

Natural Stanvet STANGEST

Konopí a kanabinoidy

Mechanismus účinku a možnosti léčebného využití
u zvířat v zájmovém chovu

Odborná příručka pro veterináře

Historické souvislosti

Konopí je rostlina, která byla pěstována a používána již v dávných dobách za různými účely: výroba tkanin, lan nebo olejů, psychoaktivní látka při náboženských obřadech ...

Význam konopí jako léčivé rostliny je dobře zdokumentován v pozůstatcích dávných civilizací: ve starověkém Egyptě bylo konopí používáno k léčbě onemocnění očí nebo zánětů, v starověkém arabském světě bylo využíváno jako antihelmintikum a v Číně se dochovaly důkazy využití neuroprotektivních a analgetických účinků konopí ¹.

Obrázek 1: Slovo konopí zobrazené různými typy starověkého písma. Převzato od Russo a kol. 2007
¹

V Evropě se konopí používalo hlavně v průmyslu pro získávání vláken. Až v 19. století

se začalo používat i v medicíně a na konci století se stalo třetím nejpoužívanějším lékem na celém světě ². Nicméně nárůst rekreačního (zne)užívání konopí vedl k legislativním omezením a následnému utlumení výzkumu týkajícího se aplikovaného léčebného využití konopí. Klinický zájem byl obnoven v šedesátých letech, kdy byla popsána jeho aktivní molekula a mechanismus jejího působení v těle. Od té doby roste počet výzkumných projektů, které postupně odhalují vynikající léčebný profil konopí, s ojedinělými výsledky v léčbě komplexních, chronických a obtížně léčitelných onemocnění.

Co je to konopí?

Pod názvem „konopí“, „tráva“ nebo „marihuana“ se skrývají různé druhy rostlin, které patří do rodu *Cannabis*. Liší se od sebe množstvím vláken, která obsahují, velikostí, které dorůstají a spektrem obsažených účinných látek.

Bylo popsáno více než 421 molekul a extraktů včetně terpenů, flavonoidů, antioxidantů, omega 3 a 6 mastných kyselin, bílkovin, minerálů a vitamínu B3, které jsou obsaženy v rostlině konopí. Patří mezi ně i skupina chemických látek, které vynikají svými unikátními vlastnostmi: **fytokanabinoidy**. Konopí obsahuje více než 60 těchto molekul. V nejvyšší koncentraci jsou zastoupeny tyto dva: Δ 9-tetrahydrokanabinol (THC) a kanabidiol (CBD) ⁴.

THC je psychoaktivní molekula, která je zodpovědná za klasické vedlejší účinky konopí: zvýšená chuť k jídlu, euforie a pocit sucha v ústech atd. Přestože má THC také velký terapeutický potenciál u některých onemocnění (např. rakovina ⁵ nebo IBD ⁶), byla její přítomnost v rostlinách konopí omezena nařízením Evropské unie. Jedná se totiž o molekulu, která je zodpovědná za rekreační zneužívání marihuany. Pěstovány tedy mohou být pouze rostliny s obsahem THC nepřesahujícím 0,2 % této látky ⁷.

Druhou nejvýznamnější molekulou rostliny konopí je CBD, který vyvolává

v posledních letech obrovský zájem vědecké veřejnosti. Jedna z hlavních výhod CBD oproti THC je skutečnost, že nevyvolává vedlejší psychotropní účinky. Navíc se jeví díky svým příznivým antioxidačním, neuroprotektivním, antikonvulzivním a analgetickým účinkům jako slibnější molekula i z hlediska léčebného využití.

Obrázek 2: Hlavní fytokanabinoidy obsažené v konopí

K dalšímu studiu doporučujeme dvě souborné studie, které shrnují značnou část publikovaných článků zabývajících se mechanismem účinku a působení CBD ^{3,8}. V tomto článku se budeme zabývat zhodnocením využití kanabinoidů, a zejména CBD, při léčbě různých onemocnění v humánní i veterinární medicíně.

Jak konopí působí na tělo?

Mechanismus účinku kanabinoidů byl až do nedávné doby pro odbornou veřejnost tajemstvím. Izraelský vědec Raphael Mechoulam jako první izoloval a syntetizoval THC. Zjistil, že se tento kanabinoid může navázat k receptorům v našem těle velmi specifickým způsobem a vyvolat intracelulární odpověď. Jaký význam má přítomnost receptorů pro rostlinné molekuly? Výsledky ukázaly, že tyto receptory mají v těle fyziologický význam nesouvisející s konopím. Pozdější výzkumy popsaly existenci endogenních molekul nazvaných endokanabinoidy (endo = vlastní, interní) ⁹.

V současné době již o tzv. **endokanabinoidním systému** (*EndoCannabinoid System, ECS*) víme mnohem více informací. ECS je komplexní regulační systém savců, který tvoří endokanabinoidy, jejich receptory a enzymy, které je regulují ¹⁰. ECS je přítomen u všech obratlovců a byl v průběhu vývoje živočichů zachován ¹¹. Jeho hlavním úkolem je zajistit v těle rovnováhu mezi klíčovými fyziologickými procesy jako je bolest, paměť, nálada, zánět, regulace teploty nebo jaterní a gastrointestinální funkce.

Dosud bylo popsáno šest endogenních ligandů neboli **endokanabinoidů**, mezi které patří anandamid a 2-arachidonoylglycerol (2-AG). Tyto lipidové molekuly se vážou na

ECS receptory a aktivují intracelulární signální dráhu, čímž dojde k vyvolání fyziologické odpovědi v těle ¹².

Převládajícími receptory ECS jsou CBR1 a CBR2, i když byly popsány i další, jako je TRPV1 ¹⁴. **CBR1** se nacházejí hlavně v presynaptických neuronech v centrálním a periferním nervovém systému, kde jsou zodpovědné za mechanismus negativní zpětné vazby v procesu nervového přenosu, který umožní rozvoj analgetických účinků, pocitů pohody a dalších. Přítomnost CBR1 byla popsána i v dalších tkáních jako je imunitní systém, kosti, kůže a tkáň reprodukčního systému ^{10, 14, 15}.

CBR2 se oproti tomu nachází hlavně mimo centrální nervový systém: v imunitním a hematopoetickém systému, v játrech, kostech, kůži apod. Prostřednictvím

modulace CBR2 v buňkách imunitního systému, regulací uvolňování cytokinů a migrací prozánětlivých buněk jsou kanabinoidy schopny vyvolat protizánětlivý účinek ^{10,14}.

Nerovnováha v systému ECS může výrazně ovlivnit procesy, které ECS reguluje, jako je přenos nervového vzruchu na synapsích, nálada nebo imunologická rovnováha ... Ve skutečnosti jsou změny v ECS spojovány s různými poruchami např. epilepsií, artritidou, atopickou dermatitidou atd. Díky tomu vyvolávají molekuly, jako jsou fytkanabinoidy, které mohou terapeuticky regulovat činnost ECS velký zájem.

Fundación

CANNA

Fundación Canna je španělské neziskové sdružení, které podporuje vědecký výzkum týkající se konopí a snaží se rozšířit povědomí veřejnosti o konopí jako léčebném prostředku. Základní koncepce konopí jako léčivé látky je zobrazena i v jejich videonahrávkách ¹⁶. Prohlédněte si je!

Obrázek 3: A) Endokanabinoidy, endogenní molekuly, které jsou v interakci s endokanabinoidním systémem. Převzato od Lötsche a kol. 2017 ¹².

B) Základní funkční schéma endokanabinoidního systému na úrovni synapsí. S laskavým svolením Schico a Storr 2014 ¹³.

CroniCare

Konopný extrakt pro psy a kočky

CroniCare je 100 % přírodní výživový doplněk pro psy a kočky, který obsahuje jako hlavní složku extrakt z konopí a také ω 3 esenciální mastné kyseliny.

Vyvinula jej společnost Stangest, španělská laboratorní společnost s více než 20 lety zkušeností v oblasti výroby veterinárních léčiv připravených podle zásad holistického přístupu k veterinárnímu lékařství.

Biochemický profil přípravku CroniCare

Canabidiol (CBD) je hlavním fytoKANABINOIDEM obsaženým v konopném extraktu CroniCare. Jedná se o klinicky nejzajímavější molekulu, protože má protizánětlivé, analgetické a anxiolytické účinky ^{3, 8, 14, 17}. Úroveň CBD v extraktu je standardizována a v konečném produktu dosahuje koncentrace 1 %.

Na druhou stranu je obsah THC v přípravku CroniCare velmi nízký (0,05 %), takže nelze očekávat žádné z typických psychotropních vedlejších účinků souvisejících s užíváním konopí. Navíc je poměr CBD:THC v přípravku CroniCare 20:1. Tento údaj je důležitý, protože bylo prokázáno, že CBD omezuje působení THC na organismus. Vysoké množství CBD v přípravku CroniCare tak navíc neutralizuje možné zbytkové účinky i tak velmi nízkého množství THC.

Musíme zdůraznit, že CroniCare je výtažkem z celých rostlin konopí. Tento druh extraktu

zahrnuje kromě CBD mnoho dalších fytoKANABINOIDŮ (např. CBG nebo CBN), terpeny a flavonoidy. Bylo prokázáno, že různé molekuly potencují jedna druhou. Při společném podávání působí silnějším efektem, než kdyby byly podávány samostatně. Tato synergie je známá jako „podpurný efekt“.

Jiné produkty na trhu jsou levnější, ale obsahují pouze prášek nebo olej ze semen konopí. Semena konopí mají vysokou výživovou hodnotu díky obsahu omega 3 a 6 mastných kyselin, bílkovin a dalších životně důležitých látek. Nicméně ve srovnání s výtažkem z celých rostlin obsahují velmi málo CBD. Existují i produkty, které obsahují čisté CBD (izolované CBD) a jsou ředěny nějakým druhem oleje-konopným, kokosovým nebo olivovým. I když mohou mít stejný obsah CBD, jejich velkou nevýhodou oproti výtažkům z celých rostlin je to, že neobsahují další důležité rostlinné molekuly (další fytoKANABINOIDY, terpeny nebo flavonoidy), nemůže se projevit výše popsáný „podpurný efekt“ a účinnost přípravku je omezena.

Stručně řečeno: výtažek z celé rostliny konopí má z klinického pohledu nejucelenější a nejzajímavější biochemický profil.

Nástup účinku

FytoKANABINOIDY jsou lipofilní sloučeniny a k jejich vstřebávání dochází snadněji v přítomnosti olejů nebo polárních rozpouštědel např. etanolu ¹⁸. Ve srovnání s inhalačním podáváním se perorálně podávané KANABINOIDY vstřebávají později, ale jejich účinek je trvalejší.

Přírodní produkt, jako je CroniCare, pravděpodobně není tak rychlý v nástupu účinku

jako uměle připravené léky, ale má oproti nim jasnou výhodu: mnohem nižší vedlejší účinky, a to zvláště při dlouhodobé léčbě. Na rozdíl od předchozích zkušeností s používáním přípravků z konopí u domácích zvířat, se čas potřebný k tomu, aby byly jeho účinky viditelné, liší. Například v případech artritidy byla pozorováno zlepšení již v prvních dnech podávání CroniCare a v případě epilepsie v průběhu prvního měsíce atd.

Nesmíme také zapomínat, že odpověď zvířete na podání přípravku CroniCare je ovlivněna individuálními faktory jako jsou celkový zdravotní stav, fáze vývoje onemocnění, možné komplikace, životní prostředí... Vzhledem k tomu je velmi důležité najít dávku, která zvířeti pomůže, aniž by mu způsobila újmu.

Minimální věk zvířete pro použití CroniCare

Při dodržení dávkovacích doporučení může být přípravek CroniCare používán v jakémkoli věku. Jedna z indikací tohoto extraktu je dokonce určena přímo pro štěňata. Jedná se o zmírnění úzkosti při oddělení štěněte od feny a vrhu. V současné době se také rozvíjí výzkum s použitím kanabinoidů u novorozenců. Dr. Martínez-Orgado, zodpovědný za neonatologické oddělení fakultní nemocnice Univerzity San Carlos v Madridu, koordinuje výzkumnou skupinu zaměřenou na studium neuroprotektivní role kanabinoidů při hypoxemicko-ischemických neonatálních lézích. Vědci prokázali, že CBD chrání nervové buňky před poškozením způsobeným nedostatkem kyslíku u novorozenců.

Bezpečnost přípravku z hlediska farmakologie

Cytochrom p450 je skupina enzymů, které metabolizují určité sloučeniny (včetně několika léčiv) v játrech. Bylo zjištěno, že několik fytoKANABINOIDŮ, včetně CBD, inhibuje cytochrom p450. K potlačení aktivity cytochromu p450 *in vivo* je ale zapotřebí velmi vysoké dávky (10 mg CBD / kg hmotnosti). Konkrétně dávky 20krát vyšší než je doporučená dávka pro přípravek CroniCare^{19,20}. Výzkum u lidí v podobné studii neprokázal inhibici cytochromu p450 u běžně používaných dávek léčivé látky¹⁷. Každopádně vždy doporučujeme veterinářům obezřetné sledování pacientů, u kterých je CroniCare kombinován s léky, v jejichž metabolismu se předpokládá účast cytochromu p450.

Na druhé straně vykazují kanabinoidy mimo jiné **protizánětlivé, analgetické, antikonvulzivní a antioxidační účinky**. Při kombinaci s léky se stejným účinkem, je možné pozorovat aditivní nebo synergický efekt. Například endokanabinoidy a syntetické kanabinoidy zvyšují účinek nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID)²¹, opioidů²² nebo antikonvulziv při léčbě epilepsie²³. V důsledku toho vzniká v některých případech možnost snížení množství podávaného léčiva při současném užívání doplňku stravy s obsahem extraktu z konopí.

Tato skutečnost je důležitá, zejména u chronických, polymedikovaných pacientů s velkou zátěží na metabolismus ledvin a jater. V jejich případě by začlenění molekuly, jako je CBD, s dobrou rovnováhou účinnosti a vedlejších účinků, mohlo otevřít nové a velmi zajímavé terapeutické možnosti.

Vedlejší účinky

CroniCare je velmi bezpečný produkt. Nejcitlivější by z hlediska bezpečnosti mohla být molekula THC. CroniCare má ale velmi nízkou koncentraci tohoto fytkanabinoidu, a proto nejsou očekávány žádné psychotropní vedlejší účinky související s užíváním THC. Navíc byla podle studie provedené v roce 2012 stanovena minimální letální dávka THC pro psy na 3 g/kg ²⁴. To znamená, že by psovi muselo být podáno 227 balení přípravku CroniCare na kg hmotnosti, aby bylo dosaženo smrtelné dávky.

V USA existují doplňky výživy pro domácí zvířata s podobnými vlastnostmi jako má CroniCare. V terénní studii s jedním z těchto produktů, bylo majiteli zvířat zhodnoceno, že se jedná o velmi užitečný produkt v případech léčby bolesti, úzkosti a poruch spánku ²⁵. Nejčastějšími nežádoucími účinky byla mírná sedace a zvýšená chuť k jídlu. Sedace pravděpodobně souvisí s anxiolytickými účinky konopí, které podporují stav emoční rovnováhy ^{26,27}.

Ve společnosti Stangest doporučujeme začít s **podáváním přípravku CroniCare v postupně se zvyšujících dávkách**. Začíná se s malým úvodním množstvím, které se postupně po malých krocích zvyšuje až do nalezení dávky, která zvířeti v daném klinickém stavu pomáhá. Díky tomuto postupu je možné snadno zaregistrovat možné nežádoucí vedlejší účinky a nalézt přesnou dávku, která pomáhá a současně nemá nežádoucí vedlejší účinky.

Vědecké pozadí

Pokud zadáte termín "konopí" do vyhledávače knihovny vědeckých publikací *PubMed*, naleznete více než 17 500 odkazů (únor 2018). Prestižní časopis *Nature* dokonce věnoval v roce 2015 konopí celou monografii ²⁸.

Ve Španělsku působí v prostředí univerzit různé výzkumné skupiny, které se snaží proniknout hlouběji do tématu lékařské využitelnosti kanabinoidů. Jednou z nich skupina pod vedením Manuela Guzmána, profesora biochemie a molekulární biologie na Univerzitě Complutense v Madridu. Z dalších lze jmenovat Juliána Romera, z Univerzity Francisca z Vitorie nebo Susanu Mato z Baskické Univerzity. Mnozí z nich jsou členy Španělské společnosti pro výzkum kanabinoidů ²⁹.

Na poli veterinárního výzkumu vynikají jména tří odborníků z USA, kteří pracují na výzkumu

zaměřeném na využití extraktu z konopí pro léčbu koček a psů: Gary Richter, Robert Silver a Caroline Coile. O jejich klinických zkušenostech a doporučeních na léčebné využití konopí se můžeme dočíst v mnoha publikacích ^{2,30,31}. Ačkoli je v USA právní situace týkající se užívání marihuany mnohem složitější než ve Španělsku, podařilo se nalézt způsob, jak využít léčivých účinků této rostliny a umožnit její bezpečné podávání domácím zvířatům.

Existuje také mnoho klinických studií, které se zabývají využitím konopí nebo CBD k léčbě různých onemocnění: rakoviny, úzkosti, epilepsie atd. Lze je dohledat v Národní lékařské knihovně v USA (*U.S. National Library of Medicine*) ³².

Je tedy nesporné, že kanabinoidy plně vstoupili do oblasti výzkumu díky svému **nově rozpoznávanému a bezpečnému mechanismu účinku**. Poskytují také řešení pro ta onemocnění, která bylo dosud možné léčit jen s částečným úspěchem nebo symptomaticky.

Účinky konopí

U extraktu z konopí byly prokázány silné protizánětlivé, analgetické, anxiolytické, antioxidační a neuroprotektivní vlastnosti ^{3,8,33}.

Díky **anxiolytickým, neuroprotektivním a antioxidačním účinkům** jej lze použít v následujících případech:

- Úzkost, stres
- Odstav od matky
- Poruchy spánku
- Poruchy chování
- Neurodegenerativní onemocnění (např. kognitivní dysfunkce)
- Problémy doprovázející seniorský věk

Díky **analgetickým, protizánětlivým a antioxidačním účinkům** lze CroniCare použít v následujících případech:

- Chronická bolest
- Kloubní problémy: artritida, artróza ...
- Autoimunitní onemocnění
- Rakovina
- Zánětlivá onemocnění
- Cévní mozková příhoda, epilepsie

Pozn.překl. pojmy na obr. ve směru hodinových ručiček

Vnější kruh

Kloubní problémy

Zánětlivá onemocnění

Dermatologické problémy

Rakovina

Autoimunitní onemocnění

Iktus

Epilepsie

Stáří

Kognitivní dysfunkce

Poruchy chování

Problémy se spánkem
Úzkost
Stres
Chronická bolest

Vnitřní kruh

Analgetické
Protizánětlivé
Antioxidační
Neuroprotektivní
Anxiolytické

Obrázek 4: Účinky a potenciální terapeutické aplikace přípravku CroniCare na základě prokázaných účinků jeho dvou hlavních složek: extraktu z konopí a omega-3 mastných kyselin. Kompletní informace naleznete na webové stránce společnosti Stangest: <http://www.stangest.com/product/cronicare/>

Léčebné aplikace v klinické praxi

Artritida

Zvířata mohou být stejně jako lidé postižena osteoartritidou (OA). Jedná se o nevléčitelné degenerativní onemocnění kloubů, které je jednou z hlavních příčin chronické bolesti u psů. Mezi nejčastější příznaky onemocnění patří deformované klouby, osteochondróza a kloubní nestabilita. Přestože onemocnění postihuje především starší psy a kočky, byly popsány případy OA i u mladých jedinců. Další druh artritidy, který postihuje domácí zvířata, je imunologického původu a je znám pod pojmem revmatoidní artritida (RA). V těchto případech dochází k procesu degenerace kloubů končetin patologickým imunologickým mechanismem. Nejčastějšími příznaky onemocnění jsou ztuhlost a symetrické postižení kloubů. Nová studie, ve které byly měřeny endogenní molekuly, které regulují aktivitu ECS prokázala, že se ECS podílí na vývoji OA u psů³⁴. Překvapivě byla hladina dvou endokanabinoidů (2-AG a oleoyletanolamidu), vyšší u pacientů s OA ve srovnání se zdravými psy. To by vůbec poprvé naznačovalo přímé zapojení ECS do rozvoje tohoto onemocnění u psů. Autoři článku poukazují na to, že agonisté CBR, jako jsou fytoKANABIOIDY z konopí setého *Cannabis sativa*, se mohou stát inovativními léčebnými prostředky osteoartritidy psů³⁴. V humánní medicíně byly pro pacienty s OA nebo revmatoidní artritidou (RA) již vyvinuty léčebné přípravky s různými (syntetickými nebo rostlinnými) kanabinoidy¹⁴. V roce 2000 navíc prokázali vědci z *Kennedyho institutu revmatologie v Londýně*, že u myši CBD vykazoval anti-artritický účinek³⁵.

Čím je způsoben anti-artritický účinek? Jedná se o spojení **protizánětlivého, imunomodulačního, antioxidačního a antinociceptivního** účinku extraktu z konopí. Díky této synergii účinku mohou být fytoKANABIOIDY užitečné v léčbě OA a revmatoidní artritidy.

Endokanabinoidy napomáhají v procesu udržení integrity chrupavky prostřednictvím inhibice:

- Produkce oxidu dusnatého (NO)
- Aktivity metaloproteináz
- Produkce reaktivních forem kyslíku (ROS)
- Sekrece TNF- α a dalších prozánětlivých cytokinů ¹⁴

Další preklinické a klinické studie potvrzují možné terapeutické využití kanabinoidů i v případě chronické bolesti kloubů.

Zmírnění pocitů bolestivosti lze pravděpodobně vysvětlit protizánětlivým působením společně s modulací neurologických mechanismů bolesti. Bylo prokázáno, že aktivace ECS snižuje bolestivé signály v centrálním a periferním nervovém systému, pravděpodobně modulací antinociceptivních cest a inhibicí zánětlivých mediátorů zodpovědných za projevy bolesti (viz část „Chronická bolest“). V tomto směru zvyšují endokanabinoidy a syntetické kanabinoidy antinociceptivní účinek nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID) ²¹.

Endokanabinoidní systém se jeví jako velmi slibná terapeutická oblast v léčbě primární příčiny osteoartritidy a zmírnění projevů bolestivosti při tomto onemocnění.

Chronická bolest

Chronická bolest je definována jako nepříjemný a obtěžující pocit, který trvá déle než 3 měsíce. Může souviset s probíhajícím onemocněním, jako je rakovina, diabetes nebo artritida nebo může být způsobena lézemi, která vedou k zánětu tkání, včetně zánětu nervové tkáně. Fyziologický význam tohoto druhu bolesti není zřejmý. Ve většině případů neodpovídá chronická bolest na obvyklé způsoby analgetické léčby. Předpokládá se, že chronickou bolestí trpí 10 % až 25 % lidské populace. Jedná se tedy o problém širokého významu. Ačkoli není u psů a koček známa prevalence výskytu chronické bolesti, její význam v klinické praxi je stále více zřejmý ³⁶. Ve studii publikované ve Velké Británii považují veterináři za nejdůležitější příčiny chronické bolesti u psů osteoartritidu, zubní a kožní onemocnění, onemocnění uší a sluchového aparátu, patologické procesy páteře a míchy a neoplastické procesy ³⁷.

Fyziologickým vysvětlením bolesti je přenos informace o potenciálním nebezpečí v určité oblasti těla na nervový systém. Periferní nociceptory odesílají tuto informaci přes neurotransmitery. Jedním z hlavních neurotransmiterů při signalizaci bolesti je **glutamát** ³⁸.

Systém ECS je jedním z hlavních systémů regulace bolesti a pracuje souběžně s opioidním systémem. Hraje klíčovou roli při rozvoji a odeznívání bolesti, stejně jako v oblasti jejích

afektivních a kognitivních aspektů³⁹.

Kanabinoidy tedy vykazují analgetické účinky prostřednictvím rozličných mechanismů³⁹. Jeden z nich souvisí s neurotransmisí **glutamátu** (obr. 5). Aktivace glutamátového receptoru v postsynaptickém neuronu indukuje syntézu 2-AG, která uvolňuje a aktivuje CBR1 v presynaptickém neuronu. Tím dochází k blokování přísunu vápníku a uvolňování neurotransmiterů. To znamená, že kanabinoidy vyvolávají mechanismus negativní zpětné vazby (retrográdní signalizace), který může působit buď přímo aktivací CBR1 nebo nepřímo úpravou aktivity enzymů, které syntetizují nebo rozkládají kanabinoidy (například FAAH nebo MGL).

Antinociceptivní účinek je pravděpodobně zprostředkován **inhibicí uvolňování glutamátu** v bolestivém regionu²².

Další mechanismus, který byl popsán, je stimulace glycinových receptorů, které moduluji odpověď NMDA receptorů. Současně kanabinoidy zvyšují, prostřednictvím modulační CBR2, uvolňování endogenních opioidů z keratinocytů a buněk imunitního systému. Díky nim dochází k dalšímu snižování pocitu bolesti¹².

Konopí se také používá pro zmírnění bolesti způsobené chemoterapií. Například CBD snižuje neuropatickou bolest způsobenou paclitaxelem, aniž by se snížila účinnost této chemoterapie. Za tento analgetický účinek je, alespoň částečně, zodpovědná modulační receptoru 5-HT_{1A}. Navíc má souběžná léčba paclitaxelem a CBD podpůrné až synergické účinky v procesu snižování životaschopnosti nádorových buněk⁴⁰.

Neuropatická bolest je spojena s aktivací mikroglíí v míše a mozku, které vyvolávají sekreci

prozánětlivých látek a reaktivních forem kyslíku. Existuje podezření, že právě zvýšení sekrece ROS je počáteční příčinou neuropatické bolesti. Bylo prokázáno, že léky obsahující fyto-kanabinoidy jsou účinné při snižování neuropatické bolesti⁴¹.

Imunomodulační působení CBD může navíc regulovat aktivitu mikroglíí. Konkrétně se prostřednictvím protizánětlivého a antioxidačního účinku CBD snižuje tkáňové poškození, které je způsobeno aktivitou mikroglíí³³.

Obrázek 5: Schéma pravděpodobného zpětného signalizačního systému endokanabinoidního systému na synaptické úrovni. Upraveno podle: Russo a Hohmann²².

Silný analgetický účinek kanabinoidů začínají na molekulární úrovni potvrzovat i nové předklinické studie. Výsledky dosavadních klinických studií zatím nebyly zcela přesvědčivé, mimo jiné pravděpodobně kvůli nízkému počtu pacientů, krátkému trvání a rozmanitosti přípravků obsahujících kanabinoidy^{42,43}. Proto by v budoucnu mohlo být zajímavé rozvíjet další studie, které zahrnují větší populaci a kontrolní systémy způsobu podávání.

Nicméně se pravděpodobně jedná více o problém klinické statistiky než o problém terapeutických možností. Zpráva vypracovaná Úřadem pro medicínské inženýrství Národní akademie věd potvrzuje, že **existují zásadní a přesvědčivé důkazy, které**

potvrzují účinnost konopí při léčbě chronické bolesti u dospělých pacientů ⁴⁴ a zdůrazňuje obrovský potenciál konopí v léčbě bolesti.

Existuje několik dalších příkladů, které mohou sloužit jako vynikající ukázky analgetického účinku konopí:

- Nejvíc zřetelným léčivým účinkem je u zvířat, kterým byly podávány přípravky obsahující konopí, zlepšení bolesti ²⁵.
- V zemích, kde bylo konopí legalizováno jako léčivý přípravek, dramaticky pokleslo používání opioidů ³⁶.

Kožní problémy

Častým důvodem, který obtěžuje jak zvíře, tak jeho majitele a vede často k návštěvě veterináře, je **svědění kůže**. Tento projev má jasné imunitní, neurologické a zánětlivé příčiny, pro které znamená léčebný přípravek s konopným extraktem možné řešení.

Endokanabinoidní systém je zapojen do systému řízení proliferace, diferenciaci a přežívání epitelálních buněk. Podílí se také na udržení míry tolerance kožních imunitních buněk vůči alergenům. Nerovnováha mezi těmito procesy může usnadnit vývoj onemocnění, jako je mimo jiné seborea, atopická dermatitida nebo psoriáza ⁵⁰.

V této souvislosti byla jednou ze studií objevena nadměrná exprese CBR1 a CBR2 v epitelích **psů s atopickou dermatitidou** ⁵¹. Tyto výsledky otevírají možnost používání fytoKANABINOIDŮ jako terapeutického nástroje tohoto onemocnění. Příkladem může být využití N-palmitoylethanolamidu (PEA), molekuly, která je považována za kanabimimetickou: neváže se přímo na CBR, ale může endokanabinoidní systém regulovat nepřímo. Studie u **bíglů s alergickou hypersenzitivitou** překvapivě prokázala, že podávání PEA má **protizánětlivé, analgetické a antipruritické účinky** ⁵². Imunomodulační schopnost fytoKANABINOIDŮ ³³ může přispět k tlumení projevů kožních onemocnění nejen zmírněním nepříjemných příznaků, ale také regulací hyperaktivity imunitních buněk, která přímo souvisí s patofyziologií tohoto procesu.

Epilepsie

Epilepsie je jedním z nejčastějších chronických neurologických onemocnění psů. Je vyvolána nerovnováhou v excitabilitě neuronů, která způsobuje opakující se záchvaty křečí ⁴⁸. Lze předpokládat, že až u 25 % psů, kteří epilepsií trpí se nedaří mít onemocnění plně pod kontrolou, což vede k urgentní potřebě nalezení alternativních možností léčby s menším množstvím nežádoucích vedlejších účinků.

ECS je přítomen v centrální nervové soustavě, kde moduluje elektrickou aktivitu neuronů. Endokanabinoidy jsou vylučovány postsynaptickými neurony, aby aktivovaly mechanismus negativní zpětné vazby, který snižuje nervový přenos na synapsích. Proto je možné využít je ke kontrole křečí ⁵⁰. Není překvapující, že do

různých patologických procesů na neuronální úrovni je zapojeno několik složek ECS. Příkladem je studie, ve které byly popsány změny v hladinách endokannabinoidů u epileptických psů⁵¹.

Fytokannabinoidy mohou být, díky schopnosti modulovat ECS, logickou volbou v léčbě epilepsie. Svědčí pro to různé studie, v nichž potvrdilo *in vivo* podávání CBD **antikonvulzivní, neuroprotektivní a antioxidační účinky** u různých modelů epilepsie^{3,8,17,33}. Také se zjistilo, že CBD dokáže v *in vitro* studii zablokovat toxicitu vysoké hladiny excitačního neurotransmiteru glutamátu⁵².

Přestože zatím nebyl popsán přesný molekulární mechanismus, hlavní studie naznačují kritickou úlohu CBR1, který se nachází v glutamatergních neuronech²³. Při epileptickém záchvatu tělo uvolňuje endokannabinoidy, které se váží k CBR1 a aktivují ochranou buněčnou odpověď prostřednictvím:

- poklesu přívodu vápníku, který při epilepsii snižuje přenos v glutamatergních neuronech,
- korekce neuronální excitability modulací draslíkových kanálů,
- snížení GABAergních funkcí retrogradní signalizací.

V humánní medicíně bylo provedeno spousta výzkumů zaměřených na možnost použití kanabinoidů v léčbě epilepsie²³, včetně pěti studií z Číny³². Používání fytokannabinoidů při epilepsii psů a koček zatím nebylo důkladně prostudováno. Nicméně velké množství veterinárních klinických zkušeností, spolu s dobrými výsledky použití tohoto antikonvulziva v humánní medicíně vede k domněnce, že fytokannabinoidy mohou být vynikajícím terapeutickým nástrojem k léčbě tohoto onemocnění.

CBD vykazuje **aditivní nebo synergický účinek pro rozličné antiepileptické léky**²³.

Stáří a kognitivní dysfunkce

Stejně jako u lidí, vedou různé fáze života psa nebo kočky ke změnám v kognitivních funkcích a chování. Ve stáří se určité zhoršení těchto parametrů považuje za normální. V případě, kdy je ale tato degenerace velmi progresivní, mluvíme o syndrom kognitivní dysfunkce (CDS, Cognitive Dysfunction Syndrom). Je charakterizován klinickými příznaky, které lze vyjádřit akronymem **DISHA**: **D**ezorientace, **I**nterakce sociálních Interakcí, **S**pánkový cyklus, nežádoucí **H**romádky v domě a nedostatečná **A**ktivita (**D**isorientation, decrease in social Interactions, alterations of the Sleep-waking cycles, **H**ouse soiling and lack of **A**ctivity)⁵³. Z neuropatologického hlediska byly popsány mechanismy, které jsou velmi podobné příznakům pozorovaným u Alzheimerovy choroby: ztráta neuronů a mozkové hmoty, patologické účinky ukládání amyloidu a snižování neurogeneze. β -amyloidní depozity se považují za neurotoxické, protože indukují synaptickou

degeneraci, depleci neurotransmiterů a smrt neuronů. Také se zdá, že vývoj CDS souvisí s oxidačním poškozením.

V tomto smyslu byly publikovány studie, které nalézají korelaci mezi závažností CDS a oxidačními markery lipidů a proteinů⁵⁴. Na druhou stranu je společným jmenovatelem neurodegenerativních poruch, jako je Alzheimerova choroba, CDS, Parkinsonova choroba nebo roztroušená skleróza chronická hyperaktivace mikroglíí. Tyto imunitní buňky nadměrně vylučují prozánětlivé cytokiny a volné kyslíkové radikály, což vede k poškození mozkové tkáně.

V současné době je CDS nevyléčitelná. Cílem symptomatické léčby je zmírnění změn v procesu stárnutí způsobených nadměrným oxidačním stresem nebo podpora mitochondriálních funkcí. Určité zlepšení kognitivních funkcí u psů s CDS prokázalo několik nutričních úprav stravy, jako je doplnění antioxidantů nebo omega-3 mastných kyselin⁵⁴.

Omega-3 mastné kyseliny v CroniCare mají ochranný a podpůrný vliv na kognitivní funkce léčených zvířat.

Pokud jde o kanabinoidy, existuje několik studií, které prokázaly jejich schopnost chránit neurony před lézemi způsobenými zánětem nebo oxidačním stresem^{3,8,33}.

Existují

různé mechanismy, kterými lze neuroprotektivní účinek vysvětlit:

- Inhibice prozánětlivých molekul
- Antioxidační účinek
- Blokování excitotoxicity
- Snížení příjmu vápníku

Kanabinoidy prokázaly svou schopnost modulace aktivity mikroglíí u několika *in vitro* i *in vivo* modelů⁵⁵. Při modelaci Alzheimerovy choroby u myší, snížilo podání CBD expresi několika prozánětlivých cytokinů uvolňovaných z mikroglíí (jako iNOS a IL-1 β), což vyvolalo zlepšení kognitivních funkcí⁵⁷. Stejně tak pomáhají CBD u zvířat se ztrátou paměti vylepšit její funkci⁵⁸. Je zajímavé, že CBD také chrání neurony prostřednictvím zvýšení exprese antioxidačních genů, jako je superoxiddismutáza⁸.

Závěrem lze konstatovat, že kanabinoidy, a zejména CBD, vykazují ochranné účinky na neurony vystavené vysokému zánětlivému nebo oxidačnímu stresu, jako je tomu v případě CDS. Výsledky *in vivo* studií jsou jednoznačné a znovu potvrzují velký terapeutický potenciál kanabinoidů při neurodegenerativních onemocněních.

Popisky k obrázku č.6:

Účinek kanabidiolu na nervové buňky

Neuroprotektivní

Protizánětlivý

Antioxidační

Procentuální vyjádření vůči kontrole

Odumírání neuronů

IL- β 1

IL-6

Oxidační stres

Obrázek 6: A) Léčba CBD snížila odumírání neuronů v buněčném modelu Alzheimerovy choroby. B a C) Podávání CBD se snížilo sekreci prozánětlivých cytokinů IL- β 1 a IL-6 mikroglialními buňkami. D) CBD blokovala tvorbu ROS vyvolanou β -amyloidem PC-12 buněk. Převzato z: (A) Scuderi⁵⁹, (B a C) Kozela⁶⁰, (D) Iuvone⁶¹.

Úzkost a strach

Úzkost je očekávání neznámého nebo imaginárního budoucích nebezpečí, které v těle

vyvolává reakce spojené s projevy strachu, jako je močení, ničení předmětů, nadměrné

štěkání nebo vytí ... Nejčastější příčinou úzkosti domácích zvířat je oddělení od majitele, neznámé hlasité zvuky a přítomnost nových lidí nebo domácích zvířat v domě⁶².

Existuje několik studií, které spojují ECS s řízením poruch souvisejících s úzkostí. Prvním důkazem je přítomnost ECS ve všech oblastech centrálního nervového systému

souvisejících s úzkostí, strachem a stresem, včetně hipokampu, centrální a boční amygdaly a

prefrontálního kortexu⁶³. Jak již bylo popsáno dříve, ECS může pomocí různých mechanismů regulovat synaptické přenosy. Ve skutečnosti je anxiolytický účinek exogenních kanabinoidů spojen s modulací CBR1 na presynaptických glutamatergních neuronech. Myši bez CBR1 mají vyšší tendenci k přehnaně úzkostnému chování, pokud mají čelit velmi nepříjemným podnětům⁶³.

Činnost systému ECS může být také modulována prostřednictvím jeho regulačních enzymů. FAAH je hlavní enzym, který rozkládá anandamid v centrální nervové soustavě. Pokud je jeho enzymatická aktivita blokována léčivem nebo prostřednictvím genetiky, průměrná životnost anandamidu se prodlužuje a projevuje se anxiolytickým účinkem⁶³.

Proto není nijak překvapující, že fytoKANABINOIDY vykazují anxiolytický účinek. Mohou totiž regulovat činnost ECS na úrovni centrálního nervového systému a modulovat tak procesy související s úzkostí²⁶.

Ve velkém počtu *in vivo* studií bylo Vogelovým testem konfliktního chování nebo testem s vyvýšeným křížovým bludištěm (tzv. elevated maze test) prokázáno, že podání fytoKANABINOIDŮ má anxiolytické účinky^{3,27}. CBD například ve srovnání s placebem snižuje úzkost u lidí s úzkostnou sociální poruchou. Tento anxiolytický účinek se shoduje s poklesem limbické/paralimbické aktivity⁶⁴ a bylo popsáno, že je zprostředkován interakcí CBD s receptorem 5-HT1A^{3,65}.

Obrázek 7: Mechanismy, které lze, dle předpokladu, využít k vysvětlení účinku CBD u neuropsychiatrických poruch. Převzato z: Campos ⁶⁶.

Podle dalších výzkumů bylo zjištěno, že CBD vyvolává podobným způsobem jako antidepresiva nebo atypické antipsychotické léky, plastické změny. Podávání CBD například snižuje neurogenezi v hipokampu a hustotu dendritických výběžků způsobenou chronickým stresem v modelu schizofrenie ⁶⁶.

Studie u domácích zvířat prokázaly, že **50 %** majitelů pozorovalo u svých psů **jednoznačné zlepšení úzkosti, pokud jim byl podán produkt obsahující konopí** ²⁵.

Souhrnně lze tedy konstatovat, že existují preklinické důkazy o tom, že fytoKANABINOIDY, jako je CBD, mají anxiolytický účinek. Souběžný klinický výzkum podporuje získané údaje, a tudíž jsou fytoKANABINOIDY považovány za možný zásadní terapeutický nástroj budoucnosti pro kontrolu úzkosti u různých neuropsychiatrických poruch.

ZÁVĚR

V 19. století patřilo konopí mezi nejvíce využívané léčivé rostliny. Díky legislativním regulacím souvisejícím s jeho možným zneužíváním, téměř zmizelo z povědomí lékařů.

V současné době máme naštěstí k dispozici řadu vědeckých studií, které popisují účinky konopí a potvrzují jeho jedinečný vztah k našemu tělu. Díky schopnosti modulovat endokanabinoidní systém, může konopí nastolit rovnováhu v klíčových fyziologických procesech. Dozvídáme se tak nová fakta o fungování těla i o jedinečném terapeutickém potenciálu této rostliny.

Spousta chronických patologických procesů představuje pro lékaře kvůli své složité etiologii a omezeným možnostem léčby, zapeklitý problém. V mnoha z těchto případů není léčba konvenčními léky účinná vůbec, nabízí jen částečné řešení nebo při dlouhodobém používání vyvolává nežádoucí vedlejší účinky. Konopí může být použito k léčbě širokého spektra těchto chronických patologií a stává se tak skvělým terapeutickým nástrojem pro humánní i veterinární medicínu.