

Ravikanepiraport 2016

Mart Kalvet
Siim Erik Siimut, MSc

Lühikokkuvõte

Käesolev aruanne annab teaduskirjandusele ja ajakohastele allikatele toetudes ülevaate kannabinoïdmeditsiini alustest, tõendus põhises meditsiinis kasutatavatest kannabinoïdravimitest ja kannabinoïdravi võimaldamise mudelitest mõnedes riikides (Hollandis, Kanadas, Iisraelis, Saksamaal, USA-s ja mujal).

Osa aruandest moodustab MTÜ Ravikanep tänavu läbi viidud algupärane küsitlusuuring kanepi/kannabinoïdide raviotstarbelisest kasutamisest Eestis, mis annab mõista, et Eestis on omaalgatuslik, sageli arstiga kooskõlastamata kannabinoïdravi suhteliselt levinud.

Aruandesse on hõlmatud MTÜ Ravikanep ettepanekud ja soovitused kannabinoïdmeditsiini valdkonna paremaks reguleerimiseks Eestis, sh soovitused asutada riiklik kannabinoïdmeditsiini amet, lõpetada kanepi peamise toimeaine Δ^9 -THC (dronabinooli) eksitav topeltklassifitseerimine kahte narkootiliste ja psühhotroopsete ainete nimekirja, hakata krooniliste raskete ja/või terminaalsete ja/või seni teadaolevalt ravimatute haigustega inimestele võimaldama kannabinoïdravi erandlikult kiirendatud ja lihtsustatud korras ning viia läbi kliiniline uuring retseptkannabinoïdide ja sertifitseeritud kanepiürdi kasutamise otstarbekuse, ohutuse ja tõhususe hindamiseks.

Aruande lisad annavad ülevaate kannabinoïdide ja kanepiürdi meditsiinilise kasutamise otstarbekust kinnitavatest teadusuuringutest valdkonniti, nt valu, vähktõbede, ärevuse ja depressiooni, unehäirete, posttraumaatilise stresshäire, artriidi, luu- ja lihaskonna haiguste, fibromüalgia ja epilepsia ravis.

Sisukord

Lühikokkuvõte	2
Sissejuhatus	8
Lühiülevaade endokannabinoidsüsteemist ja kannabinoididest.....	10
Sissejuhatus	10
Endokannabinoidsüsteemi funktsioon.....	11
Kannabinoidid	12
Kannabinoidravimid.....	16
Taimsed preparaadid.....	16
Nabiximols („Sativex“)	16
Kanepiürt.....	16
„Namisol“	17
„Cannador“	17
CBD („Epidiolex“).....	18
Süntetilised kannabinoidid.....	18
Dronabinool („Marinol“).....	18
Nabiloon („Cesamet“).....	19
Rimonabant („Acomplia“)	19
Annustamine ja vastunäidustused.....	21
Üldist	21
Minimaalne raviannus ja annustamisvahemikud	22
Vastunäidustused.....	22
Kannabinoidravi võimaldamise mudelid	26
Sissejuhatus	26
Kanada riiklik ravikanepisüsteem	29
Kokkuvõte	32
Hollandi riiklik ravikanepiprogramm.....	34
Ravikanep Saksamaal: ajalugu ja homme päev.....	37
Ajalugu.....	37
Teine tulemine.....	38
Seadused.....	39
Kannabinoidravimite väljakirjutamine.....	40
Erakorraline ravi kanepiga uimastiseaduse alusel.....	41
Hiljutised ja eelseisvad arengud.....	41
Iisraeli ravikanepiprogramm: pilk tulevikku	44
USA ravikanepimajandus: osariikide eksperimendid.....	47
California.....	49
Colorado	50
USA ravikanepipoliitika tagajärjed.....	52

Näiteid mõnede Euroopa riikide ravikanepi-regulatsioonidest	55
Itaalia.....	55
Tšehhi.....	56
Makedoonia.....	57
Soome.....	57
Küsitlusuuring „Kanepi tarvitamine meditsiinilistel eesmärkidel Eestis 2016“	61
Materjalid ja meetodid.....	61
Tulemused	61
Arutelu.....	70
Kokkuvõte	73
Soovitused kannabinoidmeditsiini nüüdisajastamiseks Eesti Vabariigis.....	76
Kannabinoidravimite import pole pikas perspektiivis jätkusuutlik lahendus.....	76
MTÜ Ravikanep ettepanekud kannabinoidravimituru reguleerimiseks.....	76
Lisa 1. Väljavõtteid teatmikust „Sissejuhatus ravikanepisse“	80
Arno Hazekamp.....	80
Standardiseerimine ja kvaliteedikontroll.....	80
Standardiseeritud tootmine	81
Kvaliteedikontroll.....	82
Võimalikud soovimatud kõrvalained kanepis	83
Keemiline koosseis ja sordid	85
Kannabinoidid — peamised aktiivsed koostisained.....	86
Terpeenid — ravitoime peenhäälestamine	87
Kanepisordid ja nende nimetused.....	88
<i>Sativa-indica</i> -dilemma.....	89
Manustamine ja annustamine	90
Happelised ja neutraalsed kannabinoidid.....	91
Inhaleerimine: suitsetamine ja vaporiseerimine.....	92
Suitsetamine	92
Vaporiseerimine (aurustamine).....	92
Suukaudne manustamine: tee ja küpsetised	93
Tee.....	94
Söödavad kanepisaadused.....	95
Uued tulijad: tinktuurid, kontsentraadid ja toormahl	95
Kanepiõli ja toormahl.....	96
Näpunäiteid annustamiseks	96
Lisa 2. Kanepi ja kannabinoidide kasutamine valuravis	99
Kaalutlused ja hoiatused.....	99
Loomkatsete ja inimkatsete erinevused.....	99
Valu eksperimentaalsete mudelite ja kroonilise valu erinevused.....	99

Platseeboefekt.....	100
Patsiendid ja/või katsealused.....	100
Muud kaalutlused	101
Akuutne valu	102
Eksperimetaalselt esile kutsutud akuutne valu.....	102
Operatsioonijärgne valu	104
Krooniline valu.....	104
Eksperimentaalselt esile kutsutud valu	105
Neuropaatiline valu või krooniline mittevähiline valu.....	105
Kliinilised uuringud suitsetatud või aurustatud kanepiürdiga.....	106
Kliinilised uuringud suukaudselt manustatud retseptkannabinoididega	109
Vähivalu	112
Kliinilised uuringud dronabinooliga	112
Kliinilised uuringud nabixsimolsiga	113
„Opioide säästvad“ mõjud ja kannabinoidide-opioidide sünergia	115
Prekliinilised andmed.....	115
Kliinilised andmed	116
Peavalu ja migreen.....	117
Lisa 3 Kanepi ja kannabinoidide kasutamine vähiravis	124
Üldine teave.....	124
Ajalugu	124
Laboratoorsed uuringud, uuringud loomadel ja prekliinilised uuringud.....	127
Kasvajatevastane toime	127
Iiveldusevastane toime	130
Isutuse leevendamine (söögiisu soodustamine)	130
Valu leevendamine	130
Ärevus ja uni	131
Inimkatsed / kliinilised uuringud	131
Kanepi farmakoloogia	131
Vähirisk	132
Vähiravi.....	134
Iiveldusevastane toime	134
Isutuse leevendamine / söögiisu soodustamine	136
Kannabinoidid	136
Kanep	137
Valu leevendamine	137
Kannabinoidid	137
Kanep	139
Ärevus ja uni.....	139

Kannabinoidid	139
Kanep	140
Soovimatud mõjud.....	142
Kanep ja kannabinoidid.....	142
Kokkuvõte kanepi ja kannabinoidide vähiravi-otstarbelise kasutamise tõenduspõhisusest	143
Kannabinoidid	143
Kanep	144
Lisa 4. Kanepi ja kannabinoidide kasutamine psühhiaatriliste häirete ravis.....	152
Ärevus ja depressioon.....	152
Kanep ja Δ^9 -THC: kliiniline teave	153
Kannabidiool	153
Unehäired.....	154
Prekliinilised andmed.....	154
Kliinilised andmed	155
Posttraumaatiline stresshäire	158
Endokannabinoidsüsteemi roll posttraumaatilises stresshäires.....	158
Prekliinilised andmed.....	159
Kliinilised andmed	159
Alkoholi ja opioidide võõrutusnähud (uimastite võõrutusnähud)	160
Alkohol.....	160
Opioidid.....	160
Skisofreenia ja psühhoos	161
Endokannabinoidsüsteem ja psühhootilised häired.....	161
Psühhoaktiivsete ainete tarvitamisest tingitud psüühika- ja käitumishäired ning psühhootilised häired.....	161
Kanep/ Δ^9 -THC ja psühhoos	162
Geneetilised tegurid.....	162
Kannabidiool	163
Lisa 5. Kanepi ja kannabinoidide kasutamine artriidi ning luu- ja lihaskonna haiguste ravis	170
Osteoartriit.....	170
Prekliinilised uuringud	170
Kliinilised uuringud.....	171
Reumatoidartriit.....	171
Prekliinilised uuringud	171
Kliinilised uuringud.....	172
Fibromüalgia.....	172
Kliinilised uuringud suitsetatud või suukaudselt manustatud kanepiga.....	173

Kliinilised uuringud retseptkannabinoidravimitega	173
Osteoporoos	174
Prekliinilised uuringud	175
Lisa 6. Kanepi ja kannabinoidide kasutamine hulgiskleroosi, amüotroofilise lateraalskleroosi ja selgroovigastuste ravis	180
Hulgiskleroos.....	180
Prekliinilised uuringud	180
Ajaloolised andmed ja vaatlusandmed.....	181
Kliinilised uuringud suukaudselt manustatud kannabinoidravimitega (kanepiekstraktiga, suukaudse Δ^9 -THC-ga, nabiximolsiga)	181
Kliinilised uuringud CUPID ja MUSEC	184
Kliinilised uuringud suitsetatud kanepiga	185
Hulgiskleroosi või selgroovigastusega seonduvad põieprobleemid.....	187
Amüotroofiline lateraalskleroos	187
Selgroovigastus (või seljaajuhaigus)	188
Lisa 7. Kannabinoidid epilepsia ravis	192
Prekliinilised uuringud	192
Kliinilised uuringud.....	192
Arengud pärast 2013. aastat.....	193
Kokkuvõte	196
GW Pharmaceuticalsi epilepsiaravi-uuringud 2016. aastal	196

Sissejuhatus

Nüüdismeditsiiniline ravimimajandus on rangelt reguleeritud valdkond. Konventsionaalsete ravimite loomine ja arendamine leiab reeglina aset farmatseutikalaborites ning nende ohutust ja tõhusust testitakse enne spetsiifilise patsientkonna tarbeks turule toomist väga hoolikalt. Taimse kanepi põhine ravi ei sobi sellise paradigmaga mitmel põhjusel kokku. Näiteks ei ole arenguid selles meditsiinivaldkonnas suunanud niivõrd teadlased ja arstid kui patsiendid ja nende hooldajad. Sageli tarvitatakse kanepi toimeaineid algsel taimsel kujul ja manustatakse ebakonventsionaalsel viisil, näiteks suitsu, auru, taimetee või küpsetiste näol. Peale selle, et kanepiga on võimalik leevendada ränki sümptomeid ja parendada krooniliste haigete elukvaliteeti, kasutatakse seda kõikjal maailmas ka meelelahutusliku uimastina. Sensatsioonilised meediakajastused ei tee pilti olukorrast sugugi selgemaks.

Seega pole imeks panna, et paljud patsiendid, arstid, seadusetegijad ja teadlased ei saa siamaani aru, mis kanepist õigupoolest ravimi teeb. Ehkki peaaegu igapähele on sel teemal oma arvamus, on usaldusväärse teabe leidmine kanepi kohta jätkuvalt keeruline. Farmatseutidest uurijail, kes on traditsiooniliselt keskendunud isoleeritud aktiivsetele toimeainetele, on keeruline mõista kanepiürdi keerukat taimset vormi. Range järelevalve all läbi viidavad, hoolikalt reguleeritud kliinilised katsed ei võimalda uurida ebakonventsionaalseid manustamisviise, kanepi paljusid sorte ja annustamisrežiime, mida kogunud kanepipruukijad üldiselt kasutavad. Ja ehkki hulk populaarseid veebilehti, arutelukeskkondi ja ajakirju paistab kanepi kohta pakkuvat palju huvitavat teavet, rajanevad neis leiduvad kajastused tihtilugu üksikjuhtumite kirjeldustel ja põhistamata eeldustel.

Olukorras, kus tõsiste haigustega patsiendid jagavad isiklike kogemusi teistega ilma tervishoiutöötaja vahenduseta, kipuvad arvamused ja faktid segi minema.

Kõigil neil põhjustel paistab kanep olevat jäänud kahe tule vahele — nüüdisaegse allopaatilise meditsiini jaoks on see „liiga taimne“, rahvapärase „alternatiivse“ taimeravi jaoks aga liiga tugevatoimeline. Olukorda aitaks parandada tasakaalustatud info, mis annab selgelt teada nii tõendatud ravitoimetest kui ka kanepi tarvitamisega kaasnevatest võimalikest ebameeldivustest. Käesoleva aruande eesmärk on pakkuda sissejuhatust selle põneva ja kiiresti areneva valdkonna kõige olulisemate tahkude kohta lootuses, et see aitab Eestis muuta kannabinoidravi-teemalist avalikku arutelu tõenduspõhisemaks.

Aruanne tutvustab lühidalt elementaarseid kontseptsioone nagu inimese endokannabinoidsüsteemi talitlus, taimsed ja sünteetilised kannabinoidravimid ja nende manustamisviisid, ning tõstab esile mõnede mujal maailmas rakendatavate

ravikanepiregulatsiooni mudelite plusse ja kitsaskohti. Eraldi lisadesse koondatud teave kannabinoidravi-näidustustest, mida on teaduslikult uuritud, pole lõplik — värskete teadusandmete valguses lisame edaspidi aruandele jooksvalt täiendavaid viitekogusid muude kannabinoidravi-näidustuste kohta, nt HIV-i/AIDS-iga seonduvate sümptomite, mõnede põletikuliste seedeelundkonna haiguste ja muude tervisehäirete ravimisest kannabinoididega. Esitatud teave rajaneb eri riikide ravikanepiprogrammide ja kannabinoidmeditsiiniuuringute ajakohasel analüüsil.

Ehkki seaduse järgi on ravi kannabinoididega Eestis juba kümnendi lubatud olnud, on seda seni ametlikult määratud vaid üksikutele patsientidele. Kanepi peamine toimeaine dronabinool (Δ^9 -THC) on juba ligi kümnendi olnud lahterdatud narkootiliste ja psühhotroopsete ainete ja nende lähteainete kolmandasse nimekirja, mis tähendab, et seda võiks välja kirjutada iga arst, ent samal ajal on täpselt sama aine teise nimetuse all — tetrahüdrokannabinool (THC) — olnud koos kanepiürdiga ka keelatud ainete esimeses nimekirjas. Selline paigalseis ja korralagedus on meie hinnangul selgeteks märkideks antud valdkonna puudulikust reguleerimisest, nagu ka reguleerivate ametkondade puudulikust teadlikkusest.

Seetõttu moodustavad olulise osa aruandest MTÜ Ravikanep 2016. aasta kevadel läbi viidud küsitlusuuringu tulemused, mis meie hinnangul tõstavad esile pakilist vajadust kõiki osapooli rahuldava kannabinoidravi reguleerimise mudeli väljatöötamise järele Eestis. Vastajate anonüümsusest hoolimata näitab küsitlusuuring nimelt, et omaalgatuslik kannabinoidravi mõnede vaevuste, nt kroonilise valu, psühhiaatriliste häirete ja hulgiskleroosi sümptomite leevendamiseks on Eestis suhteliselt levinud ning mõned patsiendid on kanepiga edukalt asendanud osa konventsionaalseid, tugevamate soovimatute kõrvalmõjudega ravimeid.

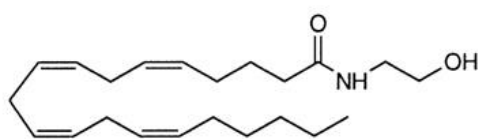
On ilmne, et kanepi keelustatus ja kannabinoidravimite väljakirjutamise kramplik vältimine ei hoia kannabinoididepõhist eneseravi ära, küll aga võimendab sellise raviga seonduvaid riske. Neid asjaolusid, nagu ka muu maailma patsientide ja tervishoiutöötajate kanepiravi-alaseid kogemusi ning ajakohaste teadusuuringute tulemusi silmas pidades oleme aruandele lisanud komplekti soovitusi ravikanepimajanduse paremaks korraldamiseks Eestis.

Aruandes esitatud teave on mõeldud ainult infomeerimiseks; selles väljendatud arvamused ei peaks olema aluseks ühegi tervisehäire või haiguse omaalgatuslikult diagnoosimisele või ravimisele. Enne kanepi tarvitamist meditsiinilisel eesmärgil tuleks seda arutada tervishoiutöötajaga ja viia end kurssi kehtivate seadustega, mis kanepi kasutamist käsitlevad.

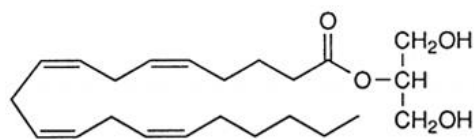
Lühiülevaade endokannabinoidsüsteemist ja kannabinoididest

Sissejuhatus

1964. aastal, kolm aastat pärast kanepi keelustamist ÜRO narkootiliste ainete ühtse konventsiooniga, avastati kanepitaime peamine psühhoaktiivne komponent — Δ^9 -tetrahydrokannabinool (Δ^9 -THC). Kulus veel pea kolmkümmend aastat, enne kui saadi teada, millest on tingitud selle molekuli spetsiifilised mõjud imetajatele. Esialgu arvati, et ühendi lipiidsete omaduste tõttu johtuvad Δ^9 -THC toimed rakumembraanide mõjutamisest, ent 1980. aastate lõpus avastati, et vastavad interaktsioonid on selleks liiga spetsiifilised [1]. Need avastused viisid vaid mõned aastad hiljem kahe rakumembraanidel paikneva retseptori — kannabinoidretseptorite tüüp 1 ja 2 (CB₁, CB₂) — avastamiseni [2], [3]. Kuna on äärmiselt ebatõenäoline, et inimkeha on võimeline tootma retseptoreid vaid kehaväliste ainete tajumiseks, asuti endogeensete ligandide otsingutele, mille tulemusel tuvastati kaks nende retseptoritega seonduvat molekuli — arahhidonoüületanolamiin (AEA, anandamiid) ja 2-arahhidonoüülglütserool (2-AG) (joonis 1). Neid kaht ühendit peetakse arhetüüpseteks endokannabinoidideks, mis koos eelmainitud kannabinoidretseptoritega ja endokannabinoidide sünteesi- ja laguensüümidega moodustavad nn klassikalise endokannabinoidsüsteemi (EKS). Lisaks mainitud komponentidele on tänaseks leitud veel mitmeid rakumembraani fosfolipiididest sünteesitud ühendeid, retseptoreid ja ionikanaleid, mis on omavahel funktsionaalselt seotud ning mida peetakse samuti endokannabinoidsüsteemi osadeks [4].



ANANDAMIID
(AEA)



2-ARAHHIDONOÜÜLGLÜTSEROOL
(2-AG)

Joonis 1. Kahe peamise endokannabinoidi — arahhidonoüületanolamiini (anandamiidi, AEA) ja 2-arahhidonoüülglütserooli (2-AG) — keemiline struktuur.

Endokannabinoidsüsteemi funktsioon

Kannabinoidretseptoreid leidub inimkeha mitmetes kudedes ja elundites ning need osalevad väga laia valiku bioloogiliste funktsioonide regulatsioonis. Lihtsustatult võib öelda, et EKS on osa keha homöostaasi säilitamise masinavärgist ning selle peamised rollid saab kokku võtta märksõnadega „rahune“, „söö“, „maga“, „unusta“ ja „kaitse“ [5]. Seejuures moduleerib EKS embrüoloogilist arengut, neuronite plastilisust ja neuroproteksiooni, immuunsust ja põletikulisi protsesse, apoptoosi (programmeeritud rakusurma) ja kantserogeensust, valu, mälu, näljatunnet, söögiisu ning ainevahetuslikke protsesse [6]. Muu hulgas reguleerib EKS stressi ja ärevusseisundeid [7], iiveldust ja oksendamist [8] ning on ilmselt seotud ka skisofreenia patofüsioloogiaga [9].

CB₁-retseptorid paiknevad eelkõige närvikoes inhibitoorsetel γ -aminovõihappe (GABA-) ja eksitatorsetel glutamatergilistel neuronitel, kus nad reguleerivad vastavate virgatsainete vabastamist retrograadselt [10]. CB₁-retseptorite aktivatsioon põhjustab suurema osa Δ^9 -THC-le iseloomulikest neurofüsioloogilistest muutustest ning neid retseptoreid leidub ohtralt mitmetes aju osades, eelkõige ajukooses, hipokampsuses, mandeltuumades, basaalganglionides ja väikeajus [11], [12]. Seejuures leidub neid retseptoreid vähe ajutüves, mis kontrollib muu hulgas südame tööd ja hingamisfunktsioone — tänu sellele ei ole isegi äärmiselt suured Δ^9 -THC annused suurematele imetajatele surmavad [13].

Varasemad teadustööd annavad mõista, et CB₂-retseptorid paiknevad pigem perifeerselt ja on kõige enam levinud immuunorganites ja -rakkudel, kus nad reguleerivad nii kaasasündinud kui ka adaptiivse immuunsusega seotud protsesse [14]. Viimasel ajal on CB₂-retseptori ekspressiooni ja funktsioonide uurimisel leitud tõendeid nende retseptorite leidumisest kesknärvisüsteemis, eriti närvipõletike korral [12], aga ka normaalses hipokampuses, kus nad reguleerivad signaaliülekannet [16]. CB₂-retseptori täpne roll närvikoes on veel ebaselge ja sõltub ilmselt nii lokaalsest miljööst kui ka rakutüübist. Seejuures näib, et CB₂-retseptori puudumine ei mõjuta Δ^9 -THC psühhoaktiivset toimet [17] ja CB₂-retseptorite aktivatsioon ei põhjusta psühhoaktiivseid mõjusid [18], ehkki retseptori aktivatsiooni seostatakse siiski valutundlikkuse, eriti neuropaatilise ja põletikulise valu vähenemisega mitmetes loomamudelites [15], [19].

Igatahes leidub nii CB₁- kui ka CB₂-retseptoreid ja teisi EKS-i komponente kõikjal inimkehas: südame-vereringkonnas, seedeelundkonnas, maksas, lihasrakkudes, luudes, nii mees- kui ka naissuguorganites ning nahas, kus neil on sõltuvalt rakutüübist eri ülesanded [20].

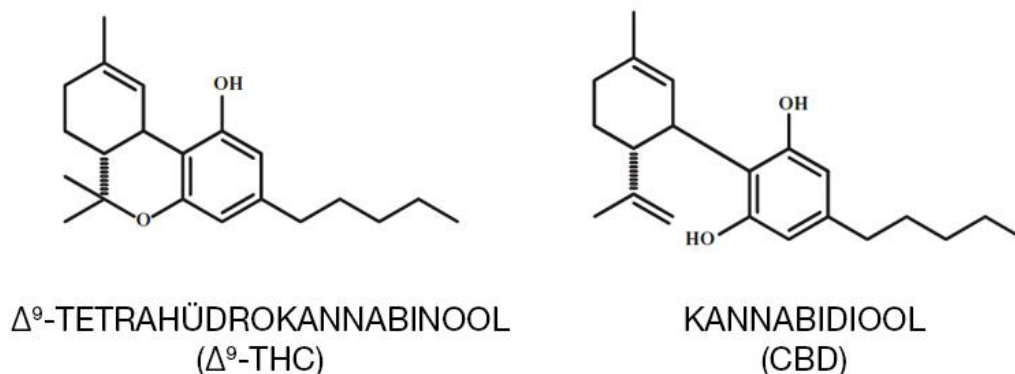
Endokannabinoidsüsteemi komponentide düsregulatsiooni ja eripärasusi on täheldatud mitmete patoloogiliste seisundite juures nagu näiteks krooniline migreen [21], hulgiskleroos [22], Huntingtoni tõbi [23], Parkinsoni tõbi [24], ärritatud soole sündroom [25], anoreksia ja buliimia [26], ravimata skisofreenia [27], liikumistõbi (*motion sickness*) [28] ning meeleolu- ja ärevushäired [29]. Samuti on välja pakutud, et migreenid, fibromüalgia ja ärritatud soole sündroom on tingitud kliinilisest endokannabinoidi-puudulikkusest [30].

Kannabinoidid

Üheks tähtsaks kanepi (*Cannabis sativa L.*) kasutamise põhjuseks läbi ajaloo on olnud grupp bioaktiivseid ühendeid, mida tänapäeval tuntakse fütokannabinoididena ehk taimsete kannabinoididena. Nagu eelnevalt mainitud, tipnes nende ühendite uurimine suuresti tänu kanepi (peamiselt Δ^9 -THC) unikaalsele ja silmatorkavale mõjule täiesti uue signaaliradade süsteemi avastamisega 1990. aastate alguses. Alates 1964. aastast, mil dešifreeriti Δ^9 -THC keemiline struktuur, on välja töötatud hulganisti sünteetilisi Δ^9 -THC analooge ja keemiliselt hoopis erinevaid kannabinoidretseptorite agoniste, antagonistide ja pöördagoniste, mis on viinud termini „kannabinoid“ hägustumiseni. Tüüpiliselt jaotatakse kannabinoidid kolme allrühma: fütokannabinoidid, endokannabinoidid ja sünteetilised kannabinoidid.

Kanepitaimet vaigunäärmetes toodetakse mitmeid biomolekule, mille hulgast on tuvastatud üle 100 ühendi, mida võib pidada fütokannabinoidideks. Nelja põhilise fütokannabinoidide tüübi biosünteesi esimeseks järguks võib pidada geranüüldifosfaadi ja olivetoolhappe ensümaatilist kondenseerumist kannabigeroolhappeks (CBGA), millest vastavate süntaaside abil toodetakse kannabidioolhape (CBDA), tetrahüdrokannabinoolhape (THCA) ja kannabikromeenhape (CBCA) [31]. Vaid väheseid fütokannabinoidide esineb arvestatavates kogustes ning suurem osa on ilmselt tekkinud eelnevalt loetletud molekulide auto-oksüdatsiooni teel [32]. Tasub rõhutada, et kanepitaim toodab fütokannabinoidide happelises vormis, mis soojuse ja valguse mõjul pideva protsessina dekarboksüleeruvad ja neutraalse vormi moodustavad. Seejuures on värskes, kuivatamata kanepiõisikus Δ^9 -THCA osakaal märgatavalt suurem Δ^9 -THC omast ning nende molaarsuhe võib olla rohkem kui 30:1 [33]. Δ^9 -THCA ei ole psühhoaktiivne ning füsioloogilistes tingimustes Δ^9 -THCA dekarboksüleerumist ei toimu [34]. Seejuures on äärmiselt huvitav, et psühhotroopsete efektide puudumisest hoolimata seondub ka Δ^9 -THCA CB₁- ja CB₂-retseptoritega [35] — asjaolu, mida on põhjendatud Δ^9 -THCA väga madala hematoentsefaalse barjääri läbimise võimega [32], mis võib tuleneda Δ^9 -THCA paremast veeslahustuvusest võrreldes Δ^9 -THC-ga [33]. Kanepi kuumutamine näiteks suitsetamisel, aurustamisel või küpsetamisel kiirendab dekarboksüleerimist olulisel määral.

Kaks enam uuritud fütokannabinoidi, mis on ühtlasi ka kannabinoidravi kontekstis kõige olulisemad, on Δ^9 -THC ja kannabidiool ehk CBD (joonis 2). Kuna Δ^9 -THCA ja CBDA toodetakse ühest ja samast prekursorist vastavate süntaasidega ja neid süntaase kodeerivad järjestused on kodominantsetel alleelidel (vastavalt B_T ja B_D), esineb nende kahe peamise fütokannabinoidi koguste omavahelistes suhetes mõningane piiratud varieeruvus [32]. Sellest tulenevalt jagatakse kanepitaimi tihti kemotüübi alusel: uimasti-tüüpi (Δ^9 -THC > CBD), kiu-tüüpi (Δ^9 -THC < CBD) ja segatüüpi (Δ^9 -THC \approx CBD) [36].



Joonis 2. Kahe peamise fütokannabinoidi Δ^9 -tetrahydrokannabinooli (Δ^9 -THC) ja kannabidiooli (CBD) keemiline struktuur

Δ^9 -THC on sarnaselt anandamiidile CB₁- ja CB₂-retseptorite osaline agonist, seevastu CBD aktiivsus neil retseptoritel on madal [37]. Sellest hoolimata on CBD-l laialdased füsioloogilised mõjud ning lisaks on CBD ka tugev antioksidant [38]. Muu hulgas vähendab CBD Δ^9 -THC-ga koosmanustamisel viimasest tingitud ärevust, joobeseisundit, mäluhäireid ja teisi negatiivseid kõrvalmõjusid, võimendades seejuures osa positiivsetest efektidest — näiteks valu vaigistavaid omadusi [39]. CBD ja suure CBD-sisaldusega kanepiekstraktid on näidanud positiivseid tulemusi epilepsia, eriti selle raskekujuliste ja tavaravile allumatute vormide ravis, ning on üldiselt hästi tolereeritud, sest puuduvad psühhotroopsed kõrvalmõjud [40].

Kasutatud allikad:

- [1] R. Mechoulam *et al.*, "Enantiomeric cannabinoids: stereospecificity of psychotropic activity," *Experientia*, vol. 44, no. 9, pp. 762–764, Sep. 1988.
- [2] L. A. Matsuda, S. J. Lolait, M. J. Brownstein, A. C. Young, and T. I. Bonner, "Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA," *Nature*, vol. 346, no. 6284, pp. 561–564, 1990.
- [3] S. Munro, K. L. Thomas, and M. Abu-Shaar, "Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids," *Nature*, vol. 365, no. 6441, pp. 61–65, Sep. 1993.
- [4] M. Alhouayek and G. G. Muccioli, "The endocannabinoid system in inflammatory bowel diseases: from pathophysiology to therapeutic opportunity," *Trends Mol. Med.*, vol. 18, no. 10, pp. 615–625, Oct. 2012.
- [5] V. Di Marzo, "'Endocannabinoids' and other fatty acid derivatives with cannabimimetic properties: biochemistry and possible physiopathological relevance," *Biochim. Biophys. Acta BBA - Lipids Lipid Metab.*, vol. 1392, no. 2–3, pp. 153–175, Jun. 1998.
- [6] J. M. McPartland, G. W. Guy, and V. D. Marzo, "Care and Feeding of the Endocannabinoid System: A Systematic Review of Potential Clinical Interventions that Upregulate the Endocannabinoid System," *PLOS ONE*, vol. 9, no. 3, p. e89566, Mar. 2014.
- [7] B. Lutz, G. Marsicano, R. Maldonado, and C. J. Hillard, "The endocannabinoid system in guarding against fear, anxiety and stress," *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 16, no. 12, pp. 705–718, Dec. 2015.
- [8] K. A. Sharkey, N. A. Darmani, and L. A. Parker, "Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids and the endocannabinoid system," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 722, pp. 134–146, Jan. 2014.
- [9] M. G. Bossong, J. M. Jansma, S. Bhattacharyya, and N. F. Ramsey, "Role of the endocannabinoid system in brain functions relevant for schizophrenia: An overview of human challenge studies with cannabis or Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC)," *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, vol. 52, pp. 53–69, Jul. 2014.
- [10] T. Ohno-Shosaku and M. Kano, "Endocannabinoid-mediated retrograde modulation of synaptic transmission," *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 29, pp. 1–8, Dec. 2014.
- [11] M. Herkenham *et al.*, "Cannabinoid receptor localization in brain.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 87, no. 5, pp. 1932–1936, Mar. 1990.
- [12] K. Mackie, "Distribution of Cannabinoid Receptors in the Central and Peripheral Nervous System," in *Cannabinoids*, vol. 168, R. G. Pertwee, Ed. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag, 2005, pp. 299–325.
- [13] G. R. Thompson, H. Rosenkrantz, U. H. Schaeppi, and M. C. Braude, "Comparison of acute oral toxicity of cannabinoids in rats, dogs and monkeys," *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 25, no. 3, pp. 363–372, Jul. 1973.
- [14] V. Chiurchiù, L. Battistini, and M. Maccarrone, "Endocannabinoid signalling in innate and adaptive immunity," *Immunology*, vol. 144, no. 3, pp. 352–364, Mar. 2015.
- [15] B. K. Atwood and K. Mackie, "CB2: a cannabinoid receptor with an identity crisis," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 160, no. 3, pp. 467–479, Jun. 2010.
- [16] A. V. Stempel, "Cannabinoid type 2 receptors mediate a cell type-specific plasticity in the hippocampus," Freie Universität Berlin, 2015.
- [17] N. E. Buckley *et al.*, "Immunomodulation by cannabinoids is absent in mice deficient for the cannabinoid CB(2) receptor," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 396, no. 2–3, pp. 141–149, May 2000.
- [18] T. P. Malan Jr, M. M. Ibrahim, J. Lai, T. W. Vanderah, A. Makriyannis, and F. Porreca, "CB2 cannabinoid receptor agonists: pain relief without psychoactive effects?," *Curr. Opin. Pharmacol.*, vol. 3, no. 1, pp. 62–67, Feb. 2003.
- [19] P. Anand, G. Whiteside, C. J. Fowler, and A. G. Hohmann, "Targeting CB2 receptors and the endocannabinoid system for the treatment of pain," *Brain Res. Rev.*, vol. 60, no. 1, pp. 255–266, Apr. 2009.
- [20] M. Maccarrone *et al.*, "Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC," *Trends Pharmacol. Sci.*, vol. 36, no. 5, pp. 277–296, May 2015.
- [21] P. Sarchielli *et al.*, "Endocannabinoids in Chronic Migraine: CSF Findings Suggest a System Failure," *Neuropsychopharmacology*, vol. 32, no. 6, pp. 1384–1390, Nov. 2006.

- [22] M. D. Filippo, L. A. Pini, G. P. Pelliccioli, P. Calabresi, and P. Sarchielli, "Abnormalities in the cerebrospinal fluid levels of endocannabinoids in multiple sclerosis," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 79, no. 11, pp. 1224–1229, Nov. 2008.
- [23] K. V. Laere *et al.*, "Widespread Decrease of Type 1 Cannabinoid Receptor Availability in Huntington Disease In Vivo," *J. Nucl. Med.*, vol. 51, no. 9, pp. 1413–1417, Sep. 2010.
- [24] V. Pisani *et al.*, "Dynamic changes of anandamide in the cerebrospinal fluid of Parkinson's disease patients," *Mov. Disord.*, vol. 25, no. 7, pp. 920–924, May 2010.
- [25] B. S. Wong *et al.*, "Randomized pharmacodynamic and pharmacogenetic trial of dronabinol effects on colon transit in irritable bowel syndrome-diarrhea," *Neurogastroenterol. Motil.*, vol. 24, no. 4, pp. 358–e169, Apr. 2012.
- [26] N. Gérard, G. Pieters, K. Goffin, G. Bormans, and K. V. Laere, "Brain Type 1 Cannabinoid Receptor Availability in Patients with Anorexia and Bulimia Nervosa," *Biol. Psychiatry*, vol. 70, no. 8, pp. 777–784, Oct. 2011.
- [27] A. Giuffrida *et al.*, "Cerebrospinal Anandamide Levels are Elevated in Acute Schizophrenia and are Inversely Correlated with Psychotic Symptoms," *Neuropsychopharmacology*, vol. 29, no. 11, pp. 2108–2114, Sep. 2004.
- [28] A. Choukèr *et al.*, "Motion Sickness, Stress and the Endocannabinoid System," *PLOS ONE*, vol. 5, no. 5, p. e10752, May 2010.
- [29] M. N. Hill and B. B. Gorzalka, "The Endocannabinoid System and the Treatment of Mood and Anxiety Disorders," *CNS Neurol. Disord. - Drug Targets Former. Curr. Drug Targets*, vol. 8, no. 6, pp. 451–458, Dec. 2009.
- [30] S. Sc and W. Ms, "Clinical endocannabinoid deficiency (CECD) revisited: can this concept explain the therapeutic benefits of cannabis in migraine, fibromyalgia, irritable bowel syndrome and other treatment-resistant conditions?," *Neuro Endocrinol. Lett.*, vol. 35, no. 3, pp. 198–201, 2014 2013.
- [31] N. Happyana, "Metabolomics, proteomics, and transcriptomics of Cannabis sativa L. trichomes," 2014.
- [32] L. O. Hanuš, S. M. Meyer, E. Muñoz, O. Tagliatela-Scafati, and G. Appendino, "Phytocannabinoids: a unified critical inventory," *Nat. Prod. Rep.*, Oct. 2016.
- [33] A. Hazekamp, K. Bastola, H. Rashidi, J. Bender, and R. Verpoorte, "Cannabis tea revisited: A systematic evaluation of the cannabinoid composition of cannabis tea," *J. Ethnopharmacol.*, vol. 113, no. 1, pp. 85–90, 2007.
- [34] N. Raikos *et al.*, "Determination of $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinolic acid A ($\Delta 9$ -THCA-A) in whole blood and plasma by LC-MS/MS and application in authentic samples from drivers suspected of driving under the influence of cannabis," *Forensic Sci. Int.*, vol. 243, pp. 130–136, Oct. 2014.
- [35] S. Rosenthaler *et al.*, "Differences in receptor binding affinity of several phytocannabinoids do not explain their effects on neural cell cultures," *Neurotoxicol. Teratol.*, vol. 46, pp. 49–56, Dec. 2014.
- [36] J. T. Fishedick, A. Hazekamp, T. Erkelens, Y. H. Choi, and R. Verpoorte, "Metabolic fingerprinting of Cannabis sativa L., cannabinoids and terpenoids for chemotaxonomic and drug standardization purposes," *Phytochemistry*, vol. 71, no. 17–18, pp. 2058–2073, Dec. 2010.
- [37] R. G. Pertwee, "The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and $\Delta 9$ -tetrahydrocannabivarin," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 153, no. 2, pp. 199–215, Jan. 2008.
- [38] A. A. Izzo, F. Borrelli, R. Capasso, V. Di Marzo, and R. Mechoulam, "Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb," *Trends Pharmacol. Sci.*, vol. 30, no. 10, pp. 515–527, Oct. 2009.
- [39] J. M. McPartland, M. Duncan, V. Di Marzo, and R. G. Pertwee, "Are cannabidiol and $\Delta 9$ -tetrahydrocannabivarin negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 172, no. 3, pp. 737–753, Feb. 2015.
- [40] O. Devinsky *et al.*, "Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders," *Epilepsia*, vol. 55, no. 6, pp. 791–802, Jun. 2014.

Kannabinoidravimid

Tõenduspõhises meditsiinis ja teadusuuringutes kasutatakse nii taimset päritolu kannabinoide (fütokannabinoide) kui ka sünteetilisi kannabinoide.

Taimsed preparaadid

Nabiximols („Sativex“)

Nabiximols (Ameerika Ühendriikides kohandatud nimetus (USAN): *nabiximols*; kaubanduslik nimetus: „Sativex“) on spetsiifiline kanepitaime ekstrakt, mis on mitmes riigis heaks kiidetud hulgiskleroositekkelise spastilisuse ravimina, kuid mida kasutatakse ka muude hulgiskleroosiga seonduvate sümptomite ja vähivalu leevendamiseks. Lisaks on nabiximols mõnedes riikides, nt Kanadas, heaks kiidetud vähivalude vastase ravimina.

Ettevõtte GW Pharmaceuticals toodetav suu limaskestale pihustatav spreid „Sativex“ kujutab endast kollakaspruuni vedelikku, mis on pakendatud pihustiga varustatud kapslitesse.

Üks 100 mikrolitri suurune pihustikapsel sisaldab 2,7 mg Δ^9 -THC-d ja 2,5 mg CBD-d. Igas milliliitris sisaldub 38–44 mg ja 35–42 mg kaht eri ekstrakti, mis on vedelas süsinikdioksiidis lahustamise teel valmistatud kanepitaime lehtedest ja õisikutest (ld *Cannabis sativa L., folium cum flore*), mis vastab 27 mg Δ^9 -tetrahydrokannabinooolile ja 25 mg kannabidioolile. Lisaks sisaldab iga kapsel ka kuni 0,04 g etanooli, kandeainena propüleenglükooli ning lõhna- ja maitseainena piparmündiõli.

Nabiximols on näidustatud mõõduka kuni ägeda hulgiskleroositekkelise spastilisuse sümptomaatiliseks leevendamiseks sellistel täiskasvanud patsientidel, kellele muud spastilisuse-vastased ravimid pole piisavalt mõjunud ning kelle spastilisusega seonduvad sümptomid kliinilise ravi algfaasis märkimisväärselt paranevad [1].

Euroopas on „Sativex“ hulgiskleroositekkelise spastilisuse (lihasjäikuse/spasmide) vastase ravimina turule lubatud 15 riigis, sh Ühendkuningriigis, Hispaanias, Soomes, Saksamaal, Tšehhis, Taanis ja Itaalias. Käimas on uuringud nabiximolsi kasutamiseks vähivalude vastase ravimina [2].

Kanepiürt

Hollandi ettevõtte Bedrocan BV on riikliku ravikanepiprogrammi raames tervishoiuministeriumi tellimusel tootnud standardiseeritud ravikanepit alates 2003. aastast.

Hetkel kasvatab Bedrocan nelja standardiseeritud ravikanepisorti, mille kuivatatud õisikuid saavad retseptiga patsiendid apteegist osta viiegrammistes topsides ja mida tarnitakse ka teistesse Euroopa riikidesse. Sort „Bedrocan” sisaldab 22% Δ^9 -THC-d ja vähem kui 1% CBD-d. „Bedrobinol” sisaldab 13,5% Δ^9 -THC-d ja vähem kui 1% CBD-d. „Bediol” on granuleeritud ürt, mis sisaldab 8% CBD-d ja 6,3% Δ^9 -THC-d. Sordi „Bedica” Δ^9 -THC-sisaldus on 14%, CBD-sisaldus väiksem kui 1%.

Lisaks kasvatab ettevõtte veel kaht sorti, „Bedrolite” ja „Bedropuur”, mis pole kõikjal saadaval. 9% CBD- ja 0,4% Δ^9 -THC-sisaldusega „Bedrolite” on mittepsühhoaktiivne ja kasutusel peamiselt teadusotstarbeks, ehkki seda võimaldatakse ka mõnedele Hollandi patsientidele. Kõrge Δ^9 -THC- ja madala CBD-sisaldusega „Bedropuur” on saadaval ainult Kanadas ja teadusotstarbeks [3].

Alates 2013. aastast tarnib Bedrocan ravikanepit ka teistesse Euroopa riikidesse, nt Saksamaale, Itaaliasse, Soome ja Tšehhi, kuid nõudlus ületab pakkumist oluliselt, mis teeb ravimi patsiendile suhteliselt kalliks ja põhjustab sageli tarnelünki [4].

„Namisol“

Hollandi ettevõtte Echo Pharmaceuticals BV on turule toomas suukaudseks manustamiseks mõeldud tabletti „Namisol”, milles sisalduv aktiivne toimeaine dronabinool (Δ^9 -THC) on ekstraktsioon Hollandi ettevõtte Bedrocan toodetud ravikanepist. Seni läbi viidud kliinilistes katsetes nii tervete katsealustega kui ka hulgiskleroosi, dementsuse, kroonilise kõhunäärmepõletiku ja operatsioonijärgse kõhuvalu all kannatavate patsientidega on „Namisol” osutunud tõhusaks ja ohutuks [5].

„Cannador“

Saksamaa kliiniliste uuringute liidu ja Šveitsi loodusravimitootja Weleda koostöös välja töötatud kapsel „Cannador” suukaudseks kasutamiseks sisaldas kanepiekstrakti standardiseeritud Δ^9 -THC ja CBD sisaldusega vahekorras 2:1. Seda on kasutatud mitmetes kliinilistes uuringutes. Tänapäevaks on „Cannadori” arendamine peatatud ja edasisi kliinilisi katseid pole kavandatud [6].

CBD („Epidiolex“)

Ettevõtte GW Pharmaceuticals välja töötatud, taimsest kanepist ekstrahitud ravim „Epidiolex“ sisaldab 99% mittepsühhoaktiivset fütokannabinoidi kannabidiooli (CBD-d) ja vähem kui 0,1% Δ^9 -THC-d [7].

USA toidu- ja raviamet FDA on „Epidiolexile“ juba omistanud haruldaste ja harvaesinevate haiguste ravimi staatuse (*Orphan Drug Designation*) Dravet' sündroomiga, Lennox-Gastaut' sündroomiga, tuberoosse skleroosikompleksiga ja infantiilsete spasimidega (esimesel eluaastal ilmnevate tõmbushoogudega) seonduvate sümptomite leevendamiseks. Pärast 2016. aastal läbi viidud edukaid 3. etapi kliinilisi uuringuid „Epidiolexiga“ esitab GW Pharmaceuticals 2017. aasta esimeses pooles ilmselt USA toidu- ja raviametile FDA taotluse tolle CBD-põhise ravimi ametlikuks tunnustamiseks Dravet' sündroomi ja Lennox-Gastaut' sündroomiga seonduvaid sümptomeid leevendava ravimina [8].

CBD/„Epidiolexi“ kasutamise kohta mõnede epilepsia vormide, eriti lapsea epilepsiate sümptomaatilises ravis vt lähemalt Lisa 7, „[Kannabinoidid epilepsia ravis](#)“.

Süntetilised kannabinoidid

Dronabinool („Marinol“)

Puhast Δ^9 -THC-d (dronabinooli) saab ekstrahida looduslikest allikatest (kanepitaimest) või toota sünteetiliselt. „Dronabinool“ on rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus (INN; *international non-proprietary name*) neljast võimalikust delta-9-tetrahydrokannabinooli isomeerist ainsa kanepitaimes esineva isomeeri — (-)-trans-isomeeri — kohta [6].

Belgia keemiakontserni Solvay S.A. toodetavate ja litsentsitavate suukaudseks manustamiseks mõeldud kapslite „Marinol“, mis kiideti USA-s ravimina heaks 1985. aastal, aktiivne toimeaine on seesamiõlis lahustatud sünteetiline Δ^9 -THC [9]. THC Pharm ja Bionorica Ethics toodavad sama ravimit kiukanepist ekstrahitud kannabidiooli isomeerimise teel [10].

Dronabinooli kasutatakse peamiselt keemiaravitekkelise iivelduse ja oksendamise ning AIDS-ist johtuva isutuse ja kaalukaotuse vastase ravimina [2].

Maailma tervishoiuorganisatsiooni WHO 33. istungil 2003. aastal soovitas uimastisõltuvuse ekspertkomitee ECDD viia dronabinool üle uimastikonventsiooni IV nimekirja, viidates selle kasutamisele meditsiinis ja madalale kuritarvitamisriskile [11].

2007. aasta novembris klassifitseeriti dronabinool Eestis sotsiaalministri määrusega narkootiliste ja psühhotroopsete ainete I nimekirjast ümber III nimekirja [12], kuid sama aine teise nimetuse all (“tetrahüdrokannabinool (THC), isomeerid ja nende stereokeemilised teisendid”) on jätkuvalt ka I nimekirjas [13].

Nabiloon („Cesamet“)

Kanada ettevõtte Valeant Pharmaceuticals toodetava, suukaudseks manustamiseks mõeldud iiveldusevastase ravimi ja neuropaatilist valu leevendava täiendravimi „Cesamet“ aktiivne toimeaine on nabiloon (*nabilone*). Nabiloon on keemiliselt sarnane loodusliku kanepi peamisele toimeainele Δ^9 -THC-le [14]. Kliinilistes katsetes on nabiloon näidanud mõõdukat tõhusust fibromüalgia [15] ja hulgiskleroosi [16] sümptomite leevendamisel. Kanadas, USA-s, Ühendkuningriigis ja Mehhikos turustatakse nabilooni nimetuse „Cesamet“ all, Austrias on sama ravimi nimi „Canemes“.

Rimonabant („Acomplia“)

Lisaks kannabinoidretseptoreid *aktiveerivatele* ravimitele võib kannabinoidravimiteks, s.t endikannabinoidsüsteemi moduleerivateks ravimiteks pidada ka aineid, mis (vastupidiselt endokannabinoididele, kanepitürdi toimeainetele ja eelloetletud sünteetilistele kannabinoididele) kannabinoidretseptoreid *blokeerivad* või nende talitlust koguni *pööravad*. Maailma esimese ja seni ainsa CB_1 -retseptori pöördagonistina (*inverse agonist*) toodi rimonabant nimetuse „Acomplia“ all Euroopa Liidus ravimiturule dieeti ja kehalist treeningut täiendava kõhnumisravimina suurema kehamassi indeksiga kui 30 kg/m^2 patsientide tarbeks või suurema kehamassi indeksiga kui 27 kg/m^2 ja täiendavate riskiteguritega, nt II tüüpi diabeediga ülekaaluliste patsientide tarbeks [17, 20]. Kui Prantsuse ravimitootja Sanofi-Aventis üritas ravimit 2007. aastal USA-s turule tuua, soovitas sealse toidu- ja raviameti FDA sisenõristus- ja ainevahetuselundkondade ravimite nõuandekogu EMDAC rimonabandile selle (ravimiuuringutes ilmnenust sagedasemate) soovimatute kõrvaltoimete, sh depressiooni, enesetapumõtete ja suurenenud enesetapuriski tõttu müügiloa väljastamata jätta [18]. Pärast seda, kui ka Euroopa raviameti EMEA inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee CHMP leidis, et ravimi võimalikud ohud kaaluvad üles selle hüved, võttis Euroopa Komisjon rimonabandile antud müügiloa 2009. aastal tagasi [19].

Kasutatud allikad:

- [1] "GWPharma - Sativex." [Online]. Available: <http://www.gwpharm.com/Sativex.aspx>. [Accessed: 25-Sep-2016].
- [2] "Cannabinoids in medicine - an overview for doctors," *Sensi Seeds Blog*, 11-Mar-2016. [Online]. Available: <https://sensiseeds.com/en/blog/cannabinoids-medicine-overview-doctors-professionals/>. [Accessed: 08-Nov-2016].
- [3] "Medicinal Cannabis. Information for patients." Institute for Responsible Medicine Use; Office of Medicinal Cannabis of the CIBG, Ministry of Health, Welfare and Sport, Feb-2011.
- [4] M. Knodt, "The Netherlands cannot supply Europe's cannabis patients," *Sensi Seeds Blog*, 26-Apr-2016. [Online]. Available: <https://sensiseeds.com/en/blog/netherlands-cannot-supply-europes-cannabis-patients-single-handedly/>. [Accessed: 05-Nov-2016].
- [5] "Echo Pharmaceuticals BV :: Clinical data reassures safety and tolerability of THC-based medicine Namisol®." [Online]. Available: <http://www.echo-pharma.com/en/about-us/news/clinical-data-reassures-safety-and-tolerability-of-thc-based-med>. [Accessed: 08-Nov-2016].
- [6] A. Hazekamp and F. Grotenhermen, "Review on clinical studies with cannabis and cannabinoids 2005-2009," *Cannabinoids*, no. 2010:5, pp. 1–21, 2010.
- [7] "Medical Marijuana and Epilepsy," *Epilepsy Foundation*. [Online]. Available: <http://www.epilepsy.com/learn/treating-seizures-and-epilepsy/other-treatment-approaches/medical-marijuana-and-epilepsy>. [Accessed: 09-Nov-2016].
- [8] "GW Pharmaceuticals Announces Second Positive Phase 3 Pivotal Trial for Epidiolex (cannabidiol) in the Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome," *GW Pharmaceuticals, plc*, 26-Sep-2016. [Online]. Available: <https://www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticals-announces-second-positive-phase-3-pivotal-trial-epidiolex>. [Accessed: 09-Nov-2016].
- [9] "FAQ | HCP | MARINOL (dronabinol) Capsules." [Online]. Available: <http://www.marinol.com/hcp/faq>. [Accessed: 08-Nov-2016].
- [10] "Holland: Echo Pharmaceuticals develops THC tablet Namisol," *International Association for Cannabis as Medicine*, 02-Mar-2008. [Online]. Available: https://www.cannabis-med.org/english/bulletin/ww_en_db_cannabis_artikel.php?id=265.
- [11] "WHO Expert Committee on Drug Dependence. Thirty-third report," World Health Organization, WHO Technical Report 915, 2003.
- [12] "Sotsiaalministri 18. mai 2005. a määruse nr 73 'Narkootiliste ja psühhotropsete ainete meditsiinilisel ja teaduslikul eesmärgil käitlemise ning sellealase arvestuse ja aruandluse tingimused ja kord ning narkootiliste ja psühhotropsete ainete nimekirjad' muutmine – Riigi Teataja." [Online]. Available: <https://www.riigiteataja.ee/akt/12883465>. [Accessed: 08-Nov-2016].
- [13] "Narkootiliste ja psühhotropsete ainete meditsiinilisel ja teaduslikul eesmärgil käitlemise ning sellealase arvestuse ja aruandluse tingimused ja kord ning narkootiliste ja psühhotropsete ainete nimekirjad – Riigi Teataja." [Online]. Available: <https://www.riigiteataja.ee/akt/118102016004>. [Accessed: 08-Nov-2016].
- [14] "Cesamet dose and Cesamet uses." [Online]. Available: http://patientsville.com/labels/cesamet_label.htm. [Accessed: 08-Nov-2016].
- [15] P. G. Fine and M. J. Rosenfeld, "The Endocannabinoid System, Cannabinoids, and Pain," *Rambam Maimonides Med. J.*, vol. 4, no. 4, Oct. 2013.
- [16] J. Wissel *et al.*, "Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain," *J. Neurol.*, vol. 253, no. 10, pp. 1337–1341, Oct. 2006.
- [17] "Acomplia (Rimonabant) - Investigational Agent for the Management of Obesity," *Drug Development Technology*. [Online]. Available: <http://www.drugdevelopment-technology.com/projects/rimonabant/>. [Accessed: 08-Nov-2016].
- [18] "Acomplia: Uses, Dosage, Side Effects & Warnings - Drugs.com." [Online]. Available: <https://www.drugs.com/acomplicia.html>. [Accessed: 08-Nov-2016].
- [19] "BBC NEWS | Health | Anti-obesity drug use suspended." [Online]. Available: <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/7687311.stm>. [Accessed: 08-Nov-2016].
- [20] J. M. McPartland, M. Duncan, V. Di Marzo, and R. G. Pertwee, "Are cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabinol negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 172, no. 3, pp. 737–753, Feb. 2015.

Annustamine ja vastunäidustused

Tõlgitud Kanada tervishoiuministeeriumi kannabinooidmeditsiini-teatmiku „Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids“ viimatisest, 2013. aasta veebruaris värskendatud versioonist [1].

Üldist

Kanepit iseloomustab hulk tegureid, mis ei sobitu hästi tüüpilisse meditsiinilisse ravimite määramise mudelisse [2]. Kannabinooidide keerukas farmakoloogia, inimestevahelised (geneetilised) erinevused kannabinooidretseptori struktuuris ja talitluses, inimestevahelised (geneetilised) erinevused kannabinooidide biokättesaadavust mõjutavas kannabinooidide ainevahetuses, varasem kokkupuude ja kogemused kanepi/kannabinooididega, kannabinooidide farmakoloogiline talutavus, tervisehäire tagajärjel tekkinud muutused kannabinooidretseptorite jaotuses/tiheduses ja/või talitluses, kanepiürdi mõjususe kõikumus ning eri uuringutes kasutatud erisugused annustamisrežiimid ja manustamisviisid on põhjuseks, miks täpsete annuste tuvastamine ning kanepi (ja/või kannabinooidide) annustamise üldkehtivate ettekirjutuste kehtestamine on raskendatud [2], [3].

Ehkki täpseid annuseid pole üldkehtestatud, on avaldatud mõned ligikaudsed soovituselised kanepi manustamiseks suitsetades või vaporiseerides (vt järgmist jaotist). Teadaolevalt tarvitatakse kanepit lisaks suitsetamisele ja vaporiseerimisele ka küpsetiste, nt kookide või küpsiste kujul, või juuakse sellest valmistatud teed või tõmmiseid. Selliste toodete suukaudse manustamise mõju on aeglane ja ennustamatu, toime avaldub suitsetamisega/vaporiseerimisega võrreldes hiljem ja kestab palju kauem; peale selle on suukaudsete toodete annuste soovitatava suuruse kohta teada veelgi vähem kui on andmeid suitsetamise/vaporiseerimise kohta [4]–[7]. Mitte-erialastes allikates mainitakse veel ka selliseid preparaate nagu kanepipõhised võid, õlid, kompressid, kreemid, salvid ja tinktuurid [8]–[12], kuid nendeski allikates pole ära toodud usaldusväärseid annustamisjuhendeid ning suurem osa teabest on olemuselt kinnitamata.

Kanepi/kannabinooidide annustamine on jätkuvalt suuresti individuaalne ja sõltub olulisel määral titreerimisest [2]. Varasema kanepikogemusega ja kanepiravi esmakordselt alustavaid patsiente tuleb hoiatada, et nad alustaksid väga väikesest annusest ja lõpetaksid ravimi tarvitamise ebameeldivate kõrvalmõjude ilmnemisel. Kanepit suitsetades/inhaleerides või suu limaskestadele pihustades tuleks seda annustada harva ja aeglaselt ning oodata iga mahvi/pihustamiskorra järel mõned minutid mõjude ilmnemist. Kanepipõhiste söödavate

saaduste (nt kookide, küpssetiste) manustamisel tuleks mõju tugevuse adumiseks ja võimaliku üleannuse ennetamiseks iga suutäie järel oodata 30–60 minutit.

Minimaalne raviannus ja annustamisvahemikud

Ravimi „Marinol“ (dronabinool) monograafia ütleb, et juba 2,5 mg suurune päevane annus Δ^9 -THC-d seondub ravitoimega (nt AIDS-itekkelise anoreksia/kahheksia puhul). Mõistagi sõltub annustamine selle tervisehäire, mille vastu seda tarvitatakse, olemusest ja paljudest muudest eelpoolmainitud muutujatest. „Marinoli“ (dronabinooli) päevase doosi annustamisvahemik on 2,5–40 mg Δ^9 -THC-d [13]. „Cesameti“ (nabilooni) annustamisvahemik jääb 0,2 mg ja 6 mg vahele päevas [14], [15]. „Sativexi“ (nabiksimolsi) päevane annus ulatub ühest pihustamisest (2,7 mg Δ^9 -THC-d ja 2,5 mg CBD-d) 16 pihustamiseni (43,2 mg Δ^9 -THC-d ja 40 mg CBD-d) [16], [17].

Mitmed eelretsenseeritud publikatsioonides avaldatud uuringud on andnud mõista, et suurem osa kanepit ravieesmärgil suitsetades või suukaudselt manustavatest inimestest tarvitavad enda teatel 10–20 g kanepiürti nädalas või umbes 1–3 g kanepit päevas [2], [18], [19].

Vastunäidustused

Retseptkannabinoidide põhiste raviviisidele (mis hõlmavad nt nabilooni („Cesamet“), nabiksimolsi („Sativex“) või dronabinooli („Marinol“) kasutamist) kehtivad samad vastunäidustused, mis kanepiürdi kasutamisele. Ravijuhendeid selle kohta, kuidas seirata kanepit ravieesmärgil tarvitavate patsientide tervislikku seisundit, pole seni veel koostatud.

Patsientide puhul, kellel esineb mõni järgmistest tervisehäiretest, tuleb kanepi kasutamise kasu ja riski profiili eriti hoolikalt hinnata, kuna patsientide reaktsioonid ravile ja taluvus selle mõjude suhtes on erinevad ning, nagu viidatud ka jaotises „Annustamine“, on annustamine komplitseeritud.

- Kanepit ei tohiks tarvitada nooremad kui 18-aastased ja sellised patsiendid, kellel on varem esinenud ülitundlikkust mõne kannabinoidi või suitsu suhtes. Kanepi soovimatud mõjud vaimsele tervisele on arenguperioodil, eriti teismeliseas suuremad kui täiskasvanuna [20]–[22]. Vt ka Lisa 4 „[Kanepi ja kannabinoidide kasutamine psühhiaatriliste häirete ravis](#)“.
- Kanepit ei tohiks tarvitada tõsiste südame- ja kopsuhaigustega patsiendid, kuna see võib ajuti põhjustada vererõhu ohtlikku alanemist, nagu ka kõrget vererõhku, sünkoopit või tahhükardiat [23]–[25].

- Kanep ei ole soovitatav hingamispuudulikkusega, nt astma või kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidele [26].
- Kanepit ei peaks tarvitama patsiendid, kellel on tõsine maksahaigus. Kroonilise C-hepatiidiga patsientidele tuleks tungivalt soovitada hoidumist igapäevasest kanepipruukimisest, kuna on näidatud, et see seondub neil patsientidel hiljem kujuneva ägedama steatoosiga (maksa rasvumisega) [27], [28].
- Kanepit ei peaks tarvitama patsiendid, kellel on varem ilmnenu psühhiaatrilisi häireid (eriti skisofreeniat) või kelle lähisugulastel on esinenud skisofreeniat.
- Kanepit peaksid kasutama ettevaatusega patsiendid, kellel on esinenud narkootilise või psühhotroopse aine kuritarvitamist, sh need, kes on kuritarvitanud alkoholi, kuna sellistel inimestel on tugevam kalduvus kuritarvitada kanepit, mis on samuti sageli kuritarvitatav uimasti [29]–[31].
- Patsiendid, kellel esineb maaniat või depressiooni ja kes tarvitavad kanepit või mõnd kannabinoidi, peaksid olema hoolika psühhiaatrilise järelevalve all [32]–[34].
- Kanepit peaksid tarvitama ettevaatusega patsiendid, kes saavad samal ajal ravi uinutitega-rahustitega või muude psühhoaktiivsete ravimitega, kuna ravimitel võib ilmneda teineteist täiendav või sünergiline kesknärvisüsteemi pärssiv või psühhoaktiivne mõju. Samuti võib kanep süvendada alkoholi kesknärvisüsteemi pärssivat toimet ja suurendada soovimatute mõjude avaldumise tõenäosust. Patsiente tuleks hoiatada kanepi/kannabinoidide negatiivsete mõjude eest mälule ning paluda neil teha ülestähendusi kõigi muudatuste kohta vaimses seisundis või käitumises, mis kanepi tarvitamisele järgnevad [35], [36].
- Kanep ei ole soovitatav sünnitamisealiste naistele, kes ei tarvi usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid, nagu ka mitte neile, kes kavatsevad rasestuda, samuti mitte rasedatele või rinnaga toitjatele.

Kasutatud allikad:

- [1] H. C. Government of Canada, "Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids [Health Canada, 2013]," 12-Jun-2013. [Online]. Available: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/marihuana/med/infoprof-eng.php>. [Accessed: 06-Nov-2016].
- [2] G. T. Carter, P. Weydt, M. Kyashna-Tocha, and D. I. Abrams, "Medicinal cannabis: rational guidelines for dosing," *IDrugs Investig. Drugs J.*, vol. 7, no. 5, pp. 464–470, May 2004.
- [3] M. A. Huestis, A. H. Sampson, B. J. Holicky, J. E. Henningfield, and E. J. Cone, "Characterization of the absorption phase of marijuana smoking," *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 52, no. 1, pp. 31–41, Jul. 1992.
- [4] S. R. Wachtel, M. A. ElSohly, S. A. Ross, J. Ambre, and H. de Wit, "Comparison of the subjective effects of Delta(9)-tetrahydrocannabinol and marijuana in humans," *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 161, no. 4, pp. 331–339, Jun. 2002.
- [5] E. J. Cone, R. E. Johnson, B. D. Paul, L. D. Mell, and J. Mitchell, "Marijuana-laced brownies: behavioral effects, physiologic effects, and urinalysis in humans following ingestion," *J. Anal. Toxicol.*, vol. 12, no. 4, pp. 169–175, Aug. 1988.
- [6] "Cannabisbureau - Information for doctors and pharmacists." [Online]. Available: <https://www.cannabisbureau.nl/english/medicinal-cannabis/information-for-doctors-and-pharmacists>. [Accessed: 09-Nov-2016].
- [7] A. Hazekamp, K. Bastola, H. Rashidi, J. Bender, and R. Verpoorte, "Cannabis tea revisited: a systematic evaluation of the cannabinoid composition of cannabis tea," *J. Ethnopharmacol.*, vol. 113, no. 1, pp. 85–90, Aug. 2007.
- [8] C. H. Ashton, "Pharmacology and effects of cannabis: a brief review," *Br. J. Psychiatry*, vol. 178, no. 2, pp. 101–106, Feb. 2001.
- [9] R. G. Pertwee, "Tolerance to the effect of delta1-tetrahydrocannabinol on corticosterone levels in mouse plasma produced by repeated administration of cannabis extract or delta1-tetrahydrocannabinol," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 51, no. 3, pp. 391–397, Jul. 1974.
- [10] I. L. PhD, "The Therapeutic Use of Cannabis sativa (L.) in Arabic Medicine," *J. Cannabis Ther.*, vol. 1, no. 1, pp. 63–70, Jan. 2001.
- [11] G. W. Guy, B. A. Whittle, and P. Robson, *The Medicinal Uses of Cannabis and Cannabinoids*. Pharmaceutical Press, 2004.
- [12] E. B. Russo, "History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet," *Chem. Biodivers.*, vol. 4, no. 8, pp. 1614–1648, Aug. 2007.
- [13] "Marinol (Abbott Products, Inc.): FDA Package Insert," *MedLibrary.org*. [Online]. Available: <http://medlibrary.org/lib/rx/meds/marinol-1/>. [Accessed: 06-Nov-2016].
- [14] "Cesamet Product Monograph." Valeant Canada.
- [15] G. A. Fraser, "The use of a synthetic cannabinoid in the management of treatment-resistant nightmares in posttraumatic stress disorder (PTSD)," *CNS Neurosci. Ther.*, vol. 15, no. 1, pp. 84–88, 2009.
- [16] "GWPharma - Sativex." [Online]. Available: <http://www.gwpharm.com/Sativex.aspx>. [Accessed: 25-Sep-2016].
- [17] R. K. Portenoy *et al.*, "Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial," *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.*, vol. 13, no. 5, pp. 438–449, May 2012.
- [18] A. J. Clark, M. A. Ware, E. Yazer, T. J. Murray, and M. E. Lynch, "Patterns of cannabis use among patients with multiple sclerosis," *Neurology*, vol. 62, no. 11, pp. 2098–2100, Jun. 2004.
- [19] M. A. Ware, H. Adams, and G. W. Guy, "The medicinal use of cannabis in the UK: results of a nationwide survey," *Int. J. Clin. Pract.*, vol. 59, no. 3, pp. 291–295, Mar. 2005.
- [20] C. Henquet *et al.*, "Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people," *BMJ*, vol. 330, no. 7481, p. 11, Dec. 2004.
- [21] A. Caspi *et al.*, "Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction," *Biol. Psychiatry*, vol. 57, no. 10, pp. 1117–1127, May 2005.

- [22] G. Estrada *et al.*, "Cannabis use and age at onset of psychosis: further evidence of interaction with COMT Val158Met polymorphism," *Acta Psychiatr. Scand.*, vol. 123, no. 6, pp. 485–492, Jun. 2011.
- [23] L. Zuurman, A. E. Ippel, E. Moin, and J. M. A. van Gerven, "Biomarkers for the effects of cannabis and THC in healthy volunteers," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 67, no. 1, pp. 5–21, Jan. 2009.
- [24] R. J. Mathew, W. H. Wilson, and R. Davis, "Postural syncope after marijuana: a transcranial Doppler study of the hemodynamics," *Pharmacol. Biochem. Behav.*, vol. 75, no. 2, pp. 309–318, May 2003.
- [25] D. A. Gorelick and S. J. Heishman, "Methods for clinical research involving cannabis administration," *Methods Mol. Med.*, vol. 123, pp. 235–253, 2006.
- [26] J. M. Tetrault, K. Crothers, B. A. Moore, R. Mehra, J. Concato, and D. A. Fiellin, "Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review," *Arch. Intern. Med.*, vol. 167, no. 3, pp. 221–228, Feb. 2007.
- [27] V. Purohit, R. Rapaka, and D. Shurtleff, "Role of Cannabinoids in the Development of Fatty Liver (Steatosis)," *AAPS J.*, vol. 12, no. 2, pp. 233–237, Mar. 2010.
- [28] H. C *et al.*, "Daily cannabis use: a novel risk factor of steatosis severity in patients with chronic hepatitis C.," *Gastroenterology*, vol. 134, no. 2, pp. 432–439, 2008.
- [29] A. Reiman, "Cannabis as a substitute for alcohol and other drugs," *Harm. Reduct. J.*, vol. 6, p. 35, 2009.
- [30] S. P. Barrett, C. Darredeau, and R. O. Pihl, "Patterns of simultaneous polysubstance use in drug using university students," *Hum. Psychopharmacol.*, vol. 21, no. 4, pp. 255–263, Jun. 2006.
- [31] A. Agrawal and M. T. Lynskey, "Does Gender Contribute to Heterogeneity in Criteria for Cannabis Abuse and Dependence? Results from the National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions," *Drug Alcohol Depend.*, vol. 88, no. 2–3, pp. 300–307, May 2007.
- [32] D. C. D'Souza *et al.*, "Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction," *Biol. Psychiatry*, vol. 57, no. 6, pp. 594–608, Mar. 2005.
- [33] C. Henquet *et al.*, "Psychosis reactivity to cannabis use in daily life: an experience sampling study," *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.*, vol. 196, no. 6, pp. 447–453, Jun. 2010.
- [34] R. Kuepper, J. van Os, R. Lieb, H.-U. Wittchen, M. Höfler, and C. Henquet, "Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study," *BMJ*, vol. 342, p. d738, Mar. 2011.
- [35] K. Honarmand, M. C. Tierney, P. O'Connor, and A. Feinstein, "Effects of cannabis on cognitive function in patients with multiple sclerosis," *Neurology*, vol. 76, no. 13, pp. 1153–1160, Mar. 2011.
- [36] A. B. Ilan, M. E. Smith, and A. Gevins, "Effects of marijuana on neurophysiological signals of working and episodic memory," *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 176, no. 2, pp. 214–222, Nov. 2004.

Kannabinoidravi võimaldamise mudelid

Sissejuhatus

Kanepit ja selle saaduseid on küll raviotstarbeliselt kasutatud sajandeid, kuid pilt sellest, kuidas kanepi toimeained meid tegelikult mõjutavad, on alles kujunemisjärgus. Keelustati ju kanep 1961. aastal ÜRO ühiskonventsiooniga isegi enne, kui välja olid selgitatud selle toimeained, rääkimata toimetehhanismidest.

Ehkki kanepi peamise toimeaine tuvastas viimaks 1964. aastal Iisreali teadlane Raphael Mechoulam ning inimese endokannabinoidsüsteemi on kaardistatud alates 1990. aastatest, on kannabinoidraviga seotud probleemistik igal pool maailmas jätkuvalt suuresti sama. Ühest küljest on ravimõjude avaldumiseks piisava Δ^9 -THC-sisaldusega kanepiürt ja selle saadused praktiliselt kõikjal rangelt keelustatud, kuna neid on peetud ohtlikeks narkootikumideks, teisalt tarvitavad raviotstarbel kanepiürti paljud patsiendid, kes sellest haigussümptomite vastu abi saavad, ning ilmselt leidub veelgi rohkem patsiente, kellel võiks küll olla kannabinoidravigast abi sümptomite leevendamisel ja elukvaliteedi parandamisel, kuid kellel puudub võimalus seda hankida.

Kanepi keelustatus on pidurdanud kanepiürdi ja selle toimeainete tervisemõjude teaduslikku uurimist [1], [2]. Paradoksaalsel moel on aga kanepi raviotstarbelist rakendamist raskendanud ka Δ^9 -THC sünergiline koostoime teiste kanepiürdis leiduvate ühenditega, sh kannabinooidide ja terpenoididega, mille tõttu ei pruugi patsientidel, kes teatud kanepisortidest leevendust leiavad, avalduda sarnased mõjud puhaste toimeainete eraldisel tarvitamisel. Näiteks eelistavad paljud patsiendid taimset kanepit puhtale Δ^9 -THC-le e dronabinoolile, kuna ilma sünergiliselt toimivate kõrvalaineteta on selle soovitatavad ravimõjud piiratud, soovimatud psühhoaktiivsed mõjud aga ebameeldivalt tugevad. Teistsuguste, peamiselt neuroloogiliste diagnooside puhul nagu nt Dravet' sündroom, on patsiendile näidustatud pigem kõrge CBD- ja vähese Δ^9 -THC-sisaldusega kombinatsioon kannabinoide. See tähendab, et eraldistel ja puhastel ekstraheeritud või sünteesitud kannabinooididel (nagu dronabinool ja nn CBD-õlid), eri kontsentratsioonidega kannabinoide ja sünergilise toimega kõrvalaineid kombineerivatel kanepisaadustel (nagu nabiksimols jm ürdipõhised ekstraktid ja lahused) ning kanepitaime mitmesugustel sortidel (kultivaridel) on eri tarbimisviiside puhul eri kogustes erisugune mõju [3], [4]. See teeb suhteliselt keeruliseks kõikvõimalike kannabinoidravigaviiside ohutuse, tõhususe ja riskide usaldusväärse teadusliku hindamise eri diagnooside ja nende kombinatsioonide juures.

Taoline olukord on surunud ravikanepimajanduse suuresti põranda alla, mis tähendab, et kanepit, kanepikontsentraate või kanepi toimeainete sünteetilisi analooge ravieesmärgil hankides, kasvatades ja/või tootes ning manustades rikub osa kannabinoidravi näidustusega patsientidest seaduseid, ning neil, kes pole valmis seaduseid rikkuma, puudub üldse igasugune juurdepääs kannabinoidravile.

Kanepi ja kannabinoidide üldiste tervisemõjude, sh võimalike ohtude kohta on tänaseks siiski kogunenud nii palju empiirilisi teadmisi, et nii sünteetilised ekvivalendid, puhtad toimeained kui ka taimset päritolu kannabinoidikokteilid on mitmel pool maailmas farmakopöadesse jälle sisse kirjutatud ja ravi nendega võimaldatakse vähemalt osale võimaliku näidustusega patsientidest.

See protsess pole aga kusagil olnud lihtne ja sujuv. Nüüdisfarmakoloogia keskendub objektiivsetel põhjustel üksikutele toimeainetele, mis enamasti sünteesitakse. Reeglina manustatakse neid tableti, vahel ka rektaalküünla kujul, süstides või limaskestadele pihustades — aga kindlasti mitte suitsetades, mis paraku on kanepi mõnuainena tarvitamisel levinuim manustamisviis.

Eri riigid on püüdnud seda probleemistikku lahendada eri viisidel. 25 USA osariiki ja Columbia ringkond katsetavad eri rangusastmega reguleerimismudeleid, ehkki riiklikul tasandil kanepiürdi ravitoimeid ei tunnustata. Saksamaal 2017. aastal jõustuvad ja Iisraelis kavandatavad seadusemuudatused lubaksid kannabinoidravi määrata igal praktiseerival arstil. Isegi keelustamismeelses Soomes on kanep või selle põhised ravimid nagu nabiximols mõnesajale patsiendile erivolituse alusel kättesaadavaks tehtud. Üldiselt on kannabinoidravinäidustusega patsientide olukord parem riikides, kus eksisteerib riiklik ravikanepiprogramm ja valdkonnaga tegeleb vastav ametkond; sellisteks riikideks on praegu Holland, Kanada ja Iisrael [5]. Üleminek riiklikule programmile on toimumas nt Austraalias, Saksamaal, Tšehhis, Itaalias ja Makedoonias.

Käesolevas jaotises tutvustame põgusalt ravikanepituru reguleerimise mudeleid riikides, mille vastavast kogemusest võiks Eestil olla abi tõenduspõhise ja patsientide tegelikke vajadusi arvestava kannabinoidmeditsiinialase seadusandluse väljatöötamisel.

Kasutatud allikad:

- [1] Mixed Signals: the Administration's Policy on Marijuana, Part Four — the Health Effects and Science. .
- [2] "The DEA: Four Decades of Impeding And Rejecting Science." Drug Policy Alliance, MAPS.
- [3] E. B. Russo, "Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects."
- [4] E. B. Russo and J. M. McPartland, "Cannabis is more than simply Δ 9-tetrahydrocannabinol," *Psychopharmacology (Berl.)*, no. 165, pp. 431–432, Dec. 2002.
- [5] B. Wachtel, "National Medical Cannabis Programs (NMCP) Netherlands, Canada, Israel. Comparative analysis, lessons and implications to governments, patients and the public," Senate Legal and Constitutional Affairs Committee, Australia, 2014.

Kanada riiklik ravikanepisüsteem

2001. aasta juulis kehtestatud ravikanepi taotlemise korra (*MMAR, Marihuana Medical Access Regulations*) alusel andis Kanada tervishoiuministeerium Health Canada arsti soovitusel kanadalastele õiguse hankida raviotstarbelist kanepit [1]. Tolle korra järgi oli patsientidel kanepi hankimiseks kolm võimalust: 1) taotleda tervishoiuministeeriumilt kuivatatud kanepiõisikute varu ravikanepi taotlemise korras sätestatud tingimustel, 2) taotleda isiklikuks tarbeks kasvatamise volitust või 3) määrata volitatud isiku kasvatuslitsentsi alusel enda asemel kanepit kasvatama kellegi teise.

Kanada tervishoiuministeeriumi Health Canada koostatud, 2000. aastast veebruaris jõustunud regulatsioonimudel eritleb kaht kategooriat patsiente, kellele ravikanep on näidustatud. Arstide esindusorganisatsioonide Briti Columbia arstide kolledži (*College of Physicians and Surgeons of British Columbia*) ja CMPA (*Canadian Medical Protective Association*) ametlik seisukoht on, et arstidel on voli patsientidele kanepipõhist ravi määrata, kui nad seda vajalikuks peavad. Ravikanepi taotlemise ankeedid (*Marijuana Medical Access Regulations (MMAR) forms*) kujutavad endast konfidentsiaalset dokumenti, mille sisule on juurdepääs ainult Health Canada'l, arstil ja patsiendil; teavet ei jagata ei arstide kolledži ega ka politseiga [2]. Esimene kategooria hõlmab sümptomeid, mida leevendatakse surijate põetusravi korras, aga ka mitmesuguseid tervisehäireid nagu tugev valu ja/või pidevad lihasspasmid, mis johtuvad hulgiskleroosist, selgroovigastusest või mõnest selgroohaigusest; tugev valu, kahheksia, anoreksia, kaalukaotus ja/või tugev iiveldus, mis johtuvad vähktõvest või HIV-nakkusest/AIDS-ist ning artriidi ägedatest vormidest johtuv tugev valu ning epilepsiahood. Teise kategooriasse lahterdatakse taotlejad, kelle diagnoosi või diagnoosidega, mis ei kuulu esimesse kategooriasse, kaasnevad tervist kurnavad sümptomid. Näidustusega patsiendi taotluse peab kummalgi juhul kinnitama praktiseeriv arst.

Lisaks kuivatatud kanepiürdi omamisele ja litsentsitud kanepitootmisele, sh iseenda tarbeks või volitatud kasvataja poolt, reguleeris 2014. aastani kehtinud määrustekogu MMAR ka juurdepääsu kanepiseemnetele ja kuivatatud ürdile [3].

Brändinimetuse CannaMed all tootis Health Canada kaudu patsientidele võimaldatavat kanepiürti pikka aega ainus riiklikult volitatud ettevõtte Prairie Plant Systems. Kanada patsiendid on nurisenud sellise „riigikanepi“ äärmiselt piiratud sordivaliku ja madala potentsuse üle, kritiseerides ka toote eeljahvatamist, mis selle säilivusaega oluliselt lühendab, gammakiiritamist ning ebameeldivat maitset ja lõhna [4].

Health Canada on lubanud patsientidel siiski enda tarbeks ravikanepit ka ise kasvatada või volitada enda esindajana kasvatama teise isiku. Volitatud kasvatajail lubati kasvatada kanepivaru ainult ühele patsiendile. 2008. aasta jaanuaris otsustas Kanada föderaalkohus, et taolised varustuspiirangud pole kooskõlas põhiseadusega, kuna need ei võimalda seaduslikku ravikanepit kasvatada patsientidele vajalikes kogustes ja suunavad patsiente hankima ravimit volitamata (musta turu) allikatest [5]. 2012. aasta 14. detsembril andis Kanada valitsus teada kavast ravikanepit reguleerivad seadused ümber teha [6].

2014. aasta 1. aprillil vahetas uus reeglistik MMPR (*Marihuana for Medical Purposes Regulations*) välja varasema reeglistiku MMAR. Uus reeglistik keelas kodukasvatamise ja kehtestas tingimused selliste volitatud tootjate litsentsimiseks, kellel lubatakse kasvatada kanepit ning toota ja müüa kanepiürti patsientidele, kelle kõik nõutavad dokumendid kehtivad. Aruande koostamise hetkel on Kanadas registreeritud 34 riiklikult volitatud ravikanepitootjat [7], [8]. Ka välisriigi ettevõtte võib omandada Kanadas ravikanepi tootmise litsentsi, kui ettevõttel on Kanadas peakorter või harukontor ning kõik ettevõtte juhatuse liikmed ja juhid on täisealised [9].

Ravikanepi käitlemise uus reeglistik MMPR soovib arstidel järgida oma provintsi arstide kolledži ettekirjutusi. MMPR-i eesmärgiks on, kui vähegi võimalik, käsitleda ravikanepit nagu teisigi meditsiinis kasutatavaid narkootilisi aineid. Reeglistik näeb ette, et potentsiaalse kanepinäidustusega patsient peab saama konsultatsiooni arstilt või vastava kvalifikatsiooniga õendustöötajalt. Seejärel väljastatakse tervishoiuministeeriumi volitusega kanepi kaubanduslikule tootjale allkirjastatud „meditsiiniline tõend“, mille alusel liitub patsient ravikanepiprogrammiga. „Meditsiinilisse tõendisse“ peab olema kantud samasugune oluline teave, mida sisaldavad ravimireseptid, s.t patsiendi nimi ja sünnikuupäev, teave arsti kohta, sh arsti praktiseerimislitsentsi number ja allkiri, päevane annus grammides ning kuni aasta pikkune ajavahemik, mille vältel juurdepääsu kanepile konkreetse tõendi alusel võimaldatakse. Arst võib täpsustada ka patsiendile määratud spetsiifilised kanepisordid ja/või Δ^9 -THC - sisalduse. Ehkki volitatud kasvatajatel pole seaduse ees kohustust arstide antud sordi- ja kangusesoovitusi järgida, tulevad paljud kasvatusettevõtted arstidele selles osas vastu. Reeglistik MMPR ei laiene ei ravikanepi müügiastutuste (*dispensary*) ega ka patsientide kasvatuskooperatiivide (*compassion club*) tegevusele, mistõttu on eriti oluline tagada patsientide suunamine just Kanada tervishoiuministeeriumi heakskiiduga organisatsioonide juurde. Kui patsient ostab ettevõttelt ravimi, toimetatakse see otse tema või ta hooldaja koju. Teise võimalusena võib litsentsitud tootja toimetada ravimi ravi määravale tervishoiutöötajale, kelle käest saavad seda patsiendid [10].

Oluline on märkida, et Kanada tervishoiuministerium ei ole ravikanepit heaks kiitnud ja ei reguleeri seda samadel alustel nagu muid farmatseutilisi ravimeid. Seega ei ole arsti väljastatud „meditsiiniline tõend“ ravikanepi saamiseks sama, mis ravimiresept, millega see sarnaneb ainult osaliselt. Tegelikult tuleks tõendis näha soovitus ravikanepiprogrammiga liitumiseks. Quebeci provintsis kehtib nõue, et arst tohib selliseid soovitusi väljastada ainult tunnustatud teadusuuringute tarbeks ja ainult spetsiifiliste tervisehäirete puhul. Teiste provintside arstide kolledžitel on teistsugused nõuded [10].

2016. aasta 24. veebruari otsusega kuulutas Kanada föderaal kohus ravikanepi kodukasvatusele kehtestatud piirangud põhiseadusevastasteks, kuid jättis need siiski kehtima, andes valitsusele kuus kuud aega regulatsioonide ümbertegemiseks [11].

Isikutele, kellel 2014. aasta 21. märtsi seisuga oli olemas kehtiv ravikanepi valdamise volitus (*Authorization to Possess*), tehti seni kehtiva seaduse jõustumise ajal erand, mis taastas nende jaoks seaduse jõustumise eelse olukorra, lubades neil kodus hoida kas neile väljastatud volituses määratletud kogust või kuni 150 grammi kuivatatud kanepiürti (juhul, kui volituses määratletud kogus ületab 150 grammi) [3].

2016. aasta märtsis üllitas rahvusvaheline konsultatsioonifirma KPMG LLG Kanada farmatseutide liidu tellimusel koostatud regulatsioonisoovituste kogu *Improving Medical Marijuana Management in Canada*, mille ülevaates nenditakse, et kombinatsioonis kliiniliste tõendite nappusega, mis piirab võimalusi tervishoiutöötajate kaasamiseks, on riiklike instantside püüd võimalikult rangelt reguleerida ravikanepituru kõiki aspekte tekitanud olukorra, mis on patsientidele potentsiaalselt ohtlik, kuna riikliku ravisüsteemi lünki on asunud täitma kanepi hall ja must turg [12].

2016. aasta augustis, kuus kuud pärast seda, kui ülemkohus kodukasvatuse keelamise põhiseadusevastaseks kuulutas, teatas Kanada tervishoiuministerium, et ravikanepitõendiga patsientidele jääb alles õigus ravimit ise kasvatada või volitada kasvatama lähedane inimene [13].

2016. aasta veebruarikuine kohtuotsus kuulutas õigustühiseks ka uues reeglistikus algselt sisaldunud nõude, et litsentsitud tootjad peavad müüma ja patsiendid tarvitama ainult kuivatatud kanepiürti. Uue, kohendatud korra alusel on patsientidele lubatud müüa ka toorest kanepiürti ja õli kujule viidud ekstrakte. Aruande koostamise hetkel pole siiski veel ühelegi Kanada tootjale antud luba müüa kanepit muul kujul kui kuivatatud ürdina [10].

Kokkuvõte

Kanada ravikanepisüsteem on tänaseks arenenud juba rohkem kui kümnendi vältel ühelt poolt uimasti- ja ravimipoliitikat suunavate instantside, teisalt patsientide ja kodanikuühiskonna aktivistide survele, muutudes liberaalsema administratsiooni valitsusajal reeglina vabamaks, konservatiivide juhtimisel jällegi piiravamaks. Kanada praeguse (liberaalse) valitsuse kava hakata 2017. aastal meelelahutusliku kanepi turgu riiklikult reguleerima mõjutab tõenäoliselt oluliselt ravikanepimajandust, ent kuidas täpselt, on hetkel vara oletada.

Kanada eksperimendi põhjal saab öelda, et kannabinoidravi hõlmamine riiklikku meditsiini ja eraviisilise ravikanepiviljeluse lubamine parendavad näidustusega patsientide elukvaliteeti, toomata seejuures kaasa märkimisväärseid kahjulikke tagajärgi patsientidele, tervishoiusüsteemile või ühiskonnale. Küll aga paistab juba kehtestatud reeglite seesugune kitsendamine, mis mõnede patsientide seaduslikku juurdepääsu ravimile piirab, soodustavat halli ja musta kanepituru tegevust.

Kasutatud allikad:

- [1] H. C. and the P. health A. of C. Government of Canada, "Accessing cannabis for medical purposes," 24-Aug-2016. [Online]. Available: <http://healthycanadians.gc.ca/drugs-products-medicaments-produits/buying-using-achat-utilisation/cannabis-medical/access-acces/index-eng.php>. [Accessed: 29-Oct-2016].
- [2] "MMPR." [Online]. Available: <http://www.ccic.net/index.php?id=107,857,0,0,1,0>. [Accessed: 29-Oct-2016].
- [3] H. C. Government of Canada, "ARCHIVED - Frequently Asked Questions: Medical Use of Marihuana - Health Canada," 19-Jun-2013. [Online]. Available: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/marihuana/info/faq-eng.php>. [Accessed: 29-Oct-2016].
- [4] R. Capler, "A Review of the Cannabis Cultivation Contract between Health Canada and Prairie Plant Systems." British Columbia Compassion Club Society, Oct-2007.
- [5] "Canada: Court Challenge Aims To Legalize All Cannabis Use," *Media Awareness Project*. [Online]. Available: <http://www.mapinc.org/drugnews/v09.n578.a03.html>. [Accessed: 29-Oct-2016].
- [6] "Health Canada getting out of the marijuana trade," *iPolitics*.
- [7] L. S. Branch, "Consolidated federal laws of canada, Marihuana for Medical Purposes Regulations," 24-Aug-2016. [Online]. Available: <http://www.laws-lois.justice.gc.ca/eng/regulations/SOR-2013-119/>. [Accessed: 29-Oct-2016].
- [8] H. C. Government of Canada, "Authorized Licensed Producers under the Marihuana for Medical Purposes Regulations," 16-Jun-2013. [Online]. Available: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/marihuana/info/list-eng.php>. [Accessed: 29-Oct-2016].
- [9] L. S. Branch, "Consolidated federal laws of canada, Access to Cannabis for Medical Purposes Regulations," 24-Aug-2016. [Online]. Available: <http://www.laws-lois.justice.gc.ca/eng/regulations/SOR-2016-230/page-4.html>. [Accessed: 29-Oct-2016].
- [10] G. D. Ko, S. L. Bober, S. Mindra, and J. M. Moreau, "Medical cannabis – the Canadian perspective," *J. Pain Res.*, vol. 9, pp. 735–744, Sep. 2016.
- [11] "2016-02-24-Allard-Reasons-for-Judgment-1." [Online]. Available: <https://www.documentcloud.org/documents/2719593-2016-02-24-Allard-Reasons-for-Judgment-1.html>. [Accessed: 29-Oct-2016].
- [12] "Improving Medical Marijuana Management in Canada." KPMG LLP, Mar-2016.
- [13] "New Canadian medical marijuana rules open door to more legal home-growing," *CBC News*. [Online]. Available: <http://www.cbc.ca/news/politics/medical-marijuana-home-growing-law-1.3716860>. [Accessed: 29-Oct-2016].

Hollandi riiklik ravikanepiprogramm

Hollandi ravikanepiprogramm sündis 1990. aastatel tõdemusest, et kasvav hulk patsiente tarvitab ravieesmärgil musta turu kanepit ning et ehkki kanepi ravitoime ise pole piisavalt tõendatud, on selle tarvitamisega seonduvad plussid mõnede krooniliste vaevustega patsientide jaoks suuremad kui riskid. Musta turu kanepi juures peeti suurimaks probleemiks selle kontrollimatut kvaliteeti ning kanepi „medikaliseerimises“, s.t usaldusväärse kvaliteediga toodete võimaldamises patsientidele nähti eelkõige kahjude vähendamise meetet [1], [2].

2001. aastal loodud riiklik ravikanepiamet Bureau voor Medicinale Cannabis vastutab farmatseutilise kvaliteediga kanepi ja kanepisaaduste sertifitseerimise, kasvatamise, tootmise ja levitamise eest nii patsientidele kui ka uurimisasutustele [3]. 2003. aastal valis Hollandi riik ainsaks ametlikuks ravikanepitootjaks seni katmikaladel taimekasvatuse arendamise ja seemnekanepi kultiveerimisega tegelenud ettevõtte Bedrocan BV; ettevõtte tõestas oma standardisuuatlikkust sellega, et kasvatas järjest kolm lõikust väga püsiva koostisega kanepit [4].

Bedrocani tooted on patsientidele kättesaadavad olnud alates 2003. aasta septembrist. Hetkel kasvatab Bedrocan nelja ravikanepisorti, mille kuivatatud õisikuid saavad retseptiga patsiendid apteegist osta viiegrammistes topsides. Kõik töötajad peavad läbi range turvakontrolli, kasvatusrajatised on kaitstud tõhusate turvameetmetega. Ettevõttel on ISO-9001 sertifikaat [5].

Kanepit kasvatatakse siseruumides kontrollitud keskkonnas äärmiselt hügieenilistes tingimustes vastavalt heale põllumajandustavale. Steriliseeritud lõppsaaduse kvaliteedi garanteerivad kohustuslikud kontrolltestimised sertifitseeritud laboratooriumides — nii tagatakse ürdi puhtus pestitsiididest, põllumajanduskemikaalidest ja raskemetallidest [6].

Hollandi tervishoiuministerium on koostanud nimekirja näidustustest, mille puhul kanepi ravitoime on kliinilistes katsetes piisavalt tõendatud ja kannabinoidravi määramine kindlasti õigustatud. Nende näidustuste nimekirja kuuluvad praegu hulgiskleroosist või selgroovigastusest johtuv valu ja lihasspasmid või krambid; krooniline neuropaatiline valu; vähktõbedest või AIDS-ist johtuv iiveldus, isutus, kaalukaotus ja kurtumine; vähktõbede ravis kasutatava keemia- ja kiiritusravi tekkeline iiveldus ja oksendamine; Tourette'i sündroom ja ravile allumatu glaukoom [7]. Arstidel on siiski voli määrata kannabinoidravi ka muude diagnoosidega patsientidele, kellel pole tavaravist abi olnud või kelle jaoks tavaravimite kõrvalmõjud on talumatud; häid tulemusi on saavutatud Crohni tõve, haavandilise koliidi, epilepsia, sügeluse, migreenide, reuma, reumatoidartriidi, hüperkineetiliste häirete ja

ajutraumade sümptomaatilises ravis. M.h hoiatavad tervishoiutöötajad patsiente suitsetamise ohtude eest ja soovivad muid manustamisviise nagu vaporeerimine ja söömine-joomine [8].

Hollandi ravikanepisüsteemi olemust ja tehnilisi üksikasju tutvustab põhjalikumalt biofarmatseutikateadlane, ettevõtte Bedrocan uurimis- ja haridusala juht dr Arno Hazekamp teatmikus „Sissejuhatus ravikanepisse“ [9], mille peatükid „Standardiseerimine ja kvaliteedikontroll“, „Keemiline koosseis ja sordid“ ning „Manustamine ja annustamine“ lisasime aruandesse autori loal. Vt lähemalt „[Lisa 1. Väljavõtteid teatmikust „Sissejuhatus ravikanepisse“](#)“.

Kasutatud allikad:

- [1] R. Melamede, "Harm reduction-the cannabis paradox," *Harm. Reduct. J.*, vol. 2, p. 17, 2005.
- [2] S. M. Crowther, L. A. Reynolds, and E. M. Tansey, "The Medicalization of Cannabis. The transcript of a Witness Seminar held by the Wellcome Trust Centre for the History of Medicine at UCL, London, on 24 March 2009," presented at the Witness Seminar held by the Wellcome Trust Centre for the History of Medicine, UCL, London, 2010, vol. 40.
- [3] "Cannabisbureau - Home." [Online]. Available: <https://www.cannabisbureau.nl/english>. [Accessed: 08-Nov-2016].
- [4] "Bedrocan Medicinal Cannabis | History." [Online]. Available: <http://www.bedrocan.nl/english/company.html>. [Accessed: 08-Nov-2016].
- [5] A. Hazekamp and E. R. Heerdink, "The prevalence and incidence of medicinal cannabis on prescription in The Netherlands," *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 69, no. 8, pp. 1575–1580, Aug. 2013.
- [6] A. Hazekamp, "Evaluating the Effects of Gamma-Irradiation for Decontamination of Medicinal Cannabis," *Front. Pharmacol.*, vol. 7, Apr. 2016.
- [7] "Cannabisbureau - Grounds for use." [Online]. Available: <https://www.cannabisbureau.nl/english/information-for-doctors-and-pharmacists/grounds-for-use->. [Accessed: 08-Nov-2016].
- [8] "Medicinal Cannabis. Information for patients." Institute for Responsible Medicine Use; Office of Medicinal Cannabis of the CIBG, Ministry of Health, Welfare and Sport, Feb-2011.
- [9] A. Hazekamp, *An Introduction to Medical Cannabis*. Leiden: Dr Arno Hazekamp, 2013.

Ravikanep Saksamaal: ajalugu ja homme päev

Ajalugu

Materjal põhineb artiklil F. Grotenhermen, "The Medical use of Cannabis in Germany" [1 ja sealseid viited].

Saksamaal on kanepi raviomadusi tuntud juba vähemalt keskajast. Kanepi valu- ja põletikuvastaseid toimeid on teiste hulgas kirjeldanud Hildegard von Bingen („*Physica*“, u 1150) ja Paracelsus („*Das Neunte Buch in der Arznei*“, 1527). Keskajast kuni 18. sajandini üritati mitmesuguseid haiguseid kõhast gonorröa ja kollatõveni ravida kohaliku kanepi seemnetest valmistatud õli ja võietega.

17. sajandil puutusid eurooplased araabia maades ja Aasias reisisid kokku kanepi Δ^9 -THC - küllasemate vormidega, mida hakati nimetama india kanepiks. Esimesena kasutas seda terminit — sks *Indischer Hanf*— 17. sajandi looduseuurija Georg Eberhard Rumpf. Ravimina võeti „india kanep“ Euroopas laialdasemalt kasutusele siiski alles 19. sajandil.

1823. aastal ilmus juhtumikirjeldus läkakõha edukast ravimisest india kanepiga tunnustatud publikatsioonis *Hufeland-Journal*. 1830. aastal avaldas esimesed põhjalikud kirjeldused india kanepi ravikasutusest Euroopas Bonni farmatseut ja botaanik Theodor Friedrich Ludwig Nees von Esenbeck.

India kanepit uuriti Saksamaal üha põhjalikumalt. Mitmete farmatseutiliste kanepiteemaliste dissertatsioonide seas oli toona üheks põhjalikumaks Fuerthi haigla arsti Bernhard Fronmuelleri uurimus kanepi ja muude uimastite und soodustavatest mõjudest (1000 patsienti hõlmanud uuring teatas kannabinoidravi tõhususest 53 protsendil unehäiretega katsealustest; osaline paranemine ilmnes 21,5 protsendil ja mõju jäi napiks või olematuks 25,5 protsendil patsientidest).

Aastad 1880–1900 olid kanepi ravikasutuse esimene kõrge Euroopas. Darmstadt ravimifirma E. Merck oli toona Euroopa juhtivaid kanepiravimitoojaid, kelle valikus leidis mitmeid ekstrakte nagu „Cannabinum tannicum“, mis toodi turule aastal 1882, „Cannabinon“ (1884) ja „Cannabin“ (1889). Ekstrakte kasutati valuvaigistina, armurohuna ning neuralgia-, reuma-, hüsteeria-, depressiooni-, deliiriumi- ja psühhoosiravimitena.

Turule jõudsid ka sellised preparaadid nagu „Extractum cannabis indic. pingue“ gastriidi ja düspepsia raviks, välispidiseks kasutamiseks mõeldud valuvastased võided („*Stilus cannabis*

unguens”), võided rinnapiima tootmise peatamiseks („Oleum cannabis pingue”) ja migreenisalv „Migraenin“.

20. sajandi alguses taandus kanepiga ravimise praktika olulisel määral. Toona turule toodud uued kanepipreparaadid nagu bronhiaalastma-vastased sigarid „Asthma-Bronchial Zigarren” (1903), konnasilma-ravim „Cannabiscollodium” (1901), „Mutterperlen Enta” (1913) naistehaiguste raviks, gonorröa-ravim „Gonakyl“ (1920), india kanepit ja barbituraati sisaldanud uinuti „Indonal Buergi“ (1930), impotentsuseravim „Organin“ (1933), „Dysmenorrhän” valulike menstruatsioonide leevendamiseks jpt kombineerisid sageli kaht või enamat komponenti. Pärast II maailmasõda uusi kanepipõhiseid ravimeid enam praktiliselt turule ei toodud ning 1958. aastal keelustati Saksamaal kanep ja selle saadused täielikult.

Ühest küljest Δ^9 -tetrahydrokannabinooli (Δ^9 -THC) täpse keemilise struktuuri määramine Gaoni ja Mechoulami poolt (1964) ja teisalt kanepi raviomaduste taasavastamist soodustanud seadusevastase rekreatiivkasutuse populaarsuse kasv äratasid 1960. aastatel uuesti huvi kannabinoidide kliinilise farmakoloogia vastu. Kuni 1990. aastate teise pooleni Saksamaal kannabinoididega kliinilisi uuringuid siiski praktiliselt ei tehtud, akadeemilises kirjanduses mainiti kanepit haruharva ning kanepi ja kannabinoidide raviomadused olid üldsusele peaaegu tundmatud. Ühes kanepi farmakoloogiat käsitletud raamatus (Taeschner, K. L. „*Das Cannabisproblem: Haschisch und seine Wirkungen*”, 1986) hoiatati taime kasutamise eest karmilt ning varasemaid ravipraktikaid naeruvääristati ajalooliste veidrustedena.

Teine tulemine

Materjal põhineb artiklil F. Grotenhermen, “The Medical use of Cannabis in Germany” [1 ja sealsed viited].

Kaks Saksamaal 1990. aastatel ilmunud raamatut, mis keskendusid kanepitaime nüüdisaegsetele rakendusviisidele, hoogustasid kanepi raviotstarbelise kasutuse teemalist ühiskondlikku arutelu. 1993. aastal üllitati tõlge Jack Hereri kanepi kui ravim- ja tööstustaime teemalisest raamatust („*Katalyse. Die Wiederentdeckung der Nutzpflanze Hanf*“), 1994. aastal Lester Grinspooni ja James Bakalari teos kanepi raviomadustest („*Marihuana, die verbotene Medizin*“). Mõlema raamatu tõlkeversioonidel olid Saksa teadlastest kaasautorid — Hereri teosel Matthias Broeckers ja keskkonnauuringute instituut Katalyse (Michael Karus), Grinspooni ja Bakalari teosel Franjo Grotenhermen ja M. Karus.

1995. aasta hakul valmistas Berliini onkoloogia- ja immunoloogiauuringute instituut Robert Gorteri juhtimisel ette kolmeharulise mitme keskusega uuringu standardiseeritud kanepiekstrakti, dronabinooli ja platseebo mõjude võrdlemiseks AIDS-i- ja vähipatsientidel. Kanepi keerulise juriidilise staatuse tõttu venis uuringutaotluse rahuldamine, kuhjusid korralduslikud probleemid ja uuringut lükati korduvalt edasi, kuni sellega 1999. aastal viimaks algust tehti. Koostöös Gorteriga asutasid Alexander Remmel ja teised patsiendid 1995. aasta detsembris Berliinis esimese kanepit raviotstarbel tarvitavate patsientide eneseabirühma. Samal ajal alustas tegevust kanepi valdamise tõttu juriidilistesse probleemidesse sattunud isikute võrgustik Grüne Hilfe („Roheline abi“), mis hõlmas ka raviotstarbel tarvitajaid.

1995. aastal Frankfurdis toimunud kanepi kui bioloogilise ressursi teemalisel sümposiumil peeti mitu kanepiteemalist ettekannet. 1995. aasta oktoobris korraldas Saksa AIDS-i-patsientide organisatsioon AIDS-Hilfe koostöös Berliini meditsiiniliiduga ravikanepikongressi. Kongressil esitletud küsitlusuuring, mis viidi läbi AIDS-i-patsientide hulgas, näitas, et paljud patsiendid kasutasid kanepit elukvaliteedi parendamiseks ja füüsiliste vaevuste raviks.

1990. aastatel hankisid Saksa patsiendid kanepit ebaseaduslikult Hollandist või kasvasid ise. Ehkki tänu aktivistide, patsientide ja teadlaste survele viimastel kümnenditel aset leidnud poliitilised ja seadusandlikud ümberkorraldused on nüüdseks kättesaadavamaks muutunud mitmed sertifitseeritud kannabinoïd ravimid, ei sobi need kõigile ühtviisi hästi ja on ka oluliselt kallimad musta turu kanepist, mistõttu eelistavad paljud ravitarvitajad jätkuvalt kasutada isekasvatatud või illegaalsetest allikatest hangitud kanepiürti.

Seadused

1929. aastal vastu võetud teine oopiumiseadus keelustas Saksamaal kanepi meelelahutusliku pruukimise, ehkki kanepi kasvatamine kiu ja ravimite tootmiseks oli lubatud. Kanepi ravikasutus keelustati 1958. aastal. 1972. aastal asendus oopiumiseadus uimastiseadusega (*Betaeubungsmittelgesetz*).

Saksamaa seadused eristavad viit raviotstarbeliste ainete rühma. Kolme neist rühmadest käsitleb uimastiseaduse lisa A. Lisa A esimesse jaotisse kuuluvad ained nagu heroiin, psilotsübiin, kanep, LSD jne on karmilt keelustatud ja neid ei ole lubatud ei toota ega ka ravimina välja kirjutada. Tervishoiuministeeriumi juures tegutsev ravimite ja arstiriistade instituut BfArM võib siiski teatud puhkudel otsustada väljastada erilubasid nende ainete teaduslikuks uurimiseks, kui selline uurimine teenib ametkonna hinnangul üldsuse huve.

Sellesse rühma lahterdamine on piiranud võimalusi kanepi teaduslikuks uurimiseks. Lisa A teine jaotis loetleb aineid, mida ei tohi küll ravimina välja kirjutada, kuid mida tohib toota ja mida apteegid võivad sisse osta. Paljud teise nimekirja ainetest (nt isometadon ja dihüdroomorfiin) on prekursoriteks kolmanda jaotise ainetele.

1994. aastal lahterdati dronabinool (Δ^9 -THC) teadusliku uurimise hõlbustamiseks I nimekirjast ümber II nimekirja.

Ravi uimastiseaduse lisa A III nimekirja kuuluvate ainetega nagu morfiin, kokaiin, oopium, petidiin, metadon jne tohivad arstid määrata spetsiaalse uimastiresepti (*Betaeubungsmittelrezept*) alusel. Alates 1983. aastast kuulub dronabinooli derivaat nabiloon III nimekirja. 1998. aastal lahterdati dronabinool II nimekirjast ümber III nimekirja ja on sellest ajast saati olnud retsepti alusel kättesaadav.

Teised kaks ravimirühma, mida ei reguleerita uimastiseadusega, on saadaval kas liht-ravimiresepti alusel (rahustid, mitteopioidsed valuvaigistid, psühhoosivastased ravimid jne) või letikaubana apteekides [1], [2].

Ravikanepi-näidustusega Saksa patsientidele on kohtud alates 1990. aastatest korduvalt määranud väiksemaid võimalikke karistusi [2], ent alles 2016. aasta kevadel otsustas Saksamaa föderaalne administratiivkohus, et raviamet BfArM peab lubama 53-aastaselt hulgiskleroosipatsiendil oma kodus kanepit kasvatada, koristada ja ravimina tarvitada. Oktoobris kinnitas BfArM, et mees võib edaspidi kasvatada kuni 130 kanepitaimet aastas. Kui aga 2017. aastal vastu võetava seadusemuudatusega hakkab riiklik haiguskindlustussüsteem kannabinoidravi-kulutusi hüvitama, kaotab erandlik kasvatusluba päevapealt kehtivuse [3].

Kannabinoidravimite väljakirjutamine

Saksa arstidel on ravivahendiseaduse (*Arzneimittelgesetz*) § 73 lõike 3 alusel voli määrata ravi dronabinooli või nabilooniga, mida apteegid hangivad vastava loaga maaletoojatelt. Dronabinoolisisaldusega importravimid on kallimad kohapeal valmistatavatest preparaatidest.

Saksa apteekrite liitude riikliku ühenduse koostatud ravitoodete koodeks (*Deutscher Arzneimittelkodex*) hõlmab dronabinooli sisaldavate preparaatide valmistamise regulatsiooni. Apteekrid saavad kahe Saksa ettevõtte toodetavast aktiivsest toimeainest valmistada õli või alkoholi baasile viidud tilku või kapsleid.

Ametlikult heaks kiidetud näidustused kannabinoidravi määramiseks Saksamaal on hulgiskleroosist johtuv spastilisus, keemiaravitekkeline iiveldus ja oksendamine ning HIV-

iga/AIDS-iga seonduv isutus ja neuropaatiline valu, kuid põhimõtteliselt võib juba praegu iga Saksa erikvalifikatsioonita arst kirjutada igale patsiendile välja dronabinooli (kas eelpakendatud või tellimuse alusel kokku segataval kujul), nabilooni ja kanepiekstrakti (nabiksimolsi) ka muude kui ametlikult kinnitatud näidustuste puhul (ettenähtust erinevaks e *off-label*-kasutuseks). Kanepipõhiste ravimite kõige levinumad ettenähtust erinevad kasutusviisid on järgmised:

- hooldusravis söögiisu tõstmiseks ja iivelduse leevendamiseks;
- kroonilise valu raviks (sageli kombinatsioonis opioididega);
- muust kui hulgiskleroosist johtuva spastilisuse raviks (nt halvatud alakehaga patsientidel);
- tikkide (tahtmatute liigutuste) leevendamiseks Tourette'i sündroomiga patsientidel.

Ravi kannabinoidravimitega ettenähtust erinevaks kasutuseks on igapäevases kliinilises praktikas siiski keeruline, kuna seadusejärgsed haiguskindlustusettevõtted keelduvad reeglina sellise ravi maksumust hüvitamast. Eraviisilisi kannabinoidravimi-retsepte, mille maksumuse peab patsient ise täies ulatuses katma, tohivad arstid praegugi piiranguteta välja kirjutada [4].

Erakorraline ravi kanepiga uimastiseaduse alusel

Veel üks võimalus kannabinoidravi saamiseks Saksamaal on esitada riikliku ravimite ja arstiriistade instituudi BfArM juures tegutsevale oopiumibüroole taotlus erandi tegemiseks. Kui patsiendi avaldus rahuldatakse, annab see talle õiguse tarvitada meditsiinilise järelevalve all eneseravi korras raviotstarbelisi kanepiõisikuid. Protseduuri lihtsustamiseks sisaldab BfArM-i koduleht infot arstidele ja patsientidele ning vajalikke taotluseblankette. Avalduses peab patsient kinnitama, et muud raviviisid pole tulemusi andnud, ja selgitama, miks ravi muude, retsepti alusel väljastatavate kannabinoidravimitega pole võimalik (nt seetõttu, et haiguskindlustus ei kata ravi maksumust). Avaldusele peab olema lisatud arsti soovitus. Taolise ravi kulud peab patsient katma ise [4].

Hiljutised ja eelseisvad arengud

2016. aasta jaanuaris esitas Saksamaa tervishoiuministerium narkootilisi aineid puudutavate õigusaktide ja teiste õigusaktide muutmise seaduse eelnõu [5] (tõlget eesti keelde vt [6]), mille eesmärgiks on luua kanepipõhiste ravimite, sh kuivatatud õisikute ja ekstraktide turustamise ja

väljakirjutamise õigus ja seeläbi võimaldada senisest suuremale hulgale patsientidele senisest suuremat valikut kannabinoïdravimeid senisest oluliselt taskukohasema hinnaga.

Aruande koostamise ajal on vaidlused eelnõu sisu üle Saksamaa parlamendis veel käimas. Millisel kujul seadusemuudatus 2017. aastal jõustub, pole seni selge, kuid kriitikud nagu Saksamaa Roheline Erakond ja Saksamaa Kanepiliit on eelnõule ette heitnud liiga rangeid piiranguid näidustustele, lünklikku tõendus põhisust, sh mitteametlikke kanepipõhiseid ravimeid tarvitavate patsientide kogemuste ja vajaduste ignoreerimist, ning ravikanepi eraviisilise kasvatamise reguleerimata jätmist [7].

Kasutatud allikad:

- [1] F. Grotenhermen, "The Medical use of Cannabis in Germany," *J. Drug Issues*, vol. 32, no. 2, pp. 607–634, Apr. 2002.
- [2] F. Grotenhermen, "International Association for Cannabis as Medicine." [Online]. Available: <https://www.cannabis-med.org/index.php?tpl=page&id=44&lng=en>. [Accessed: 08-Nov-2016].
- [3] D. W. (www.dw.com), "Germany allows MS patient to grow cannabis in unprecedented case | News | DW.COM | 03.10.2016," *DW.COM*. [Online]. Available: <http://www.dw.com/en/germany-allows-ms-patient-to-grow-cannabis-in-unprecedented-case/a-35945560>. [Accessed: 05-Nov-2016].
- [4] F. Grotenhermen and K. Müller-Vahl, "The Therapeutic Potential of Cannabis and Cannabinoids," *Dtsch. Ärztebl. Int.*, vol. 109, no. 29–30, pp. 495–501, Jul. 2012.
- [5] "Gesetzentwurf der Bundesregierung. Entwurf eines Gesetzes zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften." Deutscher Bundestag, 28-Jun-2016.
- [6] "Saksamaa Tervishoiuministeeriumi seaduseelnõu. Narkootilisi aineid puudutavate õigusaktide ja teiste õigusaktide muutmise seadus." Saksamaa Tervishoiuministeerium. Available: http://ravikanep.ee/wp-content/uploads/2016/Saksamaa_seadusemuudatus_2016_ET.doc [Accessed: 10-Nov-2016.]
- [7] M. Plenert, "Cannabis als Medizin Gesetz 2016," *Deutscher Hanfverband*, 04-May-2016. [Online]. Available: https://hanfverband.de/inhalte/cannabis_als_medizin_gesetz_2016. [Accessed: 05-Nov-2016].

Iisraeli ravikanepiprogramm: pilk tulevikku

Iisrael on viimased 40 aastat olnud ravikanepiuuringute vallas juhtivaid riike maailmas, seda suuresti tänu prof Raphael Mechoulami põhjalikule uurimistööle Weizmanni instituudi ja Heebrea ülikooli juures. Kanepitaime tundmaõppimisele keskendunud Mechoulamil õnnestus esimese teadlasena maailmas tuvastada mitu kanepi ravitoimelist komponenti (kannabinoidi) ning kirjeldada nende interaktsioone organismi endokannabinoidsüsteemiga.

Iisraeli ravikanepimajandust reguleerib tervishoiuministeriumi juures tegutsev riiklik ravikanepiagentuur IMCA. 2016. aasta juuni seisuga oli riiklikku ravikanepiprogrammi hõlmatud u 22 000 registreeritud patsienti, kes said kas kanepiõli või õisikuid kas ravikanepi müügipunktidest või otse ravikanepi kasvatajatelt, kusjuures vastutus patsientide harimise eest kanepi kasutamise, annustamise ja sobivate sortide leidmise osas langes kasvatajatele.

Samal ajal tegutses riigis kaheksa litsentsitud ravikanepikasvatus-ettevõtet, kuid tänavu vastu võetud muudatuskava raames peaks kasvatajate hulk aasta lõpuks kasvama 24 kasvatusettevõteteni. Samas käivitas tervishoiuministerium ka koolitusprogrammi, mille raames tutvustatakse arstidele kannabinooidmeditsiini mitmesuguseid aspekte. Koolituse läbinud arstid saavad hakata patsientidele raviotstarbelist kanepit määrama vahetult, ilma vajaduseta ministeriumi täiendava volituse järele, ja patsiendid omakorda saavad uue korra alusel hakata pakendatud kanepit ostma programmiga liitunud reguleeritud apteekidest [1]. Oktoobris teatas Iisraeli apteegikett Super-Pharm kavatsusest hakata ravikanepit levitama ja müüma mõnedes oma 225 apteegist [2].

Kuna kesine või puuduv standardiseerimine on suurimaks takistuseks kanepiürdi ravimina tunnustamisele, on Iisraeli ravikanepiagentuur targu kehtestanud protokollid ja juhised, mis peaksid välistama ravikanepi kvaliteedi kõikumise ja ebakindluse eri sortide toimete osas.

Ehkki see võib esialgu piirata pakutavate ravikanepisortide valikut, seoks uus kord ravikanepi edukalt konventsionaalse nüüdismeditsiini arusaamade ja praktikatega. Hetkeseisuga on Iisraelis heaks kiidetud kaheksa ametliku ravikanepisordi kultiveerimine.

Uus regulatsioonikava peaks kõrvaldama mitmed senised takistused kannabinooidravinäidustusega patsientide teelt, kuna kanepireseptite väljastavate arstide hulka suurendatakse märkimisväärselt, kasvatusettevõtete arvule riigis pole piiranguid kehtestatud ning tavalised apteegid hakkavad kanepit müüma samamoodi nagu muid retseptravimeid, ehkki vastava müügiloa saamine eeldab apteekidelt (nagu ka kanepit apteeki transportivatelt ettevõtetelt) Iisraeli kaitseministeriumi kehtestatud rangete ohutusnõuete järgimist. Samuti peaks

patsientide „jooksutamist“ vähendama üleminek tervishoiuministeeriumi erivolitustelt tavalistele ravimireseptidele.

Kuna kasvatusettevõtete koguhulka ei piirata, võib iga Iisraelis tegutsev ettevõtte, mis vastab ravimite ja toidukaupade tootmise ametlikele nõuetele, taotleda litsentsi kanepi kasvatamiseks, kanepitoodete valmistamiseks või kanepi ja selle saaduste toimetamiseks apteekidesse.

Vastne programm eristab ravikanepi tootmises nelja etappi: arendust, kultiveerimist, tootmist ja turustamist. Näiteks peab kultiveerimine aset leidma spetsiaalsetel taimelavadel. Seejärel toimetatakse taimelavadel kultiveeritud taimedelt võetud pistikud (kloonid) masstootmise eesmärgil kasvatusrajatistesse, kus need kasvatatakse töötlemiskõlblikeks [3].

Kasutatud allikad:

- [1] S. Kaye, "Deflowering the Israeli Medical Cannabis Program," *Israel Cannabis*, 15-Jun-2016. .
- [2] I. Efrati, "Israeli Pharmacies Prepare to Sell Medical Cannabis," *Haaretz*, Israel, 20-Oct-2016.
- [3] I. Efrati, "Availability of Medical Cannabis in Israel to Reach an All-time High," *Haaretz*, Israel, 27-Jun-2016.

USA ravikanepimajandus: osariikide eksperimendid

Esimesed kirjalikud teated kanepi kasvatamisest Ameerika Ühendriikide territooriumil pärinevad 17. sajandist, mil uusasunikud Virginia osariigis Jamestownis kiukanepit viljelema hakkasid. Ka kanepi raviomadustest oldi teadlikud; 1850. aastal lisati kanepipreparaadid USA ametlikku farmakopöasse. Suhteliselt lubav suhtumine kanepisse muutus 20. sajandil hakul, mil Ühendriikides asuti ellu viima reforme nii kanepi kui ka muude uimastavate ainete, sh alkoholi, morfiini ja oopiumi tarvitamise ohjeldamiseks. Kohalikud omavalitsused ja osariikide valitsused piirasid kanepi raviotstarbelist võimaldamist oluliselt või keelustasid selle täielikult juba enne üleriigilist keelustamist [1].

1937. aastal kehtestas USA maksuamet kanepimaksuseadusega (*Marijuana Tax Act*) meditsiinilise kanepi ühele untsile (28,3 g) ühe dollari ja mittemeditsiinilise kanepi untsile saja dollari suuruse maksu. Kõige innukamalt seisid seaduse vastuvõtmisele vastu Ühendriikide arstid. Ameerika meditsiiniliit AMA protestis seaduse vastu, kuna see nõudis arstidelt kanepireseptide väljastamiseks erimaksu tasumist, kanepi hankimiseks eriformularide kasutamist ja selle raviotstarbelise kasutamise kohta eriarvestuse pidamist. Lisaks leidis AMA, et tõendid kanepi kahjulikkuse kohta pole piisavad ning et seaduse vastuvõtmine pidurdaks selle ravipotentsiaali edasist uurimist. 1942. aastal kõrvaldati kanep USA farmakopöast, kuna seda peeti jätkuvalt liiga ohtlikuks.

1938. aastal võttis USA kongress vastu Boggsi seaduse, mis esmakordselt määratles kanepi narkootilise uimastina. Kontrollitud ainete seadusega, mille USA kongress 1970. aastal vastu võttis, klassifitseeriti kanep kontrollitud ainete esimese nimekirja uimastiks. Lisaks kanepile on samasse nimekirja kantud nt heroiin, LSD, meskaliin ja metakvaloon [2].

Tänu USA vähiliidu rahastamisel ja eestvedamisel alates 1970. aastatest läbi viidud ravimiuuringutele õnnestus ettevõttel Unimed 1985. aastal USA-s turule tuua dronabinoolipõhine suukaudne retseptravim Marinol, mida arstid saavad välja kirjutada nii vähktõbede keemiaraviga kui ka AIDS-iga seonduva kurtumissündroomi leevendamiseks [3].

Ehkki USA riiklik toidu- ja raviamet FDA pole seni rahuldanud ühtegi taotlust kanepi ümberklassifitseerimiseks ja selle ravikasutuse lubamiseks [4], on 25 USA osariiki ja Columbia ringkond ometi vastu võtnud seadused, millega on kõrvaldatud kriminaalkaristused kanepi raviotstarbelise kasutamise eest, määratletud patsiendid, kellele selline kasutamine lubatud on, ning võimaldatud mingil kujul — kas ravikanepi müügiastutuste (*medical cannabis dispensary*), kodukasvatuse või mõlema kaudu — patsientidele juurdepääsu kanepile. Veel 17 osariiki on vastu võtnud seaduseid, mis küll tunnistavad kanepi või vähemalt mõnede

kanepisortide ravitoimeid, kuid ei paku osariigi piires realistlikke võimalusi ravikanepi hankimiseks.

Kõigis 25 igakülgsete seadustega osariigis on ravikanepiprogrammiga liitumiseks nõutav tervishoiutöötaja soovitus. Kõik need seadused — v.a Californias, Massachusettsis ja Marylandis — eeldavad, et arst (või mõnel pool ka mõni teine retseptide väljastamise volitusega tervishoiutöötaja) kinnitab, et patsiendil on mõni nendest tõsisest terviseprobleemidest, mille vastu seadus lubab kanepipõhist ravi rakendada. Nende tervisehäirete hulka on tavaliselt hõlmatud vähktõved, AIDS, hulgiskleroos, tugev või sandistav valusündroom ja äge iiveldus [5]. Seadused kaitsevad ka soovitusi väljastavaid arste ning hõlmavad volitatud hooldajaid, kes võivad patsienti abistada ja näiteks tema eest müügiastutuses kanepit ostmas käia. Kõigis neist jurisdiktsioonidest väljastatakse patsiendile pärast avalduse rahuldamist, osariigilõivude tasumist ja arsti soovitusi kinnitamist maakondlik ID-kaart. Reeglina tuleb selliseid „kanepikaarte“ igal aastal uuendada, ehkki mõned osariigid lubavad uuendamist kuni kahe aasta tagant.

Suurem osa neist seadustest täpsustab, et kanepi tarvitamine avalikus kohas või valdamine kinnipidamisasutuses on keelatud. Enamasti kinnitavad seadused ka, et tööandjad pole kohustatud lubama töökohal kanepitarvitamist ega töötajatel kanepi mõju all töötamist, ning rõhutavad, et raviotstarbelise kanepi mõjud ei õigusta ühiskonnaohtlikku käitumist. Enamikus osariikidest ei ole haiguskindlustussüsteem kohustatud katma kanepipõhise ravi maksumust.

Viieteistkümnes osariigis on vähemalt osal patsientidest lubatud enda kodus kasvatada mõõdukat kogust kanepit. Ühes sellistest osariikidest — Arizonas — on kanepit lubatud kasvatada vaid sellistel patsientidel, kes elavad kanepimüügikohast kaugemal kui 25 miili. Osariigid, mis kodukasvatust lubavad, võimaldavad patsientidel volitada ka hooldaja kanepit enda tarbeks kasvatama.

Seadused 21 osariigis ja Columbia föderaalringkonnas võimaldavad osariigi tasemel reguleerida ravikanepi müügikohtade tegevust (ehkki mõned neist seadustest on veel nii uued, et toimivate müügikohtade avamiseni pole tegelikult jõutud). Veel kaks osariiki — Alaska ja Washington — lubavad täiskasvanutele spetsiaalsetes poodides kanepit müüa, kuid neis puuduvad reguleeritud ravikanepi müügikohtade programmid. Washingtoni osariigi seadused hõlmavad siiski raviotstarbelise kasutamise soovitusi, mille täiskasvanud klient võib esitada kanepipoele. Ainult Montanas ja Michiganis puuduvad seadused, mis kanepi kättesaadavust osariiklikult reguleeriksid [5].

Järgmiseks tutvustame kahe USA osariigi ravikanepiprogramme.

California

1996. aastal kogus rahvahääletusele pandud ravikanepiprogrammi loomise algatus *Proposition 215* 56% poolthääli. 2003. aastal täiendati ja täpsustati seda senati eelnõuga nr 420 [6]. 2015. aastal võeti vastu ulatuslik seadusemuudatus, millega reguleeriti ravikanepi kättesaadavust veelgi põhjalikumalt [7].

California on ainus USA osariik, mille ravikanepiseadused võimaldavad arstidel soovitada ravikanepit mis tahes vaevuste vastu — ravikanepi-soovitusi lubatakse väljastada „vähktõve, anoreksia, AIDS-i, kroonilise valu, spastilisuse, glaukoomi, artriidi, migreeni või mis tahes muu haiguse vastu, mida kanep leevendab“ (koostajate esiletõste) [8]. Programmiga liitumiseks võivad patsiendid taotleda oma kodumaakonna tervishoiuametilt registreerimiskaardi, kuid kaardid pole kohustuslikud ning valdav enamus patsientidest hangib ravikanepi arsti väljastatud kirjaliku soovitusel alusel.

Iga patsient, kellel on arsti väljastatud soovitus ravikanepi tarvitamiseks, on kaitstud kriminaalsüüdistuste ja -sanktsioonide eest [9]. Esmatasandi hooldaja (*primary caregiver*) staatus Californias eeldab patsiendi avaldust ja seda, et volitatav isik on varem võtnud järjekindlalt enda kanda patsiendi majutamise ning tema tervise või turvalisuse eest vastutamise [10]. Esmatasandi hooldajatel on lubatud kasvatada kanepit suvalise hulga patsientide tarbeks. California osariikliku ülemkohtu otsusega kaasuses *Ross vs Ragingwire* sätestati, et seadus ei paku ravikanepi-patsientidele kaitset töökohalt vallandamise eest kanepi ainevahetusjääkide tuvastamise tõttu neilt võetud proovidest, isegi kui patsiendi sooritus pole töökohustuste täitmisel kunagi pärsitud [11].

California osariigi seadused lubavad arsti soovitusel patsiendil hoida enda valduses kuni kaheksat untsi (226,8 g) kuivatatud kanepiõisikuid ning kasvatada kuut täiskasvanud või tosinat mittetäiskasvanud kanepitaime (või rohkem, kui maakonna kohalikud seadused seda lubavad) [12].

Kohtus võivad patsiendid suuremate kanepikoguste valdamist õigustada isikliku ravivajadusega [9]. Senati eelnõu nr 420 kohaselt ei tohi California osariigi piires kollektiivselt või koostöiselt raviotstarbelise kanepi kasvatamise eesmärgil ühinenud patsientidele ja hooldajatele ainuüksi selle asjaolu alusel esitada süüdistust kriminaalkuriteos. Sama seadus täpsustab siiski, et sellega ei volitata ühtegi isikut ega isikute rühma kanepit kasusaamise eesmärgil kasvatama või levitama [13]. Nende seadusepügalate alusel tegutsevad mitmel pool Californias ravikanepi müügiasutused (*dispensary*). Ehkki toonane peaprokurör Jerry Brown andis välja eeskirja ravikanepi käitlemiseks, ei nõua osariigi seadus ravikanepit kasvatavate

ühistute ja kooperatiivide reguleerimist või registreerimist. Mõned kohalikud omavalitsused on otsustanud kasvatusühistuid omal käel reguleerida, mõned on nende tegevuse keelustanud [5].

2015. aastal võttis osariigi seadusandlik kogu vastu California ravikanepi reguleerimise ja ohutuse eelnõu (*California Medical Marijuana Regulation and Safety Act*) — põhjaliku komplekti seaduseid ravikanepi-ettevõtete reguleerimise ja litsentsimise süsteemi loomiseks. Uute seaduste alusel hakatakse väljastama 17 eri tüüpi aastase kehtivusega tegevusluba, sh katmikaladel ja vabas õhus eri tootmiskahtudega kasvatajatele, taimelavadele, töötlejatele, testimislaboritele, müügikohtadele ja varustusettevõtetele. 2017. aasta 1. jaanuariks peavad vastavad määrused olema valmis kirjutatud ja heaks kiidetud ning litsentside väljastamine algab 2018. aasta jaanuaris. Seniste kasvatusühistute tegevus lõpetatakse järkjärguliselt [7].

Colorado

Colorado osariigis rahvahääletusele pandud põhiseadusparanduse muutmise algatus *medc* võeti 2000. aastal vastu 54% poolthäälega. 2010. aastal võeti vastu kaks ravikanepiseaduseparandust, esindajatekoja eelnõu nr 1284 ja senati eelnõu nr 109; hiljem on seadustesse sisse viidud veel täiendavaid täpsustusi [14].

Osariigi ravikanepiprogrammiga liitumist kinnitava ID-kaardi saamiseks peab patsient elama Colorados, tasuma osariigilõivu ja esitama Colorado osariigis tunnustatud arsti väljastatud kirjaliku tõendi, mis kinnitab, et patsiendil võib mõne ametliku ravikanepi-näidustusega tervisehäire vastu olla ravikanepist abi. Tõendi väljastanud arst peab olema patsiendiga ravialases või konsulteerivas suhtes, peab olema talle teinud arstliku läbivaatuse ja nõustuma ravisuhet tulevikus jätkama. Colorado osariigis on ametlikeks ravikanepi-näidustusega tervishäireteks kinnitatud vähktõbi, HIV/AIDS, glaukoom ning mis tahes haigused, mis põhjustavad üht või mitut järgmistest sümptomitest: tõsine valusündroom, kahheksia (kurtumussündroom), äge iiveldus, krambihood või pidevad lihasspasmid [15]. Kanepikaardi-programmi haldab osariigi tervishoiuamet, millel on voli näidustuste loendit täiendada. Alaealise patsiendi hõlmamine ravikanepiprogrammi eeldab kahe arsti tõendit, lapsevanema nõusolekut, lapsevanema poolset järelevalvet ravikanepi annustamise ja tarvitamissageduse üle ning seda, et ravimi hankimisega tegeleb lapsevanem [5].

Colorado seadusandlus on vabastanud osariiklikust kriminaalvastutusest kõik patsiendid või hooldajad, kellele on väljastatud ravikanepiprogrammi ID-kaart ja kelle valduses on lubatav kogus kanepit. Tervishoiuamet on kohustatud programmi nõuetele vastavale taotlejale

väljastama ID-kaardi 35 päeva jooksul pärast avalduse laekumist. Kui tervishoiuamet seda ei tee, kehtivad avalduses esitatud materjalid ja tõend nende postipaneku kohta avalduse esitamisele järgnevalt 35. päevast alates ravikanepiprogrammi ID-kaardi asendajatena. Suurema kui seaduses ette nähtud koguse puhul võivad patsient ja tema hooldaja apelleerida nn kinnitavale kaitsele (*affirmative defense* — USA õigussüsteemis kostja esitatavad asjaolud, mis protsessis tõendatuna moodustaksid täieliku kaitse hagi vastu) ainult juhul, kui konkreetse patsiendi arst on kinnitanud, et too patsient vajab konkreetset suuremat kogust. Kinnitavale kaitsele apelleerimine ei eelda ravikanepiprogrammi ID-kaardi olemasolu [16].

Seadus ütleb ka, et ravikanepi tarvitamine on osariigi seaduste järgi lubatud, kuni see toimub kooskõlas osariigi põhiseaduse, statuutide ja regulatsioonidega [17].

Igal patsiendil on lubatud enda valduses hoida kuni kaht untsi (56,7 g) kanepit ja kasvatada kuni kuut taime, millest kolm võivad olla täiskasvanud. Patsiendid võivad volitada üksikisikust hooldaja või ravikanepikeskuse kanepit enda tarbeks kasvatama. Üks hooldaja ei tohi kasvatada kanepit rohkem kui viie patsiendi tarbeks, v.a juhul kui osariigi tervishoiuamet veendub, et seda põhjendavad erakorralised asjaolud [5].

Hooldaja peab endale võtma „märkimisväärse vastutuse patsiendi heaolu eest hoolitsemisel“ [18]. 2010. aastal vastu võetud seaduse järgi on lubatud kanepikeskuste (müügikohtade) ja kanepit sisaldavate toodete tootjate tegevus, mis tuleb nii konkreetsetes omavalitsustes kui ka osariigi maksuameti juures tegutsevas litsentsimisametis litsentsida. Samuti on laboratooriumidel lubatud taotleda kanepi testimise litsentsi. Seadus sisaldab veel hulka ettekirjutusi nt ravikanepikeskuste turvalisusele, kaugusele koolidest ja lahtiolekuaegadele. Kanepi tarvitamine keskuste territooriumil on keelatud. Ravikanepit sisaldavate toiduainete tootesildid ja pakendid peavad vastama erinõuetele [5].

Selleks, et kodusel režiimil patsientide jaoks ravikanepikeskustest kanepit hankida, peavad hooldajad taotlema tervishoiuametilt vastava tõendi. Lisaks kuulub litsentse väljastava ameti — osariigi maksuameti juures tegutseva ravikanepiseaduste jõustamise osakonna (*Medical Marijuana Enforcement Division*) — ülesannete hulka lõivude määramine ja täiendavate regulatsioonide väljatöötamine. Ravikanepiseaduste jõustamise osakonnal on voli määrata karistusi, sh litsentse peatada ja tühistada [5].

Litsentsid osariigis tegutsevatele ravikanepikeskustele maksavad 7500–18 000 dollarit. Litsentsid kanepit sisaldavate toodete tootmiseks ja kanepi kasvatamiseks maksavad kumbki 1200 dollarit. Osariigis tegutsevad ravikanepikeskused (v.a äsja asutatud keskused ja keskused, mille inventar on katastroofilise õnnetuse läbi hävinenud) on kohustatud kasvatama vähemalt

70% müüdavast kanepist ise ja tohivad ülejäänud kanepi hankida ainult teistelt ravikanepikeskustelt. Kui üksikud erandid välja arvata, ei tohi keskustes olla ühe antud keskuse juures registreerunud patsiendi kohta rohkem kui kuus kasvavat taime ja kaks untsi kuivatatud ürtil [5].

Colorados on ravikanepile kehtestatud käibemaks, millest on vabastatud ameti hinnangul puudustkannatavad patsiendid. Kuni kaks miljonit dollarit ravikanepi arvelt laekuvat maksutulu aastas on määratud uimastite kuritarvitamise valdkonna teenuste rahastamiseks. Seadusesse sisse kirjutatud aegumisklausli (*sunset provision*) alusel lõpetati litsentside väljastamine uutele ravikanepikeskustele Colorados 2015. aasta 1. juulil. Ravikanepiseaduste jõustamise osakonna andmetel tegutses osariigis 2014. aasta juuni seisuga 493 ametlikku ravikanepikeskust, 727 ravikanepi kasvatamisega tegelevat ettevõtet ja 144 ravikanepit sisaldavate kaupade tootjat [5].

Lisaks osariigi ravikanepiseadusele kiitsid valijad 2012. aasta novembris heaks seadusemuudatuse *Amendment 64*, mis lubab kõigil 21-aastastel ja vanematel täiskasvanutel enda valduses hoida kuni üht untsi (28,3 g) kanepiürtil ja kasvatada kuni kuut taime. Samuti lubab seadus täiskasvanutele kanepit müüa [5].

USA ravikanepipoliitika tagajärjed

2016. aasta jaanuaris ilmunud uurimus, mis vaatles ravikanepiseaduste mõjusid 11 osariigis, leidis, et ravikanepiseaduste vastuvõtmine seondub isiku- ja varavastaste kuritegude valdavuse vähenemisega [19]. 2013. aastal läbi viidud uurimus näitas, et ravikanepiseaduste vastuvõtmine seondub esimesel aastal pärast seaduste jõustumist maanteeliikluses hukkunute hulga 8–11 protsendise vähenemisega [20].

Mitu uuringut on näidanud, et osariikides, kus ravikanep on lubatud, tarvitatakse rohkem kanepit, kuid taolised tulemused ei paista viitavat nende tegurite vahelisele põhjuslikkusele [21]–[23]. 2016. aastal ilmunud, kümne osariigi andmeid analüüsinud uuring näitas, et ravikanepiseaduste vastuvõtmise järel ei suurenenud kanepitarvitamise määr kuni 26-aastaste hulgas, samas kui nende 26–39-aastaste osakaal, kes mõõnsid kanepi kasutamist möödunud kuu jooksul, kasvas pärast seaduste vastuvõtmist 9 protsendilt 10 protsendile ning 40–64-aastaste seas 4,5-lt protsendilt 6 protsendile [24].

Nelja aastatel 2014–2016 läbi viidud uuringu tulemuste analüüs annab mõista, et ravikanepi seadustamine (eriti koos ravikanepit müüvate asutuste avamisega) seondub väiksema opioidisuremusega [25]–[28].

Kasutatud allikad:

- [1] "Medical Marijuana Policy in the United States | HOPES." [Online]. Available: http://web.stanford.edu/group/hopes/cgi-bin/hopes_test/medical-marijuana-policy-in-the-united-states/. [Accessed: 03-Nov-2016].
- [2] "Cannabis and Cannabinoids," *National Cancer Institute*. [Online]. Available: https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/hp/cannabis-pdq#section/_5. [Accessed: 03-Nov-2016].
- [3] A. Mack and J. Joy, *PHARMACEUTICALS FROM MARIJUANA*. National Academies Press (US), 2000.
- [4] "DEA Rejects Attempt To Loosen Federal Restrictions On Marijuana," *NPR.org*. [Online]. Available: <http://www.npr.org/2016/08/10/489509471/dea-rejects-attempt-to-loosen-federal-restrictions-on-marijuana>. [Accessed: 03-Nov-2016].
- [5] M. P. Project, "Summary of Medical Marijuana Laws," *MPP*. [Online]. Available: <https://www.mpp.org/issues/medical-marijuana/state-by-state-medical-marijuana-laws/summary-of-medical-marijuana-laws/>. [Accessed: 03-Nov-2016].
- [6] "State of California Senate Bill numbr SB 420." [Online]. Available: http://www.leginfo.ca.gov/pub/03-04/statute/ch_0851-0900/ch_875_st_2003_sb_420. [Accessed: 03-Nov-2016].
- [7] H. Bricken, "An Overview Of California's New (And Improved) Medical Marijuana Laws," *Above the Law*. .
- [8] H. Nunberg, B. Kilmer, R. L. Pacula, and J. Burgdorf, "An Analysis of Applicants Presenting to a Medical Marijuana Specialty Practice in California," *J. Drug Policy Anal.*, vol. 4, no. 1, Feb. 2011.
- [9] "Patients' Guide to Medical Marijuana Law in California." [Online]. Available: <http://www.canorml.org/medical-marijuana/patients-guide-to-california-law>. [Accessed: 03-Nov-2016].
- [10] "CA Codes (hsc:11362.7-11362.83)." [Online]. Available: <http://www.leginfo.ca.gov/cgi-bin/displaycode?section=hsc&group=11001-12000&file=11362.7-11362.83>. [Accessed: 03-Nov-2016].
- [11] J. H. Yastrow, "A Survey of Medical Marijuana Laws Impacting the Workplace." Laner Muchin, Ltd.
- [12] "Marijuana Laws in California," *Sacramento County Public Law Library*. .
- [13] "AB 1300 Assembly Bill - Bill Analysis." [Online]. Available: http://www.leginfo.ca.gov/pub/11-12/bill/asm/ab_1251-1300/ab_1300_cfa_20110708_110653_sen_floor.html. [Accessed: 03-Nov-2016].
- [14] "History of Colorado's Marijuana Laws - Sensible Colorado." .
- [15] "Article XVIII, Section 14: Medical Use of Marijuana for Persons Suffering from Debilitating Medical Conditions, Colorado Constitution." Colorado State Government.
- [16] "Medical Marijuana Patient's Rights," *Colorado medical marijuana guide*. [Online]. Available: <http://www.colorado-medical-marijuana-guide.com/medical-marijuana-patients-rights.htm>. [Accessed: 04-Nov-2016].
- [17] "Colorado Revised Statutes Title 25. Health § 25-1.5-106," *Findlaw*. [Online]. Available: <http://codes.findlaw.com/co/title-25-health/co-rev-st-sect-25-1-5-106.html>. [Accessed: 04-Nov-2016].
- [18] "Session Laws of Colorado 2015 - Chapter 199." [Online]. Available: http://tornado.state.co.us/gov_dir/leg_dir/olls/sl2015a/sl_199.htm. [Accessed: 04-Nov-2016].
- [19] E. M. Shepard and P. R. Blackley, "Medical Marijuana and Crime Further Evidence From the Western States," *J. Drug Issues*, p. 22042615623983, Jan. 2016.
- [20] D. Mark Anderson, B. Hansen, and D. I. Rees, "Medical Marijuana Laws, Traffic Fatalities, and Alcohol Consumption," *J. Law Econ.*, vol. 56, no. 2, pp. 333–369, May 2013.
- [21] D. S. Hasin *et al.*, "Medical marijuana laws and adolescent marijuana use in the USA from 1991 to 2014: results from annual, repeated cross-sectional surveys," *Lancet Psychiatry*, vol. 2, no. 7, pp. 601–608, Jul. 2015.

- [22] M. M. Wall, E. Poh, M. Cerdá, K. M. Keyes, S. Galea, and D. S. Hasin, "Adolescent Marijuana Use from 2002 to 2008: Higher in States with Medical Marijuana Laws, Cause Still Unclear," *Ann. Epidemiol.*, vol. 21, no. 9, pp. 714–716, Sep. 2011.
- [23] S. Harper, E. C. Strumpf, and J. S. Kaufman, "Do Medical Marijuana Laws Increase Marijuana Use? Replication Study and Extension," *Ann. Epidemiol.*, vol. 22, no. 3, pp. 207–212, Mar. 2012.
- [24] S. S. Martins *et al.*, "State-level medical marijuana laws, marijuana use and perceived availability of marijuana among the general U.S. population," *Drug Alcohol Depend.*, vol. 169, pp. 26–32, Dec. 2016.
- [25] M. A. Bachhuber, B. Saloner, C. O. Cunningham, and C. L. Barry, "Medical Cannabis Laws and Opioid Analgesic Overdose Mortality in the United States, 1999-2010," *JAMA Intern. Med.*, vol. 174, no. 10, p. 1668, Oct. 2014.
- [26] D. Powell, R. L. Pacula, and M. Jacobson, "Do Medical Marijuana Laws Reduce Addictions and Deaths Related to Pain Killers?," National Bureau of Economic Research, Working Paper 21345, Jul. 2015.
- [27] A. C. Bradford and W. D. Bradford, "Medical Marijuana Laws Reduce Prescription Medication Use In Medicare Part D," *Health Aff. (Millwood)*, vol. 35, no. 7, pp. 1230–1236, Jul. 2016.
- [28] J. H. Kim *et al.*, "State Medical Marijuana Laws and the Prevalence of Opioids Detected Among Fatally Injured Drivers," *Am. J. Public Health*, vol. 106, no. 11, pp. 2032–2037, Sep. 2016.

Näiteid mõnede Euroopa riikide ravikanepi-regulatsioonidest

Piirkondlikesse detailidesse ja riikide juriidilistesse iseärasustesse süüvimata on keeruline öelda, kui paljudes Euroopa Liidu liikmesmaades ravi looduslike ja/või sünteetiliste kannabinooididega tegelikult patsientidele kättesaadav on. Näiteks väidab Hollandi ettevõtte Sensi Seeds tänavu koostatud ülevaade kanepiravi olukorrast Euroopas, et Eestis on igasugune kannabinooidravi keelustatud ja kättesaamatu, mis tehniliselt võttes ei vasta tõele [1]. Käesolevas jaotises heidame pilgu mõnede Euroopa riikide kanepiregulatsioonidele, mille sisseseadmine või muutmine on viimastel aastatel uudiskünnist ületanud.

Itaalia

1997. aastal võttis Itaalia tervishoiuministerium vastu seaduse, mille alusel oli vastava retseptiga patsientidel võimalik taotleda teistes riikides registreeritud, ent Itaalias ilma müügiloata ravimite maaletoomist. Ministeriumil kulus iga taotluse läbivaatamiseks ja rahuldamiseks vähemalt kaks kuud. Taotluse rahuldamisel võis patsient kas apteegi või regionaalse tervishoiuteenistuse abiga vajalikku ravimit hankida, kuid pidi selle maksumuse tasuma täies ulatuses ise. Ravi sel moel maale toodud ravimiga ei tohtinud vältida kauem kui kuus kuud, impordiloo uuendamist ei saanud aga taotleda enne, kui kogu varem hangitud ravimimaterjal oli ära tarvitatud [2].

Pole imeks panna, et suurem osa patsientidest ei järginud sellist reeglistikku; aastast esitati ministeriumile taotluseid kannabinooidravimite võimaldamiseks keskestlābi 250 [2].

2011. hakati mõnedes maakondades otsima regulatiivseid vahendeid, mis võimaldanuks kanepipõhiste ravimite maksumuse katta maakondlike tervishoiuteenistuste ressurssidest. Esimese maakonnana võttis vastava seaduse 2012. aasta mais vastu Toscana. Seaduse jõustamine eeldas paraku ka rakendussätete vastuvõtmist, mida seni pole tehtud.

Probleemi lahendamiseks kutsuti kokku arstide nõukogu. Pärast rohkem kui kaks aastat väldanud arutelusid koostati vastava regulatsiooni eelnõu, mille kitsendused ravimihüvitistele olid nii ranged, et kõik eelnõud kommenteerinud patsientide ühendused nõudsid selle ümbervaatamist [2].

2013. aasta jaanuaris väljastas tervishoiuministerium määruse, millega hõlmati taimsed kannabinooidravimid (s.t botaanilised preparaadid, sh ekstraktid ja tinktuurid) üldisesse narkootiliste ravimite seadusse. Seni oli meditsiinis kasutamiseks heaks kiidetud ainult Δ^9 -THC (dronabinool) [3].

Toscana, Liguuria, Veneto ja Friuli-Venezia Giulia maakondades olid sarnased regionaalsed seadused juba 2012. aastal tugeva poliitilise toetuse najal vastu võetud, et hõlbustada nii looduslike kui ka sünteetiliste kannabinoidravimite importimist Itaaliasse ja jaotada neid haiglapatsientidele maakondlike tervishoiusüsteemide kaudu tasuta. Arutelud selle üle, kuidas neid seaduseid praktikas täitma peab, jätkuvad siiani [3].

2013. aasta keskel kinnitati määrus, mille alusel neuroloogid võisid nabiximolsi („Sativex“) välja kirjutada haiglaravil viibivatele patsientidele. Patsiendid, kes ei viibi haiglaravil, peavad sama ravimi kuu aja varu (kolme 10 ml suuruse ühiku) eest tasuma 740 eurot.

Aasta varem oli üks Itaalia ravimite maaletooja küll juba alustanud ravikanepi sisseostmist Hollandist, kuid enamik patsiente pidi ka nende maksumuse tasuma täielikult omast taskust. Ühe kanepiürdi-grammi hind ületas patsiendi jaoks sageli 35 eurot. Tolle teenuse käivitamisega lõpetas ministeerium kannabinoidravimite varasema vahetu impordi süsteemi [2].

2014. aastal andsid Itaalia valitsus ja kaitseväge teada kanepikasvatusest, millega loodetakse ravikanepi grammi hind apteekides kahandada kaheksa euroni. Valitsus kuulutas, et kaitsejõud hakkavad ravikanepit kultiveerima 2015. aasta aprillis Firenzes spetsiaalses kasvatusraajatises hoolikalt kontrollitud tingimustes. Kava kohaselt peaks esimene omamaine saak olema tänavu aasta teises pooles juba apteekide kaudu patsientideni jõudnud [4], [5].

Tšehhi

Ehkki mõnede väikekasvatuse juhtumite kohtulikul menetlemisel on raviotstarvet leevendava asjaoluna arvesse võetud, on ravikanepi kasutamist reguleerivad seadused Tšehhi Vabariigi jaoks suhteliselt hiljutine samm. 2013. aastal vastu võetud seadusetäiendustega (50/2013 Coll. ja 221/2013 Coll. [6], [7]) võimaldati vastava retseptiga patsientidel seaduslikult ravikanepit osta ja kasutada ning pandi paika annustamisjuhendid, näidustuste spekter ja vanusepiirangud. Seaduslikuks loetakse nende õigusaktidega ametlikult litsentsitud kodumaise tootja toodetud või seaduslikult imporditud kanep ja kanepisaadused [8].

Hoolimata Hollandi ravikanepitootja Bedrocan BV jagatud oskusteabest pole Tšehhi ainsaks riiklikuks tootmisettevõtteks määratud Elkoplast Slušovice kolme aasta jooksul suutnud kodumaiseid kannabinoidravimeid patsientideni tuua [9], mistõttu on patsiendid sunnitud kas soetama kallist ja pidevalt tarnelünkade taha takerduvat importkanepit või rikkuma seadust ning kanepit kas ise kasvatama või mustalt turult hankima [10]. 2016. aasta juuli seisuga olid

kogu riigis vaid 88 patsienti hankinud ravikanepit apteegist; kokku on selleks ajaks üldse väljastatud 875 g kanepiürti [9].

Kanepi kodukasvatus on Tšehhis teatud määral dekriminaliseeritud, kuid viimaste aastate seadusemuudatused on olukorda komplitseerinud, mis tähendab, et kanepisaagi koristamist võidakse käsitleda kriminaalkuriteona [11].

Makedoonia

2015. aasta septembris läbi viidud rahvaküsitlus näitas, et 70 protsenti makedoonlastest toetab ravikanepi legaliseerimist. Tänavu juunis andis Makedoonia raviameti juht Marija Darkovska teada, et järgmisest kuust alates on retseptiga patsientidel võimalik apteekidest osta kanepiekstrakte. Kannabinoidravi kirjutatakse patsientidele välja raskete vaevuste nagu epilepsia, HIV/AIDS, hulgiskleroos jne leevendamiseks [12].

Uimastikahjude vähendamisele ja HIV-i leviku piiramisele pühendunud kodanikeühendus HOPS (*Healthy Options Project Skopje*) viitab riigi kanepiprogrammi analüüsis olulistele puudujääkidele [13]. Nende osutusel on ravikanepi võimaldamise ettekäändel tehtud seadusemuudatustest kasu peamiselt tootjatele ja üksikutele jõukatele patsientidele, samas kui patsientide enamiku jaoks jääb ravikanep kõrge hinna tõttu kättesaamatuks, mis rikub kodanike õigust taskukohastele tervishoiuteenustele (240 ml kanepiekstrakti, mis sisaldab 600 mg Δ^9 -THC-d ja 600 mg CBD-d, maksab Makedoonia apteegis 150 eurot). Samuti on ravikanepi tootevalik HOPS-i hinnangul liiga piiratud ja hetkel kehtivad karistused ravikanepi eraviisilise kasvatamise eest liiga karmid. Valitsuserakonnad, v.a Makedoonia Roheline Erakond, ei toetanud tänavu kodanikeühenduse tehtud kaheksat ettepanekut ravikanepi võimaldamise korra muutmiseks. Hulk kodanikeühendusi riigis on nüüd koondunud, et ravikanepi võimaldamise korda tulevikus muuta; muu hulgas pakub üks neist ühendustest omal algatusel Makedoonia arstidele kannabinoidravi-alast koolitust [13].

Soome

Hollandi ettevõtte Bedrocan BV toodetud sertifitseeritud kanepiürte on Soomes alates 2006. aastast võimaldatud erivolituste alusel erandjuhtudel raskete krooniliste tervishäiretega, nt parkinsonismi, hulgiskleroosi, ränga reuma, selgroovigastuse, AIDS-i, vähktõve või kroonilise migreeniga patsientidele [14], [15]. Kui 2011. aastal rahuldati vaid 57 patsiendi taotlused ravikanepi saamiseks, siis aastaks 2014 oli vastavate erilubade alusel ravikanepit võimaldatud juba 223 patsiendile [16].

Alates 2013. aastast on Soome neuroloogidel olnud voli määrata hulgiskleroosi raviks kanepiekstrakti nabixomols („Sativex“); ravimiamet Fimea lubab nabixomolsi-retsepte välja kirjutada kuni üheks aastaks [17].

Veebipäevikut MS-Potilas pidav Soome hulgiskleroosipatsient võrdles Soomes saadaval olevate kannabinoidravimite hindu 2013. aastal; tema kalkulatsioonid näitavad, et nabixomols, mille kolme 10 ml suurust mahutit sisaldav komplekt maksab u 650 eurot, on Δ^9 -THC-sisaldust arvestades ligi kümme korda kallim kui Bedrocani kanepiürt, mille viiegrammine tops maksab apteegis 70 eurot. Nabixomolsis sisalduv CBD tuleb patsiendile kätte u neli korda kallimalt kui Bedrocani CBD-rikkas kanepisordis „Bediol“ sisalduv CBD [18].

Soome ravikanepipatsientide ühendus Lääkekannabiksen Käyttäjien Yhdistys on kritiseerinud riigis võimaldatava ravikanepi kõrget hinda, kannabinoidravi määrama soostuvate arstide väikest hulka (kokku 20 arsti ehk 0,001% kõigist riigis tegutsevatest arstidest), riikliku ravikanepiagentuuri puudumist ja ravimiameti Fimea tehtavaid takistusi kannabinoidravi paremale võimaldamisele [19].

Kasutatud allikad:

- [1] "The Situation With Medicinal Cannabis In Europe," *Sensi Seeds Blog*, 08-Aug-2016. [Online]. Available: <https://sensiseeds.com/en/blog/situation-medicinal-cannabis-europe-complete-overview/>. [Accessed: 08-Nov-2016].
- [2] G. Grassi, "Laws and Politics: Italy," *International Association for Cannabis as Medicine*. [Online]. Available: <https://cannabis-med.org/index.php?tpl=page&id=284&lng=en>. [Accessed: 08-Nov-2016].
- [3] "Italy: New national and regional laws facilitate the medical use of cannabis-based medicines," *International Association for Cannabis as Medicine*. [Online]. Available: https://www.cannabis-med.org/english/bulletin/ww_en_db_cannabis_artikel.php?id=393. [Accessed: 08-Nov-2016].
- [4] "Italy: Army unveils 'cut-price cannabis' farm," *BBC News*, 30-Apr-2015.
- [5] "The Italian army is growing cannabis 'to get price down to £6 a gram,'" *The Independent*, 26-Jul-2016. [Online]. Available: <http://www.independent.co.uk/news/world/europe/cannabis-italy-army-medical-marijuana-italian-military-produces-best-quality-weed-a7156176.html>. [Accessed: 08-Nov-2016].
- [6] "Drug Policy | Government of the Czech Republic." [Online]. Available: <https://www.vlada.cz/en/ppov/protidrogova-politika/government-council-for-drug-policy-coordination-72748/>. [Accessed: 08-Nov-2016].
- [7] "Regulation | Státní agentura pro konopí pro léčebné použití." [Online]. Available: <http://www.sakl.cz/en/pharmacists/regulation>. [Accessed: 08-Nov-2016].
- [8] "Legal status of cannabis in the Czech Republic – an overview," *Sensi Seeds Blog*, 14-Jul-2015. [Online]. Available: <https://sensiseeds.com/en/blog/legal-status-of-cannabis-in-the-czech-republic-an-overview/>. [Accessed: 08-Nov-2016].
- [9] "Druhá várka léčebného konopí asi skončí v peci. Firma nedoložila kvalitu," *IDNES.cz*, 12-Jul-2016. [Online]. Available: http://zpravy.idnes.cz/lecebne-konopi-elkoplak-slusovice-dodavka-10-kilogramu-pin-/domaci.aspx?c=A160712_155553_domaci_fer. [Accessed: 08-Nov-2016].
- [10] "Radio Prague - Medical cannabis market shows growing pains." [Online]. Available: <http://www.radio.cz/en/section/marketplace/medical-cannabis-market-shows-growing-pains>. [Accessed: 08-Nov-2016].
- [11] "Cannabis policy in the Czech Republic," *Transnational Institute*, 28-Sep-2015. [Online]. Available: <https://www.tni.org/en/article/cannabis-policy-in-the-czech-republic>. [Accessed: 08-Nov-2016].
- [12] "Macedonia Allows Medical Marijuana in Pharmacies :: Balkan Insight." [Online]. Available: <http://www.balkaninsight.com/en/article/macedonia-allows-medical-marijuana-in-pharmacies-05-31-2016>. [Accessed: 08-Nov-2016].
- [13] "Legalisation of Medicinal Cannabis in Macedonia," *Drugreporter*, 13-Oct-2016. [Online]. Available: http://drogriporter.hu/en/drogriporter.hu/en/medicinal_cannabis_macedonia. [Accessed: 08-Nov-2016].
- [14] "Suomalaismies sai luvan käyttää kannabista kivunlievitykseen - HS.fi - Kotimaa," 09-Nov-2013. [Online]. Available: <http://web.archive.org/web/20131109094116/http://www.hs.fi/kotimaa/artikkeli/Suomalaismies+sai+luvan+k%C3%A4ytt%C3%A4+kannabista+kivunlievitykseen/1135223620901>. [Accessed: 08-Nov-2016].
- [15] "Eeron kivut helpottuivat lääkekannabiksella," *Studio55.fi*. [Online]. Available: <http://www.studio55.fi/tastapuhutaan/article/eeron-kivut-helpottuivat-laakekannabiksella/2789416>. [Accessed: 08-Nov-2016].
- [16] P. Husu, "Vihdoin kivut helpottivat," *savonsanomat.fi – Savon Sanomat*. [Online]. Available: <http://www.savonsanomat.fi/kotimaa/Vihdoin-kivut-helpottivat/530481?pwbi=a228343128b2f443d3e0a9f846be35e1>. [Accessed: 08-Nov-2016].
- [17] "Lääkkekannabiksen käyttö räjähti," *ts.fi*. [Online]. Available: <http://www.ts.fi/uutiset/kotimaa/507358/Laakekannabiksen+kaytto+rajahti>. [Accessed: 08-Nov-2016].

- [18] Ms-potilas, "Kustannusvertailu: Sativex on kallista! « MS-potilas," *Kustannusvertailu*, 10-Jun-2013. [Online]. Available: <http://mspotilas.blogspot.com/2013/10/kustannusvertailu-sativex-on-kallista.html>. [Accessed: 08-Nov-2016].
- [19] "Lääkekannabiksen tilanne Suomessa 2015/ 2016 – Lääkekannabis.". [Online]. Available: <http://laakekannabis.fi/kaakekannabiksen-tilanne-suomessa-2015-2016/>. [Accessed: 08-Nov-2016].

Küsitlusuuring „Kanepi tarvitamine meditsiinilistel eesmärkidel Eestis 2016“

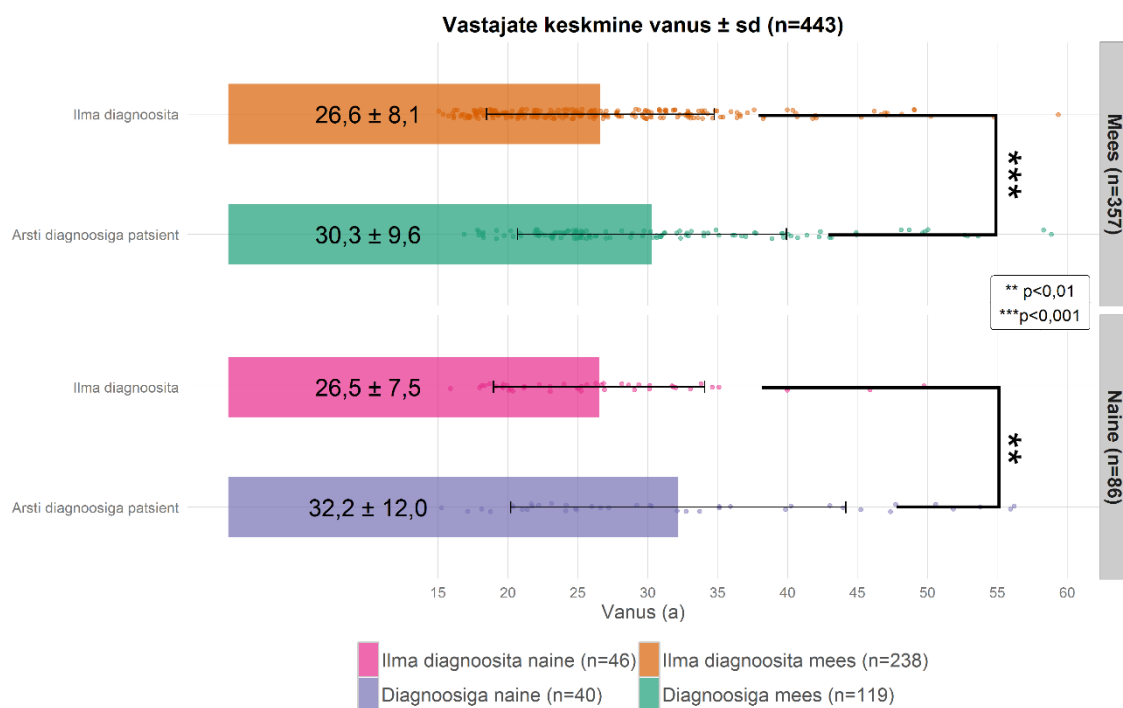
Materjalid ja meetodid

Ajavahemikul 2016. aasta 20 aprillist 15. juunini viis MTÜ Ravikanep Eesti elanike hulgas läbi anonüümse internetipõhise küsitlusuuringu kanepi ja kannabinoidide meditsiinilistel eesmärkidel tarvitamise kohta. Küsimustik rajanes sarnasel rahvusvaheliselt läbi viidud küsitlusuuringul [1], mida kohendati vastavalt autorite nägemusele. Kokku hõlmas uuring 28 küsimust, millele oli võimalik vastata nii eesti kui ka vene keeles (täieliku küsimustiku saamiseks pöördu autorite poole). Vastajaid värvati suhtlusvõrgustikest, aga ka meediakanalite kaudu nagu rus.delfi.ee ja Terviseleht. Vastajad olid suurema tõenäosusega inimesed, kellel oli olnud varasemaid positiivseid kogemusi kanepi/kannabinoididega ning kes olid motiveeritud sellele võrdlemisi pikale ankeedile vastama. Kõik esitatud andmed on vastajate endi kirjeldatud, neid ei ole modifitseeritud ning anonüümsuse tõttu ei ole neid võimalik verifitseerida. Me ei väida, et antud valim on representatiivne.

Küsitlus viidi läbi tarkvaraga Limesurvey (versioon 2.50), andmeanalüüs teostati programmeerimiskeelega R (versioon 3.3.1) ning andmete visualiseerimiseks kasutati paketti ggplot2 (versioon 2.1.0). Visualiseerimisel on andmed sooliselt jaotatud, välja arvatud juhtudel, kus autorid seda otstarbekaks ei pidanud. Mõnedel juhtudel jaotati valim gruppidesse vastavalt ametliku diagnoosi olemasolule. Gruppide vanusevahet analüüsiti testiga One-Way ANOVA ning peeti statistiliselt oluliselt erinevaks, kui $p < 0,05$. Proportsioonide sugude- ja gruppidevahelist erinevust analüüsiti Pearsoni hii-ruut-statistiku (*Pearson's chi-squared test*) abil ning erinevused loeti oluliseks, kui $p < 0,05$.

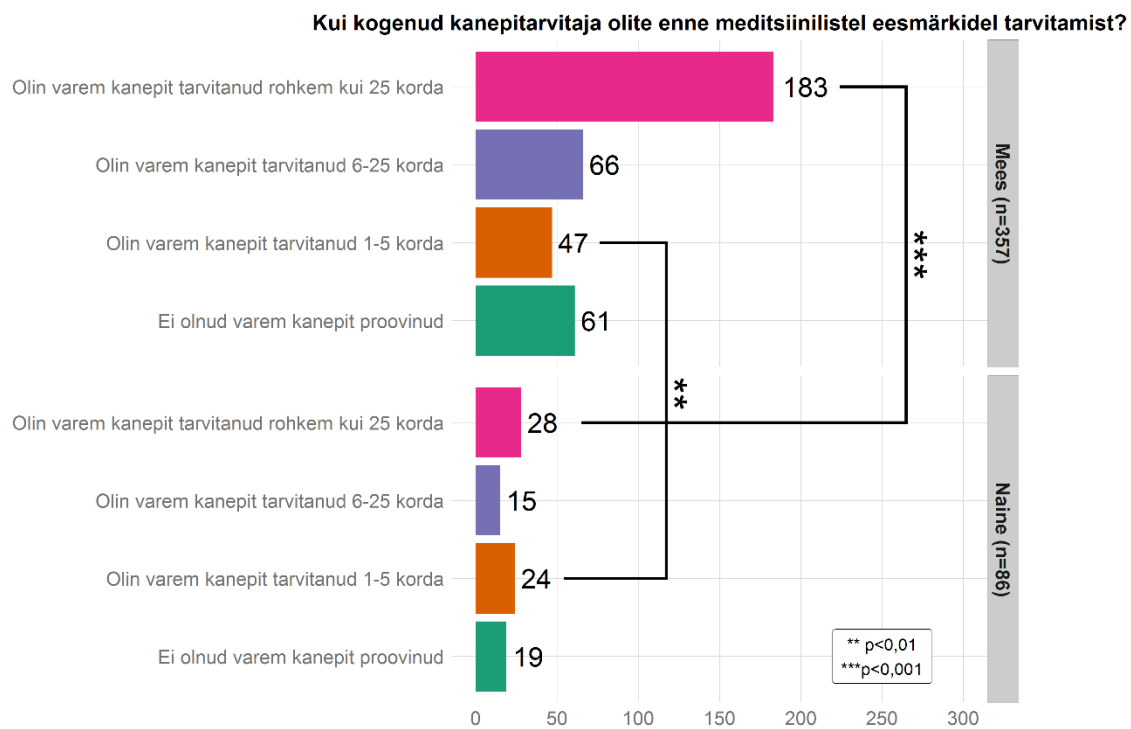
Tulemused

Kokku täitis küsimustiku 443 inimest. Neist 42 (9,5%) täitsid küsimustiku vene keeles ning 401 (90,5%) eesti keeles. 80,6% vastajatest olid meessoost. Arsti diagnoositud patsientide keskmine vanus oli diagnoosimata haigusnähtudega kanepitarvitajatega võrreldes kõrgem nii meeste (30,3 a vs 26,6 a; $p < 0,001$) kui ka naiste (32,2 a vs 26,5 a; $p < 0,01$) hulgas, kusjuures erinevusi sugude vahel vastavates gruppides ei esinenud. Ilma ametliku diagnoosita mehi (238) vastas kaks korda enam kui diagnoosiga meespatsiente (119), samas kui naiste puhul olid mõlemad grupid enam-vähem võrdsed – vastavalt 46 ja 40 (joonis 1).

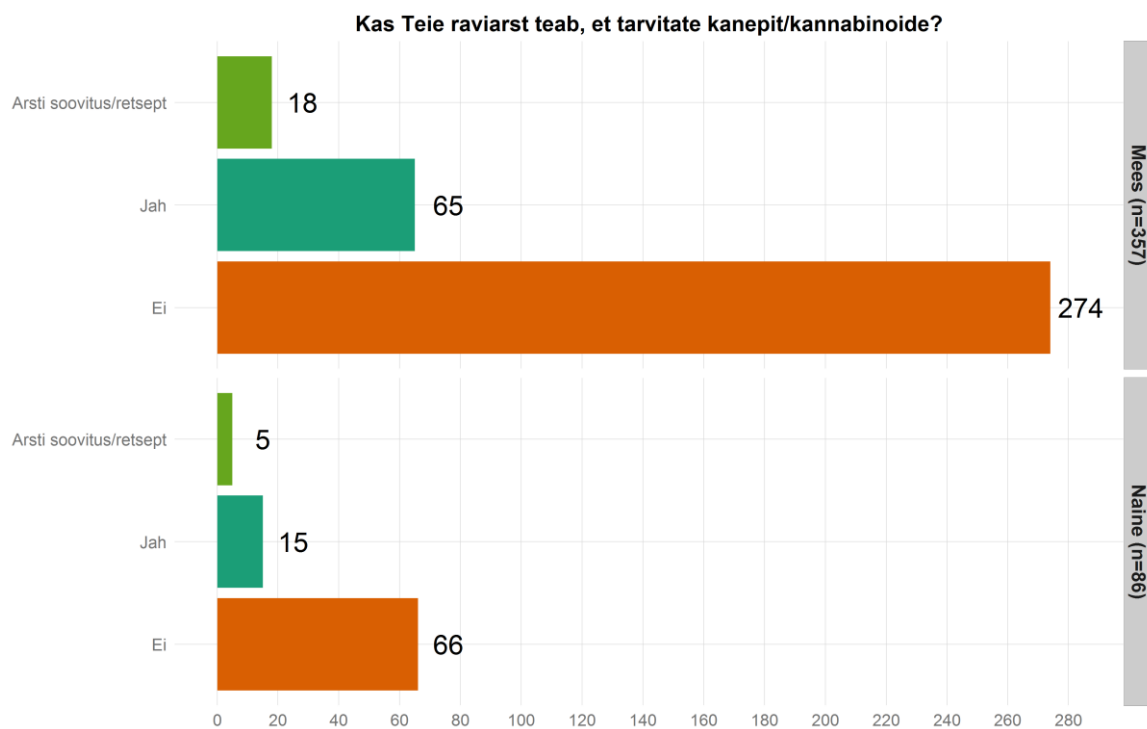


Joonis 3. Vastajate keskmine vanus. ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

47,6% vastanutest olid enne meditsiinilistel eesmärkidel tarvitamist kanepi ja selle mõjudega üsna tuttavad, olles seda eelnevalt tarvitanud rohkem kui 25 korda. Seevastu 18,1% väitsid, et neil puudus enne raviotstarbelise tarvitamise alustamist varasem kanepitarvitamise kogemus (joonis 2). Seejuures oli nende naiste osakaal, kes olid varem kanepit tarvitanud rohkem kui 25 korda, oluliselt väiksem võrreldes meestega ($p < 0,001$), samas kui neid naisi, kes olid varem kanepit tarvitanud 1–5 korda, oli meestega võrreldes proportsionaalselt rohkem ($p < 0,01$). 72,0% vastajatest olid praegused kanepi/kannabinoide tarvitajad ning 28,0% olid seda teinud minevikus.



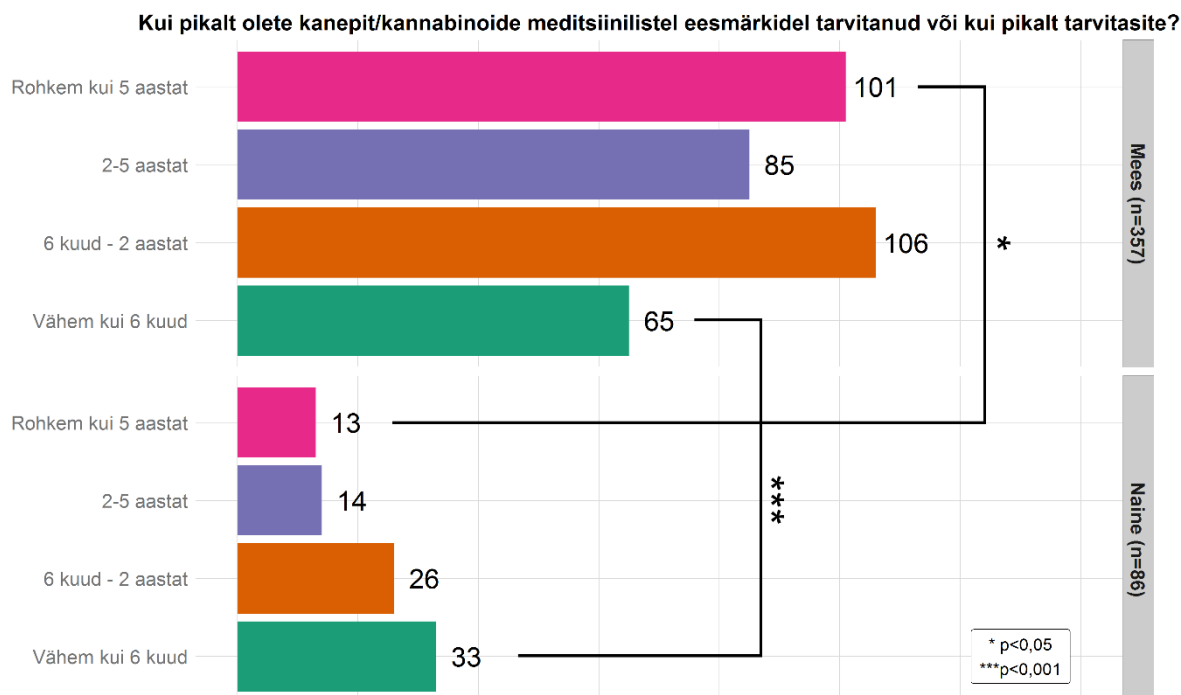
Joonis 2. Kui kogenud kanepitarvitaja olite enne meditsiinilistel eesmärkidel tarvitamist? **p < 0,01
 ***p < 0,001



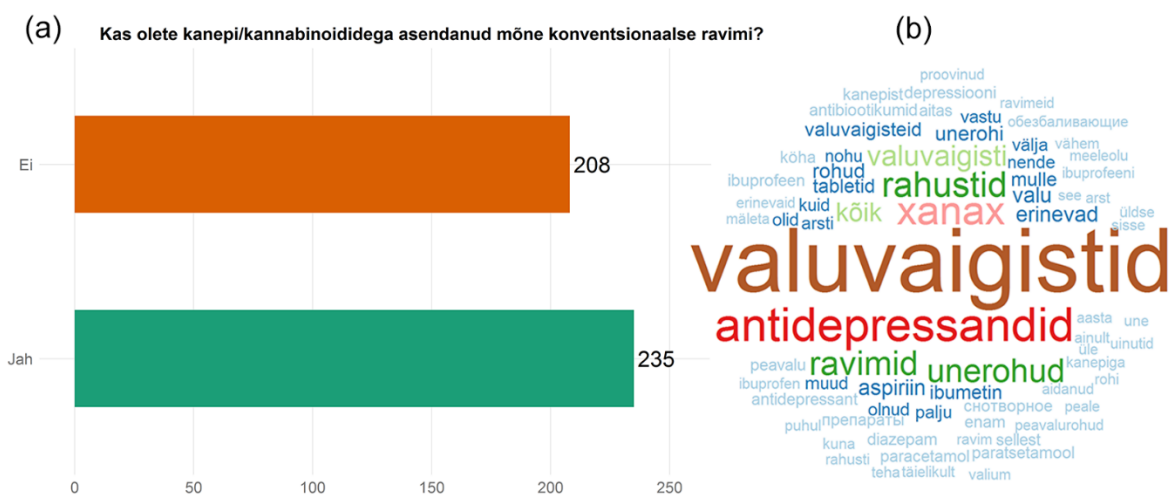
Joonis 3. Kas Teie raviarst teab, et tarvitate kanepit/kannabinoide?

76,7% vastajatest ei olnud kannabinoidravi kooskõlastanud ega arutanud oma raviarstiga, 18,1% vastajate raviarst oli sellest teadlik ning arsti soovitusel või kannabinoide sisaldava ravimi retsepti olemasolu väitsid 23 vastajat (joonis 3).

51,9% vastanutest olid kanepit/kannabinoide meditsiinilistel eesmärkidel tarvitanud vähem kui kaks aastat, kusjuures 25,7% oli seda teinud rohkem kui viis aastat. Tarvitamise kestuses ilmnemise olulised sugudevahelised erinevused — meessoost vastajate hulgas oli pikaajaliste tarvitajate osakaal oluliselt suurem, vähem kui 6 kuud tarvitanute osakaal aga väiksem (joonis 4). Seejuures oli 53,0% vastajatest asendanud mõne konventsionaalse ravimi kanepi/kannabinoidega (joonis 5a). Küsimuse „Millise(d) ravimi(d) olete kanepi/kannabinoidega asendanud?“ vabavormis antud vastuste puhul analüüsiti sõnade esinemissagedust ja koostati neist sõnapilv — kõige levinumad sõnad olid „valuvaigistid“, „antidepressandid“, „xanax“, „rahustid“, „unerohud“ (joonis 5b). Sealjuures väitis valdav enamus vastanutest, et kanep/kannabinoide pakuvad neile paremat leevendust kui konventsionaalsed ravimid (joonis 6).

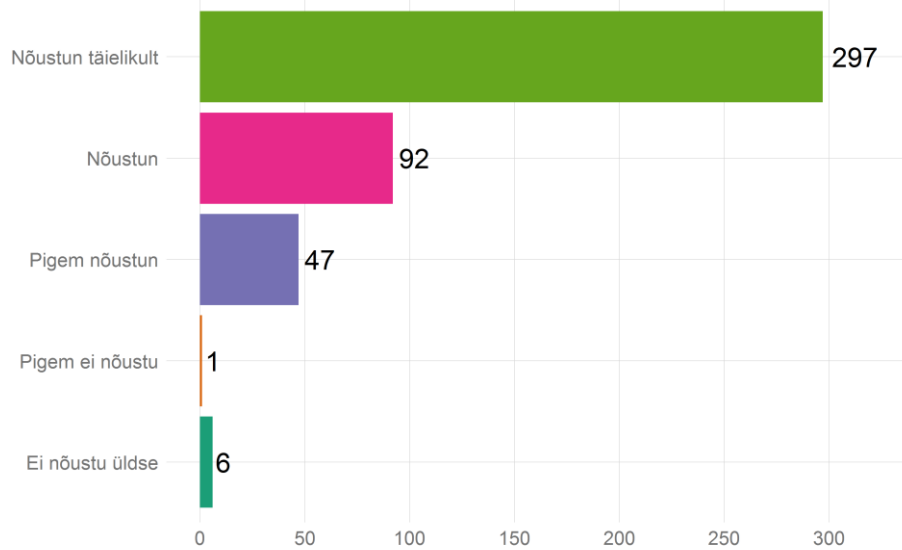


Joonis 4. Kui pikalt olete kanepit/kannabinoide meditsiinilistel eesmärkidel tarvitanud või kui pikalt tarvitasite? * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$



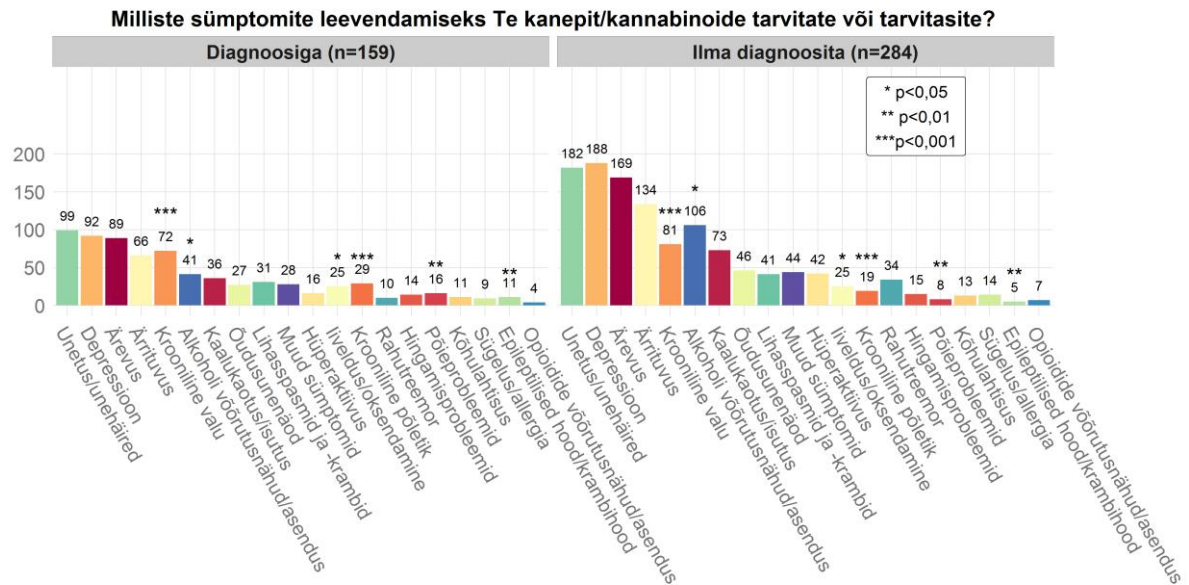
Joonis 5. (a) Kas olete kanepi/kannabinoididega asendanud mõne konventsionaalse ravimi? (b) „Jah“ vastanute vabavormis antud vastustes sõnade esinemissagedus sõnapilvena.

Kanep/kannabinoidid pakuvad mulle paremat leevendust kui konventsionaalsed ravimid. [Minu arvamus:]



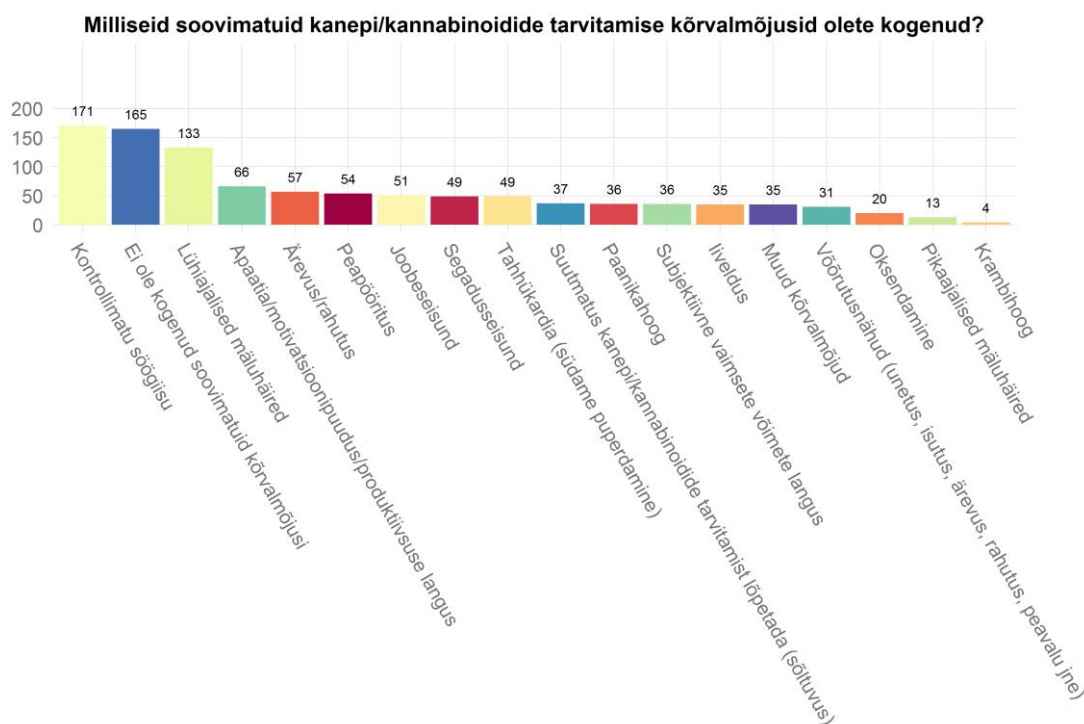
Joonis 6. Kanepi/kannabinoidide võrdlus konventsionaalsete ravimitega.

Kõige tüüpilisemalt tarvitas vastaja kanepit/kannabinoide nelja sümptomi leevendamiseks, kusjuures kõige sagedamini märgiti nendeks unetus/unehäired, depressioon, ärevus ja ärrituvus. Seejuures esinesid olulised erinevused sümptomite märkimise proportsioonides diagnoosiga ja diagnoosimata vastajate vahel (joonis 7).



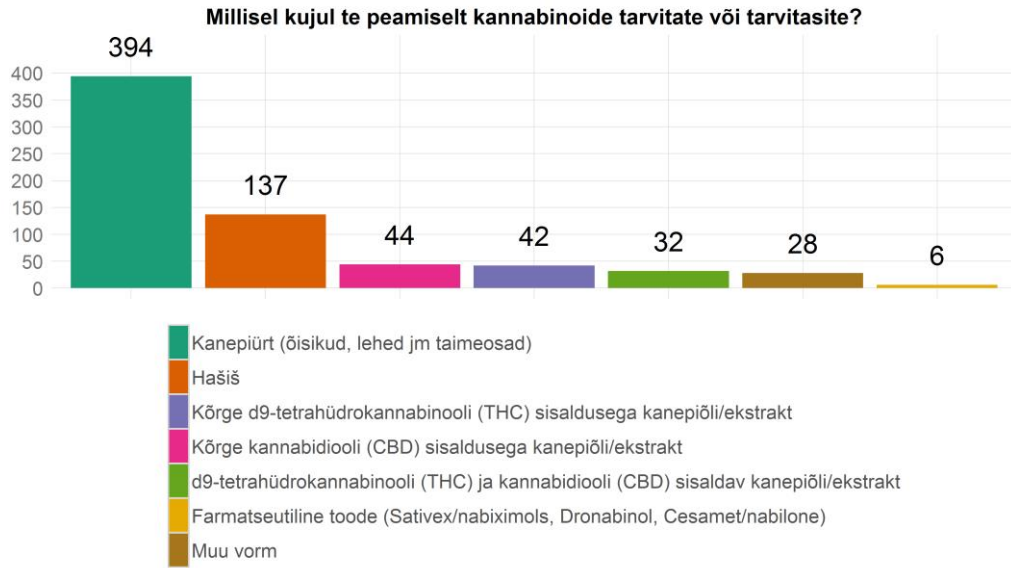
Joonis 7. Milliste sümptomite leevendamiseks kanepit/kannabinoide tarvitate või tarvitasite? * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ (diagnoosiga vs ilma diagnoosita)

165 vastajat märkisid, et ei ole kogunud ühtegi soovimatut kõrvalmõju (37,2%), seevastu valdav enamus märkis vähemalt ühe kanepi/kannabinoide tarvitamisega seotud kõrvalmõju, millest kõige levinumateks osutusid kontrollimatu söögiisu (38,6%) ja lühiajalised mäluhäired (30,0%) (joonis 8).

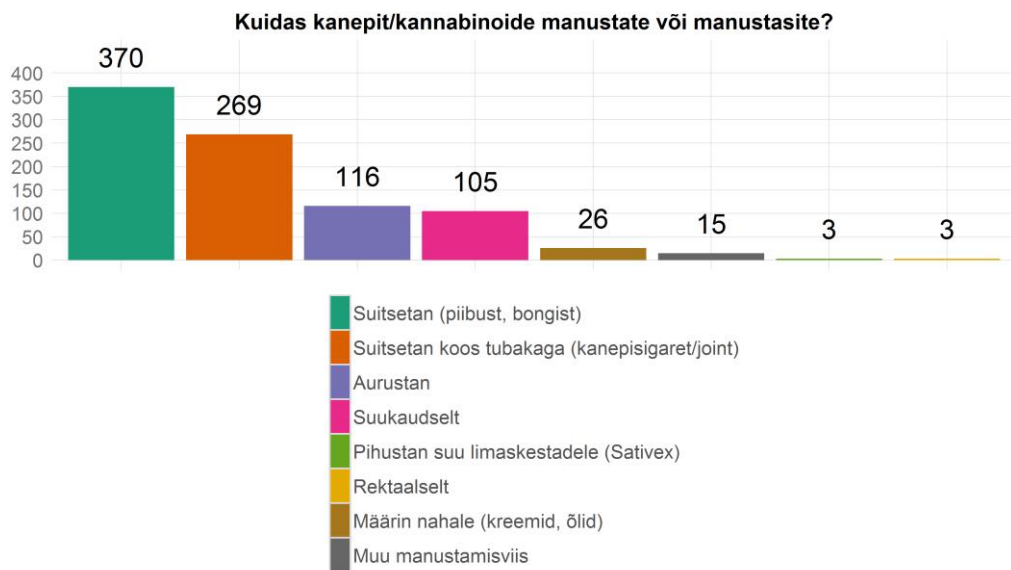


Joonis 8. Milliseid soovimatuid kanepi/kannabinoide tarvitamise kõrvalmõjusid olete kogenud?

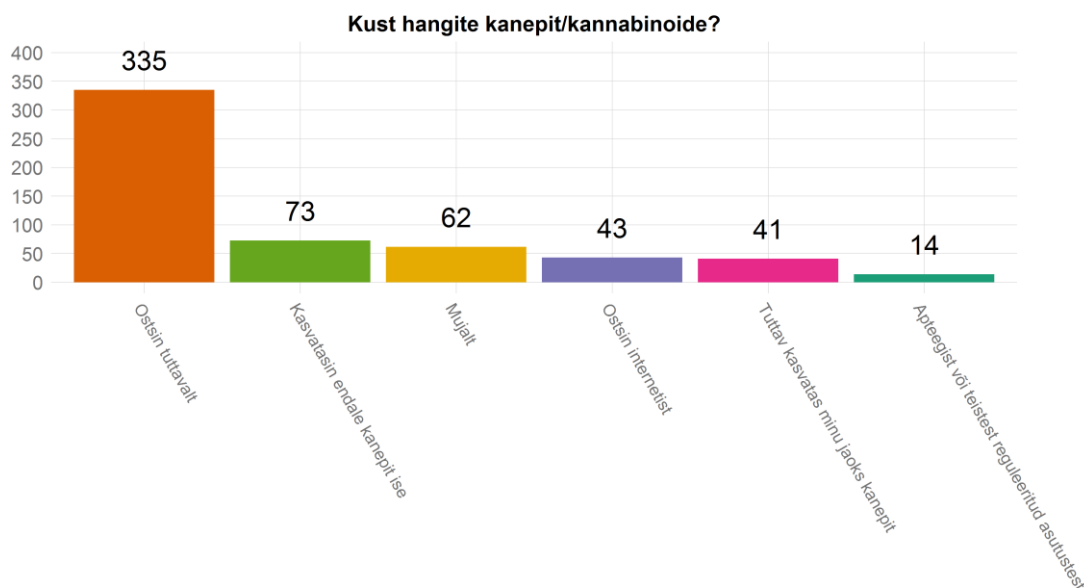
Suurem osa vastajatest tarvitas kannabinoide kanepiürdi kujul (joonis 9). Kõige levinumateks manustamisviisideks märgiti suitsetamine piibust ja/või bongist (vesipiibust) ning kanepiürt segatuna tubakaga kanepisigaretis, seejuures umbes neljandik vastanutest manustas kannabinoide ka aurustades ja kanepisaaduseid süües (joonis 10). Valdav enamus vastanutest hankis kanepit illegaalselt. 335 vastajat mõõnis kanepitoodete hankimist tuttavalt. 73 vastajat tunnistas, et kasvasid endale kanepit ise ja 41 on seda palunud teha oma tutaval. Vaid 14 vastanut on kanepit/kannabinoide hankinud reguleeritud asutustest või apteegist (joonis 11). 91,2% vastanutest väidavad, et tarvitavad kanepit lisaks erinevate vaevuste leevendamisele ka lõõgastumiseks (rekreatiivsetel eesmärkidel), kusjuures vaid 7,0% meessoost vastajatest ei tarvita kanepit täiendavalt lõõgastumiseks, samas kui naissoost vastanute hulgas oli nende osakaal 14,6% ($p < 0,01$).



Joonis 9. Millisel kujul te peamiselt kannabinoide tarvitate või tarvitasite?



Joonis 10. Kuidas te kanepit/kannabinoide manustate või manustasite?



Joonis 11. Kust hangite kanepit/kannabinoide?

Arutelu

Antud küsitlusuuring on autoritele teadaolevalt seni ainuke omalaadne Eesti elanike seas läbi viidud uuring. Küsimustiku eesmärk oli põgusalt iseloomustada kanepi/kannabinooidide raviotstarbelist tarvitamist Eesti elanike hulgas. Antud uuringu tugevaks küljeks võib lugeda võrdlemisi suurt vastajate arvu ($n = 443$) ja fakti, et uuring viidi läbi nii eesti kui ka vene keeles. Uuringul on aga mitmeid puudujääke. Esiteks on uuring korraldatud internetikeskkonnas — asjaolu, mis piirab ligipääsu mitmetele inimrühmadele, eelkõige vanemaealistele ja tõsise tervisehädaga patsientidele. Teiseks viidi antud küsimustikule vastamine läbi anonüümiseeritult ja vastused olid isehinnangulised, mis ei võimalda kontrollida vastuste autentsust ja võib kallutada vastuseid teatud küsimustele. Kolmandaks on küsitlusuuring võrdlemisi mahukas, mis võib paisutada kanepist/kannabinooididest leevendust saanud vastajate hulka nendega võrreldes, kellele kannabinoidravi ei sobinud või soovitud tulemust ei andnud. Neljandaks kirjeldavad vastajad tegevusi, mis on paljudel puhkudel illegaalsed, mistõttu ei pruugi nad seejuures olla läbinisti ausad. Viiendaks viis küsitluse läbi MTÜ Ravikanep, mis ei ole nendes küsimustes neutraalne osapool.

Antud küsitlusuuringut iseloomustavad vastajate oluliselt madalam keskmine vanus ja meessoost vastajate suurem osakaal võrreldes sarnaste küsitlustega Austraalias,

Suurbritannias, Saksamaal ja rahvusvaheliselt [1]–[4]. Ehkki ametliku diagnoosiga mees- ja naissoost vastajad on keskmiselt vastavalt neli ja kuus aastat vanemad võrreldes diagnoosimata vastajatega, on patsiendid oluliselt nooremad kui eelmainitud uuringutes. Osaliselt saab sellist erinevust selgitada metodoloogiliste erinevustega, eelkõige küsitluse vormi ja värbamiskanalitega.

Küsitlusanneedis kirjeldasid vastajad oma diagnoosi vabavormis ning sellest tulenevalt ei ole nende andmete kohta numbrilisi väärtuseid esitatud. Ametliku diagnoosiga vastajate hulgas oli esindatud lai spekter erinevaid haigusseisundeid, millest levinumad olid hulgiskleroos, erineva tõsidusega meeleoluhäired, ärevushäired, Crohni tõbi, erinevad vähkkasvajad, migreenid, reumatoidartriit, kroonilised põletikulised haigused, epilepsia, selgroohaigused ja -vigastused ja muud traumad, psoriaas, hüperkineetiline häire ning kliiniline unetus. Seejuures esines valimis ka mitme erineva diagnoosiga patsiente.

Kannabinooidide kasutamist on oma raviarstiga arutanud vähem kui neljandik vastanutest, seejuures väidab omakorda vaid neljandik neist, et neil on arsti soovitus või retsept kannabinooidravimitele. Suurem osa vastajatest ei ole soovinud arstiga seda teemat arutada; vabavormis antud vastustest kerkivad esile ka paar sagedasemat põhjust, miks antud küsimust arutada ei soovita. Esiteks ja üheks peamiseks mureks on hirm kanepiteemat tõstatades saada sildistatud „narkomaaniks“. Teiseks kardetakse ravikvaliteedi ja arsti suhtumise olulist halvenemist. Samuti kardetakse juriidiliste probleemide tekkimist olukorras, kus juba omaalgatuslikult kanepit/kannabinoide tarvitatakse. Paljud vastajad on ka teadlikud, et Eestis on vaid üksikud patsiendid erandkorras saanud ametliku loa kanepipõhiste preparaatide kasutamiseks ning põhjendatakse, et arstid ei vaevu keerulist protsessi selle loa hankimiseks alustama, kui tegemist pole n-ö ametliku näidustusega, vaid mõne muu vaevusega, mille korral kannabinooididest võiks abi olla, kui muu ravi on ammendunud. Samuti väidetakse, et arstid on põhjendanud kanepit/kannabinoide sisaldavate ravimite taotlemise vältimist kartusega meedia liigse tähelepanu ja kolleegide halvaks panu ees. Lisaks anti mõista, et isegi kui kannabinooidravi võimalust prooviti arstiga arutada, järgnesid sellele halvustavad märkused ja arst ilmutas tungivat soovi teemat vältida.

Asjaolu, et suuremal osal vastanuist oli enne raviotstarbelise kanepitarvitamise alustamist varasem kanepikogemus, on kooskõlas tõigaga, et soovitud ravimõjude ja soovimatute kõrvalmõjude optimaalse tasakaalu leidmine varasema kanepikogemusega patsientidel eeldab pikemat kohanemis- ja titreerimisperioodi, mille vältel annuseid vähehaaval muudetakse [5]. Seega on alust eeldada, et varasema kanepikogemuse puudumine või üksikud põgusad kogemused soovimatute kõrvalnähtude tõttu pigem heidutavad patsiente kannabinooidravist

eemale, samas kui nende patsientide jaoks, kellel on ulatuslikum eelnev kanepikogemus, on kannabinoidravi probleemivabam ja nende eelhäälestus seda pigem soosiv.

Kannabinoidide meditsiinilistel eesmärkidel tarvitamine tekitab tihti küsimusi reaalse meditsiinilise vajaduse ja ravivajaduse taha peidetud kanepi rekreatiivtarvitamise piiri kohta [6], millest ajendatult ei limiteeritud vastajaid arsti kinnitatud diagnoosi olemasoluga. Selgub, et enamasti ei erine ametliku diagnoosiga patsientide vastused oluliselt diagnoosita patsientide vastustest. Peamiseks ja tähtsaks erandiks on seejuures sümptomid, mille leevendamiseks kanepit tarvitatakse. Ilmneb, et ametliku diagnoosiga patsientide hulgas on oluliselt suurem hulk neid vastajaid, kes tarvitavad kanepit/kannabinoide kroonilise valu, iivelduse/oksendamise, kroonilise põletiku, põieprobleemide ja epileptiliste ja/või krambihogude leevendamiseks. Oluliselt väiksem on seevastu ametliku diagnoosiga patsientide osakaal, kes kasutavad kanepit/kannabinoide alkoholi võõrutusnähtude leevendamiseks või alkoholi asendamiseks.

Ehkki keskmine vastaja tarvitab kanepit/kannabinoide 4 sümptomi leevendamiseks, ei saa küsimuse vormist tingitult väita, millise sümptomi leevendamine on primaarne tarvitamise põhjus ning millised on sellega kaasnevad sekundaarsed hüved. Proportsioonide erinevus diagnoosiga ja diagnoosita vastajate vahel annab aga mõista, et krooniline valu ja põletik ning epileptilised ja/või krambihood, aga ka iiveldus/oksendamine võivad olla diagnoosiga vastajate jaoks olulisemad sümptomid, millele kannabinoididest leevendust otsitakse. Üldiselt on kõige sagedamini valitud sümptomid seotud endokannabinoidsüsteemi regulatiivsete funktsioonidega ning paljudel puhkudel on kannabinoide uuritud ka nende vaevuste leevendamisel (lähemalt vt käesoleva aruande jaotist [„Lühiülevaade endokannabinoidsüsteemist“](#) ja lisasid 2–7), ehkki kõrge kvaliteediga andmeid kannabinoidide konkreetsest ravimõjust on vaid väheste sümptomite puhul ning ametlikult heakskiidetud kannabinoidravimeid väljastatakse vaid valitud diagnooside puhul (lähemalt vt käesoleva aruande jaotist [„Kannabinoidravigid“](#)). Eraldi võib välja tuua migreenile ning naissoost vastajate seas mainitud menstruaalvaludele leevenduse saamist, mida märgiti tihti „muude sümptomite“ alla.

Enamasti märkisid vastajad, et kanepi/kannabinoidide tarvitamisega kaasneb vähemalt üks soovimatu kõrvalmõju. Kõige sagedamini olid nendeks kontrollimatu söögiisu (38,6%) ja lühiajalised mäluhäired (30,0%). Sõltuvuse kujunemist märkis 8,3% ja võõrutusnähtude esinemist 7,0% vastanutest, seejuures on sõltuvuse kujunemise märkimise määr sarnane kanepisõltuvuse tekkimise määraga epidemioloogiliste andmete kohaselt [7]. 37,2% vastajatest väitsid, et ei ole kogunud ühtegi soovimatut kõrvalmõju.

Ülekaalukalt nõustuvad vastajad, et kanep/kannabinoidid pakuvad neile paremat leevendust kui konventsionaalsed ravimid, seejuures on rohkem kui pooled vastajatest kanepi/kannabinoidega ka mõne konventsionaalse ravimi asendanud. Sellisteks ravimiteks märgiti kõige sagedamini valuvaigistid, antidepressandid, rahustid ja unerohud. Sarnane muster kerkib esile ka hiljuti avaldatud uuringus, kus näidati, et meditsiinilistel eesmärkidel kanepi tarvitamise lubanud USA osariikides on mitmete sümptomite, sh valu, depressiooni, ärevuse ja unehäirete ravimite kasutatavate preparaatide retseptide väljastamine oluliselt langenud [8].

Valdav enamus vastajatest väitis, et kasutasid kannabinoide herbaalsel (botaanilise ürdi) kujul. Hašiši (vaigukontsentraadi) ja ekstraktide kasutamine oli vähem levinud ning ametlikke kannabinoidepreparaate oli kasutanud vaid 6 vastajat. Ehkki kanepi ja hašiši suitsetamine on kiireim, kulutõhusaim ja traditsiooniline viis kannabinoide manustamiseks, on kahetsusväärne, et 60,7% vastajatest suitsetavad koos kanepi või hašišiga ka tubakat. Ligi veerand vastajaist kasutab kanepit/kannabinoide suukaudselt ja natuke rohkem kui veerand aurustades. Kanepiürdi aurustamine tekitab oluliselt vähem kõrvalaineid võrreldes suitsetamisega [9], seejuures säilivad olulisemad inhaleerimisest tulenevad eelised suukaudse manustamise ees nagu annuse lihtne titreerimine, toimeainete kiire jõudmine vereringesse ja esmase maksapassaaži vältimine olulisel määral [10].

Enamik vastajaist hangib kanepit/kannabinoide mustalt turult, seevastu umbes veerand kasvatab kanepit ise või laseb seda enda jaoks teha tuttavalt, riskides seejuures kriminaalkaristusega. Apteegist või teistest reguleeritud asutustest on kanepit/kannabinoide hankinud vaid 14 vastajat. See tähendab, et valdav enamus küsitletuist tarvitab kanepit/kannabinoide ilma igasuguse infota toimeainete, lisaainete (nt taime- või kahjurimürkide) või bioloogilise kontaminatsiooni (nt hallituste spooride) sisalduse kohta, võimendades seega kannabinoidravi potentsiaalseid ohtusid.

Kokkuvõte

Antud küsitlusuuring on esimene, mis kaardistab eestimaalaste kanepi/kannabinoide meditsiinilistel eesmärkidel tarvitamist ja sellega kaasnevat tegevusi. Andmete võrdlemisi kehvast kvaliteedist hoolimata annab uuring mõista, et kanepi/kannabinoide tarvitamine meditsiinilistel eesmärkidel pole Eesti elanikele võõras. Pigem on kanepi/kannabinoide seadusevastane kasutamine ravieesmärkidel üllatavalt levinud ja seejuures valdavalt omaalgatuslik. Murettekitav on antud küsimustikule vastajate madal keskmine vanus ja suur hulk väga noori iseravijaid — eriti meessoost vastajate seas —, kellel puudus ametlik diagnoos. Need asjaolud viitavad, et võib eksisteerida rühm inimesi, kes maskeerivad ravivajadusega nn

sõltuvusnäidustust, õõnestades seejuures nende patsientide tõsiseltvõetavust, kellel on krooniline haiguse mille sümptomite leevendamisel on kannabinoididest tõesti kasu. Teisalt tarvitab väga suur enamus kõigist vastajatest lisaks mitmesuguste vaevuste leevendamisele kanepit/kannabinoide ka lõõgastumiseks, mis hägustab piiri meditsiinilistel ja rekreatiivsetel eesmärkidel tarvitajate vahel.

Väga tihti ei ole patsiendi raviarst teadlik omaalgatuslikest ravivalikutest ja patsient ei julge teemat oma arstiga arutada, isegi kui ta enda väitel kanepist/kannabinoididest mõne sümptomi leevendamisel olulist abi saab. Selline olukord võib kujuneda ohtlikuks patsientidele, sest kasutatava kanepiürdi, hašiši või ekstrakti koostisosad, kvaliteet ja annused pole teada. Samuti võib patsiendil esineda vastunäidustusi kannabinoididele (nt südame rütmihäire), millest ta ise teadlik ei ole, kuid millest arst teda teavitada saaks. Kannabinoidravimite tarvitamine arsti teadmisel võiks aidata ennetada ka võimaliku sõltuvushäire kujunemist vastava soodumusega patsientidel. Lisaks kaasneb kanepi/kannabinoidide hankimise või kanepi kasvatamisega ühest küljest võimalus sattuda korrakaitseorganite huviorbiiti ja teisalt tihtilugu kontakt kriminaalse elemendiga — tegurid, millega kroonilise tervisehäda all kannatavad inimesed ei peaks olema sunnitud kokku puutuma.

Tulevased uuringud peaksid täpsustama, milliste sümptomite leevendamiseks kanepit/kannabinoide spetsiifiliste diagnooside puhul peamiselt tarvitatakse ja kindlasti hõlmama rohkem selliseid patsiente, kes kanepist/kannabinoididest abi ei ole saanud. Samuti tuleks kaaluda Eesti arstkonna endokannabinoidsüsteemi ja kannabinoidravi puudutavate teadmiste kaardistamist, sest paljud vastajad kurtsid arstide baasteadmiste puudumist selles valdkonnas. Üha kasvav andmete hulk ja laialdasem kasutamine teistes riikides viitab kannabinoidide kasutamise efektiivsusele mitmete vaevuste leevendamisel ja raviarstid peaksid oskama sellel teemal patsiente nõustada.

Kasutatud allikad:

- [1] A. Hazekamp, M. A. W. M.D, K. R. M.-V. M.D, D. A. M.D, and F. G. M.D, "The Medicinal Use of Cannabis and Cannabinoids—An International Cross-Sectional Survey on Administration Forms," *J. Psychoactive Drugs*, vol. 45, no. 3, pp. 199–210, Jul. 2013.
- [2] W. Swift, P. Gates, and P. Dillon, "Survey of Australians using cannabis for medical purposes," *Harm. Reduct. J.*, vol. 2, p. 18, 2005.
- [3] M. a. Ware, H. Adams, and G. w. Guy, "The medicinal use of cannabis in the UK: results of a nationwide survey," *Int. J. Clin. Pract.*, vol. 59, no. 3, pp. 291–295, Mar. 2005.
- [4] Grotenhermen and Schnelle, "Survey on the Medical Use of Cannabis and THC in Germany," *J. Cannabis Ther.*, vol. 3, no. 2, pp. 17–40, Mar. 2003.
- [5] W. Notcutt *et al.*, "Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: Results from 34 'N of 1' studies," *Anaesthesia*, vol. 59, no. 5, pp. 440–452, May 2004.
- [6] W. Pedersen and S. Sandberg, "The medicalisation of revolt: a sociological analysis of medical cannabis users," *Sociol. Health Illn.*, vol. 35, no. 1, pp. 17–32, Jan. 2013.
- [7] C. Lopez-Quintero *et al.*, "Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: Results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC)," *Drug Alcohol Depend.*, vol. 115, no. 1–2, pp. 120–130, May 2011.
- [8] A. C. Bradford and W. D. Bradford, "Medical Marijuana Laws Reduce Prescription Medication Use In Medicare Part D," *Health Aff. (Millwood)*, vol. 35, no. 7, pp. 1230–1236, Jul. 2016.
- [9] B. Pomahacova, F. V. der Kooy, and R. Verpoorte, "Cannabis smoke condensate III: The cannabinoid content of vaporised Cannabis sativa," *Inhal. Toxicol.*, vol. 21, no. 13, pp. 1108–1112, Nov. 2009.
- [10] F. Grotenhermen, "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids," *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 42, no. 4, pp. 327–360, Apr. 2003.

Soovitused kannabinoidmeditsiini nüüdisajastamiseks

Eesti Vabariigis

Kannabinoidravimite import pole pikas perspektiivis

jätkusuutlik lahendus

Alates 2013. aastast on Hollandi ravikanepitootja Bedrocan toodetud kanepiõisikuid tarnitud välisriikidesse, sh Saksamaale, Tšehhisse, Itaaliasse ja Soome. Need riigid on hakanud kanepiõisikuid Hollandist sisse ostma kas patsientide pikaajalisel tungival nõudmisel või — nt Itaalia puhul — seetõttu, et riik on küll omal algatusel üritanud käivitada ravikanepiprogrammi, kuid pole selle raames garanteerinud patsientidele kodumaise kanepi kättesaadavust.

Nõudluse hüppelise kasvu tõttu kolmekordistas Bedrocan tootmiskahte 2015. aastal uue kasvurajatise avamise järel, kuid probleemid nõudluse rahuldamisega jätkuvad.

Patsientide jaoks turvalise, valikuvõimalusteküllase ja taskukohase kannabinoidravisisüsteemi loomine eeldab turukonkurentsi ja piisavat riigisisest kasvatusvõimsust, kuna Hollandi kanep on tarbijale kallis (Saksamaal maksab gramm Bedrocani raviürti keskel läbi 14,45 eurot ning dronabinool ja nabiximols on neli kuni kaheksa korda kallimad, samas kui Kanada patsient kulutab sertifitseeritud ravikanepi grammile 4–10 eurot, saab endale sobivaima ravimi valida u 200 sordi hulgast ja tal on voli seda soovi korral ise kasvatada) [1].

Seega tuleks kõigil riikidel, mis tulevikus soovivad ravikanepit kodanikele võimaldada, keskenduda algusest peale omamaisele tootmisele ning konkurentsivõime loomisele uute sortide ja kasvatustehnikate arendamise vallas. Antud valdkonnas pädevatele isikutele, kes on oskusteabe omandanud seni veel valdavalt illegaalse kasvatustegevuse käigus, ei tohiks riiklikult kontrollitud programmide raames tegutsemiseks liiga suuri takistusi teha. Korralikult toimivate, valitsuse järelevalvega kasvatusprogrammide loomine eeldab n-ö põranda all omandatud kogemuste hõlmamist seaduslikku kanepikasvatusemajandusse.

MTÜ Ravikanep ettepanekud kannabinoidravimituru

reguleerimiseks

Lähtudes ÜRO 1961. aasta narkootiliste ainete ühtse konventsiooni artiklitest 23 ja 28 [1] ning võttes arvesse kannabinoidravi näidustusega patsientide vajadusi ja õiguseid, Eesti uimastiseaduste, ravimipoliitika ja tervishoiusüsteemi iseärasusi, kannabinoidmeditsiini

kiiresti kasvavat rolli nüüdisaegses tõenduspõhises meditsiinis ning tõenduspõhise meditsiini aluspõhimõtteid, soovitab MTÜ Ravikanep:

1. asutada riiklik kannabinoidmeditsiini amet, mille ülesanneteks on kannabinoidravi näidustusega patsientide vajaduste kaardistamine ja rahuldamine, tervishoiutöötajate kannabinoidmeditsiinalane nõustamine ja koolitamine, kannabinoidravimite kättesaadavuse parendamine, kanepipõhiste ravimite tootmise arendamine nii kohaliku kui ka välismaise oskusteabe toel, volitatud kodukasvatajate nõustamine, kannabinoidravi näidustuste loendi ajakohastamine kõige värskemate uuringute valguses, arstide ja patsientide vahelise suhtluse koordineerimine, optimaalsete ja taskukohaste kannabinoidraviviiside reguleerimine ning kannabinoidravi tõhususe ja ohutuse jooksev hindamine;

2. kannabinoidravimite parema kättesaadavuse tagamise huvides peatada kanepi peamise toimeaine Δ^9 -THC (dronabinooli) eksitav topeltklassifitseerimine korraga narkootiliste ja psühhotroopsete ainete I ja III nimekirja [2] ning liigitada edaspidi Δ^9 -THC/dronabinool ainult III nimekirja;

3. hakata Euroopa Parlamendi ja Nõukogu määruse (EÜ) nr 726/2004 [3] artiklis 83 sätestatud erilubadega ravimite kasutamise regulatsiooni alusel võimaldama ravikanepit või kannabinoidravimeid lihtsustatud ja kiirendatud korras selliste krooniliste raskete ja/või terminaalset haigete ja/või praegu teadaoleva ravita haiguseid põdevate haigete sümptomaatiliseks raviks, kelle jaoks konventsionaalse ravi võimalused on soovitud mõjude puudumise või soovimatute kõrvalnähtude talumatuse tõttu ammendunud ja/või kelle vaevuseid võiks ravi kannabinoidide või kanepiürdiga leevendada;

4. töötada välja kord, mille alusel võimaldatakse patsientidel, kellel arst on tuvastanud kannabinoidravi-näidustuse, kuid kelle igakuisest netosissetulekust kuluks sertifitseeritud retseptkannabinoidravimite hankimisele rohkem kui viiendik, kasvatada raviotstarbelist kanepit ise või volitada raviotstarbelise kanepi kasvatamine pereliikmele, lähedasele inimesele või hooldajale vähemalt seni, kuni retseptkannabinoidravimite hinnad ravimiturul kahanevad taskukohaseks või kaetakse ravikindlustusega;

5. juhul, kui süüdistatavad isikud ei kasvata enda tarbeks ravieesmärgil rohkem kui poole aasta ravikanepi-varu ning uurimise käigus ei tuvastata raskendavaid asjaolusid, nt kanepi või muude keelatud ainete müümise juhtumeid, piirduda kanepi ebaseaduslikus kasvatamises kahtlustatavatele isikutele süüdistuse esitamisel edaspidi narkootiliste ja psühhotroopsete ainete ning nende lähteainete seaduse [4] § 15 lõikega 1 („Narkootilise või psühhotroopse aine arsti ettekirjutuseta tarvitamise või väikeses koguses ebaseadusliku valmistamise, omandamise

või valdamise eest karistatakse rahatrahviga kuni 300 trahviühikut või arestiga“) või oportuuniteedi pakkumisega ja suunata nad esimesel võimalusel kannabinoidmeditsiinalase koolituse läbinud arsti vastuvõtule;

6. eri kannabinoidraviviiside tõhususe ja ohutuse paremaks hindamiseks viia Sotsiaalministeeriumi eestvedamisel ja Hollandi kanepiravimudeli eeskujul läbi vähemalt nelja aasta pikkune kliiniline uuring, mille raames võimaldatakse projekti hõlmatud tervishoiutöötajail määrata kindlalt piiritletud krooniliste ja/või terminaalsete diagnoosidega (nt hulgiskleroosi, selgroovigastuse, kroonilise valu ja/või keemiaravi kõrvalmõjudega) patsientidele nii ravi retseptkannabinoididega kui ka sertifitseeritud botaaniliste ravimitega.

Kasutatud allikad:

- [1] "ÜRO 1961. aasta narkootiliste ainete ühtne konventsioon – Riigi Teataja." [Online]. Available: <https://www.riigiteataja.ee/akt/13081833>. [Accessed: 10-Nov-2016].
- [2] "Sotsiaalministri 18. mai 2005. a määruse nr 73 'Narkootiliste ja psühhotroopsete ainete meditsiinilisel ja teaduslikul eesmärgil käitlemise ning sellealase arvestuse ja aruandluse tingimused ja kord ning narkootiliste ja psühhotroopsete ainete nimekirjad' muutmine – Riigi Teataja." [Online]. Available: <https://www.riigiteataja.ee/akt/12883465>. [Accessed: 08-Nov-2016].
- [3] *Euroopa Parlamendi ja Nõukogu määrus (EÜ) nr 726/2004*. 2004. [Online]. Available: <http://ec.europa.eu/enlargement/ccvista/ee/32004r0726-ee.doc>. [Accessed: 08-Nov-2016].
- [4] "Narkootiliste ja psühhotroopsete ainete ning nende lähteainete seadus – Riigi Teataja." [Online]. Available: <https://www.riigiteataja.ee/akt/12947070>. [Accessed: 10-Nov-2016].

Lisa 1. Väljavõtteid teatmikust „Sissejuhatus ravikanepisse“

Arno Hazekamp

Dr Arno Hazekamp (s 1976) on rahvusvaheliselt tunnustatud kanepiuuriija ning Hollandis ravikanepit ametlikult tootva ettevõtte Bedrocan uurimis- ja haridusala juht. Dr Hazekamp omandas bakalaureusekraadi molekulaarbioloogia vallas ja seejärel biofarmatseutikateaduste magistri kraadi Hollandis Leideni ülikoolis. Tema doktoritöö keskendus kanepi raviotstarbelisele kasutamisele ning praktilistele probleemidele, mis takistavad selle hõlmamist nüüdismeditsiinisüsteemi. Alates 2002. aastast on ta osalenud Hollandi riiklikus ravikanepiprogrammis kvaliteedikontrolli, manustamisviiside ja keemilise analüüsi spetsialistina. Dr Hazekamp kuulub rahvusvahelise kannabinoidmeditsiini liidu IACM juhatusse ning tegeleb aktiivselt loengute andmisega mitmetes riikides ja kannabinoidravi valdkonna edendamisega, et vähendada uurimis- ja haridustöö abil lõhet patsientide vajaduste ja nüüdismeditsiini nõuete vahel.

Käesolevas jaotises on autori loal tsiteeritud dr Hazekampi koostatud ja avaldatud teatmikku „Sissejuhatus ravikanepisse“ [1].

Standardiseerimine ja kvaliteedikontroll

Selgelt määratletud koostis on esmanõue igale ravimile, millega ennetatakse ebameeldivaid üllatusi selle mõjude, kanguse või puhtuse osas. Taimse ravimi jaoks nagu kanep algab täpse koostise tagamine taime kasvutingimuste rangest kontrollimisest ja jälgimisest. Kanepitaimed esinevad mitmel kujul; neid eri vorme nimetatakse sortideks ehk kultivarideks. Lisaks silmnähtavatele erinevustele taime kujus ja välimuses erinevad kanepi eri sordid üksteisest kannabinoidide ja terpeenide spetsiifilise sisalduse poolest (vt ptk 2, „Keemiline koostis ja sordid“). Kanepiürdis sisalduvate aktiivsete osiste täpne kombinatsioon on aluseks selle ravitoimete iseärasustele. See tähendab, et suhteliselt väikesed muutused kanepiürdi koostises võivad olulisel määral mõjutada kanepi raviomadusi.

Keemiliste karakteristikute põhine kvaliteedikontroll on usaldusväärse koostise tagamiseks esmatähtis. Hollandi ravikanepiprogrammi raames on kõigi toodete tooteteave, nt Δ^9 -THC/CBD osakaal, terpeeniprofiil ja niiskussisaldus avalik. Sõltumatu laboratoorse analüüsiga kinnitatakse iga toote puhtust lisaainetest nagu pestitsiidid, raskemetallid või mikroobid. Vastavus tööstushügieeni ja -ohutuse standardile (HACCP), farmatseutiliste ainete

tootjatele kehtestatud nõuetele (GMP), haldussüsteemide standardile ISO ning heale põllumajandustavale (GAP) on lahutamatu osa kõikidest tootmise etappidest.

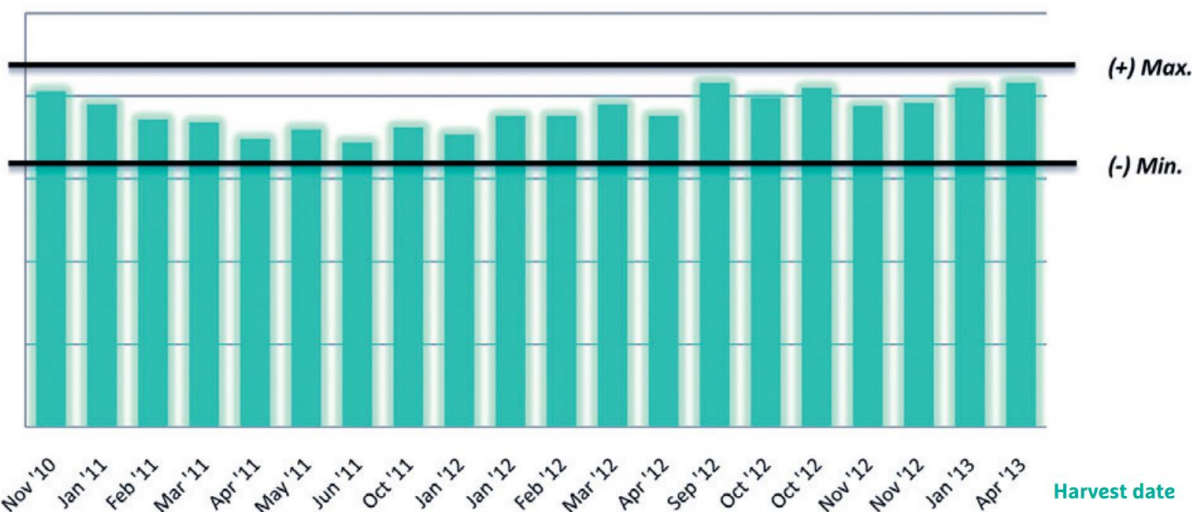
Standardiseeritud tootmine

Raviotstarbeliseks kasutamiseks mõeldud kanepitaimi paljundatakse vegetatiivselt (kloonidena), mis tähendab, et nn „emataimelt“ lõigatud osad kasvatatakse terviklikeks taimedeks. Sama protseduuri abil, mida nimetatakse ka paljundamiseks pistokstega, paljundavad aednikud oma lemmiktomateid, roose või viinamarjavääte. Vegetatiivne paljundamine garanteerib kloontaimede geneetilise identsuse ning seega ühesuguste soovitud ja meeldivate omaduste väljakujunemise. Kanepi puhul tagab see igale taimele võrdse potentsiaali kannabinooidide ja terpeenide soovitud segu tootmiseks.

Hollandi ravikanepiprogrammi raames kultiveeritakse kanepit umbes 140 taimest koosnevate partiide kaupa; iga partii koristuskõlblikuks kasvamine võtab aega paar kuud. Sel perioodil võivad isegi väikesed muutused kasvutingimustes tuua kaasa olulisi muutuseid lõppsaaduse aktiivsete komponentide koosseisus. Alates 2002. aastast on ettevõtte Bedrocan süstemaatiliselt uurinud selliste tingimuste, nt kasutatud valgustite tüüpide ja ereduse, taimemassi tiheduse, niiskuse, õhuventilatsiooni, kastmisgraafikute, kasutatud väetisetüüpide ja bioloogilise parasiiditõrje mõjusid kanepitaimede kvaliteedile ja koostisele. Nii kogutud andmed on võimaldanud ettevõttel taimede arengut hoolikalt jälgida ja kontrollida ning pakkuda rangelt standardiseeritud toodet (vaata joonis 1-1).

Standardiseeritud kanepipõhise ravimi tootmine ei lõppe aga saagikoristusega. Ka kõik järgmised etapid — kuivatamine, pakendamine, ladustamine — võivad lõppsaaduse keemilist koosseisu mõjutada. Terpeenid võivad kergesti aurustuda isegi toatemperatuuril; kannabinooidid võivad valguse ja soojuse mõjul laguneda (nt võib aktiivne Δ^9 -THC muutuda suuresti mitteaktiivseks CBN-iks; vt ptk 2, „Keemiline koostis ja sordid“). Sel põhjusel on oluline jälgida ja kontrollida iga sammu kasvatusel lõppkasutuseni. Ettevõttes Bedrocan jäädvustatakse kõik mõõdetavad parameetrid logidesse, mis pakuvad ülevaadet pikaajalistest tendentsidest mitmete aastate vältel. Taolisel viisil kogutud teave on oluline ressurs edasistele teadusarendusprogrammidele.

THC %



Joonis 1-1. Bedrocan toodab standardiseeritud toodet, mis tähendab, et toote keemiline koostis on alati muutumatu. Antud graafik näitab kanepisordi „Bedrocan“ kahekümne eri partii Δ^9 -THC sisaldust (protsentides). Mustad jooned näitavad Euroopa Liidus botaanilistele ravimitele lubatud kõikumise määra.

Kvaliteedikontroll

Kanepipõhine ravim peab olema usaldusväärne, et selle kasutamist saaks ühildada normaalse aktiivse eluga: pere ja sõprade seltskonnaga, tööl käimisega, auto juhtimisega jne. Soovitud omaduste garanteerimiseks testivad Bedrocani tooteid sõltumatud erilaborid. Üldiselt kohaldatakse kanepiürdi kvaliteedi kontrollimiseks kaht tüüpi teste. Ühe testimise raames hinnatakse üldist väljanägemist ning kannabinooidide, terpeenide ja niiskuse sisaldust. Teise testidetsükli käigus veendutakse, et ürdis ei sisaldu soovimatuid aineid: lisandeid, mikroobe, raskemetalle või pestitsiide. Kõik tulemused võetakse kokku analüüsisertifikaadis, mis on kättesaadav nii patsientidele kui ka arstidele (vt joonis 1-2). Kanepit võib nimetada standardiseerituks, kui selle eri partiide analüüsid näitavad ühesuguse kõrge kvaliteedi püsivust pikema aja vältel.



Joonis 1-2. Analüüsisertifikaat, mis väljastatakse iga Hollandi ravikanepi-partii kohta.

Ravikanepi kõige olulisemaks karakteristikuks on kannabinoidide sisaldus. Meditsiinilises kontekstis ei peeta kanepis sisalduvat Δ^9 -THC-d selle ainsaks aktiivseks komponendiks. Üha kasvav hulk teaduslikke tõendeid annab mõista, et nii kannabidiool (CBD) kui ka vähem tuntud kannabinoidid nagu tetrahüdrokannabivariin (THCV) või kannabigerool (CBG) võivad tingida osa ravimõjudest. Seetõttu uuritakse Bedrocani toodetes enne patsientidele väljastamist analüüsides tervet hulga kannabinoidide sisaldust.

Täiendavate testide raames hinnatakse Hollandi ravikanepitoodete üldist välimust (nt õisikute kuju, karvade või putukate puudumist), niiskussisaldust ja terpeeniprofiili. Oletatavasti mõjutavad kanepiürdis ohtralt sisalduvad terpeenid kannabinoidide ravitoimeid arvukatel viisidel, mh võimendades kannabinoidide biokättesaadavust soolkonnas või kopsudes ning mõjutades retseptorite afiinsust või ainevahetust. Paljudel terpeenidel on ka eraldised olulised omadused (vt ptk „Keemiline koostis ja sordid“).

Võimalikud soovimatud kõrvalained kanepis

Kontrollimata allikatest hangitud kanep võib olla reostunud mitmesuguste kahjulike ainetega. Nii ajakirjanduses kui ka arstiteaduslikes väljaannetes on kirjeldatud juhtumeid, kus haiglaravile sattumise või ränkade terviseprobleemide põhjuseks oli ebatavalise kanepi tarvitamine. Seetõttu Bedrocani tooteid testitakse, et garanteerida puhtus käesolevas jaotises loetletud kõrvalainetest.

Kanepit kasvatatakse väga soojades ja niisketes tingimustes, mis on ideaalsed ka mõnede **mikroobide** vohamiseks. Sõnnikupõhised väetised ja kesine hügieen võivad soodustada taimede nakatumist soolestikubakteritega (*E. coli*). Nakatamine hallitusseentega, nt perekondade *Aspergillus* või *Penicillium* liikidega, võib esile kutsuda eluohutlikke haigusseisundeid; eriti ohustatud on immuunsüsteemi häirete all kannatavad patsiendid. Mitte kõik mikroobsed nakkused pole tuvastavad kanepit lihtsalt mikroskoobi all vaadeldes. Mõned mikroobid või nende tekitatud toksilised kemikaalid taluvad kuumust hästi ja võivad kanepisigarettide suitsetamisel või vaporisaatori kasutamisel hingamisteedesse sattuda. Garanteerimaks täielikku puhtust mikroobidest desinfitseeritakse Bedrocani kanepi gammakiirgusega. Kiiritamine ei mõjuta ei kanepiürdi keemilist koostist ega ka ravitoimet.

Ehkki kahjurimürke e **pestitsiide** kasutatakse põllumajanduses laialdaselt, on nende tarvitamine piiratud konkreetsete põllukultuuridega ja kontrollitud kogustega. Kanepi puhul pole selge, millised pestitsiidid ja kas üldse patsientide tervist ohustavad. Seni pole inhaleeritud või söödud kanepis sisalduvate pestitsiidide ohutust teaduslikult uuritud. Küll aga on uuringud näidanud, et pestitsiididega reostunud kanepi suitsetamisel hingatakse paljud pestitsiidid sisse muutumatul kujul. Bedrocan ei kasuta kasvatamisel mingisuguseid tööstuskeemilisi kahjurimürke; kahjureid tõrjutakse ainult bioloogiliste meetoditega (röövputukatega).

Raskemetalle nagu elavhõbe, arseen, kaadmium või plii ei lisata kanepiürdile enamasti meelega. Neid võib aga leiduda materjalides, millega taim kasvatamise ajal kokku puutub, nt pinnases, kastmisvees või väetistes. Teadaolevalt imab kanepitaim raskemetalle endasse väga tõhusalt. Pärast tarvitamist võivad need raskemetallid ladestuda kehakudedesse, kahjustades aja jooksul mitmeid elundeid. Kõik materjalid, mida Bedrocan kanepi kasvatamise juures kasutab, on garanteeritult ohutud ja raskemetallivabad.

Kanepit müüakse kaalu järgi (grammikaupa), kusjuures tugevama toimega ürdi eest küsitakse suuremat hinda. Kaalu suurendamiseks võidakse kanepiürdile lisada **lisaaineid** nagu liiva või metallipuru, nt pliidi või rauda. Mulje jätmiseks suuremast kangusest võidakse ürdile lisada peeneks jahvatatud klaasipuru või talki, millega matkitakse õisiku näärmekarvakesi (vt ptk 2, „Keemiline koostis ja sordid“). Kvaliteedikontrolli käigus läbivad kõik Bedrocani tooted visuaalse vaatluse, millega tagatakse lõppsaaduse puhtus sellistest ainetest.

Kõigi nende substantside sissehingamine või -söömine võib ilmselt kaasa tuua soovimatuid tagajärgi nagu infektsioonid, mürgistused või kopsukahjustused. Seega soovitatakse patsientidel, kui vähegi võimalik, hankida kanepit usaldusväärsest ja ametlikust allikast.

Keemiline koosseis ja sordid

Levinud väitel, et kanep on üks kõige põhjalikumalt uuritud taimi teaduse ajaloos, on tõepõhi all — seni on nii kanepi ravikasutust kui ka kuritarvitamist käsitlevaid teaduslikke uuringuid avaldatud rohkem kui 10 000. Juba on kanepitaimedes ja kanepitoodetes üle kogu maailma tuvastatud rohkem kui 500 keemilist komponenti. Neist kõige tuntumad on kannabinoidid, nende seas kurikuulus Δ^9 -THC. Kuid kanepitaimes leidub hulgaliselt muidki kemikaale nagu terpeenid, flavonoidid ja alkaloidid, ning siiaamaani avastatakse aeg-ajalt uusi koostisaineid. Kuna paljusid neist koostisosadest pole raviväärtust silmas pidades seni korralikult iseloomustatud, nimetavad mõned teadlased (eesotsas kanepi peamise mõjuaine avastaja Raphael Mechoulamiga) kanepit „tähelepanuta jäetud farmakoloogiliseks kullaaukuks“.

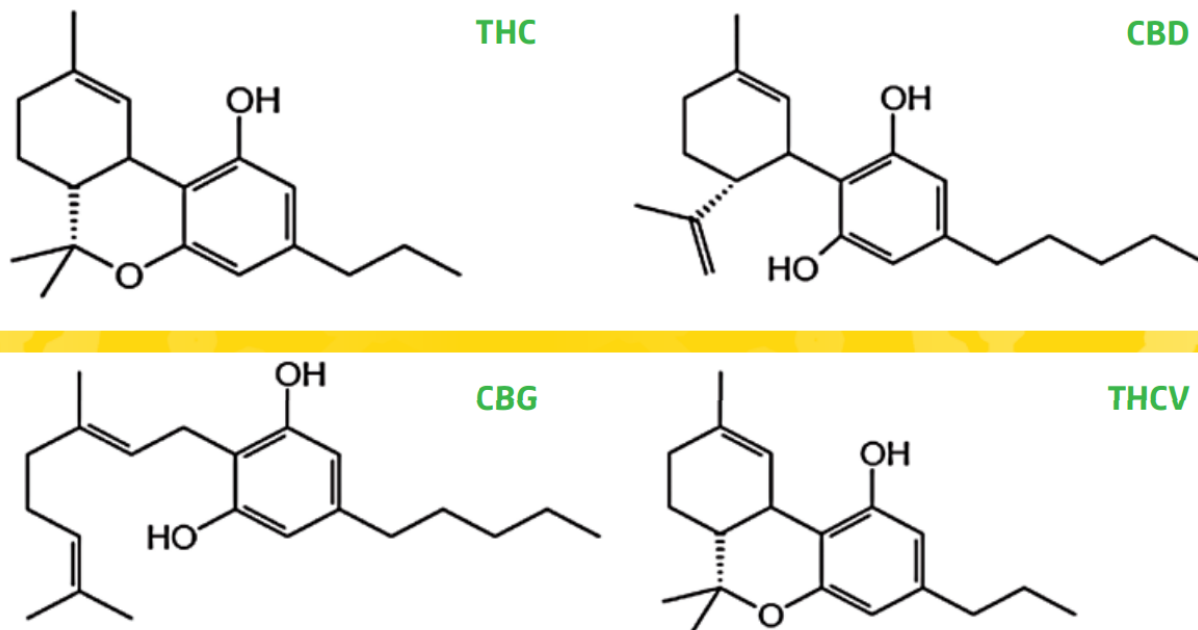
Kõige huvitavamad koostisained leiduvad kogu kanepitaimi pinnal kasvavate tillukeste näärmekearvade eritistes. Need karvakesed ehk trihhoomid valmistavad kleepuvat vaiku, mis koguneb tilgakestena iga karva tippu. Trihhoomid on nii väikesed, et neid näeb ainult mikroskoobi all (vt joonis 2-1). Trihhoomid leidub nii isas- kui ka emastaimedel, kõige arvukanalt aga emaste kanepitaimede õisikutes. Seetõttu keskenduvad kanepikasvatajad ainult emastaimede kasvatamisele. Kanepiõisiku meditsiiniline väärtus sõltub kokkuvõttes selle toodetavate koostisainete täpsest vahekorrast. Suurem osa teadlastest on ühel nõul, et kanepiürdi meditsiinilises plaanis kõige olulisemateks koostisosadeks on kannabinoidid ja terpeenid.



Joonis 2-1. Foto kanepi trihoomidest mikroskoobi all (suurendus ~50 korda).

Kannabinoidid — peamised aktiivsed koostisained

Kannabinoidide peetakse kanepitaime peamisteks ravitoimelisteks koostisaineteks. Neid leidub ainult kanepitaimes; kusagil mujal looduses samu ühendeid ei esine. Seni on tuvastatud üle saja kannabinoidi, mis on keemilise struktuuri poolest üksteisega sarnased. Lisaks on mitmeid kannabinoidilaadseid kemikaale loodud farmaatsialaborites. Vabas õhus kasvanud kanepiga võrreldes leidub sisetuningimustes kasvatatud kanepis üldiselt rohkem kannabinoide. Optimaalsetes sisetuningimustes võib Δ^9 -THC sisaldus emastaimede õisikutes küündida koguni 30 protsendini kuivatatud ürди kogukaalust.



Joonis 2-2. Mõnede põhjalikumalt uuritud kannabinoidide keemilised struktuurid.

Kõige tuntum kannabinoid on delta-9-tetrahydrokannabinool, lühendatult Δ^9 -**THC**. Lisaks eufooriatundele ehk „pilves olekule“, mis huvitab meelelahutuslikke tarvitajaid, on Δ^9 -THC-l oluline roll ka paljude kanepi ravimõjude juures. Näiteks aitab Δ^9 -THC muu hulgas leevendada iiveldust ja oksendamist, valu ja lihasspasme, parandada une kvaliteeti ja soodustada söögiisu. (Kannabinoidravi-näidustuste kohta vt täpsemalt käesoleva aruande lisadest 2-7 — Toim.)

Teine teadlaste suurt tähelepanu pälvinud kannabinoid on kannabidiool ehk **CBD**. Sellel on ravitoimed, kuid see ei tekita tarvitajal „pilves olekut“. Vastupidi — tegelikult leevendab CBD osa suurte Δ^9 -THC-annustega kaasnevatest soovimatutest kõrvalnähtudest. Uuringud näitavad, et CBD võib aidata leevendada mitmesuguste raskesti ohjeldatavate tervisehäirete, sh reumatoidartriidi, diabeedi, posttraumaatilise stresshäire, ärevushäirete ja antibiootikumide suhtes resistentsete nakkuste sümptomeid. Ravitoimeid on ka sellistel kannabinoididel nagu kannabigerool (CBG), mis leevendab tõhusalt põletikke, ja tetrahydrokannabivariin (THCV), mille epilepsia- ja parkinsonismivastaseid mõjusid praegu uuritakse. Nende kannabinoidide keemilised struktuurid on toodud joonisel 2-2. Kuna eri kannabinoididel on väga erinevad ravitoimed, avaldab kanepiõisikus leiduvate kannabinoidide spetsiifiline segu olulist mõju ürdi võimalikele tervisemõjudele.

Terpeenid — ravitoime peenhäälestamine

Terpeenid on ained, mis annavad kanepile tüüpilise lõhna ja maitse. Seni on kanepitaimest eraldatud üle 120 terpeeni. Erinevalt kannabinoididest on kõik kanepis leiduvad terpeenid

(nagu mürtseen, alfa-pineen ja beeta-karofülleen) mujal looduses laialt levinud. Siiski avaldavad need ühendid väga mitmesuguseid mõjusid, mis võivad muu hulgas moduleerida osa Δ^9 -THC soovimatutest mõjudest nagu kanepipruukimisest johtuvad lühimälu häired ja ärevus. Terpeenidel on ka endil huvitavad farmakoloogilised mõjud; mõned neist on tugevatoimelised antibiootikumid, samas kui teistel on näiteks valuvaigistavaid ja põletikuvastaseid mõjusid.

Kuna kanepi-terpeene on nii palju, võivad need kanepitaimes esineda ka väga erinevates kombinatsioonides. Ja täpselt nagu kannabinoididki, võivad kõik spetsiifilised terpeenisegud esile kutsuda ainulaadseid ravitoimeid. Terpeenid aurustuvad kergesti (mistõttu me nende lõhna tunnemegi) ja hingatakse suitsetamise või vaporiseerimise käigus sisse. Paraku on seni viidud läbi vaid käputäis uurimusi eesmärgiga selgitada välja eri terpeenide ja kannabinoidide vahelisi potentsiaalseid interaktsioone. Sellest hoolimata on igal selgelt eristuvail kanepisordil usutavasti ainuomane kannabinoidide ja terpeenide kompositsioon.

Kanepisordid ja nende nimetused

Kanepitaimi on ainult üht liiki, mille botaaniline nimetus on *Cannabis sativa* L. See tähendab, et (bioloogilises mõttes) on võimalik iga kanepitaimi ristata iga teise kanepitaimiga. Kanepi kõige lähedasemad sugulasliigid on humal ja veidi kaugemalt nõges. Ajaloo jooksul on inimesed mitmel pool maailmas kultiveerinud kanepit selektiivselt, et saavutada soovitud karakteristikuid nagu narkootiline toime, õisiku spetsiifiline kuju, lõhn jne. Kui aretamise tulemusel saadud taim erineb piisaval määral teistest kanepitaimedest, peetakse seda enamasti eraldiseisvaks **sordiks**.

Taolise aretamise ja selektsiooni tulemuseks on lai valik sorte. Üldiselt kasutavad aretajad, rekreatiivtarvitajad ja patsiendid sortide eristamiseks nimetusi nagu „White Widow“, „Northern Lights“, „Amnesia“ või „Haze“. Nüüdisajal on kirjeldatud üle 700 sordi; arvatavasti on neid tegelikult märksa rohkem. Ilmselge küsimus on, kuidas kõikidele neile sortidele pandud nimed peegeldavad tegelikke erinevuseid ravitoimetes. Teisisõnu — millistest sortidest on patsientidele kõige rohkem kasu ja kui palju nimetusi on sortide eristamiseks tegelikult tarvis?

Sordi nimetus	Δ^9 -THC	CBD	Tüüp
„Bedrocan“	22	-	<i>sativa</i>
„Bedrobinol“	13,5	-	<i>sativa</i>

„Bediol“	6,3	8	<i>sativa</i>
„Bedrolite“	< 0,4	9	<i>sativa</i>
„Bedica“	14	-	<i>indica</i>

Tabel 2-3. Praegu Hollandi ravikanepiprogrammi raames pakutavad kanepisordid. Sisaldus on esitatud protsendina kuivatatud ürdi kogukaalust.

Kõige levinum viis kanepisortide klassifitseerimiseks on fenotüüpipõhine. Fenotüüp hõlmab kõiki inimmeeltega tajutavaid karakteristikuid: taime kuju, värvust, kõrgust, lõhna jne. Nende karakteristikute alusel jaotatakse kanepisordid enamasti kahte tüüpi: *Cannabis sativa* ja *Cannabis indica*. *Sativa*-tüüpi kanepisorte e nn harilikku kanepit kasvatati algselt läänemaailmas tööstuslikult kiu, õli ja loomasööda saamiseks. Neile sortidele on iseloomulik kõrge kasv, pikad vahed okste vahel ning pikad, kitsad lehed. *Indica*-tüüpi sordid seevastu pärinevad Aasia lõunapiirkondadest ja ajalooliselt nimetataksegi neid india kanepiks. Neid sorte iseloomustavad lühem, põõsasjas kasv, laiema lehed ja enamasti suhteliselt lühike küpsemisperiood. Eri tüübi esindajatel on erinev lõhn, mis tõenäoliselt peegeldab erinevaid terpeeniprofiile. Suurem osa nüüdisaegsetest kanepisortidest, mida mustal turul leida võib, on tegelikult *sativa* ja *indica* ristandid ehk hübriidid. Mõnikord loetakse eraldi tüübiks ka *Cannabis ruderalis*, mis on väiksem ja „umbrohulisem“, peamiselt Ida-Euroopas levinud taim. Seda kunagistelt kanepipõldudelt pärinevat ja hiljem metsistunud liiki ei kasvatata nüüdisajal enamasti ei Δ^9 -THC-sisalduse ega ka ravimõjude tarbeks. *Ruderalis*-tüübi taimed on keskkonnaga kohastumise käigus nüüdseks kaotanud suure osa omadustest, mille pärast neid minevikus viljeldi.

***Sativa-indica*-dilemma**

Teadlased on korduvalt üritanud kanepisorte klassifitseerida nende kannabinoidisisalduse alusel. Kriminaaljuriidilises ja seadusandlikus kontekstis on kõige olulisemad erinevused narkootilise ja kiukanepi vahel. Olemasolevate klassifikatsioonisüsteemide raames hinnatakse Δ^9 -THC ja CBD ning mõnikord täiendavate kannabinoidide sisaldust. Paraku pole nende klassifitseerimiskatsete juures arvesse võetud laia valikut terpeene. Kanepitaime meditsiiniliste omaduste parem mõistmine eeldab paremat klassifitseerimisviisi, mis võtab arvesse kõiki teadaolevaid kannabinoide ja terpeene.

Paljude riikide patsiendid on tüütul katse-eksituse-meetodil tuvastanud konkreetsed kanepisordid, mis nende tervisehäire ravimisel kõige optimaalsemaid tulemusi annavad. Laialt levinud *sativa*- ja *indica*-tüüpide eristusest on patsientidel selliste otsingute juures palju abi.

Küll aga pole kunagi korralikult uuritud seda, kas ja kuidas on kanepi ravitoimed korrelatsioonis ühegi *sativa* ja *indica* vahelise erisusega. On selge, et parem arusaamine kanepisortide vahelistest keemilistest erinevustest võiks aidata pisendada lõhet, mis lahutab rekreatiivpruukijate kogukonna hulgas levinud laiaulatuslikke praktilisi teadmisi informatsioonist, mis on vajalik patsientidele ja tervishoiutöötajatele.

Ettevõtte Bedrocan tegeleb suure hulga (potentsiaalselt) aktiivsete kanepikomponentide uurimisega; seni on visualiseeritud 28 eraldist kannabinoidi ja terpeeni. Taolise lähenemise toel loodetakse kahandada populaarsete sortide (kultivaride) lõputuna tunduv hulk märksa hallatavamale keemiliselt erinevate sortide (kemovaride) hulgale. Praegu Hollandi ravikanepiprogrammi kaudu pakutavate sortide loetelu on esitatud tabelis 2-3. Kõige populaarsemate kanepisortide keemiliste erinevuste ja sarnasuste põhjalikum uurimine võib aidata ravitarvitajatel täpselt ja tõhusalt tuvastada just see kanepisort, mida nad kõige rohkem vajavad. Taoliste uuringute juures võib olla palju kasu kanepisortide-alase ja muu teabe vahetusest teadlaste vahel riikides, kus ravikanepi kasutamine on lubatud, sh Hollandis, Kanadas ja Ameerika Ühendriikides.

Manustamine ja annustamine

Kanepit on võimalik tarvitada mitmel viisil. Ehkki kõige levinumaks manustamisviisiks on suitsetamine, pole see kindlasti ainus — ja kaugeltki mitte kõige tervislikum — meetod. Raviviiside hulgas, mida ravitarvitajad on sageli proovinud, on järgmised:

- spetsiaalse aurustusseadmega (vaporisaatoriga) tekitatud auru sissehingamine;
- kanepit sisaldava tee või küpsetiste manustamine;
- kontsentreeritud ekstraktid;
- toore kanepi pruukimine toiduks või mahlana.

Kuna paljusid neist prepareerimismeetoditest pole arstiteadlased seni põhjalikult uurinud, rajaneb suurem osa sellest, mida me nende kohta teame, patsientide isiklikel kogemustel.

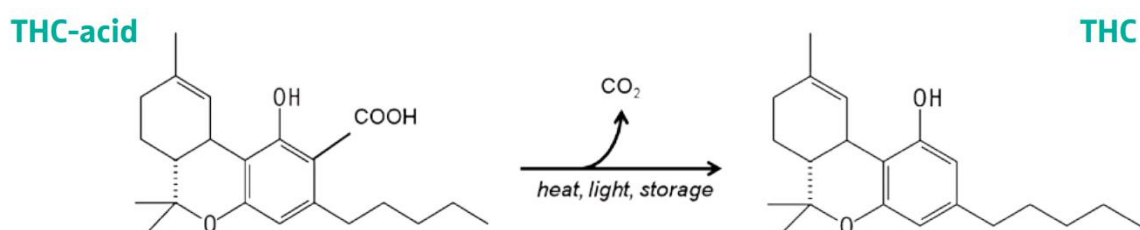
Sõltuvalt valitud manustamisviisist võib ürdi algne keemiline profiil mitmel moel muutuda. Näiteks on enamikku manustamisviise ühendavaks teguriks kuumutamine, mille käigus kannabinoidhapped muutuvad iseendi farmakoloogiliselt aktiivsemateks vormideks. Ülemäärane kuumutamine võib kaasa tuua laguproduktide, nt kannabinooli (CBN) ja Δ^8 -THC tekkimise, millest mõlemal on ka ainuomaseid potentsiaalseid farmakoloogilisi toimeid.

Kergestilenduvad komponendid nagu terpeenid võivad kuumutamisel, nt tee valmistamisel või lahusti aurustamisel ekstraktide kontsentreerimiseks hõlpsasti kaduma minna.

Pealeselle iseloomustavad iga prepareerimisviisi (kopsudes või soolkonnas) imendumise spetsiifiline tõhusus ja tarvitamisel tekkinud spetsiifiline kompleks ainevahetusjääke e metaboliite. Eriti olulised on selles kontekstis suukaudsel (süües või juues) ja kopsukaudsel (sisse hingates) manustamisel ilmnevad erinevused. Lõppeks jõuavad ju sisse hingatud kannabinoidid ja terpeenid kopsude kaudu vahetult vereringesse, samas kui sisse söödud ühendite mõju avaldub aeglasemalt ning seda mõjutavad nii soolestikus kui ka maksas toimuvad protsessid. Kõigi nende tegurite kombinatsioon võib anda igale kanepipõhisele ravimile isesuguse mõju ja kestuse, isegi kui ravimite valmistamiseks on kasutatud sama kanepisorti.

Happelised ja neutraalsed kannabinoidid

Δ^9 -THC ja CBD on küll kõige tuntumad kannabinoidid, kuid vastupidiselt levinud arusaamale ei leidu neid tegelikult toores kanepiürdis. Nimelt valmistab kanepitaim kõiki oma kannabinoide veidi teistsugusel kujul — happeliste kannabinoidide ehk kannabinoidhapetena. Piisavalt kõrgel kuumusel teisenevad kannabinoidhapped kiiresti iseenda nn neutraalseteks vormideks protsessis, mida nimetatakse dekarboksüleerimiseks. Seega, kui kanepit suitsetamise tarbeks põletatakse, kookide sisse küpsetatakse või teeks keedetakse, muutub neis sisalduv Δ^9 -THC-hape neutraalseks Δ^9 -THC-ks, CBD-hape muutub CBD-ks, jne. Seda protsessi on kujutatud joonisel 3-1. Ladustamisel ning valguse või toatemperatuuriga kokkupuutumisel leiab iseeneslik dekarboksüleerumine aset ka kolkuvas kanepiürdis, kuid see toimub palju pikema aja jooksul.



Joonis 3-1. Dekarboksüleerimine: Δ^9 -THCA teisenemine Δ^9 -THC-ks. Kuumuse, valguse ja pikaajalise ladustamise tulemusel muutuvad kannabinoidhapped iseenda neutraalseteks vasteteks. Protsessi käigus vabaneb süsinikdioksiid.

Pikka aega pidasid teadlased kannabinoidhappeid kannabinoidide mitteaktiivseteks vormideks — ei tekita need ju eufoorilist enesetunnet ega seondu kannabinoidretseptoritega. Praeguseks on aga selgunud, et ka happelistel kannabinoididel võib olla olulisi ravimõjusid. Näiteks on CBD-happel tuvastatud tugev mikroobidevastane toime ja ka paljutootavad põletikuvastased mõjud ning Δ^9 -THC-happel on leitud oluline mõju inimese immuunsüsteemile. Võib-olla kõige põnevam on avastus, et mõned happelised kannabinoidid võivad — vähemalt laboratoorses katsetes — aeglustada teatud vähkkasvajate vohamist. Seega ei pruugi kannabinoidhapped mõnede patsientide jaoks sugugi mitteaktiivsed olla.

Inhaleerimine: suitsetamine ja vaporiseerimine

Sisse hingatud kannabinoidid ja terpeenid imenduvad kiiresti kopsude kaudu ja levivad kehas kõikjale. Esimesed mõjud ilmnevad reeglina loetud minutite jooksul ning vaibuvad aegamööda kolme-nelja tunni jooksul. Seega võib inhaleerimine kõige paremini sobida patsientidele, keda vaevavad äkiliselt puhkevad sümptomid, mis vajavad kiiret ravitsemist, nagu teatud tüüpi valud, hulgiskleroosi või epilepsiaga seonduvad spasmid, iiveldus või oksendamine. Sissehingamisel on annust suhteliselt lihtne kontrollida; kui mõne minuti jooksul pärast esimese mahvi sissehingamist ei ilmne soovitud mõju, saab patsient võtta lihtsalt järgmise mahvi, kuni saavutab soovitud mõju või hakkavad ilmnema kõrvalmõjud. Kanepit saab inhaleerida kas suitsetades või vaporiseerides.

Suitsetamine

Suitsetamine (kas puhtal kujul või tubakaga segatult) on maailmas kaugelt kõige levinum viis kanepi manustamiseks. Suitsetamine võimaldab tarvitajal kasutada valitud kanepit vahetult, minimaalse pingutusega ja suuremate lisakulutusteta. Kanepi suitsetamisel vabanenud kõrvalsaadused nagu tõrv, ammoniaak ja vingugaas sisaldavad aga toksilisi ühendeid, mille sissehingamine võib tervist tõsiselt kahjustada. Paljudes riikides kujutab suitsetamisest johtuv stigma suurt takistust taimse ravikanepi kasutuselevõtu tervishoiu-ametkondlikule heakskiitmisele. Kõigil neil põhjustel pole ravikanepi tarvitamine suitsetades soovitatav.

Vaporiseerimine (aurustamine)

Vaporiseerimise käigus kuumutatakse kanep ürte põletamata kõrgele temperatuurile. Niiviisi vabanevad kannabinoidid ja tepeenid auru kujul, mida saab vahetult sisse hingata.

Vaporiseerimine pakub kõiki inhaleerides manustamise hüvesid (nt kiiret mõju ja täpset annustamist), vältides samas suitsetamisega seonduvaid riske. Ehkki turul leidub palju erinevaid vaporiseerimisseadmeid, on vaid üksikuid neist kvaliteetselt testitud. Meditsiiniline vaporisaator „Volcano Medic“ (joonis 3-2) on praegu ainus (Saksamaal ja Kanadas) raviotstarbeliseks kasutamiseks heaks kiidetud seade, mis annab mõista, et tegemist on usaldusväärse ja kannabinoidide manustamiseks tõhusa riistaga. Parasjagu on käimas teise aurustamisseadme „miniVap“ kvaliteedikontrolli protsess.

Kuna vaporiseerimisel ürte ei põletata, ei lähe selle aktiivsed komponendid raisku ning organism saab kanepi potentsiaali täies ulatuses ära kasutada.

Suukaudne manustamine: tee ja küpsised

Suukaudsel manustamisel võtab esimeste mõjude ilmnemine aega vähemalt 30–90 minutit. Enamasti tipnevad mõjud pärast kahe kuni kolme tunni möödumist ning vaibuvad umbes kaheksa tunniga. Kanepitee ja söödavad kanepitooted (küpsised, koogid, kommid jne) on kaks levinud suukaudse manustamise meetodit. Kuna vastavad tooted ei meenuta ei välimuselt ega ka lõhna poolest kanepit, saavad tarvitajad neid endale soovimatut tähelepanu tõmbamata pruukida avalikus ruumis (nt tööl või külas). Mõjude ilmnemiseks kuluv pikk aeg koos pika kestusega tähendab, et suukaudne manustamine sobib eelkõige krooniliste vaevustega patsientidele, kes peavad terve päeva jooksul pidevalt kanepi mõjusid kogema. Suukaudne manustamine võib olla soovitatav ka une soodustamiseks, kuna selle mõju võib kesta terve öö vältel. Suukaudse manustamise oluliseks miinuseks on soolkonnas imendumise määra suur kõikumus, kuna eelnevalt söödud toit võib märkimisväärselt mõjutada aktiivsete ühendite imendumist.



Joonis 3-2. Meditsiiniline vaporisaator „Volcano Medic“, ainus raviotstarbelise seadmena heaks kiidetud vahend, mida on kasutatud ka kliinilistes uuringutes.

Peale selle on suukaudne manustamine teatud vaevuste, nt iivelduse, oksendamise ja isutuse puhul raskendatud. Suukaudseid kanepipõhiseid ravimeid tuleks annustada ettevaatlikult ja aeglaselt, kuna üleannustamine on nende puhul oluliselt levinum kui sisse hingates manustamisel.

Tee

Kanepiürti saab pruukida vees keetes ehk nn kanepitee kujul. Seda, millistel viisidel patsiendid tegelikult kanepiteed valmistavad, pole põhjalikult uuritud; tõenäoliselt on eri viise palju. Hollandis soovitatakse patsientidel tee valmistamiseks lisada ühele liitrile keevale veele üks gramm kanepit, lasta sel 15 minutit tõmmata ja filtreerida lõpuks tahked osad teesõela või paberfiltri abil. Uuringud on näidanud, et keskmine tassitäis kanepiteed sisaldab umbes viis korda rohkem Δ^9 -THC-hapet kui Δ^9 -THC-d. Põhjus on selles, et keev vesi pole sama kuum kui

küpsetamisel, suitsetamisel või vaporiseerimisel rakendatavad temperatuurid. Seega ei peaks kanepitee tarvitamises nägema mitte ainult Δ^9 -THC väikeste koguste manustamise viisi (mida see kahtlemata on), vaid seda tuleks käsitleda ka täiesti teistsugust sorti ravimina, kuna selles leidub ohtralt happelisi kannabinoide.

Söödavad kanepisaadused

Omaalgatuslik ravi söödavale, nt küpsiste, kookide või õli kujule viidud kanepiga paistab olevat eriti menukas Põhja-Ameerika patsientide hulgas. Paraku puuduvad praegu veel teaduslikult heaks kiidetud meetodid kanepiürti või -ekstrakti sisaldavate söödavate toodete kannabinoidide ja/või terpeenide sisalduse analüüsimiseks. Seetõttu puuduvad ka kvaliteetsed teadusandmed söödavate kanepitoodete toime tugevuse, toimeainete sisalduse ja ühtluse kohta. Teoreetiliselt võivad söödavate toodete kvaliteeti mõjutada ebapiisav segamine (mistõttu võib samast taignast valmistatud küpsiste toime tugevus kõikuda) ja ladustamisest johtuv ebastabiilsus. Seega on standardiseeritud retseptide ja protseduuride kasutamine söödavate kanepitoodete valmistamisel veelgi olulisem kui teiste käesolevas peatükis kirjeldatud manustamisviiside puhul.

Kuna küpsetised erinevad nii suurel määral muudest nüüdisaegsetest ravimitest, ei kasutata selliseid kanepisaaduseid üldiselt uurimisprojektides.

Uued tulijad: tinktuurid, kontsentraadid ja toormahl

Ligi tuhandet patsienti hõlmanud hiljutise rahvusvahelise küsitlusuuringu [2] andmetel on kõige sagedasemateks kanepipõhiste ravimitega seonduvateks probleemideks halb maitse, uimasus, ohjeldamatu söögiisu ja vaimsed mõjud (kanepijoove). Uurimus andis ka mõista, et koduseinte vahel ja avalikus ruumis võidakse eelistada erinevaid manustamisviise. Taoliste probleemide lahendamiseks katsetavad patsiendid sageli mitmeid manustamisviise, millest mõned võivad seejärel veebifoorumite, ajakirjade ja suhtlusvõrkude vahendusel märkimisväärselt menukaks kujuneda. Nii pole üllatav, et suurem osa neist uutest ja ebakonventsionaalsetest manustamisviisidest pole kunagi läbinud ametlikke tõhususe või ohutuse hindamise uuringuid. Järgmiseks heidame pilgu kahele sellisele meetodile: kanepiõli ja toorkanepi manustamisele.

Kanepiõli ja toormahl

Kanepiõliks nimetatakse kontsentreeritud ekstrakti, mis saadakse kanepiõisikute või -lehtede töötlemisel ekstraheerivate lahustitega. Tegelikult pole selline ollus sugugi õli; levinud nimetus tuleb saaduse kleepuvast ja õlisest välimusest. Mõned patsiendid usuvad kindlalt, et kanepiõli võib ravida vähktõbesid; seda väidet põhistatakse enamasti juhtumikirjelduste või patsientide pihtimustega. Laboratoorsed uuringud annavad tõepoolest mõista, et kannabinoidid võivad katseklaasis isoleeritud vähirakke või laboriloomade organismides vahavaid kasvajaid mõjutada, kuid seni on veel liiga vara väita, et ravikanepi manustamine inimorganismis esinevate vähktõbede märksa komplitseeritumas kontekstis vähktõbesid tegelikult raviks.

Kanepiõli valmistamiseks on soovitatud mitmeid lahusteid nagu petrooleeter, ligroiin ehk toorbensiin, alkohol ja oliiviõli. Hiljutine uurimus, mille raames kõrvutati viit enimkasutatavat kanepiõli valmistamise meetodit, tuvastas lõppsaaduste kannabinoidi- ja terpeenisisalduses märkimisväärseid erinevusi. Samuti osutus tõsiseks probleemiks lendumata jäänud lahusti, seda eriti ligroiinipõhise ekstraheerimise puhul. Lõppjäreluses soovitasid uurijad valmistada ekstrakte oliiviõlis, mida kuumutatakse tund või paar keevaveevannis — nii saadakse kätte kõige rohkem aktiivseid ühendeid ning orgaaniliste lahustite jääkide pärast ei pea muretsema.

Huvitav uus areng on tooreste kanepiõisikute ja -lehtede kasutamine joodavale või söödavale kujule viidult. Selleks segatakse kanepi toorürti lõikurmikseris vee või puuviljamahlaga või süüakse lihtsalt salatina. Eelloetletud manustamisviisidega võrreldes ei kasutata sellisel prepareerimisel mingil moel kuumutamist, mistõttu sisaldab saadus kõiki kannabinoide algupärasel (happelisel) kujul. Selle põneva manustamisviisi võimalikke mõjusid pole seni teaduslikult uuritud.

Näpunäiteid annustamiseks

Eelistatud manustamisviisist hoolimata peaksid patsiendid ette vaatama, et mitte manustada kogemata ülemäärast annust kannabinoide. Kanepiümaga kaasnev meeleseisund võib olla häiriv või hirmutav, eriti patsientide jaoks, kellel varasem kanepikogemus puudub. Muud üleannustamisega kaasnevad mõjud võivad põhjustada nt kukkumist (peapööritus), oksendamist (iiveldus) või orientatsioonihäireid.

Selleks, et kanepi raviomadustest kõige mitmekülgsemat kasu saada, tuleks leida konkreetsele patsiendile kõige sobivam annus. Suurem osa kanepi soovimatuid kõrvalnähte on kergesti ennetatavad, kui pidada silmas paari lihtsat soovitusi. Esimene soovitus on **alustada väikestest annustest**. Täiusliku tulemuse saamiseks on parem manustada päeva jooksul mitu väikest

annust kui eksperimenteerida ühe hiigelannusega, mis võib osutuda liiga suureks. Teiseks on oluline **kannatlikult oodata** mõjude avaldumist (kui need üldse avalduvad). On selge, et ägedate sümptomite, nt tugeva valu, iivelduse või spasmi puhul võib see olla raske, kuid pidage meeles, et kanep võib igale patsiendile mõjuda isemoodi. Selleks, et tõeliselt hinnata kanepi mõjusid patsiendi tervislikule seisundile, tuleks samu (väikseid) annuseid manustada mitu korda päevas ning jälgida hoolikalt nende võimalikke mõjusid. Sel perioodil on patsiendil kergem ära tunda nii positiivseid kui ka soovimatuid mõjusid. Viimaks, pärast paari päeva möödumist võite hakata **annust vähehaaval suurendama**. Jällegi on oluline mitte suurendada annust järsku, vaid vähehaaval, jälgides pärast iga suurendamist paari päeva jooksul ravimi mõjusid. Nii peaks patsient leidma ühe kuni kahe nädala jooksul just talle kõige sobivama annuse, mis avaldab kõige rohkem ravimõjusid, kutsudes samas esile kõige vähem soovimatuid kõrvalnähte.

Tabelis 3-3 on toodud esmase, maksimaalse ja lõpliku mõju avaldumiseks kuluvad keskmised ajad. Kui patsient leiab, et vajab täiendavat annust, peaks ta ootama vähemalt maksimaalse mõju möödumiseni, mis kannabinooidide sissehingamisel (vaporiseerimisel või suitsetamisel) võtab aega umbes 15 minutit, suukaudsel manustamisel (tee, ekstrakti või söödava toote kujul) umbes kaks tundi.

	Esmane mõju	Maksimaalne mõju	Maksimaalne kestus
Inhaleerimisel	5 min	15 min	3–4 tundi
Suukaudselt	30–90 min	2–3 tundi	4–8 tundi

Tabel 3-3. Eri manustamisviiside ja mõjude avaldumise aja (umbkaudne) võrdlus.

Kasutatud allikad:

- [1] A. Hazekamp, *An Introduction to Medical Cannabis*. Leiden: Dr Arno Hazekamp, 2013.
- [2] A. Hazekamp, M. A. Ware, K. R. Muller-Vahl, D. Abrams, and F. Grotenhermen, "The medicinal use of cannabis and cannabinoids--an international cross-sectional survey on administration forms," *J. Psychoactive Drugs*, vol. 45, no. 3, pp. 199–210, Aug. 2013.

Lisa 2. Kanepi ja kannabinoidide kasutamine valuravis

Tõlgitud Kanada tervishoiuministeeriumi kannabinoidmeditsiini-teatmiku „Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids“ viimatisest, 2013. aasta veebruaris värskendatud versioonist [1].

Nüüdseks on veenvalt tõendatud, et endokannabinoidsüsteemil on valuseisundite moduleerimises oluline roll ning et endokannabinoidsüsteemi elemente võib valuradades leida supraspinaalsetel, spinaalsetel ja perifeersetel tasemetel [2], [3]. Kannabinoidretseptorite jaotuse isaeärasused pakuvad anatoomilist alust kannabinoidide mõnede valuvaigistavate mõjude selgitamiseks ja hulk eelkliinilisi uuringuid annab mõista, et endokannabinoididel (nagu anandamiidil ja 2-arahhidonoüülgütseroolil (lüh 2-AG)) on funktsionaalne roll füsioloogilistest vaevustest johtuva valu vaigistamise juures [2].

Kaalutlused ja hoiatused

Loomkatsete ja inimkatsete erinevused

Loomade peal läbi viidud prekliinilised uuringud prognoosivad, et kannabinoidid peaksid leevendama nii ägedat (akuutset) kui ka kroonilist valu. Valu katseliste mudelitega inimestest katsealustel läbi viidud eksperimendid ning kliinilised katsed valu all kannavatate patsientidega annavad aga mõista, et kannabinoididest võib kroonilise valu vastu rohkem abi olla kui ägeda valu vastu [4], [5], [6]. Lahknevustele loom- ja inimkatsete tulemustes on mitu võimalikku selgitust, nagu näiteks liikidevahelised erinevused, erinevused katsestiimulites ja uuringute juures rakendatud protokollides ning erinevused uurimuste raames mõõdetud resultaates. Loomadepõhistest valu-mudelitest kogutud andmed rajanevad enamasti käitumismuutuste vaatlusel ning kannabinoidide annused, mis on vajalikud selleks, et kutsuda närilistel esile valuaistingu arvestatavat pärssimist, on sarnased kogustele, mis kutsuvad esile muid mõjusid käitumisele nagu liikumise aeglustumine (hüpomotiilsus) ja katatoonia [7], [8]. Taoline farmakoloogiline kattumine võib teha keeruliseks kannabinoididega seonduvate valuaistingut pärssivate toimete ja käitumuslike mõjude eristamise [7], [8].

Valu eksperimentaalsete mudelite ja kroonilise valu erinevused

Inimpõhiste eksperimentaalsete valu-mudelite (nt ägeda valu mudeli) põhjal saadud uuringutulemuste teisendamine kliinilise valu ravimisse on samuti komplitseeritud ja mitte

sirgjooneline [9]. Erinevalt ägedast valust on krooniline valu komplitseeritud tervisehäire, mis hõlmab aistinguliste (sensorsete), tundeliste (afektiivsete) ja tunnetuslike (kognitiivsete) osiste omavahelisi vastastikmõjusid [9]. Erinevalt ägedast valust loetakse kroonilist valu haiguseks ja see johtub üldiselt õigel ajal või tõhusal moel ravimata jäänud ägeda valu pikaajalisest püsimisest [10]. Lisaks paistavad kroonilise valu tekitamises osalevat iselaadsed ajalis-ruumilised neuroni-mehhanismid, mis erinevad katse korras esile kutsutud ägeda valu tekitamisel osalevatest mehhanismidest [11]. Kroonilise valu juures on oluline roll närviülekanne muutustel ning pikaajalistel muutustel perifeerse ja kesknärvisüsteemi plastilisuses, mis tekitavad ja hoiavad alal kroonilist valuaistingut [10], [11]. Seetõttu on katsealuste füsioloogiliste seisundite, stiimulite esile kutsumise tingimuste ja rakendatud uuringuprotokollide fundamentaalsete erinevuste, nagu ka mõõdetud tulemuste erinevuse tõttu keeruline kõrvutada kroonilise valu leevendamise uuringuid selliste uuringutega, mille raames katsealustel kutsutakse katse korras ägedat valu esile [9].

Platseeboefekt

Veel üks tegur, mida tuleb kanepi/kannabinoidide valuvastaste mõjude uurimisel silmas pidada, on platseeboefekt. See psühhofüsioloogiline nähtus on võib-olla kõige silmatorkavam nende tervisehäirete puhul, mille juures on olulisel kohal subjektiivsed või psühholoogilised osised (nt valu, ärevus ja/või depressioon), võib aga vähem esile tõusta selliste haiguste puhul, mille juures on olulised objektiivsemad patofüsioloogilised komponendid (nt nakkushaigused, vähktõved) [12], [13].

Patsiendid ja/või katsealused

Paljud, kui mitte enamus kliinilistest kannabinoidipõhistest valuravi-uuringutest (ja ka muudele tervisehäiretele, nt hulgiskleroosile keskendunud uuringutest) on värvanud selliseid patsiente või vabatahtlikke, kellel on olnud varasem kokkupuude või kogemus kanepi või kannabinoididega. See on tõstatanud pöördpimendamise (*unblinding*) probleemi, kuna katsealused, kellel on varasem kanepi- või kannabinoidikogemus olemas, suudavad tõenäolisemalt aktiivset raviviisi platseebokontrollist eristada [14]. Peale selle on hulga kanepi-/kannabinoididepõhiste valuravi (või muude tervisehäirete ravi) uuringute juures rakendatud nn avatud sõelumisperioodi (*open-phase period*), mille käigus kõrvaldatakse valimist katsealused, kellele kannabinoidravi poleks hästi mõjunud või kellel oleks olnud suurem tõenäosus kogeda ebameeldivaid kõrvalnähte [15]. Varasema kanepi- või kannabinoididekogemusega

katsealuste värbamine või avatud sõelumisperioodi rakendamine annab tulemuseks suurema hulga positiivsete tulemustega patsiente, millega kaasneb oht osa kanepi/kannabinoidide potentsiaalseid ravitoimeid üle hinnata, alahinnates samal ajal soovimatute kõrvalnähtude valdavust või intensiivsust patsientide hulgas üldiselt [14], [15].

Muud kaalutlused

Tõenäoliselt väärrib märkimist asjaolu, et hulk kliinilisi uuringuid viitab kanepi ja retseptkannabinoidide kasutamisel valuravis ilmnevale suhteliselt kitsale terapeutilisele vahemikule [7], [8], [15], [16]. Kanepi ja kannabinoidide (nt dronabinooli, nabilooni, nabiksimolsi) kasutamise üldtuntud psühhotroopsed ja somaatilised kõrvalmõjud piiravad nende ravimite üldist terapeutilist kasutuskõlblikkust; seetõttu on pakutud, et parem oleks eelistada raviviise, mis keskenduvad endokannabinoidsüsteemi manipuleerimisele (nt inhibeerides (pärssides) endokannabinoide lagundavaid ensüüme FAAH või MAGL), või kombineerida soovitud ravimõjude saavutamiseks ja samas soovimatute kõrvalmõjude esinemuse, sageduse ja intensiivsuse maksimaalseks kahandamiseks kannabinoidide väikseid annuseid muude valuvaigistite väikeste annustega [7], [16]. Eeltoodud kaalutlusi ja hoiatusi silmas pidades anname järgmistes jaotistes ülevaate teadustöödest, milles kanepi või kannabinoidide valuvaigistavat potentsiaali on uuritud akuutse valu eksperimentaalse tekitamisega prekliiniliste ja kliiniliste mudelite põhjal, nagu ka kroonilisele valule keskendunud kliiniliste uuringute tulemustest.

Akuutne valu

Eksperimetaalselt esile kutsutud akuutne valu

Prekliinilised uuringud

Hulk prekliinilisi uuringuid annab mõista, et anandamiid, Δ^9 -THC ja teatud sünteetilised kannabinoidid blokeerivad valureaktsiooni akuutse valu mitmesugustes mudelites (ülevaadet vt [7], [8]). Aju ja seljaaju närviahelate kannabinergiline moduleerimine võib pärssida valuaistingu töötlemist [17]–[20]. Prekliinilistes katsetes saavutatud tulemustest hoolimata on eksperimentaalselt tekitatud akuutse valu kanepiga või kannabinoididega (nt nabilooniga) leevendamise inimuuringute tulemused vastandlikud.

Kliinilised uuringud suitsetatud kanepiürdiga

26 hea tervise juures meessoost kanepisuitsetajat hõlmanud uuringuga ei õnnestunud S. Y. Hillil ja kaasautoritel 1974. aastal näidata suitsetatud kanepi (1,4% Δ^9 -THC-d, 12 mg omastatavat Δ^9 -THC-d) valuvaigistavat mõju reaktsioonina transkutaansele (nahasisesele) elektrilisele stimuleerimisele [21]. Küll aga täheldati selles töös taju- ja valutundlikkuse *tugevnemist* kasutatud stiimuli suhtes. S. L. Milstein jt näitasid aasta hiljem ometi, et suitsetatud kanep (1,3% Δ^9 -THC-d, kokku 7,5 mg omastatavat Δ^9 -THC-d), vastupidi, suurendas platseeboga võrreldes valutaluvust survestiimuli suhtes nii hea tervise juures katsealustel, kes polnud kanepit varem tarvitanud, kui ka kanepikogemusega katsealustel [22]. Veel üks hea tervise juures kanepisuitsetajatest koosneva valimiga uuring näitas, et (3,55% ehk u 62 mg omastatavat Δ^9 -THC-d sisaldanud) kanepisigaretide suitsetamine seondus kerge, annuse suurusest sõltuva valuvastase toimega kuumusstiimuli suhtes [23]. Hiljutisema juhuslikustatud, topeltpimendatud, platseebokontrollitud läbilõikeuuringu raames uuriti kolme eri annuse suitsetatud kanepi mõjusid 15 hea tervise juures vabatahtlikul katsealusel kapsaitsiiniga nahasiseselt (intradermaalselt) esile kutsutud valule ja hüperalgeesiale (liigvalutundlikkusele) [9]. Kapsaitsiin viidi nahakoosse kas 5 või 45 minutit pärast kanepi suitsetamist. Mõjud paistsid sõltuvat annuse suurusest ja manustamisest möödunud ajast. 5 minutit pärast suitsetamist valu leevendavat toimet ei täheldatud, kuid 45 minutit pärast suitsetamist ilmnes valuvaigistav toime, seda aga ainult keskmise koguse kanepi suitsetamisel (kanepi kogukaalust 4% Δ^9 -THC-d). Väikese annuse (2% Δ^9 -THC-d kanepi kogukaalust) tarvitamisel valuvaigistavat mõju ei ilmnenud. Suur annus (8% Δ^9 -THC-d kanepi kogukaalust) seondus aga märkimisväärse *hüperalgeesiaga*. Too uuring tuvastas nn „kitsa terapeutilise

vahemiku“ (*narrow therapeutic window*) — keskmine annus pakkus leevendust valule, suur annus tegi valu hullemaks ja seondus täiendavate soovimatute kõrvalnähtudega, ning väikesel annusel puudus mõju.

Kliinilised uuringud suukaudse Δ^9 -THC ja kanepiekstraktidega

Juhuslikustatud, platseebokontrollitud, topeltblinditud läbilõikeuuring 12 hea tervise juures, kanepit varem mitte tarvitanud vabatahtlikuga, kellele manustati ühekordne annus (20 mg) Δ^9 -THC-d, näitas märkimisväärse valuvaigistava toime puudumist mitmel mudelil rajanevate valukatsete seeria (surve, kuumuse, külma ja nahasisese (transkutaanse) elektrilise stimulatsiooni) suhtes [24]. Lisaks täheldati kuumusvalu-katses märkimisväärset hüperalgeesiat. Psühhotroopseid ja somaatilisi kõrvalmõjusid nagu ärevus, tajumuutused, meelepetted, kummalised mõtted, ideed ja meeleolud, mõtte- ja meeltesegadus, eufooria, iiveldus, peavalu ja peapööritus esines sageli. Teise juhuslikustatud, topeltblinditud, aktiivse platseebokontrolliga läbilõikeuuringu raames, mis hõlmas 18 hea tervise juures naissoost vabatahtlikku, kes manustasid kahes eri valumudelil (nahasisene (intradermaalne) kapsaitsiin või päikesepõletus) suukaudselt 20 mg Δ^9 -THC-d ja 10 mg CBD-d (ning muid taimseid kannabinoide vähem kui 5%) sisaldavat kanepiekstrakti, ilmnes kas valu vaigistava või liigvalutundlikkust pärssiva mõju puudumine [25]. Kõrvalmõjud (uimasus, iiveldus ja peapööritus) ilmnesid sageli. Kõrgeima annuse juures täheldati ka liigvalutundlikkust samamoodi, nagu Wallace'i juhtitud uuringus (eespool) [9].

Kliinilised uuringud nabilooniga

Juhuslikustatud, topeltblinditud, platseebokontrollitud läbilõikeuuringus nabilooni ühekordsete annustega (0,5 mg või 1 mg) ei ilmnunud valuvaigistavaid mõjusid toonuskuumusvalu-stiimuli (*tonic heat pain stimulus*) suhtes [26]. Kõrgeima manustatud annuse puhul täheldati küll liigvalutundlikkuse-vastast toimet, ent ainult naissoost katsealustel. Autorid tõstsid esile märkimisväärselt tugevat platseeboefekti ja oletasid, et valuvaigistava toime puudumine võis johtuda manustatud kannabinoidiannuse ühekordsusest ning et annuse järkjärgulisel suurendamisel oleks võinud mõõdetav mõju avalduda [26]. Samamoodi ei ilmnunud ei valuvaigistavat ega ka esmast või teisest liigvalutundlikkuse-vastast mõju juhuslikustatud, topeltblinditud, platseebokontrollitud läbilõikeuuringus, mille raames hea tervise juures meessoost katsealustele manustati ühekordseid nabilooni-annuseid (1, 2 või 3 mg) ja kutsuti neil kapsaitsiiniga esile valuaisting [27]. Suuremal osal katsealustest täheldati kergeid kuni mõõdukaid soovimatuid kõrvalnähte. Tõsistest ebameeldivatest reaktsioonidest

(nt peapööritusest, uimasusest, ärevusest, ärritusest, eufooriast ning taju- ja tunnetushäiretest) andsid teada ainult neli suurima manustatud annuse (3 mg) saanud katsealust, kes selle peale uuringust kõrvaldati. Annuse suurusest sõltuvaid mõjusid kesknärvisüsteemile täheldati 1,5–6 tundi pärast manustamist; mõjude intensiivsuse tipp jäi vahemikku 4–6 tundi pärast manustamist. Hiljutine ülevaateuuring annab mõista, et inimestest katsealustega läbi viidud eksperimentaalsete või kliiniliste katsete raames pole leitud veenvaid tõendeid, mis kinnitaksid kannabinoidide märkimisväärselt vaigistavat toimet akuutsele valule [7].

Operatsioonijärgne valu

Uute erialaste standardite, ravijuhiste ja hariduslike meetmete juurutamisest hoolimata näitavad andmed, et operatsioonijärgse valu ravi on puudulik või kesine ja paljudel sel eesmärgil kasutatavatel ravimitel kas puudub piisav tõhusus või põhjustavad need vastuvõetamatuid kõrvelnähte [28], [29]. Tänapäev pole avaldatud rohkem kui neli aruannet kannabinoidide kasutamisest operatsioonijärgse valu ravis [28], [30]–[32]. Uurimustest järeldus, et kannabinoidid (Δ^9 -THC, nabiloon või suukaudne kanepiekstrakt Δ^9 -THC-CBD-vahekorraga 2:1) pole eriti sobivad ravimid operatsioonijärgse valu leevendamiseks, kuna need on kas mõõdukalt tõhusad [28], [30], pole tõhusamad platseebost [31] või avaldavad kõrgete annuste juures isegi valu võimendavat mõju [32]. Mingisuguseid põhjapanevaid järeldusi konkreetsete kannabinoidide rolli kohta operatsioonijärgse ravi kontekstis ei ole aga esialgu võimalik teha, kuna viidatud uuringutes kasutati erisuguseid ravimeid, annuseid, manustamisviise ja uuringuprotokolle [33].

Krooniline valu

Ägeda (akuutse) valu ebapiisav ravi võib kaasa tuua kroonilise valu [34], [35]. Erinevalt akuutsest valust loetakse kroonilist valu enamasti märksa komplekssemaks tervisehäireks, milles osalevad kehalised, psühholoogilised ja psühhosotsiaalsed tegurid ja mis toob endaga kaasa elukvaliteedi halvenemist [36]. Järgmistes jaotistes võtame kokku mitmesuguste etioloogiatega kroonilise valu loomamudelite toel läbi viidud prekliinilised uuringud ja mitmesuguste etioloogiatega kroonilise valu all kannatavate inim-katsealustega tehtud kliinilised uuringud, nagu ka mõned uuringud, milles valu kutsuti esile eksperimentaalselt.

Ekspérimentaalselt esile kutsutud valu

Kannabinoidide valuaistingut pärssivat toimet on ühemõtteliselt tõendatud mitme põletikulise ja neuropaatilise valu loomamudeli raames (ülevaadet vt [37] ja [38]). Peale selle annavad nende uuringute järeldused, et endokannabinoidsüsteemi moduleerimine spetsiifiliste kannabinoidretseptori-agonistide manustamise või endokannabinoidide tasemete tõstmise kaudu surub alla mitmesugustest neuropaatilistest seisunditest johtuvat hüperalgeesiat (liigvalutundlikkust) ja allodüüniat (varem valutute stiimulite suhtes tekkinud valu) (ülevaadet vt [38]). Samamoodi nagu akuutse valu puhul, viitavad ka kroonilise valu loomamudelitel läbi viidud prekliinilised uuringud endokannabinoidide (anandamiidi ja 2-AG), Δ^9 -THC ja mitme sünteetilise kannabinoidi soodsale mõjule (ülevaadet vt [7], [8] ja [38]). Mis puutub kannabidioli kasutamisse, siis vähendas suukaudselt manustatud kannabidiol põletikulise valu rotimudelil küll tõhusalt hüperalgeesiat [39], kuid seni pole võrreldavaid mõjusid tuvastatud inimestel. Ühes hiljutisemas, diabeetilise neuropaatia hiiremudelil rajanevas uurimuses leevendas CBD keskmine või kõrge annus puute-allodüüniat ja ülitundlikkust kuumuse suhtes; haiguse hilisemates etappides manustatud CBD tervist ennistav mõju jäi samas aga napiks või puudus üldse [40]. Nabiloon, vastupidi, ei osutunud haiguse varajases staadiumis manustamisel sama tõhusaks kui CBD, kuid paistis avaldavat kerget kasulikku mõju diabeedi hilisemas faasis manustatuna [40]. Samuti paistis CBD leevendavat mikrogliosiselgroo nimmepiirkonna kõhupoelses osas, samas kui nabiloonil mõju puudus [40]. Sellised uuringud, mille raames inimestel oleks kroonilist valu esile kutsutud, puuduvad. Akuutse valu stiimuleid rakendanud inimkatsete vastandlike tulemustega võrreldes paistab, et patsientide jaoks, kes juba kannatavad kroonilise valu all, on kannabinoidide toimeprofiil üldiselt soodsam.

Neuropaatiline valu või krooniline mittevähiline valu

Lühiajalised kliinilised uuringud annavad mõista, et retseptkannabinoidravimid (nt nabiximols, dronabinool, nabiloon) pakuvad mõõdukalt tõhusat leevendust mitmesuguste etioloogiatega, ravile raskesti alluvate tsentraalsete või perifeersete neuropaatiliste valude vastu patsientidel, kes juba saavad valuvaigisteid [41]. Kõrvalmõjud, mis paistavad olevat võrreldavad olemasolevate raviviiside kõrvalmõjudega, hõlmavad enamasti peapööritust, uimasust, segadust, ataksiat (koordinatsioonihäiret), ebakainet enesetunnet, eufooriat, kserostoomiat (suukuivust), düsgeusiat (maitsetaju häireid) ja tugevnenud söögiisu [41], [42]. Selliseid kõrvalmõjusid saab vähendada, manustades kannabinoide väikeste annustena ja annuseid vajadusel järkjärguliselt suurendades. Järgmistes jaotistes esitame kokkuvõtte

olemasolevatest kliinilistest uuringutest neuropaatilise ja kroonilise mittevähilise valu leevendamise kohta kanepi ja kannabinoididega (Δ^9 -THC, nabilooni, dronabinooli ja nabixsimolsiga).

Kliinilised uuringud suitsetatud või aurustatud kanepiürdiga

Juhuslikustatud, topeltpimendatud, platseebokontrollitud läbilõikeuuring kanepit varem tarvitanud katsealustega, kellel esines mitmesuguste etioloogiatega kroonilisi neuropaatilisi valusid (kompleksne regionaalne valusündroom, selgroovigastusest või hulgiskleroosist johtuv tsentraalne neuropaatiline valu või diabeedist või närvikahjustusest johtuv perifeerne neuropaatiline valu), näitas, et kas väikese või suure annuse kanepi suitsetamine (3,5% Δ^9 -THC-d, kokku 19 mg omastatavat Δ^9 -THC-d, või 7% Δ^9 -THC-d, kokku 34 mg omastatavat Δ^9 -THC-d) seondus tsentraalse ja perifeerse neuropaatilise valu märkimisväärse ekvianalgeetilise vähenemisega [43]. Eksperimentaalselt (puute- või kuumusstiimuliga) esile kutsutud valu suhtes valuvaigistavat toimet ei täheldatud. Patsiendid võtsid katse ajal muid valuvaigisteid, nt opioide, antidepressante, mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid või antikonvulsante (krampe leevendavaid ravimeid). Kanepi tarvitamisega seonduvate soovimatute kõrvalnähtude ägedus paistis sõltuvat annuse suuruselt; kõrvalnähtudena täheldati nt ebakainust, uimasust, segadust ja neurokognitiivse soorituse pärssumist. Kognitiivsed muudatused olid intensiivsemad suuremate Δ^9 -THC annuste juures [43]. Teises juhuslikustatud, platseebokontrollitud uuringus täheldati HIV-iga seonduva sensoorse neuropaatilise valu rohkem kui 30-protsendilist alanemist 52 protsendil varem kanepit tarvitanud patsientidest, kes suitsetasid kanepisigarette, mis sisaldasid 3,56% Δ^9 -THC-d (kokku 32 mg omastatavat Δ^9 -THC-d ühes sigaretis), kolm korda päevas (96 mg Δ^9 -THC-d päevas) viie päeva jooksul; samasse katsesse hõlmatud platseeborühmal alanes valu 24% [44]. Valu 30-protsendise leevenemise raviparemuse arv — s.t patsientide hulk, keda võrreldes kontrollrühmaga tuli ravida, et ilmneks valu 30-protsendine alanemine —, oli 3,6, mis on võrreldav muude kroonilise neuropaatilise valu ravis kasutatavate valuvaigistite kohta kogutud raviparemusnäitajatega. Uuringu osas, milles valu eksperimentaalselt tekitati, ei seonduvad kanepi suitsetatud kujul platseeboga võrreldes statistiliselt oluliste erinevustega akuutse kuumusvalu taluvuslääves. Küll aga paistis see raviviis kahandavat nahapiirkonda, millega kuumust tajuti, ja kapsaitsiiniga esile kutsutud sekundaarset hüperalgeesiat (liigvalutundlikkust) [44]. Patsiendid tarvitasid uuringu ajal muid valu leevendavaid ravimeid, nt opioide, gabapentiini ja muid medikamente. Kanepi suitsetamisega kaasnesid sellised soovimatud kõrvalnähud nagu uimasus, peapööritus, segadus, ärevus ja orientatsioonihäire.

Suitsetatud kanepi mõju HIV-tekkelisele refraktoorsele neuropaatilisele valule mõõtnud teise etapi topeltpimendatud, platseebokontrollitud läbilõikeuuring näitas HIV-iga seonduva distaalse sensoorse valdava polüneuropaatilise valu 30-protsendist alanemist 46 protsendil patsientidest, kes suitsetasid kanepit viie päeva vältel (1–8% Δ^9 -THC-d neli korda päevas); platseeborühmas alanes valu 18% [45]. Antud uuringu raviparemu arv oli 3,5. Peaaegu kõigil katsealustel oli varasem kanepikogemus ja nad tarvitasid samaaegselt muid valu leevendavaid ravimeid, nt opioide, mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid, antidepressante või antikonvulsante (krambivastaseid ravimeid). Kanepi tarvitamisega seonduvad soovimatud kõrvalnähud hinnati sagedasteks, kusjuures mõõdukad kuni intensiivsed soovimatud kõrvalnähud olid aktiivses ravifaasis platseeboraviga võrreldes ilmsed.

Suitsetatud kanepi mõjusid trauma- või operatsioonitekkelisele, tavaravile raskesti alluvale kroonilisele neuropaatilisele valule uurinud juhuslikustatud, topeltpimendatud, platseebokontrollitud, neljaetapiline, läbilõikeline kliiniline uuring näitas, et platseeboga võrreldes seonduis 9,4% Δ^9 -THC-d (kokku 2,35 mg omastatavat Δ^9 -THC-d ühes sigarettis) sisaldanud kanepisigaretide suitsu sissehingamine kolm korda päevas (kokku 7,05 mg Δ^9 -THC-d päevas) viie päeva vältel keskmise päevase valu intensiivsuse mõõduka, kuid statistiliselt olulise vähenemisega. [46]. Peale selle seonduis kanepitarvitamine statistiliselt olulisel määral ka une kvaliteedi paranemise ja ärevuse vähenemisega. Suurem osa katsealustest olid varem kanepit tarvitanud ja võtsid katseperioodi vältel muid valuvaigisteid, nt opioide, antidepressante, antikonvulsante või mittesteroidseid põletikuravimeid. Kanepitarvitamisega seonduvad soovimatute kõrvalnähtudena täheldati peavalu, silmakuivust, kõrvetust ülemistest hingamisteedes (kõris), peapööritust, tuimust ja kõha.

Kroonilise valu (luu- ja lihasvalu, traumajärgse valu, artriidivalu, perifeerse neuropaatia ning vähi-, fibromüalgia- ja hulgiskleroosi-, sirprakulise aneemia või rindkereava sündroomi tekkelise valu) all kannatavaid patsiente hõlmanud kliiniline uuring näitas, et aurustatud (vaporiseeritud) kanepi (0,9 g 3,56% Δ^9 -THC-d) sissehingamine kolm korda päevas viie päeva vältel seonduis valu statistiliselt olulise vähenemisega (-27% usaldusvahemikus 9–46) [47]. Katsealused said stabiilsetes annustes pikatoimelist (*sustained-release*) morfiinsulfaati või oksükodooni ja neil oli varasem kanepikogemus [47]. Kanepi toime avaldumise vältel täheldati morfiinsulfaadi maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}) alanemist statistiliselt olulisel määral. Kliiniliselt märkimisväärseid soovimatuid kõrvalmõjusid ei täheldatud, kuid kõik katsealused mõõnsid joovastunud enesetunnet („*high*“). Antud uuringut kitsendasid mitmed olulised piirangud nagu väike ja juhuslikustamata valim, lühike uuringuperiood ja platseeborühma puudumine.

Mitmesuguste etioloogiatega neuropaatilise valu patsiente (diagnoosidega nagu selgoovigastus, esimese tüübi kompleksne regionaalne valusündroom (*CPRS type I*), kausalgia e teise tüübi kompleksne regionaalne valusündroom (*CPRS type II*), diabeetiline neuropaatia, hulgiskleroos, herpesjärgne neuralgia, idiopaatiline perifeerne neuropaatia, brahhiaalne pleksopaatia (käe närvikahjustus), lumbosakraalne radikulopaatia (seljaaju närvijuurte kahjustus vööpiirkonnas) ja insuldijärgne neuropaatia) hõlmanud topeltpimendatud, platseebokontrollitud läbilõikeuuring näitas, et aurustatud (vaporiseeritud) kanepi sissehingamine (0,8 g kas väikese (1,29% Δ^9 -THC-d; kokku 10,3 mg omastatavat Δ^9 -THC-d) või kesmise Δ^9 -THC-sisaldusega (3,53% Δ^9 -THC-d; kokku 28,2 mg omastatavat Δ^9 -THC-d)) kolme eraldise kuuettunnise seansi käigus seondus valu intensiivsuse statistiliselt olulise alanemisega [48]. Inhaleerimine toimus standardiseeritud protokollil, nn Foltini protseduuri reeglite kohaselt: katsealuseid juhendati viibetega hoidma ühes käes vaporisaatori (aurustusseadme) kotti, panema aurustusseadme huuliku suhu, sissehingamiseks valmistuma, hingama (5 s vältel) auru sisse, hoidma auru (10 s) kopsudes ning viimaks hingama välja ja ootama enne inhaleerimistsükli kordamist (40 s) [48]. 60. minutil pärast uuringuseansi algust täheldati platseeborühma ja aktiivset ravimit saanud katserühma valuhinnangutes mitteilulisi erinevuseid. 60 minutit pärast kummagi suurusega Δ^9 -THC-annuse nelja juhendatud inhaleerimist seansi 60. minutil (s.t uuringuseansi 120. minutil) täheldati märkimisväärset ravimõju. Aurustatud kanepi teine juhendatud inhalatsioon uuringuseansi 180. minutil (paindlikult annustatuna 4–6 mahvi kaks tundi pärast esimest inhalatsiooni) seondus valu leevendava toime jätkumisega järgmise kahe tunni vältel [48]. 1,29-protsendise ja 3,53-protsendise Δ^9 -THC annuse valuvaigistavad toimed olid võrdväärsed ja seejuures oluliselt tugevamad platseebo mõjudest. 30-protsendise valuleevenduse raviparemuse arv platseebo suhtes oli 3,2, väikese annuse raviparemuse arv platseebo suhtes 2,9 ning suure annuse raviparemuse arv väikese annuse suhtes 29 [48]. Autorid märkisid, et aktiivse raviviisi raviparemusnäitaja platseebo suhtes jääb samasse vahemikku neuropaatilise valu ravimis üldiselt kasutatavate antikonvulsantide raviparemus-arvudega (pregabaliinil on see 3,9, gabapentiinil 3,8). Muutuse kliinilise üldhinnangu-astmiku CGIC (*Clinician's Global Impression of Change*) alusel näidati maksimaalset valuleevendust pärast teist annustamist 180. minutil; toime taandus üks kuni kaks tundi hiljem. Mõlema aktiivse annuse tõhusus hinnati valu „teravuse“ leevendamisel võrdväärseks, samas kui väike annus oli tõhusam nii platseebost kui ka keskmisest annusest sellise valu leevendamisel, mida kirjeldati „põletavana“ (*burning*) või kerge, ent pidevana (*aching*). Kõigil patsientidel oli varasem kokkupuude kanepiga ja nad tarvitasid samal ajal muid ravimeid (opioide, antikonvulsante, antidepressante ja mittesteroidseid põletikuravimeid) [48]. Kanepiravi seondus teatud kognitiivsete

funktsioonide kerge pärssumisega; kõige suuremaks osutusid mõjud õppimisvõimele ja mälule [48]. Uuringul oli mitmeid kitsendusi nagu patsientide suhteliselt väike hulk, lühike uuringuperiood ning raviviisi pöördpimendatuse võimalus.

Kliinilised uuringud suukaudselt manustatud retseptkannabinoididega

Nabiloon

Ettenähtust erinevale kasutusviisile (*off-label*) keskendunud retrospektiivne kirjeldav uuring, mis hõlmas 20 täiskasvanud patsienti mitmesuguste etioloogiatega mittevähilise valuga (diagnoosidega nagu operatsioonijärgne või traumavalu, neuroreflektoorne düstroofia, artriit, Crohni tõbi, neuropaatiline valu, interstitsiaalne tsüstiit, HIV-tekkeline müopaatia, poliomieliidi jääknähud, idiopaatiline kubemevalu ja kroonilised peavalud), näitas, et nabiloon adjunktiivse (täiendava) valuvaigistina pakkus seisundi üldist subjektiivset paranemist ja valu intensiivsuse leevenemist [36]. Tarvitamise jätkamise peamiste põhjustena mainiti ka ravimi soodsat mõju unele ja iiveldust leevendavat (antiemeetilist) toimet. Patsiendid manustasid päevas 1–2 mg nabilooni. Suuremad annused (3–4 mg päevas) seondusid soovimatute kõrvalnähtude sagenemisega. Soovimatute kõrvalnähtude seas maniti suukuivust, peavalu, iiveldust ja oksendamist, kurnatust, kognitiivse soorituse pärssumist, peapööritust ja unisust. Paljud patsiendid võtsid samaaegselt muid ravimeid nagu mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, opioidid ja mitut liiki antidepressandid. Paljud katsealustest tunnistasid ka kanepi varasemat tarvitamist sümptomite leevendamise eesmärgil. Puudusteks antud uuringu ülesehituses olid mh korrektse kontrollrühma puudumine ja väike valim. Esialgse reaktsiooni alusel koostatud valimiga (*enriched enrolment*), juhuslikustatud lõpetamisega (*randomized withdrawal*), paindliku annustamisega, topeltpimendatud, platseebokontrollitud rööpuuring (*parallel assignment*) nabilooni (1–4 mg päevas) tõhususe hindamiseks diabeetilise neuropaatilise valu ravi toetava ravimina näitas platseeboga võrreldes valu statistiliselt olulist leevenemist — 85% katsealustest nabiloonirühmas kogesid normaaltasemest katse lõpuni valu $\geq 30\%$ vähenemist ning 31% katsealustest nabiloonirühmas kogesid normaaltasemest katse lõpuni valu $\geq 50\%$ vähenemist [14]. Nabilooni saanud patsientidel paranesid statistiliselt olulisel määral ka ärevushäirelisus, uni, elukvaliteet ja üldine tervislik seisund [14]. Nabilooni annused ulatusid ühest milligrammist päevas nelja milligrammini päevas [14]. Suurem osa katsealuseid võttis katse ajal muid valuvaigisteid, mh mittesteroidseid põletikuravimeid, opioide, antidepressante ja ärevusvastaseid ravimeid (anksiolüütikume). Nabiloonraviga seondunud soovimatute kõrvalnähtudena mainiti

peapööritust, suukuivust, unisust, segadust, mäluhäireid, letargiat, eufooriat, peavalu ja suurenenud söögiisu, ehkki kaalus juurde võtmist samas ei täheldatud [14].

Dronabinool

Juhuslikustatud, topelt pimendatud, platseebokontrollitud läbilõikeuuringus, mis hõlmas hulgislkerositekkelise tsentraalse neuropaatilise valu patsiente, vähenes tsentraalne valu dronabinooli 10 mg suuruste maksimaalsete päevaste annuste toimele [49]. Annustamine algas 2,5 mg dronabinooliga päevas ja annuseid suurendati järkjärguliselt iga kahe päeva tagant; kokku vältas uuring kolm nädalat (kestusvahemik: 18–21 päeva). Ravi vältel oli keelatud muude valuravimite kasutamine peale parasetamooli. Valu 50-protsendise leevenemise raviparemuse arv — s.t patsientide hulk, keda võrreldes kontrollrühmaga tuli ravida, et ilmneks valu 50-protsendine alanemine — oli 3,5 (95% usaldusvahemikus 1,9–24,8). 54 protsendil patsientidest ilmnes (võrreldes 21 protsendiga platseeborühmas) dronabinoolravi ajal valu \geq 33-protsendine vähenemine. Valu leevenemise määr antud uuringus oli võrreldav muude neuropaatilise valu mitmesuguste vormide ravis laialdaselt kasutatavate ravimite tõhususega [49]. Olulisi erinevuseid ravirühma ja platseeborühma kuumustundlikkuses, puudutuse ja valu tuvastamise suutlikkuses, vibratsioonitajus ja temporaalses summeerimises ning mehhaanilises ja külma-allodüünias ei täheldatud [49]. Küll aga ilmnes dronabinooli saanud patsientidel valuläve kerkimine survele valu suhtes. Soovimatute kõrvalnähtude ilmnemisest anti teada sageli, eriti aktiivse ravi esimesel nädalal. Kõrvalnähtudena mainiti ebakainet enesetunnet, peapööritust, unisust, peavalu, müalgiat, lihasnõrkust, suukuivust, südamepekslemist ja eufooriat [49].

Mitmesuguste etioloogiatega ravile allumatu mittevähilise valu vastu lühi- või pikatoimelisi opioide (68 mg suukaudset morfiini-ekvivalenti päevas; vahemik 7,5–228 mg) saanud 30 patsienti hõlmanud esimese etapi juhuslikustatud, ühekordsete annustega, topelt pimendatud, platseebokontrollitud läbilõikeuuring näitas, et nii 10 mg kui ka 20 mg suurune annus dronabinooli seondus platseeboga võrreldes valu märkimisväärse leevenemisega, ehkki aktiivsete annuste tõhususes erinevuseid ei täheldatud [50]. Aktiivset ravi saanud patsientidel ilmnes võrreldes platseeborühmaga ka valu intensiivsuse ja esile kutsutud valu tugevuse oluline alanemine. Valu märkimisväärset alanemist võrreldes normaaltasemega täheldati ka esialgsele esimese etapi uuringule järgnenud teise etapi avatud (*open-label*) jätku-uuringus. Katsealustel lasti ravimi võtmist alustada 5 mg suurusest annusest päevas ja suurendada seda järkjärguliselt, kuid mitte titreerida rohkem kui 20 mg kolm korda päevas. Olulisi kõrvalmõjusid, mis kattusid teistes kliinilistes katsetes leitud kõrvalmõjudega, täheldati

enamikul ühekordse annustamisega uuringu katsealustest; kõrvalmõjud ilmnesis sagedamini kõige kõrgemaid annuseid aktiivset katseravimit saanud katsealustel [50]. Autorid märkisid, et võrreldes esimese etapi ühekordse annustamise uuringuga vähenes kõrvalmõjudest teatamine teise etapi avauuringus dronabinooli kasutamise jätkamisel. Uuringu ülesehituslikeks kitsendusteks olid mh väike valim, varasema kanepikogemusega patsientide suur osakaal valimis, korrektsete võrdlusrühmade puudumine ja aktiivse platseebo puudumine. Konkreetselt teise etapi avauuringu kitsendusteks olid kontrollrühma ja läbilõikeharu puudumine [50].

Nabiksimols

Hulk juhuslikustatud, platseebokontrollitud, topeltpimendatud läbilõike- ja paralleeluuringuid on näidanud mitmesuguste etioloogiatega tsentraalse ja perifeerse neuropaatilise valu (nt õlavarrepõimiku avulsioonist johtuva v hulgiskleroositekkelise valu) olulist vähenemist pärast ravi nabiksimolsiga („Sativexiga“) [51]–[53]. Kõigis kolmes uuringus kasutasid patsiendid valuga toimetulekuks samaaegselt muid ravimeid (epilepsiavastaseid ravimeid, tritsüklilisi antidepressante, opioide, mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid, selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid, bensodiasepiine, skeletilihaste lõõgasteid). Valu 30-protsendise (kliiniliselt oluliseks peetava) leevenemise raviparemuse arv kõikus 8 ja 9 vahel, samas kui tsentraalse neuropaatilise valu 50-protsendilise leevenemise raviparemuse arv oli 3,7 ja perifeerse valu 50-protsendise leevenemise raviparemusnäitaja 8,5. Kahes uuringus kolmest oli suuremal osal katsealustest kanepi varasem ravi- või rekreatiiveesmärgil tarvitamise kogemus [52], [53]. Erinevalt platseeborühmast ilmnis suuremal osal aktiivse ravi rühma määratud katsealustest ka kergeid kuni mõõdukaid soovimatuid kõrvalnähte nagu iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, peapööritus, ebakaine enesetunne, kurnatus ja suukuivus.

2007. aastal Kanada valuliidu Canadian Pain Society üllitatud kroonilise neuropaatilise valu ravimise konsensus-seisukohavõetus ja ravijuhendis liigitatakse kannabinoidipõhised ravimid (nt dronabinool ja nabiksimols) neuropaatilise valu ravi neljanda astme ravimiteks, mida tuleks peamiselt rakendada täiendravimitena tavaravile raskesti alluvate seisundite ravis [54] (kuid juhime eraldi tähelepanu [„Lisa 5. Kanepi ja kannabinoidide kasutamine artriidi ning luu- ja lihaskonna haiguste ravis“ fibromüalgia-peatükile](#) ja ajakohastatud ravijuhendile kannabinoidide kasutamise kohta fibromüalgia seonduvate sümptomite ravis [55]). Health Canada on (teatud piirangutega) heaks kiitnud „Sativexi“ kasutamise täiendravimina hulgiskleroositekkelise neuropaatilise valu sümptomaatilises ravis [56].

Kroonilist mittevähilist neuropaatilist valu (neuropaatilist valu, eri tüüpi kroonilisi valusid, reumatoidartriidi- ja fibromüalgiaavalusid) leevendava ravimina kanepit, nabilooni, dronabinooli või nabiximolsi hõlmanud juhuslikustatud kliiniliste kannabinoidiuuringute Kanadas läbi viidud süstemaatiline ülevaateuuring leidis, et kannabinoidid on neuropaatilise valu ravis mõõdukalt tõhusad, kusjuures olemas on ka esialgsed tõendid nende tõhususe kohta reumatoidartriidi (vt [„Lisa 5. Kanepi ja kannabinoidide kasutamine artriidi ning luu- ja lihaskonna haiguste ravis“ reumatoidartriidi-peatükki](#)) ja fibromüalgia (vt [„Lisa 5. Kanepi ja kannabinoidide kasutamine artriidi ning luu- ja lihaskonna haiguste ravis“ fibromüalgia-peatükki](#)) ravis [57]. Olulisemate kitsendustena tõsteti ülevaateuuringus esile lühikesi uuringuperioode, väikseid valimeid ja mõõdukaid tõhususnäitajaid ning rõhutati vajadust pikaajalisemate uuringute järele, mis aitaksid paremini määrata nii kannabinoidravimite tõhusust ja ohutust kui ka kuritarvituspotentsiaali.

Vähivalu

Kannabinoidide kasutamise kohta vähiravis vt põhjalikumat ülevaadet [„Lisa 3 Kanepi ja kannabinoidide kasutamine vähiravis“](#)

Kliinilised uuringud dronabinooliga

Kaks juhuslikustatud, topeltpimendatud, platseebokontrollitud uuringut andsid mõista, et suukaudselt manustatud Δ^9 -THC (dronabinool) pakkus valuleevendust patsientidele, kes kannatasid kaugelarenenud vähktõve tõttu pideva mõõduka kuni ägeda valu all. Esimese uuringu raames anti kümnele vähipatsiendile järjestikustel päevadel kasvavaid annuseid (5, 10, 15 ja 20 mg) dronabinooli [58]. 15 mg ja 20 mg suuruste annuste juures täheldati valu märkimisväärset leevenemist, kuid kõrgemate annuste juures jäid patsiendid väga uimaseks, sageli esines mõttetegevuse häiritust (*mental clouding*). Teises, platseebokontrollitud katses võrreldi 10 mg ja 20 mg suuruste annuste suukaudselt manustatud Δ^9 -THC mõjusid 60 mg ja 120 mg suuruste kodeiiniannuste mõjudega 36 vähivaludega patsiendil [59]. Ehkki Δ^9 -THC väiksem ja suurem annus leevendasid valu samavõrd kui vastavalt väiksem ja suurem kodeiiniannus, saavutati statistiliselt olulisi erinevuseid valu leevenemises ainult platseebo ja 20 mg suuruse Δ^9 -THC annuse ning platseebo ja 120 mg suuruse annuse kodeiini vahel. 10 mg suurust Δ^9 -THC annust talusid katsealused hästi ning uimastavast mõjust hoolimata paistis sellel olevat kerge valu leevendav potentsiaal. 20 mg suurune annus Δ^9 -THC-d kutsus esile teadvuse hägunemist (somniaolentsust), peapööritust, ataksiat (koordinatsioonihäiret) ja nägemise hägustumist. Mitmel patsiendil täheldati 20 mg suuruse annuse juures ka äärmist ärevust.

Kliinilised uuringud nabixsimolsiga

Hiljutisem juhuslikustatud, topeltpimendatud, platseebokontrollitud, paralleelrühmadega uuring, mis hõlmas patsiente, kes kannatasid ravile raskesti alluvate, vähktõvega seotud valude all nagu valu segavormid (*mixed pain*), luuvalu, neuropaatiline valu, kõhuvalu (*visceral pain*) ja somaatiline/intsidentvalu (*somatic/incident pain*), andis mõista, et suu kaudu manustatud Δ^9 -THC-CBD-ekstrakt (nabixsimols), mille üks annus sisaldab 2,7 mg Δ^9 -THC-d ja 2,5 mg CBD-d, on tõhus täiendav valuvaigisti sellise vähitekkelise valu ravimiseks, mida tugevad opioidid täielikult ei leevenda [60]. Morfiini-ekvivalentide päevase mediaanannuse suurus uuringu alguses (*baseline median morphine equivalents per day*) jäi vahemikku 80–120 mg. 43 protsendil ekstrakti saanud patsientidest ($n = 60$) paranes valuskoor $\geq 30\%$; seda oli kokku kaks korda rohkem kui patsiente, kes saavutasid sama tulemuse Δ^9 -THC-rühmas ($n = 58$) ja platseeborühmas ($n = 59$). Antud patsiendirühm talus hästi nii nabixsimolsi- kui ka Δ^9 -THC - põhise ravi; soovimatud kõrvalnähtud olid sarnased muudes nabixsimolsi-uuringutes täheldatuile (s.t somnolentsus, peapööritus ja iiveldus). Kirjeldatud uuringule järgnes avatud jätku-uuring, mille raames hinnati nabixsimolsi (nagu ka suu limaskestale pihustatava Δ^9 -THC-ekstrakti) pikaajalise tarvitamise ohutust ja talutavust täiendava valuvaigistina terminaalsete vähi tekkeliste, kangete opioidide põhisele ravile raskesti alluvate valudega patsientidele [61]. Jätaku-uuringusse hõlmati patsiendid, kes olid osalenud esialgses lähteuuringus ja selle tingimusi täielikult täitnud, kellel polnud esinenud vastuvõetamatult tugevaid soovimatuid kõrvalnähte [60] ja kellest loodeti, et nabixsimols pakub neile (vastuvõetava talutavuse piires) kliinilist leevendust. Valutüüpidest kõige sagedamini esines valimi hulgas valu (nootseptiivseid ja neuropaatilisi) segavorme (50 protsendil), sellele järgnes neuropaatiline valu (37 protsendil) ja luuvalu (28 protsendil) [61]. Nabixsimolsi-ravi mediaankestus ($n = 39$ patsienti) oli 25 päeva (üldvahemikus 2–579 päeva), samas kui suu limaskestadele pihustatava Δ^9 -THC-ekstraktiga ravimise keskmine kestus ($n = 4$ patsienti) oli 151,5 päeva (üldvahemikus 4–657 päeva). Annustamise seitsmel viimasel päeval oli nabixsimolsi pihustamiste hulk $5,4 \pm 3,28$ korda võrreldes ainult Δ^9 -THC-d sisaldava ravimi pihustamise kordadega $14,5 \pm 16,84$. Pärast kuue kuu kuni aasta möödumist ravi algusest ei täheldatud nabixsimolsi saanud patsientidel annuste suurendamist [61]. Ehkki uuring oli avatud ja ei hõlmanud võrdlusrühma, hüpoteesi formaalset testimist ega sagedaminikasutatavaid kirjeldavaid statistika-analüüse, täheldati kinnitatud valu mõõteskaalal BPI-SF (*Brief Pain Inventory Short-Form*) nii „valu tugevuse“ kui ka „kõige rängema valu“ skooride alanemist katse alguses fikseeritud lähteskooride suhtes ravi esimese viie nädala jooksul [61]. Autorid märkisid siiski, et kliiniliste uurijate hinnangul oli valu

leevenemise määr nende patsientidel suboptimaalne. Negatiivset muudatust lähteskooridega võrreldes (s.t pööret halvemuse poole) täheldati ka vähipatsientide elukvaliteedi hindamise küsimustiku EORTC QLQ-30 füüsilise toimetuleku skooris, ehkki mõned patsiendid andsid teada nii une kvaliteedi kui ka valu skooride mõningasest alanemisest lähteseisundi ja ravi viienda nädala vahel [61]. Kaheksal protsendil nabiksimolsi saanud patsientidest esines selle toimel tõsiseid soovimatuid kõrvalnähte, mille hulgas sagedamini mainiti iiveldust/oksendamist, suukuivust, peapööritust, somnolentsust ja segadusseisundit [61].

Vastupidiselt eelviidatud nabiksimolsi-uuringutele ei näidanud opioidipõhist vähivalu-ravi saanud, ravile raskesti alluva kroonilise vähivaluga (nt luuvaluga, valu segavormidega, neuropaatilise valuga, somaatilise valuga või kõhuvaluga (*visceral pain*)) patsiente hõlmanud juhuslikustatud, topeltpimendatud, platseebokontrollitud, paralleelrühmaga kliiniline uuring, mille esmaseks sihtmärgiks oli seatud valu 30 protsendine leevenemine, uuringuperioodi lõpuks statistiliselt olulist erinevust platseeborühma ja nabiksimolsi-põhist ravi saanud rühma vahel [62]. Küll aga täheldasid uurijad nabiksimolsil statistiliselt olulist ravimõju, kui analüüsisid sekundaarseks sihtmärgiks seatud pidevat reaktsioonimäära (s.t kõrvutasid aktiivset ravi saanud katsealuste ja platseebole positiivselt reageerinud katsealuste osakaalu reaktsioonide koguspektris nullist saja protsendini). Patsientide päevane opioidi-ekvivalentide mediaanannus jäi vahemikku 120–180 mg. Soovimatute kõrvalnähtude ilmumine sõltus annuse suurusest, kusjuures ainult kõige suuremaid annuseid saanud patsientide kõrvalnähud olid rängemad kui platseeborühmal. Autorid rõhutasid, et uuringus kasutatud annuste vahemik oli suur ning et vajadus tulemusi kinnitavate uuringute järele on tungiv. Uuringu ülesehitus ei võimaldanud määrata terapeutilist indeksit.

Kanadas on (teatud piirangutega) heaks kiidetud nabiksimolsi („Sativexi“) kasutamine täiendava valuvaigistava ravimina kaugelearenenud vähiga täiskasvanutel, kes hoolimata pideva taustvalu ravimisest kange opioidi suurimate talutavate annustega kogevad ometi mõõdukat kuni tõsist valu [56]. Nabiksimolsi praegused annustamissoovitused näevad maksimaalse päevase annusena ette 12 pihustamist (32,4 mg Δ^9 -THC -d ja 30 mg CBD-d) 24 tunni jooksul [56], [60], [63], ehkki kliinilistes uuringutes on kasutatud suuremat hulka pihustamisi või nende kasutamist uuringutes dokumenteeritud [56], [62]. Väärrib märkimist, et päevaste pihustamiskordade arvu suurenemisega kaasnes soovimatute kõrvalnähtude sagenemine.

Ehkki suitsetatud kanepi vähivalu-vastaseid mõjusid pole kliiniliste katsete raames uuritud, võimaldab Kanadas kehtiv ravikanepi väljakirjutamise kord MMAR (*Marihuana Medical*

Access Regulations) pruukida kuivatatud kanepiürti patsientidel, kes kannatavad tõsise valu all ja kes pole konventsionaalsetest raviviisidest abi saanud või neist eeldatavasti abi ei saa [64].

„Opioide säästvad“ mõjud ja kannabinoidide-opioidide sünergia

„Opioide säästvaks“ mõjuks (*opioid-sparing effect*) nimetatakse mitte-opioidipõhise ravimi suutlikkust väiksema opioidiannuse juures valu täiendavalt leevendada, vähendades sel moel opioididega kaasnevat kõrvalnähte. Ehkki mõnede prekliiniliste katsete tulemused kinnitavad kannabinoidide taolist mõju, on seda avaldatud kliiniliste uuringutega vähem tõendatud. Järgmistes jaotistes võtame kokku kannabinoidide ja opioidide vastastikmõjusid ning kannabinoidide „opioide säästvat“ mõju uurinud prekliiniliste ja kliiniliste teadustööde tulemused.

Prekliinilised andmed

Arvestatav hulk tõendeid annab mõista, et kannabinoid- ja opioidsüsteemide vahel esineb funktsionaalseid vastastikmõjusid, ehkki nende kahe süsteemi vahelise suhtluse täpsem mõistmine nõuab veel hulgaliselt täiendavaid uuringuid. Tõendid, mis kinnitavad kannabinoid- ja opioidsüsteemide oletatavat vastastikmõju, pärinevad mitmete uuringute raames tehtud vaatlustest. Esiteks on teada, et kannabinoididel ja opioididel on sarnaseid bioloogilisi mõjusid nagu alajahutamine, rahustamine, vererõhu langetamine, mao ja soolte motoorika pärssimine, lokomotoorse aktiivsuse vähendamine ja notitsepsiooni (valutaju) pärssimine [65]–[67]. Peale selle on loomade peal läbi viidud neuroanatomilistes uuringutes täheldatud opioid- ja kannabinoidretseptorite jaotuste kattumist närvisüsteemi kudedes — mõlemaid retseptoritüüpe esineb valustiimulite töötlemisega seonduvates närvisüsteemi kudedes, täpsemalt ajuveejuha ümbristavas hallaines (*PAG, periaqueductal gray matter*), piklikaju õmblusetuumades (ld *raphe nuclei*) ja taalamuse kesk-mediaaltuumades (*central-medial thalamic nuclei*) [65]–[67]. Mõned tõendid viitavad ka võimalusele, et CB₁-retseptorid ja müü-opioidretseptorid võivad kolokaliseeruda mõnedes närvirakkude subpopulatsioonides, nt seljaaju pindmises dorsaalsambas (*superficial dorsal horn*) [65]. Taoline kolokaliseerumine võib etendada olulist rolli perifeersete notitseptiivsete stiimulite moduleerimises seljaaju tasandil [65]. Mõlemal retseptoril on ka sarnased signaalitransduktsioonimolekulid ja -rajad, mille aktiveerimine üldiselt pärsib virgatsainete eritamist [65], [67]. Oletust, et samad retseptorid osalevad virgatsainete eritamise pärssimises, toetab ka nende strateegiline paiknemine presünaptilistes membraanides [65]. Prekliiniliste uuringute raames kogutud tõendid annavad lisaks mõista, et

kannabinoidretseptori-agonistide akuutne manustamine võib kaasa tuua organismi sisetekkeliste (endogeensete) opioidsete peptiidide eritamise ja et Δ^9 -THC krooniline manustamine suurendab endogeensete opioidiprekursorite (nt preproenkefaliini, prodünorfiini ja proopiomelanokortiini) geeniekspressiooni valu tajumises osalevates spinaalsetes ja supraspinaalsetes struktuurides [65]. Mõned uuringud on isegi näidanud kannabinoid-opioidretseptori heteromeeride olemasolu, ehkki sellise retseptori-heteromeriseerumise bioloogilist olulisust pole seni täpselt analüüsitud [68], [69]. Kokkuvõttes annavad need uuringud mõista, et kannabinoid- ja opioidsüsteemide vahel leiab aset mõlemasuunaline suhtlus. Lisaks väärib märkimist, et akuutsetes või mittetõhusates annustes eri opioidide (morfiini, kodeiini) ja kannabinoidi (Δ^9 -THC) kombinatsioone kasutanud prekliinilised uuringud viitavad nende ainerühmade teineteist täiendavale ja valu sünergiliselt leevendavale toimele [70]–[75].

Kliinilised andmed

Seni on läbi viidud piiratud hulk vastandlike tulemustega kliinilisi uuringuid. Ühe topeltblinditud, platseebokontrollitud läbilõikeuuringu raames, milles hea tervise juures vabatahtlikele katsealustele anti väikestes annustes Δ^9 -THC-d, morfiini või mõlemat ravimit korraga, ei ilmnunud erinevuseid katsealuste hinnagutes valulise kuumusttiimuli suhtes tekkinud *sensorsetele* reaktsioonidele [76]. Küll aga näitas sama uurimus, et morfiini ja Δ^9 -THC kombinatsiooni manustamine seondus katsealuste *afektiivse* reaktsiooni tugevuse vähenemisega valulise kuumusstiimuli suhtes [76]. Autorid pakkusid välja, et morfiini ja Δ^9 -THC kombinatsioon võib avaldada sünergilist valuvaigistavat toimet eksperimentaalselt esile kutsutud valustiimuli *afektiivse* aspekti suhtes. Üks kliiniline uuring [50] näitas, et krooniliste mittevähiliste valudega patsiendid, kes ei saanud abi opioididest, kogesid valuvaigistava toime võimendumist, valu intensiivsuse vähenemist ja esile kutsutud valu vähenemist kas 10 või 20 mg dronabinooli manustamisel (täpsemalt vt ptk „[Neuropaatiline valu või krooniline mittevähiline valu](#)“ jaotist „[Kliinilised uuringud suukaudselt manustatud retseptkannabinoididega](#)“). Teine, värskem uuring näitas, et mitmesuguste etioloogiatega kroonilise valu patsiendid, kelle valusid stabiilsed opioidiannused (pikatoimeline morfiin või oksükodoon) ei leevendanud, kogesid valu statistiliselt olulist vähenemist (27%, usaldusvahemik 9–46) pärast aurustatud kanepiürdi (0,9 g, 3,56% Δ^9 -THC, kolm korda päevas viie päeva jooksul) sissehingamist [47] (täpsemalt vt ptk „[Neuropaatiline valu või krooniline mittevähiline valu](#)“ jaotist „[Kliinilised uuringud suitsetatud või aurustatud kanepiürdiga](#)“). Selle uuringu tulemused annavad mõista, et valu opioidravi täiendamine kannabinoididega

(antud juhul inhaleeritud vaporiseeritud kanepiürdiga) võib valu opioiditekkelist leevenemist võimendada [47].

Teises uuringus seevastu ei täheldatud suuremal osal patsientidest, kes kannatasid ravile raskesti alluvat vähitekkelist valu ja said kas nabixsimolsi või Δ^9 -THC-d, ei taustvalu ega ka läbimurdevalu vastu manustatud opioidravimite koguse statistiliselt olulist vähenemist [60]. Samamoodi ei täheldatud ei taustvalu ega ka läbimurdevalu vastu manustatud opioidravimite koguse statistiliselt olulist vähenemist ravile raskesti alluva vähitekkelise valuga patsientidel, kellele manustati nabixsimolsi [62]. Viimase uuringu ülesehitus ei võimaldanud aga nabixsimolsi „opioide säästvat“ mõju korrektselt hinnata.

Kokkuvõtteks — ehkki „kannabinooidide ja opioidide sünergia“ on välja pakutud valuraviviisina, mis märkimisväärselt võimendab opioidide valuvaigistavaid mõjusid ja ennetab või kahandab miinimumini opioid-valuvaigistite mõjude suhtes kujunevat tolerantsust, või leevendab nii kannabinooidide kui ka opioidide kasutamisega kaasnevaid soovimatuid kõrvalmõjusid, on kliiniliste uuringute tulemused vastandlikud ning antud teema nõuab põhjalikumat uurimist [65], [67].

Peavalu ja migreen

Ehkki ajaloolised ja dokumenteerimata üksikjuhtumite põhjal koostatud aruanded viitavad kanepi rollile peavalude ja migreeni ravis [77], ei ole kontrollitud kliinilisi uuringuid kanepi või retseptkannabinooidide peavalu- või migreenivastase toime kaardistamiseks tänini läbi viidud [78], [79]. Välja on pakutud hüpotees, mille kohaselt on migreeni aluseks oleva patofüsioloogia põhjustajaks endokannabinooidivaegus [80], kuid seda hüpoteesi toetavate tõendite hulk on piiratud. Kliinilised uuringud annavad mõista, et migreenipatsientide tserebrospinaalses vedelikus on anandamiidi kontsentratsioon madal, kaltsitoniini geeniga seotud peptiidi CGRP ja lämmastikoksiidi (mida anandamiid reeglina inhibeerib ja mis osalevad migreenihoogude esile kutsumises) tasemed aga kõrged [81], [82]. Peale selle on kroonilise migreeni patsientidel kontrollpatsientidega võrreldes märkimisväärselt vähenenud anandamiidi lagundava ensüümi FAAH aktiivsus [83].

Ühe juhtumikirjelduse kohaselt koges idiopaatilise intrakraniaalse hüpertensiooni (ld *pseudotumor cerebri*) ja krooniliste peavaludega patsient pärast kanepi suitsetamist valu märkimisväärselt leevendust [84]. Teise juhtumikirjelduse järgi koges mitmete akuutsete ja ennetavate ravimitega ravimisele allumatute kobarpeavaludega patsient leevendust pärast kanepi suitsetamist või dronabinooli (5 mg) manustamist [85]. Taoliste ühe haigusloo põhiste

juhtumikirjelduste tõlgendamisega tuleks aga ettevaatlik olla. Üks hiljutine aruanne andis näiteks mõista, et episoodiliste või krooniliste kobarpeavaludega Prantsusmaa patsientide hulgas on kanepipruukimine väga levinud, ning neist patsientidest, kes peavalu vastu kanepit pruukisid, hindas suurem osa kanepisuitsetamise mõjusid kobarpeavalule vastandlikeks, ebakindlateks või isegi negatiivseteks [86]. Samuti tuleks märkida, et kanepipruukimist on seostatud pöörduva tserebraalse vasokonstriksiooni sündroomiga ja ägeda peavaluga [87]. Lisaks on peavalu üks kanepi või retseptkannabinoidide kasutamisega seoses täheldatud kõrvalnähtudest [46], [56], [88]–[91], ning peavalu on ka kanepist loobumise üks sagedamini täheldatud kehalisi kõrvalnähte [92]. Seega pole välistatud võimalus, et kanepipruukimine leevendab lihtsalt kanepi ärajätmisest tingitud peavalu.

Kasutatud allikad:

- [1] H. C. Government of Canada, "Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids [Health Canada, 2013]," 12-Jun-2013. [Online]. Available: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/marihuana/med/infoprof-eng.php#chp46>. [Accessed: 06-Nov-2016].
- [2] J. Guindon and A. G. Hohmann, "The Endocannabinoid System and Pain," *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, vol. 8, no. 6, pp. 403–421, Dec. 2009.
- [3] A. T. Hama and J. Sagen, "Cannabinoid receptor-mediated antinociception with acetaminophen drug combinations in rats with neuropathic spinal cord injury pain," *Neuropharmacology*, vol. 58, no. 4–5, pp. 758–766, Apr. 2010.
- [4] J. Manzanares, M. Julian, and A. Carrascosa, "Role of the Cannabinoid System in Pain Control and Therapeutic Implications for the Management of Acute and Chronic Pain Episodes," *Curr. Neuropharmacol.*, vol. 4, no. 3, pp. 239–257, Jul. 2006.
- [5] M. J. Christie and C. Mallet, "Endocannabinoids can open the pain gate," *Sci. Signal.*, vol. 2, no. 88, p. pe57, Sep. 2009.
- [6] T. Ostefeld *et al.*, "A randomized, controlled study to investigate the analgesic efficacy of single doses of the cannabinoid receptor-2 agonist GW842166, ibuprofen or placebo in patients with acute pain following third molar tooth extraction," *Clin. J. Pain*, vol. 27, no. 8, pp. 668–676, Oct. 2011.
- [7] B. Kraft, "Is there any clinically relevant cannabinoid-induced analgesia?," *Pharmacology*, vol. 89, no. 5–6, pp. 237–246, 2012.
- [8] M. Karst, S. Wippermann, and J. Ahrens, "Role of cannabinoids in the treatment of pain and (painful) spasticity," *Drugs*, vol. 70, no. 18, pp. 2409–2438, Dec. 2010.
- [9] M. Wallace *et al.*, "Dose-dependent effects of smoked cannabis on capsaicin-induced pain and hyperalgesia in healthy volunteers," *Anesthesiology*, vol. 107, no. 5, pp. 785–796, Nov. 2007.
- [10] *Essentials of Pain Management | Nalini Vadivelu | Springer.* .
- [11] F. Seifert and C. Maihöfner, "Functional and structural imaging of pain-induced neuroplasticity," *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, vol. 24, no. 5, pp. 515–523, Oct. 2011.
- [12] J.-K. Zubieta and C. S. Stohler, "Neurobiological mechanisms of placebo responses," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1156, pp. 198–210, Mar. 2009.
- [13] D. G. Finniss, T. J. Kaptchuk, F. Miller, and F. Benedetti, "Placebo Effects: Biological, Clinical and Ethical Advances," *Lancet*, vol. 375, no. 9715, pp. 686–695, Feb. 2010.
- [14] C. Toth *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*, vol. 153, no. 10, pp. 2073–2082, Oct. 2012.
- [15] E. Martín-Sánchez, T. A. Furukawa, J. Taylor, and J. L. R. Martin, "Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain," *Pain Med. Malden Mass*, vol. 10, no. 8, pp. 1353–1368, Nov. 2009.
- [16] J. Guindon, Y. Lai, S. M. Takacs, H. B. Bradshaw, and A. G. Hohmann, "Alterations in endocannabinoid tone following chemotherapy-induced peripheral neuropathy: effects of endocannabinoid deactivation inhibitors targeting fatty-acid amide hydrolase and monoacylglycerol lipase in comparison to reference analgesics following cisplatin treatment," *Pharmacol. Res.*, vol. 67, no. 1, pp. 94–109, Jan. 2013.
- [17] B. R. Martin *et al.*, "Pharmacological evaluation of iodo and nitro analogs of delta 8-THC and delta 9-THC," *Pharmacol. Biochem. Behav.*, vol. 46, no. 2, pp. 295–301, Oct. 1993.
- [18] I. D. Meng, B. H. Manning, W. J. Martin, and H. L. Fields, "An analgesia circuit activated by cannabinoids," *Nature*, vol. 395, no. 6700, pp. 381–383, Sep. 1998.
- [19] D. P. Finn *et al.*, "Effects of direct periaqueductal grey administration of a cannabinoid receptor agonist on nociceptive and aversive responses in rats," *Neuropharmacology*, vol. 45, no. 5, pp. 594–604, Oct. 2003.
- [20] S. C. Azad *et al.*, "Circuitry for associative plasticity in the amygdala involves endocannabinoid signaling," *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, vol. 24, no. 44, pp. 9953–9961, Nov. 2004.
- [21] S. Y. Hill, R. Schwin, D. W. Goodwin, and B. J. Powell, "Marihuana and pain," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 188, no. 2, pp. 415–418, Feb. 1974.

- [22] S. L. Milstein, K. MacCannell, G. Karr, and S. Clark, "Marijuana-produced changes in pain tolerance. Experienced and non-experienced subjects," *Int. Pharmacopsychiatry*, vol. 10, no. 3, pp. 177–182, 1975.
- [23] M. K. Greenwald and M. L. Stitzer, "Antinociceptive, subjective and behavioral effects of smoked marijuana in humans," *Drug Alcohol Depend.*, vol. 59, no. 3, pp. 261–275, Jun. 2000.
- [24] M. Naef, M. Curatolo, S. Petersen-Felix, L. Arendt-Nielsen, A. Zbinden, and R. Brenneisen, "The analgesic effect of oral delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), morphine, and a THC-morphine combination in healthy subjects under experimental pain conditions," *Pain*, vol. 105, no. 1–2, pp. 79–88, Sep. 2003.
- [25] B. Kraft *et al.*, "Lack of analgesia by oral standardized cannabis extract on acute inflammatory pain and hyperalgesia in volunteers," *Anesthesiology*, vol. 109, no. 1, pp. 101–110, Jul. 2008.
- [26] W. J. Redmond, P. Goffaux, S. Potvin, and S. Marchand, "Analgesic and antihyperalgesic effects of nabilone on experimental heat pain," *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 24, no. 4, pp. 1017–1024, Apr. 2008.
- [27] J. Kalliomäki, A. Philipp, J. Baxendale, P. Annas, R. Karlsten, and M. Segerdahl, "Lack of effect of central nervous system-active doses of nabilone on capsaicin-induced pain and hyperalgesia," *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, vol. 39, no. 4, pp. 336–342, Apr. 2012.
- [28] A. Holdcroft, M. Maze, C. Doré, S. Tebbs, and S. Thompson, "A multicenter dose-escalation study of the analgesic and adverse effects of an oral cannabis extract (Cannador) for postoperative pain management," *Anesthesiology*, vol. 104, no. 5, pp. 1040–1046, May 2006.
- [29] C. L. Wu and S. N. Raja, "Treatment of acute postoperative pain," *Lancet Lond. Engl.*, vol. 377, no. 9784, pp. 2215–2225, Jun. 2011.
- [30] A. K. Jain, J. R. Ryan, F. G. McMahon, and G. Smith, "Evaluation of intramuscular levonantradol and placebo in acute postoperative pain," *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 21, no. 8–9 Suppl, p. 320S–326S, Sep. 1981.
- [31] D. J. Buggy, L. Toogood, S. Maric, P. Sharpe, D. G. Lambert, and D. J. Rowbotham, "Lack of analgesic efficacy of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in postoperative pain," *Pain*, vol. 106, no. 1–2, pp. 169–172, Nov. 2003.
- [32] P. Beaulieu, "Effects of nabilone, a synthetic cannabinoid, on postoperative pain," *Can. J. Anaesth. J. Can. Anesth.*, vol. 53, no. 8, pp. 769–775, Aug. 2006.
- [33] P. Beaulieu, "Cannabinoids for Postoperative Pain," *J. Am. Soc. Anesthesiol.*, vol. 106, no. 2, pp. 397–397, Feb. 2007.
- [34] C. Voscopoulos and M. Lema, "When does acute pain become chronic?," *Br. J. Anaesth.*, vol. 105, no. suppl 1, pp. i69–i85, Dec. 2010.
- [35] A. W. Burton, P. G. Fine, and S. D. Passik, "Transformation of acute cancer pain to chronic cancer pain syndromes," *J. Support. Oncol.*, vol. 10, no. 3, pp. 89–95, Jun. 2012.
- [36] D. M. Berlach, Y. Shir, and M. A. Ware, "Experience with the synthetic cannabinoid nabilone in chronic noncancer pain," *Pain Med. Malden Mass*, vol. 7, no. 1, pp. 25–29, Feb. 2006.
- [37] J. M. Walker and S. M. Huang, "Cannabinoid analgesia," *Pharmacol. Ther.*, vol. 95, no. 2, pp. 127–135, Aug. 2002.
- [38] E. J. Rahn and A. G. Hohmann, "Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: from the bench to the bedside," *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.*, vol. 6, no. 4, pp. 713–737, Oct. 2009.
- [39] B. Costa, A. E. Trovato, F. Comelli, G. Giagnoni, and M. Colleoni, "The non-psychoactive cannabis constituent cannabidiol is an orally effective therapeutic agent in rat chronic inflammatory and neuropathic pain," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 556, no. 1–3, pp. 75–83, Feb. 2007.
- [40] C. C. Toth, N. M. Jedrzejewski, C. L. Ellis, and W. H. Frey, "Cannabinoid-mediated modulation of neuropathic pain and microglial accumulation in a model of murine type I diabetic peripheral neuropathic pain," *Mol. Pain*, vol. 6, p. 16, Mar. 2010.
- [41] J. C. Ashton and E. D. Milligan, "Cannabinoids for the treatment of neuropathic pain: clinical evidence," *Curr. Opin. Investig. Drugs Lond. Engl. 2000*, vol. 9, no. 1, pp. 65–75, Jan. 2008.
- [42] F. Grotenhermen, "The toxicology of cannabis and cannabis prohibition," *Chem. Biodivers.*, vol. 4, no. 8, pp. 1744–1769, Aug. 2007.

- [43] B. Wilsey *et al.*, "A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain," *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.*, vol. 9, no. 6, pp. 506–521, Jun. 2008.
- [44] D. I. Abrams *et al.*, "Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial," *Neurology*, vol. 68, no. 7, pp. 515–521, Feb. 2007.
- [45] R. J. Ellis *et al.*, "Smoked Medicinal Cannabis for Neuropathic Pain in HIV: A Randomized, Crossover Clinical Trial," *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.*, vol. 34, no. 3, pp. 672–680, Feb. 2009.
- [46] M. A. Ware *et al.*, "Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial," *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can.*, vol. 182, no. 14, pp. E694-701, Oct. 2010.
- [47] D. I. Abrams, P. Couey, S. B. Shade, M. E. Kelly, and N. L. Benowitz, "Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain," *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 90, no. 6, pp. 844–851, Dec. 2011.
- [48] B. Wilsey, T. Marcotte, R. Deutsch, B. Gouaux, S. Sakai, and H. Donaghe, "Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain," *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.*, vol. 14, no. 2, pp. 136–148, Feb. 2013.
- [49] K. B. Svendsen, T. S. Jensen, and F. W. Bach, "Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial," *BMJ*, vol. 329, no. 7460, p. 253, Jul. 2004.
- [50] S. Narang *et al.*, "Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy," *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.*, vol. 9, no. 3, pp. 254–264, Mar. 2008.
- [51] T. J. Nurmikko, M. G. Serpell, B. Hoggart, P. J. Toomey, B. J. Morlion, and D. Haines, "Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial," *Pain*, vol. 133, no. 1–3, pp. 210–220, Dec. 2007.
- [52] J. S. Berman, C. Symonds, and R. Birch, "Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial," *Pain*, vol. 112, no. 3, pp. 299–306, Dec. 2004.
- [53] D. J. Rog, T. J. Nurmikko, T. Friede, and C. A. Young, "Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis," *Neurology*, vol. 65, no. 6, pp. 812–819, Sep. 2005.
- [54] D. Moulin *et al.*, "Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society," *Pain Res. Manag.*, vol. 19, no. 6, pp. 328–335, Dec. 2014.
- [55] M.-A. Fitzcharles *et al.*, "2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary," *Pain Res. Manag.*, vol. 18, no. 3, pp. 119–126, Jun. 2013.
- [56] "GWPharma - Sativex." [Online]. Available: <http://www.gwpharm.com/Sativex.aspx>. [Accessed: 25-Sep-2016].
- [57] M. E. Lynch and F. Campbell, "Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 72, no. 5, pp. 735–744, Nov. 2011.
- [58] R. Noyes, S. F. Brunk, D. A. Baram, and A. Canter, "Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol," *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 15, no. 2–3, pp. 139–143, Mar. 1975.
- [59] R. Noyes, S. F. Brunk, D. A. Avery, and A. C. Canter, "The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine," *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 18, no. 1, pp. 84–89, Jul. 1975.
- [60] J. R. Johnson, M. Burnell-Nugent, D. Lossignol, E. D. Ganae-Motan, R. Potts, and M. T. Fallon, "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 Manage.*, vol. 39, no. 2, pp. 167–179, Feb. 2010.
- [61] J. R. Johnson, D. Lossignol, M. Burnell-Nugent, and M. T. Fallon, "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 Manage.*, vol. 46, no. 2, pp. 207–218, Aug. 2013.
- [62] R. K. Portenoy *et al.*, "Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial," *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.*, vol. 13, no. 5, pp. 438–449, May 2012.
- [63] E. L. Karschner *et al.*, "Subjective and physiological effects after controlled Sativex and oral THC administration," *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 89, no. 3, pp. 400–407, Mar. 2011.

- [64] L. S. Branch, "Consolidated federal laws of Canada, Marihuana Medical Access Regulations," 31-Mar-2014. [Online]. Available: <http://lois-laws.justice.gc.ca/eng/regulations/SOR-2001-227/index.html/>. [Accessed: 06-Nov-2016].
- [65] I. Bushlin, R. Rozenfeld, and L. A. Devi, "Cannabinoid-opioid interactions during neuropathic pain and analgesia," *Curr. Opin. Pharmacol.*, vol. 10, no. 1, pp. 80–86, Feb. 2010.
- [66] J. Desroches and P. Beaulieu, "Opioids and cannabinoids interactions: involvement in pain management," *Curr. Drug Targets*, vol. 11, no. 4, pp. 462–473, Apr. 2010.
- [67] D. Parolaro, T. Rubino, D. Viganò, P. Massi, C. Guidali, and N. Realini, "Cellular mechanisms underlying the interaction between cannabinoid and opioid system," *Curr. Drug Targets*, vol. 11, no. 4, pp. 393–405, Apr. 2010.
- [68] C. Rios, I. Gomes, and L. A. Devi, "mu opioid and CB1 cannabinoid receptor interactions: reciprocal inhibition of receptor signaling and neurogenesis," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 148, no. 4, pp. 387–395, Jun. 2006.
- [69] R. Rozenfeld *et al.*, "Receptor Heteromerization Expands the Repertoire of Cannabinoid Signaling in Rodent Neurons," *PLOS ONE*, vol. 7, no. 1, p. e29239, Jan. 2012.
- [70] S. P. Welch and D. L. Stevens, "Antinociceptive activity of intrathecally administered cannabinoids alone, and in combination with morphine, in mice," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 262, no. 1, pp. 10–18, Jul. 1992.
- [71] G. Pugh, P. B. Smith, D. S. Dombrowski, and S. P. Welch, "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.*, vol. 279, no. 2, pp. 608–616, Nov. 1996.
- [72] F. L. Smith, D. Cichewicz, Z. L. Martin, and S. P. Welch, "The enhancement of morphine antinociception in mice by delta9-tetrahydrocannabinol," *Pharmacol. Biochem. Behav.*, vol. 60, no. 2, pp. 559–566, Jun. 1998.
- [73] D. L. Cichewicz and E. A. McCarthy, "Antinociceptive synergy between delta(9)-tetrahydrocannabinol and opioids after oral administration," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 304, no. 3, pp. 1010–1015, Mar. 2003.
- [74] D. L. Cichewicz, "Synergistic interactions between cannabinoid and opioid analgesics," *Life Sci.*, vol. 74, no. 11, pp. 1317–1324, Jan. 2004.
- [75] P. A. Smith, D. E. Selley, L. J. Sim-Selley, and S. P. Welch, "Low dose combination of morphine and delta9-tetrahydrocannabinol circumvents antinociceptive tolerance and apparent desensitization of receptors," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 571, no. 2–3, pp. 129–137, Oct. 2007.
- [76] J. D. Roberts, C. Gennings, and M. Shih, "Synergistic affective analgesic interaction between delta-9-tetrahydrocannabinol and morphine," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 530, no. 1–2, pp. 54–58, Jan. 2006.
- [77] R. Greco, V. Gasperi, M. Maccarrone, and C. Tassorelli, "The endocannabinoid system and migraine," *Exp. Neurol.*, vol. 224, no. 1, pp. 85–91, Jul. 2010.
- [78] U. Napchan, D. C. Buse, and E. W. Loder, "The use of marijuana or synthetic cannabinoids for the treatment of headache," *Headache*, vol. 51, no. 3, pp. 502–505, Mar. 2011.
- [79] B. E. McGeeney, "Cannabinoids and hallucinogens for headache," *Headache*, vol. 53, no. 3, pp. 447–458, Mar. 2013.
- [80] E. B. Russo, "Clinical endocannabinoid deficiency (CECD): can this concept explain therapeutic benefits of cannabis in migraine, fibromyalgia, irritable bowel syndrome and other treatment-resistant conditions?," *Neuro Endocrinol. Lett.*, vol. 29, no. 2, pp. 192–200, Apr. 2008.
- [81] P. Sarchielli *et al.*, "Endocannabinoids in Chronic Migraine: CSF Findings Suggest a System Failure," *Neuropsychopharmacology*, vol. 32, no. 6, pp. 1384–1390, Nov. 2006.
- [82] C. M. Villalón and J. Olesen, "The role of CGRP in the pathophysiology of migraine and efficacy of CGRP receptor antagonists as acute antimigraine drugs," *Pharmacol. Ther.*, vol. 124, no. 3, pp. 309–323, Dec. 2009.
- [83] L. M. Cupini *et al.*, "Degradation of endocannabinoids in chronic migraine and medication overuse headache," *Neurobiol. Dis.*, vol. 30, no. 2, pp. 186–189, May 2008.
- [84] R. W. Evans and N. M. Ramadan, "Are cannabis-based chemicals helpful in headache?," *Headache*, vol. 44, no. 7, pp. 726–727, Aug. 2004.

- [85] M. S. Robbins, S. Tarshish, S. Solomon, and B. M. Grosberg, "Cluster attacks responsive to recreational cannabis and dronabinol," *Headache*, vol. 49, no. 6, pp. 914–916, Jun. 2009.
- [86] E. Leroux, I. Taifas, D. Valade, A. Donnet, M. Chagnon, and A. Ducros, "Use of cannabis among 139 cluster headache sufferers," *Cephalalgia Int. J. Headache*, vol. 33, no. 3, pp. 208–213, Feb. 2013.
- [87] A. Ducros, M. Boukobza, R. Porcher, M. Sarov, D. Valade, and M.-G. Bousser, "The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients," *Brain J. Neurol.*, vol. 130, no. Pt 12, pp. 3091–3101, Dec. 2007.
- [88] "Marinol (Abbott Products, Inc.): FDA Package Insert," *MedLibrary.org*. [Online]. Available: <http://medlibrary.org/lib/rx/meds/marinol-1/>. [Accessed: 06-Nov-2016].
- [89] "Cesamet Product Monograph." Valeant Canada.
- [90] C. Collin, P. Davies, I. K. Mutiboko, S. Ratcliffe, and Sativex Spasticity in MS Study Group, "Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis," *Eur. J. Neurol.*, vol. 14, no. 3, pp. 290–296, Mar. 2007.
- [91] D. T. Wade, P. Robson, H. House, P. Makela, and J. Aram, "A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms," *Clin. Rehabil.*, vol. 17, no. 1, pp. 21–29, Feb. 2003.
- [92] K. H. Levin *et al.*, "Cannabis withdrawal symptoms in non-treatment-seeking adult cannabis smokers," *Drug Alcohol Depend.*, vol. 111, no. 1–2, pp. 120–127, Sep. 2010.

Lisa 3 Kanepi ja kannabinoidide kasutamine vähiravis

Tõlgitud USA riikliku vähiinstituudi NCI andmebaasist PDQ (Physician Data Query) [1].

Üldine teave

Kanep pärineb Kesk-Aasiast, kuid praegu kasvatatakse seda kõikjal maailmas. Ameerika Ühendriikides on kanep kantud kontrollitud ainete esimesse nimekirja kui kõrge sõltuvuspotsentiaaliga, ravimina kasutamiseks kõlbmatu aine. Kanepitaim toodab vaiku, mis sisaldab psühhoaktiivseid ühendeid kannabinoide. Lisaks leidub taimes muid ühendeid, nt terpeene ja flavonoide. Kannabinoidide kontsentratsioon on kõige kõrgem emastaimedes [2]. Ravikanepiga on läbi viidud vähe kliinilisi katseid. USA toidu- ja raviamet FDA pole kanepit mitte ühegi tervisehäire ravimina heaks kiitnud. Selleks, et Ameerika Ühendriikides viia kanepiga läbi kliinilisi ravimikatseid, peavad uurijad esitama toidu- ja raviametile FDA uue eksperimentaalse ravimi kasutamise taotluse, taotlema USA uimastiseaduste jõustamise ametilt DEA narkootiliste ainete esimesse nimekirja kantud aine kasutamise volituse ja saama uuringu läbiviimiseks USA uimastite kuritarvitamise instituudi NIDA heakskiidu.

Mõned ravikanepi võimalikud kasulikud mõjud vähktõbesid põdevatele patsientidele on iiveldusevastane (antiemeetiline) toime, söögiisu soodustamine, valu leevendamine ja une kvaliteedi tõstmine. Ehkki küsitlusuuringuid vastavate praktikate kohta pole läbi viidud, paistab, et USA vähiarstid, kes patsientidele ravikanepit soovivad, käsitlevad seda valdavalt sümptomeid leevendava raviviisina [3]. Lastearstide poole pööratakse üha sagedamini kanepi- või kannabinoidravi võimaldamise asjus, kuid ravi tõhusust kinnitavaid uuringuid on vähe [4]. Ameerika lastearstide akadeemia AAP ei ole kanepi ja kannabinoidide kasutamist toetanud, tuues põhjenduseks nende võimaliku mõju aju arengule.

Kannabinoidid on rühm kanepitaimedes, nt harilikus kanepis (*Cannabis sativa L.*) leiduvaid terpenofenoole. Käesolev kokkuvõte keskendub kanepi ja kannabinoidide kasutamisele vähktõbede ning vähktõbedega või nende raviga seonduvate kõrvalmõjude ravis.

Ajalugu

Kanepi raviotstarbelise kasutamise ajalugu ulatub vähemalt 3000 aasta taha [5]–[9]. Lääne arstiteadusele tutvustas seda 1839. aastal arst W. B. O’Shaughnessy, kes õppis kanepitaimet

raviomadusi tundma Briti Ida-India Kompanii teenistujana Indias töötades. Kanepit soovitati kasutada valuvaigistina ja rahustina ning põletiku-, spasmide ja tõmblustevastase ravimina.

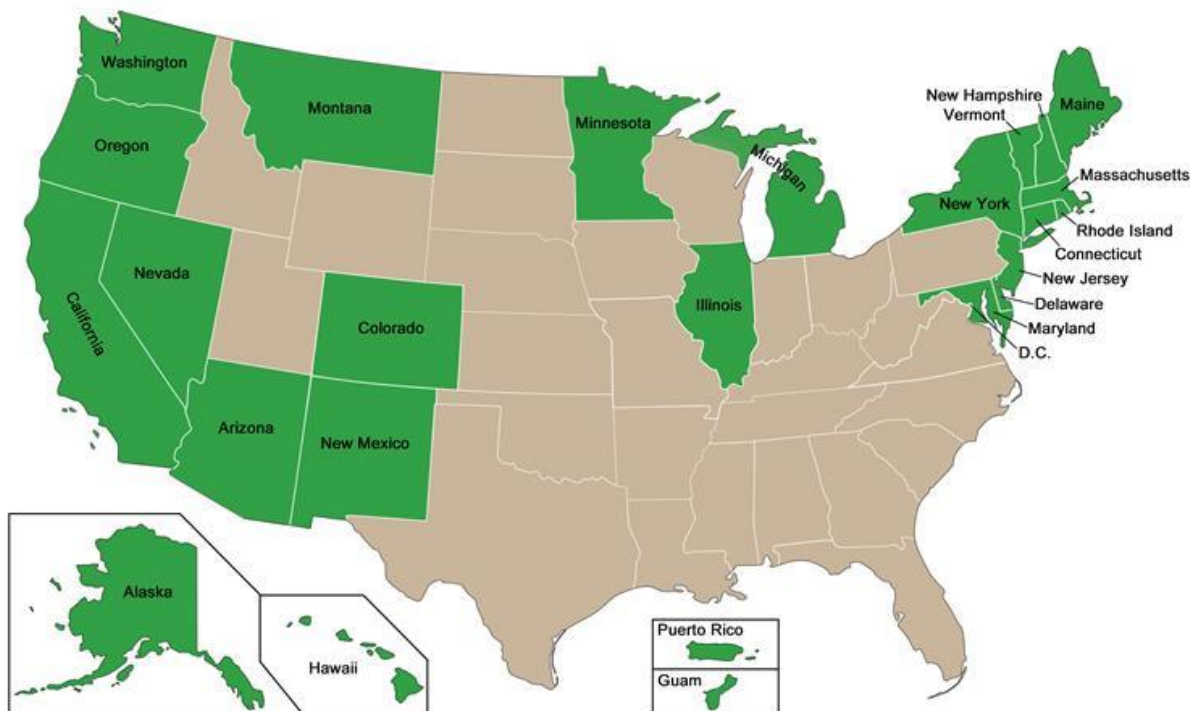
1937. aastal kehtestas USA maksuamet kanepimaksuseadusega (*Marijuana Tax Act*) meditsiinilise kanepi ühele untsile (28,3 g) ühe dollari ja mittemeditsiinilise kanepi untsile saja dollari suuruse maksu. Kõige innukamalt seisid seaduse vastuvõtmisele vastu Ühendriikide arstid. Ameerika meditsiiniliit AMA protestis seaduse vastu, kuna see nõudis arstidelt kanepireseptide väljastamiseks erimaksu tasumist, kanepi hankimiseks eriformularide kasutamist ja selle raviotstarbelise kasutamise kohta eriarvestuse pidamist. Lisaks leidis AMA, et tõendid kanepi kahjulikkuse kohta pole piisavad ning et seaduse vastuvõtmine pidurdaks selle ravipotentsiaali edasist uurimist [10]. 1942. aastal kõrvaldati kanep USA farmakopööst, kuna seda peeti jätkuvalt liiga ohtlikuks [6], [7].

1938. aastal võttis USA kongress vastu Boggsi seaduse, mis esmakordselt määratles kanepi narkootilise uimastina. Kontrollitud ainete seadusega, mille USA kongress 1970. aastal vastu võttis, klassifitseeriti kanep esimese nimekirja uimastiks. Lisaks kanepile on samasse nimekirja kantud nt heroiin, LSD, meskaliin ja metakvaloon.

Ehkki ametlikult oli kanep ravimina kasutuskõlbmatuks kuulutatud, hakkas USA valitsus seda 1978. aastal käivitatud uue eksperimentaalse ravimi eriloa alusel kasutamise programmi (*Compassionate Use Investigational New Drug program*) raames patsientidele juhtumipõhiselt võimaldama. Kanepi võimaldamine selle programmi kaudu lõpetati 1992. aastal [5]–[8].

Ehkki USA föderaalseadused keelavad kanepi kasutamise, on lisatud kaardil (joonis 1) näha osariigid ja territooriumid, kus kanepi raviotstarbeline pruukimine on seadustatud. Mõned osariigid on legaliseerinud kanepi ainult ühe toimeaine, nt kannabidiooni (CBD) kasutamise; neid osariike kaardile kantud pole. Ravikanepi kasutamist reguleerivad seadused, sh nende tervisehäirete nimekirjad, mille puhul ravikanepi kasutamine on lubatud, erinevad osariigiti.

States and Territories in Which Cannabis is Legal for Medical Purposes



Joonis. 1. USA kaart, millel on esile tõstetud kanepi raviotstarbelise kasutamise heaks kiitnud osariigid ja territooriumid.

Kanepi peamise psühhoaktiivse komponendina on tuvastatud Δ^9 -tetrahüdrokannabinool (Δ^9 -THC). 1986. aastal omistati USA-s müügiluba seesamiõlis lahustatud Δ^9 -THC sünteetilisele isomeerile geneerilise nimetusega dronabinool (*dronabinol*) ja kiideti heaks selle kasutamine keemiaravist johtuva iivelduse ja oksendamise leevendamiseks. Kliinilised katsed kinnitasid, et dronabinool on sama tõhus või tõhusam kui muud toona saadaval olnud iiveldusevastased ravimid [11]. 1980. aastate teisel poolel uuriti ka dronabinooli kaalukasvu soodustavat mõju AIDS-i-patsientidele, mis tõi kaasa dronabinooli näidustuste nimekirja täiendamise inimese immuunpuudulikkuse viirusnakkusest johtuva isutusega (anoreksiaga) 1992. aastal. Kliinilistes katsetes ei täheldatud statistiliselt tähelepanuväärset kaalukasvu, kuigi patsiendid tunnistasid söögiisu paranemist [12], [13]. Teine oluline kannabinoid kanepitaimes on kannabidiol (CBD) [14]. CBD on mittepsühhoaktiivne kannabinoid, mille struktuur on sarnane Δ^9 -THC struktuuriga.

Viimastel kümnenditel on kannabinoidide neurobioloogiat põhjalikult analüüsitud [15]–[18]. Esimene kannabinoid-tüüpi retseptor (kannabinoidretseptor) CB_1 tuvastati ajus 1988. aastal. Teine kannabinoidretseptor CB_2 leiti 1993. aastal. Kõige tihedamalt ekspresseerivad CB_2 -retseptoreid B-lümfotsüüdid ja loomulikud tappurakud (NK-rakud), mis annab mõista, et

CB₂-retseptorid võivad osaleda immuunsüsteemi töös. Tuvastatud on ka endogeenseid kannabinoide (endokannabinoide), mis paistavad osalevat sellistes protsessides nagu valu moduleerimine, liigutuste koordineerimine, toitumiskäitumine, meeleolu, luude kasvamine, põletikud, neuroprotektiivsed protsessid ja mälu [19].

Kanepiekstrakt nabixsimols („Sativex“), mis sisaldab võrdsel määral Δ^9 -THC -d ja CBD-d, on Kanada riiklikus nõuetelevastavustunnistuses kehtestatud tingimustel heaks kiidetud kaugelearenenud vähki või hulgiskleroosi põdevate patsientide vaevuseid leevendava valuravimina [20]. Kanadas, Uus-Meremaal ja mõnedes Euroopa riikides on nabixsimolsi kasutamine lubatud ka hulgiskleroosiga sageli seonduva spastilisuse vastase ravimina. Hulgiskleroosi-spasme iseloomustavad lihasjäikus, liikumisvõime pärssumine ja valu ning olemasolevad raviviisid ei leevenda neid rahuldaval määral.

Laboratoorsed uuringud, uuringud loomadel ja prekliinilised uuringud

Kannabinoidid on rühm 21 süsinikuaatomit sisaldavaid terpenofenool-ühendeid, mida toodavad ainult kanepitaimeliigid (nt harilik kanep *Cannabis sativa L.*) [14], [21]. Neid taimse päritoluga ühendeid võib nimetada ka fütokannabinoidideks. Ehkki Δ^9 -tetrahydrokannabinool (Δ^9 -THC) on kanepi peamine psühhoaktiivne komponent, leidub taimes ka teisi bioloogiliselt aktiivseid kannabinoid-ühendeid nagu kannabinool, kannabidool (CBD), kannabikromeen, kannabigerool, tetrahydrokannabivariin ja Δ^8 -THC. Eriti just CBD-l arvatakse olevat oluline valuvaigistav, põletikuvastane ja ärevusevastane (anksiolüütiline) toime ilma Δ^9 -THC-le iseloomuliku psühhoaktiivse mõjuta.

Kasvajatevastane toime

Üks hiirte ja rottide peal läbi viidud uuring näitas, et kannabinoidid võivad pärssida teatud tüüpi kasvajate arenemist [22]. Kaks aastat väldanud uuringu raames manustati hiirtele ja rottidele söögitoru kaudu eri annuseid Δ^9 -THC -d. Hiirtel täheldati maksa-adenoomide ja hepatotsellulaarsete kartsinoomide valdavuse vähenemist, kusjuures taandumine oli seda suurem, mida suurem oli annus. Rottidel täheldati lisaks healoomuliste kasvajate (polüüpide ja adenoomide) valdavuse vähenemist muudes elundites (rinnanäärmetes, emakas, ajuripatsis, munandites ja kõhunäärmes). Teine uuring näitas, et Δ^9 -THC, Δ^8 -THC ja kannabinool pärssivad Lewise kopsu-adenokartsinoomirakkude kasvu nii katseklaasis kui ka elusorganismis [23].

Korduvalt on demonstreeritud muude kasvajate vastuvõtlikkust kasvajarakkude vohamise kannabinoiditekkelisele pärssumisele [24]–[27].

Kannabinoidid võivad kasvajaid mõjutada mitmesuguste mehhanismide kaudu, sh kutsudes esile rakusurma ning pärssides rakkude kasvamist, angiogeneetilist invasiivsust ja siirete (metastaaside) teket [28]–[31]. Kannabinoidide kui kasvajakasvatuste ainete toimimise molekulaarseid mehhanisme võtavad kokku kaks ülevaateuuringut [32], [33]. Paistab, et kannabinoidid tapavad kasvajakasvatuste rakke nende kõrval ja võivad noid isegi rakusurma eest kaitsta. Näiteks on näidatud, et kannabinoidid kutsuvad glioomirakkude kultuurides esile apoptoosi ning hiirtel ja rottidel glioomkasvajate kahanemist, kaitstes samal ajal normaalseid gliiarakke — astrotsüüte ja oligodendrotsüüte — CB₁-retseptori kaudu vahendatava apoptoosi eest [28].

Uuritud on Δ^9 -THC ja CB₂-retseptori sünteetilise agonisti mõjusid hepatotsellulaarsetele kartsinoomidele [34]. Mõlemad ühendid kahandasid hepatotsellulaarse kartsinoomi rakkude elujõulisust katseklaasis ja ilmutasid kasvajakasvatuste toimeid nahaaluse ksenotransplantaadi kujul organismi siirdatud hepatotsellulaarse kartsinoomiga *nude*-hiireliinis. Uurijad täheldasid, et hepatotsellulaarsete kartsinoomide vastaseid mõjusid vahendas CB₂-retseptor. Sarnaselt glioomirakkudega tehtud katsete tulemustele selgus, et kannabinoidid käivitasid rakusurma-protsessi endoplasmaatilises retiikulumis (ER-is; tsütoplasma-õrgustikus) autofaagiat esile kutsuva ja apoptoosi soodustava stressi-signaaliraja stimuleerimise kaudu. Teised uuringud on kinnitanud, et nii CB₁- kui ka CB₂-retseptorite aktiveerimine võiks mitteväikerakulise kopsukartsinoomi [35] ja rinnavähi [36] ravi raames olla näidustatud.

Katseklaasi-uuring, mis vaatles CBD mõjusid rinnavähiraku-liinidele, näitas, et CBD kutsub programmeeritud rakusurma esile CB₁-, CB₂- või vanilloidiretseptorist sõltumatult. Kontsentratsiooni tõstmisel võimenduvat apoptoosi esile kutsudes soodustas CBD nii östrogeeniretseptor-postiivsete kui ka östrogeeniretseptor-negatiivsete rinnavähiraku-liinide surma, avaldamata samas erilist mõju mitte-tumorigeensetele rinnanäärmerakkudele [37]. Teised uuringud on demonstreerinud kannabinoidide (s.t CBD ja Δ^9 -THC) kasvajakasvatust mõju rinnavähi prekliinilistes mudelites [38], [39].

CBD-l on näidatud ka kemoprofülaktilisi mõjusid käärsoolevähi hiiremudelil [40]. Selles eksperimentaalses süsteemis suurendas asoksümetaan (*azoxymethane*) vähieelsete ja pahaloomuliste haavandite hulka ja ulatust käärsooles. Neil katseloomadel, kellele manustati korraga nii asoksümetaani kui ka CBD-d, vähieelseid ja pahaloomulisi haavandeid ei arenenud. Käär- ja pärasoolevähi rakuliinidega läbi viidud laboratoorne uuring näitas, et CBD kaitseb DNA-d oksüdatiivsete kahjustuste eest, tõstab endokannabinoidide tasemeid organismis ja

pärsib rakkude vohamist. Sellele järgnenud uuringus näitasid teadlased, et CBD vohamisevastaseid mõjusid neutraliseeris CB₁-, aga mitte CB₂-retseptori valikuline mõjutamine vastava retseptori-antagonistiga, mis annab mõista, et CB₁-retseptoritel on vähirakkude vohamise ohjeldamisel oluline roll [41].

Veel üks CBD kasvajatevastastele mõjudele keskendunud uuring analüüsis intertsellulaarse adhesioonimolekuli 1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule-1*) rolli [31]. ICAM-1 kõrgemat ekspressiooni on seostatud vähktõbede siirete vähenemisega. Kopsuvähiraku-liinides ülesreguleeris CBD intertsellulaarset adhesioonimolekuli 1 (ICAM-1), mis tõi kaasa vähirakkude invasiivsuse vähenemise.

Ägeda kombineeritud immuunpuudulikkuse sündroomiga hiirte mudeli põhises loomuringus kutsuti loomadel inimese mitteväikerakulise kopsukartsinoomi rakuliinidest pärinevaid rakke süstides esile nahaalused kasvajakud [42]. Δ^9 -THC-d saanud hiirte kasvajakude kasvamise tempo oli 60% väiksem kui hiirtel, kellele süstiti kannabinoide mitte sisaldavat kandevedelikku. Kasvajatest võetud proovid näitasid, et Δ^9 -THC-l on angiogeneesi ja vohamist pärssivad mõjud. Samas on immunokompetentsete (normaalse immunreaktsiooniga) hiirekasvajamudelite põhised uuringud näidanud, et Δ^9 -THC-d saanud hiirtel nõrgeneb immuunreaktsioon ja kasvajakud kasvavad kiiremini [43], [44].

Lisaks on uuritud nii taimsete kui ka endogeensete kannabinooidide põletikevastaseid mõjusid. Hiirte peal läbi viidud loomauuring näitas, et endogeenne kannabinooidsüsteemi põhine signaaliülekanne pakub tõenäoliselt loomuomast kaitset käärsoolepõletiku vastu [45]. Sellest johtuvalt on töötatud välja hüpotees, mille kohaselt võivad fütokannabinooidid ja endokannabinooidid aidata käärsoolevähi riski vähendada ja seda ravida [46]–[49].

CBD võib soodustada ka tsütotoksiliste ravimite transportimist pahaloomulistesse rakkudesse. Vanilloid-2-tüüpi mööduva retseptorpotentsiaaliga katioonikanali (TRPV) aktiveerimist on seostatud inimese multiformse glioblastoomi rakkude vohamise pärssumise ning keemiaravimi karmustiini (*carmustine*) suhtes kujuneva resistentsuse ületamisega [50]. Mitut inimese multiformse glioblastoomi rakuliini hõlmanud laboratoorne uurimus näitas, et Δ^9 -THC ja CBD samaaegne manustamine pärsib kasvajakude vohamist tõhusamalt kui kumbki aine eraldi [51]. Veel ühes *in-vitro*-uuringus võimendas CBD TRPV2 aktivatsiooni ja soodustas tsütotoksiliste ravimite transportimist, tuues kaasa glioomirakkude apoptoosi normaalseid inimese astrotsüüte mõjutamata. See annab mõista, et CBD manustamine samaaegselt tsütotoksiliste ainetega võib soodustada ravimi omandamist ja võimendada rakusurma inimese glioomirakkudes. Peale selle võib CBD kasutamine kombinatsioonis Δ^9 -THC-ga võimendada

klassikaliste keemiaravimite, nt temosolomiidi (*themozolomide*) toimet mõnedes vähktõbede hiiremudelites [32], [52].

Iiveldusevastane toime

Prekliinilised uuringud annavad mõista, et endokannabinoidid reguleerivad iiveldusega seonduvate närviahelate toonust. Arvatavasti vahendab kannabinoidide iiveldusevastast toimet interaktsioon 5-hüdroksütrüptamiini 3-retseptoriga (5-HT₃-retseptoriga). Nii CB₁- kui ka 5-HT₃-retseptorid on koondunud gamma-aminovõihapet (*GABA*; *gamma-aminobutyric acid*) pidurdusvirgatsainena kasutatavate (GABA-ergiliste) neuronite pinnale, kus neil on GABA nõristamisele vastandlikud mõjud [19]. Samuti võib mitte-CB₁-retseptoriliste ahelate kaudu avalduda vahetu pärssiv (inhibeeriv) mõju 5-HT₃-avatavateleioonikanalitele. Näidatud on, et CB₁-retseptori antagonistid kutsuvad kääbuskarihiirtel esile iiveldust, mida kannabinoidiagonistid leevendavad [53]. CB₁-retseptori osalust iivelduse ennetamises kinnitab CB₁-antagonistide suutlikkus pöörata Δ^9 -THC ja sünteetilistest kannabinoididest CB₁-agonistide oksendamist pärssivaid mõjusid, mis kutsuti hiid-ripskarilikul esile tsisplatiiniga (*cisplatin*) ja kääbuskarihiirtel liitiumkloriidiga. Viimases mudelis demonstreeriti ka CBD tõhusust [54], [55].

Isutuse leevendamine (söögiisu soodustamine)

Mitmed loomauuringud on näidanud, et Δ^9 -THC ja teised kannabinoidid soodustavad söögiisu ja suurendavad söödava toidu koguseid. Usutavasti tegeleb endogeenne kannabinoidsüsteem toitumiskäitumise reguleerimisega. Endogeenne kannabinoid anandamiid suurendab oluliselt söögiisu hiirtel [56]. Peale selle võivad hüpotalamuse (tundekühmualumiku) CB₁-retseptorid mõjutada toitumiskäitumist motiveerivaid või premeerivaid protsesse [57].

Valu leevendamine

Kannabinoidretseptorite, endokannabinoidide ning sünteetiliste agonistide ja antagonistide uurimine on aidanud paremini mõista kannabinoidipõhise valuvaigistamise mehhanisme. Kannabinoidid vaigistavad valu supraspinaalsete, spinaalsete ja perifeersetes toimemehhanismide kaudu, mõjudes nii ülenevatele kui ka alanevatele valu-juhteteedele [58]. CB₁-retseptoreid leidub nii kesknärvisüsteemis (KNS-is) kui ka perifeersetes närvilõpmetes. Samamoodi nagu opioidretseptoreid, leidub ka CB₁-retseptoreid rohkem ajupiirkondades, mis

reguleerivad notsitseptiivset töötlust [59]. Peamiselt perifeersetes kudedes paiknevaid CB₂-retseptoreid leidub KNS-is väga hõredalt. Retseptorispetsiifiliste antagonistide väljatöötamine on võimaldanud retseptorite ja endogeensete kannabinooidide rolli valu moduleerimises veelgi põhjalikumalt uurida [60], [61].

Kannabinooidid võivad valu moduleerimises osaleda ka põletikuvastaste mehhanismidega; CB₂-retseptorite aktiveerumist on täheldatud nuumrakkude mõjutamisel kannabinooididega, mis vähendas põletikku soodustavate ühendite nagu histamiini ja serotoniini tootmist, ning keratinotsüütidel, mille mõjutamine kannabinooididega soodustas endogeensete valuvaigistavate opioidide tootmist [62]–[64]. Üks hiiremudeli-põhine uuring näitas, et CB₁- ja CB₂-retseptorite sünteetiliste agonistide tõhusus kasvajatekkelise valu leevendamisel on võrreldav morfiini tõhususega [65].

Paklitakseeli (*paclitaxel*), vinkristiini (*vincristine*) või tsisplatiini saanud loomadega tehtud katsetes on näidatud kannabinooidide ennetavat mõju keemiaravist johtuvalle neuropaatialle [66]–[68].

Ärevus ja uni

Usutavasti on endokannabinooidsüsteemil keskne roll meeleolu reguleerimises ja ebameeldivate mälestuste kustutamises. Loomauuringutes on CBD-l täheldatud anksiolüütilisi (ärevusevastaseid) omadusi. Rottidega tehtud katsetes on näidatud nende anksiolüütiliste mõjude vahendamist seni välja selgitamata mehhanismide kaudu [69]. CBD ärevusvastaseid mõjusid on demonstreeritud mitmes loomamudelil [70], [71].

Näidatud on, et endokannabinooidsüsteemil on kriitiline roll rottide une ja ärkveloleku tsükli moduleerimise juures [72], [73].

Inimkatsed / kliinilised uuringud

Kanepi farmakoloogia

Kanepi suukaudsel manustamisel on toimeainete biokättesaadavus madal (6%–20%) ja kõikuv [2], [74]. Δ^9 -tetrahüdrokannabinooli (THC) plasmakontsentratsioonide lagi saabub 1–6 tundi pärast manustamist ja jääb püsima mõneks ajaks (lõplik poolväärtusaeg 20–30 tundi). Suukaudselt manustatud Δ^9 -THC teisendatakse kõigepealt maksas tugevatoimeliseks

psühhoaktiivseks ainevahetussaaduseks 11-OH-THC (11-hüdroksü- Δ^9 -tetrahüdrokannabinool). Sissehingamisel imenduvad kannabinoidid kiiresti vereringes, kus nende tippkontsentratsioon saabub 2–10 minutiga ning langeb kiiresti 30 minuti jooksul pärast manustamist, tootes väiksemas koguses psühhoaktiivset ainevahetussaadust 11-OH-THC.

On teada, et kannabinoididel on vastastikmõju maksa tsütokroomi P450 ensüümisüsteemiga [75], [76]. Ühes uuringus süstiti 24 patsiendile veeni irinotekaani (*irinotecan*) (600 mg, n = 12) või doketakseeli (*docetaxel*) (180 mg, n = 12), kolm nädalat hiljem aga samu ravimeid samaaegselt ravikanepist valmistatud ravimteega, mida manustati 15 järjestikuse päeva vältel alustades 12 päeva enne teise ravimikuuri algust [76]. Kanepi manustamine ei mõjutanud oluliselt irinotekaani või doketakseeli mõjumist ega organismist väljutamist, ehkki tuleb silmas pidada, et kannabinoidide manustamine taimetee kujul ei pruugi mõjuda samamoodi kui rasvlahustuvate kannabinoidide sissehingamine või suukaudne manustamine. (vt lähemalt [„Lisa 1. Väljavõtteid teatmikust „Sissejuhatus ravikanepisse““ peatükki „Manustamine ja annustamine“](#))

Vähirisk

Hulk uuringuid on andnud kanepipruukimisega seonduvate vähktõbede riski kohta vasturääkivaid tulemusi.

Loode-Aafrika mehi (430 juhtu ja 778 kontrolljuhtu) hõlmanud kolme juhtkohortuuringu koondandmete analüüs näitas, et tubakasuitsetajatel, kes suitsetasid lisaks kanepit, oli oluliselt suurem kopsuvähi risk [77].

64 855 Ameerika Ühendriikide meest vanuses 15–49 hõlmanud ulatuslik retrospektiivne kohortuuring ei tuvastanud seost kanepipruukimise ning tubakapruukimise-tekkeliste vähktõbede ja mitmete muude levinud vähktõbede vahel. Küll aga selgus uuringust, et tubaka mittedsuitsetajatel, kes olid kunagi elu jooksul kanepit pruukinud, oli suurem eesnäärmevähi-risk [78].

611 kopsuvähi-patsienti hõlmanud rahvastikupõhine juhtkontrolluuring näitas, et krooniline vähene kanepipruukimine ei seonu suurema kopsuvähi-ohu ega muude hingamis- ja seedeelundkonna ülemise osa kasvaja suurema ohuga; samuti ei leitud pärast mitmete tegurite, sh tubakasuitsetamise arvesse võtmist kanepipruukimisel seoseid mitte ühegi vähitüübi (ei suu-, neelu-, kõri-, kopsu- ega ka söögitoruvähi) ilmnemisega [79].

Kanepit suitsetanud 18-aastastel ja vanematel katsealustel vähieelsete või vähiliste kopsuhaavandite riski hinnanud 19 uuringu süstemaatiline analüüs jõudis järeldusele, et vaatlusuuringutega polnud pärast tubakapruukimise arvessevõtmist võimalik tuvastada statistiliselt olulisi seoseid kanepisuitsu sissehingamise ja kopsuvähi vahel [80].

Ka kanepipruukimise ning pea ja kaela lamerakuliste vähktõbede vahelisi seoseid otsinud epidemioloogiliste uuringute tulemused on vastuolulised. USA ja Ladina-Ameerika pea- ja kaelavähi epidemioloogia konsortsiumi INHANCE läbi viidud üheksa juhtkontrolluuringu koondandmete analüüs hõlmas teavet 1921 kitsa suuneelu vähi ja 356 keelevähi juhtumi ning 7639 kontroll-katsealuse kohta. Võrreldes nendega, kes kanepit kunagi suitsetanud polnud, ilmnes kanepisuitsetajail kõrgem kitsa suuneelu vähktõbede risk ja väiksem keelevähi-risk. Uuringu tulemustes kajastuvad ühest küljest kanepi varasemates uuringutes täheldatud vasturääkivad mõjud vähktõbede ilmnemisele, teisalt aga tõstavad need esile vajadust viia läbi täiendavaid uurimistöid inimese papilloomviirusnakkuse võimaliku rolli mõistmiseks [81].

Eeldusel, et krooniline kanepipruukimine võib kahjustada inimese endokriinsüsteemi ja suguelundkonda, on hinnatud kanepipruukimise ja munandi sugurakkude kasvajate ilmnemise tõenäosuse seost [82]–[84]. Kolm rahvastikupõhist juhtkontrolluuringut on tuvastanud seose kanepipruukimise ja munandi sugurakkude kasvajate, eriti mitte-seminoomide ja segatud histoloogiaga kasvajate ilmnemise kõrgema ohu vahel [82]–[84]. Küll aga olid nendes uuringutesse hõlmatud valimid liiga väikesed selleks, et viimatisest tarvitamisest möödunud aja, tarvitamise sageduse ja kestuse alusel hinnata kanepi eri koguste tarvitamise mõjusid. Need esialgsed aruanded kanepipruukimise ja munandi sugurakkude kasvajate seostest tõstavad esile vajadust suuremate valimitega, suure statistilise võimsusega edasivaatavate uuringute järele, eriti selliste uuringute järele, mis hindaksid endokannabinoidide-põhise signaalivahetuse ja kannabinoidretseptorite rolli munandi sugurakkude kasvajate juures.

Kanepipruukimise ja põievähi-riski seoseid hinnati 84 170 osalejaga California osariigi meeste tervise kohortuuringu raames. 16 aasta vältel läbi viidud jätku-uuringutega tuvastati, et põievähk tekkis 89 kanepipruukijal (0,3%) ja 190 mehel (0,4%), kes kanepipruukimist ei möönnud ($P < 0,001$). Pärast vanuse, rassilise ja etnilise kuuluvuse ning kehamassiindeksi arvesse võtmist seondus kanepipruukimine põievähi-riski 45-protsendilise vähenemisega (riskitiheduste suhe 0,55; 95% usaldusvahemikus 0,33–1,00) [85].

Kanada rahvaterviseameti Health Canada põhjalik kanepiteemaline monograafia ütleb, et ehkki leidub palju tsütoloogilisi ja molekulaarseid uuringuid, mis kinnitavad, et kanep suitsetatud kujul on tõenäoliselt kantserogeenne, pole seos kanepipruukimise ja vähi vahel veenvat epidemioloogilist kinnitust leidnud [86].

Vähiravi

Kliinilised andmed kanepi kasutamisest laste ravimisel piirduvad paari juhtumikirjeldusega [87], [88]. Kanepiga vähktõbede ravimise kohta inimestel ei anna otsing andmebaasis PubMed tulemusi, kuid ühe väikese uuringu, mille raames süstiti taastekkiva multiformse glioblastoomiga patsientidele Δ^9 -THC-d otse kasvajatesse, tulemused viitasid võimalikule kasvajatevastasele toimele [32], [89, p.]. Praegu viiakse läbi kontrollitud inimkatseid suukaudselt manustatava kannabidiooli (CBD) mõju tuvastamiseks tahketele kasvajatele, samuti uuritakse suu limaskestadele pihustatava, üks-ühele vahekorras Δ^9 -THC-d ja CBD-d sisaldava kanepipõhise raviekstrakti ja temosolomiidi (*temozolomide*) koosmõju taastekkiva multiformse glioblastoomiga patsientidele ([90], *aruande koostamise ajaks lõppenud*) ning mõõdetakse CBD tõhusust transplantaadi akuutse hülgamise e peremehevastase reaktsiooni ravimina patsientidel, kellele on siirdatud allogeenseid vereloome-tüvirakke ([91]).

Iiveldusevastane toime

Kannabinoidid

Farmakoloogiliste ja mittefarmakoloogiliste leevendusmeetmete arendamise vallas tehtud edusammudest hoolimata on iiveldus ja oksendamine jätkuvalt vähipatsientidele ja nende perekondadele kurnavaks kõrvalmõjuks. Ühendriikides kiideti 1986. aastal heaks dronabinooli — sünteetiliselt toodetud Δ^9 -THC — kasutamine vähi keemiaraviga seonduva iivelduse leevendamiseks. 1982. aastal võeti Δ^9 -THC sünteetiline derivaat nabiloon (*nabilone*) samal otstarbel kasutusele Kanadas; praegu on see saadaval ka Ühendriikides [92]. USA toidu- ja raviamet FDA on heaks kiitnud nii dronabinooli kui ka nabilooni kasutamise keemiaraviga seonduva iivelduse ja oksendamise raviks patsientidel, keda konventsionaalne iiveldusevastane ravi pole aidanud. Hulk kliinilisi uuringuid ja meta-analüüse on näidanud dronabinooli ja nabilooni tõhusat keemiaravitekkelise iivelduse ja oksendamise vastast toimet [93]–[96]. USA riikliku vähiravi-üldvõrgustiku NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) [ravijuhend](#) soovitab kannabinoide keemiaravitekkelise, esmasele ravile allumatu iivelduse ja oksendamise ravimina.

Ühes süsteemses ülevaateuuringus võeti vaatluse alla 30 juhuslikustatud uuringut, mis kõrvutasid Δ^9 -THC põhiseid preparaate kas platseebode või teiste iiveldusevastaste ravimitega, mille tõhususe ja ohtlikkuse kohta olid olemas usaldusväärsed andmed [97]. Uuriti suukaudse nabilooni, suukaudse dronabinooli ja lihasesse süstitava levonantradooli (*levonantradol*) — dronabinooli sünteetilise analoogi — mõjusid. Valimisse ei hõlmatud kanepi inhaleerimisele keskendunud uuringuid. Kõigile 1366-le ülevaateuuringusse hõlmatud patsiendile mõjusid kannabinoidid tõhusamalt kui konventsionaalsed iiveldusevastased ravimid proklorperasiin (*prochlorperazine*), metoklopramiid (*metoclopramide*), klorpromasiin (*chlorpromazine*), tietüülperasiin (*thiethylperazine*), haloperidool (*haloperidol*), domperidoon (*domperidone*) ja alisapriid (*alizapride*). Samas ei osutunud kannabinoidid tavaravimitest tõhusamateks väga nõrka või väga tugevat iiveldust esile kutsuvate keemiaravi-vormide puhul. Kannabinoidide kasutamise kõrvalmõjudena täheldati joobeseisundit, eufoorilist meeleolu, rahustavat toimet ja unisust, peapööritust, düsfooriat (närvilisust) või depressiooni, meelepetteid, paranoiat ja madalat vererõhku [97].

Veel üks 15 kontrolluuringut hõlmanud analüüs kõrvutas nabilooni platseebo või olemasolevate iiveldusevastaste ravimitega [98]. 600 vähipatsiendi jaoks osutus nabiloon tõhusamaks kui proklorperasiin, domperidoon ja alisapriid, kusjuures nabilooni eelistati pikaajaliseks raviks.

Kanep

Sisse hingatud kujul pruugitava kanepi tõhusust keemiaravitekkelise iivelduse ja oksendamise ravis on hinnatud kümne uuringu raames [99]–[102]. Kahes neist uurimustest võimaldati patsientidele kanepit alles pärast seda, kui ravi dronabinooliga oli ebaõnnestunud. Esimeses uuringus ei leevendanud kanep tsüklofosfamiidi (*cyclophosphamide*) või doksorubiitsiini (*doxorubicin*) saanud patsientidel iiveldust [99], teises uuringus aga ilmnes sissehingatud kanepi statistiliselt olulisel määral platseebost tugevam iiveldusevastane mõju patsientidel, kes said samal ajal suurtes annustes metotreksaati (*methotrexate*) [100]. Kolmas, juhuslikustatud, topeltpimendatud ja platseebokontrollitud ristuvuuring, mis hõlmas 20 täiskasvanud patsienti, kõrvutas sissehingatud kanepi ja suukaudse Δ^9 -THC mõjusid. Veerand katsealustest tunnistas kannabinoidipõhiste raviviiside soodsat iiveldusevastast toimet. Viimatine uuring avaldati kokkuvõtte kujul 1984. aastal. Uuringu meetodeid ja tulemusi kirjeldavat täielikku aruannet pole nähtavasti avaldatud, mis kitsendab nende tulemuste olulisuse põhjalikku tõlgendamist [101].

Uuemaid iiveldusevastaseid ravimeid (nt 5-hüdroksütrüptamiini (5-HT₃) -retseptori antagonistide) pole vähipatsientide peal kanepi või kannabinoidide põhise raviga vahetult võrreldud. Küll aga näitas Hispaanias suu limaskestadele pihustatava, üks-ühele vahekorras Δ^9 -THC-d ja CBD-d sisaldava kanepipõhise raviekstrakti nabixsimolsiga läbi viidud väikesevalimiline, juhuslikustatud, platseebokontrollitud, topeltpimendatud kliiniline pilootuuring, et see leevendab tõhusalt keemiaravitekkelist iiveldust ja oksendamist [103].

Isutuse leevendamine / söögiisu soodustamine

Vaevuste hulgas, mida vähipatsiendid kogevad, on olulisel kohal anoreksia (isutus), enneaegne täiskõhutunne (*early satiety*), kaalukaotus ja kahheksia (kurtumussündroom). Taoliste vaevustega patsientide seisundit ei raskenda mitte ainult kurtumusega kaasnevad moonutused, vaid ka suutmatus võtta osa söömisega kaasnevast seltskondlikust suhtlusest.

Kannabinoidid

Kolm kontrollitud uuringut näitasid, et suukaudsel Δ^9 -THC-l on nii kaugelearenenud vähktõbedega kui ka HIV-nakkusega patsientidele vahelduvad söögiisu stimuleerivad ja kaalukaotust vähendavad mõjud [98]. Ühes uuringus hinnati dronabinooli vähitekkelist anoreksiat leevendavat mõju eraldi või kombinatsioonis megestroolatsetaadiga (*megestrol acetate*) võrreldes ainult megestroolatsetaadi-põhise raviga [104]. Selle 469 kaugelearenenud vähktõve ja kaalukaotusega täiskasvanud patsienti hõlmanud juhuslikustatud, topeltpimendatud uuringu raames manustati katsealustele suukaudselt 2,5 mg Δ^9 -THC-d kaks korda päevas, 800 mg megestrooli või mõlemat. Pärast 8–11 nädalat väldanud ravi oli megestrooli saanud rühma söögiisu kasvanud 75% ja kehakaal 11%, suu kaudu Δ^9 -THC-d manustanud katserühmal aga vastavalt vaid 49% ja 3%. Need kaks erinevust olid statistiliselt olulised. Peale selle ei osutunud kombineeritud ravi tõhusamaks kui ravi ainult megestroolatsetaadiga. Autorid järeldasid, et megestroolatsetaadiga võrreldes ei soodustanud dronabinool oluliselt ei söögiisu ega ka kaalus juurde võtmist kaugelearenenud vähiga patsientidel. Küll aga ilmnes vähipatsientide peal läbi viidud väiksema, platseebokontrollitud uuringu kannabinoidirühmal kemosensorsete tajude paranemine ja võimendumine — toidu maitse tundus parem, söögiisu kasvas ning valkude kujul omandatud kalorete osakaal oli suurem kui platseebot saanud katsealustel [105].

Juhuslikustatud kliinilises uuringus võrreldi suu kaudu manustatud kanepiekstrakti (2,5 mg Δ^9 -THC-d, 1 mg CBD-d), Δ^9 -THC (2,5 mg) või platseebo ohutust ja tõhusust vähitekkelise

anoreksia-kahheksia ravis 243 kaugelearenenud vähiga patsiendil, kes said ravimit kaks korda päevas kuue nädala jooksul. Tulemused näitasid, et ehkki patsiendid talusid neid aineid hästi, ei ilmnenud kolmel rühmal antud annusesuuruse juures sellise kestusega ravikuuri vältel ei söögiisu tugevuses ega ka elukvaliteedis olulisi erinevuseid [106].

139 HIV-nakkuse või AIDS-iga seonduva kaalukaotusega patsienti hõlmanud uuring näitas, et võrreldes platseeboga pakkus suu kaudu manustatud dronabinool pärast 4–6 nädalat väldanud ravi statistiliselt olulist söögiisu-tõusu. Üldiselt dronabinooli saanud patsientide kehakaal stabiliseerus, samas kui platseebot saanud patsientide kehakaal jätkas langemist [13].

Kanep

1980. aastatel tervete kontroll-katsealustega läbi viidud uuringud näitasid, et kanepi inhaleerimine seondub kaloritarbimise suurenemisega peamiselt söögikordade-vaheliste suupistete näol, mis suurendas eelkõige rasvaste ja soolaste toiduainete tarbimist [107], [108].

Uuringuid kanepi inhaleerimise mõjudest vähipatsientide söögiisule pole seni avaldatud.

Valu leevendamine

Kannabinoidid

Valu ohjeldamine parendab patsiendi elukvaliteeti kõigis vähktõve etappides. Kannabinoidretseptorite, endokannabinoidide ning sünteetiliste agonistide ja antagonistide uurimine on võimaldanud analüüsida kannabinoididetekkelise valutundetuse mehhanisme [109]. CB₁-retseptoreid on leitud nii kesknärvisüsteemist (KNS-ist) kui ka perifeersetest närvilõpmetest [59]. CB₂-retseptorid paiknevad peamiselt perifeersetes kudedes; nende ekspressioon KNS-is on hõre. Ehkki KNS-is avaldavad valuvaigistavat mõju ainult CB₁-retseptori agonistid, ilmneb valuvaigistav toime perifeersetes kudedes nii CB₁- kui ka CB₂-agonistidel [110], [111].

Vähktõvega seonduvaid valusid tekitavad põletikud, luude või muude valutundlike kudede kahjustamine või närvikahjustused. Kui vähivalu on tugev ja püsiv, ei allu see sageli ka ravile opioidega.

Suu kaudu manustatud Δ^9 -THC vähivalu-vastast mõju on hinnatud kahes uuringus. Esimese, kümnet patsienti hõlmanud topeltblinditud ja platseebokontrollitud uuringu raames

mõõdeti valu ägedust ja valu leevendumise määra [112]. Kannabinoidi Δ^9 -THC 15 mg ja 20 mg suurused annused seondusid märkimisväärse valuvaigistava toimega, aga ka iiveldusevastaste mõjude ja parema söögiisuga. 36 patsienti hõlmanud ühekordsete annustega järeluurings leevendasid 10 mg suurused annused Δ^9 -THC-d seitsmetunnise vaatlusperioodi vältel valu sama palju kui 60 mg suurused annused kodeiini, 20 mg suurused annused Δ^9 -THC-d aga sama palju kui 120 mg suurused annused kodeiini [113]. Suuremad Δ^9 -THC-annused osutusid kodeiinist uinutavamaks.

Veel üks uuring mõõtis suu limaskestadele pihustatava, kindlaksmääratud kannabinoidisisaldusega kanepipõhise raviekstrakti tõhusust. Mitmekeskuselises, topeltpimendatud, platseebokontrollitud uuringus kõrvutati võrdselt Δ^9 -THC-d ja CBD-d sisaldava ekstrakti nabixsimols valuvaigistavat toimet ainult Δ^9 -THC-d sisaldava ekstrakti mõjuga kaugelearenenud vähki põdevatele ja mõõdukat kuni ägedat vähitekkelist valu kannatavatele patsientidele. Patsiendid jagati kolme ravirühma: nendeks, kes said Δ^9 -THC-CBD-ekstrakti, nendeks, kes said Δ^9 -THC-ekstrakti ja nendeks, kes said platseebot. Uurijad leidsid, et Δ^9 -THC-CBD-ekstrakt leevendas tõhusalt nende kaugelearenenud vähiga patsientide valusid, kellel tugevatoimelised opioidid polnud valu täielikult leevendanud [114]. Juhuslikustatud, platseebokontrollitud, järkjärguliselt muudetud annustamisega uuringus õnnestus opioidravi saanud, ravile halvasti alluvate krooniliste valudega vähipatsientidel pärast ühepalju Δ^9 -THC-d ja CBD-d sisaldava, suu limaskestale pihustatava ravimi manustamist väikestes annustes (1–4 ja 6–10 pihustamist päevas) märkimisväärselt paremini valu ja unekatkestustega hakkama saada kui platseebot saanud patsientidel. Soovimatute kõrvalnähtude ilmnemise tõenäosus küll kasvas koos annustega, kuid platseeborühmaga võrreldes tugevamad kõrvalnähud ilmnesisid ainult kõige suuremaid annuseid (11–16 pihustamist päevas) saanud katsealustel. Need uuringud pakuvad paljutõotavat kinnitust hüpoteesile, mille kohaselt võib Δ^9 -THC-CBD-ravimil olla taolise opioidravile allumatu patsiendipopulatsiooni jaoks n-ö kõrval-valuvaigistav (*adjuvant analgesic*) mõju, mis võiks aidata leida lahendust sellele märkimisväärsele kliinilisele kitsaskohale [115]. Juhuslikustatud uuringus osalenud 43 patsienti hõlmanud avatud jätku-uuring näitas, et osal patsientidest leevendas suu limaskestale pihustatav Δ^9 -THC-CBD-aerosool vähitekkelist valu ka pikaajalisel kasutamisel ilma vajaduseta suurendada pihustatava ravimi või muude valuvaigistite annuseid [116].

16 keemiaravitekkelise neuropaatilise valuga patsienti hõlmanud juhuslikustatud, platseebokontrollitud, ristuv pilootuurings nabixsimolsiga ei ilmnenu ravirühma ja platseeborühma tulemustes olulisi erinevusi. Sama uuringu reaktsioonide analüüs näitas aga,

et viis patsienti teatasid valu vähenemisest 11 punkti skaalal vähemalt kahe punkti võrra, mis annab mõista, et suurema valimiga jätku-uuringu läbiviimine oleks põhjendatud [117].

Valu ja muude sümptomite (anoreksia, depressiooni ja ärevuse) all kannatavate hilises staadiumis vähipatsientidega läbi viidud vaatlusuuringu raames hinnati nabilooni tõhusust. Uurijad andsid teada, et nabilooni saanud patsiendid kannatasid valu, iivelduse, ärevuse ja rusutuse all vähem kui ravi mitte saanud patsiendid. Peale selle seondus nabilooni tarvitamine opioidide, mittesteroidsete valuvaigistite, tritsükliliste antidepressantide, gabapentiini (*gabapentin*), deksametasooni (*dexamethasone*) ja ondansetrooni (*ondansetron*) tarvitamise vähenemisega [118].

Kanep

Loomuuringud on viidanud kannabinoidide ja opioidide kombineerimisel ilmneva sünergilise mõju võimalikkusele. Dokumenteeritud on ühe vastavate farmakokineetiliste interaktsioonide uuringu tulemused. Tolle uurimuse raames manustati 21 kroonilise valuga patsiendile viie päeva vältel aurustatud (vaporiseeritud) kanepit koos pikatoimelise morfiini või oksükodooniga (*oxycodone*) [119]. Nii aurustatud kanepit kui ka pikaajalise mõjuga morfiini saanud patsientide keskmine valuskoor alanes viiepäevase perioodi vältel märkimisväärselt; neil, kes said aurustatud kanepit ja oksükodooni, sellist mõju ei ilmnenud. Tulemused annavad mõista, et enne taolise lähenemise juurutamise soovitamist üldises ravipraktikas tuleks läbi viia põhjalikumad uuringud.

Neuropaatiline valu esineb vähipatsientidel sümptomina suhteliselt sageli, eriti platinapõhise keemiaravi või taksaanidega ravimise korral. Mitmesuguste etioloogiatega perifeerse neuropaatilise valuga või neuropaatilise valuga patsientide peal läbi viidud kahes juhuslikustatud, kontrollitud uuringus vähenes kanepit inhaleerinud patsientidel valu rohkem kui platseebot saanud katsealustel [120], [121]. Veel kaks kanepi inhaleerimise mõjude uuringut on näidanud, et kanep leevendab HIV-tekkelist neuropaatilist valu paremini kui platseebo [122], [123].

Ärevus ja uni

Kannabinoidid

Kümmet vähivaludega patsienti hõlmanud väikese valimiga pilootuuringu teiseste tulemuste analüüs näitas, et 15 mg ja 20 mg suurused annused kannabinoidi Δ^9 -THC seondusid

anksiolüütiliste (ärevust vähendavate) mõjudega [112]. Moonutatud kemosensorsete tajudega vähipatsiente hõlmanud väikesevalimiline platseebokontrolluuring näitas, et Δ^9 -THC-d (dronabinooli) saanud katsealustel paranes ka une kvaliteet [105].

Kanep

Sõltuvalt varasemast kanepikogemusest kogevad patsiendid pärast kanepi manustamist sageli meeleoludõusu. Viit patsienti hõlmanud juhtuuring, mille raames hinnati sissehingatud kanepi valuvaigistavat mõju kroonilisele valule, näitas, et kanepit eneseabi korras manustanud patsientidel paranesid tuju ja heaolutunne ning vähenes ärevus [124].

Veel üks kanepi sagedasi mõjusid on unisus. Moonutatud kemosensorsete tajudega vähipatsiente hõlmanud väikesevalimiline platseebokontrolluuring näitas, et Δ^9 -THC-d (dronabinooli) saanud katsealustel paranes ka une kvaliteet [105].

Tabel 1. Kanepiga läbi viidud kliinilised uuringud

Allikaviide	Uuringu tüüp	Ravitud vaevus	Patsientide hulk: hõlmatud; ravi saanud; kontrollrühm (a)	Tuvastatud tugevaim kasulik mõju (b)	Samaaegne ravi muu ainega (Jah/Ei/Teadmata) (c)	Tõenduse tase (d)
[26]	JKU	KIO	8; 8; 0	Puudub	Teadmata	1iC
[27]	JKU	KIO	15; 15; 0	Vähendas iiveldust / oksendamist.	Teadmata	1iiC
[30]	Piloot-JKU	KIO	16; 7; 9	Vähendas / lükkas edasi iiveldust / oksendamist.	5-HT ₃ -retseptori agonistidega	1iC

JKU — juhuslikustatud kontrollitud uuring; KIO — keemiaravitekkeline iiveldus ja oksendamine

(a) Ravi saanud patsientide ja kontrollrühmlaste koguhulk ei pruugi võrrelda uuringusse hõlmatud patsientide arvuga; uuringusse hõlmatud patsientide hulk moodustub uuringu läbiviijate poolt algselt värvatud või kaalutud patsientidest; ravi saanud patsientide hulk moodustub hõlmatud patsientidest, kes said ravi, keda uuriti JA kelle ravi tulemused hõlmati uuringu tulemuste hulka.

(b) Tugevaimad tõendid, mis kinnitavad, et uuritud raviviis toimib või suurendab muul moel vähipatsientide heaolu.

(c) Samaaegselt kohaldatud ravi samade sümptomite (mitte vähktõve) leevendamiseks.

(d) Tõendite analüüsimise ja tõendustaseme-hinnete tähenduse kohta vt [Levels of Evidence for Human Studies of Integrative, Alternative, and Complementary Therapies](#).

Tabel 2. Kannabinoididega läbi viidud kliinilised uuringud

Allikaviide	Uuringu tüüp	Ravitud vaevus	Patsientide hulk: hõlmatud; ravi saanud; kontrollrühm (a)	Tuvastatud tugevaim kasulik mõju (b)	Samaaegne ravi muu ainega (Jah/Ei/Teadmata) (c)	Tõendus tase (d)
[31]	JKU	Vähitekkeline anoreksia	469; dronabinooliga 152, megestroolatsetaadiga 159; mõlemaga 158; 0	Megestroolatsetaat leevendas kaugelarenenud vähiga patsientidel anoreksiat paremini kui ainult dronabinool.	Teadmata	1iC
[32]	Piloot-JKU	Isutus	21; 11; 10	THC parendas ja võimendas kemosensoorseid tajusid paremini kui platseebo.	Teadmata	1iC
[33]	JKU	Vähitekkeline anoreksia-kahheksiasündroom	243; kanepiekstraktiga 95, THC-ga 100; 48	Erinevuseid patsientide söögiisus ei tuvastatud.	Teadmata	1iC
[34]	JKU	Isutus	139; 72; 67	Suurendas söögiisu	Teadmata	1iC
[37]	Ülevaade mitmest JKU-st	Valu		Vähendas valu	Teadmata	1iC
[41]	JKU	Valu	10; 0; 0	Leevendas valu	Teadmata	1iC
[47]	Vaatlusuuring	Valu	112; 47; 65	Vähendas valu		

JKU — juhuslikustatud kontrollitud uuring; THC — delta-9-tetrahydrokannabinool

(a) Ravi saanud patsientide ja kontrollrühmlaste koguhulk ei pruugi võrrelda uuringusse hõlmatud patsientide arvuga; uuringusse hõlmatud patsientide hulk moodustub uuringu läbiviijate poolt algselt värvatud või kaalutud patsientidest; ravi saanud patsientide hulk moodustub hõlmatud patsientidest, kes said ravi, keda uuriti JA kelle ravi tulemused hõlmati uuringu tulemuste hulka.

(b) Tugevaimad tõendid, mis kinnitavad, et uuritud raviviis toimib või suurendab muul moel vähipatsientide heaolu.

(c) Samaaegselt kohaldatud ravi samade sümptomite (mitte vähktõve) leevendamiseks.

Soovimatud mõjud

Kanep ja kannabinoidid

Kuna erinevalt opioidretseptoritest ei paikne kannabinoidretseptorid hingamistegevust juhtivates ajutüve-piirkondades, ei saa kanepit ja kannabinoide üleannustada [2], [21], [28], [92]. Küll aga leidub kannabinoidretseptoreid keha muudes kudedes, mitte ainult kesknärvisüsteemis, ning nende mõjutamise soovimatud tagajärjed hõlmavad tahhükardiat, vererõhulangust, silmade sidekesta punetust, kopsutorude laienemist (bronhodilatsiooni), lihaste lõdvenemist ning mao ja soolte motoorika pärssumist.

Ehkki kannabinoide peetakse sõltuvusttekitavateks uimastiteks, on nende sõltuvuspotsentsiaal märkimisväärselt madalam kui muudel retseptravimidel või meelemärkidel [21], [28]. Ajul kujuneb kannabinoidide suhtes välja tolerantsus.

Täheldatud on ärajäämanähte nagu ärrituvus, unetus ja anomaaliad une-entsefalogrammis, rahutus, kuumad hood ning väga harva iiveldus ja krambid. Need sümptomid paistavad opioidide ja bensodiasepiinidega seonduvate ärajääma-sündroomidega võrreldes aga leebed ning reeglina kaovad paari päevaga.

Erinevalt muudest laialdaselt tarvitatavatest psühhoaktiivsetest ainetest ladestuvad kannabinoidid rasvkoesse ja neid väljutatakse sealt aeglaselt (poolväärtusaeg 1–3 päeva), mistõttu isegi kannabinoidide manustamise järsk katkestamine ei seonu plasmakontsentratsioonide kiire langusega, mis võiksid esile kutsuda ägedaid või järske ärajäämanähte või tungivat tarvitamisvajadust.

Kuna kanepisuits sisaldab suuresti samu aineid, mida tubakasuits, tunnevad arstid õigustatult muret sissehingatud kanepi mõjude pärast kopsudele. Mitte-vähihaige elanikkonna hulgas läbi viidud pikaajalise vaatlusuuringu raames mõõdeti 20 aasta vältel korduvalt kopsude tööd 5115 mehel ja naisel, kelle suitsetamisharjumuste kohta oli andmeid kogutud [125]. Ehkki tubakasuitsetamine seonduis kopsude töö halvenemisega, leidsid uurijad, et pisteline vähekumulatiivne kanepipruukimine ei seondu kopsude töö halvenemisega (mõõdeti seda õhuhulka, mis hingatakse välja esimese sekundi jooksul pärast kõige sügavat võimalikku

sissehingamist (FEV1; *forced expiratory volume in 1 second*) ja pärast sügavaimat sissehingamist välja hingatava õhu koguhulka (FVC; *forced vital capacity*)).

Kokkuvõtte kanepi ja kannabinoidide vähiravi-otstarbelise kasutamise tõenduspõhisusest

Et aidata lugejail hinnata vähihaigetele mõeldud integratiiv-, alternatiiv- ja täiendmeditsiiniliste raviviiside kliiniliste uuringute tulemusi, on iga raviviisitüübi kohta, kui vähegi võimalik, esitatud tõenduse tase (s.t tõendite tugevuse määr). Selleks, et uuringu tõenduse taset saaks analüüsida, peab uuring:

- olema avaldatud eelretsenseeritud teaduspublikatsioonis;
- avalikustama ravi tulemuse või tulemused, nt mõju kasvajatele, suremusrisiki vähenemine või elukvaliteedi mõõdetav paranemine;
- kirjeldama kliinilisi tulemusi detailsusega, mis on piisav nende kõnekaks tõlgendamiseks.

Kvalifitseeruvatele inimuuringutele määratakse uuringu ülesehituse statistilise tugevuse ja ravitulemuste teadusliku tugevuse alusel eri tõendustasemed. Nii saadud kahest punktisummast moodustub üldhinne. Kannabinoididele ei saa määrata tõenduse üldtaseme hinnet, kuna seni on läbi viidud liiga vähe kliinilisi uuringuid. Põhjalikumalt selgitatakse võimalike hinnete tähendust ja pakutakse täiendavat teavet vähki põdevate patsientidega läbi viidud alternatiiv- ja täiendmeditsiiniliste inimuuringute tõendustasemete analüüsimise kohta USA riikliku vähiinstituudi andmebaasi vastavas jaotises [126].

Kannabinoidid

Läbi on viidud mitu kontrollitud kliinilist uuringut ning nende meta-analüüsid kinnitavad kannabinoidide (dronabinooli ja nabilooni) platseebost tugevamat mõju keemiaravitekkelisele iiveldusele ja oksendamisele. USA toidu- ja raviamet FDA on nii dronabinooli kui ka nabilooni kiitnud heaks vähipatsientide keemiaravitekkelise iivelduse ja oksendamise ravimitena, mitte aga muude sümptomite raviks.

Kanep

Vähipatsientide peal on inhaleerimise teel manustatud (sissehingatud) kanepiga läbi viidud kümme kliinilist uuringut, mille võib jaotada kahte rühma. Ühte rühma paigutuvad neli väikese valimiga uuringut iiveldusevastase (antiemeetilise) mõju hindamiseks, mis erinesid nii valimisse hõlmatud patsiendipopulatsioonide kui ka neile täiendavalt kohaldatud keemiaravikuuride poolest. Ühes uuringus mõju ei ilmnenu, teises uuringus tuvastati positiivne mõju võrreldes platseeboga, kolmanda uurimuse kokkuvõtte ei sisalda piisavalt informatsiooni, et selle põhjal oleks võimalik hinnata üldist tulemust kas positiivseks või neutraalseks. Seega pole võimalik kanepiürdi kasutamisele keemiaravitekkelise iivelduse ja oksendamise raviks määrata tõendustaseme üldhinnet. Kontrollitud kliinilisi uuringuid sissehingatud kanepi mõjudest muudele vähiga seonduvatele või vähiravitekkelistele sümptomitele pole nähtavasti avaldatud.

Üha rohkem viiakse läbi uuringuid suu limaskestadele pihustatava, fikseeritud kannabinoidiprofiiliga kanepitaime-ekstrakti ravimõjude kohta. Nii Kanadas kui ka mõnedes Euroopa riikides on regulatiivorganid andnud heakskiidu vastava ravimi kasutamiseks vähivalude raviks.

Praegusel hetkel pole piisavalt andmeid, et soovitada sissehingatud kujul manustatavat kanepiürti vähisümptomite, vähiravitekkeliste sümptomite või vähiraviga kaasnevate kõrvalmõjude raviks; mõjude hindamiseks on vaja läbi viia rohkem uuringuid.

Kasutatud allikad:

- [1] "Cannabis and Cannabinoids," *National Cancer Institute*. [Online]. Available: https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/hp/cannabis-pdq#section/_5. [Accessed: 03-Nov-2016].
- [2] I. B. Adams and B. R. Martin, "Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans," *Addict. Abingdon Engl.*, vol. 91, no. 11, pp. 1585–1614, Nov. 1996.
- [3] R. E. Doblin and M. A. Kleiman, "Marijuana as antiemetic medicine: a survey of oncologists' experiences and attitudes," *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 9, no. 7, pp. 1314–1319, Jul. 1991.
- [4] S. E. Sallan, C. Cronin, M. Zelen, and N. E. Zinberg, "Antiemetics in patients receiving chemotherapy for cancer: a randomized comparison of delta-9-tetrahydrocannabinol and prochlorperazine," *N. Engl. J. Med.*, vol. 302, no. 3, pp. 135–138, Jan. 1980.
- [5] E. L. Abel, *Marijuana - The First Twelve Thousand Years*. New York: Plenum Press, 1980.
- [6] J. E. Joy, S. J. Watson. Jr., and J. A. Benson, Jr., Eds., *Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base*. Washington, D.C.: National Academy Press, 1999.
- [7] J. Joy and A. Mack, *Marijuana As Medicine?: The Science Beyond the Controversy*. Washington, D.C.: National Academy of Sciences, 2001.
- [8] M. Booth, *Cannabis: A History*. New York: St. Martin's Press, 2003.
- [9] E. B. Russo *et al.*, "Phytochemical and genetic analyses of ancient cannabis from Central Asia," *J. Exp. Bot.*, vol. 59, no. 15, pp. 4171–4182, 2008.
- [10] "Statement of Dr. William C. Woodward, Legislative Council, American Medical Association." [Online]. Available: <http://www.druglibrary.org/schaffer/hemp/taxact/woodward.htm>. [Accessed: 06-Nov-2016].
- [11] S. E. Sallan, N. E. Zinberg, and E. Frei, "Antiemetic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients receiving cancer chemotherapy," *N. Engl. J. Med.*, vol. 293, no. 16, pp. 795–797, Oct. 1975.
- [12] R. Gorter, M. Seefried, and P. Volberding, "Dronabinol effects on weight in patients with HIV infection," *AIDS Lond. Engl.*, vol. 6, no. 1, p. 127, Jan. 1992.
- [13] J. E. Beal *et al.*, "Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS," *J. Pain Symptom Manage.*, vol. 10, no. 2, pp. 89–97, Feb. 1995.
- [14] R. Adams, M. Hunt, and J. H. Clark, "Structure of Cannabidiol, a Product Isolated from the Marihuana Extract of Minnesota Wild Hemp. I," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 62, no. 1, pp. 196–200, Jan. 1940.
- [15] W. A. Devane, F. A. Dysarz, M. R. Johnson, L. S. Melvin, and A. C. Howlett, "Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain," *Mol. Pharmacol.*, vol. 34, no. 5, pp. 605–613, Nov. 1988.
- [16] W. A. Devane *et al.*, "Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor," *Science*, vol. 258, no. 5090, pp. 1946–1949, Dec. 1992.
- [17] R. G. Pertwee *et al.*, "International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB₁ and CB₂," *Pharmacol. Rev.*, vol. 62, no. 4, pp. 588–631, Dec. 2010.
- [18] C. C. Felder and M. Glass, "Cannabinoid receptors and their endogenous agonists," *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 38, pp. 179–200, 1998.
- [19] P. Pacher, S. Bátkai, and G. Kunos, "The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy," *Pharmacol. Rev.*, vol. 58, no. 3, pp. 389–462, Sep. 2006.
- [20] P. Howard, R. Twycross, J. Shuster, M. Mihalyo, and A. Wilcock, "Cannabinoids," *J. Pain Symptom Manage.*, vol. 46, no. 1, pp. 142–149, Jul. 2013.
- [21] E. B. Russo and F. Grotenhermen, Eds., *Cannabis and Cannabinoids: Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Potential*. Routledge, 2002.
- [22] National Toxicology Program, "NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of 1-Trans-Delta(9)-Tetrahydrocannabinol (CAS No. 1972-08-3) in F344 Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies)," *Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser.*, vol. 446, pp. 1–317, Nov. 1996.
- [23] M. Bifulco, C. Laezza, S. Pisanti, and P. Gazerro, "Cannabinoids and cancer: pros and cons of an antitumour strategy," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 148, no. 2, pp. 123–135, May 2006.

- [24] C. Sánchez *et al.*, "Inhibition of glioma growth in vivo by selective activation of the CB(2) cannabinoid receptor," *Cancer Res.*, vol. 61, no. 15, pp. 5784–5789, Aug. 2001.
- [25] R. J. McKallip *et al.*, "Targeting CB2 cannabinoid receptors as a novel therapy to treat malignant lymphoblastic disease," *Blood*, vol. 100, no. 2, pp. 627–634, Jul. 2002.
- [26] M. L. Casanova *et al.*, "Inhibition of skin tumor growth and angiogenesis in vivo by activation of cannabinoid receptors," *J. Clin. Invest.*, vol. 111, no. 1, pp. 43–50, Jan. 2003.
- [27] C. Blázquez, L. González-Feria, L. Alvarez, A. Haro, M. L. Casanova, and M. Guzmán, "Cannabinoids inhibit the vascular endothelial growth factor pathway in gliomas," *Cancer Res.*, vol. 64, no. 16, pp. 5617–5623, Aug. 2004.
- [28] M. Guzmán, "Cannabinoids: potential anticancer agents," *Nat. Rev. Cancer*, vol. 3, no. 10, pp. 745–755, Oct. 2003.
- [29] C. Blázquez *et al.*, "Inhibition of tumor angiogenesis by cannabinoids," *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, vol. 17, no. 3, pp. 529–531, Mar. 2003.
- [30] A. Vaccani, P. Massi, A. Colombo, T. Rubino, and D. Parolaro, "Cannabidiol inhibits human glioma cell migration through a cannabinoid receptor-independent mechanism," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 144, no. 8, pp. 1032–1036, Apr. 2005.
- [31] R. Ramer *et al.*, "Cannabidiol inhibits lung cancer cell invasion and metastasis via intercellular adhesion molecule-1," *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, vol. 26, no. 4, pp. 1535–1548, Apr. 2012.
- [32] G. Velasco, C. Sánchez, and M. Guzmán, "Towards the use of cannabinoids as antitumour agents," *Nat. Rev. Cancer*, vol. 12, no. 6, pp. 436–444, May 2012.
- [33] B. J. Cridge and R. J. Rosengren, "Critical appraisal of the potential use of cannabinoids in cancer management," *Cancer Manag. Res.*, vol. 5, pp. 301–313, 2013.
- [34] D. Vara, M. Salazar, N. Olea-Herrero, M. Guzmán, G. Velasco, and I. Díaz-Laviada, "Antitumoral action of cannabinoids on hepatocellular carcinoma: role of AMPK-dependent activation of autophagy," *Cell Death Differ.*, vol. 18, no. 7, pp. 1099–1111, Jul. 2011.
- [35] A. Preet *et al.*, "Cannabinoid receptors, CB1 and CB2, as novel targets for inhibition of non-small cell lung cancer growth and metastasis," *Cancer Prev. Res. Phila. Pa.*, vol. 4, no. 1, pp. 65–75, Jan. 2011.
- [36] M. W. Nasser *et al.*, "Crosstalk between chemokine receptor CXCR4 and cannabinoid receptor CB2 in modulating breast cancer growth and invasion," *PLoS One*, vol. 6, no. 9, p. e23901, 2011.
- [37] A. Shrivastava, P. M. Kuzontkoski, J. E. Groopman, and A. Prasad, "Cannabidiol induces programmed cell death in breast cancer cells by coordinating the cross-talk between apoptosis and autophagy," *Mol. Cancer Ther.*, vol. 10, no. 7, pp. 1161–1172, Jul. 2011.
- [38] M. M. Caffarel *et al.*, "Cannabinoids reduce ErbB2-driven breast cancer progression through Akt inhibition," *Mol. Cancer*, vol. 9, p. 196, Jul. 2010.
- [39] S. D. McAllister *et al.*, "Pathways mediating the effects of cannabidiol on the reduction of breast cancer cell proliferation, invasion, and metastasis," *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 129, no. 1, pp. 37–47, Aug. 2011.
- [40] G. Aviello *et al.*, "Chemopreventive effect of the non-psychoactive phytocannabinoid cannabidiol on experimental colon cancer," *J. Mol. Med. Berl. Ger.*, vol. 90, no. 8, pp. 925–934, Aug. 2012.
- [41] B. Romano, F. Borrelli, E. Pagano, M. G. Cascio, R. G. Pertwee, and A. A. Izzo, "Inhibition of colon carcinogenesis by a standardized Cannabis sativa extract with high content of cannabidiol," *Phytomedicine Int. J. Phytother. Phytopharm.*, vol. 21, no. 5, pp. 631–639, Apr. 2014.
- [42] A. Preet, R. K. Ganju, and J. E. Groopman, "Delta9-Tetrahydrocannabinol inhibits epithelial growth factor-induced lung cancer cell migration in vitro as well as its growth and metastasis in vivo," *Oncogene*, vol. 27, no. 3, pp. 339–346, Jan. 2008.
- [43] L. X. Zhu *et al.*, "Delta-9-tetrahydrocannabinol inhibits antitumor immunity by a CB2 receptor-mediated, cytokine-dependent pathway," *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 165, no. 1, pp. 373–380, Jul. 2000.
- [44] R. J. McKallip, M. Nagarkatti, and P. S. Nagarkatti, "Delta-9-tetrahydrocannabinol enhances breast cancer growth and metastasis by suppression of the antitumor immune response," *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 174, no. 6, pp. 3281–3289, Mar. 2005.

- [45] F. Massa *et al.*, "The endogenous cannabinoid system protects against colonic inflammation," *J. Clin. Invest.*, vol. 113, no. 8, pp. 1202–1209, Apr. 2004.
- [46] H. A. Patsos, D. J. Hicks, A. Greenhough, A. C. Williams, and C. Paraskeva, "Cannabinoids and cancer: potential for colorectal cancer therapy," *Biochem. Soc. Trans.*, vol. 33, no. Pt 4, pp. 712–714, Aug. 2005.
- [47] W. M. Liu, D. W. Fowler, and A. G. Dalglish, "Cannabis-derived substances in cancer therapy—an emerging anti-inflammatory role for the cannabinoids," *Curr. Clin. Pharmacol.*, vol. 5, no. 4, pp. 281–287, Nov. 2010.
- [48] A. M. Malfitano, E. Ciaglia, G. Gangemi, P. Gazerro, C. Laezza, and M. Bifulco, "Update on the endocannabinoid system as an anticancer target," *Expert Opin. Ther. Targets*, vol. 15, no. 3, pp. 297–308, Mar. 2011.
- [49] S. Sarfaraz, V. M. Adhami, D. N. Syed, F. Afaq, and H. Mukhtar, "Cannabinoids for cancer treatment: progress and promise," *Cancer Res.*, vol. 68, no. 2, pp. 339–342, Jan. 2008.
- [50] M. Nabissi, M. B. Morelli, M. Santoni, and G. Santoni, "Triggering of the TRPV2 channel by cannabidiol sensitizes glioblastoma cells to cytotoxic chemotherapeutic agents," *Carcinogenesis*, vol. 34, no. 1, pp. 48–57, Jan. 2013.
- [51] J. P. Marcu *et al.*, "Cannabidiol enhances the inhibitory effects of delta9-tetrahydrocannabinol on human glioblastoma cell proliferation and survival," *Mol. Cancer Ther.*, vol. 9, no. 1, pp. 180–189, Jan. 2010.
- [52] S. Torres *et al.*, "A combined preclinical therapy of cannabinoids and temozolomide against glioma," *Mol. Cancer Ther.*, vol. 10, no. 1, pp. 90–103, Jan. 2011.
- [53] N. A. Darmani, "Delta(9)-tetrahydrocannabinol and synthetic cannabinoids prevent emesis produced by the cannabinoid CB(1) receptor antagonist/inverse agonist SR 141716A," *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.*, vol. 24, no. 2, pp. 198–203, Feb. 2001.
- [54] N. A. Darmani, "Delta-9-tetrahydrocannabinol differentially suppresses cisplatin-induced emesis and indices of motor function via cannabinoid CB(1) receptors in the least shrew," *Pharmacol. Biochem. Behav.*, vol. 69, no. 1–2, pp. 239–249, Jun. 2001.
- [55] L. A. Parker, M. Kwiatkowska, P. Burton, and R. Mechoulam, "Effect of cannabinoids on lithium-induced vomiting in the *Suncus murinus* (house musk shrew)," *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 171, no. 2, pp. 156–161, Jan. 2004.
- [56] R. Mechoulam, E. M. Berry, Y. Avraham, V. Di Marzo, and E. Fride, "Endocannabinoids, feeding and suckling—from our perspective," *Int. J. Obes. 2005*, vol. 30 Suppl 1, pp. S24–28, Apr. 2006.
- [57] E. Fride, T. Bregman, and T. C. Kirkham, "Endocannabinoids and food intake: newborn suckling and appetite regulation in adulthood," *Exp. Biol. Med. Maywood NJ*, vol. 230, no. 4, pp. 225–234, Apr. 2005.
- [58] D. Baker, G. Pryce, G. Giovannoni, and A. J. Thompson, "The therapeutic potential of cannabis," *Lancet Neurol.*, vol. 2, no. 5, pp. 291–298, May 2003.
- [59] J. M. Walker, A. G. Hohmann, W. J. Martin, N. M. Strangman, S. M. Huang, and K. Tsou, "The neurobiology of cannabinoid analgesia," *Life Sci.*, vol. 65, no. 6–7, pp. 665–673, 1999.
- [60] I. D. Meng, B. H. Manning, W. J. Martin, and H. L. Fields, "An analgesia circuit activated by cannabinoids," *Nature*, vol. 395, no. 6700, pp. 381–383, Sep. 1998.
- [61] J. M. Walker, S. M. Huang, N. M. Strangman, K. Tsou, and M. C. Sañudo-Peña, "Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 96, no. 21, pp. 12198–12203, Oct. 1999.
- [62] L. Facci, R. Dal Toso, S. Romanello, A. Buriani, S. D. Skaper, and A. Leon, "Mast cells express a peripheral cannabinoid receptor with differential sensitivity to anandamide and palmitoylethanolamide," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 92, no. 8, pp. 3376–3380, Apr. 1995.
- [63] M. M. Ibrahim *et al.*, "CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 102, no. 8, pp. 3093–3098, Feb. 2005.
- [64] J. D. Richardson, S. Kilo, and K. M. Hargreaves, "Cannabinoids reduce hyperalgesia and inflammation via interaction with peripheral CB1 receptors," *Pain*, vol. 75, no. 1, pp. 111–119, Mar. 1998.

- [65] I. A. Khasabova *et al.*, "CB1 and CB2 receptor agonists promote analgesia through synergy in a murine model of tumor pain," *Behav. Pharmacol.*, vol. 22, no. 5–6, pp. 607–616, Sep. 2011.
- [66] S. J. Ward, S. D. McAllister, R. Kawamura, R. Murase, H. Neelakantan, and E. A. Walker, "Cannabidiol inhibits paclitaxel-induced neuropathic pain through 5-HT(1A) receptors without diminishing nervous system function or chemotherapy efficacy," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 171, no. 3, pp. 636–645, Feb. 2014.
- [67] E. J. Rahn, A. Makriyannis, and A. G. Hohmann, "Activation of cannabinoid CB1 and CB2 receptors suppresses neuropathic nociception evoked by the chemotherapeutic agent vincristine in rats," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 152, no. 5, pp. 765–777, Nov. 2007.
- [68] I. A. Khasabova, S. Khasabov, J. Paz, C. Harding-Rose, D. A. Simone, and V. S. Seybold, "Cannabinoid type-1 receptor reduces pain and neurotoxicity produced by chemotherapy," *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, vol. 32, no. 20, pp. 7091–7101, May 2012.
- [69] A. C. Campos and F. S. Guimarães, "Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats," *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 199, no. 2, pp. 223–230, Aug. 2008.
- [70] J. A. S. Crippa, A. W. Zuardi, and J. E. C. Hallak, "[Therapeutical use of the cannabinoids in psychiatry]," *Rev. Bras. Psiquiatr. Sao Paulo Braz.* 1999, vol. 32 Suppl 1, pp. S56-66, May 2010.
- [71] F. S. Guimarães, T. M. Chiaretti, F. G. Graeff, and A. W. Zuardi, "Antianxiety effect of cannabidiol in the elevated plus-maze," *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 100, no. 4, pp. 558–559, 1990.
- [72] M. Méndez-Díaz, S. Caynas-Rojas, V. Arteaga Santacruz, A. E. Ruiz-Contreras, R. Aguilar-Roblero, and O. Prospéro-García, "Entopeduncular nucleus endocannabinoid system modulates sleep-waking cycle and mood in rats," *Pharmacol. Biochem. Behav.*, vol. 107, pp. 29–35, Jun. 2013.
- [73] M. J. Pava, C. R. den Hartog, C. Blanco-Centurion, P. J. Shiromani, and J. J. Woodward, "Endocannabinoid modulation of cortical up-states and NREM sleep," *PLoS One*, vol. 9, no. 2, p. e88672, 2014.
- [74] S. Agurell *et al.*, "Pharmacokinetics and metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man," *Pharmacol. Rev.*, vol. 38, no. 1, pp. 21–43, Mar. 1986.
- [75] I. Yamamoto, K. Watanabe, S. Narimatsu, and H. Yoshimura, "Recent advances in the metabolism of cannabinoids," *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, vol. 27, no. 8, pp. 741–746, Aug. 1995.
- [76] F. K. Engels *et al.*, "Medicinal cannabis does not influence the clinical pharmacokinetics of irinotecan and docetaxel," *The Oncologist*, vol. 12, no. 3, pp. 291–300, Mar. 2007.
- [77] J. Berthiller *et al.*, "Cannabis smoking and risk of lung cancer in men: a pooled analysis of three studies in Maghreb," *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer*, vol. 3, no. 12, pp. 1398–1403, Dec. 2008.
- [78] S. Sidney, C. P. Quesenberry, G. D. Friedman, and I. S. Tekawa, "Marijuana use and cancer incidence (California, United States)," *Cancer Causes Control CCC*, vol. 8, no. 5, pp. 722–728, Sep. 1997.
- [79] M. Hashibe *et al.*, "Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study," *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.*, vol. 15, no. 10, pp. 1829–1834, Oct. 2006.
- [80] R. Mehra, B. A. Moore, K. Crothers, J. Tetrault, and D. A. Fiellin, "The association between marijuana smoking and lung cancer: a systematic review," *Arch. Intern. Med.*, vol. 166, no. 13, pp. 1359–1367, Jul. 2006.
- [81] M. A. Marks *et al.*, "Association of marijuana smoking with oropharyngeal and oral tongue cancers: pooled analysis from the INHANCE consortium," *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.*, vol. 23, no. 1, pp. 160–171, Jan. 2014.
- [82] J. R. Daling *et al.*, "Association of marijuana use and the incidence of testicular germ cell tumors," *Cancer*, vol. 115, no. 6, pp. 1215–1223, Mar. 2009.
- [83] B. Trabert, A. J. Sigurdson, A. M. Sweeney, S. S. Strom, and K. A. McGlynn, "Marijuana use and testicular germ cell tumors," *Cancer*, vol. 117, no. 4, pp. 848–853, Feb. 2011.
- [84] J. C. A. Lacson, J. D. Carroll, E. Tuazon, E. J. Castela, L. Bernstein, and V. K. Cortesis, "Population-based case-control study of recreational drug use and testis cancer risk confirms an association between marijuana use and nonseminoma risk," *Cancer*, vol. 118, no. 21, pp. 5374–5383, Nov. 2012.

- [85] A. A. Thomas *et al.*, "Association between cannabis use and the risk of bladder cancer: results from the California Men's Health Study," *Urology*, vol. 85, no. 2, pp. 388–392, Feb. 2015.
- [86] H. C. Government of Canada, "Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids [Health Canada, 2013]," 12-Jun-2013. [Online]. Available: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/marihuana/med/infoprof-eng.php#chp46>. [Accessed: 06-Nov-2016].
- [87] Y. Singh and C. Bali, "Cannabis extract treatment for terminal acute lymphoblastic leukemia with a Philadelphia chromosome mutation," *Case Rep. Oncol.*, vol. 6, no. 3, pp. 585–592, Sep. 2013.
- [88] M. Foroughi, G. Henderson, M. A. Sargent, and P. Steinbok, "Spontaneous regression of septum pellucidum/forniceal pilocytic astrocytomas--possible role of Cannabis inhalation," *Childs Nerv. Syst. ChNS Off. J. Int. Soc. Pediatr. Neurosurg.*, vol. 27, no. 4, pp. 671–679, Apr. 2011.
- [89] M. Guzmán *et al.*, "A pilot clinical study of Delta9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme," *Br. J. Cancer*, vol. 95, no. 2, pp. 197–203, Jul. 2006.
- [90] "A Safety Study of Sativex in Combination With Dose-intense Temozolomide in Patients With Recurrent Glioblastoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov." [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01812603>. [Accessed: 07-Nov-2016].
- [91] "Safety and Efficacy of Cannabidiol for Grade I/II Acute Graft Versus Host Disease (GVHD) After Allogeneic Stem Cell Transplantation - Full Text View - ClinicalTrials.gov." [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01596075>. [Accessed: 07-Nov-2016].
- [92] I. R. Sutton and P. Daeninck, "Cannabinoids in the management of intractable chemotherapy-induced nausea and vomiting and cancer-related pain," *J. Support. Oncol.*, vol. 4, no. 10, pp. 531–535, Dec. 2006.
- [93] S. Ahmedzai, D. L. Carlyle, I. T. Calder, and F. Moran, "Anti-emetic efficacy and toxicity of nabilone, a synthetic cannabinoid, in lung cancer chemotherapy," *Br. J. Cancer*, vol. 48, no. 5, pp. 657–663, Nov. 1983.
- [94] H. S. Chan, J. A. Correia, and S. M. MacLeod, "Nabilone versus prochlorperazine for control of cancer chemotherapy-induced emesis in children: a double-blind, crossover trial," *Pediatrics*, vol. 79, no. 6, pp. 946–952, Jun. 1987.
- [95] R. Johansson, P. Kilku, and M. Groenroos, "A double-blind, controlled trial of nabilone vs. prochlorperazine for refractory emesis induced by cancer chemotherapy," *Cancer Treat. Rev.*, vol. 9 Suppl B, pp. 25–33, Dec. 1982.
- [96] A. Niiranen and K. Mattson, "A cross-over comparison of nabilone and prochlorperazine for emesis induced by cancer chemotherapy," *Am. J. Clin. Oncol.*, vol. 8, no. 4, pp. 336–340, Aug. 1985.
- [97] M. R. Tramèr, D. Carroll, F. A. Campbell, D. J. Reynolds, R. A. Moore, and H. J. McQuay, "Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review," *BMJ*, vol. 323, no. 7303, pp. 16–21, Jul. 2001.
- [98] M. Ben Amar, "Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential," *J. Ethnopharmacol.*, vol. 105, no. 1–2, pp. 1–25, Apr. 2006.
- [99] A. E. Chang *et al.*, "A prospective evaluation of delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in patients receiving adriamycin and cytoxan chemotherapy," *Cancer*, vol. 47, no. 7, pp. 1746–1751, Apr. 1981.
- [100] A. E. Chang *et al.*, "Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in cancer patients receiving high-dose methotrexate. A prospective, randomized evaluation," *Ann. Intern. Med.*, vol. 91, no. 6, pp. 819–824, Dec. 1979.
- [101] M. Levitt, C. Faiman, and R. Hawks, "Randomized double blind comparison of delta-9-tetrahydrocannabinol and marijuana as chemotherapy antiemetics," *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 3, no. A–C354, p. 91, 1984.
- [102] R. E. Musty, R. Rossi, and R. E. Musty, "Effects of Smoked Cannabis and Oral Δ 9-Tetrahydrocannabinol on Nausea and Emesis After Cancer Chemotherapy: A Review of State Clinical Trials," 2001.
- [103] M. Duran *et al.*, "Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 70, no. 5, pp. 656–663, Nov. 2010.

- [104] A. Jatoi *et al.*, "Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study," *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 20, no. 2, pp. 567–573, Jan. 2002.
- [105] T. D. Brisbois *et al.*, "Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial," *Ann. Oncol.*, vol. 22, no. 9, pp. 2086–2093, Sep. 2011.
- [106] Cannabis-In-Cachexia-Study-Group *et al.*, "Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group," *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 24, no. 21, pp. 3394–3400, Jul. 2006.
- [107] R. W. Foltin, J. V. Brady, and M. W. Fischman, "Behavioral analysis of marijuana effects on food intake in humans," *Pharmacol. Biochem. Behav.*, vol. 25, no. 3, pp. 577–582, Sep. 1986.
- [108] R. W. Foltin, M. W. Fischman, and M. F. Byrne, "Effects of smoked marijuana on food intake and body weight of humans living in a residential laboratory," *Appetite*, vol. 11, no. 1, pp. 1–14, Aug. 1988.
- [109] S. K. Aggarwal, "Cannabinergic pain medicine: a concise clinical primer and survey of randomized-controlled trial results," *Clin. J. Pain*, vol. 29, no. 2, pp. 162–171, Feb. 2013.
- [110] A. Calignano, G. La Rana, A. Giuffrida, and D. Piomelli, "Control of pain initiation by endogenous cannabinoids," *Nature*, vol. 394, no. 6690, pp. 277–281, Jul. 1998.
- [111] H. L. Fields and I. D. Meng, "Watching the pot boil," *Nat. Med.*, vol. 4, no. 9, pp. 1008–1009, Sep. 1998.
- [112] R. Noyes, S. F. Brunk, D. A. Baram, and A. Canter, "Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol," *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 15, no. 2–3, pp. 139–143, Mar. 1975.
- [113] R. Noyes, S. F. Brunk, D. A. Avery, and A. C. Canter, "The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine," *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 18, no. 1, pp. 84–89, Jul. 1975.
- [114] J. R. Johnson, M. Burnell-Nugent, D. Lossignol, E. D. Ganay-Motan, R. Potts, and M. T. Fallon, "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 Manage.*, vol. 39, no. 2, pp. 167–179, Feb. 2010.
- [115] R. K. Portenoy *et al.*, "Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial," *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.*, vol. 13, no. 5, pp. 438–449, May 2012.
- [116] J. R. Johnson, D. Lossignol, M. Burnell-Nugent, and M. T. Fallon, "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 Manage.*, vol. 46, no. 2, pp. 207–218, Aug. 2013.
- [117] M. E. Lynch, P. Cesar-Rittenberg, and A. G. Hohmann, "A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain," *J. Pain Symptom Manage.*, vol. 47, no. 1, pp. 166–173, Jan. 2014.
- [118] V. Maida, M. Ennis, S. Irani, M. Corbo, and M. Dolzhykov, "Adjunctive nabilone in cancer pain and symptom management: a prospective observational study using propensity scoring," *J. Support. Oncol.*, vol. 6, no. 3, pp. 119–124, Mar. 2008.
- [119] D. I. Abrams, P. Couey, S. B. Shade, M. E. Kelly, and N. L. Benowitz, "Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain," *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 90, no. 6, pp. 844–851, Dec. 2011.
- [120] B. Wilsey, T. Marcotte, R. Deutsch, B. Gouaux, S. Sakai, and H. Donaghe, "Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain," *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.*, vol. 14, no. 2, pp. 136–148, Feb. 2013.
- [121] B. Wilsey *et al.*, "A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain," *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.*, vol. 9, no. 6, pp. 506–521, Jun. 2008.
- [122] D. I. Abrams *et al.*, "Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial," *Neurology*, vol. 68, no. 7, pp. 515–521, Feb. 2007.

- [123] R. J. Ellis *et al.*, "Smoked Medicinal Cannabis for Neuropathic Pain in HIV: A Randomized, Crossover Clinical Trial," *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.*, vol. 34, no. 3, pp. 672–680, Feb. 2009.
- [124] R. Noyes and D. A. Baram, "Cannabis analgesia," *Compr. Psychiatry*, vol. 15, no. 6, pp. 531–535, Dec. 1974.
- [125] M. J. Pletcher *et al.*, "Association between marijuana exposure and pulmonary function over 20 years," *JAMA*, vol. 307, no. 2, pp. 173–181, Jan. 2012.
- [126] "Levels of Evidence: Integrative Therapies Human Studies," *National Cancer Institute*. [Online]. Available: <https://www.cancer.gov/publications/pdq/levels-evidence/cam>. [Accessed: 07-Nov-2016].

Lisa 4. Kanepi ja kannabinoidide kasutamine

psühhiaatriliste häirete ravis

Tõlgitud Kanada tervishoiuministeeriumi kannabinoidmeditsiini-teatmiku „Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids“ viimatisest, 2013. aasta veebruaris värskendatud versioonist [1].

Mitmesuguste psühhiaatriliste häirete, sh ärevuse, depressiooni, unehäirete, posttraumaatilise stresshäire ja uimastite kuritarvitamise või uimastisõltuvusega seonduvate ärajäämanähtude leevendamise kohta kanepi ja kannabinoididega leidub palju ametlikult dokumenteerimata ja mõnel puhul ajalooliseid andmeid. Järgmistes jaotistes tutvustame teaduslikke andmeid, mida kanepi ja kannabinoidide tõhususe kohta selliste häirete ravis kogutud on.

Ärevus ja depressioon

Kanepit pikaajaliselt kasutanud isikud on teatanud ärevuse vähenemisest, suuremast lõõgastumisest ja pingelangusest [2]. Üks rohkem kui 4400 vastajaga küsitlusuuring andis mõista, et võrreldes kanepit enda väitel mitte kunagi tarvitanutega avaldus neil, kes tarvitasid kanepit kord päevas kuni kord nädalas, depressiivsete meeleolude märkimisväärne vähenemine ja positiivse hoiaku süvenemine [3]. Hulk puudujääke uuringu juures tähendab, et selle järeldusi tuleks siiski tõlgendada ettevaatlikult.

Eelkliinilised ja kliinilised tõendid viitavad endokannabinoidsüsteemi olulisele rollile nii ärevuse kui ka depressiooni juures. Loomkatsete tulemused annavad mõista, et väikestes annustes vähendavad CB₁-retseptori agonistid ärevushäirelist käitumist ja võimendavad antidepressantide mõjule sarnaseid reaktsioone [4], [5]. CB₁-retseptori agonistid paistavad soodustavat serotonergilist ja noradrenergilist sünaptilist ülekannet samamoodi nagu antidepressantidena kasutatavad ravimid [6], [7]. Teisalt aga tekitab CB₁-retseptori äge stimuleerimine või CB₁-retseptori antagonistide manustamine vastupidise protsessi ja võib esile kutsuda depressiooni [6], [8]–[10]. Endokannabinoidide-põhise signaaliülekanne pärssimisest piisab depressioonilaadse seisundi tekitamiseks nii inimestel kui ka loomadel (ülevaadet vt [11]). Peale selle on leitud, et raske depressiooniga naiste vereseerumis on nii anandamiidi kui ka 2-arahhidonoüülgütserooli (2-AG) aluskontsentratsioonid märkimisväärselt madalad [12]. Need tulemused annavad mõista, et endokannabinoidsüsteemi korrektsel toonusel on meeleolu reguleerimise juures oluline roll.

Kanep ja Δ^9 -THC: kliiniline teave

Ehkki kanepi ja retseptkannabinoidide tavapärasesse väljakirjutamisse primaarse ärevushäire või depressiooni raviks tuleks suhtuda ettevaatusega, ja ehkki minevikus psühhootiliste häirete all kannatanud patsientidele on see eriti vastunäidustatud (vt jaotist „[Skisofreenia ja psühhooos](#)“), annab osa kliinilistest tõenditest mõista, et neist ravimitest võib olla abi teatud krooniliste haigustega kaasneva sekundaarse ärevuse või depressiooni all kannatavatele patsientidele. Näiteks ühest HIV-positiivsete, kanepi tarvitamist kinnitanud patsientidega läbi viidud uuringust ilmnes, et 93% neist said kanepist abi ärevuse ja 86% depressiooni vastu [13]. Oluline on märkida, et 47% küsitletuist täheldasid mälu halvenemist. Teises HIV-positiivseid kanepisuitsetajaid hõlmanud uuringus seondus kõrge dronabinooli-annus (5 mg neli korda päevas, kokku 20 mg päevas kahe päeva jooksul, seejärel 10 mg neli korda päevas, kokku 40 mg 14 päeva jooksul) suurema „positiivse meeleseisundiga“ (rahulolutundega), kuid muutuseid ärevuse (ehk „negatiivse meeleseisundi“) määras ei täheldatud [14]. Antud uuringus rakendatud annus oli kaheksa korda suurem kui annus, millega soovitatakse alustada kannabinoidikuuri söögiisu soodustamiseks (2,5 mg kaks korda päevas) ning kaks korda suurem maksimaalsest soovitatavast päevasest annusest. Meeleolu paranemist on kanepipruukimise positiivse kõrvalmõjuna märkinud ka hulgiskleroosi-patsiendid [15]. Võrdsel määral nii ärevuse kui ka depressiooni taandumist täheldati kroonilise neuropaatilise valuga patsientidel, kes suitsetasid kanepit [16]. Siinkohal võib huvi pakkuda asjaolu, et CB_1 -retseptori *antagonist* rimonabant, mis toodi algselt turule ülekaalulisuse-vastase ravimina, korjati müügilt, kuna selle tarvitamine seondus ärevuse, depressiooni ja enesetapumõtete märkimisväärse sagenemisega, mis viitab CB_1 -retseptori rollile meeleolu reguleerimises [10], [17].

Kannabidiool

Kasvav hulk tõendeid annab mõista, et kannabidiool (CBD) aitab vähendada ärevust, ehkki seni pole selge, millisel määral CBD (kanepis tavapäraselt esinevates kontsentratsioonides) sellist mõju avaldada suudab [18], [19]. Prekliinilised uuringud on näidanud, et CBD ja selle derivaadid vähendavad ärevushäirelist käitumist ärevushäire rotimudelis [20]. Juba 1980. aastatel kaheksa varem kanepit tarvitanud vabatahtliku katsealuse peal läbi viidud uuring näitas, et CBD (1 mg/kg) nõrgendas, kuid ei blokeerinud täielikult Δ^9 -THC (0,5 mg/kg) anksiogeenseid (ärevusttekitavaid) toimeid [21]. Üks mitme raviviisi mõjusid pika aja jooksul hinnanud (*crossover*) topeltpimendatud kliiniline uuring näitas, et CBD ühekordne annus (400

mg) vähendas märkimisväärselt kartust paanikahoogude ees (*anticipatory anxiety*) ja avaldas meeltele rahustavat mõju, kuid uurijad hindasid tulemusi esialgseteks ja soovitasid läbi viia täiendavaid uuringuid [22]. Üksikfootoni-emissioonide raaltomograafilise uuringu (SPECT; *single-photon emission computed tomography*) raames kogutud ajutomogramm näitasid, et võrreldes platseeboga soodustab CBD verevarustust ajukoore limbilistes ja paralimbilistes piirkondades, mida seostatakse ärevushäirete patopsühholoogiaga [22]. Peale selle näitas üks juhuslikustatud, topelt pimendatud platseebokontroll-uuring, et 600 mg suurune annus CBD-d pärssis neis ajukoore-piirkondades anksiogeensete stiimulitega esile kutsutud ajutegevust (vere hapnikusisalduse põhiste reaktsiooni) [23]. 10 mg suurune Δ^9 -THC annus seevastu võimendas ärevust normaalolekus või reaktsioonina anksiogeensetele stiimulitele, kuid ajupiirkonnad, mida mõjutas Δ^9 -THC, erinesid neist, mida mõjutas CBD [23]. Hiljutisem topelt pimendatud, juhuslikustatud platseebokontroll-uuring näitas, et suukaudselt manustatud CBD 600 mg suurune annus vähendas märkimisväärselt ärevust, kognitiivsete häirete avaldumist ja ebamugavustunnet generaliseerunud sotsiaalsooibiaga patsientidel, kellel lasti teha simuleeritud kõnepidamistestid [24]. Autorid rõhutavad, et uuring oli olemuselt esialgne ning et mõju kinnitamine nõuab täiendavate, mastapsemate, heade kontrollrühmadega uuringute läbiviimist. Ehkki täpne mehhanism, mille kaudu CBD anksiolüütilisi toimeid avaldab, pole peensusteni välja selgitatud, võib see, nagu eelpool viidatud, kahandada ärevuse- ja hirmupõhiste stiimulite töötlemisega seonduvate ajupiirkondade verevarustust. Veel üks võimalik toime mehhanism on serotonergilise närviülekanne moduleerimise kaudu [25], [26].

Unehäired

Prekliinilised andmed

On tõendeid, mis annavad mõista, et endokannabinoidsüsteem osaleb uneseisundi moduleerimises. 24 tundi järjest magamata katsealuste tserebrospinaalvedelikus — aga mitte seerumis — täheldati anandamiidi loodusliku analoogi oleoüül-etanoolamiidi (OEA), samas kui anandamiiditasemed jäid muutumatuks [27]. Rottidel kutsus anandamiidi nii akuutne kui ka subkrooniline manustamine esile uneseisundi [28]. On teada, et kanep ja Δ^9 -THC mõjutavad und mitmel moel. Üldiselt paistavad need ühendid vähendavat une latentsust ning seonduvad hõlpsama uinumisega, kuid mitme uuringu kinnitusel vähendavad kiirete silmaliigutustega (REM) und ja REM-une tihedust (ülevaadet vt [29]). Δ^9 -THC pika poolväärtusaja tõttu kestavad rahustavad mõjud reeglina kannabinoidide manustamisele järgneva päevani [29].

Kliinilised andmed

Hulk kliinilisi uuringuid viitab suitsetamise teel manustatud või retseptkannabinoidide (dronabinooli, nabilooni, nabiksimolsi) võimalikele kasulikele mõjudele kroonilise valuga (nt vähivaludega, krooniliste mittevähiliste valudega, diabeetilise perifeerse neuropaatiaga), HIV-tekkelise anoreksiaga-kahheksiaga, hulgiskleroosiga, amüotroofilise lateraalskleroosiga, selgroovigastustega, reumatoidartriidiga, fibromüalgiaga, kroonilise soolepõletikuga, hulgiskleroositekkelise põiepidamatusena, posttraumaatilise stresshäirega ning kaugelearenenud vähktõvest johtuvate kemosensoorsete muutuste ja anoreksia-kahheksiaga seonduvate uinumiskäitumise ja unehäirete ravis [14], [16], [30]–[47]. Suuremas osas viidatud uuringutest täheldati mõjusid unele teisejärgulise tulemusena. Ehkki samadele uuringutele on viidatud mujal andmekogu asjasepuutuvates jaotistes, võtame uuringute tulemused järgnevalt põgusalt kokku.

Dronabinool

19 amüotroofilise lateraalskleroosiga vabatahtlikku katsealust hõlmanud, neli nädalat väldanud, juhuslikustatud, topeltpimendatud, mitme raviviisi mõjusid hinnanud (*crossover*) pilootuuringus, mille raames katsealustele anti päevas 2,5–10 mg dronabinooli, teatasid need une kvaliteedi paranemisest [43]. Kahest uuringust selgus, et dronabinool (kokku 20–40 mg Δ^9 -THC-d päevas) ja kanep suitsetatud kujul (~800 mg sigaretid Δ^9 -THC-sisaldusega 2 või 3,9%, mida manustati neli korda päevas nelja päeva jooksul, mis vastab hinnanguliselt päevasele annusele 64–125 mg Δ^9 -THC-d) parandasid HIV-i/AIDS-i-tekkelise anoreksiaga-kahheksiaga patsientide tuju ja une kvaliteeti [33], [34]. 14 päeva jooksul (10 mg neli korda päevas, kokku 40 mg päevas) dronabinooli saanud HIV-positiivsed kanepitarvitajad kinnitasid nii objektiivsete kui ka subjektiivsete unemõõdikute paranemist, seda aga ainult ravirežiimi kaheksa esimese päeva vältel [14]. 22 päeva väldanud, kahe keskusega, juhuslikustatud, topeltpimendatud, platseebokontrollitud teise etapi uuringusse hõlmatud täiskasvanud patsientidel, kellel esines mitmesuguste etioloogiatega kaugelearenenud vähktõbedega seonduvaid kemosensoorseid tajuhäireid ja söögiisu halvenemist, ilmnes pärast dronabinoolravi (2,5 mg kaks korda päevas) saamist platseeboga võrreldes statistiliselt olulisi paranemisi une kvaliteedis ja lõõgastumisseisundis [38].

Nabiloon

20 mitmesuguste etioloogiatega kroonilise mittevähilise valuga (operatsioonijärgsete või traumavaludega, neuroreflektoorse düstroofiaga, artriidiga, Crohni tõvega, neuropaatiliste valudega, interstitsiaalse tsüstiidiga, HIV-tekkelise müopaatiaga, poliomieliidi jääknähtudega, idiopaatilise kubemevaluga ja krooniliste peavaludega) täiskasvanud patsienti hõlmanud, ettenähtust erinevale kasutamisele (*off-label*) keskendunud retrospektiivses kirjeldavas uuringus andsid katsealused teada nabilooni (1–2 mg päevas) und soodustavatest mõjudest [46]. Esialgse reaktsiooni alusel koostatud valimiga (*enriched enrolment*), juhuslikustatud lõpetamisega (*randomized withdrawal*), paindliku annustamisega, topeltpimendatud, platseebokontrollitud rööpuuring (*parallel assignment*) nabilooni (1–4 mg päevas) tõhususe hindamiseks diabeetilise neuropaatilise valu ravi toetava ravimina näitas statistiliselt olulist soodustavat mõju unele ja patsiendi üldisele seisundile [39]. Nabiloonravi mõjusid posttraumaatilisele stresshäirele hinnanud avatud (*open-label*), platseebokontrollita uuringu raames andsid katsealused teada une kestuse pikenemisest, õudsete unenägude lakkamisest või nende intensiivsuse vähenemisest ning öise higistamise lakkamisest [36]. Nabilooni anti katsealustele 0,5 mg tund aega enne magamaminekut; tõhusa annuse suurusvahemik oli 0,2–4 mg igal õhtul, kusjuures ööpäevane annus jäi väiksemaks kui 6 mg. 29 fibromüalgia-patsienti hõlmanud, kaks nädalat väldanud, juhuslikustatud, topeltpimendatud, aktiivse võrdlusravimi rühmaga (*active control*), mitme raviviisi mõjusid pika aja jooksul hinnanud (*crossover*) uuring näitas, et nabiloon (0,5–1,0 mg enne uinumist) parendab selle patsiendirühma une kvaliteeti [37].

Kanep suitsetatud kujul

Hulgiskleroosi-patsientidega läbi viidud küsitlusuuringud näitavad kanepiga seonduvaid soodsaid mõjusid unele selles patsiendirühmas [32], [48]. Kanepiürdi annused, mille tarvitamisest ühekordse manustamise korras patsiendid teada andsid, ulatusid paarist mahvist ühe grammi või suurema koguseni [32]. Läbilõikeuuringusse hõlmatud fibromüalgia-patsiendid väitsid, et kanepi kasutamine (manustatuna suitsetades ja/või toidus) leevendas neil mitmeid fibromüalgia seonduvaid sümptomeid, sh unehäireid [31]. 291 kroonilise soolepõletikuga (kas Crohni tõve või haavandilise koliidiga) patsienti hõlmanud läbilõikeuuringust selgus, et üks põhjuseid, miks patsiendid kanepit kasutavad, on une kvaliteedi parendamine [30]. Krooniliste neuropaatiliste valude all kannatavaid patsiente hõlmanud, kaks nädalat väldanud, juhuslikustatud, topeltpimendatud, platseebokontrollitud läbilõikeuuring näitas, et patsiendid, kes suitsetasid viie päeva vältel kolm korda päevas 25 mg

kanepit, mis sisaldab 9,4% Δ^9 -THC-d (kokku 2,35 mg omastatavat Δ^9 -THC-d ühes sigaretis e 7,05 mg Δ^9 -THC-d päevas), jäid hõlpsamini ja kiiremini magama ning kogesid vähem ärkveloleku-perioode [16].

Suu kaudu manustatavad retseptkannabinooidravimid („Cannador“ ja nabiximols)

Stabiilse hulgiskleroosiga patsiente hõlmanud, topelt pimendatud, platseebokontrollitud kolmanda etapi kliiniline uuring (MUSEC; *Multiple Sclerosis and Extract Cannabis trial*) näitas, et platseeboga võrreldes seondus 12 nädalat väldanud suukaudse kanepiekstrakti („Cannadori“) (annus sisaldab 2,5 mg Δ^9 -THC-d ja 0,9 mg kannabidiooni) ravikuur une kvaliteedi statistiliselt olulise paranemisega [41]. Suurem osa kanepiekstrakti saanud patsientidest kasutas päevas 10, 15 või 25 mg Δ^9 -THC-d ja vastavalt 3,6, 5,4 ja 9 mg CBD-d. Suukaudse Δ^9 -THC ja/või Δ^9 -THC-CBD-ekstraktiga (nabiximolsiga, turustatakse nimetuse „Sativex“ all) läbi viidud topelt pimendatud, mitme raviviisi mõjusid hinnanud, platseebokontrollitud uuringute tulemused annavad mõista, et need ravimid leevendavad mõõdukalt valu, spastilisust ja lihasspasme ning parandavad une kvaliteeti selgroovigastusega patsientidel [40], [44], [45]. Nabiximolsi („Sativexi“) tõhusust reumatoidartriidist johtuva valu vastu hinnanud esialgne kliiniline uuring näitas mõõdukat, ent statistiliselt olulist valuvaigistavat toimet ja sellele järgnenud une kvaliteedi paranemist [35]. Keskmise päevane annus ravi viimasel nädalal oli 5,4 pihustamist (mis on võrdväärne 14,6 mg Δ^9 -THC ja 13,5 mg CBD-ga). 15 kaugelearenenud hulgiskleroosist johtuva põiepidamatusega patsienti hõlmanud, 16 nädalat väldanud avatud (*open-label*) pilootuuringust kanepiekstraktidega („Sativexi“ kuur, millele järgnes säilitusravi 2,5 mg puhta Δ^9 -THC-ga) selgus, et ravi vähendas märkimisväärselt öist asümptomaatilist kusepõie tühjendamist (noktuuriat) ja patsiendid ise hindasid une kvaliteeti paremaks [42].

Hiljuti välja antud riiklik juhend fibromüalgia diagnoosimiseks ja raviks (*Canadian Guidelines for the Diagnosis and Management of Fibromyalgia Syndrome*), mida toetavad nii Kanada valuarstide ühendus Canadian Pain Society kui ka reumatoloogialiid Canadian Rheumatology Association, soovivad, et farmakoloogiliste retseptkannabinooidide kuur võib olla fibromüalgia patsiendile ühe raviviisina näidustatud, eriti raske unehäire korral (soovituse aluseks võeti 3. astme C-kategooria tugevusega tõendid) [47].

Ärajätu-uuringutest kogutud andmed

Kanepi ohtratel (nädalas keskel läbi 100 kanepisigaretti suitsetanud) kasutajatel, kes tarvitamise järsult katkestavad, on täheldatud muutuseid polüsomnograafilistes unemõõdikutes, sh uneaja kogukestuse lühenemist, sügava une (*slow wave sleep*) perioodide lühenemist, uinumiseks kuluva aja pikenemist, REM-latentsi lühenemist ning une tõhususe ja pidevuse parameetrite halvenemist võrreldes kontrollrühmaga [49]. Uinumiskuseid, hirmsaid ja/või kummalisi unenägusid ning öist higistamist mainiti sageli seoses kanepist võõrutamisega [50]. Unehäired progresseeruvad esimese kahe nädala jooksul pärast kanepitarvitamise katkestamist [51]. Peale selle võivad tarvitamise järsust katkestamisest johtuvad unehäired ajendada tarvitajaid uuesti kanepitarvitamist alustama [51], [52]. Samuti pole välistatud, et kanepi tarvitamisest hoidumise vältel täheldatud sümptomid viitavad eelnevalt kujunenud unehäiretele, mida ravim maskeeris.

Posttraumaatiline stresshäire

Posttraumaatiline stresshäire (PTSD; *post-traumatic stress disorder*) viitab komplekti selliste sümptomite kujunemisele, mis ilmnevad pärast kokkupuudet äärmusliku traumaatilise stressoriga ja millega paistavad kaasnevat kõrvalekalded mälestuste töötlemises ja halvenenud suutlikkus kohaneda muutunud keskkonnatingimustega [53]. Tüüpilised sümptomid hõlmavad püsivaid pealetükkivaid mälestusi või algse traumaatilise sündmuse taaskogemist (unenägude, luupainajate ja dissotsiatiiivsete mälupeetete (*flashback*) näol), tundetust ja stressorite vältimist ning erutuse süvenemist [36].

Endokannabinoidsüsteemi roll posttraumaatilises stresshäires

Kasvav hulk tõendeid annab mõista, et endokannabinoidsüsteemil on posttraumaatilise stresshäire juures oluline roll. Endokannabinoidsüsteemi on seostatud emotsionaalsete seisundite ja tunnetuslike protsesside reguleerimisega, ning neuroanatomiliste uuringutega on endokannabinoidsüsteemi elemente tuvastatud ajustruktuurides, mis osalevad õppimises ja mälu töös, nagu ka struktuurides, millel on keskne roll hirmu tingimises (*fear conditioning*) ja hirmule reageerimises (ülevaadet vt [53]). Peale selle esineb sarnasusi selles, kuidas väljendavad hirmu ja ärevust foobiate, posttraumaatilise stresshäire või muude ärevushäirete all kannatavad inimesed, ja selles, kuidas väljendavad tingitud hirmu loomad. Seega on teatud loomakäitumismudelite rakendamine posttraumaatilise stresshäire uurimiseks praktiline ja põhjendatud [53], [54].

Prekliinilised andmed

Hulk prekliinilisi uuringuid näitab, et CB₁-retseptori kustutamine või selle töö pärssimine (inhibeerimine) farmakoloogiliste antagonistidega takistab aversiivsete (ebameeldivate) mälestuste hääbumist (s.t õpitud hirmu tingimist), mis muidu on loomulik kohanemisprotsess [54-57]. CB₁-retseptori agonism või endokannabinoidide vahendatava närviülekanne soodustamine paistavad aga mälestuste hääbumist, vastupidi, teatud määral soodustavat [54, p. 55], [57], kuid selle mõju selgitamine ja põhistamine nõuab täiendavaid uuringuid. Ometi pole ühegi uuringu raames veel uuritud konkreetset Δ^9 -THC mõjusid aversiivsete mälestuste kustutamisele. Kokkuvõtte prekliiniliste katsete raames kogutud tõenditest annab siiski mõista, et endokannabinoidsüsteemil on roll aversiivsete mälestuste kustutamises, ning viitab võimalusele, et endokannabinoidsüsteem võiks olla arvestatav terapeutiline sihtmärk selliste haiguste — nt posttraumaatilise stresshäire või foobiate — ravis, mis seonduvad aversiivsete mälestuste mittekohase säilitamisega või ebaadekvaatsete reaktsioonidega aversiivsetele olukordadele [55].

Kliinilised andmed

Ehkki dokumenteerimata üksikjuhtumitel rajanevad tõendid annavad mõista, et kanepist võib olla abi posttraumaatilise stresshäirega hakkamasaamisel, puuduvad selles vallas korrektselt kontrollitud kliinilised uuringud. Ainus seni avaldatud kliiniline uuring, mille raames on vaadeldud mõne kannabinoidi mõju posttraumaatilisele stresshäirele, oli nabilooni mõjude avatud, platseebokontrollimata uuring posttraumaatilise stresshäirega patsientidel [36]. Uuringusse hõlmati 47 (diagnostilise teatmiku DSM-IV-TR kriteeriumide alusel) posttraumaatilise stresshäirega diagnoositud patsienti, kellel oli vähemalt kahe aasta vältel esinenud tavaravile allumatuid stresshäirega seonduvaid õudusunenägusid sagedusega vähemalt üks õudusunenägu nädalas ja kellel polnud teadaolevalt varem esinenud tundlikkust kannabinoidide suhtes või märke psühhootilistest reaktsioonidest. Patsiendid ei loobunud uuringu ajaks muude psühhotropsete ravimite tarvitamisest. Uuringu alguses manustati neile 0,5 mg nabilooni tund aega enne magamaminekut. Ühegi patsiendi päevane koguannus ei ületanud 6 mg. Igaõhtuse tõhusa annuse suurusvahemik oli 0,2–4 mg. 72 protsenti patsientidest teatas õudusunenägude lakkamisest või nende intensiivsuse vähenemisest (pärast 4–12 kuud või kauem väldanud ravi). Muude hüvede hulgas, millest patsiendid teada andsid, olid une kestuse pikenemine, päeval ajal ilmnevate mälupeetete (*flashback*) sageduse vähenemine ning öise higistamise lakkamine. Kõrvalmõjudena mainiti peapööritust, mäluhäireid,

tasakaaluhäireid ja peavalu. Tolerantsuse kujunemist nabilooni suhtes selle kliinilise katse raames ei täheldatud.

Alkoholi ja opioidide võõrutusnähud (uimastite võõrutusnähud)

Alkohol

Olemasolevad tõendid viitavad etanooli ja endokannabinoidsüsteemi vahelistele keerukatele funktsionaalsetele vastastikmõjudele (ülevaadet vt [58]). Etanooli akuutne manustamine loomadele seondub ajupiirkonna-spetsiifiliste muutustega endokannabinoidide tasemetes ja mõnede endokannabinoidsüsteemi osiste (nt CB₁-retseptorite ja rasvhappe amiidi hüdrolaasi (FAAH; *fatty acid amide hydrolase*)) ekspressioonis [58]. Peale selle on endokannabinoidsüsteemi osiste moduleerimine CB₁-retseptorite või FAAH-i ekspressiooni geneetilise väljajuurimise, või CB₁-retseptorite või FAAH-i aktiivsuse farmakoloogilise pärssimise kaudu üldiselt andnud loomamudelites tulemuseks etanooli tarbimise vähenemise (ehkki täheldatud on üksikuid erandeid) [58]. CB₁-retseptorite aktiveerimine paistab aga, vastupidi, vahendavat etanooli sarrustavaid omadusi, soodustavat etanooli tarvitamist ja etanooli omaalgatusliku manustamise ennistamist loomamudelites [58]. Olemasolevad tõendid kroonilise etanoolipruukimise kohta annavad mõista, et pikaajaline kokkupuude etanooliga seondub mõnedel juhtudel CB₁-retseptori mRNA/valkude ekspressiooni ja CB₁-retseptorite aktiivsuse ajupiirkonna-spetsiifilise vähenemisega, nagu ka FAAH-i ekspressiooni ja toime vähenemisega [58]. Loomauuringutest on kogunenud ka piiratud hulgal tõendeid, mis annavad mõista, et endokannabinoidsüsteem võib osaleda alkoholi ärajäämanähtude moduleerimises, kusjuures CB₁-retseptori agonism muudab ärajäämanähte tugevamaks [58].

Opioidid

Aruanded dokumenteerimata üksikjuhtumitest ja mõnede loomauuringute tulemused annavad mõista, et kannabinoididest võib olla abi opioidide võõrutusega seonduvate sümptomite ravis [59]–[63], kuid antud valdkonnas puuduvad neid tulemusi toetavad kliinilised uuringud. Kannabinoid- ja opioididsüsteemide kattuv neuroanatomiline jaotus, teineteisele lähenevad neurokeemilised mehhanismid ja võrreldavad funktsionaalsed neurobioloogilised omadused võivad aidata selgitada, miks kannabinoididega võib olla võimalik asendada opioide opioidide ärajäämanähtudega seonduvate võõrutussümptomite leevendamisel [64]. Valdkond nõuab põhjalikumat uurimist.

Skisofreenia ja psühhoos

Endokannabinoidsüsteem ja psühhoatilised häired

Kasvav hulk tõendeid viitab endokannabinoidsüsteemi osalusele skisofreenia ja psühhooside kujunemisel [65]. Näiteks osutusid anandamiiditasemed esialgsete prodromaalsete (ettenägevate) psühhoosiseisunditega patsientide tserebrospinaalvedelikus ja seerumis normaalsest märkimisväärselt kõrgemateks [66]. Peale selle osutusid andandamiiditasemed kõrgemateks ka eelnevalt antipsühhootikumravi mitte saanud, aktiivse skisofreeniaga patsientide tserebrospinaalses vedelikus ja seerumis [67], [68]. Surmajärgsed uuringud, mille raames mõõdeti CB₁-retseptorite tihedust skisofreeniapatsientide ajus, on näidanud ka CB₁-retseptorite tasemete ülesregulatsiooni frontaalses ajukoos ja vöökäärus, s.t ajupiirkondades, mida skisofreenia enamasti kahjustab [65]. Ehkki endokannabinoidsüsteemi roll psühhoosi ja skisofreenia kujunemise juures pole tänini päris selge, paistab, te nende psühhiaatriliste häiretega kaasnevad muudatused endokannabinoidide, nt anandamiidi tasemetes, nagu ka muudatused CB₁-retseptorite ekspressiooni tasemetes. Ühe hüpoteesi kohaselt, mis nõuab küll täiendavat tõendamist, võib endokannabinoidsüsteem toimida tagasiside-mehhanismina, mis reguleerib negatiivselt dopamiini tootmist ja summutab skisofreeniapatsientide ajudes täheldatud hüperdopaminergilisi protsesse [65], [69].

Psühhoaktiivsete ainete tarvitamisest tingitud psüühika- ja käitumishäired ning psühhoatilised häired

Teadaolevalt on tõsiste vaimse tervise häiretega patsientide hulgas kõrge psühhoaktiivsete ainete tarvitamisest tingitud psüühika- ja käitumishäirete osakaal, kusjuures kanep on üks ainetest, mida see patsiendirühm kõige sagedamini tarvitab või kuritarvitab [69], [70]. Seda, miks tõsiste vaimse tervise häiretega, nt skisofreeniadiagnoosiga patsientide hulgas on psühhoaktiivsete ainete kuritervitamine sagedane kõrvaldiagnoos, on püütud selgitada kahe konkureeriva hüpoteesi toel. Eneseravi-hüpotees (*self-medication hypothesis*) ütleb, et psühhiaatriliste häirete kontekstis tarvitavad need, kes selliste häirete all kannatavad, nt skisofreenikud, kanepit selleks, et leevendada spetsiifilisi psühhopatoloogilisi sümptomeid või ka ravimite tarvitamise soovimatuid kõrvalnähte [69], [71]. Kuigi eneseravi-hüpotees pakub kaastundlikku, huvitavat ja ahvatlevat selgitust skisofreeniaga kaasnevate psühhoaktiivsete

ainete kuritarvitamise häirete kujunemise põhjuste mõistmiseks, paistab toetus sellele hüpoteesile taanduvat [72]. Teisalt väidab nn sõltuvussoodumuse hüpotees (*addiction-vulnerability hypothesis*), et nii soodumus psühhoaktiivsete ainete tarvitamisest johtuvate psüühika- ja käitumishäirete kujunemiseks kui ka soodumus skisofreenia sümptomite kujunemiseks rajanevad samal neuropatoloogial [73]. Teisisõnu rajaneb sõltuvussoodumuse hüpotees arusaamal, et teatud patoloogilised ümberkorraldused aju ehituses ja töös muudavad osa elanikkonnast vastuvõtlikumaks nii skisofreeniale kui ka psühhoaktiivsete ainete tarvitamisest johtuvatele psüühika- ja käitumishäiretele.

Kanep/ Δ^9 -THC ja psühhoos

Hoolimata sellest, kumb hüpotees on õige, leidub hulgaliselt teaduslikke andmeid, mis viitavad seosele kanepipruukimise ja psühhoosi kujunemise vahel, eriti inimestel, kes on psühhoatilistele häiretele vastuvõtlikud ja samas teisme-ealised [74]–[78]. Peale selle on kontrollitud kliiniliste katsete raames katsealustega, kellel polnud varem psühhoatilisi sümptomeid esinenud, antud teada mööduvatest skisofreenialaadsetest sümptomitest, mida kutsub esile Δ^9 -THC intravenoosne manustamine [79]. Samamoodi on Δ^9 -THC intravenoosset manustamist skisofreenikutele seostatud psühhoatiliste tüvisümptomite mööduva ägenemisega [75].

Geneetilised tegurid

Psühhoosi ja skisofreenia kujunemist mõjutavaid geneetilisi tegureid, konkreetsemalt nende mõju kanepipruukimise ja nimetatud vaimse tervise häirete vahelistele vastastikmõjudele on uuritud mitme teadustöö raames. Mõned uuringud on keskendunud geeni katehhool-O-metüültransferaas (COMT; *catechol-O-methyltransferase*) geneetiliste polümorfismide rollile [80]–[84], teised aga geeni AKT1 polümorfismidele [85]–[87]. Üheskoos annavad nende uuringute raames kogutud andmed tungivald mõista, et üksikute nukelotiidide polümorfismidel kas geenis COMT või geenis AKT1 on vastastikmõju kanepitarvitamisega, mis prognoosib nii haiguse avaldumise vanust kui ka psühhoosi või skisofreenia kujunemise tõenäosust soodumusega inimestel. Eelviidatud uurimustulemused koos muude, kanepi ja psühhoaktiivsete kannabinoidide, nt THC kasutamisega seonduvate kahjulike psühhiaatriliste mõjude kohta kogutud andmetega (vt [1] jaotist 7.7.3 „Psychiatric Effects“) annavad mõista, et **nii kanepipruukimine kui ka kokkupuude ainuüksi Δ^9 -THC-ga ei oleks kasulik ning võiks tegelikult olla isegi kahjulik neile, kes võivad kannatada psühhoatiliste häirete all**

või kellel võib olla geneetiline eelsoodumus psühhoosile või skisofreeniale, või neile, kelle lähisugulastel on neid häireid esinenud.

Kannabidiool

Hulk eelkliinilisi ja kliinilisi uuringuid on andnud mõista, et vastupidiselt Δ^9 -THC-le võivad muudel kannabinooididel, nt kannabidioolil (CBD-l) tegelikult olla antipsühhootilised toimed ja neist võib psühhootilistele patsientidele kasu olla [88], [89]. Näiteks viitavad psühhoosi teatud roti- ja hiiremudelitel läbi viidud katsed võimalusele, et CBD (annustes 15–60 mg/kg) vähendab psühhootilise-laadset käitumist sarnaselt ebatüüpilistele antipsühhootilistele ravimitele [90], [91]. Peale selle näitas üks kliiniline uuring, et CBD eelnev manustamine (5 mg intravenoosselt) väikesele hulgale katsealustele vähendas psühhootiliste sümptomite avaldumise määra 30 minutit pärast Δ^9 -THC intravenoosset manustamist, samas kui platseebo manustamine seda ei teinud [92]. Kanepisuitsetajaid hõlmanud naturalistlik uuring seevastu ei näidanud mingisuguseid erinevusi psühhootilise-laadsete sümptomite ilmnemise valdavuses kas „madala“ või „kõrge“ CBD-osakaaluga kanepi suitsetamisest teatanud katsealustel; uuringu autorid mõnavad siiski hulka segavaid tegureid, sh alkoholipruukimise arvesse võtmata jätmist, mis võiksid seda ilmset ebakõla selgitada [19]. 1877 pideva kanepipruukimiskogemusega katsealust hõlmanud internetipõhisest läbilõikeuuringust nähtus, et neil, kes olid tarvitanud kõrgema CBD: Δ^9 -THC-vahekorraga kanepit, esines psühhootilisi episooide vähem; autorid nentisid siiski, et täheldatud erinevused olid väikesed [93]. Peale selle kitsendasid uuringut mitmed olulised metodoloogilised puudujäägid, mis annab mõista, et selle järeldusi tuleks tõlgendada ettevaatusega. Hiljutisem neli nädalat väldanud, topeltpimendatud, rööprühmaga, juhuslikustatud, aktiivse kontrolliga kliiniline uuring, milles võrreldi CBD-d (200 mg neli korda päevas, kokku kuni 800 mg päevas) amisulpriidiga (skisofreenia ravis kasutatava dopamiini D₂- ja D₃-retseptorite antagonistiga), näitas, et mõlema ravimi tarvitamine seondus sümptomite märkimisväärse kliinilise paranemisega, kusjuures olulisi erinevuseid raviviiside vahel ei täheldatud [94]. Patsiendid talusid ravi CBD-ga hästi ja sellel ilmnes antipsühhootikumiravist johtuvate soovimatute kõrvalnähtudega (nagu ekstrapüramidaalsete sümptomite ilmnemine ja prolaktiini tootmise vähenemine) võrreldes vähem kõrvaltoimeid. Peale selle ei paistnud CBD märkimisväärselt mõjutavat ei maksa ega ka südame tööd [94]. Ravi kannabidiooliga, aga mitte amisulpriidiga seondus lisaks kõrgemate anandamiiditasemetega seerumis [94].

Ehkki osa tõendeid viitab CBD enda võimalikule ravitoimele eelnevalt ilmnunud skisofreenia või psühhoosiga patsientidel või neil, kellel psühhootilised sümptomid kujunevad välja

kanepipruukimise tagajärjel, ei ole see, millisel määral suudab CBD (kogustes, milles seda tavaliselt kanepis leidub) psühhoatilisi sümptomeid leevendada, kindlalt välja selgitatud ning tegelikult sisaldab suur osa tarvitavast kanepist CBD-d suhteliselt vähesel määral [95]. Näiteks jääb kanepi CBD-sisaldus reeglina 0,1 ja 0,5 protsendi vahele, ehkki (hašišis) on täheldatud kuni 8,8 protsendilist CBD-sisaldust [93]. Seega võib ühest grammist kanepist valmistatud sigaret sisaldada 1 mg (0,1%) kuni 88 mg (8,8%) CBD-d — need kogused on oluliselt väiksemad kui kliiniliste katsete raames enamasti manustatavad kogused (600–1500 mg päevas) [96].

Kokkuvõtteks: kanepi või muude psühhoaktiivsete kannabinooidide (nt dronabinooli v nabilooni) tarvitamisesse tuleks selle patsientkonna juures suhtuda märkimisväärse ettevaatusega, kuna eeldatavasti kutsuvad need ained vastuvõtlikel isikutel esile psühhoatilisi episoodide, nihutavad sümptomite ilmnemist varasemasse vanusesse ning halvendavad pikemas plaanis paranemisväljavaateid. Ehkki puhta CBD potentsiaal skisofreenia/psühhoosi ravis on paljutõotav, nõuab see põhjalikumaid uuringuid.

Kasutatud allikad:

- [1] H. C. Government of Canada, "Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids [Health Canada, 2013]," 12-Jun-2013. [Online]. Available: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/marihuana/med/infoprof-eng.php>. [Accessed: 06-Nov-2016].
- [2] J. A. Crippa *et al.*, "Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence," *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.*, vol. 24, no. 7, pp. 515–523, Oct. 2009.
- [3] T. F. Denson and M. Earleywine, "Decreased depression in marijuana users," *Addict. Behav.*, vol. 31, no. 4, pp. 738–742, Apr. 2006.
- [4] J. M. Witkin, E. T. Tzavara, and G. G. Nomikos, "A role for cannabinoid CB1 receptors in mood and anxiety disorders," *Behav. Pharmacol.*, vol. 16, no. 5–6, pp. 315–331, Sep. 2005.
- [5] F. A. Moreira and C. T. Wotjak, "Cannabinoids and anxiety," *Curr. Top. Behav. Neurosci.*, vol. 2, pp. 429–450, 2010.
- [6] F. R. Bambico, N. Katz, G. Debonnel, and G. Gobbi, "Cannabinoids Elicit Antidepressant-Like Behavior and Activate Serotonergic Neurons through the Medial Prefrontal Cortex," *J. Neurosci.*, vol. 27, no. 43, pp. 11700–11711, Oct. 2007.
- [7] F. R. Bambico and G. Gobbi, "The cannabinoid CB1 receptor and the endocannabinoid anandamide: possible antidepressant targets," *Expert Opin. Ther. Targets*, vol. 12, no. 11, pp. 1347–1366, Nov. 2008.
- [8] F. A. Moreira, M. Grieb, and B. Lutz, "Central side-effects of therapies based on CB1 cannabinoid receptor agonists and antagonists: focus on anxiety and depression," *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 23, no. 1, pp. 133–144, Feb. 2009.
- [9] M. N. Hill and B. B. Gorzalka, "Pharmacological enhancement of cannabinoid CB1 receptor activity elicits an antidepressant-like response in the rat forced swim test," *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.*, vol. 15, no. 6, pp. 593–599, Dec. 2005.
- [10] R. Christensen, P. K. Kristensen, E. M. Bartels, H. Bliddal, and A. Astrup, "Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials," *Lancet Lond. Engl.*, vol. 370, no. 9600, pp. 1706–1713, Nov. 2007.
- [11] B. B. Gorzalka and M. N. Hill, "Putative role of endocannabinoid signaling in the etiology of depression and actions of antidepressants," *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, vol. 35, no. 7, pp. 1575–1585, Aug. 2011.
- [12] M. N. Hill, G. E. Miller, E. J. Carrier, B. B. Gorzalka, and C. J. Hillard, "Circulating endocannabinoids and N-acyl ethanolamines are differentially regulated in major depression and following exposure to social stress," *Psychoneuroendocrinology*, vol. 34, no. 8, pp. 1257–1262, Sep. 2009.
- [13] E. Woolridge, S. Barton, J. Samuel, J. Osorio, A. Dougherty, and A. Holdcroft, "Cannabis use in HIV for pain and other medical symptoms," *J. Pain Symptom Manage.*, vol. 29, no. 4, pp. 358–367, Apr. 2005.
- [14] G. Bedi *et al.*, "Efficacy and Tolerability of High-Dose Dronabinol Maintenance in HIV-Positive Marijuana Smokers: A Controlled Laboratory Study," *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 212, no. 4, pp. 675–686, Dec. 2010.
- [15] S. A. Page and M. J. Verhoef, "Medicinal marijuana use: experiences of people with multiple sclerosis," *Can. Fam. Physician Med. Fam. Can.*, vol. 52, pp. 64–65, Jan. 2006.
- [16] M. A. Ware *et al.*, "Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial," *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can.*, vol. 182, no. 14, pp. E694-701, Oct. 2010.
- [17] P. B. Mitchell and M. J. Morris, "Depression and anxiety with rimonabant," *Lancet Lond. Engl.*, vol. 370, no. 9600, pp. 1671–1672, Nov. 2007.
- [18] A. B. Ilan, M. E. Smith, and A. Gevins, "Effects of marijuana on neurophysiological signals of working and episodic memory," *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 176, no. 2, pp. 214–222, Nov. 2004.
- [19] C. J. A. Morgan, G. Schafer, T. P. Freeman, and H. V. Curran, "Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study: naturalistic study [corrected]," *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.*, vol. 197, no. 4, pp. 285–290, Oct. 2010.
- [20] F. S. Guimarães, J. C. de Aguiar, R. Mechoulam, and A. Breuer, "Anxiolytic effect of cannabidiol derivatives in the elevated plus-maze," *Gen. Pharmacol.*, vol. 25, no. 1, pp. 161–164, Jan. 1994.

- [21] A. W. Zuardi, I. Shirakawa, E. Finkelfarb, and I. G. Karniol, "Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects," *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 76, no. 3, pp. 245–250, 1982.
- [22] J. A. de S. Crippa *et al.*, "Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow," *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.*, vol. 29, no. 2, pp. 417–426, Feb. 2004.
- [23] P. Fusar-Poli *et al.*, "Distinct effects of {delta}9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing," *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 66, no. 1, pp. 95–105, Jan. 2009.
- [24] M. M. Bergamaschi *et al.*, "Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients," *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.*, vol. 36, no. 6, pp. 1219–1226, May 2011.
- [25] L. B. Resstel, R. F. Tavares, S. F. Lisboa, S. R. Joca, F. M. Corrêa, and F. S. Guimarães, "5-HT1A receptors are involved in the cannabidiol-induced attenuation of behavioural and cardiovascular responses to acute restraint stress in rats," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 156, no. 1, pp. 181–188, Jan. 2009.
- [26] F. V. Gomes, L. B. M. Resstel, and F. S. Guimarães, "The anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the bed nucleus of the stria terminalis are mediated by 5-HT1A receptors," *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 213, no. 2–3, pp. 465–473, Feb. 2011.
- [27] D. Koethe *et al.*, "Sleep deprivation increases oleoylethanolamide in human cerebrospinal fluid," *J. Neural Transm. Vienna Austria 1996*, vol. 116, no. 3, pp. 301–305, Mar. 2009.
- [28] A. Herrera-Solís, K. G. Vásquez, and O. Prospéro-García, "Acute and subchronic administration of anandamide or oleamide increases REM sleep in rats," *Pharmacol. Biochem. Behav.*, vol. 95, no. 1, pp. 106–112, Mar. 2010.
- [29] T. Schierenbeck, D. Riemann, M. Berger, and M. Hornyak, "Effect of illicit recreational drugs upon sleep: cocaine, ecstasy and marijuana," *Sleep Med. Rev.*, vol. 12, no. 5, pp. 381–389, Oct. 2008.
- [30] S. Lal *et al.*, "Cannabis use amongst patients with inflammatory bowel disease," *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 23, no. 10, pp. 891–896, Oct. 2011.
- [31] J. Fiz, M. Durán, D. Capellà, J. Carbonell, and M. Farré, "Cannabis Use in Patients with Fibromyalgia: Effect on Symptoms Relief and Health-Related Quality of Life," *PLOS ONE*, vol. 6, no. 4, p. e18440, Apr. 2011.
- [32] A. J. Clark, M. A. Ware, E. Yazer, T. J. Murray, and M. E. Lynch, "Patterns of cannabis use among patients with multiple sclerosis," *Neurology*, vol. 62, no. 11, pp. 2098–2100, Jun. 2004.
- [33] M. Haney, J. Rabkin, E. Gunderson, and R. W. Foltin, "Dronabinol and marijuana in HIV(+) marijuana smokers: acute effects on caloric intake and mood," *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 181, no. 1, pp. 170–178, Aug. 2005.
- [34] M. Haney *et al.*, "Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. Caloric intake, mood, and sleep," *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 1999*, vol. 45, no. 5, pp. 545–554, Aug. 2007.
- [35] D. R. Blake, P. Robson, M. Ho, R. W. Jubbs, and C. S. McCabe, "Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis," *Rheumatol. Oxf. Engl.*, vol. 45, no. 1, pp. 50–52, Jan. 2006.
- [36] G. A. Fraser, "The use of a synthetic cannabinoid in the management of treatment-resistant nightmares in posttraumatic stress disorder (PTSD)," *CNS Neurosci. Ther.*, vol. 15, no. 1, pp. 84–88, 2009.
- [37] M. A. Ware, M.-A. Fitzcharles, L. Joseph, and Y. Shir, "The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial," *Anesth. Analg.*, vol. 110, no. 2, pp. 604–610, Feb. 2010.
- [38] T. D. Brisbois *et al.*, "Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial," *Ann. Oncol.*, vol. 22, no. 9, pp. 2086–2093, Sep. 2011.
- [39] C. Toth *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*, vol. 153, no. 10, pp. 2073–2082, Oct. 2012.
- [40] J. E. Joy, S. J. Watson. Jr., and J. A. Benson, Jr., Eds., *Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base*. Washington, D.C.: National Academy Press, 1999.

- [41] J. P. Zajicek, J. C. Hobart, A. Slade, D. Barnes, P. G. Mattison, and MUSEC Research Group, "Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 83, no. 11, pp. 1125–1132, Nov. 2012.
- [42] C. M. Brady, R. DasGupta, C. Dalton, O. J. Wiseman, K. J. Berkley, and C. J. Fowler, "An open-label pilot study of cannabis-based extracts for bladder dysfunction in advanced multiple sclerosis," *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.*, vol. 10, no. 4, pp. 425–433, Aug. 2004.
- [43] D. F. Gelinas, R. G. Miller, and M. Abood, "Pilot study of safety and tolerability of delta 9-THC (Marinol) treatment for ALS," *Amyotroph Lateral Scler Mot. Neuron Disord*, no. 3, pp. 23–24, 2002.
- [44] M. Maurer, V. Henn, A. Dittrich, and A. Hofmann, "Delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in a single case double-blind trial," *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, vol. 240, no. 1, pp. 1–4, 1990.
- [45] D. T. Wade, P. Robson, H. House, P. Makela, and J. Aram, "A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms," *Clin. Rehabil.*, vol. 17, no. 1, pp. 21–29, Feb. 2003.
- [46] D. M. Berlach, Y. Shir, and M. A. Ware, "Experience with the synthetic cannabinoid nabilone in chronic noncancer pain," *Pain Med. Malden Mass*, vol. 7, no. 1, pp. 25–29, Feb. 2006.
- [47] M.-A. Fitzcharles *et al.*, "2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary," *Pain Res. Manag.*, vol. 18, no. 3, pp. 119–126, Jun. 2013.
- [48] S. A. Page, M. J. Verhoef, R. A. Stebbins, L. M. Metz, and J. C. Levy, "Cannabis use as described by people with multiple sclerosis," *Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol.*, vol. 30, no. 3, pp. 201–205, Aug. 2003.
- [49] K. I. Bolla *et al.*, "Sleep disturbance in heavy marijuana users," *Sleep*, vol. 31, no. 6, pp. 901–908, Jun. 2008.
- [50] D. J. Allsop, M. M. Norberg, J. Copeland, S. Fu, and A. J. Budney, "The Cannabis Withdrawal Scale development: patterns and predictors of cannabis withdrawal and distress," *Drug Alcohol Depend.*, vol. 119, no. 1–2, pp. 123–129, Dec. 2011.
- [51] K. I. Bolla *et al.*, "Polysomnogram changes in marijuana users who report sleep disturbances during prior abstinence," *Sleep Med.*, vol. 11, no. 9, pp. 882–889, Oct. 2010.
- [52] E. A. McClure, M. L. Stitzer, and R. Vandrey, "Characterizing smoking topography of cannabis in heavy users," *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 220, no. 2, pp. 309–318, Mar. 2012.
- [53] B. Lutz, "The Endocannabinoid System and Extinction Learning," *Mol. Neurobiol.*, vol. 36, no. 1, pp. 92–101, Aug. 2007.
- [54] F. A. Pamplona, R. D. S. Prediger, P. Pandolfo, and R. N. Takahashi, "The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 facilitates the extinction of contextual fear memory and spatial memory in rats," *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 188, no. 4, pp. 641–649, Nov. 2006.
- [55] G. Marsicano *et al.*, "The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories," *Nature*, vol. 418, no. 6897, pp. 530–534, Aug. 2002.
- [56] S. A. Varvel and A. H. Lichtman, "Evaluation of CB1 receptor knockout mice in the Morris water maze," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 301, no. 3, pp. 915–924, Jun. 2002.
- [57] J. P. Chhatwal, M. Davis, K. A. Maguschak, and K. J. Ressler, "Enhancing cannabinoid neurotransmission augments the extinction of conditioned fear," *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.*, vol. 30, no. 3, pp. 516–524, Mar. 2005.
- [58] M. J. Pava and J. J. Woodward, "A review of the interactions between alcohol and the endocannabinoid system: implications for alcohol dependence and future directions for research," *Alcohol Fayettev. N*, vol. 46, no. 3, pp. 185–204, May 2012.
- [59] D. Parolaro, T. Rubino, D. Viganò, P. Massi, C. Guidali, and N. Realini, "Cellular mechanisms underlying the interaction between cannabinoid and opioid system," *Curr. Drug Targets*, vol. 11, no. 4, pp. 393–405, Apr. 2010.
- [60] B. Hine, M. Torrelío, and S. Gershon, "Attenuation of precipitated abstinence in methadone-dependent rats by delta 9-THC," *Psychopharmacol. Commun.*, vol. 1, no. 3, pp. 275–283, 1975.
- [61] G. Vela, J. A. Fuentes, A. Bonnin, J. Fernández-Ruiz, and M. Ruiz-Gayo, "Perinatal exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC) leads to changes in opioid-related behavioral patterns in rats," *Brain Res.*, vol. 680, no. 1–2, pp. 142–147, May 1995.

- [62] T. Yamaguchi *et al.*, "Endogenous cannabinoid, 2-arachidonoylglycerol, attenuates naloxone-precipitated withdrawal signs in morphine-dependent mice," *Brain Res.*, vol. 909, no. 1–2, pp. 121–126, Aug. 2001.
- [63] A. Reiman, "Cannabis as a substitute for alcohol and other drugs," *Harm. Reduct. J.*, vol. 6, p. 35, 2009.
- [64] J. Desroches and P. Beaulieu, "Opioids and cannabinoids interactions: involvement in pain management," *Curr. Drug Targets*, vol. 11, no. 4, pp. 462–473, Apr. 2010.
- [65] E. Fernandez-Espejo, M.-P. Viveros, L. Núñez, B. A. Ellenbroek, and F. R. de Fonseca, "Role of cannabis and endocannabinoids in the genesis of schizophrenia," *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 206, no. 4, pp. 531–549, Jul. 2009.
- [66] D. Koethe *et al.*, "Anandamide elevation in cerebrospinal fluid in initial prodromal states of psychosis," *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.*, vol. 194, no. 4, pp. 371–372, Apr. 2009.
- [67] F. M. Leweke, A. Giuffrida, U. Wurster, H. M. Emrich, and D. Piomelli, "Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia," *Neuroreport*, vol. 10, no. 8, pp. 1665–1669, Jun. 1999.
- [68] N. De Marchi, L. De Petrocellis, P. Orlando, F. Daniele, F. Fezza, and V. Di Marzo, "Endocannabinoid signalling in the blood of patients with schizophrenia," *Lipids Health Dis.*, vol. 2, p. 5, Aug. 2003.
- [69] L. Gregg, C. Barrowclough, and G. Haddock, "Reasons for increased substance use in psychosis," *Clin. Psychol. Rev.*, vol. 27, no. 4, pp. 494–510, May 2007.
- [70] R. G. McCreadie, "Use of drugs, alcohol and tobacco by people with schizophrenia: case—control study," *Br. J. Psychiatry*, vol. 181, no. 4, pp. 321–325, Oct. 2002.
- [71] E. J. Khantzian, "The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence," *Am. J. Psychiatry*, vol. 142, no. 11, pp. 1259–1264, Nov. 1985.
- [72] A. Lembke, "Time to abandon the self-medication hypothesis in patients with psychiatric disorders," *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, vol. 38, no. 6, pp. 524–529, Nov. 2012.
- [73] R. A. Chambers, J. H. Krystal, and D. W. Self, "A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia," *Biol. Psychiatry*, vol. 50, no. 2, pp. 71–83, Jul. 2001.
- [74] J. van Os, M. Bak, M. Hanssen, R. V. Bijl, R. de Graaf, and H. Verdoux, "Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study," *Am. J. Epidemiol.*, vol. 156, no. 4, pp. 319–327, Aug. 2002.
- [75] D. C. D'Souza *et al.*, "Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction," *Biol. Psychiatry*, vol. 57, no. 6, pp. 594–608, Mar. 2005.
- [76] T. H. Moore *et al.*, "Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review," *The Lancet*, vol. 370, no. 9584, pp. 319–328, Jul. 2007.
- [77] C. Henquet *et al.*, "Psychosis reactivity to cannabis use in daily life: an experience sampling study," *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.*, vol. 196, no. 6, pp. 447–453, Jun. 2010.
- [78] N. Korver *et al.*, "Symptomatology and neuropsychological functioning in cannabis using subjects at ultra-high risk for developing psychosis and healthy controls," *Aust. N. Z. J. Psychiatry*, vol. 44, no. 3, pp. 230–236, Mar. 2010.
- [79] D. C. D'Souza *et al.*, "The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis," *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.*, vol. 29, no. 8, pp. 1558–1572, Aug. 2004.
- [80] A. Caspi *et al.*, "Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction," *Biol. Psychiatry*, vol. 57, no. 10, pp. 1117–1127, May 2005.
- [81] C. Henquet *et al.*, "An experimental study of catechol-o-methyltransferase Val158Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition," *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.*, vol. 31, no. 12, pp. 2748–2757, Dec. 2006.
- [82] C. Henquet *et al.*, "COMT ValMet moderation of cannabis-induced psychosis: a momentary assessment study of 'switching on' hallucinations in the flow of daily life," *Acta Psychiatr. Scand.*, vol. 119, no. 2, pp. 156–160, Feb. 2009.
- [83] J. M. Pelayo-Terán, R. Pérez-Iglesias, I. Mata, E. Carrasco-Marín, J. L. Vázquez-Barquero, and B. Crespo-Facorro, "Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met variations and cannabis use in

first-episode non-affective psychosis: clinical-onset implications," *Psychiatry Res.*, vol. 179, no. 3, pp. 291–296, Oct. 2010.

[84] G. Estrada *et al.*, "Cannabis use and age at onset of psychosis: further evidence of interaction with COMT Val158Met polymorphism," *Acta Psychiatr. Scand.*, vol. 123, no. 6, pp. 485–492, Jun. 2011.

[85] R. van Winkel, N. J. M. van Beveren, C. Simons, and Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators, "AKT1 moderation of cannabis-induced cognitive alterations in psychotic disorder," *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.*, vol. 36, no. 12, pp. 2529–2537, Nov. 2011.

[86] R. van Winkel and Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators, "Family-based analysis of genetic variation underlying psychosis-inducing effects of cannabis: sibling analysis and proband follow-up," *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 68, no. 2, pp. 148–157, Feb. 2011.

[87] M. Di Forti *et al.*, "Confirmation that the AKT1 (rs2494732) genotype influences the risk of psychosis in cannabis users," *Biol. Psychiatry*, vol. 72, no. 10, pp. 811–816, Nov. 2012.

[88] F. M. Leweke, U. Schneider, M. Radwan, E. Schmidt, and H. M. Emrich, "Different effects of nabilone and cannabidiol on binocular depth inversion in Man," *Pharmacol. Biochem. Behav.*, vol. 66, no. 1, pp. 175–181, May 2000.

[89] R. Mechoulam, Ed., "Cannabinoids and anxiety," in *Cannabinoids as Therapeutics*, Basel: Birkhäuser, 2005.

[90] A. W. Zuardi, J. A. Rodrigues, and J. M. Cunha, "Effects of cannabidiol in animal models predictive of antipsychotic activity," *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 104, no. 2, pp. 260–264, 1991.

[91] F. A. Moreira and F. S. Guimarães, "Cannabidiol inhibits the hyperlocomotion induced by psychotomimetic drugs in mice," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 512, no. 2–3, pp. 199–205, Apr. 2005.

[92] S. Bhattacharyya *et al.*, "Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology," *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.*, vol. 35, no. 3, pp. 764–774, Feb. 2010.

[93] C. D. Schubart, I. E. C. Sommer, W. A. van Gastel, R. L. Goetgebuer, R. S. Kahn, and M. P. M. Boks, "Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences," *Schizophr. Res.*, vol. 130, no. 1–3, pp. 216–221, Aug. 2011.

[94] F. M. Leweke *et al.*, "Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia," *Transl. Psychiatry*, vol. 2, p. e94, Mar. 2012.

[95] Z. Mehmedic *et al.*, "Potency trends of Δ^9 -THC and other cannabinoids in confiscated cannabis preparations from 1993 to 2008," *J. Forensic Sci.*, vol. 55, no. 5, pp. 1209–1217, Sep. 2010.

[96] A. W. Zuardi, "Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action," *Rev. Bras. Psiquiatr. Sao Paulo Braz.* 1999, vol. 30, no. 3, pp. 271–280, Sep. 2008.

Lisa 5. Kanepi ja kannabinoidide kasutamine artriidi ning luu- ja lihaskonna haiguste ravis

Tõlgitud Kanada tervishoiuministeeriumi kannabinoidmeditsiini-teatmiku „Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids“ viimatisest, 2013. aasta veebruaris värskendatud versioonist [1].

Artriitide hulka kuulub lai spekter mitmesuguseid tervisehäireid (nt osteoartriit, reumatoidartriit, noorte liigesejäikuslik lülipõletik e anküloseeriv spondüliit, podagra jpt.), mida ühendab omavahel asjaolu, et need mõjutavad vahetult või kaudselt liigeseid. Artriidi kaugelt kõige levinumaks vormiks on osteoartriit, mis on arenenud riikides 65-aastaste ja vanemate inimeste hulgas juhtivaks invaliidsuse põhjuseks [2]. Reumatoidartriit on organismi laastav autoimmuunhaigus, mis mõjutab väiksemat, ent kaugeltki mitte tühist osa täiskasvanud elanikkonnast [2]. Samuti võtame käesolevas jaotises vaatluse alla sellised luu- ja lihaskonna haigused nagu fibromüalgia ja osteoporoos.

Ehkki teaduslikud uuringud on näidanud, et liigestes, luudes ja lihastes leidub endokannabinoidsüsteemi töötavaid komponente [3]–[5], on teaduslik ja meditsiiniline teave selle kohta, kuidas kanepit või kannabinoide kas artriitide või luu- ja lihaskonna haiguste ravimiseks kasutada, suhteliselt napp. Järgnevalt esitame vastavast teabest kokkuvõtte.

Osteoartriit

Prekliinilised uuringud

Kanepi ja kannabinoidide tarvitamise kohta osteoartriidi ravis on suhteliselt vähe teavet. Ühes uuringus näidati, et eksperimentaalselt esile kutsutud põlveliigese osteoartriidiga hiirte seljaajus on endokannabinoidide anandamiidi ja 2-arahhidonoüülgütserooli (2-AG), nagu ka sünergiliste ühendite (*entourage compounds*) PEA ja OEA tasemed keskmisest kõrgemad [6]. Ehkki ravi saanud katsealuste rottide seljaajus ei täheldatud muutuseid endokannabinoidide laguensüümide FAAH-i või MAGL-i tasemetes või aktiivsuses, ilmnis loomadel endokannabinoidide sünteesimise eest vastutavate peamiste ensüümide koostisvalkude tasemete märkimisväärne kerkimine [6]. Teises rottidega tehtud uuringus seondus CB₁-retseptori agonisti arahhidonüül-2-kloroetüülamiidi (ACEA) süstimine kontroll-liigestesse valureaktsiooni edastamise sageduse ja notsitseptiivse aktiivsuse pärssumisega liigeste valunärvi-kiududes pärast liigeste mõjutamist normaalse või kahjustava pööritamisega

(*normal or noxious joint rotation*) [7]. Samasuguseid tulemusi on saadud osteoartriitiliste liigestega loomade peal läbi viidud katsetes. CB₁-retseptori antagonisti samaaegne süstimine osteoartriitilistesse liigestesse, aga mitte kontroll-liigestesse blokeeris notsitseptiivset valu pärssivat mõju [7]. Lisaks seondus ensüümi FAAH inhibeeriva ühendi URB597 süstimine osteoartriitilise liigese lähedal paiknevasse arterisse liigese aferentsete närvikiudude tundlikkuse vähenemisega mehaanilise stiimuli suhtes [8]. Samade rottidega läbi viidud käitumis-eksperimentid andsid mõista, et ravi inhibiitoriga vähendas ka liigesevalu, mida mõõdeti tagajäsemete võimetustatuse määra vähenemise põhja [8].

Kliinilised uuringud

Kliinilisi uuringuid osteoartriidi kanepi või kannabinoididega ravimise teemal pole seni ilmunud; Kanadas on aruande koostamise hetkel käimas teise etapi kliiniline uuring aurustatud (vaporiseeritud) kanepiürdiga osteoartriidi-valude leevendamiseks [9]. Kanadas kehtiv ravikanepi kättesaadavuse kord (*MMAR; Marihuana Medical Access Regulations*) võimaldab kuivatatud kanepiõisikuid tarvitada patsientidel, kes seoses ägeda artriidiga kogevad tõsist valu ja kes pole konventsionaalsetest ravimitest abi saanud või kellel arsti hinnangul neist kasu ei oleks [10].

Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on süsteemne autoimmuunne põletikuline artriit, mida iseloomustab süvenev sünoviit (sünoviaalkestade põletik), mis põhjustab liigeste hävinemist, funktsionaalset invaliidsust, märkimisväärset valu ja süsteemseid komplikatsioone (nt südame-veresoonkonna ja kopsude töö häireid, psühholoogilisi vaevuseid ja luukonna häireid, sh osteoporoosi) [11].

Prekliinilised uuringud

Reumatoidartriidi rotimudelil läbi viidud prekliinilises uuringus seondus nii Δ^9 -THC kui ka anandamiidi manustamine märkimisväärse notsitseptiivse valu vastase mõjuga käpa survestamise testis (*paw-pressure test*) [12]. Teine sama loomamudeli põhine uuring näitas nii artriiti põdevatel kui ka mitte-artriitilistel rottidel käpa survestamise katses Δ^9 -THC ja morfiini notsitseptiivset valu vähendavat sünergilist vastastiktoimet [13].

Kliinilised uuringud

Üks inim-katsealustega uuring näitas, et endokannabinoidide anandamiidi (AMA) ja 2-arahhidonoüülglütserooli (2-AG) tasemed osteoartriidi ja reumatoidartriidiga patsientide liigesevõides olid kõrgemad kui põletikuvabal kontrollrühmal, ehkki uuringu tulemuste statistilise olulisuse määr pole selge [5].

Nabiximolsi („Sativex“) tõhusust reumatoidartriidist johtuva valu ravimisel hinnanud kliiniline eeluuring näitas tagasihoidlikku, ent statistiliselt olulist valuvaigistavat mõju nii liikumisel kui ka puhkeasendis; samuti paranes katsealuste une kvaliteet [14]. Patsiendid talusid nabiximolsi manustamist hästi; märkimisväärseid toksilisi mõjusid ei täheldatud. Keskmise päevane annus ravi viimasel nädalal oli 5,4 pihustamist (14,6 mg Δ^9 -THC-d ja 13,5 mg CBD-d päevas; ravi kogukestus oli kolm nädalat) [14]. Täheldatud erinevused olid väikesed ja varieerusid patsienditi.

Meditiiniliste uuringute tulemusi rühmitava sõltumatu mittetulundusorganisatsiooni Cochrane (end. Cochrane Collaboration) ülevaateuuring hindas suu limaskestadele pihustatava kanepi (s.t nabiximolsi) reumatoidartriidiga seonduva valu vastase mõju nõrgaks; kannabinoidide tarvitamisega reeglina seonduvate märkimisväärsete kõrvalmõjude profiili arvesse võttes on võimalikud kahjud uurijate hinnangul suuremad võimalikust tagasihoidlikust kasust [11].

Kanadas hetkel kehtiv ravikanepi kättesaadavuse kord siiski võimaldab kuivatatud kanepiõisikuid tarvitada patsientidel, kes seoses ägeda artriidiga kannatavad tõsist valu ja kes pole konventsionaalsetest ravimitest abi saanud või kellel arsti hinnangul neist kasu ei oleks [10].

Fibromüalgia

Fibromüalgia on tervisehäire, mida iseloomustab laialdane valu (allodüünia (varem valutute stiimulite suhtes tekkinud valu) ja hüperalgeesia (liigvalutundlikkus)) ning lai spekter muid sümptomeid, sh unehäired, kurnatus ja emotsionaalsed või tunnetuslikud häired [15]. Ehkki fibromüalgia aluseks olevat patofüsioloogiat ei mõisteta täielikult, on selle all kannatavatel patsientidel täheldatud häireid valusignaalide töötlemise perifeersetes ja tsentraalsetes neuroniahelates aktiveerimises ja toimimises ning mitmete oluliste virgatsainete (serotoniini, noradrenaliini, dopamiini, opioidide, glutamaadi ja substantsi P) tasemetes [16]–[19]. Valu pärssimise suurema puudulikkusega ja üldisemalt suurema valutundlikkusega fibromüalgia-patsientidel on seostatud ka komorbiidseid depressioonisündroome [20].

Kliinilised uuringud suitsetatud või suukaudselt manustatud kanepiga

Kliinilisi uuringuid fibromüalgia ravimiseks suitsetatud või suukaudselt manustatud kanepiga pole läbi viidud. Fibromüalgia-patsiente hõlmanud läbilõikeuuring näitas aga, et patsiendid kasutasid kanepit (suitsetades ja/või toidus) fibromüalgiaga seonduva valu, unehäirete, lihaskõvuse, tujuhäirete, ärevuse, peavalude, väsimuse, hommikuse väsimuse ja seedehäirete leevendamiseks [21]. Katsealused, kellest suurem osa olid keskealised naised, kellele määratud ravi ei andnud tulemusi, teatasid valu ja kõvuse statistiliselt olulisest vähenemisest ning lõdvestusseisundi, somnolentsuse ja heaolutunde paranemisest kahe tunni vältel pärast kanepi omaalgatuslikku manustamist [21]. Kõrvalnähtude hulgas mainiti somnolentsust, suukuivust, rahustavat mõju, peapööritust, eufooriat, tahhükardiat, silma sidekesta ärritust ja vererõhulangust [21]. Uuringul oli mitmeid piiranguid nagu puudulik ülesehitus, väike valim, kanepipruukimise sageduse ja vältuse suur kõikumine ning patsientkonna eelhäälestus.

Kliinilised uuringud retseptkannabinoïdravimitega

Korrektse kontrollitud kliinilisi uuringuid, mis keskenduvad kannabinoïdide rollile fibromüalgia ravis, on läbi viidud suhteliselt vähe. Toome ära kokkuvõtte seni kogutud tõenditest.

Dronabinoöl

Dronabinoöli monoterapia (2,5–15 mg Δ^9 -THC-d päevas; Δ^9 -THC annust suurendati 2,5 mg kaupa iga nädala tagant maksimaalse annuseni 15 mg Δ^9 -THC-d päevas) toimeid fibromüalgia-patsientidel katseliselt esile kutsutud valule ja aksonrefleksile (*axon reflex flare*) ning valuvaigistavat mõju uurinud platseebokontrollita pilootuuring näitas, et selliste patsientide allpopulatsioon koges valu märkimisväärset alanemist (valutaju nõrgenemist) annuste juures 10 ja 15 mg Δ^9 -THC-d päevas, kuid aksonrefleksi ägeduses muutusi ei täheldatud [22]. Samuti avaldas Δ^9 -THC olulist mõju puudutusega esile kutsutud allodüüniale ja nõelatorkega esile kutsutud hüperalgeesiale. Katsealused, kes kolm kuud väldanud ravikuuri (15 mg Δ^9 -THC-d päevas) läbi tegid, kinnitasid valu vähenemist rohkem kui 50 protsenti [22]. Uurimus jäi aga nõrgaks, kuna suur osa patsiente loobus ravist selle kõrvalnähtude talumatuse tõttu. Mitme keskusega retrospektiivuurimise, mis hõlmas fibromüalgia-patsiente, kellele määrati keskmine päevane annus 7,5 mg Δ^9 -THC-d ja kelle ravikuur vältas keskeltläbi seitse kuud, näitas valuskoori märkimisväärset alanemist, depressiooni olulist taandumist ning samaaegselt võetavate valuvastaste ravimite, nt opioidide, antidepressantide, antikõvulstantide

(krambivastaste ravimite) ja mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite manustamise vähenemist pärast ravi Δ^9 -THC-ga [23]. Tähtis on märkida, et uuringul oli mitu olulist piirangut (andmete kogumise meetod, patsientide valimise kriteeriumide heterogeensus ja katsealuste väljalangemise kõrge määr), mistõttu tuleks selle järeldustesse suhtuda ettevaatusega.

Nabiloon

Fibromüalgia ravi juhuslikustatud, topeltipimendatud platseebokontrolluuring nabilooniga (1 mg kaks korda päevas) näitas nii valu ja ärevuse subjektiivse määra kui ka fibromüalgia mõju küsimustiku skooride statistiliselt olulist vähenemist pärast neli nädalat väldanud ravi [24]. Küll aga ei täheldatud tundlike punktide koguhulga ega ka tundlike punktide tundlikkusläve muutumist (NB! „Tundlike punktide“ rakendamine fibromüalgia diagnostilise kriteeriumina pole enam absoluutne nõue [25].). Patsiendid said samal ajal muid valuravimeid nagu mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, opioidid, antidepressandid ja lihaselõdvestid. Pärast ravi peatamist ei jäänud nabilooni kasulikud mõjud katsealustel püsima. Kaks nädalat väldanud, 29 fibromüalgia patsienti hõlmanud juhuslikustatud, topeltipimendatud, aktiivse platseebokontrolliga läbilõikeuuring näitas, et nabiloon (0,5–1,0 mg enne magamaminekut) parandas selle patsiendipopulatsiooni une kvaliteeti [26].

Hiljuti avaldatud Kanada ravijuhend fibromüalgiasündroomi diagnoosimiseks ja ohjeldamiseks, mida toetavad Kanada valuliit Canadian Pain Society ja Kanada reumatoloogide liit Canadian Rheumatology Association, ütleb, et fibromüalgia patsientide ravimiseks võib võimaliku raviviisina kaaluda ravi farmakoloogiliste kannabinoididega, eriti, kui sündroomiga kaasnevad tõsised unehäired [27]. Täiendavat teavet kanepi/kannabinoidide rakendamisest unehäirete või katkendliku une leevendamiseks leiate [„Lisa 4. Kanepi ja kannabinoidide kasutamine psühhiaatriliste häirete ravis“ allpeatükist „Unehäired“](#)

Osteoporoos

Osteoporoos on haigus, mida iseloomustavad luude mineraaltiheduse vähenemine ja luuhõrenemisest tingitud murdude riski suurenemine [28]. Haigus avaldub luude remodelleerumise normaalse tsükli häirumisel, mis toob kaasa luutekke pärssumise ja luude resorptsiooni hoogustumise [29]. Ehkki kasvav hulk tõendeid viitab endokannabinoidsüsteemi rollile luustiku homöostaasi säilitamises, on kannabinoidide sobivust osteoporoosi ravimiseks

uuritud ainult prekliiniliste katsete raames. Mitmesuguste prekliiniliste uuringute keeruliste ja vastuoluliste tulemuste tõttu on olemasolev teave ebaselge.

Prekliinilised uuringud

CB₁- ja CB₂-retseptoreid on tuvastatud hiirte osteoblastides (luud moodustavates rakkudes) ja osteoklastides (luud lagundavates rakkudes), ehkki võrreldes CB₂-retseptoritega on CB₁-retseptorite ekspressioon nendes väga madal [30]–[32]. Tõtt-õelda paistab, et CB₁-retseptorite ekspressioon on arvukam osteoblastide vahetus läheduses asuvates sümpaatiliste luunärvide lõpmetes [33]. Lisaks retseptoritele on hiirte luude trabekulaarkoes (käsnyas sisekestas) ning hiirte osteoblastides ja inimese osteoklastides tuvastatud endokannabinoidide 2-arahhidonoüülgütserooli (2-AG-d) ja anandamiidi [32], [34], [35]. Üheskoos annavad need tõendid mõista, et luudes eksisteerib toimiv endokannabinoidsüsteem.

Endokannabinoidsüsteemi rolli luustiku füsioloogias on uuritud CB₁-retseptori või CB₂-retseptori geenipuudulikkusega hiiremudelite abil. Kustutatud CB₁-retseptoriga hiirte luustike fenotüübid paistavad varieeruvat sõltuvalt rakendatud geenikustutusviisist, kasutatud hiireliinist, hiirte soost, fenotüüpide hindamise protseduuride ajastusest ning luude tiheduse määramiseks kasutatud erisugustest katse-metodoloogiatest. Ühes CB₁-retseptori geenipuudulikkusega hiireliini hõlmanud uuringus oli noorte emashiirte trabekulaar-luukude normaalne ja kompaktne luukude veidi paksenenud, samas kui noortel isashiirtel oli suurenenud luumass [31], [33]. CB₁-retseptorite funktsionaalsuse kaotamine seondus parema kaitsega munasarjade eemaldamisest johtuva luude hõrenemise vastu [31]. Peale selle ennetas CB₁- ja CB₂-retseptorite antagonism munasarjade eemaldamisest johtuvat luude hõrenemist elusorganismis [31]. Sama töörühma järgmine uuring näitas, et kustutatud CB₁-retseptoriga hiirte maksimaalne luumass oli suurem, kuid neil kujunes siiski viimaks välja vananemisega seotud osteoporoos [28]. Maksimaalse luumassi kasvu põhjuseks peeti osteoklastide tekke ja aktiivsuse pärssumist, samal ajal kui säilis osteoblastide normaalne aktiivsus. Vananemisega seotud luukaotust kustutatud retseptoriga hiirtel paistis seevastu põhjustavat nii rasvarakkude tekke ja kuhjumise soodustamine luuüdiõõntes osteoblastide arvelt kui ka luutekke pärssumine [28]. Teistsugust geenide sihtmärgistamise strateegiat ja teist hiireliini rakendanud uuring näitas eelviidatud uuringutest erinevalt, et luumassi vähenemine, osteoklastide arvukuse kasv ja luutekke tempo aeglustumine ilmnesid nii isastel kui ka emastel kustutatud CB₁-retseptoriga hiirtel [33]. Munasarjade eemaldamise mõjusid antud hiireliinile ei uuritud, tõenäoliselt seetõttu, et algne luumass oli eemaldatud munasarjadega hiirte ja kontrollrühma-hiirte vaheliste erinevuste mõõtmiseks liiga väike.

Kustutatud CB₂-retseptoritega hiirte luustike fenotüüpe on samuti uuritud. Orr Ofek ja kolleegid teatasid, et CB₂-retseptori geenipuudulikkusega hiirtel ilmnisid nii väikese luumassiga seonduv fenotüüp kui ka trabekulaar-luukoe vananemisega seonduv luukadu [36]. Lisaks näitasid uurijad, et CB₂-retseptori valikuline agonist võimendas osteoblastide vohamist ja aktiivsust ning pärssis osteoklasti-laadsete rakkude teket katseklaasis, kusjuures sama agonisti manustamine pärssis munasarjade eemaldamisega seonduvat luukadu elusorganismis [36]. Ehkki üks veel uuem uuring kinnitas vananemisega seonduvat luukadu, ei leidnud selle autorid märkimisväärseid erinevusi metsiktüübi-hiirte ja kustutatud retseptoritega hiirte maksimaalsetes luumassides [37]. Peale selle seonduv CB₂-retseptori selektiivne stimuleerimine antud uuringus vastupidiselt Ofeki jt uurimusele [36] erinevustega osteoblastide eristumises ja töös, mitte aga vohamises. Veel ühes uuringus ei ilmnenu küstutatud CB₂-retseptoriga hiirte ja metsiktüübi-hiirte maksimaalses luumassis normaaltingimustel üldse erinevuseid [37]. Vananemisega seonduvat luukadu selle uuringu raames ei mõõdetud. CB₂-retseptori geneetiline küstutamine paistis pakkuvat kaitset munasarjade eemaldamisega kaasneva luukao vastu; sama mõju ilmnis CB₂-retseptori selektiivse antagonistiga manustamisel [37]. Seevastu andsid *in-vitro*-uuringute tulemused mõista, et CB₂-retseptori selektiivsed agonistid pärssisid oluliselt osteoklastide teket ja pisendasid nende mõõtmeid [38]. Siinkohal tuleks ära märkida, et inimestel on osteoporoosiga seostatud ka CB₂-retseptori geeni koodimispiirkonnas asuvaid üksiku nukleotiidi polümorfismide (SNP-sid) ja SNP-de haplotüüpe [39]–[41].

Sissehingatud kanepisuitsu mõjusid titaanist implantaate ümbritsevate luude paranemisele vaadelnud prekliiniline uuring rottidel näitas, et krooniline kokkupuude kanepisuitsuga pärssis luude käsnolluse (*cancellous bone*) paranemist implantaatide ümbruses, kahandades luude täitumust ning luu ja implantaadi kokkupuutepinda implantaatide keermete sees [42]. Samalaadset mõju kompaktsale luukoele ei täheldatud [42].

Kasutatud allikad:

- [1] H. C. Government of Canada, "Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids [Health Canada, 2013]," 12-Jun-2013. [Online]. Available: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/marihuana/med/infoprof-eng.php#chp46>. [Accessed: 06-Nov-2016].
- [2] L. Dunkley and R. Tattersall, "Osteoarthritis and the inflammatory arthritides," *Surg. Oxf.*, vol. 33, no. 1, pp. 21–25, Jan. 2015.
- [3] A. I. Idris and S. H. Ralston, "Cannabinoids and bone: friend or foe?," *Calcif. Tissue Int.*, vol. 87, no. 4, pp. 285–297, Oct. 2010.
- [4] B. A. Watkins, H. Hutchins, Y. Li, and M. F. Seifert, "The endocannabinoid signaling system: a marriage of PUFA and musculoskeletal health," *J. Nutr. Biochem.*, vol. 21, no. 12, pp. 1141–1152, Dec. 2010.
- [5] D. Richardson *et al.*, "Characterisation of the cannabinoid receptor system in synovial tissue and fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis," *Arthritis Res. Ther.*, vol. 10, no. 2, p. R43, 2008.
- [6] D. R. Sagar *et al.*, "Tonic modulation of spinal hyperexcitability by the endocannabinoid receptor system in a rat model of osteoarthritis pain," *Arthritis Rheum.*, vol. 62, no. 12, pp. 3666–3676, Dec. 2010.
- [7] N. Schuelert and J. J. McDougall, "Cannabinoid-mediated antinociception is enhanced in rat osteoarthritic knees," *Arthritis Rheum.*, vol. 58, no. 1, pp. 145–153, Jan. 2008.
- [8] N. Schuelert, M. P. Johnson, J. L. Oskins, K. Jassal, M. G. Chambers, and J. J. McDougall, "Local application of the endocannabinoid hydrolysis inhibitor URB597 reduces nociception in spontaneous and chemically induced models of osteoarthritis," *Pain*, vol. 152, no. 5, pp. 975–981, May 2011.
- [9] "Cannabinoid Profile Investigation of Vapourized Cannabis in Patients With Osteoarthritis of the Knee - Full Text View - ClinicalTrials.gov." [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02324777>. [Accessed: 07-Nov-2016].
- [10] L. S. Branch, "Consolidated federal laws of canada, Marihuana Medical Access Regulations," 31-Mar-2014. [Online]. Available: <http://lois-laws.justice.gc.ca/eng/regulations/SOR-2001-227/index.html/>. [Accessed: 06-Nov-2016].
- [11] B. L. Richards, S. L. Whittle, and R. Buchbinder, "Neuromodulators for pain management in rheumatoid arthritis," *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 1, p. CD008921, Jan. 2012.
- [12] F. L. Smith, K. Fujimori, J. Lowe, and S. P. Welch, "Characterization of delta9-tetrahydrocannabinol and anandamide antinociception in nonarthritic and arthritic rats," *Pharmacol. Biochem. Behav.*, vol. 60, no. 1, pp. 183–191, May 1998.
- [13] M. L. Cox, V. L. Haller, and S. P. Welch, "Synergy between delta9-tetrahydrocannabinol and morphine in the arthritic rat," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 567, no. 1–2, pp. 125–130, Jul. 2007.
- [14] D. R. Blake, P. Robson, M. Ho, R. W. Jubbs, and C. S. McCabe, "Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis," *Rheumatol. Oxf. Engl.*, vol. 45, no. 1, pp. 50–52, Jan. 2006.
- [15] H. S. Smith, D. Bracken, and J. M. Smith, "Pharmacotherapy for Fibromyalgia," *Front. Pharmacol.*, vol. 2, Mar. 2011.
- [16] N. Julien, P. Goffaux, P. Arsenault, and S. Marchand, "Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition," *ResearchGate*, vol. 114, no. 1–2, pp. 295–302, Apr. 2005.
- [17] D. J. Clauw, L. M. Arnold, and B. H. McCarberg, "The Science of Fibromyalgia," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 86, no. 9, pp. 907–911, Sep. 2011.
- [18] E. Normand, S. Potvin, I. Gaumond, G. Cloutier, J.-F. Corbin, and S. Marchand, "Pain inhibition is deficient in chronic widespread pain but normal in major depressive disorder," *J. Clin. Psychiatry*, vol. 72, no. 2, pp. 219–224, Feb. 2011.
- [19] S. Becker and P. Schweinhardt, "Dysfunctional Neurotransmitter Systems in Fibromyalgia, Their Role in Central Stress Circuitry and Pharmacological Actions on These Systems," *Pain Res. Treat.*, vol. 2012, p. e741746, Oct. 2011.

- [20] J. B. de Souza, S. Potvin, P. Goffaux, J. Charest, and S. Marchand, "The Deficit of Pain Inhibition in Fibromyalgia Is More Pronounced in Patients With Comorbid Depressive Symptoms," *ResearchGate*, vol. 25, no. 2, pp. 123–7, Mar. 2009.
- [21] J. Fiz, M. Durán, D. Capellà, J. Carbonell, and M. Farré, "Cannabis Use in Patients with Fibromyalgia: Effect on Symptoms Relief and Health-Related Quality of Life," *PLOS ONE*, vol. 6, no. 4, p. e18440, Apr. 2011.
- [22] M. Schley, A. Legler, G. Skopp, M. Schmelz, C. Konrad, and R. Rukwied, "Delta-9-THC based monotherapy in fibromyalgia patients on experimentally induced pain, axon reflex flare, and pain relief," *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 22, no. 7, pp. 1269–1276, Jul. 2006.
- [23] J. Weber *et al.*, "Tetrahydrocannabinol (Delta 9-THC) Treatment in Chronic Central Neuropathic Pain and Fibromyalgia Patients: Results of a Multicenter Survey," *Anesthesiol. Res. Pract.*, vol. 2009, p. e827290, Nov. 2009.
- [24] R. Q. Skrabek, L. Galimova, K. Ethans, and D. Perry, "Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia," *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.*, vol. 9, no. 2, pp. 164–173, Feb. 2008.
- [25] F. Wolfe *et al.*, "The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity," *Arthritis Care Res.*, vol. 62, no. 5, pp. 600–610, May 2010.
- [26] M. A. Ware, M.-A. Fitzcharles, L. Joseph, and Y. Shir, "The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial," *Anesth. Analg.*, vol. 110, no. 2, pp. 604–610, Feb. 2010.
- [27] M.-A. Fitzcharles *et al.*, "2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary," *Pain Res. Manag.*, vol. 18, no. 3, pp. 119–126, Jun. 2013.
- [28] A. I. Idris *et al.*, "Cannabinoid receptor type 1 protects against age-related osteoporosis by regulating osteoblast and adipocyte differentiation in marrow stromal cells," *Cell Metab.*, vol. 10, no. 2, pp. 139–147, Aug. 2009.
- [29] I. Bab, R. Smoum, H. Bradshaw, and R. Mechoulam, "Skeletal lipidomics: regulation of bone metabolism by fatty acid amide family," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 163, no. 7, pp. 1441–1446, Aug. 2011.
- [30] I. Bab and A. Zimmer, "Cannabinoid receptors and the regulation of bone mass," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 153, no. 2, pp. 182–188, Jan. 2008.
- [31] A. I. Idris *et al.*, "Regulation of bone mass, bone loss and osteoclast activity by cannabinoid receptors," *Nat. Med.*, vol. 11, no. 7, pp. 774–779, Jul. 2005.
- [32] L. S. Whyte, L. Ford, S. A. Ridge, G. A. Cameron, M. J. Rogers, and R. A. Ross, "Cannabinoids and bone: endocannabinoids modulate human osteoclast function in vitro," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 165, no. 8, pp. 2584–2597, Apr. 2012.
- [33] J. Tam *et al.*, "Involvement of neuronal cannabinoid receptor CB1 in regulation of bone mass and bone remodeling," *Mol. Pharmacol.*, vol. 70, no. 3, pp. 786–792, Sep. 2006.
- [34] J. Tam *et al.*, "The cannabinoid CB1 receptor regulates bone formation by modulating adrenergic signaling," *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, vol. 22, no. 1, pp. 285–294, Jan. 2008.
- [35] F. Rossi *et al.*, "The endovanilloid/endocannabinoid system in human osteoclasts: possible involvement in bone formation and resorption," *Bone*, vol. 44, no. 3, pp. 476–484, Mar. 2009.
- [36] O. Ofek *et al.*, "Peripheral cannabinoid receptor, CB2, regulates bone mass," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 103, no. 3, pp. 696–701, Jan. 2006.
- [37] A. Sophocleous, E. Landao-Bassonga, R. J. Van't Hof, A. I. Idris, and S. H. Ralston, "The type 2 cannabinoid receptor regulates bone mass and ovariectomy-induced bone loss by affecting osteoblast differentiation and bone formation," *Endocrinology*, vol. 152, no. 6, pp. 2141–2149, Jun. 2011.
- [38] A. I. Idris, A. Sophocleous, E. Landao-Bassonga, R. J. van't Hof, and S. H. Ralston, "Regulation of bone mass, osteoclast function, and ovariectomy-induced bone loss by the type 2 cannabinoid receptor," *Endocrinology*, vol. 149, no. 11, pp. 5619–5626, Nov. 2008.
- [39] M. Karsak *et al.*, "Cannabinoid receptor type 2 gene is associated with human osteoporosis," *Hum. Mol. Genet.*, vol. 14, no. 22, pp. 3389–3396, Nov. 2005.
- [40] M. Karsak *et al.*, "The cannabinoid receptor type 2 (CNR2) gene is associated with hand bone strength phenotypes in an ethnically homogeneous family sample," *Hum. Genet.*, vol. 126, no. 5, pp. 629–636, Nov. 2009.

- [41] Q.-Y. Huang, G. H. Y. Li, and A. W. C. Kung, "Multiple osteoporosis susceptibility genes on chromosome 1p36 in Chinese," *Bone*, vol. 44, no. 5, pp. 984–988, May 2009.
- [42] G. da R. Nogueira-Filho *et al.*, "Cannabis sativa smoke inhalation decreases bone filling around titanium implants: a histomorphometric study in rats," *Implant Dent.*, vol. 17, no. 4, pp. 461–470, Dec. 2008.

Lisa 6. Kanepi ja kannabinoidide kasutamine hulgiskleroosi, amüotroofilise lateraalskleroosi ja selgroovigastuste ravis

Tõlgitud Kanada tervishoiuministeeriumi kannabinoidmeditsiini-teatmiku „Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids“ viimatisest, 2013. aasta veebruaris värskendatud versioonist [1].

Dokumenteerimata juhtumikirjeldused annavad mõista, et kanep võib muude ravimite ammendumisel või talumatute kõrvalnähtude ilmnemisel leevendada hulgiskleroosist või selgroovigastusest johtuvat spastilisust [2]–[5].

Hulgiskleroos

Nii hulgiskleroosi (ld *sclerosis multiplex*) põdevate patsientidega kui ka sama haiguse loomamudelitega läbi viidud uuringud annavad mõista, et too haigus on seotud endokannabinoidide tasemete muutumisega, ehkki uuringute tulemused on vastuokslid [6]–[9].

Prekliinilised uuringud

Eri loomaliikidega läbi viidud prekliinilised uuringud näitavad, et kannabinoidid leevendavad hulgiskleroosi katselistes mudelites mootorikahäirelisi sümptomeid (ülevaadet vt [10]). William D. Lymani jt uurimus oli üks esimesi, mis viitas Δ^9 -THC mõjudele ühes sellises mudelis [11]. Tolles uurimuses ei ilmnenu loomadel, kellel haigus esile kutsuti, pärast ravi Δ^9 -THC-ga üldse haiguse kliinilisi sümptomeid või avaldusi need sümptomid leebel kujul ja viivitusega [11]. Ravi saanud loomade kesknärvisüsteemi kudede põletikulisuse määr oli reeglina ka märksa väiksem kui ravita jäänud loomadel [11]. Hulgiskleroosi hiiremudeleid hõlmanud järgmised uuringud on neid tulemusi kinnitanud ja laiendanud, näidates, et Δ^9 -THC, aga mitte kannabidiool leevendas nii treemorit (lihaskrampideid) kui ka spastilisust ning kahandas haiguse üldist kliinilist ägedust [6], [12]. Hilisemad uuringud on esile tõstnud CB_1 -retseptori rolli treemori, spastilisuse ja närvipõletikulise reaktsiooni (*neuroinflammatory response*) ohjeldamisel. CB_2 -retseptori täpne funktsioon hulgiskleroosi juures on seevastu tuvastamata, kuigi usutavasti osaleb seegi närvipõletikulise reaktsiooni reguleerimises [12]–[14]. Ehkki arvestatav hulk tõendeid annab mõista, et kannabinoididel on immuunsüsteemi aktiivsust pärssivaid mõjusid, millest võiks olla abi selliste haiguste vastu nagu hulgiskleroos, on suur osa sellest teabest pärit prekliinilistest uuringutest, milles loomadele manustatud kehavälise kannabinoidide määrad tõenäoliselt ületasid annuseid, mida tavaliselt määratakse patsientidele

[14]. Seetõttu oletatakse, et kannabinoidide kasulikud mõjud ei johtu mitte niivõrd immuunsüsteemi pärssivatest kui neuroprotektiivsetest (närvisüsteemi kaitsvatest ja toetavastest) omadustest [14]–[16].

Ajaloolised andmed ja vaatlusandmed

Rohkem kui saja aasta jooksul avaldatud meditsiinilised uuringud annavad mõista, et spastilisuse (mis on üks hulgiskleroosiga seonduvatest sümptomitest) all kannatavad patsiendid võivad saada leevendust kanepist [17]. Ühendkuningriigis läbi viidud uuringus näitas 53% küsitletud hulgiskleroosipatsientidest, et on ravi kanepiga proovinud, ning 68% tollest allrühmast väitis, et kasutab kanepit hulgiskleroosi sümptomite leevendamiseks [18]. Kanadas Albertas aastal 2000 oli hulgiskleroosi vastu abi otsinud patsientide hulgas kanepi raviotstarbel tarvitajaid 16%; 43% küsitlusele vastanuist tunnistasid kanepi tarvitamist minevikus [19]. 2002. aastal Nova Scotias küsitletud hulgiskleroosipatsientidest 14% mõnsid kanepi raviotstarbelist kasutamist; kanepi tarvitamist minevikus tunnistas 36% [20]. Hulgiskleroosipatsiendid andsid teada kanepi tarvitamisest selliste sümptomite leevendamiseks nagu spastilisus ja krooniline valu, aga ka ärevus ja/või depressioon [19], [20]. Samuti andsid hulgiskleroosipatsiendid teada une kvaliteedi paranemisest. Kogused, mille suitsetamist need patsiendid mõnsid, varieerusid paarist mahvist ühe grammi korraga [20].

Kliinilised uuringud suukaudselt manustatud kannabinoidravimitega (kanepiekstraktiga, suukaudse Δ^9 -THC-ga, nabiximolsiga)

Suukaudselt manustatud kannabinoididega hulgiskleroositekkelise lihasspastilisuse ravimise vallas läbi viidud juhuslikustatud, platseebokontrollitud uurimuste tulemused on julgustavad, ent mõõdukad.

Mastaapne, mitme keskusega, juhuslikustatud, platseebokontrollitud uuring CAMS (*CAnnabis in Multiple Sclerosis*), mille raames uuriti kannabinoidide ravimõju spastilisusele ja muudele hulgiskleroosiga seonduvatele sümptomitele, hõlmas rohkem kui 600 patsienti [21]. Uurimuse esmaseks eesmärgiks oli Ashworthi skaalal mõõdetud spastilisuse skooride üldine paranemine. Uuringus ei ilmnenud Ashworthi skooride statistiliselt olulist paranemist patsientidel, kes said 15 nädala jooksul kas suukaudselt manustatavat kanepiekstrakti („Cannador“, mis sisaldas 2,5 mg Δ^9 -THC-d, 1,25 mg CBD-d ja rohkem kui 5% muid kannabinoide) või suukaudselt manustatavat Δ^9 -THC-d. Küll aga ilmnes oluline paranemine *patsientide subjektiivsetes hinnangutes spastilisusele ja valule* — platseeboga (46%) võrreldes paranes hinnang

spastilisusele nii kanepi suukaudse ekstrakti (61%) (annustamine: 5–25 mg Δ^9 -THC-d, 5–15 mg CBD-d ja rohkem kui 5% muid kannabinoide päevas, kohandatud vastavalt kehakaalule ja titreeritud vastavalt kõrvalnähtude ägedusele) kui ka suukaudse Δ^9 -THC (60%) (annustamine: 10–25 mg Δ^9 -THC-d päevas, kohandatud vastavalt kehakaalule ja titreeritud vastavalt kõrvalnähtude ägedusele) manustamisel. Samaaegselt said patsiendid hulgiskleroosiga seonduvate sümptomite leevendamiseks muid ravimeid. Seevastu näitas kauem (12 kuud) väldanud topeltpimendatud jätku-uuring uuringule CAMS, et suukaudsel Δ^9 -THC-l (annustamine: 5–25 mg Δ^9 -THC-d päevas, kohandatud vastavalt kehakaalule ja titreeritud vastavalt kõrvalnähtude ägedusele) oli lihasspastilisusele *objektiivsete* meetoditega mõõdetult kerge ravimõju, samas kui *subjektiivset* ravimõju lihasspastilisusele täheldati nii suukaudse Δ^9 -THC kui ka suukaudse kanepiekstrakti („Cannador“) manustamisel [22].

Teised standardiseeritud kanepiekstrakti-kapslitega (mille iga kapsel sisaldas 2,5 mg Δ^9 -THC-d ja 0,9 mg CBD-d) [27] või nabiximolsiga („Sativex“) [23], [24], [25] läbi viidud juhuslikustatud kliinilised uuringud on jõudnud sarnastele tulemustele, s.t positiivsed mõjud ilmnesid ainult patsientide *isiklikes hinnangutes* sümptomitele, mitte aga *objektiivsete* mõõdikute (s.t Ashworthi skaala) järgi. Subjektiivsete ja objektiivsete tulemuste lahkumise põhjused pole selged, küll aga on neile välja pakutud hulk võimalikke selgitusi. Näiteks on teada, et spastilisus on keerukas nähtus [26] ja et seda mõjutavad patsiendi muud sümptomid, kehalise toimetuleku määr ja psühholoogiline meelestatus [22]. Spastilisust on ka loomu poolest keeruline mõõta ja sellel puudub üksainus määratlev omadus [25]. Peale selle on Ashworthi (spastilisuse objektiivse mõõtmise) skaala usaldusväärsus ja tundlikkus kahtluse alla seatud [21], [25].

Kogu taimest valmistatud, kapslite kujul manustatava kanepiekstrakti (2,5 mg Δ^9 -THC-d ja 0,9 mg CBD-d ühes kapslis) tõhusust, ohutust ja talutavust mõõdeti 14 päeva väldanud edasivaatavas, juhuslikustatud, topeltpimendatud, platseebokontrollitud läbilõikeuuringus patsientidel, kellel oli kliiniliselt stabiilne hulgiskleroositekkeline spastilisus ja Ashworthi skoor kõrgem kui 2 [27]. Veidi rohkem kui pooled uuringualustest patsientidest said säilitusannuse 20 mg või rohkem Δ^9 -THC-d päevas (maksimaalne annus 30 mg Δ^9 -THC-d päevas). Patsiendid said samal ajal spastilisusevastaseid ravimeid. Paljudel katsealustel oli varasem kogemus kanepiga; märkimisväärsel osal neist, kes uuringus osalemisest pärast kanepiekstraktiga ravimise alustamist loobusid, puudus varasem kanepikogemus. Ehkki aktiivse kanepiekstrakt-ravi ja platseeboga ravimise tulemuste vahel polnud statistiliselt olulisi erinevuseid, paranes aktiivset ravi saanud katsealuste seisund sellistes kategooriates nagu liikuvus, *subjektiivne hinnang* spasmi sagedusele ja uinumissuutlikkus [27]. Ravi

kanepiekstraktiga taluti üldiselt hästi; uuringuperioodil ei esinenud tõsiseid soovimatuid kõrvalnähte. Küll aga olid soovimatud kõrvalnähud aktiivse ravi vältel sagedasemad ja ägedamad.

Kuus nädalat väldanud, mitme keskusega, juhuslikustatud, topeltpimendatud, platseebokontrollitud rööprühmuring, mille raames mõõdeti nabiksimolsi („Sativex“) ravimõjusid viiele peamisele hulgiskleroosiga seonduvale sümptomile (spastilisusele, spasmi sagedusele, põieprobleemidele, treemorile ja valule), jõudis vastuolulistele järeldustele [23]. Patsientidel oli kinnitatud suvalist tüüpi stabiilne hulgiskleroos ja nad olid stabiilsel ravimikuuril. Umbes pooltel katsealustest nii aktiivset ravi saanud rühmas kui ka platseeborühmas oli varasem kanepi rekreatiivse või raviotstarbelise pruukimise kogemus. Ehkki aktiivset ravi saanud rühma kõigi viie sümptomi alusel arvatud esmaste sümptomite koguskoor ei erinenud oluliselt platseeborühma koguskoorist, ei ilmnud kanepiekstrakti saanud patsientidel platseeborühmaga võrreldes erinevuseid spastilisuse *objektiivsetes* mõõdikutes (s.t Ashworthi skooris), küll aga *subjektiivsetes* mõõdikutes, Guy neuroloogilise puude raskuse skooris (GNDS, *Guy's Neurological Disability Score*) ja une kvaliteedis. Spasmi sageduses ning valu, treemori, põieprobleemide või muude tulemusmõõdikute tugevuses erinevuseid ei täheldatud [23]. Patsiendid titreerisid nabiksimolsi endale sobivas tempos keskmise päevase säilitusannuseni 40,5 mg Δ^9 -THC-d ja 37,5 mg CBD-d (s.t ~15 pihustamist päevas). Aktiivse raviga seonduvad sellised soovimatud kõrvalnähud nagu uimasus, tähelepanuhäired, kurnatus, orienteerumishäired, joobeseisund ja peapööritus [23].

Nabiksimolsiga („Sativex“) läbi viidud pikaajaline avatud (*open-label*) jätku-uuring nentis, et Wade'i jt 2004. aasta uuringus [23] täheldatud kasulik toime jäi püsima patsientidel, kellel oli algselt nabiksimolsist kasu olnud [24]. Jätaku-uuringuga liitunud katsealuste ravi vältas keskeltläbi 434 päeva (vahemikus 21–814 päeva). Katsealuste manustatud keskmiste päevaste annuste suurus jäi samaks või kahanes ajapikku veidi. Nabiksimolsi manustati päevas keskmiselt 11 korda, mis võrdub annusega 30 mg Δ^9 -THC-d ja 28 mg CBD-d päevas [24]. Nabiksimolsi pikaajaline kasutamine seonduv selles patsiendipopulatsioonis spastilisuse, spasmi sageduse, valu ja põieprobleemide *subjektiivsete* määrade kahanemisega [24]. Antud uurimuse raames teatasid patsiendid kõige sagedamini sellistest nabiksimolsi kroonilise pruukimisega seonduvad soovimatutest kõrvalnähtudest nagu uimasus, kõhulahtisus, iiveldus, kurnatus, peavalu ja somnolentsus. Pikaajalise jätku-uuringuga koos läbi viidud kahe nädala pikkune ärajätu-uuring andis mõista, et nabiksimolsi tarvitamise katkestamine ei seonduv järjekindla ärajäämasündroomiga, küll aga seonduv see loobumisvaevuste sarnaste sümptomitega (nt katkendliku une, kuumade ja/või külmade hoogude, kurnatuse, kehva tuju,

söögiisu vähenemise, emotsionaalse labiilsuse, eredate unenägude ja intoksikatsiooniga), nagu ka mõnede hulgiskleroosi sümptomite taasilmnemise ja/või ägenemisega [24].

Hulgiskleroosiravimina kasutatava nabiximolsi tõhusust, ohutust ja talutavust hinnati kuus nädalat väldanud, mitme keskusega, topeltblinditud, juhuslikustatud, rööprühmaga kolmanda etapi uuringu raames, millesse hõlmati stabiilse hulgiskleroosiga patsiente, kellele tavateraapilised lähenemised polnud piisavat leevendust pakkunud [25]. Patsientidel pidi esinema märkimisväärset spastilisust vähemalt kahes lihasrühmas ja nende Ashworthi skoor pidi olema suurem kui 2. Arvestataval hulgal patsientidest oli varasem kanepikogemus. 40 protsendil nabiximolsi saanud katsealustest ilmnes spastilisuse määra 30-protsendine või suurem alanemine 11-astmelisel spastilisuse subjektiivse määra astmikul NRS, samas kui platseebot saanud katserühma NRS-i skoor kahanes 21,9% (erinevus nabiximolsi kasuks: 18%, 95% usaldusvahemikus 4,73–31,52; $p = 0,014$). Pihustamiste keskmine arv päevas oli $9,4 \pm 6,4$ (~25 mg Δ^9 -THC-d ja ~24 mg CBD-d) [25]. Nii platseebot kui ka nabiximolsi saanud katsealustel ilmnemise sarnased soovimatud kõrvalmõjud, kuid soovimatuid mõjusid kesknärvisüsteemile esines sagedamini nabiximolsi-rühmas [25]. Suurem osa soovimatuid nähte (nt uimasus, kurnatus, depressiivne meeleolu, orientatsioonihäire, düsgeusia (maitsehäire), tähelepanuhäire, nägemise hägustumine) olid leebed või möödukad.

Suu limaskestale pihustatavat kanepiekstrakti nabiximolsi („Sativex“), mis sisaldab 27 mg/ml Δ^9 -THC-d ja 25 mg/ml CBD-d, turustatakse Kanadas täiendava ravimina spastilisuse sümptomaatiliseks leevendamiseks täisealiste hulgiskleroosipatsientidele, kes pole muudest raviviisidest piisavat leevendust saanud ja kelle sümptomid ravi varajases etapis tajutaval määral vähenevad. Samuti turustatakse seda (teatud tingimustel) täiendava ravimina täisealiste hulgiskleroosipatsientide neuropaatilise valu sümptomaatiliseks raviks.

Kliinilised uuringud CUPID ja MUSEC

Juhuslikustatud, topeltblinditud kliinilise uuringu CUPID (*Cannabinoid Use in Progressive Inflammatory Brain Disease*; „kannabinoidide kasutamine progresseeruva ajupõletiku ravis“) eesmärgiks oli selgitada välja, kas ravi suu kaudu manustatud Δ^9 -THC-ga pidurdab hulgiskleroosi kulgu ([28]). Too kolm aastat väldanud riikliku rahastusega uuring leidis aset Ühendkuningriigis tegutsevas arstiteaduse ja hambaravi kolledžis Peninsula College of Medicine and Dentistry ja kujutas endast järge varasemale aastapikkusele uuringule CAMS. 2006. aastal värvati kogu Ühendkuningriigist 493 primaarse või sekundaarse progresseeruva, aga mitte ägenemiste ja remissioonidega (RRMS, *relapse-remitting multiple sclerosis*)

hulgiskleroosi diagnoosiga patsienti; uuringu tulemused avalikustati hiljuti [28]. Uuring CUPID ei leidnud kinnitust hüpoteesile, et Δ^9 -THC mõjutab kas puudeseisundi laiendatud astmikul EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) või hulgiskleroosi ägeduse hindamise astmikul MSIS-29 (*Multiple Sclerosis Impact Scale 29*) mõõdetaval määral hulgiskleroosi kulgu. Küll aga leidsid autorid, et osa tõendeid viitas ravimi kasulikele mõjudele patsientidel, kelle skoor jäi patsientide värbamise perioodil puudeseisundi astmiku *madalamasse* otsa. Kuna täheldatud kasulik mõju ilmnes ainult patsientide väikesel allrühmal, oleks sellise valikulise mõju põhjuseid tulnud põhjalikumalt uurida edasiste uuringute raames.

Uuringu CUPID läbi viinud uurijaterühma teine, topeltpimendatud, platseebokontrollitud kolmanda etapi uuring MUSEC (*the MULTiple Sclerosis and EXtract of Cannabis trial*) näitas, et 12 nädalat väldanud ravikuur suukaudse kanepiekstraktiga („Cannador“; 2,5 mg Δ^9 -THC-d ja 0,9 mg CBD-d ühes kapslis) seondus stabiilse hulgiskleroosiga *patsientide teatel* lihasjäikuse, lihasspasmide ja kehalise valu, nagu ka une kvaliteedi statistiliselt olulise, platseebomõjudest suurema parenemisega [29]. Statistiliselt olulisi erinevuseid ei täheldatud kanepiekstrakti saanud patsientide ja platseeborühma funktsionaalsetes mõõdikutes, millega hinnati nt spastilisuse mõjusid igapäevasele toimetulekule, kõndimissuutlikkusele või sotsiaalsele toimetulekule [29]. Suurem osa kanepiekstrakti saanud patsientidest võttis päevas 10, 15 või 25 mg Δ^9 -THC-d koos vastavalt 3,6, 5,4 ja 9 mg suuruste CBD-annustega. Suurem osa katsealuseid tarvitas samal ajal valuvaigisteid ja spastilisusevastaseid ravimeid (nt interferoone). Aktiivne ekstraktravi seondus mitme soovimatu nähu sagenemisega, kuid suuremat osa neist nähtudest hinnati leebeteks kuni mõõdukateks ja need ei jäänud pärast katseperioodi lõppu püsima [29]. Kõige arvukamalt esines soovimatuid nähte esialgsel kahe nädala pikkusel titreerimisperioodil; ülejäänud raviseansside käigus paistis soovimatute kõrvalnähtude ilmnemissagedus üha kahanevat [29]. Kõige sagedamini täheldatud soovimatud kõrvalnähud (nt uimasus, tähelepanuhäire, tasakaaluhäire, somnolentsus, ebanormaalne enesetunne, orientatsioonihäire, segadusseisund ja kukkumine) seonduvad kesknärvisüsteemi talitlustega. Teiseks kõige sagedamini esinenud soovimatu kõrvalnähu tüübiks olid seedeelundkonna talitluse häired (nt iiveldus, suukuivus).

Kliinilised uuringud suitsetatud kanepiga

Seni on hulgiskleroosiga seonduvate sümptomite leevendamiseks suitsetatud kanepiga läbi viidud ainult üks kliiniline uuring [30]. Too topeltpimendatud, platseebokontrollitud läbilõikeuuring näitas patsientide spastilisuse-skooride statistiliselt olulist vähenemist kohandatud Ashworthi skaalal pärast kanepi suitsetamist kord päevas kolme päeva vältel (iga

800 mg sigaret sisaldas 4% Δ^9 -THC-d, s.t kokku 32 mg omastatavat Δ^9 -THC-d) [30]. Kanepi suitsetamine seondus patsientidel ka valu mõõtmise visuaalse sarnasuse astmiku (VAS, *visual analog scale for pain*) skooride statistiliselt olulise paranemisega, ehkki nende valutase oli nende endi osutusel madal juba katse alguses [30]. Kehalise soorituse mõõtmiseks kasutatavas aja peale kõndimise testis (*timed-walk task*) platseebo- ja kanepirühmade tulemused ei erinenud [30]. Peastliitmistestiga PASAT (*Paced Auditory Serial Addition Test*) mõõdetud kognitiivne sooritus paistis kohe pärast kanepi manustamist märkimisväärselt pärssuvat; antud töö raames selle tulemuse pikaajalist kliinilist olulist siiski ei hinnatud [30]. Suurem osa (70%) patsientidest sai katse ajal haigusnäitajaid mõjutavaid ravimeid (nt beeta-1a-interferooni, beeta-1b-interferooni või glatirameeri); 60% sai spastilisusevastaseid ravimeid (nt baklofeeni või tizanidiini). Kanepiravi seondus mitmesuguste, kuid üldiselt täheldatud soovimatute kõrvalnähtudega nagu peapööritus, peavalu, kurnatus, iiveldus, „liiga eufooriline“ (*too high*) enesetunne ja kurguärritus [30]. Uuringu miinusteks olid patsientide enamiku varasem kokkupuude kanepiga ja pimendamatus, kuna suurem osa patsientidest tegi vahet ravil platseeboga ja ravil kanepiga [30].

Kanadas kehtiv ravikanepi kättesaadavuse kord (*MMAR; Marihuana Medical Access Regulations*) võimaldab kuivatatud kanepiõisikuid tarvitada patsientidel, kes seoses hulgiskleroosiga kogevad tugevat valu ja lihasspasme ning kes pole konventsionaalsetest ravimitest abi saanud või kellel arsti hinnangul neist kasu ei oleks [31].

Üldiselt taluvad hulgiskleroosipatsiendid enda kinnitusel suukaudselt manustatavaid kannabinoidravimeid (nt dronabinooli, nabilooni, nabiximolsi) hästi [27], [32], [33]. Seni läbi viidud kliinilised katsed ei viita nende retseptkannabinoidravimite kasutamisega seonduvatele tõsistele soovimatutele kõrvalnähtudele. Küll aga paistab kannabinoidide lühiajaline kasutamine seonduvat mittetõsiste soovimatute kõrvalnähtude sagenemisega [34]. Kõige sagedamini teatatud kehalised kõrvalnähud on peapööritus, unisus ja suukuivus [21], [33]. Üks läbilõikeuuring näitas, et kanepiürdi pikaajaline söömine või sissehingamine seondub hulgiskleroosipatsientidel kehvema sooritusega mitmes kognitiivses sfääris (infotöötlemiskiiruses, töömälu, täidesaatvates funktsioonides ja visuaal-ruumilises tajus) [35]. Teisalt näitas teine uuring, et varem kanepit mitte tarvitanud hulgiskleroosipatsientidel ei seonduvad nabiximolsi („Sativex“) tarvitamine siiski kognitiivse soorituse pärssumisega [33]. Küll aga viitas too uuring võimalusele, et suuremad annused võiksid tingida muutuseid psühholoogilises meelesundis, eriti patsientidel, kellel on varem esinenud psühhoosi. Igal juhul on oluline teave kanepi kroonilise raviotstarbelise tarvitamise pikaajaliste mõjude kohta üldiselt puudulik.

Hulgiskleroosi või selgroovigastusega seonduvad põieprobleemid

Enamikul hulgiskleroosipatsientidest ja selgroovigastusega patsientidest esineb põieprobleeme [36]. Kõige sagedasemad vaevused on urineerimissageduse suurenemine ning pingutus-, sund- ja ülevooluinkontinentsuse ägenemine [37]. Kannabinoidretseptorid ekspresseeruvad inimese detruusorlihases ja põie limaskestas (uroteeliumis) [38], [39] ning võivad soodustada detruusorlihase toonuse ja põie kontraktsioonide reguleerimist, mõjutades ka põie nootsitseptiivsete reaktsioonide radasid (ülevaadet vt [39]).

Uroloogiliste probleemide leevendamiseks regulaarselt kanepit kasutavaid hulgiskleroosipatsiente hõlmanud uuring näitas, et rohkem kui pooled neist kogesid kusepakitsuse leevenemist [40]. 16 nädalat väldanud avatud pilootuuringus põieprobleemide leevendamiseks kanepipõhiste ekstraktidega („Sativexi“-kuuriga, millele järgnes säilitusravi ainult Δ^9 -THC 2,5 mg suuruste annustega) teatasid 15 kaugelearenenud hulgiskleroosiga patsienti kusepakitsuse, urineerimiskordade ja inkontinentsuspuhkude mahu ja sageduse, nagu ka noktuuria (sagedase öise urineerimise) märkimisväärsest vähenemisest [41]. Paranemist täheldati ka patsientide endi hinnangutes valule ja une kvaliteedile. 250 hulgiskleroosipatsienti hõlmanud järgnenud juhuslikustatud kontrolluuring andis mõista, et suukaudselt manustatud kannabinoididel (2,5 mg Δ^9 -THC-d või 1,25 mg kannabidiooli (CBD-d) koos rohkem kui viie protsendi muude kannabinoididega igas kapslis, maksimaalselt 25 mg päevas) on kusepidamatuse-juhtudele kliiniline mõju [36].

Amüotrofiline lateraalskleroos

Mõned eelkliinilised tõendid viitavad endokannabinoidsüsteemi osalusele amüotroofilise lateraalskleroosi (ALS-i) sarnase haiguse hiiremudeli kulus; teatud tingimustel on kannabinoidid loomamudelites haiguse kulgu ka mõõdukalt pärssinud ja pikendanud katseloomade eluiga (ülevaadet vt [42] ja [43]). Kliinilisi uuringuid kanepi mõjudest ALS-iga seonduvatele sümptomitele on läbi viidud ainult kaks; uuringute tulemused on vastandlikud. Ühes neli nädalat väldanud juhuslikustatud, topeltpimendatud, läbilõikelises pilootuuringus seonduvad 19 ALS-iga patsiendile antud 2,5–10 mg suurused päevased annused dronabinooli (Δ^9 -THC-d) une ja söögiisu paranemisega, ent mitte krampide või fastsikulatsioonide (lihastõmbluste) leevenemisega [44]. Lühem, kahe nädala pikkune uuring aga, vastupidi, ei näidanud samade näitajate paranemist patsientidel, kes said 10 mg dronabinooli päevas [45].

Mõlemas uuringus talusid patsiendid dronabinooli hästi; eksperimendis kasutatud annuste juures esines antud patsiendirühmal vähe kõrvalnähte.

Selgroovigastus (või seljaajuhaigus)

Loomadega läbi viidud prekliinilised uuringud annavad mõista, et seljaaju vigastamine põhjustab muutuseid endokannabinoidsüsteemi aktiivsuses ning et kannabinooidretseptorite agonistid võivad leevendada seljaajuvigastustega seonduvat neuropaatilist valu [46, p.], [47], [48, p. 212]. Leidub ka piiratud hulk kliinilist teavet kannabinooidide kasutamise kohta selgroovigastustega seonduvate sümptomite, nt valu, spastilisuse, lihasspasmide, kusepidamatuse ja uinumiskraskuste leevendamiseks. Dokumenteeritud pole küll kliinilisi uuringuid suitsetatud kanepi mõjudest neile sümptomitele, kuid kanepit tarvitanud patsiendid on juhtumikirjelduste raames teada andnud sümptomite subjektiivsest leevenemisest [3], [49]. Topeltpimendatud, platseebokontrollitud läbilõikeuuringutes Δ^9 -THC-ga ja/või Δ^9 -THC:CBD-ekstraktiga („Sativex“) viitavad valu, spastilisuse, lihasspasmide ja une kvaliteedi mõõdukale paranemisele selgroovigastusega patsientidel [3], [50], [51]. Juhuslikustatud, topeltpimendatud, platseebokontrollitud rööpuuring minimaalsete annustega 15–20 mg Δ^9 -THC-d päevas (keskmise päevane annus 31 mg suukaudselt manustatud Δ^9 -THC-d või 43 mg rektaalselt manustatud Δ^9 -THC hemisuksinaati) näitas spastilisuseskooride statistiliselt olulist paranemist selgroovigastusega patsientidel [52]. Veel hiljutisem topeltpimendatud, platseebokontrollitud läbilõikeuuring nabilooniga (0,5 mg kaks korda päevas) näitas selgroovigastusega patsientidel samuti spastilisuse vähenemist võrreldes platseeboga [53].

Kanadas kehtiv ravikanepi kättesaadavuse kord (*MMAR; Marihuana Medical Access Regulations*) võimaldab kuivatatud kanepiõisikuid tarvitada patsientidel, kes seoses selgroovigastuse või seljaajuhaigusega kogevad tugevat valu ja sagedasi lihasspasme ning kes pole konventsionaalsetest ravimitest abi saanud või kellel arsti hinnangul neist kasu ei oleks [31].

Kasutatud allikad:

- [1] H. C. Government of Canada, "Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids [Health Canada, 2013]," 12-Jun-2013. [Online]. Available: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/marihuana/med/infoprof-eng.php>. [Accessed: 06-Nov-2016].
- [2] B. M. Association, *Therapeutic Uses of Cannabis*. CRC Press, 1997.
- [3] J. E. Joy, S. J. Watson. Jr., and J. A. Benson, Jr., Eds., *Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base*. Washington, D.C.: National Academy Press, 1999.
- [4] S. K. Aggarwal, G. T. Carter, M. D. Sullivan, C. ZumBrunnen, R. Morrill, and J. D. Mayer, "Characteristics of patients with chronic pain accessing treatment with medical cannabis in Washington State," *J. Opioid Manag.*, vol. 5, no. 5, pp. 257–286, Oct. 2009.
- [5] M. Heutink, M. W. M. Post, M. M. Wollaars, and F. W. A. van Asbeck, "Chronic spinal cord injury pain: pharmacological and non-pharmacological treatments and treatment effectiveness," *Disabil. Rehabil.*, vol. 33, no. 5, pp. 433–440, 2011.
- [6] D. Baker *et al.*, "Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model," *Nature*, vol. 404, no. 6773, pp. 84–87, Mar. 2000.
- [7] D. Centonze, S. Rossi, A. Finazzi-Agrò, G. Bernardi, and M. Maccarrone, "The (endo)cannabinoid system in multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis," *Int. Rev. Neurobiol.*, vol. 82, pp. 171–186, 2007.
- [8] M. Di Filippo, L. A. Pini, G. P. Pelliccioli, P. Calabresi, and P. Sarchielli, "Abnormalities in the cerebrospinal fluid levels of endocannabinoids in multiple sclerosis," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 79, no. 11, pp. 1224–1229, Nov. 2008.
- [9] L. Jean-Gilles *et al.*, "Plasma endocannabinoid levels in multiple sclerosis," *J. Neurol. Sci.*, vol. 287, no. 1–2, pp. 212–215, Dec. 2009.
- [10] R. G. Pertwee, "Cannabinoids and multiple sclerosis," *Mol. Neurobiol.*, vol. 36, no. 1, pp. 45–59, Aug. 2007.
- [11] W. D. Lyman, J. R. Sonett, C. F. Brosnan, R. Elkin, and M. B. Bornstein, "Delta 9-tetrahydrocannabinol: a novel treatment for experimental autoimmune encephalomyelitis," *J. Neuroimmunol.*, vol. 23, no. 1, pp. 73–81, Jun. 1989.
- [12] K. Maresz *et al.*, "Direct suppression of CNS autoimmune inflammation via the cannabinoid receptor CB1 on neurons and CB2 on autoreactive T cells," *Nat. Med.*, vol. 13, no. 4, pp. 492–497, Apr. 2007.
- [13] G. Pryce and D. Baker, "Control of Spasticity in a Multiple Sclerosis Model is mediated by CB1, not CB2, Cannabinoid Receptors," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 150, no. 4, pp. 519–525, Feb. 2007.
- [14] J. L. Croxford *et al.*, "Cannabinoid-mediated neuroprotection, not immunosuppression, may be more relevant to multiple sclerosis," *J. Neuroimmunol.*, vol. 193, no. 1–2, pp. 120–129, Jan. 2008.
- [15] D. Baker, S. J. Jackson, and G. Pryce, "Cannabinoid control of neuroinflammation related to multiple sclerosis," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 152, no. 5, pp. 649–654, Nov. 2007.
- [16] A. J. Sánchez and A. García-Merino, "Neuroprotective agents: cannabinoids," *Clin. Immunol. Orlando Fla*, vol. 142, no. 1, pp. 57–67, Jan. 2012.
- [17] P. Consroe and S. Snider, "Therapeutic potential of cannabinoids in neurological disorders," in *Marijuana/Cannabinoids as therapeutic agents*, R. Mechoulam, Ed. Boca Raton, FL: CRC Press, 1986.
- [18] M. S. Chong, K. Wolff, K. Wise, C. Tanton, A. Winstock, and E. Silber, "Cannabis use in patients with multiple sclerosis," *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.*, vol. 12, no. 5, pp. 646–651, 2006.
- [19] S. A. Page, M. J. Verhoef, R. A. Stebbins, L. M. Metz, and J. C. Levy, "Cannabis use as described by people with multiple sclerosis," *Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol.*, vol. 30, no. 3, pp. 201–205, Aug. 2003.
- [20] A. J. Clark, M. A. Ware, E. Yazer, T. J. Murray, and M. E. Lynch, "Patterns of cannabis use among patients with multiple sclerosis," *Neurology*, vol. 62, no. 11, pp. 2098–2100, Jun. 2004.
- [21] J. Zajicek *et al.*, "Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial," *Lancet Lond. Engl.*, vol. 362, no. 9395, pp. 1517–1526, Nov. 2003.
- [22] J. P. Zajicek *et al.*, "Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 76, no. 12, pp. 1664–1669, Dec. 2005.

- [23] D. T. Wade, P. Makela, P. Robson, H. House, and C. Bateman, "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. Houndmills Basingstoke Engl.*, vol. 10, no. 4, pp. 434–441, Aug. 2004.
- [24] D. T. Wade, P. M. Makela, H. House, C. Bateman, and P. Robson, "Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis," *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.*, vol. 12, no. 5, pp. 639–645, Oct. 2006.
- [25] C. Collin, P. Davies, I. K. Mutiboko, S. Ratcliffe, and Sativex Spasticity in MS Study Group, "Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis," *Eur. J. Neurol.*, vol. 14, no. 3, pp. 290–296, Mar. 2007.
- [26] J. C. Hobart *et al.*, "Getting the measure of spasticity in multiple sclerosis: the Multiple Sclerosis Spasticity Scale (MSSS-88)," *Brain*, vol. 129, no. 1, pp. 224–234, Jan. 2006.
- [27] C. Vaney *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. Houndmills Basingstoke Engl.*, vol. 10, no. 4, pp. 417–424, Aug. 2004.
- [28] J. Zajicek *et al.*, "Effect of dronabinol on progression in progressive multiple sclerosis (CUPID): a randomised, placebo-controlled trial," *Lancet Neurol.*, vol. 12, no. 9, pp. 857–865, Sep. 2013.
- [29] J. P. Zajicek, J. C. Hobart, A. Slade, D. Barnes, P. G. Mattison, and MUSEC Research Group, "Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 83, no. 11, pp. 1125–1132, Nov. 2012.
- [30] J. Corey-Bloom *et al.*, "Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial," *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can.*, vol. 184, no. 10, pp. 1143–1150, Jul. 2012.
- [31] L. S. Branch, "Consolidated federal laws of canada, Marihuana Medical Access Regulations," 31-Mar-2014. [Online]. Available: <http://lois-laws.justice.gc.ca/eng/regulations/SOR-2001-227/index.html/>. [Accessed: 06-Nov-2016].
- [32] J. Killestein *et al.*, "Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS," *Neurology*, vol. 58, no. 9, pp. 1404–1407, May 2002.
- [33] M. Aragona *et al.*, "Psychopathological and cognitive effects of therapeutic cannabinoids in multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, crossover study," *Clin. Neuropharmacol.*, vol. 32, no. 1, pp. 41–47, Feb. 2009.
- [34] S. K. Aggarwal, "Cannabinergic pain medicine: a concise clinical primer and survey of randomized-controlled trial results," *Clin. J. Pain*, vol. 29, no. 2, pp. 162–171, Feb. 2013.
- [35] B. Pavisian, B. J. MacIntosh, G. Szilagyi, R. W. Staines, P. O'Connor, and A. Feinstein, "Effects of cannabis on cognition in patients with MS," *Neurology*, vol. 82, no. 21, pp. 1879–1887, May 2014.
- [36] R. M. Freeman, O. Adekanmi, M. R. Waterfield, A. E. Waterfield, D. Wright, and J. Zajicek, "The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: a multicentre, randomised placebo-controlled trial (CAMS-LUTS)," *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.*, vol. 17, no. 6, pp. 636–641, Nov. 2006.
- [37] S. Ja, B. Hk, M. Kd, G. Rm, N. J, and C. B, "Upper urinary tract abnormalities in multiple sclerosis patients with urinary symptoms.," *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 77, no. 3, pp. 247–251, 1996 1996.
- [38] C. Gratzke *et al.*, "Distribution and Function of Cannabinoid Receptors 1 and 2 in the Rat, Monkey and Human Bladder," *J. Urol.*, vol. 181, no. 4, pp. 1939–1948, 2009.
- [39] P. Tyagi, V. Tyagi, N. Yoshimura, and M. Chancellor, "Functional role of cannabinoid receptors in urinary bladder," *Indian J. Urol. IJU J. Urol. Soc. India*, vol. 26, no. 1, pp. 26–35, Mar. 2010.
- [40] P. Consroe, R. Musty, J. Rein, W. Tillery, and R. Pertwee, "The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis," *Eur. Neurol.*, vol. 38, no. 1, pp. 44–48, 1997.
- [41] C. M. Brady, R. DasGupta, C. Dalton, O. J. Wiseman, K. J. Berkley, and C. J. Fowler, "An open-label pilot study of cannabis-based extracts for bladder dysfunction in advanced multiple sclerosis," *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.*, vol. 10, no. 4, pp. 425–433, Aug. 2004.
- [42] S. Rossi, G. Bernardi, and D. Centonze, "The endocannabinoid system in the inflammatory and neurodegenerative processes of multiple sclerosis and of amyotrophic lateral sclerosis," *Exp. Neurol.*, vol. 224, no. 1, pp. 92–102, Jul. 2010.

- [43] E. L. Scotter, M. E. Abood, and M. Glass, "The endocannabinoid system as a target for the treatment of neurodegenerative disease," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 160, no. 3, pp. 480–498, Jun. 2010.
- [44] D. F. Gelinas, R. G. Miller, and M. Abood, "Pilot study of safety and tolerability of delta 9-THC (Marinol) treatment for ALS," *Amyotroph Lateral Scler Mot. Neuron Disord*, no. 3, pp. 23–24, 2002.
- [45] M. Weber, B. Goldman, and S. Truniger, "Tetrahydrocannabinol (THC) for cramps in amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind crossover trial," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 81, no. 10, pp. 1135–1140, Oct. 2010.
- [46] D. Garcia-Ovejero *et al.*, "The endocannabinoid system is modulated in response to spinal cord injury in rats," *Neurobiol. Dis.*, vol. 33, no. 1, pp. 57–71, Jan. 2009.
- [47] A. Hama and J. Sagen, "Antinociceptive effect of cannabinoid agonist WIN 55,212–2 in rats with a spinal cord injury," *Exp. Neurol.*, vol. 204, no. 1, pp. 454–457, Mar. 2007.
- [48] A. Hama and J. Sagen, "Sustained antinociceptive effect of cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 over time in rat model of neuropathic spinal cord injury pain," *J. Rehabil. Res. Dev.*, vol. 46, no. 1, pp. 135–143, 2009.
- [49] J. Malec, R. F. Harvey, and J. J. Cayner, "Cannabis effect on spasticity in spinal cord injury," *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 63, no. 3, pp. 116–118, 1982.
- [50] M. Maurer, V. Henn, A. Dittrich, and A. Hofmann, "Delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in a single case double-blind trial," *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, vol. 240, no. 1, pp. 1–4, 1990.
- [51] D. T. Wade, P. Robson, H. House, P. Makela, and J. Aram, "A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms," *Clin. Rehabil.*, vol. 17, no. 1, pp. 21–29, Feb. 2003.
- [52] U. Hagenbach *et al.*, "The treatment of spasticity with Delta9-tetrahydrocannabinol in persons with spinal cord injury," *Spinal Cord*, vol. 45, no. 8, pp. 551–562, Aug. 2007.
- [53] S. Pooyania, K. Ethans, T. Szturm, A. Casey, and D. Perry, "A randomized, double-blinded, crossover pilot study assessing the effect of nabilone on spasticity in persons with spinal cord injury," *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 91, no. 5, pp. 703–707, May 2010.

Lisa 7. Kannabinoidid epilepsia ravis

Tõlgitud Kanada tervishoiuministeeriumi kannabinoidmeditsiini-teatmiku „Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids“ viimatisest, 2013. aasta veebruaris värskendatud versioonist [1].

Kasvav hulk tõendeid viitab endokannabinoidsüsteemi osalemisele närvisüsteemi toonuse ja ärrituvuse moduleerimises ning võimalik, et epilepsia kulus. Nii loomade kui ka inimestega läbi viidud uuringud annavad mõista, et epileptiline aktiivsus seondub CB₁-retseptorite hulga ja jaotuse muutustega hipokampuses [2]–[4]. Ravimata, värskelt diagnoositud oimusagara epilepsiaga patsientide seljaajuvedelikus on täheldatud endokannabinoid anandamiidi tasemete alanemist [5].

Prekliinilised uuringud

Laboratoorsed uuringud eluskudedega ja loomkatsed viitavad üldiselt kannabinoidide antikonvulsiivsele toimele [6]–[10]. Kirjeldatud on aga ka nende vapluskrampe esile kutsuvat (prokonvulsiivset) mõju [6], [11]. CB₁-retseptorid paiknevad peamiselt presünaptilistel neuronitel, kus nad pärssivad klassikaliste virgatsainete vabanemist [12]. Kannabinoidide epilepsiaavastast toimet vahendab arvatavasti presünaptilise glutamaadi vabanemise CB₁-retseptori aktiveerumisest johtuv pärssimine [3], [13], teisalt võib GABA vabanemise presünaptiline pärssimine aga epileptogeenseid mõjusid esile kutsuda [7], [8], [10], [14], [15]. Seega võivad CB₁-retseptori agonistid epileptiformset (epilepsialaadset) aktiivsust nii esile kutsuda kui ka alla suruda sõltuvalt sellest, milliseid kannabinoidide suhtes tundlikke presünaptilisi terminale (kas glutamatergilisi või GABAergilisi) rohkem mõjutatakse [6], [13].

Kliinilised uuringud

Kanepi mõjusid inimeste epileptilistele sümptomitele kirjeldava kirjanduse kokkuvõtte jõudis järeldusele, et ehkki kanepi tarvitamine võib epilepsiahoogude sagedust mõnedel juhtudel vähendada ja teistel juhtudel hooge esile kutsuda, pole valdaval enamusel juhtudest sellel tõenäoliselt mingit olulist mõju [16]. Mõju puudumise põhjuseks võivad olla kehaväliseid kannabinoidide, nt Δ^9 -THC manustamise mõneti mittespetsiifilised toimed, mis tabavad nii eksitatorseid (erutavaid) kui ka inhibitoorseid (pärssivaid) neuroneid [6]. Või

maliku epilepsiaavastase ravimina on uuritud ka kannabidiooli (CBD-d; ülevaadet vt [17]), kuid neile esialgsetele uuringutele pole järgnenud ulatuslikumaid ja veenvamaid kliinilisi uuringuid.

(Pärast Kanada tervishoiuministeeriumi kanepiravi-teatmiku viimatist värskendamist on mõned sellised uuringud läbi viidud; ülevaadet kõige värskematest CBD epilepsiavastaseid mõjusid hinnanud kliinilistest uuringutest vt käesoleva lisa jaotistest „[Arennud pärast 2013. aastat](#)“ ja „[GW Pharmaceuticalsi epilepsiaravi-uuringud 2016. aastal](#)“. – *Toim.*) Meditsiiniliste uuringute tulemusi rühmitava sõltumatu mittetulundusorganisatsiooni Cochrane (end. Cochrane Collaboration) ülevaateuuring, mis hindas kannabinoidide nii monoteerapilise kui ka täiendravimina kasutamise tõhusust ja ohutust epilepsiahaigete ravis, leidis, et olemasolevad tõendid ei võimalda kannabinoidide kui epilepsiaravimite tõhususe kohta usaldusväärseid järeldusi teha [18]. Kuigi CBD-annuseid suurusega 200–300 mg on lühikese aja vältel väikesele hulgale patsientidele ohutult manustatud, pole pikaajalise kannabidioolravi ohutust usaldusväärset viisil hinnatud [18].

Kanadas kehtiv ravikanepi kättesaadavuse kord (*MMAR; Marihuana Medical Access Regulations*) võimaldab kuivatatud kanepiõisikuid tarvitada epilepsiapatsientidel, kes kogevad ägedaid haigushooge ja kes pole konventsionaalsetest ravimitest abi saanud või kellel arsti hinnangul neist kasu ei oleks [19].

Arennud pärast 2013. aastat

Pärast Kanada tervishoiuministeeriumi kannabinoidmeditsiini-teatmiku viimatist värskendamist on mõnede epilepsiaavormide kannabinoididega ravimise uurimises tehtud olulisi edusamme. Need on kokku võetud Ühendkuningriigi parlamendi erakondadeülese töörühma APPG for Drug Policy Reform tänavusele ravikanepi-raportile lisatud ülevaates kanepi ja kannabinoidide raviotstarbelistest rakendustest [20], millele järgmiseks viitame.

Epilepsia mõjutab u 1% elanikkonnast. Õnneks on saadaval lai valik antikonvulsante (krambivastaseid ravimeid) ning suisa 80% epilepsiajuhtudest alluvad täielikult ravile üheainsa antikonvulsandiga. Väiksemal hulgal patsientkonnast esineb refraktoorse epilepsiat, kuid enamikul neistki õnnestub hoida haigust kontrolli all kahe kuni kolme eri antikonvulsandi abil. Hoolimata antikonvulsantide uurimise vallas tehtud edusammudest ja uuemate antikonvulsantide kättesaadavusest leidub siiski patsiente, kelle epilepsia on refraktoorne praegu saadaolevate ühendite suhtes. Eriti kehtib see mõnede lapsea epilepsia vormide kohta nagu Dravet' sündroom ja Lennox-Gastaut' sündroom. Peale selle on epilepsiaravimitel sageli rängad soovimatud kõrvalmõjud, eriti, kui tarvitatakse mitut ravimit korraga. Nüüdseks on juba mitu aastat teada, et fütokannabinoididel on krambivastaseid mõjusid, mida on piisaval

määral kinnitatud prekliinilistes uuringutes ja loomamudelitel [21]. Olukord pole aga sugugi sirgjooneline. Paistab, et Δ^9 -THC mõjub mõnikord antikonvulsiivselt, teistes tingimustes aga prokonvulsiivselt (krampe soodustavalt). Peamine krambivastase toimega fütokannabinoid on kannabidiol (CBD). Lisaks paistab veel ühel fütokannabinoidil — kannabidivariinil — olevat antikonvulsiivseid omadusi [22]. Paraku on uuringuid inimestest katsealustega läbi viidud vähe ja nende kvaliteet jätab soovida, kuid kannabidioli kasulikkust kinnitavaid tõendeid koguneb üha rohkem ning leitud on ka väga esialgseid tõendeid kannabidivariini tõhususe kohta. CBD toimemehhanismi epilepsias pole välja selgitatud, kuid tundub tõenäoline, et selle mõjud avalduvad nii endikannabinoidsüsteemi vahendusel kui ka sellest väljaspool. Teada on, et CBD võib mõjutada muid retseptoreid ajus, nt vanilloidsüsteemi, 5HT_{1A}-retseptorit ning alfa-3- ja alfa-1-glütsiini retseptoreid. Kõigil neil võib olla roll epilepsia etioloogias [23].

Ühendkuningriigi kannabinoidravimitootja GW Pharmaceuticals on välja töötanud taimsest kanepist ekstrahitava vedela kannabidiolipreparaadi nimetusega „Epidiolex“. USA toidu- ja raviamet FDA on „Epidiolexile“ omistanud haruldaste ja harvaesinevate haiguste ravimi staatuse (*Orphan Drug Designation*) Dravet' sündroomi ja Lennox-Gastaut' sündroomi ravimiseks. Ravile raskesti alluva epilepsiaga patsientidelt on „Epidiolexi“ tarvitamise kohta kogutud juba ka esialgseid andmeid. O. Devinsky jt avaldasid tänavu ühe sellise uuringu tulemused [24]. Avatud (*open-label*) uuring hõlmas raskekujulise, lapseas algava, ravile raskesti alluva epilepsiaga 1–30-aastaseid patsiente, kes enne uuringu algust said stabiilseid annuseid epilepsiavastaseid ravimeid. Katsealused värvati uuringusse 11 USA epilepsiaravikeskusest. Patsientidele anti suukaudset kannabidioli 2–5 mg kehakilogrammi kohta; annust titreeriti, kuni see muutus talumatuks või küündis maksimaalselt 25–50 milligrammini kehakilogrammi kohta. Suure valimiga uuringusse hõlmatud 214 patsiendist 76% jätkasid ravi vähemalt 12 nädalat pärast esimese kannabidioliannuse saamist ja 64% hõlmati tõhusushinnangusse. Osalenud patsientidel esines epilepsia mitmesuguseid vorme, kuid 33 patsiendil oli diagnoositud Dravet' sündroom ja 31 patsiendil Lennox-Gastaut' sündroom. Patsiendid talusid ravimit suhteliselt hästi; rohkem kui 10% patsientidest esinesid sellised kõrvalnähud nagu somnolentsus, söögiisu vähenemine, kõhulahtisus, kurnatus ja krambid (ehkki viimased võisid johtuda samal ajal põetavast epilepsiast). Tugeva soovimatu kõrvalmõju-ilmingu tõttu lõpetasid ravi vaid viis patsienti. Motoorsete tõvehoogude hulga ühe kuu jooksul taandumise mediaanväärtus oli 36,5%. Autorid soovitasid ravimi ohutusprofiili ja tõhususe hindamiseks tulevikus läbi viia juhuslikustatud, platseebokontrollitud uuringuid.

Selle uuringu tulemusi toetab epilepsia ravimiseks oma lastele CBD-küllaseid kanepisaaduseid manustanud lapsevanematega läbi viidud veebipõhine küsitlusuuring. Küsitleti 117

epileptiliste laste vanemat, kellest 85% teatasid tõvehoogude sageduse vähenemisest ja 14% tõvehoogude täielikust taandumisest. Kanepipreparaate kasutati peamiselt ravile allumatu lapsega epilepsia, eriti Dravet' sündroomi ravimiseks. Lapsevanemad väitsid, et patsiendid talusid kõrvalmõjusid hästi ning et mõned „kõrvalmõjud“ — nt parem uni (53%), erksus (71%) ja meeleoludõus 63%) — olid isegi soodsad [25].

M. Tzadok ja kolleegid avaldasin tänavu (2016. aastal) päevakajalise ülevaate CBD-küllase ravikanepi kasutamisest ravile allumatu pediaatrilise epilepsia leevendamiseks. Tagasisivaatav uuring kirjeldas palju kannabidiooli (CBD-d) sisaldava ravikanepi mõju epilepsiahaigetele lastele. Uuringusse hõlmati 74 patsienti vanuses 1–18 aastat, kelle ravile allumatut epilepsiat oli püütud edutult leevendada vähemalt seitsme epilepsiaavastase ravimiga. Kõik patsiendid said vähemalt kolme, keskeltläbi kuue kuu jooksul ravi oliiviõlis lahustatud kanepikontsentratsiooniga, mille CBD-THC-vahekord oli 20:1. Ravi vähendas haigushoogude valdavust märkimisväärselt; suurem osa lastest (89%) teatasid tõvehoogude taandumisest. 18% katsealustest väitsid, et hood taandusid 75–100%, 12% teatasid hoogude 50–75-protsendisest vähenemisest ja 12 protsendil ilmnis hoogude 25–50-protsendine vähenemine. Viis patsienti (7%) teatasid haigushoogude ägenemisest, mis ajendas ravi CBD-ga katkestama. Täheledatai ka positiivseid muutuseid käitumises ja erksuses, keelelistes oskustes, suhtlemises, motoorsetes oskustes ja une kvaliteedis. Patsiendid paistsid ravimit hästi taluvat; soovimatute kõrvalnähtudena mainiti somnolentsust, kurnatust, seedeelundkonna häireid ja ärrituvust, mille peale viis patsienti ravimist loobusid.

Ettevõtte GW Pharmaceuticals tegeleb ka kannabidivariini (CBDV) põhise ravimi väljatöötamisega, mis, nagu mainitud, on ilmutanud mitmes eelkliinilises mudelis epilepsiaavastaseid toimeid. Nüüdseks on jõutud 130 epilepsiapatsienti hõlmava 2. etapi kliinilise uuringuni. Uuringu 1. etapis talusid 66 hea tervise juures katselooma ravimit ka kõige kõrgemate uuringus kasutatud annuste juures hästi ilma tõsiste või ränkade kõrvalnähtudeta; uuringut ei olnud vaja ka kõrvalnähtude talumatuse tõttu katkestada [26]. Ravimikatsetes kasutatava kannabidivariini-ühendi praegune n-õ töönimetus on „GWP42006“ [27], [28]. Ettevõtte GW Pharmaceuticals hinnangul on pediaatrilisi epilepsiapatsiente Ameerika Ühendriikides ligikaudu 140 000 ja Euroopas 230 000, mistõttu võib lapsega epilepsia ravimite arendamine olla tähtis valdkond ja avaldada märkimisväärselt mõju. Ettevõtte andis hiljuti teada ka kavatsusest hakata arendama „Epidiolexi“ kolmanda näidustuse raviks, milleks on haruldane pediaatriline, märkimisväärselt epileptiliste sümptomitega seonduv haigus tuberoosne skleroos e Bourneville'i tõbi.

Kokkuvõte

Ehkki teoreetiline alus epilepsia ravimiseks mõnede kannabinooididega on olemas ning katsed loomamudelitel ja esialgsed uuringud inimestega on lootustandvad, pole seni läbi viidud igakülselt usaldusväärseid uuringuid, kuid oodata on edasisi tulemusi. Hetkel leidub kannabinooidide ohutust ja tõhusust epilepsia ravis kinnitavaid andmeid veel vähe. (Pärast Ühendkuningriigi parlamendi erakondadeülese töörühma ravikanepi-raporti avaldamist on selliseid andmeid lisandunud; vt järgmist jaotist. – *Toim.*)

GW Pharmaceuticalsi epilepsiaravi-uuringud 2016. aastal

Pärast Ühendkuningriigi uimastireformi erakondadeülese parlamendirühma ravikanepi-raporti [20] avaldamist on ilmunud veel ühe uuringu tulemused, mis peaks M. P. Barnesi ja J. C. Barnesi koostatud aruandes kannabinooidipõhise epilepsiaravi tõendus põhisele antud hinnangut oluliselt kergitama.

Seni põhjalikemaks ja kvaliteetsemaks uuringuks kannabidioli (CBD) mõjudest Lennox-Gastaut' sündroomiga seonduvatele krampihoogudele oli tänavu septembris lõppenud juhuslikustatud, topeltpimendatud, platseebokontrollitud 3. etapi ravimiuuring „Epidiolexiga“ [29]. Koos varasemate „Epidiolexi“-uuringutega [30], [31] annavad selle tulemused ettevõttele GW Pharmaceuticals aluse esitada järgmise aasta esimeses pooles USA toidu- ja raviametile FDA taotlus „Epidiolexi“ tunnustamiseks Dravet' sündroomi ja Lennox-Gastaut' sündroomiga seonduvaid sümptomeid leevendava ravimina.

225 ravile allumatu ja kontrollimatu Lennox-Gastaut' sündroomiga diagnoostud patsienti vanuses 2–55 eluaastat jaotati kolme rühma, millest üks (n = 76) sai „Epidiolexi“ 20 mg kehakilogrammi kohta (mg/kg) päevas, teine (n = 73) 10 mg kehakilogrammi kohta ja kolmas (n = 76) platseebot. Nelja nädala pikkuse viiteperioodi vältel kujunes atooniliste, tooniliste ja toonilis-klooniliste hoogude (*drop seizure*) sageduse mediaanväärtuseks 85, mis 14 nädalat kestnud katseperioodil kahanes 20 mg/kg „Epidiolexi“ päevas saanud patsientidel 42% ja 10 mg/kg „Epidiolexi“ saanutel 37% võrreldes platseeborühmaga, kus hoogude taandumise määr oli 17%.

Patsiendid talusid ravi hästi; soovimatute kõrvalmõjude esinemas kattus „Epidiolexi“ eelmiste edukate 3. etapi uuringute — tänavu märtsis läbi viidud Dravet' sündroomi tekkeliste [30] ja juunis läbi viidud Lennox-Gastaut' sündroomi tekkeliste hoogude leevendamise [31] uuringute — tulemustes kirjeldatuga. Üks 10 mg/kg „Epidiolexi“, üks platseebot ja kuus 20 mg/kg „Epidiolexi“ saanud patsienti loobusid ravist tugevate kõrvalnähtude tõttu, samas kui

84 protsendist 10 mg/kg ravimit saanud patsientidest, kes kõrvalnähtudest teatasid, hindas 89% neid leebeks kuni mõõdukaks ja 94 protsendist, kes 20 mg/kg „Epidiolexi“ saanuna kõrvalnähte kogesid, hindasid neid leebeks kuni mõõdukaks 88%.

Kõige levinumad soovimatud kõrvalnähud (mis ilmnedid rohkem kui 10 protsendil aktiivset ravi saanud patsientidest) 10 mg/kg rühmas olid somnolentsus, söögiisu halvenemine, ülemiste hingamisteede nakkus, kõhulahtisus ja *status epilepticus*, kusjuures ühtegi *status epilepticus*'e juhtumit 10 mg/kg rühmas ei hinnatud ravimitekkeliseks. 20 mg/kg rühma hulgas olid ravi sagedasemateks kõrvalnähtudeks somnolentsus, söögiisu halvenemine, kõhulahtisus, ülemiste hingamisteede nakkus, püreeksia (palavik), oksendamine ja nina-neelupõletik (nohu).

13 patsienti, kes said 10 mg/kg „Epidiolexi“ päevas, kogesid ägedaid kõrvalnähu-hooge (millest kaht hinnati ravimitekkeliseks). 20 mg/kg rühmas oli sellised hooge samuti 13 patsiendil ja platseeborühmas 8 patsiendil (millest ühtegi hoogu ei peetud ravimitekkeliseks). 99% uuringu läbi teinud patsientidest nõustusid osalema jätku-uuringus [29].

Kasutatud allikad:

- [1] H. C. Government of Canada, "Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids [Health Canada, 2013]," 12-Jun-2013. [Online]. Available: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/marihuana/med/infoprof-eng.php>. [Accessed: 06-Nov-2016].
- [2] K. W. Falenski, R. E. Blair, L. J. Sim-Selley, B. R. Martin, and R. J. DeLorenzo, "Status epilepticus causes a long-lasting redistribution of hippocampal cannabinoid type 1 receptor expression and function in the rat pilocarpine model of acquired epilepsy," *Neuroscience*, vol. 146, no. 3, pp. 1232–1244, May 2007.
- [3] A. Ludányi *et al.*, "Downregulation of the CB1 cannabinoid receptor and related molecular elements of the endocannabinoid system in epileptic human hippocampus," *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, vol. 28, no. 12, pp. 2976–2990, Mar. 2008.
- [4] K. W. Falenski, D. S. Carter, A. J. Harrison, B. R. Martin, R. E. Blair, and R. J. DeLorenzo, "Temporal characterization of changes in hippocampal cannabinoid CB(1) receptor expression following pilocarpine-induced status epilepticus," *Brain Res.*, vol. 1262, pp. 64–72, Mar. 2009.
- [5] A. Romigi *et al.*, "Cerebrospinal fluid levels of the endocannabinoid anandamide are reduced in patients with untreated newly diagnosed temporal lobe epilepsy," *Epilepsia*, vol. 51, no. 5, pp. 768–772, May 2010.
- [6] A. J. Hill *et al.*, " Δ^9 -Tetrahydrocannabivarin suppresses in vitro epileptiform and in vivo seizure activity in adult rats," *Epilepsia*, vol. 51, no. 8, pp. 1522–1532, Aug. 2010.
- [7] M. J. Wallace, B. R. Martin, and R. J. DeLorenzo, "Evidence for a physiological role of endocannabinoids in the modulation of seizure threshold and severity," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 452, no. 3, pp. 295–301, Oct. 2002.
- [8] R. Mechoulam and A. H. Lichtman, "Neuroscience. Stout guards of the central nervous system," *Science*, vol. 302, no. 5642, pp. 65–67, Oct. 2003.
- [9] M. J. Wallace, R. E. Blair, K. W. Falenski, B. R. Martin, and R. J. DeLorenzo, "The endogenous cannabinoid system regulates seizure frequency and duration in a model of temporal lobe epilepsy," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 307, no. 1, pp. 129–137, Oct. 2003.
- [10] H. Shafaroodi *et al.*, "The interaction of cannabinoids and opioids on pentylenetetrazole-induced seizure threshold in mice," *Neuropharmacology*, vol. 47, no. 3, pp. 390–400, Sep. 2004.
- [11] A. B. Clement, E. G. Hawkins, A. H. Lichtman, and B. F. Cravatt, "Increased seizure susceptibility and proconvulsant activity of anandamide in mice lacking fatty acid amide hydrolase," *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, vol. 23, no. 9, pp. 3916–3923, May 2003.
- [12] B. E. Alger, "Retrograde signaling in the regulation of synaptic transmission: focus on endocannabinoids," *Prog. Neurobiol.*, vol. 68, no. 4, pp. 247–286, Nov. 2002.
- [13] M. Guzmán, "Cannabinoids: potential anticancer agents," *Nat. Rev. Cancer*, vol. 3, no. 10, pp. 745–755, Oct. 2003.
- [14] A. F. Hoffman and C. R. Lupica, "Mechanisms of cannabinoid inhibition of GABA(A) synaptic transmission in the hippocampus," *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, vol. 20, no. 7, pp. 2470–2479, Apr. 2000.
- [15] T. Nakatsuka, H.-X. Chen, S. N. Roper, and J. G. Gu, "Cannabinoid receptor-1 activation suppresses inhibitory synaptic activity in human dentate gyrus," *Neuropharmacology*, vol. 45, no. 1, pp. 116–121, Jul. 2003.
- [16] E. Gordon and O. Devinsky, "Alcohol and marijuana: effects on epilepsy and use by patients with epilepsy," *Epilepsia*, vol. 42, no. 10, pp. 1266–1272, Oct. 2001.
- [17] B. Lutz, "On-demand activation of the endocannabinoid system in the control of neuronal excitability and epileptiform seizures," *Biochem. Pharmacol.*, vol. 68, no. 9, pp. 1691–1698, Nov. 2004.
- [18] D. Gloss and B. Vickrey, "Cannabinoids for epilepsy," *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 6, p. CD009270, Jun. 2012.
- [19] L. S. Branch, "Consolidated federal laws of Canada, Marihuana Medical Access Regulations," 31-Mar-2014. [Online]. Available: <http://lois-laws.justice.gc.ca/eng/regulations/SOR-2001-227/index.html/>. [Accessed: 06-Nov-2016].

- [20] M. P. Barnes and J. C. Barnes, "Cannabis: The Evidence for Medical Use," APPG for Drug Policy Reform, May 2016.
- [21] E. C. Rosenberg, R. W. Tsien, B. J. Whalley, and O. Devinsky, "Cannabinoids and Epilepsy," *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.*, vol. 12, no. 4, pp. 747–768, Oct. 2015.
- [22] R. G. dos Santos, J. E. C. Hallak, J. P. Leite, A. W. Zuardi, and J. a. S. Crippa, "Phytocannabinoids and epilepsy," *J. Clin. Pharm. Ther.*, vol. 40, no. 2, pp. 135–143, Apr. 2015.
- [23] O. Devinsky *et al.*, "Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders," *Epilepsia*, vol. 55, no. 6, pp. 791–802, Jun. 2014.
- [24] O. Devinsky *et al.*, "Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial," *Lancet Neurol.*, vol. 15, no. 3, pp. 270–278, Mar. 2016.
- [25] S. A. Hussain *et al.*, "Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome," *Epilepsy Behav. EB*, vol. 47, pp. 138–141, Jun. 2015.
- [26] A. J. Hill *et al.*, "Cannabidivarin is anticonvulsant in mouse and rat," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 167, no. 8, pp. 1629–1642, Dec. 2012.
- [27] "Clinicians & Researchers," *GW Pharmaceuticals, plc*, 21-Sep-2016. [Online]. Available: <https://www.gwpharm.com/epilepsy-patients-caregivers/clinicians-researchers>. [Accessed: 09-Nov-2016].
- [28] "Products & Pipeline," *GW Pharmaceuticals, plc*, 08-Sep-2016. [Online]. Available: <https://www.gwpharm.com/products-pipeline>. [Accessed: 09-Nov-2016].
- [29] "GW Pharmaceuticals Announces Second Positive Phase 3 Pivotal Trial for Epidiolex (cannabidiol) in the Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome," *GW Pharmaceuticals, plc*, 26-Sep-2016. [Online]. Available: <https://www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticals-announces-second-positive-phase-3-pivotal-trial-epidiolex>. [Accessed: 09-Nov-2016].
- [30] "GW Pharmaceuticals Announces Positive Phase 3 Pivotal Study Results for Epidiolex (cannabidiol)," *GW Pharmaceuticals, plc*, 14-Mar-2016. [Online]. Available: <https://www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticals-announces-positive-phase-3-pivotal-study-results-epidiolex>. [Accessed: 09-Nov-2016].
- [31] "GW Pharmaceuticals Announces Positive Phase 3 Pivotal Trial Results for Epidiolex (cannabidiol) in the Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome," *GW Pharmaceuticals, plc*, 27-Jul-2016. [Online]. Available: <https://www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticals-announces-positive-phase-3-pivotal-trial-results-epidiolex>. [Accessed: 09-Nov-2016].