

Pain Relief SAP

Palmitoyléthanolamide micronisé basée sur la science pour la gestion de la douleur

La douleur, en particulier la douleur chronique, affecte une grande partie de la population mondiale et entraîne de graves altérations de la qualité de vie. La gestion de la douleur est difficile et plusieurs approches de traitement pharmacologique existent, cependant, ces options thérapeutiques ne procurent pas un soulagement complet de la douleur et entraînent des effets secondaires importants. Le palmitoyléthanolamide (PEA) est un membre des amides d'acide gras endocannabinoïde et présente de puissantes propriétés anti-inflammatoires et analgésiques. De nombreuses preuves cliniques soutiennent les effets pléiotropes du PEA, où il semble exercer ses effets thérapeutiques via plus d'un mode d'action, en modulant le système endocannabinoïde de manière plus sûre et thérapeutiquement efficace.

PEA MICRONISÉ POUR UNE BIO DISPONIBILITÉ AMÉLIORÉE

Le PEA est peu soluble dans l'eau, ce qui affecte l'absorption orale et la biodisponibilité. La micronisation aide à réduire les grosses particules de PEA au micron (<10 µm), offrant une plus grande surface totale et permet une dissolution rapide et une efficacité thérapeutique corroborées par des preuves précliniques. **Pain Relief SAP** fournit un PEA micronisé de haute qualité pour une absorption, une biodisponibilité et une efficacité améliorées. **Pain Relief SAP** peut atténuer la neuropathie diabétique douloureuse, soulager la douleur lombosciatique et la douleur dues au syndrome du canal carpien, à l'arthrite articulaire et aux douleurs pelviennes associées à l'endométriose et à la dysménorrhée primaire. **Pain Relief SAP** peut être un complément utile dans la chimiothérapie, le traitement de la dépression, la gestion de la migraine et du syndrome du côlon irritable.

INGRÉDIENTS ACTIFS

Chaque capsule végétale contient :

Palmitoyléthanolamide (micronisé) 300 mg
Extrait de griffe du diable (*Harpagophytum procumbens*), 5% d'harpagosides 30 mg

Autres ingrédients : Stéarate de magnésium végétal, cellulose microcristalline et dioxyde de silicium dans une capsule composée de gomme de glucides végétale et d'eau purifiée.

Ne contient pas : Gluten, soja, blé, œufs, produits laitiers, levure, agrumes, agents de conservation, arôme ou colorant artificiels, amidon, ou sucre.

Ce produit est non-OGM et végétalien.

Pain Relief SAP contient 120 capsules par bouteille.

DIRECTIVES D'UTILISATION

Adultes : Prendre 2 à 4 capsules par jour ou selon les directives de votre professionnel de la santé.

Peut prendre jusqu'à deux semaines pour remarquer les effets bénéfiques. Prendre quotidiennement pendant au moins deux semaines pour soulager la douleur chronique. Consulter un praticien de soins de santé pour tout usage au-delà de 4 mois.

INDICATIONS

Pain Relief SAP peut aider à :

- Gérer la neuropathie diabétique douloureuse.
- Gérer l'arthrose et la douleur chronique.
- Atténuer la douleur pelvienne associée à l'endométriose et à la dysménorrhée primaire.
- Améliorer la migraine et les symptômes du syndrome du côlon irritable.

et peut être :

- Utilisé pour soulager les douleurs lombosciatiques et les douleurs dues au syndrome du canal carpien et à l'arthrite de l'articulation temporo-mandibulaire.
- Utile comme complément dans la chimiothérapie fournissant une analgésie et une neuroprotection.
- Utilisé comme un complément dans la gestion du trouble dépressif majeur.

PRÉCAUTIONS ET AVERTISSEMENTS

Consultez un professionnel de la santé avant l'utilisation si vous prenez des anticoagulants.

Ne pas utiliser si le sceau est brisé. Tenir hors de portée des enfants.

PURETÉ, PROPRIÉTÉ ET STABILITÉ

Tous les ingrédients listés pour chaque numéro de lot **Pain Relief SAP** ont été testés par un accrédité ISO 17025 laboratoire tiers pour l'identité, la puissance et la pureté



Panel-conseil scientifique (PCS) :
recherche nutraceutique ajoutée
pour atteindre une meilleure santé



351, Rue Joseph-Carrier, Vaudreuil-Dorion, Québec, J7V 5V5
T 1 866 510 3123 • F 1 866 510 3130 • nfh.ca

La douleur, en particulier la douleur chronique, affecte une proportion énorme (> 40%) de la population mondiale, entraînant un fardeau sanitaire et économique énorme pour les individus et la société. [1] Les affections dépressives entraînent une altération grave de la qualité de vie sont caractérisées par la présence de divers types de douleurs telles que les lombalgies, les maux de tête, les douleurs dentaires et les douleurs neuropathiques. [1] Des affections telles que l'arthrose ou la polyarthrite rhumatoïde entraînent des lésions tissulaires entraînant une douleur inflammatoire chronique. Une lésion ou une maladie affectant le système somatosensoriel provoque une douleur neuropathique. [2] fait intéressant, la douleur liée aux maladies inflammatoires / auto-immunes chroniques manifeste également une connexion neuropathique. [1, 2]

Le traitement et la gestion de la douleur sont difficiles et il existe plusieurs approches de traitement pharmacologique qui constituent un large éventail de classes de médicaments, notamment les anticonvulsifs, les antidépresseurs, les opioïdes, l'acétylparaminophénol (APAP), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les analgésiques. [1] Cependant, ces options thérapeutiques ne procurent pas un soulagement complet de la douleur et entraînent des effets secondaires importants. Les personnes âgées prenant des AINS doivent être régulièrement surveillées pour déceler les risques gastro-intestinaux et hépatiques potentiels, les effets secondaires cardiovasculaires et rénaux et les interactions médicamenteuses. Les antidépresseurs tricycliques et les médicaments antiépileptiques ont une tolérance et des effets secondaires très médiocres, tandis que l'utilisation d'opioïdes présente des défis car ils n'agissent pas spécifiquement sur les neurones, mais aussi sur les cellules non neuronales telles que la microglie, les astrocytes et les mastocytes, déclenchant leur activation et favorisant davantage neuroinflammation. [3, 4] Il convient de noter que les principaux effets secondaires résultant de ces médicaments sont clairement attribuables à l'activation de cellules non neuronales. [1]

PALMITOYLETHANOLAMIDE

Le palmitoylethanolamide (PEA) est un membre de la famille N-acyléthanolamide (NAE) des amides d'acides gras (endocannabinoides) et est structurellement apparenté à l'anandamide (AEA), un autre NAE naturel. Le PEA est plus abondant que l'AEA dans de nombreux tissus et partage de nombreux traits pharmacologiques avec les endocannabinoides, y compris des propriétés anti-inflammatoires et analgésiques. [1, 5] On pense que le PEA constitue un système de signalisation endocannabinoïde «parallèle», étant donné la preuve que la production et l'inactivation de PEA peuvent se produire indépendamment de celles de l'AEA et du 2-arachidonoylglycérol. [5]

PHARMACOCINÉTIQUE ET MÉCANISME D'ACTION

Différents mécanismes d'action ont été proposés pour le PEA. Le PEA a été suggéré pour moduler et interagir avec les mastocytes, les récepteurs canabinoides de type CB2, les canaux K⁺ sensibles à l'ATP, les canaux TRP et le NfκB, cependant, le mécanisme le plus important avec des preuves substantielles est l'action du PEA sur le récepteur nucléaire récepteur α activé par les proliférateurs de peroxysomes (PPARα). [5] Il a également été démontré que le PEA interagit en tant qu'agoniste avec GPR119, un récepteur orphelin impliqué dans la sécrétion de peptide-1 de type glucagon. Ces résultats attestent des effets pléiotropes du PEA, où il semble fonctionner comme un agent anti-inflammatoire et analgésique avec plus d'un «mode d'action», en modulant le système endocannabinoïde d'une manière plus sûre et thérapeutiquement efficace. [6] Il est important de noter qu'il a été suggéré que le PEA exerce à la fois des effets médiés sur les récepteurs et les non-récepteurs sur différents sites cellulaires et tissulaires, indiquant que ce trait pléiotrope clé est rend adaptable à la complexité de la douleur chronique. [5, 7]

MICRONISATION POUR UNE BIO DISPONIBILITÉ AMÉLIORÉE

Le PEA est peu soluble dans l'eau, ce qui affecte la vitesse de dissolution pour l'absorption orale et la biodisponibilité. La taille des particules est un aspect critique qui influence la vitesse de dissolution. [5] La micronisation permet de réduire les grosses particules de PEA jusqu'au micron (<10 µm) et donc une plus grande surface totale, ce qui permet un milieu gastro-intestinal plus d'accès aux surfaces libres sur les particules de PEA et permet une dissolution rapide. [1, 5] Une étude préclinique sur un modèle de douleur inflammatoire a montré que le PEA micronisé administré par voie orale est plus efficace que le PEA non micronisé. [8]

INDICATIONS CLINIQUES

Des preuves substantielles soutiennent l'utilisation du PEA dans une variété de schémas de traitement de la douleur, se révélant particulièrement utile pour les patients résistants au traitement de la douleur. Une étude de série de cas a démontré l'efficacité d'une dose de 600 mg / jour de PEA dans sept cas cliniques différents tels que cancer de la prostate métastatique, syndrome de chirurgie du dos, douleur chronique sévère avec dyesthésie, sensation de brûlure et hyperalgésie, douleur neuropathique chronique, polyneuropathie axonale idiopathique chronique, des douleurs lombaires et des paresthésies, ainsi que des engourdissements. [9] La série de cas a montré qu'une combinaison de PEA avec des analgésiques réguliers n'entraînait pas d'interactions médicamenteuses avec une excellente tolérance. [9] Les diverses applications cliniques du PEA et leurs preuves cliniques à l'appui sont présentées ci-dessous:

DOULEUR DIABÉTIQUE NEUROPATHIQUE

Le PEA peut être très utile dans la prise en charge des symptômes douloureux ressentis par les patients diabétiques atteints de neuropathie périphérique. Dans une étude, 600 mg de PEA micronisé ont été ajoutés à 30 patients diabétiques souffrant de neuropathie diabétique douloureuse et les symptômes de la douleur ont été surveillés avant le début du traitement, après 30 et 60 jours. [10] La supplémentation en PEA a montré une réduction très significative de la gravité de la douleur (évaluée par l'instrument de dépistage de la neuropathie du Michigan, le score total des symptômes et l'inventaire des symptômes de la douleur neuropathique). Aucun changement indésirable n'a été trouvé dans les analyses hématologiques et urinaires associées au traitement par PEA, et aucun événement indésirable grave n'a été signalé. [10]

LUMBOSCIATICA LE SYNDROME ET DU TUNNEL CARPAL

Dans une étude clinique visant à évaluer l'efficacité du PEA dans le traitement de la douleur neuropathique due à la lombosciatica, 118 patients souffrant de douleur neuropathique ont été affectés à un traitement standard plus PEA (600 mg / jour) ou un traitement standard pendant 30 jours. Le groupe PEA a montré une amélioration significative du soulagement de la douleur. [11] Dans une revue, les chercheurs ont évalué 8 essais cliniques portant sur 1366 patients évaluant l'efficacité et l'innocuité du PEA dans les syndromes de compression nerveuse: douleur sciatique et douleur due au syndrome du canal carpien. Le PEA s'est avéré efficace et sûr dans les syndromes de compression nerveuse. Les auteurs ont mis en évidence un essai en double aveugle contrôlé par placebo chez 636 patients souffrant de douleurs sciatiques, où le nombre nécessaire à traiter pour atteindre une réduction de la douleur de 50% par rapport à la valeur initiale était de 1,5 après 3 semaines de traitement. [12]

ARTHRITE ARTICULAIRE TEMPOROMANDIBULAIRE

Le PEA a été évalué à une dose de 900 mg / jour dans une étude clinique contrôlée randomisée en triple aveugle comparant son efficacité à l'ibuprofène chez 24 patients atteints d'arthrite de l'articulation temporo-mandibulaire (ATM) sur une période de 2 semaines. [13] On a constaté que le PEA réduisait considérablement la douleur par rapport à l'ibuprofène. Les patients traités par PEA n'ont signalé aucun événement indésirable, tandis que trois patients du groupe ibuprofène ont signalé des maux d'estomac. [13]

ADJONCTE EN CHIMIOTHÉRAPIE

L'utilisation d'appoint du PEA en chimiothérapie a été explorée dans un certain nombre d'études. Dans une étude, le PEA a été ajouté à un schéma cytotasique de 2 mois de patients souffrant de Morbus Kahler, myélome multiple, suivant un protocole de traitement consistant en bortézomib (1,3 mg / m² deux fois par semaine) et thalidomide (50-200 mg par jour), présentant signes et symptômes évidents de neuropathie et de douleur neuropathique. Une réduction significative de la douleur et une amélioration de plusieurs mesures neurophysiologiques ont été observées. [14, 15] Les modifications des mesures neurophysiologiques suggèrent une action positive sur les groupes de fibres myélinisées par le PEA. Il est également proposé que le PEA module potentiellement l'hyperactivité des mastocytes et soulage les blocs de conduction secondaires à l'œdème endoneural.

Des études précliniques sur des modèles animaux leucémiques ont montré que le PEA peut non seulement réduire les lésions polyneuropathiques pendant et après la chimiothérapie, mais aussi permettre aux oncologues de doser plus ou plus longtemps dans des situations critiques et d'améliorer l'efficacité et la sécurité de la chimiothérapie. [14] De plus, les données de recherche provenant de modèles de cancer soutiennent les propriétés cytotasiques du PEA. Le PEA et les lipides de signalisation associés ont attiré l'attention comme jouant un rôle clé dans la suppression de la croissance du cancer. [14, 16, 17]

MIGRAINE

Les traits caractéristiques de la migraine: la douleur, la persistance et les pulsations sont médiées par une sensibilité accrue et l'activation résultante des neurones sensoriels innervant les méninges intracrâniennes et leurs gros vaisseaux sanguins associés. [18] Dans une étude ouverte visant à évaluer l'efficacité du traitement du PEA ultra-micronisé, une cinquantaine de patients, souffrant de migraine sans aura, depuis au moins 6 mois avec une fréquence de crises mensuelles de 3 à 8 et avec présence de céphalées de 4 à 12 jours par mois, ont été traités par voie sublinguale avec 600 mg de PEA deux fois par jour pendant 3 mois. [18] Les chercheurs ont observé que le nombre moyen de jours par mois de migraine diminuait considérablement, y compris l'intensité de la douleur et une réduction du nombre d'analgésiques pris. Aucun événement indésirable grave n'a été noté. Cependant, davantage d'essais cliniques sont nécessaires pour confirmer les effets bénéfiques du PEA dans la prévention de la migraine. [18]

MODULATION DE CELLULES DE MASSE

Les mastocytes (MC) sont des cellules immunitaires dérivées de progéniteurs de moelle osseuse et agissent comme des moniteurs de signalisation contre différents types de blessures en s'activant et en régulant les réactions immunitaires innées et adaptatives. [19] Les MC jouent également des rôles physiologiques cruciaux dans la régulation du remodelage tissulaire, la cicatrisation des plaies et la réponse neuro-immune au stress. [19] Les granules MC contiennent plusieurs médiateurs biologiques qui sont libérés après activation par des stimuli à la fois dépendant des immunoglobulines (Ig) E et non liés aux IgE, conduisant à une sécrétion de médiateurs plus contrôlée. [19] Le rôle des MC dans l'angiogenèse et l'hyperalgésie en modulant à la fois la réaction allergique aiguë et les processus inflammatoires chroniques est bien connu. [19]

De plus en plus de preuves issues d'études précliniques suggèrent que le PEA supprime profondément l'activation des MC. Cet effet bénéfique

et le profil d'innocuité du PEA dans la régulation des MC ont incité les chercheurs à évaluer le PEA dans des essais cliniques sur diverses maladies humaines, en particulier dans les conditions où l'activation de la MC est considérée comme une cause principale de pathologie. [19]

DOULEUR PELVIENNE ASSOCIÉE À L'ENDOMETRIOSE ET À LA DYSMÉNORRÉE PRIMAIRE

L'endométriose est un trouble courant caractérisé par des douleurs pelviennes chroniques et des douleurs pendant la miction, les rapports sexuels, les menstruations et la défécation, en raison du déclenchement de mécanismes d'hyperalgésie et d'allodynie des récepteurs viscéaux pelviens générés par des processus inflammatoires chroniques. [20] On pense que ces processus sont activés par les œstrogènes et l'inflammation. En particulier, des mastocytes dégranulants ont été observés en plus grande quantité dans les lésions endométriosiques que dans les tissus non affectés. Dans une petite étude pilote, quatre patients présentant des douleurs liées à l'endométriose ont été recrutés et ont reçu 400 mg de PEA et 40 mg de polydatine, deux fois par jour pendant 90 jours. [20] Tous les patients ont ressenti un soulagement de la douleur dès 1 mois après le début du traitement en plus d'améliorations des lésions endométriosiques (démontrées par imagerie) et de la réduction des médicaments analgésiques. [20] Ces résultats ont ouvert la voie à une étude pilote multicentrique visant à vérifier l'efficacité de ce traitement dans le contrôle de la douleur pelvienne chronique associée à l'endométriose. [20]

La dysménorrhée est le trouble gynécologique le plus courant et est très répandu à l'adolescence. Dans une étude clinique menée auprès de 220 jeunes femmes âgées de 16 à 24 ans présentant une dysménorrhée primaire, 110 patients ont été traités par l'association orale PEA-transpolydatine: 400 mg + 40 mg (1 comprimé par jour pendant 10 jours à partir du 2^e jour du cycle) et 110 patients sous placebo [21] Amélioration significative de la douleur pelvienne dans le groupe PEA et transpolydatine par rapport au placebo mettant en évidence l'efficacité du PEA comme traitement adjuvant dans le traitement médical de la dysménorrhée primaire chez les adolescentes et les jeunes femmes. [21]

THÉRAPIE ADJONCTIVE DANS LE TROUBLE DÉPRESSIF MAJEUR

Il a été bien reconnu que le PEA cible non seulement le peroxydase PPAR-α, mais également le système endocannabinoïde, liant le récepteur 55 couplé à la protéine G, un récepteur cannabinoïde non CB1 / CB2, ainsi que les récepteurs CB1 / CB2, mais avec une affinité faible. [22] L'efficacité du PEA en tant que traitement d'appoint a été étudiée chez des patients présentant un trouble dépressif majeur (TDM). Dans cette étude randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo, 58 patients présentant un TDM et un score HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale) ≥ 19 ont été randomisés pour recevoir 600 mg deux fois par jour de PEA ou un placebo en plus du citalopram pendant six semaines. [23] Les patients du groupe PEA ont présenté une réduction significativement plus importante des scores HAM-D par rapport au groupe placebo à partir de la semaine 2 et les effets ont été maintenus dans le groupe PEA avec une plus grande amélioration des symptômes dépressifs par rapport au groupe placebo tout au long de la période d'étude sans différence des effets secondaires entre les deux groupes. [23] Ces résultats soutiennent l'utilisation antidépressive et thérapeutique d'appoint du PEA chez les patients atteints de trouble dépressif majeur. [23] Néanmoins, d'autres études futures chez des patients déprimés sont nécessaires pour confirmer les propriétés modulatrices de l'humeur du PEA.

INFLUENZA ET RHUME

Une revue systématique a émis l'hypothèse du rôle du PEA en tant qu'agent anti-inflammatoire et en tant qu'agent thérapeutique contre la grippe et le rhume en se concentrant spécifiquement sur 6 essais cliniques portant sur un total de près de 4000 patients où l'efficacité et la sécurité du PEA pour le traitement dans ces indications ont été démontrées. [24] Infections par les virus grippaux virulents accompagnées d'une production aberrante et excessive de cytokines inflammatoires. Le PEA est connu pour son activité anti-inflammatoire en raison de son action inhibitrice sur la sécrétion de TNFα en plus de l'effet du PEA sur la modulation des interleukines. Ces propriétés thérapeutiques du PEA attendent des observations d'une diminution de la grippe et de la symptomatologie du rhume chez les personnes traitées par PEA. [24]

SYNDROME DU CÔLON IRRITABLE

Une étude pilote, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo et multicentrique a exploré les effets du PEA / polydatine 200 mg / 20 mg ou du placebo deux fois par jour sur l'activation immunitaire de bas grade, le système endocannabinoïde et les symptômes chez 54 patients atteints du SCI. [25] Par rapport au placebo, le PEA / polydatine a considérablement réduit la sévérité de la douleur abdominale. Bien que d'autres études soient nécessaires pour élucider le mécanisme d'action du PEA dans le SCI, ces résultats présentent une approche naturelle prometteuse pour le soulagement de la douleur. [25]

LA MALADIE D'ALZHEIMER

Des preuves précliniques substantielles soutiennent que le PEA, en particulier sous ses formes micronisées ou ultramicronisées, pourrait être une option thérapeutique précieuse pour le traitement de différentes pathologies caractérisées par la neurodégénérescence, la (neuro) inflammation et la douleur. Des effets neuroprotecteurs remarquables du PEA ont été démontrés dans plusieurs modèles expérimentaux de la maladie d'Alzheimer. [26]

EXTRAIT DE GRIFFE DU DIABLE

Le griffe du diable (*Harpagophytum procumbens*) est un remède à base de plantes traditionnel sud-africain utilisé pour les affections rhumatismales et a été étudié dans le traitement de l'arthrose. L'arhagosome bioactif dans la griffe du diable a été associé pour ses propriétés analgésiques. L'extrait de griffe du diable a été associé à des effets indésirables moindres par rapport aux AINS et a donc attiré l'attention en tant que candidat pour une gestion sûre et efficace de la douleur. [27]

SÉCURITÉ ET TOLÉRABILITÉ

Le PEA tel que décrit dans plusieurs études cliniques a un excellent profil d'innocuité avec un minimum d'événements indésirables signalés. [1, 2, 5] En outre, il a été reconnu que le PEA n'induit pas de tolérance pharmacologique et n'interfère pas avec les polythérapies. [1, 5]

RÉFÉRENCES

- Paladini, A., et al. "Palmitoylethanolamide, a Special Food for Medical Purposes, in the Treatment of Chronic Pain: A Pooled Data Meta-analysis." *Pain Physician* Vol. 19 (2016):211-24.
- Jay, G.W., et Barkin R.L. "Neuropathic pain: Etiology, pathophysiology, mechanisms, and evaluations." *Dis Mon* Vol. 60 (2014):6-47.
- Sheen, C.H., et al. "Codeine induces human mast cell chemokine and cytokine production: Involvement of G-protein activation." *Allergy* Vol.62 (2007):532-538.
- Eidson, L.N., et al. "Blockade of toll like receptor 4 attenuates morphine tolerance and facilitates the pain-relieving properties of morphine." *Neurosci* Vol. 33 (2013):15952-15963.
- Linda Gabrielsson, L., et al. "Palmitoylethanolamide for the Treatment of Pain: Pharmacokinetics, Safety and Efficacy." *Br J Clin Pharmacol.* Vol 82, (2016):932-42.
- Maione, S., et al. "Endocannabinoids: A unique opportunity to develop multitarget analgesics." *Pain* Vol. 154 (2013):S87-S93.
- Petrosino, S., et al. "N-palmitoyl- ethanolamine: biochemistry and new therapeutic opportunities." *Biochimie* Vol. 92 (2010):274-277.
- Kuijper, T., et al. "A systematic review on the effectiveness of pharmacological interventions for chronic nonspecific lowback pain." *Eur Spine J* Vol. 20 (2011):40-50.
- Hesselink, J.M.K., et Hekker, T.A.M. "Therapeutic utility of palmitoylethanolamide in the treatment of neuropathic pain associated with various pathological conditions: a case series." *J Pain Res.* Vol. 5 (2012): 437-442.
- Schiffli, C., et al. "Micronized Palmitoylethanolamide Reduces the Symptoms of Neuropathic Pain in Diabetic Patients". *Pain Res Treat* (2014): 849623
- Dominguez, C.M. "N-palmitoylethanolamide in the treatment of neuropathic pain associated with lumbosciatica." *Pain Management* Vol. 2(2012).
- Hesselink, J.M.K. et Kopsky D.J. "Palmitoylethanolamide, a neurotactical, in nerve compression syndromes: efficacy and safety in sciatic pain and carpal tunnel syndrome." *J Pain Res* Vol. 23 (2015):729-734.
- Marini, I., et al. Palmitoylethanolamide Versus a Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug in the Treatment of Temporomandibular Joint Inflammatory Pain." *J Ormof Pain* Vol. 26 (2012):99-104.
- Hesselink, J.M.K. "Palmitoylethanolamide: A Useful Adjunct in Chemotherapy Providing Analgesia and Neuroprotection." *Chemotherapy* Vol. 2 (2013):3.
- Truini, A., et al. "Palmitoylethanolamide restores myelinated fibre function in patients with chemotherapy-induced painful neuropathy." *CNS Neurosci Disord Drug Targets*. Vol. 10 (2011):916-20.
- Pisanti, S., et al. "The endocannabinoid signaling system in cancer." *Trends Pharmacol Sci*. Vol. 34(2013):273-82.
- Hantaux, L., et al. "The Association of N-palmitoylethanolamide with the FAAH Inhibitor URB597 impairs melanoma growth through a supra-additive action." *BMC Cancer*. Vol.19 (2012):92.
- Volta, G.D., et al. "Ultra-micronized palmitoylethanolamide reduces frequency and pain intensity in migraine." *A Pilot Study." Int J Neurol Brain Disord*. Vol 3 (2016).
- Filippidis, D.D. "New insights in mast cell modulation by palmitoylethanolamide. CNS & neurological disorders" *Drug Targets* Vol 12 (2013):78-83.
- Indracolomo, U. et Barbieri, F. "Effect of palmitoylethanolamide-polydatin combination on chronic pelvic pain associated with endometriosis: Preliminary Observations." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Vol 150 (2010):76-9.
- Tartaglia, E., et al. "Effectiveness of the association n-palmitoylethanolamine and transpolydatin in the treatment of primary dysmenorrhea. Randomized Controlled Trial." *J Pediatr Adolesc Gynecol*. Vol. 28 (2015):447-50.
- Gregorio, D.D., et al. "Role of palmitoylethanolamide (pea) in depression: Translational Evidence: Special section on translational and neuroscience studies in affective disorders." *J Affect Disord*. Vol. 255 (2015):50165-0327(18):31599-4.
- Ghazizadeh-Hashemi, M., et al. Palmitoylethanolamide as adjunctive therapy in major depressive disorder: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial." *J Affect Disord*. Vol 232. (2018):127-133.
- Hesselink, J.M.K., et al. Palmitoylethanolamide: a natural body-own anti-inflammatory agent, effective and safe against influenza and common cold." *Int J Inflam*. (2013):51028.
- Cremon, C., et al. "Randomised clinical trial: the analgesic properties of dietary supplementation with palmitoylethanolamide and polydatin in irritable bowel syndrome." *Aliment Pharmacol Ther* Vol. 45 (2017):909-922.
- Sarah Beggiato, et al. "Palmitoylethanolamide (PEA) as a potential therapeutic agent in alzheimer's disease." *Front Pharmacol*. Vol. 10 (2019):821.
- Brien, S., et al. "Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*) as a treatment for osteoarthritis: A review of efficacy and safety." *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. Vol. 12 (2007).