

Állatorvostudományi Egyetem
Kórélettani és Onkológiai Tanszék



A CBD olaj alkalmazása az állatorvosi gyakorlatban

The use of CBD oil in veterinary practice

Készítette: Hosek Alexandra

állatorvos szak, VI. évfolyam

Témavezető: Dr. Vajdovich Péter

ÁTE, Kórélettani és Onkológiai Tanszék

tanszékvezető, egyetemi docens

Budapest, 2023.

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke	3
2. Absztrakt	4
3. Abstract	5
4. Bevezetés	6
5. Szakirodalmi áttekintés	7
5.1 <i>A kannabisz használatának története az állatgyógyászatban</i>	7
5.1.1 Lovak	7
5.1.2 Kutyák	7
5.1.3. Macskák	7
5.2 <i>A kannabidiol jellemzése</i>	8
5.2.1 Előfordulás, jellemzők.....	8
5.2.2 Szerkezet.....	9
5.3. <i>Farmakokinetikai jellemzők</i>	9
5.3.1 A farmakokinetikáról általában	9
5.3.2 Gyógyszertranszport, felszívódás, megoszlás.....	9
5.3.3 Metabolizmus, excretio	10
5.4. <i>Hatásmechanizmus</i>	12
5.4.1 Endokannabinoid rendszer (ECS).....	12
5.4.2 Fitokannabinoidok	13
5.5. <i>A CBD terápiás célpontjai</i>	14
5.5.1 Gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító hatások	14
5.5.2 CBD hatása az epilepsiára	14
5.5.3. Szorongáscsökkentő hatások.....	15
5.5.4. A CBD hatása az oxidatív stresszre	15
5.5.5 A CBD hatása osteoarthritisben	16
5.5.6 A CBD és a daganatos kórképek	16
5.6 <i>A CBD olaj előállítása</i>	17
5.7. <i>A CBD toxikus hatásai</i>	18
5.8 <i>Szabályozás</i>	19
5.8.1 OGYÉI állásfoglalás.....	19
5.8.2 Kannabiszipar	20
6. Célkitűzések	21
7. Módszer	22
8. Eredmények	23
8.1 <i>A kannabidiol hatása kutyák neoplasztikus sejtjeinek proliferációjára és a MAP-kináz aktivációra az autofágia és az apoptózis során (Henry és mtsa.)</i>	23
8.1.1 A kísérlet célja.....	23
8.1.2. A kísérlet körülményeinek leírása	23

8.1.3. A vizsgálatok menete	23
8.1.4 A vizsgálatok eredményei	24
<i>8.2. CBD alkalmazása átmeneti sejtes carcinomában.....</i>	<i>26</i>
8.2.1 TCC kórkép	26
8.2.2 CBD vizsgálat menete	26
8.2.3 A CBD hatása a kemoterápiás szerekkel.....	26
8.2.4 A piroxikám kemoterápiával kombinált hatásának vizsgálata	26
8.2.5 A kísérlet értékelése	27
<i>8.3 Állatorvosok és állattartók véleménye a kannabinoidokat tartalmazó termékek használatáról</i>	<i>29</i>
9. Következtetés	32
10. Irodalomjegyzék	33
11. Köszönetnyilvánítás	38

1. Rövidítések jegyzéke

5-HT	5-hidroxitriptamin
7-COOH-CBD	7-karboxi-kannabidiol
7-OH-CBD	7-hidroxi-kannabidiol
ALP	alkalikus foszfatáz
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BSEP	Bile Salt Export Pump
CB	kannabinoid receptor
CBD	kannabidiol
CBDA	kannabidiolsav
CYP 450	citokróm P-450
ERK	extracellulárisan szabályozott kináz
JAK	Janus-kináz
IL	interleukin
MAPK	p38 mitogén aktivált protein kináz
mTOR	mammalian target of rapamycin
NADPH	nikotinamid-adenin- dinukleotid-foszfát
NO	nitrogén-monoxid
OA	oszteoartritisz
OGYÉI	Országos Gyógyszerészeti és Élelmezésegészségügyi Intézet
PKB	protein-kináz B
PLC	foszfolipáz-C
PI-3-kináz	foszfatidilinozitol-kináz-3
Plod1	prokollagén lizin 2-oxoglutarát reduktáz
ROS	reaktív oxigén származékok
SOD	szuperoxid-dizmutáz
TCC	átmeneti sejtes karcinóma
THC	Δ^9 -tetrahidrokannabinol
TNF	tumor nekrosis faktor
TRPV1	transziens receptor potenciál vanilloid-1

2. Absztrakt

A kannabidiol (CBD) a Cannabis sativa növény nem pszichotróp fitokannabinoidja. A CBD egyre népszerűbbé kezd válni a hagyományos terápiák kiegészítéseként illetve alternatívájaként kutyák és macskák egészségügyi kezelésében. A kannabidiol alkalmazása nagyon sokrétűnek bizonyul, többek között a fájdalom, epilepszia, szorongás és a tumorok bizonyos típusainak kezelésére. A használatról egyre többen vélekednek pozitívan, így egyre több állatorvosi tanácsot kérnek az alkalmazásról az állattartók. A háziállatoknál történő tapasztalatok alapuló alkalmazás mellett a kutatók igyekeznek bizonyítékot szerezni a hatékonyságra és a biztonságos használatra, valamint a farmakokinetika pontos mechanizmusára. A CBD nem toxikus jellege azért kiemelkedően fontos, mert ez lehetővé teszi az állattartók könnyebb elfogadását a kezelések egyik formájaként. Összességében elmondható, hogy a kannabidiolok vizsgálata biztató eredményeket mutat, de egyelőre a tanulmányok száma elég korlátozott és további vizsgálatokra van szükség annak érdekében, hogy a CBD megfelelő kiegészítő kezelés lehet-e.

3. Abstract

Cannabidiol (CBD) is a non-psychoactive phytocannabinoid from the *Cannabis sativa* plant. CBD is becoming increasingly popular as a supplement or alternative to traditional therapies in the medical treatment of dogs and cats. The use of cannabidiol is proving to be very versatile, including the treatment of pain, epilepsy, anxiety and certain types of tumours. With a growing number of positive views on its use, more and more veterinarians are seeking advice about using from pet owners. In addition to experience-based use in pets, researchers are seeking evidence of efficacy and safe use, as well as the exact mechanism of pharmacokinetics. The non-toxic character of CBD is of particular importance because it allows for easier acceptance by pet owners as a form of treatment. Overall, studies on cannabidiols show promising results, but for now the number of studies is limited and further studies are needed to determine whether CBD can be an appropriate supplement treatment.

4. Bevezetés

Az elmúlt néhány évben ugrásszerűen megnőtt a érdeklődés a kender termékek iránt. A kender virágának fő, nem pszichoaktív tulajdonságokkal rendelkező származéka a kannabidol (CBD). Ezt először Roger Adams izolálta 1940-ben [1]. Jelenleg az állatgyógyászatban és a humán gyógyászatban is népszerű a CBD olaj alkalmazása kiegészítő terápiás kezelésként. Az alkalmazást az orvostudomány számos területén alkalmazzák. Pozitív hatással van a gyulladással és fájdalommal járó kórképekben illetve az epilepsziában is. Állattartók tapasztalata alapján sikeresen enyhíthető vele a kutyák szorongása. Számos tanulmány történt már az osteoarthritisben szenvedő kutyákról is, ahol nagyon jó hatékonysággal működött a CBD. Szakdolgozatomban kiemelten foglalkozom a CBD terápiás hatásával a tumoros megbetegedésekben, ahol egy ígéretes kiegészítő lehetőségnek mutatkozik a kannabidol olaj használata a különböző mellékhatások enyhítésére.

A következő oldalakban szeretnék a diplomamunkám keretében egy átfogó képet adni a CBD olaj lehetséges klinikai alkalmazási területeiről az állatorvosi gyakorlatban és két tanulmányon keresztül szeretném bemutatni a tumoros sejtekre való közvetlen hatását. Itt áttekintem a hatásvizsgálatot egy kísérletben, majd a CBD konkrét alkalmazását egy daganatos kórképben. Végül az alkalmazással kapcsolatos véleményekből készített felmérést mutatom be.

5. Szakirodalmi áttekintés

5.1 A kannabisz használatának története az állatgyógyászatban

5.1.1 Lovak

A görög irodalomban számos feljegyzés található a kannabisz használatáról mind embereknél, mind lovaknál. Használtak orrvérzés ellen szárított leveleket, illetve magokat is galandférgesség ellen. A magokat feláztatták valamilyen folyadékban, áztatás és kipréselés után felmelegítették és fülbe csepegtették fájdalmak és gyulladások ellen használva [2] A „Berlin Hippiatrica” nevű gyűjtemény, amiben lógyógyszereket jegyeztek fel, leírja, hogy a leveleket használták sebkötözésre is. A „Cambridge Hippiatrica”, ami egy másik gyűjtemény, leírja a galandférgesség elleni kezelési receptúrát [3]. A kannabisz használata lovak kólikás megbetegedéseiben, vastagbélgyulladásában és egyéb betegségeinek kezelésében hosszú évszázadokon keresztül használatos volt. A gyógyszerek csomagolásaiból néhány fennmaradt és így bizonyítékul szolgál arra, hogy valóban terápiás használata volt. A legelső feljegyzés 1607-ből származik. Ennek szerzője Edward Topsell, aki leírta, hogy kendermagot adva a lónak gyors súlygyarapodást vettek észre [4][5].

5.1.2 Kutyák

William O’Shaughnessy ír orvos 19. századi feljegyzései alapján már vannak írásos bizonyítékok kutyákkal kapcsolatos kannabisz vizsgálatokra. Beadott egy arab édességet kutyáknak, ami kannabisz tartamú volt. Leírásai alapján a kutyák élvezettel ették meg és részeges viselkedést mutattak utána. Egy másik kutatásában indiai kendergyantát adott a vizsgált kutyáknak és azt tapasztalta, hogy az állatok álmosak lettek, elaludtak, majd ezen fázis után hirtelen megváltozott a viselkedésük farkukat csóválták, izgatottak lettek, habzsolták az ételt és részegesen viselkedtek. Mindkét kísérlete végén a kutyák néhány óra múlva jól lettek [6].

5.1.3. Macskák

Macskáknál nem találtak korai vizsgálatokról szóló feljegyzéseket a klinikai alkalmazásban [5].

5.2 A kannabidiol jellemzése

5.2.1 Előfordulás, jellemzők

A kender (*Cannabis*) a kenderfélék (*Cannabaceae*) családjába tartozó nemzetség. Ez a nemzetség három féle fajt foglal magába. Ide tartozik a *Cannabis sativa*, a *Cannabis ruderalis* és a *Cannabis indica*. A *C. sativa* egy magas, lazán elágazó faj, míg a *C. indica* egy alacsonyan növő és sűrűn elágazó faj [7][8]. Ezeknek a növényeknek közös jellemzője a fitokannabinoid nevű vegyületek jelenléte [9].

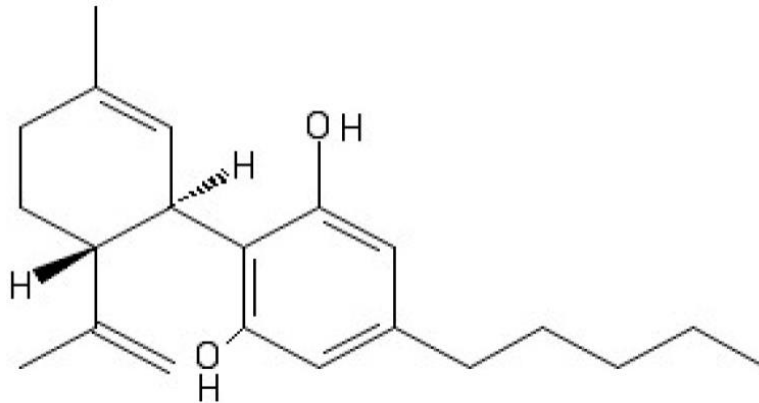
A cannabis csoportosítható a két fő fitokannabinoid alapján. Az első csoport a Δ^9 -tetrahidrokannabinol (THC). Ezek a vegyületek potenciálisan bódító hatással rendelkeznek. Ezzel szemben kannabidiol, vagyis a CBD nem rendelkezik bódító hatással. Az alacsony THC tartalmú (kevesebb, mint 0,4%) és magas CBD tartalmú vegyületek *Cannabis sp.* kender vagy más néven ipari kender néven ismert. Ezeket használja fel az ipar például üzemanyag előállításra, a textilipar is előszeretettel dolgozza fel, de ebből készülhetnek állati takarmányok is. Ezzel szemben a magas THC-tartalmú kendert felhasználják orvosi célokra is [10].

A kannabisz növények termesztése egyszerű, mivel különleges talaj nem szükséges hozzá. A talaj kémhatása az egyetlen limitáló tényező, semleges vagy enyhén lúgos pH-jú közegre van szükség [10].

Az USA-ban és az Európai Unióban kendernek nevezik jogilag a kannabisz növénynek azon részét, aminek szárazanyagtartalma maximum 0,3% THC-t tartalmaz. A kender felhasználási célja eredetileg az iparban történik, például textil, biodízel, és az élelmiszeriparban mint kendermag vagy kendermagolaj [11]. A CBD (Cannabidiol) a *C. sativa* növényből származó kannabinoid vegyület, amely pszichotróp tulajdonságokkal nem rendelkezik. Első izolálása 1940-ben történt. Szerkezeti meghatározására 1963-ban került sor [1].

5.2.2 Szerkezet

A CBD kémiai szerkezetét tekintve egy ciklohexén. Az egyes szénatomhoz metilcsoport kötődik, a hármask szénatomhoz 2,6-dihidroxi-4-pentilfenilcsoport és a négyes szénatomhoz pedig prop-1-én-2-yl csoport kapcsolódik. [12]



1. ábra: A CBD szerkezete

5.3. Farmakokinetikai jellemzők

5.3.1 A farmakokinetikáról általában

A farmakokinetika azt írja le, hogy egy gyógyszerre hogyan hat a szervezet. Vizsgálja a gyógyszernek a szervezeten belüli sorsát és mozgását. Leírja a gyógyszerek felszívódását, eloszlását, átalakulását, kiürülését és ezek segítségével vizsgálható a gyógyszer útja, ami terápiás jelentőségű [13].

5.3.2 Gyógyszertranszport, felszívódás, megoszlás

A gyógyszereknek a szervezetbe kerülve természetes barrieren kell átjutni. Ez lehet transzport transzceluláris vagy intracelluláris [13].

A kannabidiol egy lipofil molekula. Állatorvosi gyakorlatban a beadás általában orálisan történik. Sok vizsgálatot végeztek már a CBD-vel kapcsolatban, de a teljes kinetikai a mai napig nem teljesen tisztázott.

A CBD-nek és az aktív metabolitjának, a 7-hidroxi-kannabidiolnak (7-OH-CBD) nincs befolyásoló hatása más gyógyszer transzporterekre. Ezzel szemben az inaktív hidroxilált forma, a 7-karboxi-kannabidiol (7-COOH-CBD) ami a legnagyobb mennyiségben van jelen, már okozhat nem megfelelő hatásokat is. Gátolhatja az emlőrák rezisztenciafehérjét (BCRP) és az epesavas sók pumpáinak (BSEP) működését is. Ezen két transzporter fontos szerepet játszik a más xenobiotikumok transzportjában, megoszlásában és eliminációjában. Ilyen xenobiotikum például a nitrofurantoin, metotrexát, digoxin vagy ketokonazol. A BCRP és a BSEP fehérjék telítődni tudnak a CBD metabolit által. CBD és más gyógyszerrel történő együttes kezelésnél erre gondosan figyelni kell, mivel a hatóanyagok nem kívánt mellékhatásokat tudnak okozni [14].

A felszívódás (abszorpció) a gyógyszernek a vérkeringésbe kerülését jelenti a beadás helyéről. Ez a szakasz nagyban befolyásolja az adott hatóanyag biológiai hasznosulását. A biológiai hasznosulás azt jelenti, hogy a hatóanyag mekkora részben jut el a vérkeringésbe változatlan formában [13]. Szájon át történő beadás után a nagy felülete miatt a CBD fő felszívódási helye a vékonybél [15].

Gasztrointesztinális felszívódása a vizsgálatok alapján alacsonynak tűnik. Egy tanulmány alapján, melyben az orális biológiai hasznosulást mérték, kevesebb, mint 19%. Ebben a vizsgálatban a beadott forma egy kapszula volt, ezáltal a biológiai hozzáférhetőség alacsonyabb. Ezen módon az egyéneknél nagy variabilitás figyelhető meg a hasznosulásban, emiatt a megfelelő dózis kialakítása is nehezebb. Más tanulmányok vizsgálták a CBD tartalmú gélkapszulákat is. Itt jelentős növekedés volt megfigyelhető a hasznosulásban.

Feltételezhető az ételhatás jelenléte is. Mivel a CBD egy lipofil természetű anyag, feltehetően zsíros étellel adva jobb a felszívódás, de az erre irányuló vizsgálatok még nem elég meggyőzőek [16].

Ezután vizsgálható a gyógyszer megoszlása (disztribúció). Ez a szervezeten belül a szövetek közötti reverzibilis transzportot vizsgálja [13]. Egy tanulmány alapján, amikor 2 mg/ttkg dózist adtak be kutyáknak, a maximális plazmakoncentrációt 2 órán belül érte el (100-600 ng/ml) és ennek az értéknek a felére csökkent 4 órán belül [17].

5.3.3 Metabolizmus, excretio

A metabolizmus a gyógyszerek lebomlását jelenti. Miután egy hatóanyag a szervezetbe kerül, általában valamilyen lebontási folyamat során átalakul. Ez a folyamat általában a beadás után

azonnal megkezdődik. Ennek során az eredeti hatóanyag egy vagy több új metabolittá alakul, ezek a gyógyszerből keletkező új molekulák. A szervezetben akkumulálódhatnak a hatóanyagok, és ezek potenciálisan károsító hatással lehetnek. Ezeket nevezzük xenobiotikumoknak. Ide tartoznak a szintetikus gyógyszerek, természetes mérgek és antibiotikumok. Ezeket a szervezet le tudja bontani a saját speciális enzimjeinek segítségével. Ezek az enzimek között a legjelentősebbek: citokróm P-450 oxidázok, UDP-glükuronozil-transzferázok és a glutation-S-transzferáz. Két fázisra osztható a metabolizmus. Az első fázisban oxidáció, redukció, hidrolízis vagy dealkilizáció történik.

A második fázisban konjugálódik az anyag egy vízdékony csoporttal. Ennek a fázisnak a katalizáló enzimjei közé tartozik a glükuronil-transzferáz, glutation-transzferáz és még számos egyéb enzim sorolható ide.

Az első fázisban szereplő citokróm P-450 (CYP450)- monooxygenázok nagy jelentőségűek a gyógyszerek metabolizmusában. Sokféle izoenzimmel rendelkeznek, mindegyik a xenobiotikumok egy bizonyos csoportját metabolizálják, de egyes családok között lehetnek átfedések [13].

A kannabidiol metabolizmusa jelentős részben a májon át történik [16]. A CBD metabolizmusában döntő szerepet játszik a CYP enzimrendszer közül a CYP2C9, CYP2C19 és a CYP3A4. A metabolizmus második fázisában a CBD egy glükuronsavas konjugáción esik át, ezáltal vízdékony molekula lesz belőle, és kiválasztódik.

Vannak bizonyos hatóanyagok, amik hatással vannak a CBD metabolizmusára. Ez abból adódik, hogy más gyógyszerek is a CYP3A4 és a CYP2C19 enzimekre hatnak. Ezek a gyógyszerek mellett a CBD mellékhatásai megnövekedhetnek. Scott és munkatársai a rifampicinről kimutatták, hogy 52%-kal csökkentette a CBD plazmakoncentrációját. Egyéb vizsgált hatóanyagokat az 1. táblázat tartalmaz [18].

1. táblázat: CBD metabolizmusában részt vevő enzimeket befolyásoló hatóanyagok [18]

CBD metabolizmust befolyásoló anyagok	Modulált enzim	Az enzimre gyakorolt hatás
proteáz inhibitorok ketokonazol verapamil	CYP3A4	gátlás
fenobarbitál rifampicin fenitoin	CYP3A4	serkentés
flukonazol proton-pumpa gátlók ketokonazol	CYP2C19	gátlás
fenobarbitál rifampin karbamazepin	CYP2C19	serkentés

A gyógyszerek és azok bomlástermékei a szervezetből kiürülnek (excretio). Ennek a leggyakoribb módja a vizelettel vagy bélsárral történő ürülés, de ezeken kívül történhet egyéb testváladékokkal és a tüdőn keresztül is. Ha az excretio folyamata nem zajlik le tökéletesen, az idegen anyagok a szervezetben felhalmozódhatnak és ennek lehetnek káros hatásai a szervezetre [13].

5.4. Hatásmechanizmus

5.4.1 Endokannabinoid rendszer (ECS)

Annak ellenére, hogy a kannabiszt több évszázaddal ezelőtt már használták, a hatásmechanizmusa nem olyan régen tisztázott. A működés megértésében jelentős előrelépés

volt az endokannabinoid rendszer és a receptorok megismerése. 1990-ben azonosították a kannabinoid receptor 1-et (CB1), és ezután fedezték fel a második receptort (CB2) [19]. Az endokannabinoid rendszer több részből tevődik össze: az endokannabinoidokból (EC), G-fehérjékhez kapcsolt receptorokból (CB1 és CB2) és enzimrendszerből. Az endokannabinoidok szabályozzák a receptorok aktivitását [20].

A CB1 és a CB2 az endokannabinoid rendszer elsődleges célpontjai. Ezeket a receptorokat lehet közvetlenül szabályozni agonistákkal és antagonistákkal, illetve az endokannabinoid rendszerrel közvetve [21].

Fajonként változó a CB1 receptorok eloszlása. Ezek a receptorok jelen vannak a központi és a perifériás idegrendszerben is. Ezzel szemben a CB2 receptorok túlnyomó részben a bélrendszer és immunrendszer sejtjeiben vannak jelen [20]. Az endokannabinoidok a posztszinaptikus felszabadulás után hatnak a preszinaptikusan jelen lévő CB1 és CB2 receptorokra. A receptoron való hatás neurotranszmitterek felszabadulását okozza. Ezek a neurotranszmitterek számos különböző biológiai folyamat szabályozásában vesznek részt, ezek közé tartozik például a fájdalom, gyulladás, immunitás gátló modulációja [21]. Mindkét CB receptor képes proapoptotikus és antiproliferatív hatást kifejteni, ez jelent segítséget a rák elleni küzdelemben [22].

A CB1 receptorok gátolják a cAMP-t és aktiválják a mitogén-aktivált protein kinázokat. Ezekkel képesek a feszültség-függő kalcium csatornákat és a kálium csatornákat szabályozni. Ezen folyamatok eredményeként a neurotranszmitterek felszabadulásának gátlása következik be, ami serkentő és gátló hatású is lehet. A CB1 receptorok képesek aktiválni a foszfolipáz C-t (PLC) és a PI-3-kinázt is. A CB1 receptorokkal szemben a CB2 receptorok a periférián koncentrálnak, és itt tudják szabályozni a gyulladás folyamatait és modulálják a fájdalomérzetet [8].

5.4.2 Fitokannabinoidok

Az endogén kannabinoidokon kívül felfedeztek több növényi eredetű kannabinoidot is. Ezek ugyanúgy képesek hatni az endokannabinoid rendszerre. Elsőként a *C. sativa*-val kapcsolatos kutatások során több, mint 80 féle ilyen vegyületet ismertek meg. Legjelentősebb ezek közül a THC és a CBD [23]. A két vegyület hatásában azt a fontos különbséget állapították meg, hogy míg a THC főleg a CB1 receptoron agonistaként hat, a CBD-nek számos összetett farmakológiai hatása is van. Ezek közé tartozik az endokannabinoid visszavétel gátlás, G-

fehérjéhez kapcsolt receptor aktiválás, szerotonin 5-HT_{1A} receptor aktivitás növelés. A THC-vel szemben a kannabidolnak elhanyagolható agonista hatása van a CB receptorokra. Feltehetően ez magyarázza a CBD alacsony pszichoaktivitását [24].

5.5. A CBD terápiás célpontjai

5.5.1 Gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító hatások

A kannabinoidok gyulladáscsökkentő hatása vélhetően a CB₂ receptor aktiválásán alapul. Az egyik feltehető hatás a makrofágok által felszabadított fehérjék expressziójának csökkenése. A CB₂ receptor a expresszálódik a legtöbb leukocytán és microglián [25].

Ezek a receptorok több gyulladáscsökkentő útvonalat indukálnak, ezek közé tartozik például a T-sejt- mediált immunválasz csökkentése azáltal, hogy indukálja az apoptózist és a gyulladásos citokineket és kemokineket csökkenti [26].

Mindezek mellett a CBD gyulladáscsökkentő hatása valószínűleg multifaktoriális. Kifejtik hatásukat a B-sejteken, annak proliferációját elnyomják. Gátolják a túlzott hízósejt érést és csökkentik a tumor nekrosis faktor α (TNF α) expresszióját. Számos más vizsgálat is irányult ezekre a hatásokra, és egy kutatás szerint a ciklooxygenáz-2 expressziója is csökkent [27].

5.5.2 CBD hatása az epilepsiára

Az epilepszia egy krónikus neurológiai rendellenesség, amelyet visszatérő görcsrohamok jellemeznek. A roham átmeneti jelenség, jelentkezhet görcsrel vagy anélkül is. Ezek a rohamok az agyban zajló túlzott neuronális aktivitás következményei. A görcs lehet fokális vagy generalizált. A fokális görcs nem jár eszméletvesztéssel, csak motoros és szenzoros megnyilvánulásokkal. A generalizált görcs ezzel szemben eszméletvesztéssel jár. Ennek több fajtája ismert: tonikus görcs, klónikus görcs illetve toniko-klónikus görcs [12].

Az pontos antiepileptikus hatása az endokannabinoidoknak egyelőre nem tisztázott. Vélhetően a fő szabályozás a CB₁ receptorokon keresztül zajlik. Szabályozza bizonyos kalcium-csatornák működését, ahol csökkenti a kalcium beáramlást. Ennek következtében csökken a kalcium függő glutamát felszabadulása. A glutamát a központi idegrendszer elsődleges serkentő transzmittere és az epilepsiás rohamok összefüggésben vannak a glutamátfüggő transzmisszióval. Ezekből következik, hogy a CBD miatti csökkent felszabadulás antikonvulzív hatású. Ezen felül számos egyéb hatást is feltételeznek. Hatással van a TRPV₁ ioncsatornára, szerotonin receptorokra (5HT₁), fokozza a GABA aktivitást, melyek szintén központi szerepet

játszanak az epileptikus görcsök kialakításában [16]. Ezeken kívül a CBD rendelkezik neuroprotektív hatással is, ami a nagy előnyt jelent a krónikus epilepszia következményeinek enyhítésében [15].

5.5.3. Szorongáscsökkentő hatások

Az állattartók körében az elmúlt években jelentősen megnőtt az érdeklődés a szorongással és más viselkedési kórképekkel kapcsolatban. Az agresszió és a félelem normális válaszreakciónak tekinthető bizonyos helyzetekben, de ha kórossá válik, illetve hosszútávon fent áll, az az állatban krónikus szorongáshoz vezethet. Tovább kutatások szükségesek a CBD-vel való terápiára, de a tulajdonosok érzékelik a nyugtató és szorongáscsökkentő hatást [15]. Egy korábbi vizsgálatban élettan számos élettani paramétert mértek autóút miatt szorongó kutyákban. Ebben a kísérletben a CBD-vel kezelt csoportban jelentős javulást figyeltek meg több állatnál, a placeboval kezelt csoporttal szemben [28].

Rágcsálókön végzett kísérletek alapján arra lehet következtetni, hogy a CBD hatással van azokra a receptorokra, amik meghatározó szerepet játszanak a szorongással és félelemmel kapcsolatos viselkedés irányításában. Ide tartozik a CB1 receptor, a TRPV1 receptor és a szerotonin 5-HT1A receptor is. Mivel a CBD agonista hatással van a CB1 receptorra, kedvező hatásai vannak a félelemre és a stresszválaszra [29].

5.5.4. A CBD hatása az oxidatív stresszre

Az oxidatív stressz hatására a szervezetben reaktív oxigénszármazékok (ROS) keletkeznek. Ezek az anyagok központi szerepet töltenek be a szervezet védekezőképességében. Azonban ha a szervezetben jelen lévő ROS mennyisége felszaporodik, az oxidatív stressz tovább fokozódhat és szervi károsodáshoz vezethet. Egyre több tanulmány eredményei vezetnek arra a megállapításra, hogy a CB1 és a CB2 receptorok szabályozása olyan terület, aminek kedvező terápiás eredményei lehetnek a medicinában [1]. A kannabinoid hatással van az oxidánsok és az antioxidánsok szintjére is, azáltal, hogy a szabadgyökök láncreakcióit megszakítja és azokat kevésbé aktív formába alakítja, akárcsak az antioxidánsok. Megakadályozza a szuperoxid-gyökök képződését, elősegíti a NO-szint csökkenését. Növeli továbbá a szuperoxid-dizmutáz mRNS szintjét (SOD) és az enzimatis aktivitását, ami segítségre van a szuperoxid-gyökök metabolizálásában. [30] Ezeken felül fontos tulajdonság, hogy csökkenti a NADPH-oxidáz expresszióját, amivel újabb ROS képződést előz meg. Nem utolsó sorban gátolja a mitogén aktivált protein kináz (MAPK) működését, így csökkentve az oxidatív stressz miatti apoptózist [1].

5.5.5 A CBD hatása osteoarthritisben

Az osteoarthritis (OA) egy degeneratív betegség, a krónikus ízületgyulladások egyik típusa. Az érintett állatoknak fájdalmat okoz, emiatt csökken a mobilitásuk is és sántaságot mutat az állat. Az OA kezelése egyrészt gyulladáscsökkentő szerekkel történik, ami lehet non-szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) vagy kortikoszteroid terápia. Sajnos ezeknek a gyógyszereknek a hosszútávú alkalmazása nem kedvező az állatra nézve, mivel nem kívánt mellékhatásokat okozhatnak [31]. Az elmúlt években ennél fogva nagy érdeklődés mutatkozik az alternatív terápia felé, így a CBD alkalmazása is egyre népszerűbbé válik az említett betegek körében [32]. Kogan és munkatársai patkányokon végeztek kísérletet az osteoblastokra irányulva. Vizsgálataik során megállapították, hogy a CBD fokozta a Plod1 mRNS expressziót a primer osteoblast sejtkultúrákon. A Plod1 gén a lizin-hidroxilációt katalizáló enzimet kódolja, aminek a kollagén stabilizálásában van szerepe és ezáltal segíti a csontok regenerálódását. Sikerült nekik megerősíteni a kollagén keresztkötéseinek növekedését a CBD hatására, így összességében arra tudtak következtetni, hogy javulást eredményez a kannabidiol ilyen kedvezőtlen állapotok fennállása esetén [33].

5.5.6 A CBD és a daganatos kórképek

Az ECS központi szerepű a sejtproliferáció-, differenciálódás és sejthalál szabályozásában. Ezek mellett a kannabinoidok kedvező tulajdonsága, hogy étvágygerjesztő hatású illetve a kemoterápia mellett jelentkező hányási reakciót is csökkenteni képes. Ezen pozitív hatásai teszik a CBD-t kiváló kiegészítő terápiás lehetőséggé rákos megbetegedésekben [26].

Jelenleg in vivo nincsenek számottevő vizsgálatok sem kutyákban, sem macskákban, ami bizonyított eredményeket hozott volna. Azonban egérmodelleken már végzett vizsgálatok történtek, ami alapján hatékonynak bizonyult a CBD daganatellenes hatása. Ezekben a vizsgálatokban az egérmodelleken vastagbélrák esetén csökkent a polipok kialakulása és a tüdőmetasztázisra is kedvező hatással volt. In vivo még további vizsgálatok szükségesek, hogy biztos tényekre tudjuk alapozni a hatást.

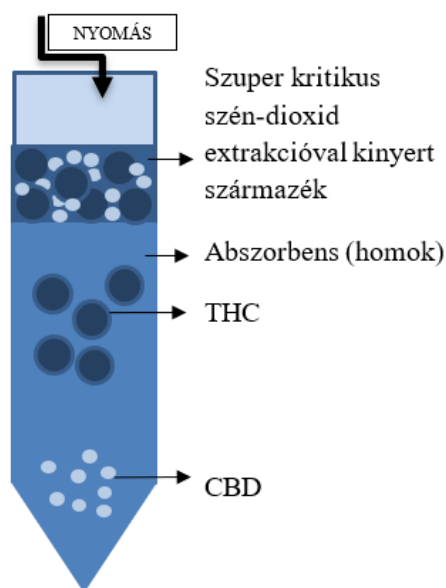
In vitro számos vizsgálat történt kutyák tumorsejtvonalain. Ezen vizsgálatokban kimutatható volt a CBD citotoxikus hatása a rákos sejtekre, valamint a tumorsejtek proliferációja és életképessége is csökkent. Feltehetőleg több módon lassítja a rákos sejtek szaporodását. Egyik ilyen mechanizmus a mitokondriális funkció károsítása, emellett indukálja az apoptózist és az autofágiát is. Henry és munkatársai vizsgálták a CBD és a hagyományos kemoterápiás szerek,

mint a doxorubicin és a vinkrisztin szinergista hatásait. Ennek a vizsgálatnak az egyik érdekes eredménye volt, hogy sejtproliferáció csökkenést tapasztaltak akkor is, amikor alacsonyabb dózisu teljes kenderkivonatot adtak be a CBD izolátumhoz képest, ami feltételezésük szerint más fitokannabinoidoknak a kísérőhatásaként tudható be [34].

5.6 A CBD olaj előállítása

A CBD olaj előállításának első lépése maga a kender növény termesztése. A termesztés általában nem hagyományos vetőmaggal történik, mivel a szaporító szövettenyészetek által a termesztés sebessége megsokszorozódik, illetve genetikailag homogén növény tudnak előállítani. A növény aratása után szárítás következik, amivel a kendert előkészítik az extrakcióra. A növényből a CBD kinyerése több féle módon történhet, leggyakrabban a szuperkritikus szén-dioxid (CO₂) extrakciót használják. Ez a módszer eredményezi a legtisztább CBD olajat. Ebben az eljárásban nagy nyomást és alacsony hőmérsékletet használnak. A szén-dioxid azért is kiváló választás, mert szemben a mérgező oldószerekkel, ezen az úton minimális a veszélyes anyagok visszamaradása. Az extrakció végén egy arany színű pasztát kapnak, amiből ezután eltávolítják a viaszt és további finomításra kerül sor.

A szén-dioxid extrakció végén kinyert olaj még nyomokban lehet THC tartalmú, így további izolálásra van szükség. A következő lépés a flash kromatográfia, aminek a végére megkapják az izolált olajat, ami egy tisztított változat és 99%-os CBD tartalmú. Ebben az eljárásban egy szilárd állófázison áramoltatják át az olajat nagy nyomással, ami hatására a CBD és a THC elválasztható egymástól. Ennek az eljárásnak az alapja a két vegyület molekulatömege, mivel a CBD kisebb molekulatömegű mint a THC. Az eljárás végére kinyert CBD-hez vivőanyagot adnak, ami általában lazacolaj [18]



2.ábra: Flash kromatográfia rajza [18]

5.7. A CBD toxikus hatásai

Kutyák és macskák kannabisz mérgezései többnyire emberi fogyasztásra szánt marihuána termékekből adódtak. A mérgezés leggyakoribb tünetei közé tartozik a dezorientáció, ataxia, inkontinencia, remegés illetve hányás. Ezek a mellékhatások valószínű a lipidoldékony THC beviteléből származnak, amik aktiválják a pszichotróp CB1 receptorokat. Becslések alapján a THC halálos dózisa több, mint 3000 mg/kg [15].

A társállatoknak szánt kendertermékek különböznek az emberi fogyasztásra szánt termékektől, ezeknek nagyon alacsony vagy kimutathatatlan a THC tartalmuk. Biztonságra irányuló vizsgálatokban kimutatták, hogy a CBD napi tolerálható adagja 1-20 mg/testtömegkilogramm között van [15].

Valószínűsíthető, hogy a hosszú távú adagolás során a CBD felhalmozódhat a szervezetben. Egy tanulmányban a CBD farmakokinetikáját vizsgálták és egy hónapon keresztül négy eltérő koncentrációban adtak négy beagle kutyának adagolták placebo mellett. A vizsgálatban azt találták, hogy a CBD plazmakoncentrációja idővel nőtt [35]. Ez arra vezethető vissza, hogy a CBD egy aromás gyűrűkből és szénhidrogénláncból álló molekula, ami tárolódni tud a zsírszövetben [15].

Több tanulmányban is vizsgálták a CBD biztonságosságát. Egyszeri adagolásból származó mellékhatásokról ritkán számoltak be. Tapasztaltak enyhe gasztrointesztinális panaszokat, mint például a laza széklet illetve a hányás, amikor a dózis meghaladta a 10 mg CBD/kg/nap adagot. Laborvizsgálatokban tapasztalt eltérésekben a leggyakoribb vérparaméter változás az alkalikus-foszfátázban (ALP) mutatkozott. Háziállatokban az ALP-nek két izoenzimét találták. Az ALP emelkedését a máj fokozott működése magyarázza, mivel a kannabinoidokat citokróm enzimek metabolizálják, főként a P450 izoenzim [15].

Egy vizsgálatban Deabold és munkatársai in vivo tanulmányoztak kutyákat. 8 egészséges kutyát használtak a tanulmányhoz, hogy a CBD általános hatásait megfigyeljék. Sikerült nekik kimutatni, hogy napi kétszeri alkalmazás mellett, 2 mg/ttkg adagnál, 12 hét után sem történt szignifikáns változás a szérum ALP szintben. Gyakori panasz volt a laza szerkezetű bélsár, emellett néha jelentkezett hányinger és hányás. A 3 hónapos vizsgálat során nem tapasztaltak hangulat és viselkedés terén változásokat, illetve az étvágyban és testtömegben sem voltak eltérések [17].

Ezzel szemben egy másik vizsgálatban McGrath és munkatársai nagy adagban (10-20 mg/ttkg/nap) adták a résztvevő kutyáknak a CBD-t. A vizsgálatban a CBD rövidtávú mellékhatásaira voltak kíváncsiak. Feltevésük szerint nem jelentkeznek klinikailag releváns mellékhatások, de ha mégis találnak szubklinikai hatásokat, az valószínűleg dózisfüggő. A leggyakoribb mellékhatás ebben a vizsgálatban is a gyomor-bélrendszeri panaszok voltak. Ezen felül itt jelentősen megnőtt a szérum ALP szintje [36].

5.8 Szabályozás

5.8.1 OGYÉI állásfoglalás

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) hatáskörébe tartozó kender, illetve kender származékokat (pl. CBD) tartalmazó készítményekkel kapcsolatban kiadott egy hivatalos állásfoglalást.

Eszerint a kenderben a kannabinoidoknak három csoportját különíthetjük el. Ide tartoznak az endokannabinoidok, szintetikus kannabinoidok és a fitokannabinoidok. A két legfontosabb fitokannabinoid a kannabidol (CBD) és a delta-9-THC. A CBD egy nem pszichotróp anyag,

tehát a központi idegrendszerre nincs hatással. A kendernövénynek főként a virágzatában található.

Jelenleg Magyarországon van törzskönyvezett készítmény, melynek CBD a hatóanyaga, azonban a beszerzéshez importra lehet szükség. Ha forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszerkészítményre van szükség, akkor az az OGYÉI engedélyével hozható be az országba. A kendervirág gyógyszerkönyvi leírása először 2016-ban jelent meg a Német Gyógyszerkódexben. Ez a cikkely nem határozott meg határértéket a pszichoaktív THC-ra és a nem pszichoaktív CBD tekintetében, de azt szabályozza, hogy a csomagoláson a pontos hatóanyagtartalmat fel kell tüntetni [36].

5.8.2 Kannabiszipar

Az Európai Unióban az emberi és állatgyógyászati készítményeket az Európai Gyógyszerügynökség engedélyezheti. Az európai iparba 2018-ban több, mint 500 millió eurót fektettek. Becslések alapján 2024-re az ipar 2,4 milliárd eurót is érhet, ami tükrözi, hogy az ágazat milyen fellendülésen megy keresztül [15].

6. Célkitűzések

A CBD olaj témakörének tanulmányozása során választ szeretnék kapni azokra a kérdésekre, amelyek az eddigi tanulmányaim és tapasztalataim során felmerülnek bennem. Az eddig olvasott angol és magyar nyelvű szakirodalom alapján átfogóbb képet kívánok kapni a CBD olaj használatával és hatékonyságával kapcsolatban. Érdekelt, hogy az onkológiai felhasználásán kívül milyen lehetőségeket tartogat még ez az alternatív terápia. A diplomadolgozatomban két kísérlet bemutatásán keresztül szeretném a kannabidiol közvetlenül sejtekre való hatását bemutatni.

7. Módszer

Szakdolgozatom elkészítéséhez több cikket illetve könyvekből származó fejezeteket tanulmányoztam. Szerettem volna minél több alkalmazási területről áttekinteni a tudományos leírásokat. A keresés során a téma különböző felhasználásához kapcsolódó kiemelt kulcsszavak segítségével kerestem, természetesen igyekeztem a CBD olajról szóló cikkekkel különösen foglalkozni. Elsődlegesen szerettem volna megismerni a kannabidiol farmakokinetikáját és hatásmechanizmusát, ahol a „cannabidiol kinetics”, illetve „cannabidiol mechanism of action” szavakkal kerestem a cikkeket. Ezután tértem rá az egyes alkalmazási területek megismerésére. Végül a „CBD oil cell culture” kifejezéssel igyekeztem minél specifikusabb vizsgálatot találni az onkológiai alkalmazásra, de az állatorvoslás terén végzett kutatások száma még közel sem olyan tág, mint a humán medicinában végzett kísérletek.

8. Eredmények

8.1 A kannabidiol hatása kutyák neoplasztikus sejtjeinek proliferációjára és a MAP-kináz aktivációra az autofágia és az apoptózis során (Henry és mtsa.)

8.1.1 A kísérlet célja

A kendertermékek használata egyre elterjedtebb az állorvosi betegeknél, azonban ismereteink hiányosak a kannabidiolok hatékonyságára. A kenderben található legfontosabb kannabinoid a a kannabidolsav (CBDA), mely hőelvonás után kannabidollá (CBD) válik [34].

Henry és munkatársai korábbi kísérletének célja a kutyák tumoros sejtvonainak vizsgálata volt egyrészt CBD-vel önmagában, másrészt a szokásos kemoterápiás szerekkel történő kombinálása in vitro, ahol az antiproliferatív és apoptotikus választ vizsgálták. Ezen kívül a kísérletben kutatták a CBD-vel történő kezelésre adott válaszban potenciálisan szerepet játszó főbb proliferatív útvonalakat is: p38- mitogén aktivált protein kináz (p38), janus-kináz (JAK), protein-kináz-B (PKB), mTOR (mammalian target of rapamycin). A vizsgálatokban CBD és CBD-ben gazdag kenderkivonatok hatását nézték öt különböző kutyából származó sejt kultúra rendszeren: 3 osteosarcoma, 1 emlőtumor és 1 limfóma sejt vonalon [34].

8.1.2. A kísérlet körülményeinek leírása

A kísérlethez öt neoplasztikus sejt vonalat szereztek be és ezeket használták fel minden kísérlethez: epitheliális emlőmirigy karcinóma (továbbiakban 1. sejt vonal), B-sejtes limfóma vonal (továbbiakban 2. sejt vonal), és három mesenchymális osteosarcoma vonal (továbbiakban 3., 4. és 5. sejt vonal). Mindegyik sejt vonalat sok lépésből álló laboratóriumi kezeléseknél vetették alá a megfelelő tenyésztés elérése érdekében.

8.1.3. A vizsgálatok menete

Minden sejt vonalat tiszta CBD azonos koncentrációjával és különböző koncentrációjú doxorubicinnel vagy vinkrisztinnel kezeltek. Minden CBD kezelésnél metanolt használtak hordozó kontrollként, a doxorubicin és a vinkrisztin mellé pedig steril vizet adtak, amelyeket a kontrollal kezelt csoportok reprezentálására használtak [34].

A vizsgálatok során az adatokat standardizálták a kontrollcsoporthoz, úgy, hogy az 100%-os proliferációt jelentett. A proliferáló sejtek százalékos arányát úgy határozták meg, hogy

összehasonlították az egyes sejtvonalakban az egyes kezelések után mért optikai sűrűségét és sejtszámát a kontroll csoportokkal [34].

8.1.4 A vizsgálatok eredményei

A vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy önmagában a CBD hasonló sejtpusztulást eredményezett az összes sejtvonalon, míg a CBDA alig vagy egyáltalán nem hatott, kivéve a 2. sejtvonalon fejtett ki enyhe hatást. A kísérlet során MTT mérést alkalmaztak, ami egy enzimatikusan katalizált reakció és a tetrazólium gyűrűt tartalmazó festék oxidált és redukált formájának eltérő színén alapul [41]. A használt mérés korlátozott képet ad a CBD proliferatív hatásáról, mivel hatása pusztán a NADH azon képességén alapszik, hogy a mitokondriumban a formazánt redukálja, amit a CBD közvetlenül gátolhatott.

A CBD-t vizsgáló MTT reakciók arra engednek következtetni, hogy a NADH-oxidáz aktivitás a CBD nem csökkenti.

Az adatok alapján az a megállapítás a kutatás végére, hogy a tumorsejtek proliferációja jelentősen csökkent, amikor 2,5-10 g/ml közötti CBD-vel voltak kezelve mind az öt sejtvonalon [34].

A sejtszintű jelátviteli mechanizmusok vizsgálata nem mutatott szignifikáns változásokat a PKB és az mTOR útvonalakon. Ezzel szemben jelentős emelkedés volt megfigyelhető a MAP-kináz útvonalakon, főként az extracellulárisan szabályozott kináz (ERK) és a JAK jelátvitelében, illetve minimális hatást írtak le a p38 foszforilációjával és aktivációjával kapcsolatban. Az ERK foszforilációja szerepet játszik az a sejtek növekedésében és túlélésében, a JAK pedig az apoptózisban és az autofágiában [34].

Az állatorvosi onkológiában a legfontosabb a tumoros sejtek proliferációjára vonatkozó antagonisták és szinergisták hatások a kemoterápiás szerekkel kombinálva. A vinkrisztin és a CBD kombinációja fokozta a sejtek életképességének csökkenését, tehát itt szinergista hatást fedeztek fel. Ezzel szemben a doxorubicin és a CBD együttes kezelése szinergista és antagonisták eredményeket is mutatott, attól függően, hogy az egyes vegyületek milyen koncentrációban voltak beadva. Eredményeik alapján úgy vélhető, hogy a CBD és a doxorubicin letális dózisainak alkalmazása esetén lép fel szinergista hatás, míg a szubletális dózisoknál antagonizmus léphet fel. Jelenleg kevés ismerettel rendelkezünk a CBD és a vinkrisztin illetve doxorubicin együttes klinikai alkalmazásáról, de ez az információ a jövőben kiemelkedően

fontos lenne, mivel valószínűleg a kutyák máshogy metabolizálják a CBD-t mint a rágcsálók illetve az ember [34].

8.2. CBD alkalmazása átmeneti sejtjes carcinomában

8.2.1 TCC kórkép

Kutyáknál a leggyakoribb húgyhólyagdaganat típus az átmenetisejtjes carcinoma (TCC). Ez a tumor általában közepes vagy nagy malignitású, általában a trigonum tájékát érinti. A TCC fajta predispozíciójában kiemelendő a skót terrier, beagle, west highland white terrier és a shetlandi juhászkutya. A tumor kialakulásában több rizikófaktor is feltételezhető, ezek közé tartozik a ciklofoszfamid kezelés, az elhízás, illetve régebbi típusú rovarírtók, gyomírtoknak való kitettség. Gyakori klinikai tünetek közé tartozik a dysuria, haematuria, incontinentia, illetve ha csontmetasztázis is jelen van, akkor sántaság is fellép az érintett állatnál [37]. A TCC leggyakoribb kezelési módjai közé tartozik a kemoterápia, sugárkezelés illetve a nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) illetve ezeknek a kombinációja. Sebészi megközelítés gyakran nem kivitelezhető a tumor anatómiai helyzete miatt [38].

8.2.2 CBD vizsgálat menete

Inkol és munkatársai megvizsgáltak három TCC sejtvonalat. Ebből kettő a primer tumorból, egy pedig metasztatikus nyirokcsomóból származott, majd ezeket a sejtvonalatokat tenyésztették. A vizsgálat célja az volt, hogy a CBD hogyan befolyásolja a használt kemoterápiás szerek illetve az NSAID gyógyszerek hatékonyságát. A kombinációs vizsgálatokat piroxikámmal, karboplatinval, mitoxantronnal és vinblasztinnal vizsgálták, majd összehasonlították az egy hatóanyag kezelésével [38].

8.2.3 A CBD hatása a kemoterápiás szerekkel

A vizsgálatban kiderült, hogy a vinblasztin és a mitoxantron szinergista hatást mutat a CBD-vel, míg a karboplatin farmakológiai antagonizmust eredményezett. Apoptózisra ennek értelmében csak a vinblasztint és a mitoxantront vizsgálták, mivel a karboplatin antagonista hatással volt. Vinblasztin és kannabidol kombinációját vizsgálva az összes sejtvonaban szignifikánsan nőtt a korai apoptózis mértéke, szemben azzal, amikor csak egy hatóanyagot adtak. Késői apoptózis vizsgálatát tekintve a kombinációk csak két sejtvonaban mutattak szignifikáns növekedést. Mitoxantron esetén a korai apoptózis szintén mindegyik sejtvonaban emelkedett, de csak egyetlen sejtvonaban volt szignifikáns a késői apoptózis növekedése [38].

8.2.4 A piroxikám kemoterápiával kombinált hatásának vizsgálata

A piroxikámot *in vitro* vizsgálták kemoterápiás szerekkel és CBD-vel való együttes alkalmazásában. Eredménynek azt kapták, hogy a piroxikám csak a fiziológiás értékek feletti dózisoknál generált dózis-válasz görbét [38].

8.2.5 A kísérlet értékelése

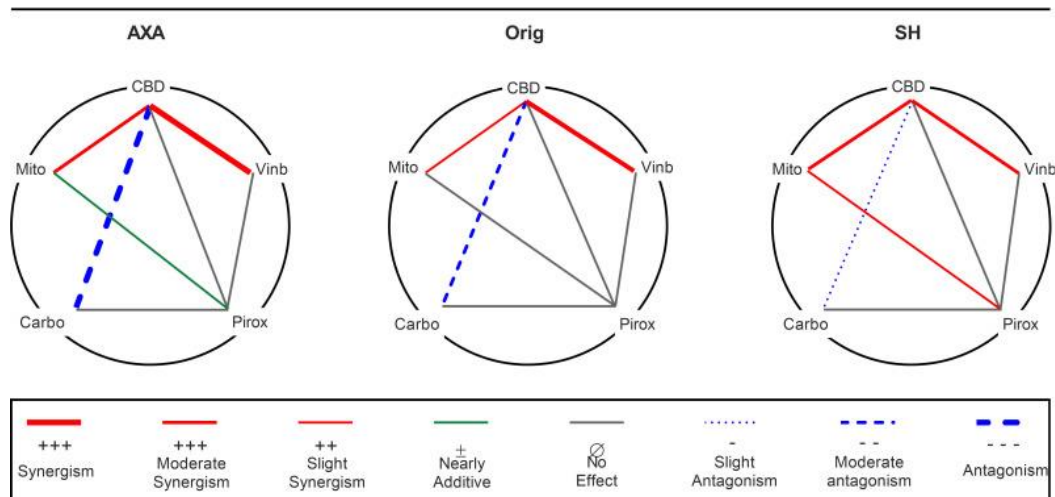
Inkol és munkatársainak vizsgálata volt az első értékelés a CBD és a vinblasztin, mitoxantron, karboplatin és a piroxikám kölcsönhatásainak tekintetében az állatorvosi onkológia területén. Kimutatták a vizsgálatban, hogy a CBD dózisfüggő módon tudta csökkenteni a TCC sejtek életképességét alacsony szérumszint mellett, amiből arra lehet következtetni, hogy a CBD önmagában is terápiás előnyökkel jár a betegség kezelésében. Ezentúl kiderült a vizsgálatból, hogy kannabidiolnak a mitoxantronnal és a vinblastinnal való kombinációja szignifikánsan csökkentette az életképességét a sejteknek és hatékonyan növelte az apoptózist, szemben azzal a módszerrel, amikor csak egy hatóanyagot adtak. Ezzel szemben a CBD és karboplatin együttes alkalmazása nem fokozta az apoptózist és nem csökkentette a sejtek életképességét.

Általánosan megállapítható, hogy az NSAID-ok a TCC-ben szenvedő kutyáknak egy jó kezelési lehetőség és kemoterápiával kombinálva javulnak a túlélési esélyek. Valószínűleg a piroxikám nem közvetlenül a tumorsejtek citotoxicitását segíti elő, hanem a tumor környezetében vált ki előnyös hatásokat, például gátolja az angiogenezist, de ezt az *in vitro* modellekben nehéz reprodukálni.

Összegezve, a kannabidiolnak ígéretes eredményei voltak az átmeneti sejtes karcinómára, de további vizsgálatok szükségesek arra, hogy *in vivo* átültethető-e a kapott eredmény.

A 2. ábrán láthatóak összefoglalva a gyógyszerek kölcsönhatásai. Nyolc kategóriába sorolták a kölcsönhatásokat: szinergista, mérsékelten szinergista, enyhén szinergista, közel additív, nincs hatás, enyhén antagonist, mérsékelten antagonist, antagonista. A három diagram a különböző sejtvonalat mutatja be: primer tumorból származik az AXA és az Orig, az SH pedig a metasztatikus nyirokcsomóból [38].

Drug Interactions



3. ábra: Gyógyszer kölcsönhatások

8.3 Állatorvosok és állattartók véleménye a kannabinoidokat tartalmazó termékek használatáról

Az elmúlt években ugrásszerűen megnőtt az érdeklődés a CBD termékekkel kapcsolatban. Az állattartók és állatorvosok véleménye javarészt pozitív, azonban sok állatorvos nem érzi magát elég tájékozottnak a kannabinoidok biztonságosságával és terápiás hatásaival kapcsolatban.

Kogan és munkatársai egy felmérést végeztek arról, hogy a vásárlók miként vélekednek a háziállatoknak szánt kendertermékek használatáról. Egy online felmérés keretében 632 választ kaptak kérdéseikre. Azokra a kérdésekre vártak választ, hogy milyen típusú terméket vásároltak, milyen okból vásárolták, és milyen változásokat észleltek az állatok egészségében. A 632 válaszadó 58,8%-a azt jelölte, hogy jelenleg használ kenderterméket a kutyája számára, 77,6%-uk pedig azt válaszolta, hogy állatorvos által diagnosztizált betegség miatt fogott bele a használatba. Macskák tekintetében sokkal kisebb arányban használják a kendert, itt csupán 11,93% válaszolt így az 570 válaszadóból. Nekik 81,8%-uk használja állatorvosi tanácsra. Leggyakoribb oka a használatnak a görcsrohamok, rákos betegségek, szorongás, illetve az ízületi bántalmak voltak. A felmérés eredményeiből az derült ki, hogy a CBD használatát az állattartók többnyire pozitív eredményként értékelték [39]. A válaszok százalékos eloszlását a 3. és a 4. táblázat foglalják össze:

3. táblázat: A kender tartalmú termékek használatának aránya kutyák számára 631 válaszadóból

Jelenleg használ CBD-t	58,5% (371)
Használta, de már abbahagyta a használatot	13,6% (86)
Van kutyája, de még nem próbálta	16,5% (104)
Nincs kutyája	11,1% (70)

4. táblázat: A kender tartalmú termékek használatának aránya macskák számára 570 válaszadóból

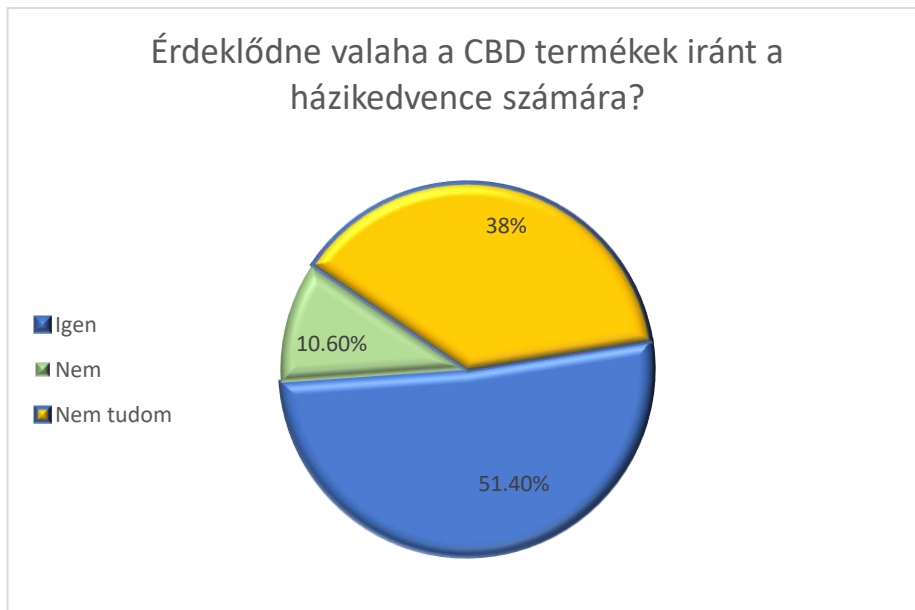
Jelenleg használ CBD-t	11,93% (68)
Használta, de már abbahagyta a használatot	6,32% (36)
Van macskája, de még nem próbálta	27,02% (154)
Nincs macskája	54,74% (312)

Ezzel szemben egy másik felmérésben Alvarenga és munkatársai arra voltak kíváncsiak, hogy a válaszadónak milyen véleménye van a kannabinoid tartalmú termékekről. Ebben a kérdőívben 1238 válaszadó volt. Azt találták az online felmérésben, hogy a használat mellőzésének az oka abból ered, hogy kevés információval rendelkeznek a biztonságról és a hatékonyságról. Mindemellett az eredményekből tükröződik, hogy a tulajdonosok többsége, akik használták a CBD-t javulást éreztek. Azokra a kérdésekre, amikor a mellékhatásokról kérdezték őket nem (45%) vagy csak enyhe mellékhatást választottak ki. A válaszadónak csak kevesebb, mint 2%-a válaszolt úgy, hogy a mellékhatások erősek lettek volna, mint a fokozott szorongás vagy étvágytalanság, hasmenés [40].

A válaszok eloszlását a 4. és 5. ábra mutatja be.



4. ábra: CBD termékek használatának aránya



5. ábra: CBD termékek iránti nyitottság aránya

Arra a kérdésre, hogy mi tartja vissza a tulajdonost a CBD használatától, több különböző válasz érkezett. 24%-nak nincsen szüksége ilyen irányú kiegészítésre, mert egészséges az állat. 23,3%-nak még soha senki nem ajánlotta, míg 18,8%-nak nincs elegendő elérhető információja. Csupán 21,1% adta azt a választ, hogy nem biztos a CBD biztonságosságában. 1,9% már próbálta másik állaton, de nem voltak jó tapasztalatai, míg 8,7% a magas ár miatt nem használja [40]

9. Következtetés

Számos vizsgálat alátámasztja a CBD jótékony hatását a társállatoknál előforduló kedvezőtlen állapotokban, mint például az epilepszia, szorongás vagy rákos megbetegedések. Mindazonáltal még több kutatásra van szükség a CBD alkalmazásról háziállatoknál. Itt kiemelendő, hogy vizsgálni szükséges a tumoros betegek kezelésében való együttes alkalmazást a kemoterápiás szerekkel. A CBD-vel végzett rövid távú biztonságossági vizsgálatok azt igazolták, hogy a szer jól tolerálható és nem bizonyult veszélyesnek, csak enyhe enzim emelkedéseket okoz.

A CBD sejtszintű mechanizmusai és jelátviteli rendszere további vizsgálandó területek. A farmakokinetikai profil ismerete elengedhetetlen az adagolás pontos meghatározásához. Jelenleg az állatgyógyászatban az alkalmazott CBD-dózisok változóak és empirikusak. Bár számos tanulmány történt már a CBD farmakokinetikájával kapcsolatban kutyákon, a kinetikai profil még nem teljesen ismert. Ez feltehetően az alkalmazott körülmények eltérősége miatt lehet, például a vivőanyagok minősége vagy a beadott gyógyszerforma. Ezeknek a megértése hozzájárulhat a farmakológiai hatás alaposabb megértéséhez, ami segíthet abban, hogy az állatorvoslás területén magabiztosabban alkalmazzák az állattartók és az állatorvosok egyaránt. Felkerestem Dr. Dékay Valériát, az Állatorvosi Hematológiai és Onkológiai Központ orvosát, aki a következőként nyilatkozott a saját tapasztalatai alapján a CBD olaj klinikai alkalmazásáról:

„Az onkológiai betegek esetében 90%-ban a tulajdonosok kérdezik, hogy mit adjanak a kutyának kiegészítésként. A CBD-t könnyű beadni, mert kevés kell belőle, nem feltűnő az íze, és könnyű a szájba vagy vízbe is csepegtetni. Tapasztalatom szerint a CBD olajnak nincs kézzelfogható tumorelles hatása. Azonban az általános életminőséget egyértelműen javíthatja. Szorongó, stresszes, krónikus fájdalommal küzdő állatoknak egyértelműen hasznos. Az emésztést, szőrzet minőségét, étvágyat pozitívan befolyásolja. Szerintem az alacsonyabb 2%-os oldatnak nem sok értelme van, bármiféle behatást 4% töménység feletti oldatok esetén tapasztaltunk, gyártótól függetlenül.”

Összeségében a diplomamunkám végzett kutatások során arra a következtetésre jutottam, hogy a CBD olaj egy biztató kiegészítő terápiás lehetőséget jelent a tumoros betegeknek az antiproliferatív és pro-apoptotikus hatása miatt. Kedvező hatása ezen a területen az is, hogy gátolni tudja a tumormigrációt és inváziót is, ami arra utal, hogy a tumor mikrokörnyezetére is hatással van, de további vizsgálatok még egyértelműen szükségesek.

10. Irodalomjegyzék

1. Booz GW (2011) Cannabidiol as an Emergent Therapeutic Strategy for Lessening the Impact of Inflammation on Oxidative Stress. *Free Radic Biol Med* 51:1054–1061. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.01.007>
2. Butrica JL (2002) The Medical Use of Cannabis Among the Greeks and Romans. *Journal of Cannabis Therapeutics* 2:51–70. https://doi.org/10.1300/J175v02n02_04
3. Doyen-Higuet A-M (1984) The “Hippiatrica” and Byzantine Veterinary Medicine. *Dumbarton Oaks Papers* 38:111–120. <https://doi.org/10.2307/1291499>
4. Topsell, E. *History of Four Footed Beasts*, Routledge: London, UK, 2015, ISBN 978-0-415-76059-1.
5. 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 (Basel)* 11:892. <https://doi.org/10.3390/ani11030892>
6. O’Shaughnessy, W.B. *On the Preparations of the Indian Hemp, or Gunjah: Cannabis Indica Their Effects on the Animal System in Health, and Their Utility in the Treatment of Tetanus and Other Convulsive Diseases*. *Prov. Med. J. Retrospect. Med. Sci.* 1842, 5, 363-369
7. Hughes, B. *Cannabis Legalisation in Europe: An Overview*, Publications Office of the European Union: Luxembourg, 2017, ISBN 978-92-9497-107-4
8. 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>
9. Schilling S, Melzer R, McCabe PF (2020) Cannabis sativa. *Curr Biol* 30:R8–R9. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.10.039>
10. Heider CG, Itenberg SA, Rao J, Ma H, Wu X (2022) Mechanisms of Cannabidiol (CBD) in Cancer Treatment: A Review. *Biology (Basel)* 11:817. <https://doi.org/10.3390/biology11060817>
11. Commissioner O of the (2023) FDA Regulation of Cannabis and Cannabis-Derived Products, Including Cannabidiol (CBD). FDA

12. Silvestro S, Mammana S, Cavalli E, Bramanti P, Mazzon E (2019) Use of Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: Efficacy and Security in Clinical Trials. *Molecules* 24:1459. <https://doi.org/10.3390/molecules24081459>
13. GÁLFI P., CSIKÓ G., JERZSELE Á., 2014. In: GÁLFI P., CSIKÓ G., JERZSELE Á.: *Állatorvosi gyógyszerteran I.* Budapest, Robbie-Vet Kft. 47-49.
14. Brown JD, Winterstein AG (2019) Potential Adverse Drug Events and Drug–Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol (CBD) Use. *J Clin Med* 8:989. <https://doi.org/10.3390/jcm8070989>
15. Alvarenga, Panickar, Hess, McGrath Scientific Validation of Cannabidiol for Management of Dog and Cat Diseases
16. Di Salvo A, Conti MB, della Rocca G (2023) Pharmacokinetics, efficacy, and safety of cannabidiol in dogs: an update of current knowledge. *Front Vet Sci* 10:1204526. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1204526>
17. Deabold KA, Schwark WS, Wolf L, Wakshlag JJ (2019) Single-Dose Pharmacokinetics and Preliminary Safety Assessment with Use of CBD-Rich Hemp Nutraceutical in Healthy Dogs and Cats. *Animals (Basel)* 9:832. <https://doi.org/10.3390/ani9100832>
18. Medek Noémi Dóra A kannabidiol terápia hatása kutyák artritiszében, TDK munka, 2020
19. Burstein SH, Audette CA, Charalambous A, Doyle SA, Guo Y, Hunter SA, Makriyannis A (1991) Detection of cannabinoid receptors by photoaffinity labelling. *Biochem Biophys Res Commun* 176:492–497. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(91\)90951-3](https://doi.org/10.1016/0006-291x(91)90951-3)
20. Yu CHJ, Rupasinghe HPV (2021) Cannabidiol-based natural health products for companion animals: Recent advances in the management of anxiety, pain, and inflammation. *Res Vet Sci* 140:38–46. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2021.08.001>
21. Mackie K. 2006. Cannabinoid receptors as therapeutic targets. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 46:101–22
22. Pertwee, R.G. Pharmacological Actions of Cannabinoids. *Cannabinoids* 2005, 1–51.
23. Brenneisen R (2007) *Chemistry and Analysis of Phytocannabinoids and Other Cannabis*

Constituents. In: ElSohly MA (ed) *Marijuana and the Cannabinoids*. Humana Press, Totowa, NJ, pp 17–49

24. VanDolah HJ, Bauer BA, Mauck KF (2019) Clinicians' Guide to Cannabidiol and Hemp Oils. *Mayo Clinic Proceedings* 94:1840–1851. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.003>

25. Turcotte C, Blanchet M-R, Laviolette M, Flamand N (2016) The CB2 receptor and its role as a regulator of inflammation. *Cell Mol Life Sci* 73:4449–4470. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2300-4>

26. Hartsel JA, Boyar K, Pham A, Silver RJ, Makriyannis A (2019) Cannabis in Veterinary Medicine: Cannabinoid Therapies for Animals. In: Gupta RC, Srivastava A, Lall R (eds) *Nutraceuticals in Veterinary Medicine*. Springer International Publishing, Cham, pp 121–155

27. Gugliandolo E, Licata P, Peritore AF, Siracusa R, D'Amico R, Cordaro M, Fusco R, Impellizzeri D, Di Paola R, Cuzzocrea S, Crupi R, Interlandi CD (2021) Effect of Cannabidiol (CBD) on Canine Inflammatory Response: An Ex Vivo Study on LPS Stimulated Whole Blood. *Vet Sci* 8:185. <https://doi.org/10.3390/vetsci8090185>

28. Hunt ABG, Flint HE, Logan DW, King T (2023) A single dose of cannabidiol (CBD) positively influences measures of stress in dogs during separation and car travel. *Front Vet Sci* 10:1112604. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1112604>

29. Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR (2015) Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics* 12:825–836. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0387-1>

30. Atalay S, Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E (2019) Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol. *Antioxidants (Basel)* 9:21. <https://doi.org/10.3390/antiox9010021>

31. Brioschi FA, Di Cesare F, Gioeni D, Rabbogliatti V, Ferrari F, D'Urso ES, Amari M, Ravasio G (2020) Oral Transmucosal Cannabidiol Oil Formulation as Part of a Multimodal Analgesic Regimen: Effects on Pain Relief and Quality of Life Improvement in Dogs Affected by Spontaneous Osteoarthritis. *Animals* 10:1505. <https://doi.org/10.3390/ani10091505>

32. 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* 5:165. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00165>

33. Kogan NM, Melamed E, Wasserman E, Raphael B, Breuer A, Stok KS, Sondergaard R, Escudero AV, Baraghithy S, Attar-Namdar M, Friedlander-Barenboim S, Mathavan N, Isaksson H, Mechoulam R, Müller R, Bajayo A, Gabet Y, Bab I (2015) Cannabidiol, a Major Non-Psychotropic Cannabis Constituent Enhances Fracture Healing and Stimulates Lysyl Hydroxylase Activity in Osteoblasts. *Journal of Bone and Mineral Research* 30:1905–1913. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2513>

34. Henry JG, Shoemaker G, Prieto JM, Hannon MB, Wakshlag JJ (2021) The effect of cannabidiol on canine neoplastic cell proliferation and mitogen-activated protein kinase activation during autophagy and apoptosis. *Vet Comparative Oncology* 19:253–265. <https://doi.org/10.1111/vco.12669>

35. Vaughn D, Kulpa J, Paulionis L (2020) Preliminary Investigation of the Safety of Escalating Cannabinoid Doses in Healthy Dogs. *Front Vet Sci* 7:51. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00051>

36. Állásfoglalás az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet hatáskörébe tartozó kender, illetve kender származékokat (pl. CBD) tartalmazó készítményekkel kapcsolatban

37. Szendi E (2022) A kiválasztó szervek és elvezető húgyutak daganatai, *Onkológia előadás*

38. Inkol JM, Hocker SE, Mutsaers AJ (2021) Combination therapy with cannabidiol and chemotherapeutics in canine urothelial carcinoma cells. *PLoS One* 16:e0255591. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255591>

39. Kogan LR, Hellyer PW, Robinson NG CONSUMERS' PERCEPTIONS OF HEMP PRODUCTS FOR ANIMALS

40. Corsato Alvarenga I, MacQuiddy B, Duerr F, Elam LH, McGrath S (2023) Assessment of cannabidiol use in pets according to a national survey in the USA. *J Small Anim Pract* 64:513–521. <https://doi.org/10.1111/jsap.13619>

41. Mosmann T (1983) Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods* 65:55–63. [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(83\)90303-4](https://doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4)

11. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Vajdovich Péternek, a Kóréletani és Onkológiai tanszék tanszékvezetőjének, aki mindenben a segítségemre volt a tanulmányaim alatt, bizalommal fordulhattam hozzá minden kérdésemmel és hozzájárult ennek a diplomamunkának a létrejöttéhez.

Szeretném megköszönni Dr. Dékay Valériának, az Állatorvosi Hematológiai és Onkológiai Központ munkatársának, hogy időt szakított a szakdolgozatomra.

Végül köszönettel tartozom Édesanyámnak a hosszú éveken át tartó támogatásért és segítségért.

Nagymamám emlékére.