kemp H. A systematic review of the prevalence of postamputation and chronic neuropathic pain associated with combat injury in military personnel. *Pain*. 2024 Apr 1;165(4):727-740. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000003094.
- Tsuda M, Masuda T, Tozaki-Saitoh H, Inoue K. P2X4 receptors and neuropathic pain. *Front Cell Neurosci*. 2013 Oct 28;7:191. DOI: 10.3389/fncel.2013.00191.
- Wang X, Lin C, Jin S, Wang Y, Peng Y, Wang X. Cannabidiol alleviates neuroinflammation and attenuates neuropathic pain via targeting FKBP5. *Brain Behav Immun*. 2023 Jul;111:365-375. DOI: 10.1016/j.bbi.2023.05.008.
- Isralowitz R, Reznik A, Zolotov Y, Grinstein-Cohen O, Wacht O, Pruginin I, Yehudai M, Edelstein O. Toward medical cannabis education in Israel. *Complement Ther Med*. 2021 May;58:102709. DOI: 10.1016/j.ctim.2021.102709.
- Jeddi HM, Busse JW, Sadeghirad B, Levine M, Zoratti MJ, Wang L, Noori A, Couban RJ, Tarride JE. Cannabis for medical use versus opioids for chronic non-cancer pain: a systematic review and network meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ Open*. 2024 Jan 3;14(1):e068182. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-068182.
- Strand N, D'Souza RS, Karri J, Kalia H, Weisbein J, Kassa BJ, Hussain N, Chitneni A, Budwany RR, Hagedorn J, Pope JE, Deer TR, Sayed D, Abd-Elseyed A. Medical Cannabis: A Review from the American Society of Pain and Neuroscience. *J Pain Res*. 2023 Dec 8;16:4217-4228. DOI: 10.2147/JPR.S425862.
- Stockings E, Campbell G, Hall WD, Nielsen S, Zagic D, Rahman R, Murnion B, Farrell M, Weier M, Degenhardt L. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain*. 2018 Oct;159(10):1932-1954. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001293.
- Hansen JS, Gustavsen S, Roshanifasat H, Kant M, Biering-Sørensen F, Andersen C, Olsson A, Chow HH, Asgari N, Hansen JR, Nielsen HH, Hansen RM, Petersen T, Oturai AB, Sellebjerg F, Sædder EA, Kasch H, Rasmussen PV, Finnerup NB, Svendsen KB. Cannabis-Based Medicine for Neuropathic Pain and Spasticity-A Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Jul 28;16(8):1079. doi: 10.3390/ph16081079. PMID: 37630995; PMCID: PMC10459421.

16. Miranda-Cortés A, Mota-Rojas D, Crosignani-Outeda N, Casas-Alvarado A, Martínez-Burnes J, Olmos-Hernández A, Mora-Medina P, Verduzco-Mendoza A, Hernández-Ávalos I. The role of cannabinoids in pain modulation in companion animals. *Front Vet Sci*. 2023 Jan 4;9:1050884. doi: 10.3389/fvets.2022.1050884. PMID: 36686189; PMCID: PMC9848446.
17. Stella N. THC and CBD: Similarities and differences between siblings. *Neuron*. 2023 Feb 1;111(3):302-327. doi: 10.1016/j.neuron.2022.12.022. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36638804; PMCID: PMC9898277.
18. Banerjee A, Hayward JJ, Trant JF. "Breaking bud": the effect of direct chemical modifications of phytocannabinoids on their bioavailability, physiological effects, and therapeutic potential. *Org Biomol Chem*. 2023 May 10;21(18):3715-3732. doi: 10.1039/d3ob00068k. PMID: 36825573.
19. Babayeva, M.; Loewy, Z.G. Cannabis Pharmacogenomics: A Path to Personalized Medicine. *Curr. Issues Mol. Biol*. 2023, 45, 3479–3514
20. Bartkowiak-Wieczorek J, Bienert A, Czora-Poczwardowska K, Kujawski R, Szulc M, Mikołajczak P, Wizner AM, Jamka M, Hołysz M, Wielgus K, Słomski R, Mądry E. Cannabis sativa L. Extract Alleviates Neuropathic Pain and Modulates CB1 and CB2 Receptor Expression in Rat. *Biomolecules*. 2024 Aug 26;14(9):1065. doi: 10.3390/biom14091065. PMID: 39334832; PMCID: PMC11430414.
21. Weizman L, Dayan L, Brill S, Nahman-Averbuch H, Hendler T, Jacob G, Sharon H. Cannabis analgesia in chronic neuropathic pain is associated with altered brain connectivity. *Neurology*. 2018 Oct 2;91(14):e1285-e1294. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006293.
22. Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H. Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *J Pain*. 2013 Feb;14(2):136-48. DOI: 10.1016/j.jpain.2012.10.009.
23. Kluwe L, Scholze C, Schmidberg LM, Wichmann JL, Gemkov M, Keller MJ, Farschtschi SC. Medical Cannabis Alleviates Chronic Neuropathic Pain Effectively and Sustainably without Severe Adverse Effect: A Retrospective Study on 99 Cases. *Med Cannabis Cannabinoids*. 2023 Aug 17;6(1):89-96. DOI: 10.1159/000531667.
24. Fisher E, Moore RA, Fogarty AE, Finn DP, Finnerup NB, Gilron I, Haroutounian S, Krane E, Rice ASC, Rowbotham M, Wallace M, Eccleston C. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management: a systematic review of randomised controlled trials. *Pain*. 2021 Jul 1;162(Suppl 1):S45-S66. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001929.
25. Chou R, Ahmed AY, Morasco BJ, Bougatsos C, Dana T, Fu R, Gilbreath T. Living Systematic Review on Cannabis and Other Plant-Based Treatments for Chronic Pain: 2023 Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2023 Aug. Report No.: 23-EHC031. PMID: 37847805.
26. Cyr C, Arboleda MF, Aggarwal SK, Balneaves LG, Daeninck P, Néron A, Prosk E, Vigano A. Cannabis in palliative care: current challenges and practical recommendations. *Ann Palliat Med*. 2018 Oct;7(4):463-477. doi: 10.21037/apm.2018.06.04. Epub 2018 Jun 28. Erratum in: *Ann Palliat Med*. 2019 Apr;8(2):215-217. DOI: 10.21037/apm.2019.01.06.

Article history:

Received: 11.12.2024

Revision requested: 15.12.2024

Revision received: 27.12.2024

Accepted: 25.03.2025

Published: 30.03.2025

EFFICACY AND SAFETY OF CANNABINOIDS IN PATIENTS WITH NEUROPATHIC PAIN (LITERATURE REVIEW)

¹*Khaitovych M. V.,* ²*Misiura O. M.*

¹*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

²*National Children's Specialized Hospital OKHMATDYT, Kyiv, Ukraine*

nik3061@gmail.com

Background. Neuropathic pain is a debilitating pain syndrome that underlies phantom pain, in particular - due to combat trauma. Phantom neuropathic pain affects 45-85% of patients who have undergone limb amputations or spinal cord injury. Less than half of patients manage to achieve significant pain relief with pregabalin, gabapentin, duloxetine and tricyclic antidepressants. Taking opioid drugs is accompanied by many undesirable side effects.

Aim: to review current data on the possibility of using cannabinoids in the treatment of patients with chronic neuropathic pain.

Materials and methods. Analysis of data presented in PubMed, using the keywords “neuropathic pain”, “cannabinoids”, “efficacy”, “safety”.

Results. The bioavailability of the main psychoactive component of marijuana, delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), orally is only 6% (due to intensive presystemic metabolism in the intestinal wall and the influence of drug transporters P-gp and BCRP), while when smoked it is 25%, and when inhaled it is 10–35%. The pharmacokinetics of another significant component, cannabidiol (CBD), do not differ significantly. Therefore, when cannabis is inhaled, acute pain is relieved, while orally it provides a long-lasting effect, which is advisable to use for constant pain. The THC/CBD ratio in the drug and a gradual increase in its dose are of great importance. An anonymous survey of 227 patients with traumatic spinal cord injury showed that in 87.9%, cannabis reduced the intensity of neuropathic pain by more than 30%. The majority of participants (83.3%) indicated that they had replaced their analgesic medications (including opioids and gabapentinoids) with cannabis. The number of patients needed to treat to achieve a 30% pain reduction is 2.9-3.2 when using medium or low doses of cannabis.

Conclusion. Medical cannabis preparations have proven their effectiveness for the correction of neuropathic pain, their effectiveness corresponds to the effectiveness of opioids, while the risk of adverse reactions is significantly lower. It is necessary to take into account the features of the clinical course of the disease and the pharmacokinetics of cannabinoids to choose the route of administration, the initial dose and the rate of dose titration to increase the effectiveness of therapy and minimize the risk of side effects.

Key words: neuropathic pain, cannabinoids, efficacy, safety.