

Cannabidiol use in equine medicine - Part 2

Literature review

M. Tokareva¹
K. Wermer²
D. Cserhalmi^{2*}
L. A. Tóth³
Á. Alberti⁴
Zs. Wagenhoffer⁵
O. Korbacska-Kutasi⁵

1. PetCity Állatorvosi Rendelő
6000 Kecskemét, Halasi út 18/A

2. Állatorvostudományi Egyetem,
Növényteni Tanszék,
Budapest

*e-mail: cserhalmi.daniel@univet.hu

3. ARBOR AniHealth Kft.,
Verőce

4. Semmelweis Egyetem,
Farmakognózi Intézet,
Budapest

5. Állatorvostudományi Egyetem,
Állattenyésztési, Takarmányozástani
és Laborállat-tudományi Intézet,
Budapest

Kannabidiol (CBD) alkalmazása a lógyógyászatban 2. rész

Irodalmi összefoglaló

Tokareva Marina¹, Wermer Kata², Cserhalmi Dániel^{2*}, Tóth Luca Anna³, Alberti Ágnes⁴, Wagenhoffer Zsombor⁵, Korbacska-Kutasi Orsolya⁵

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők áttekintik a CBD állatgyógyászatban, azon belül a lógyógyászatban való alkalmazásával kapcsolatosan szakirodalmat, kitérve annak hatásmechanizmusára, a farmakokinetikai vizsgálatokra, ill. a főbb lehetséges indikációkra. A korábban más fajokkal kapcsolatban megjelent szakirodalmi adatok alapján az endokannabinoid rendszeren keresztül lehetőség nyílna a lovak életminőségének javítására fájdalommal, gyulladással járó kórképekben, ill. lovak viselkedészavariban. Lovakban a CBD hatékonyságának bizonyítását célzó tudományos kísérletek elvégzése egyre sürgetőbb, azonban az eddigi tanulmányok alapján további farmakokinetikai vizsgálatok szükségesek.

SUMMARY

In this paper, the latest literature of the use of cannabidiol (CBD) in equine medicine is summarised by the authors, including the pharmacology of cannabinoids, safeness of their use, experiments in pharmacodynamics and major indication of its use in horses. Cannabinoids are biologically active compounds isolated from the cannabis plant and are able to form stable bonds with cannabinoid receptors. CBD is a non-psychoactive cannabinoid.

In humans and other species (e.g. rodents, dogs, etc.) cannabinoids are proven to have anti-inflammatory, anticonvulsive, anxiolytic and analgesic effects. In veterinary medicine, cannabinoids have been studied in cases of osteoarthritis, neuropathies, epilepsy, allergic and respiratory diseases.

In equine medicine, the vast majority of publications focus on the pharmacokinetics of CBD, but true efficiency is anecdotal. The usual dose of CBD was given between 0.1–3 mg/kg. The highest plasma concentration of CBD was measured just above 50 ng/ml, which was the result of orally given full spectrum CBD pellet in 2 mg/kg dose. In one study, CBD oil was given transmucosally in a low dose of 0.1 mg/kg, which reached a significant 27 ng/ml plasma concentration of CBD. Therapeutic effect is reached between the plasma concentration of 200–800 ng/ml in canines. Exact therapeutic plasma concentration in horses has not been specified yet, which means that low biological utilization of CBD does not indicate low efficiency. There are several types of CBD products available for horse owners, however only a handful of products passed quality control inspections. This fact indicates that the manufacturer cannot prove the existence of the promised CBD concentration. The effectiveness of CBD in equine medicine is still not proven, however, based on the studies so far, further examinations of its pharmacokinetics are necessary.

A szerzők a cikksorozatuk első részében összefoglalták az orvosi kenderből (*Cannabis sativa* L.) nyert kannabinoidok, kiemelten a kannabidiol (CBD) hatásmechanizmusát, ill. főbb hatásait, valamint alapvető farmakokinetikai jellemzőit [1]. Jelen közleményben áttekintik a lógyógyászatban való alkalmazásával kapcsolatos szakirodalmi adatokat.

A CBD FARMAKOKINETIKAI VIZSGÁLATOK LOVAKBAN

A lovakon végzett farmakokinetikai vizsgálatokat a **Táblázat**ban foglaltuk össze. A közelmúltban megjelent egy tanulmány, ami lovakon végzett két kísérletsorozat eredményeit foglalja össze, amiben CBD-t tartalmazó pellet, ill. olaj etetése esetén vizsgálták a CBD farmakokinetikáját. A kísérlet első szakaszában két lovat 50 mg CBD-tartalmú pellettel vagy olajjal kezeltek. Az olajos készítmény alkalmazását követően szignifikánsan kisebb (~0,02 ng/ml) plazmakoncentrációt lehetett mérni a pelletált (~0,17 ng/ml) formához képest. Ez megerősíti a korábban, más fajokkal végzett kutatások alapján felállított elméletet, amely szerint a CBD felszívódását és hasznosulását javítja, ha azt a takarmánnyal együtt adjuk, azonban az 50 mg CBD-dózis után mért szérumkoncentráció minden esetben 1 ng/ml alatti volt. A kutatás második szakaszában hat lovat etetettek különböző dózissal (50, 100, 250 mg) CBD-pellettel. A 250 mg-osnál (ami egy átlagos 500 kg-os ló esetén 0,5 mg/ttkg-t jelent) a plazma CBD-szintje konzisztensen 1 ng/ml detektálási határ fölé emelkedett. A szerzők által megállapított dózis (25–50 mg/nap) lovak esetében nem biztos, hogy helytálló, mert nem alakít ki elégséges plazmaszintet [2].

COHEN és mtsai nyolc lovat (4 kancát és 4 heréltet) két csoportba osztva etettek olívaolajban elosztatott CBD-vel. Az első csoport 0,3 mg/ttkg, míg a második 0,6 mg/ttkg adagban kapott CBD-t szájon át, egy alkalommal. A legnagyobb koncentrációt mindkét esetben a beadást követő negyedik órában figyelték meg. A nagyobb dózis következtében a második csoport vérében szignifikánsan nagyobb koncentrációban (2,55 ng/ml) volt mérhető a CBD, és a takarmányfelvétel is több volt [3].

Egy másik kutatásban nyolc egészséges ló bevonásával vizsgálták a CBD viselkedésre gyakorolt hatását, ill. az esetlegesen kialakuló mellékhatásokat egyszeri, 250 mg szájon át történő beadása után. Az alkalmazott termék egy emulziós oldat volt, amely úgy volt kialakítva, hogy növelje a CBD biológiai hasznosulását, a vegyület stabilitását és könnyű, pontos adagolást tegyen lehetővé. Az adagot az embereknek nyugtatásra, szorongásra javasolt mennyiség alapján határozták meg. A lovak testtömege 600 és 800 kg között változott, így az alkalmazott adag 0,3–0,4 mg/ttkg CBD volt. A vérben a CBD legnagyobb átlagos koncentrációja 2,47 ng/ml volt, de ezen plazmaszint mellett a lovakon sem klinikai hatás, sem pedig káros mellékhatás nem volt észlelhető [4].

RYAN és mtsai szezámolajba kevert CBD-por farmakokinetikáját, ill. a viselkedésben okozott mellékhatásait és gyulladáscsökkentő potenciálját vizsgálták, szájon át adva 0,5, 1 és 2 mg/ttkg adagban tizenkét, koplaltatott telivér lóban. A vizsgálat időtartama alatt mellékhatást nem figyeltek meg az állatokon. A CBD, ill. két metabolitjának (7-hidroxi- és 7-karboxi-kannabidiol) kimutatására vér- és vizeletmintát vettek. Mindhárom dózissal CBD-t jól tolerálták az állatok. A CBD mindhárom dózis esetében kimutatható volt a vérplazmában. A legmagasabb plazmaszint ($6,14 \pm 3,52$ ng/ml) a 2 mg/ttkg dózis beadását követően volt mérhető, amelyet körülbelül három óra alatt ért el. A felezési idő körülbelül tíz óra volt. A vizeletben mind az anyamolekula, mind a metabolitjai kimutathatóak voltak még 72 órával a beadást követően is. A kísérlet a CBD gyulladáscsökkentő hatásának alátámasztását célozta, ezért a vérmintákban gyulladással biomarkereket is vizsgáltak, azonban az alkalmazott dózisok esetén nem lehetett kimutatni sem a CBD COX- (ciklooxygenáz), sem pedig a LOX- (lipoxigenáz) enzimgátló hatását [5].

Lovakban a hatásosnak tekinthető plazmaszint eléréséhez jelentős dózis adagolása szükséges

TÁBLÁZAT. CBD farmakológiai vizsgálatok lovakban

TABLE. Pharmacokinetic evaluation of CBD in horses

Hivatkozás	Ló	Kezelési idő	Gyógyszerforma	Dózis	Plazmaszint	Klinikai cél	Eredmény
JONES és mtsai, 1.projekt [2]	1	Egyszeri	Pellet	50 mg	<1 ng/ml	Farmakokinetikai vizsgálat	Pellet esetén jobb felszívódás; májenzim-aktivitás-emelkedés
	1		Olaj	50 mg			
JONES és mtsai, 2.projekt [2]	6	Egyszeri	Pellet	50 mg	> 1 ng/ml	Farmakokinetikai vizsgálat	Szívverésszám kisebb a 2. csoportban; nagyobb takarmányfelvétel a 2. csoportban
	6			100 mg			
	6			250 mg			
COHEN és mtsai [3]	4	Egyszeri	CBD olajban	0,3 mg/ttkg	0,51 ng/ml	Farmakokinetikai vizsgálat; viselkedés változás	Szívverésszám kisebb a 2. csoportban; nagyobb takarmányfelvétel a 2. csoportban
	4	Egyszeri	CBD olajban	0,6 mg/ttkg	2,55 ng/ml		
HILL és BRYNE [4]	8	Egyszeri	Emulzió	250 mg	2,47 ng/ml	Farmakokinetikai vizsgálat; viselkedés változás; mellékhatások	Nincs mellékhatás; nincs viselkedés-változás
RYAN és mtsai [5]	12	Egyszeri	CBD por olajban	0,5 mg/ttkg	C_{max} : 1,69 ± 0,830 ng/ml T_{max} : 2,81 ± 0,984 óra $T_{1/2}$: 10,7 ± 3,61 óra	Farmakokinetikai vizsgálat; mellékhatások; gyulladáscsökkentő hatás vizsgálata	Nincs mellékhatás; nincs gyulladásmarker-csökkenés; vizeletben is kimutatható a CBD és metabolitjai; éhgyomori felszívódás nem megfelelő
				1 mg/ttkg	C_{max} : 3,22 ± 2,18 ng/ml T_{max} : 4,75 ± 3,77 óra $T_{1/2}$: 10,6 ± 3,84 óra		
				2 mg/ttkg	C_{max} : 6,14 ± 3,52 ng/ml T_{max} : 3,18 ± 0,982 óra $T_{1/2}$: 9,88 ± 3,53 óra		
LUEDKE és WILHELM [6]	13	Egyszeri	„Full-spektrum” olaj	0,1 mg/ttkg	C_{max} : 27,2 (13–53,9) ng/ml; T_{max} : 2,9 (1,9–4,3) óra	Farmakokinetikai vizsgálat; transzmukozális felszívódás	Transzmukozális felszívódás magasabb plazmaszintet eredményezhet
WILLIAMS és mtsai [7]	7	7 nap	"Full-spektrum" CBD Pellet	0,35 mg/ttkg	CBD C_{max} : 6,6 ± 2,1 ng/ml T_{max} : 1,8 ± 1,2 óra	Farmakokinetikai vizsgálat; mellékhatások	Nincs mellékhatás
					THC C_{max} : 0,7 ± 0,6 ng/ml T_{max} : 2,5 ± 1 óra		
				2 mg/ttkg	CBD C_{max} : 51 ± 14 ng/ml T_{max} : 2,4 ± 1,1 óra $T_{1/2}$: 10,4 ± 6 óra		
					THC C_{max} : 7,5 ± 2,2 ng/ml T_{max} : 2,9 ± 1,1 óra		

Hivatkozás	Ló	Kezelési idő	Gyógyszerforma	Dózis	Plazmaszint	Klinikai cél	Eredmény
Yocom és mtsai 2022 1. projekt [8]	6	Egyszeri	Napraforgó-lecitolaj-alapú CBD	1 mg/ttkg	C_{max} : 4,3 ± 2,1 ng/ml; T_{max} : 4,1 ± 4,1 óra	Farmakokinetikai vizsgálat	-
	6			3 mg/ttkg	C_{max} : 19,9 ± 15,6 ng/ml; T_{max} : 5,0 ± 3,7 óra		-
Yocom és mtsai 2022 2. projekt [8]	6	6 hét	Napraforgó-lecitolaj-alapú CBD	2 × 0,5 mg/ttkg	-	Mellékhatások; ízületi folyadékban megjelenő CBD-koncentráció	A CBD mérhető volt az ízületi folyadékban (8/12 lóban); enyhe hypocalcaemia; emelkedett májenzim aktivitás (8/12 lóban)
	6			2 × 1,5 mg/ttkg	-		
TURNER és mtsai 2022 [9]	6	Egyszeri	CBD szójaolajban	2 mg/ttkg	CBD C_{max} : 18,54 ± 9,8 ng/ml; T_{max} : 2,46 ± 1,62 óra; $T_{1/2}$: 7,22 ± 2,86 óra	Farmakokinetikai vizsgálat; biológiai hasznosulás idős lovakban; mellékhatás	Biológiai hasznosulás: 7,92% ± 2,85% nincs mellékhatás; vérkép, alap biokémiai paraméterek: nincs elváltozás
	2 (4)		CBD por DMSO-ban	0,1 mg/ttkg	CBD $T_{1/2}$: 3,15 ± 2,19 óra		

A CBD jól felszívódik a szájnyalvakahártyáról

Egy másik farmakokinetikai kutatás során tizenhárom, egészséges, koplaltatott lovat kezeltek kannabinoid-olajjal (0,1 mg/ttkg) szájon át, igyekezve kihasználni a nyálkahártyán keresztüli felszívódást. Az olaj 12,6 mg/ml koncentrációban tartalmazott CBD-t. Az összességében 3-4 ml mennyiségű olajat a maxillaris nyálkahártyára jutatták a metszőfogak elé. A beadás után vérmintákat gyűjtöttek 72 órán keresztül. A nyálkahártyán keresztül történő beadást követően a C_{max} 27,2 (13–53,9) ng/ml volt T_{max} : 2,9 (1,9–4,3) órában. Az olaj beadását a lovak jól tolerálták [6].

Egy tanulmányban két fázisban 0,35 mg/ttkg, majd 2 mg/ttkg dózisban etettek lovak számára kifejlesztett „full-spektrum” CBD-tartalmú készítményt hét napon keresztül hét lóval. A két szakaszt két hét kimosási fázis szakította meg. A megfelelő időközönként vett vérmintákban CBD- és THC-mennyiséget határozták meg. A 2 mg/ttkg-os adag után már markánsabb átlagos szérumkoncentrációt (51 ± 14 ng/ml) mértek, mint a korábban említett vizsgálatok során, amely körülbelül két és fél óra (2,4 ± 1,1 óra) alatt alakult ki a beadást követően. Eredményeik alapján valószínűsíthető, hogy lovak vérében viszonylag biztos plazmakoncentráció alakul ki a kezelés harmadik napja környékére. A terminális felezési idő körülbelül 10 óra volt. A THC szintén mindkét dózis után detektálható mennyiségben jelent meg a vérben. Az állatok a nagyobb (2 mg/ttkg) dózist is jól tolerálták, tünetekben megnyilvánuló mellékhatást nem figyeltek meg a vizsgálat időtartama alatt. A szerzők további, a CBD farmakokinetikájára irányuló vizsgálatok elvégzését sürgetik, amelyek során rövidebb időközökkel alkalmazott és nagyobb dózisú CBD kezeléseket elemeznének [7].

Yocom és mtsai tizenkét lovon vizsgálták a CBD farmakokinetikáját, rövidtávú biztonságosságát, ill. a különböző orális dózisok (1, ill. 3 mg/ttkg) alkalmazását követően az ízületi folyadékban mérhető CBD-koncentrációt. A projekt első felében egyszeri dózis után végeztek CBD-plazmaszintmérést. A 3 mg/ttkg CBD-olaj beadása után a maximális plazmakoncentráció 19,9 ± 15,6 ng/ml volt, amely kisebb a korábbi tanulmányban leírt 2 mg/ttkg adagban etetett „full-spektrum” CBD-pellettal elért értéknél (51 ± 14 ng/ml). Ez szintén a pelletált forma alkalmazása felé billenti a mérleg nyelvét. A második projektben az első csoport 0,5 mg/ttkg, a második pedig 1,5 mg/ttkg CBD-t kapott napi kétszer, 6 héten keresztül.

***Iv. beadást követően
gyorsabb a felezési
idő, mint po.
alkalmazás esetén***

Az ízületi folyadékban mérték a CBD koncentrációját, amely tizenkettőtől nyolc ló esetében volt kimutatható [8].

Egy friss kutatásban a CBD farmakokinetikáját, biológiai hasznosulását és farmakológiai hatását vizsgálták idős lovakban. Tudásunk szerint ez az első olyan vizsgálat, amelyben iv. adtak be dimetil szulfoxidban (DMSO) hígított CBD-port lovaknak. A kísérlet időtartama alatt nem számoltak be mellékhatásról. Vérépet, ill. alap biokémiai vizsgálatot is végeztek, de nem találtak szignifikáns eltérést a vizsgált paraméterekben [9]. A CBD felezési ideje rövidebb volt (oralis esetén 7, míg iv. készítménynél 3 óra), mint a korábbi tanulmányokban. Ezt a különbséget a szerzők a különböző gyógyszerformákkal magyarázták. A korábbi vizsgálatokhoz hasonlóan a CBD-metabolitok közül a 7-hidroxi-kannabidiol igen kis értéket ért el és koncentrációja hamar a kimutathatósági határ alá csökkent a plazmában. A domináns metabolit a lovak vérében a 7-karboxi-kannabidiol volt, ami még 11 nappal is kimutatható maradt az egyszeri beadást követően. Maga az anyamolekula (CBD) 24 órával mind az iv., mind pedig a szájon át történő beadás esetén sem volt kimutatható a vérben. A CBD biológiai hasznosulása körülbelül 8% volt. Kutyaiban korábban 13 és 19%-os hasznosulást írtak le. Meglátásuk szerint a gyenge biológiai hasznosulás egyik oka a jelentős preszisztémás elimináció. Emelett befolyással lehet a hasznosulásra a gyomor-bélrendszer teltsége, a pH-változások, a felszívásra alkalmas területek, a fehérjékhez való kötődés mértéke, a ló emésztőszervrendszerére jellemző enzimek, ill. jelen tanulmány esetén a lovak idős kora is [9].

A CBD FŐBB INDIKÁCIÓI LOVAKBAN

STRESSZOLDÓ, NYUGTATÓ, ANXIOLITIKUS HATÁS

A lovak viselkedészavarai mind a verseny-, mind pedig a hobbicélú lovassportban központi szerepet töltenek be. Kezelésük a ló tartó és állatorvos számára is kihívást jelent. Egy nyugtalan, ijedős, esetenként túlzottan agresszív ló önmagára és környezetére is veszélyt jelenthet, ill. értéke is csökken, hiszen lovagolhatóságát, kezelhetőségét, ill. egészségét (pl.: lovak gyomorfekély-szindrómája, sérülések) is befolyásolhatja. A lovak természetüknél fogva menekülő állatok, így gyakran viselkednek nyugtalanul számukra új, ismeretlen szituációkban, főleg fajtársaik jelenlétének hiányában [10]. Minden olyan tevékenység, ami kizökkenti az állatot a megszokott körülményeiből, mint pl. a költöztetés, az állatorvosi beavatkozás, versenyre, bemutatóra szállítás, stb. stresszfaktort jelent a lovak számára. Sok ló képes alkalmazkodni az új helyzetekhez, ill. sokszor a megfelelő nevelés is segít, azonban egyes állatok, akár a megfelelő képzés és bánásmód esetén is egész életük során kezelhetetlenek maradhatnak bizonyos szituációkban, ezáltal veszélyessé válva a környezetükre és önmagukra is [10].

A tulajdonosok körében egyre nő az igény, hogy CBD-tartalmú termékeket alkalmazzanak nyugtatásra lovak szállítása, nyírása, rehabilitációs munka, új környezethez való szoktatása, állatorvosi vagy körmölési, patkolási munkákhoz. Anekdotális adatok alapján a legtöbb lónál (átlagosan 545 kg) 80–125 mg CB-olaj vagy paszta beadása után 20–30 perccel jelentkezik a hatás, amely körülbelül 8–12 órán keresztül tart [10], azonban ezeket az adatokat jelenleg tudományos publikáció nem támasztja alá.

DRAEGER és mtsai a CBD lovak reaktivitására és mozgására gyakorolt hatását vizsgálták. A vizsgálatban tizenhét Quarter Horse heréltet vontak be (kontrollcsoport, $n = 8$, kezelt csoport $n = 9$). A kezelt csoport tagjai napi egyszer 100 mg CBD-pelletet kaptak hat héten át. Ez egy átlagos 500 kg-os ló esetén 0,2 mg/ttkg dózisnak felel meg. A reaktivitást az idegentárgytesztrel, a mozgást pedig egy analízáló program segítségével vizsgálták. A kezelt lovak kisebb mértékű reaktivitást mutattak a kontrollcsoportéhoz képest [11]. Ez az eredmény arra enged

***A lovak gyakran
viselkednek nyugtalanul
számukra új, ismeretlen
szituációkban***

következtetni, hogy a CBD-kiegészítés hozzájárulhat a lovak nyugtatásához, a kutatás során azonban nem vizsgálták a CBD felszívódásának mértékét, és nem mértek plazmaszintet. A korábbi vizsgálatok alapján a 0,2 mg/ttkg dózis valószínűleg nem alakít ki elégséges plazmakoncentrációt ahhoz, hogy a terápiás hatás kialakuljon, a kutyákban végzett kísérletekben megállapított hatékony plazmaszinthez képest.

FÁJDALOMCSILLAPÍTÁS ÉS GYULLADÁSCSÖKKENTÉS

Osteoarthritis

Az akár több ízületet is érintő osteoarthritis egy gyakori elváltozás főleg középkorú-idősebb lovakban. A leggyakoribb terápiás megoldások közé tartozik a szisztémás gyulladáscsökkentők (főleg nem-szelektív vagy COX-2-szelektív nem-szteroid gyulladáscsökkentők) adása, helyileg az érintett ízület kezelése (kortikoszteroidok, hyaluronsav, stb.), ill. a szájon át alkalmazott takarmánykiegészítők (pl.: glükózamin, kondroitin-szulfát stb.) etetése [10]. Az ízületek egészségét szolgáló takarmánykiegészítők mennyisége exponenciálisan nőtt a piacon az elmúlt 10 évben. Ez nagy valószínűséggel annak köszönhető, hogy a nem-szteroid gyulladáscsökkentő, ill. glükokortikoid-tartalmú gyógyszereken kívül nincs igazán más gyulladáscsökkentő potenciállal rendelkező termék [10]. A nem-szteroid gyulladáscsökkentők hosszú időtartamú alkalmazása lovakban könnyen alakít ki gyomorfekélyt, ill. vesekárosodáshoz vezethet [10, 12]. Az ízületek ismételt helyi kezelése kortikoszteroidokkal károsítja a porcot, ill. azok hatékonysága is csökkenhet [10, 13]. Az arthritis kórfejlődésében kiemelt szerepet töltenek be a gyulladással citokinek. Más fajokon végzett korábbi kísérletek alapján feltételezhető a CBD gyulladáscsökkentő hatása. GAMBLE és mtsai egyéb gyulladáscsökkentő terápia mellett kiegészítésként alkalmaztak CBD-t osteoarthritisben szenvedő kutyáknál, amellyel mérhető javulást értek el [16]. A CBD alkalmazása lovak ízületet érintő megbetegedéseinek terápiájában szintén egy kiemelten előremutató kutatási terület.

Savós patairha-gyulladás

A savós patairha-gyulladása (laminitis) egy szintén gyakori megbetegedés a lovaknál. Habár a kiváltó ok eltérő lehet (pl.: metabolikus szindróma, Pituitary pars intermedia dysfunction – Cushing-kór, sérülés, stb.), a laminitis mindig erős fájdalommal jár [10]. Heveny szakaszában központi szerepet tölt be a megnövekedett COX-enzimexpresszió, leukocytá-migráció, ill. a gyulladással citokinek nagy mennyiségű termelődése. A laminitis ezek mellett neuropatikus fájdalommal is jár [14], ezért menedzselése nagy kihívás az állatorvosok számára. A betegség gyakran vezet kontrollálhatatlan fájdalomhoz, majd eutanáziához [10, 15, 16]. Kezelésében leggyakrabban a nem-szteroid gyulladáscsökkentőket, gabapentint, pentoxifillint, a lábvégek hűtését, patagipszet és/vagy a korrektív patkolást alkalmazzák [10]. A nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek közül pl. a fenilbutazon vagy a flunixin meglumin nem csak a gyulladáscsökkentő potenciáljuk miatt képesek a fájdalmat csillapítani, hanem a centralis szenzoros neuronokon kifejtett gátló hatásukon keresztül is [14]. A korábban leírtak alapján az endokannabinoidok gyulladáscsökkentő, ill. neuropatikus fájdalomcsillapító hatását feltételezik. Ezen tulajdonságoknak köszönhetően alkalmas alternatívaként szolgálhat a savós patairha-gyulladásos eseteknél [10], amit jelenleg csupán egy esetleírás támaszt alá. Egy 9 éves melegvérű kancánál laminitist diagnosztizáltak egy súlyos fertőző betegséget követően. A patacsont mindkét első lábon súlyos mértékben rotálódott. A kanca 500 mg CBD-tartalmú pasztát kapott naponta 6 héten keresztül, majd 250 mg CBD-pasztát további 4 hétig. A kezelés megkezdése előtt a lónak erős fájdalmai voltak és nem volt mozgatható. Három nappal a CBD-terápia megkezdése után a kanca általános állapota szignifikáns javulást mutatott, mozgása és étvágya javult. A megfelelő kezelés és korrektív patkolás után a kanca sántaságmentesen tért vissza a munkába [10].

A CBD alkalmazása lovak ízületet érintő megbetegedéseiben egy fontos kutatási terület

Egy súlyos laminitisben szenvedő kanca CBD-kezelés hatására három nap alatt jelentős javulást mutatott

Bélgyulladás

A kólika szintén egy igen gyakori, hasi fájdalommal járó kórkép. Lovak ileumában immunhisztokémiai módszerekkel már kimutatásra kerültek kannabinoid-receptorok. Ezek jelenléte fontos szerepet játszhat a gyomorbélrendszeri gyulladásos folyamatok és a visceralis fájdalom kezelésében kannabinoidokkal. [17]

A lovakban előforduló gyulladásos bélbetegségek gyógykezelésében a CBD szintén ígéretes hatóanyagoknak tűnik. Egy már korábban említett metaanalízisben humán, ill. rágcsálólcolitises eseteket vizsgáltak. Adataik alapján a kannabinoidok képesek a gyulladás csökkentésére a bélrendszerben és javítják a prognózist [10]. Ezen felül több tanulmány is született, amely a CBD gyulladáscsökkentő hatását támasztja alá kutyák, ill. emberek esetében [18, 19], ugyanakkor a lovakon végzett kísérletben nem figyeltek meg csökkenést a gyulladásos biomarkerek vizsgálatakor. A szerzők szerint nagyobb adag vagy a gyógyszerforma, ill. a beadás módjának változtatással az eredmények javíthatók lehetnek [5].

Mechanikus allodynia

ELLIS és CONTINO egy quarter horse kanca mechanikus allodynia (fájdalmat nem okozó ingerre adott fájdalmas válaszreakció) sikeres kezelését írták le kannabidiollal. A kanca tünete hyperaesthesia volt a mar-, ill. válltájékon. Az érintett tájék érzékenységének kivételével a fizikális, idegrendszeri, ill. sántaságvizsgálat során nem tapasztaltak kóros elváltozást. A nyak- és martájék röntgen-, ill. ultrahangvizsgálata is negatív eredménnyel zárult. Gyomortükrözést nem végeztek. A gabapentinnel, magnéziummal és E-vitaminnal, prednisolonnal, majd akupunktúrával történő gyógykezelés sikertelensége után kezdték meg a CBD alkalmazását. Napi kétszer 250 mg CBD-port etettek takarmányba keverve. Ez napi kétszer 0,5 mg/ttkg dózissal felel meg egy átlagos 500 kg-os ló esetén. A tünetek a beadást követő 36 óra után enyhültek, majd megszűntek. Hatvan nappal később a dózist a felére csökkentették, ami egy napon belül a tünetek visszatéréséhez vezetett. Az eredeti dózis (napi 2 × 250 mg) visszaállítása után a tünetek újra megszűntek és a dózis fokozatos csökkentése (két hónap alatt napi 1 × 150 mg-ra) mellett a ló szinte tünetmentes maradt [20]. Az esettanulmányban alkalmazott dózis (2 × 0,5 mg/ttkg) a korábban leírt farmakokinetikai vizsgálatok alapján elvileg nem alakít ki a terápiás hatás kiváltásához elegendő plazmaszintet, azonban ez a kívánt hatás elérése szerint is változhat, hiszen lehetséges, hogy a szervrendszerek között is különbség van a kannabinoid-receptorok mennyiségében. Lehetséges, hogy az idézett tanulmányban a kívánt hatás azért alakult ki, mert a bőrben több receptor fejeződik ki, ill. a kannabinoidok lipofil jellegéből feltételezhető, hogy hosszabb alkalmazás esetén akkumulálódnak a szövetekben. Ezen felvetések bizonyítására további kísérletek elvégzése szükséges.

Mechanikus allodynia esetén is sikerrel alkalmazták a CBD-kezelést egy esettanulmányban

SEBGYÓGYULÁS, HELYI ALKALMAZÁS

Egy lovakon végzett vizsgálatban a CBD sebgyógyulásra gyakorolt hatását vizsgálták. Az 1%-os CBD-t manukamézzel vegyítve alkalmazták topikálisan. A végtagon műtétileg ejtett sebet bélsárral szennyezték, majd ezeket a sebgyógyulásig eltérő módon kezelték. Az első csoportban CBD-vel vegyített manukamézzel, a második csoportban csak manukamézzel, a harmadik csoportban pedig steril Salsol-oldattal, de nem találtak szignifikáns különbséget a három csoport között a sebgyógyulás mértékében (sebméret, napi gyógyulási arány, teljes sebgyógyulási idő) [21].

BIZTONSÁGOS ALKALMAZHATÓSÁG, TOXICITÁS ÉS DOPPING

A marihuana-toxikózis társállatok esetében viszonylag gyakori és leginkább a THC-tartalommal hozható összefüggésbe

A marihuana-toxikózis társállatok esetében viszonylag gyakori, és általában a pszichoaktív potenciállal rendelkező THC-vel hozható összefüggésbe [22]. A legtöbbször kutyákkal kapcsolatban jelentettek mérgezést [22, 23], de ilyen jellegű eseteket leírtak már macskában, ill. egyéb társállatban is [22–26], amelyekben a leggyakrabban előforduló tünetek az inkontinencia, zavartság, ataxia, letargia, hyperaesthesia és a bradycardia voltak [23]. Az esetek túlnyomó többségében a THC-hatóanyagot tartalmazó, ehető termékek állnak a mérgezések hátterében [23].

Lóban a marihuána okozta mérgezések dokumentációja igen hiányos [22]. A szerzők tudomása szerint 1951-óta a tudományos irodalomban nem jelent meg lovak mérgezését leíró tanulmány [24]. Halálos kimenetelű mérgezés az állatorvosi praxisban ritkán fordult elő. Egy ló esetében súlyosfokú kólikát okozott, amely elhulláshoz vezetett, de boncolás nem történt [26], továbbá egy 1950-ben megjelent cikkben írtak le hirtelen halált lovakban, ill. öszvérekben nagy mennyiségű *Cannabis indica* elfogyasztását követően [24].

Egy nemrégiben megjelent esettanulmány egy nyolcéves kanca és egy húsz éves mén számára marihuánamérgezését írja le. A területen legálisan, humán fogyasztásra termelték marihuánát. Mindkét állatot kézből etették meg körülbelül 5 gramm friss növényvel. Ez a kanca számára esetében körülbelül 11,1 mg/ttkg, míg a ménnél 12,6 mg/ttkg kannabisznövényt jelentett. A tünetek a kanca esetében 24–36, a ménnél 72 órával a felvétel után jelentkeztek. Mindkét számarnál letargia és depresszió volt a vezető tünet, de a kanca számára esetén ez ataxiával, enyhe kólikás tünetekkel, tachypneával és csökkent nyelvtónussal egészült ki. Mindkét állat véréből THC jelenléte volt kimutatható nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiás módszerrel. A kanca számára vérében másfélszer nagyobb koncentrációban (53,3 ng/ml) volt jelen a THC a mén számaréhoz (35 ng/ml) képest, amely magyarázatul szolgálhat a súlyosabb tünetekre. CBD nem jelent meg kimutatható mennyiségben az állatok vérében. A számarak tünetei 24 órával a kórházba érkezést követően szupportív terápiára megszűntek [24].

A lovaknál, tünetekben is megnyilvánuló marihuánamérgezés kezelésére nincs tudományosan alátámasztott kezelési javaslat, és csak a tünetek enyhítésére irányuló szupportív terápia javasolt. A gyomormosással, ill. orálisan aktív szén, és hashajtó szerek adásával csökkenthető a felszívódás mértéke, ezáltal a tünetek erőssége [24].

A májenzimaktivitás-változások vizsgálata kiemelten fontos lehet a CBD esetleges májkárosító hatásának feltérképezésében. Szintén fontos kutatási téma a máj egyéb enzimszisztemekre gyakorolt hatása is, hiszen pl. a CYP-450- (citokróm P450) enzimszisztem befolyásolása hatással lehet a vele esetlegesen egyszerre alkalmazott gyógyszerek (pl.: nem-szteroid gyulladáscsökkentők) lebontására.

Több, kutyákon végzett kísérletben emelkedést figyeltek meg az alkalikus foszfatáz (ALP) enzim szintjében nagyobb adagok esetén [18, 27, 28]. Az egyik, lovakban végzett farmakokinetikai vizsgálat során is emelkedett májenzimaktivitást tapasztaltak, azonban ez egy egyednél sem lépte át a fiziológiás felső határt [2].

Egy egerek máján végzett kísérletben kimutatták, hogy a kezdeti CBD-terápia csökkentette bizonyos enzimek (CYP-450), hexobarbital-hidroxiláz, eritromicin-N-demetiláz, 6- β -tesztoszteron-hidroxiláz) aktivitását. A CYP-450 esetén az látszott, hogy a kezdeti CBD-dózis legalább egy izoenzim működését inaktíválta, azonban az ismételt adagolás esetén olyan izoenzimek indukálódtak, amelyek ellenálltak az újbóli inaktívációnak [29].

Egy tanulmányban azt vizsgálták, hogy a naponta szájon át adagolt CBD okoz-e a lovakban szedációt, ataxiát vagy egyéb változást az egészségügyi paraméterekben (vérhematológia és biokémiai paraméterek, klinikai alapértékek, testsúly).

Lóban és számarban is leírtak már marihuánamérgezést

A májenzimaktivitás-változások vizsgálata kiemelten fontos lehet a CBD esetében is

**A hosszan tartó
CBD-terápia igen
költséges lehet a
tulajdonos számára**

**A kannabinoidok
tiltott hatóanyagok
számítanak a
lóversenysportban**

**Lovakban a CBD
hatékonyságának
bizonyítását célzó
tudományos kísérle-
tek elvégzése
egyre sürgetőbb**

A 20 egészséges telivér lovat 56 napon keresztül monitorozták. A szedáció és ataxia mértékét hetente vizsgálták egy standardizált pontozórendszer alapján. A kezelt csoport 150 mg CBD-t tartalmazó pelletet, míg a kontrollcsoport CBD-mentes tápot kapott. Mellékhatást nem figyeltek meg az állatoknál, valamint az egészségügyi paraméterek, ill. a szedáció és ataxia mértékében sem találtak különbséget a két csoport között [30].

Lovak esetében nagy dózisu THC hatását tudomásunk szerint nem vizsgálták az esetleges nem kívánatos mellékhatások, mint az ataxia, idegrendszeri rendellenességek, nyugtalanság fokozódása, ill. a jogi szabályozás miatt. Ugyanakkor korábban egerekben leírták a THC és a CBD közötti szinergista hatást [31], így súlyos fokú fájdalommal járó megbetegedések esetén elméletileg érdemes lehet a CBD mellett a kezelést THC-vel is kiegészíteni [10], bár hazánkban a szigorú jogi szabályozások miatt ez jelenleg nem megoldható. Említést érdemel, hogy hasonlóan az emberekhez, állatok esetében is kialakulhat tolerancia a THC-vel szemben, így a dózis emelése válhat szükségessé [10]. Emellett a hosszan tartó CBD-terápia igen költséges lehet a tulajdonos számára. A CBD-dózis csökkenthető egy kevés THC-kiegészítéssel, így téve költséghatékonyabbá a kezelést [10].

A legtöbb, versenyeket felügyelő szövetség doppingvizsgálat esetén kannabinoidok kimutatására irányuló vizsgálatokat is végeztet, ugyanis a kannabinoidok tiltott hatóanyagok számítanak a versenysportban. Erre a tulajdonosok figyelmét javasolt felhívni. A korábban ismertetett vizsgálatok alapján körülbelül hét nap szükséges a CBD kiürüléséhez. Ezen kiürülési időn a dózis növelése, ill. a többszöri alkalmazás változtathat, de ennek pontosítására további vizsgálatok elvégzésre van szükség [10].

MEGVITATÁS

Az elmúlt három évtizedben világszerte rohamosan nő a természetes, gyógynövényekből származó hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerek, kiegészítők iránti kereslet [32], mind a tulajdonosok mind az állatorvosok körében. A növényeket emberemlékezet óta alkalmazzák a gyógyászatban [33], azonban használatuk legtöbbször anekdotikus, tapasztalati alapon történik, és hiány van a készítmények hatásfokát alátámasztó tudományos alapokon nyugvó értekezésekből [34].

A fájdalomcsillapításban elsődlegesen alkalmazott gyógyszerek, mint a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek vagy kortikoszteroidok, súlyos, gyomor-bélrendszert, májat és vesét érintő mellékhatásokat válthatnak ki hosszútávú alkalmazás során [10, 12, 35]. A lovak viselkedészavarai, nyugtalansága, esetenként agresszivitása, nem csupán a lótulajdonosok, trénerok, állatorvosok életét nehezíti meg, hanem akár életet veszélyeztető helyzetet is teremthet, valamint a ló egészségügyi károsodásához is vezethet (pl.: lovak gyomorfehér-szindrómája, sérülések). A lóasztma egy igen elterjedt betegség, kezelése igen összetett és rengeteg kihívást rejt, mind a lótartó, mind pedig az állatorvos számára. Korábbi, más fajokon végzett kísérletek alapján feltételezhetjük, hogy az endocannabinoid-rendszeren keresztül számtalan lehetőség nyílik a felsorolt problémakörök megoldására, mérséklésére és ezáltal a lovak életminőségének javítására, épp ezért lovakban a CBD hatékonyságának bizonyítását célzó tudományos kísérletek elvégzése egyre sürgetőbb, azonban az eddigi tanulmányok alapján további farmakokinetikai vizsgálatok szükségesek.

Kérdéses ugyanis, hogy várhatjuk-e lovak esetében a terápiás hatás kialakulását az eddig mért CBD-plazmakoncentrációk alapján, hiszen a korábban elért legnagyobb érték alig haladta meg az 50 ng/ml-t. Kuttyák esetén 200 és 800 ng/ml közé helyezik a szükséges koncentrációt.

Az eddigi kutatások alapján elmondható, hogy az 1–2 mg/ttkg CBD beadását követően a hatóanyag detektálható mennyiségben jelenik meg a lovak plazmá-

Lovak esetén még nem határoztak meg ténylegesen terápiás plazmakoncentrációt

A szájon át beadott CBD-olajnak nagyon gyenge a biológiai hasznosulása

Az alkalmazott gyógyszerforma, valamint a választott termék is nagyban befolyásolhatja az elért CBD-plazmaszintet

jában. Egyelőre lovak esetén még nem határoztak meg ténylegesen terápiás plazmakoncentrációt, így a CBD gyenge biológiai hasznosulása nem feltétlenül jelent rossz hatékonyságot [9]. Fontos azt is megjegyezni, hogy hatékonyság szempontjából a terápiás cél is központi szerepet játszik, hiszen pl. a fajok, valamint egyedeken belül a szervrendszerek között is eltérő lehet a kannabinoidtípusú, ill. kannabinoidokhoz köthető receptorok eloszlása, így lehetséges, hogy bizonyos esetekben alacsonyabb plazmaszint is kiválthat jótékony hatást [20].

A korábbi tanulmányok alapján megfigyelhető, hogy az alkalmazott dózis növelésével a CBD plazmakoncentrációja is növekszik. Lovakban eddig kutatási körülmények között alkalmazott legnagyobb CBD-dózis (3 mg/ttkg) nem okozott detektálható mellékhatást a kezelt állatonál, habár májenzimaktivitás emelkedést mértek, azonban ez nem lépte át a fiziológiás értékeket [2, 8].

Fontos szempont még a beadott dózis mellett a hatóanyag biológiai hasznosulása, hiszen hiába növeljük a dózist, ha az nem szívódik fel vagy oszlik meg megfelelően a szervezetben. Lovak esetében több gyógyszercsoportnál is jellemző, hogy szájon át történő adagolás után rossz a felszívódás, gyenge a biológiai hasznosulás. Ennek oka lehet az alacsony gyomor pH, a lassú gyomorbélrendszeri tranzitidő, ill. a gyógyszerek béltartalomhoz való kötődése. Az eddigi vizsgálatok közül a legmagasabb plazmakoncentrációt (C_{max} : 51 ± 14 ng/ml) egy pelletált készítmény abrakba keverésével tudták elérni. Érdekes kiemelni azt a kísérletet is, ahol CBD-olajat alkalmaztak és a készítményt a nyálkahártyára juttatták. A nyálkahártyán keresztüli felszívódás és ezáltal az előző közleményünkben említett „first pass” hatás [1, 36], vagyis, hogy az orálsan beadott hatóanyag egy része a bélben, ill. a májban azelőtt metabolizálódik, hogy elérné a szisztémás keringést, ezáltal csökken a hatóanyag biológiai hozzáférhetősége [37] elkerülésével a beadott alacsony dózishoz (0,1 mg/ttkg) képest egy igen markáns plazmakoncentrációt (C_{max} : 27,2 (13-53,9) ng/ml) tudtak elérni [6]. Ebben a tanulmányban „full spektrum” CBD-olajat alkalmaztak, amely felveti a kérdést, hogy a jelenlévő egyéb anyagok (más kannabinoidok, terpének, flavonoidok) befolyásolják-e a kialakuló CBD-plazmaszintet.

Számos készítményforma rendelkezésére áll a ló tulajdonosok számára: paszta, por, pellet, ill. olaj, csak hogy néhányat említsünk, azonban a piacon megtalálható tengernyi termék közül viszonylag kevés esett át költséges minőségi kontrollon [5]. Egy viszonylag friss tanulmány rávilágít ennek hiányára, hiszen a termékek CBD-tartalma a detektálási határ alattitól ($<0,19$ $\mu\text{g/g}$) egészen a 8,410 $\mu\text{g/g}$ -ig változhat [38]. A következetesség és az ellenőrzés hiánya a gyártásban szinte lehetetlenné teszi a termékek megfelelő adagolását [35].

Mindezek alapján látható, hogy a megválasztott dózis mellett a beadás módja és az alkalmazott gyógyszerforma, valamint a választott termék is nagyban befolyásolhatja az elért CBD-plazmaszintet.

IRODALOM

1. Wermer K, Cserhalmi D, Tokareva M, Korbacska-Kutasi O (2022) A kannabidiol (CBD) alkalmazása a lógyógyászatban: 1. rész: Irodalmi összefoglaló. *Magy Állatorvosok Lapja* 144:13
2. Jones K, Thomas E, Porr S (2019) Cannabidiol (CBD) supplementation in horses: A pilot study. *Posters-at-the-Capitol*
3. Cohen L, Jones T, Guay K, Smith WB, Nichols J, Elwonger F (2021) 62 Evaluation of oral supplementation of cannabidiol (CBD) in horses. *J Equine Vet Sci* 100:103525. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2021.103525>
4. Hill E, Bryne W (2021) 135 Safety and behavioural effects of cannabidiol applied as an oral administration in horses. *J Equine Vet Sci* 100:103598. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2021.103598>
5. Ryan D, McKemie DS, Kass PH, Puschner B, Knych HK (2021) Pharmacokinetics and effects on arachidonic acid metabolism of low doses of cannabidiol following oral administration to horses. *Drug Test Anal* 13:1305–1317. <https://doi.org/10.1002/dta.3028>
6. Heather AD (2019) Novel Analgesics and the Impact of Route of Administration in the Horse. pp 164–187
7. Williams MR, Holbrook TC, Maxwell L, Croft CH, Ientile MM, Cliburn K (2021) Pharmacokinetic Evaluation of a Cannabidiol Supplement in Horses. *J Equine Vet Sci* 110:103842. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2021.103842>
8. Yocom AF, O'Fallon ES, Gustafson DL, Contino EK (2022) Pharmacokinetics, Safety, and Synovial Fluid Concentrations of Single- and Multiple-Dose Oral Administration of 1 and 3 mg/kg Cannabidiol in Horses. *J Equine Vet Sci* 103933. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2022.103933>
9. Turner SE, Knych HK, Adams AA (2022) Pharmacokinetics of cannabidiol in a randomized crossover trial in senior horses. *Am J Vet Res* 83:ajvr.22.02.0028. <https://doi.org/10.2460/ajvr.22.02.0028>
10. Luedke C, Wilhelm T (2021) Cannabinoids in Equine Medicine. In: Cital S, Kramer K, Hughston L, Gaynor JS (eds) *Cannabis Therapy in Veterinary Medicine*. Springer International Publishing, Cham, pp 295–305
11. Draeger A, Thomas E, Jones K, Godwin P, Davis A, Porr S (2021) 81 Cannabidiol in the horse: Effects on movement and reactivity. *J Equine Vet Sci* 100:103544. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2021.103544>
12. Sánchez-Aparicio P, Florán B, Rodríguez Velázquez D, Ibanco-vichi JA, Varela Guerrero JA, Recillas S (2020) Cannabinoids CB2 Receptors, One New Promising Drug Target for Chronic and Degenerative Pain Conditions in Equine Veterinary Patients. *J Equine Vet Sci* 85:102880. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2019.102880>
13. McLWRAITH CW (2010) The use of intra-articular corticosteroids in the horse: What is known on a scientific basis? *Equine Vet J* 42:563–571. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2010.00095.x>
14. Hopster K, Driessen B (2021) Pharmacology of the Equine Foot: Medical Pain Management for Laminitis. *Vet Clin N Am, Equine Pract* 37:549–561 <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2021.08.004>
15. Pollard D, Wylie CE, Newton JR, Verheyen KLP (2020) Factors associated with euthanasia in horses and ponies enrolled in a laminitis cohort study in Great Britain. *Prev Vet Med* 174:104833. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2019.104833>
16. Hopster K, van Eps AW (2019) Pain management for laminitis in the horse. *Equine Vet Educ* 31:384–392. <https://doi.org/10.1111/eve.12910>
17. Galiazzo G, Tagliavia C, Giancola F, Rinnovati R, Sadeghinezhad J, Bombardi C, Grandis A, Pietra M, Chiocchetti R (2021) Localisation of Cannabinoid and Cannabinoid-Related Receptors in the Horse Ileum. *J Equine Vet Sci* 104:103688. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2021.103688>
18. Gamble L-J, Boesch JM, Frye CW, Schwark WS, Mann S, Wolfe L, Brown H, Berthelsen ES, Wakshlag JJ (2018) Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs. *Front Vet Sci* 5: <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00165>
19. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS (2006) Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 45:50–52. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei183>
20. Ellis KL, Contino EK (2021) Treatment using cannabidiol in a horse with mechanical allodynia. *Equine Vet Educ* 33: <https://doi.org/10.1111/eve.13168>
21. McIver V, Tsang A, Symonds N, Perkins N, Uquillas E, Dart C, Jeffcott L, Dart A (2020) Effects of topical treatment of cannabidiol extract in a unique manuka factor 5 manuka honey carrier on second intention wound healing on equine distal limb wounds: a preliminary study. *Aust Vet J* 98:250–255. <https://doi.org/10.1111/avj.12932>
22. Iffland K, Grotenhermen F (2017) An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. *Cannabis Cannabinoid Res* 2:139–154. <https://doi.org/10.1089/can.2016.0034>
23. Amissah RQ, Vogt NA, Chen C, Urban K, Khokhar J (2021) Prevalence and Characteristics of Cannabis-induced Toxicoses in Pets: Results from a Survey of Veterinarians in North America. 2021.12.14.472663
24. Fitzgerald AH, Magnin G, Pace E, Bischoff K, Pinn-Woodcock T, Vin R, Myhre M, Comstock E, Ensley S, Coetzee JF (2022) Marijuana toxicosis in 2 donkeys. *J Vet Diagn Invest* 104063872110642. <https://doi.org/10.1177/10406387211064269>
25. Girling SJ, Fraser MA (2011) Cannabis intoxication in three Green iguanas (*Iguana iguana*). *J Small Anim Pract* 52:113–116. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2010.01017.x>
26. Donaldson CW (2002) Marijuana exposure in animals. *Vet Med* 437–439
27. McGrath S, Bartner LR, Rao S, Packer RA, Gustafson DL (2019) Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy. *J Am Vet Med Assoc* 254:1301–1308. <https://doi.org/10.2460/javma.254.11.1301>
28. McGrath S, Bartner LR, Rao S, Kogan LR, Hellyer PW A (2019) Report of Adverse Effects Associated With the Administration of Cannabidiol in Healthy Dogs. *Am J Holistic Vet Med Assoc* 52
29. Bornheim LM, Correia MA (1989) Effect of cannabidiol on cytochrome P-450 isozymes. *Biochem Pharmacol* 38:2789–2794. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(89\)90432-2](https://doi.org/10.1016/0006-2952(89)90432-2)
30. St. Blanc MP, Chapman AM, Keowen ML, Garza F, Liu C-C, Gray L, Andrews FM (2022) Effects of a supplement containing Cannabidiol (CBD) on sedation and ataxia scores and health. *J Equine Vet Sci* 104085. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2022.104085>
31. King KM, Myers AM, Soroka-Monzo AJ, Tuma RF, Tallarida RJ, Walker EA, Ward SJ (2017) Single and combined effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol in a mouse model of chemotherapy-induced neuropathic pain. *Br J Pharmacol* 174:2832–2841. <https://doi.org/10.1111/bph.13887>
32. Ekor M (2014) The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Pharmacol* 4:177. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00177>

33. Smith-Schalkwijk MJ (1999) Veterinary phytotherapy: an overview. *Can Vet J* 40:891–892
34. Elghandour MMY, Reddy PRK, Salem AZM, Reddy PPR, Hyder I, Barbabosa-Pliego A, Yasaswini D (2018) Plant bioactives and extracts as feed additives in horse nutrition. *J Equine Vet Sci* 69:66–77
35. Mercer MA, Davis JL (2021) Cannabinoids in veterinary medicine: Is there evidence to support the trend? *Equine Vet Educ* 33:177–179. <https://doi.org/10.1111/eve.13199>
36. De Briyne N, Holmes D, Sandler I, Stiles E, Szymanski D, Moody S, Neumann S, Anadón A (2021) Cannabis, Cannabidiol Oils and Tetrahydrocannabinol—What Do Veterinarians Need to Know? *Animals* 11:892. <https://doi.org/10.3390/ani11030892>
37. Doherty MM, Pang KS (1997) First-Pass Effect: Significance of the Intestine for Absorption and Metabolism. *Drug Chem Toxicol* 20:329–344. <https://doi.org/10.3109/01480549709003891>
38. Meng Q, Buchanan B, Zuccolo J, Poulin M-M, Gabriele J, Baranowski DC (2018) A reliable and validated LC-MS/MS method for the simultaneous quantification of 4 cannabinoids in 40 consumer products. *PLoS ONE* 13:e0196396. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196396>

Közlésre érke.: 2023. jan. 3.