



Wrocław, 14.08.2017

**OPINIA DOTYCZĄCA MOŻLIWOŚCI I ZASADNOŚCI STOSOWANIA LECZNICEJ
MARIHUANY W LECZNICTWIE WETERYNARYJNYM U ZWIERZĄT
TOWARZYSZĄCYCH (PSÓW)**

Marihuana pozyskiwana z konopii siewnych (*Cannabis sativa*) jest najczęściej kojarzona z używką o właściwościach narkotycznych, jednak od wielu stuleci w różnych kulturach była stosowana jako skuteczny środek w leczeniu licznych chorób o różnej etiologii ze względu na działanie przeciwbólowe, przeciwłękowe, zmniejszające duszność, hamujące niepokój, nudności, wymioty a wzmagające apetyt. Obecnie wiadomo, że marihuana i jej pochodne ze względu na zawartość związków aktywnych należących do kannabinoidów mają i w przyszłości będą mieć istotne znaczenie w terapii wielu schorzeń występujących u ludzi ale także zwierząt, zwłaszcza towarzyszących.

W latach 60. ubiegłego wieku odkryto pierwszy składnik biologicznie czynny konopii indyjskich, który jest odpowiedzialny za właściwości psychodysleptyczne i przeciwbólowe preparatów otrzymywanych z tej rośliny. Związkiem tym jest fitokannabinoid: delta-9-tetrahydrokannabinol (THC), który wywiera przede wszystkim działanie na ośrodkowy układ nerwowy. Badania wykazały istnienie kilku izomerów THC, które różnią się położeniem wiązania podwójnego. W naturze występują dwa izomery THC: delta-9-tetrahydrokannabinol oraz delta-8-tetrahydrokannabinol. Stereochemia tych związków jest identyczna podobnie jak ich właściwości fizykochemiczne i farmakologiczne. Również ich metabolizm w organizmie człowieka jest bardzo podobny. Podstawowa różnica między tymi związkami jest taka, że delta-9-THC jest bardzo łatwo utleniany do biologicznie nieaktywnego kannabinolu, podczas gdy delta-8-THC jest wysoce stabilny w organizmie pacjenta i z tego względu siła jego działania terapeutycznego jest znacznie większa (de Jong i wsp., 2005).

Data <u>06.08.2017</u>	SPRAWA
L.dz. <u>918/17</u>	<u>063/01/17</u>



Główną substancją aktywną konopii indyjskich jest izomer L-trans-delta-9-tetrahydrokannabinolu. Kannabidiol druga wysoce psychoaktywna substancja zawarta w leczniczej marihuanie jest ok. 10 raz mniej aktywny niż delta-9-THC. Zawartość delta-9-THC w marihuanie wynosi od 0,4% do 20% co zależy od sposobu uprawy konopii m.in. dostępu światła, rodzaju gleby, wilgotności, pH gleby, rodzaju nawożenia (Volmer, 2013). Poza THC w *Cannabis sativa* występuje jeszcze około 100 innych, znacznie słabiej działających lub nie wywierających działania halucynogennego fitokannabinoidów takich jak kwas kannabidiolowy, kannabichromen, kannabigerol (Hill i wsp., 2012).

Obecnie rynek farmaceutyczny oferuje otrzymywany syntetycznie delta-9-tetrahydrokannabinol, znany pod nazwą dronabinol, który jest dostępny na receptę pod nazwą handlową Marinol w następujących krajach: USA, Holandia oraz w Niemczech. Lek ten jest stosowany w leczeniu nudności i wymiotów masywnie indukowanych przez chemioterapeutyki przeciwnowotworowe. Dronabinol jest też stosowany jako lek wzmagający apetyt u chorych na AIDS oraz jako lek przeciwbólowy uśmierzający ból o różnej etiologii (wykazuje istotne działanie zmniejszające odczuwanie przez pacjenta bólu pochodzenia nowotworowego, bólu pooperacyjnego czy też bólu neuropatycznego). Z kolei drugim syntetycznym związkiem, którego struktura i działanie jest zbliżone do delta-9-THC jest nabilon (preparat Cesamet) dostępny w Kanadzie i Wielkiej Brytanii. Nabilon znalazł szersze zastosowanie w medycynie niż THC, gdyż powoduje mniej działań niepożądanych (m.in. nie powoduje euforii). Lek ten stosowany jest do zahamowania nudności i wymiotów u chorych leczonych chemioterapeutykami przeciwnowotworowymi, jest również podawany pacjentom z ciężką dusznością w przebiegu chorób terminalnych (np. stwardnienia rozsianego), fibromialgią, chorobą Parkinsona oraz do łagodzenia chronicznych bólów różnego pochodzenia.

Jednak w randomizowanych badaniach przedklinicznych oraz klinicznych wykazano, że pomimo działania niezależnego każdego naturalnie występującego w *Cannabis sativa* naturalnego kannabinoidu to używanie ich razem daje efekt synergii, który mnoży zalety poszczególnych kannabinoidów, dlatego też izolowanie kannabinoidów w postaci leków farmakologicznych



czynnych nigdy nie będzie miało takich efektów terapeutycznych jak używanie całej rośliny konopi, ale też w istotny sposób ograniczy niekorzystny profil bezpieczeństwa i częste działania niepożądane obserwowane po stosowaniu naturalnych kannabinoidów pozyskiwanych z *Cannabis sativa*. (Grotenhermen i Muller-Vahl, 2012).

Kannabinoidy oddziałują na organizm za pośrednictwem błonowych receptorów kannabinoidowych, które podobnie jak receptory opioidowe, należą do nadrodziny receptorów sprzężonych z białkiem G, tzw. receptorów metabotropowych. W stosunku do tych receptorów kannabinoidy wykazują odpowiednią stereospecyficzność, która decyduje o sile oddziaływania z receptorem, a w konsekwencji o odpowiednim efekcie farmakologicznym (Glass i Felder, 1997). Do tej pory odkryto dwa typy receptorów kannabinoidowych różniących się między sobą nie tylko lokalizacją w organizmie kręgowców, ale również aktywnością biologiczną obserwowaną po ich pobudzeniu ligandem endogennym lub agonistą egzogennym.

Pierwszy typ receptorów kannabinoidowych to receptory CB1, które występują presynaptycznie na powierzchni neuronów ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, a ich pobudzenie prowadzi do zahamowania uwalniania wielu neuroprzekaźników (acetylocholino, norepinefryny, dopaminy, serotoniny, kwasu γ -aminomasłowego) co determinuje ośrodkowe działanie kannabinoidów (Gaffuri i wsp., 2012). Największe skupisko receptorów CB1 znajduje się w układzie limbicznym, hipokampie, korze mózgowej, mózdzku, zwojach podstawy mózgu rdzeniu kręgowym i ciałach migdałowatych. Ten typ receptorów dla kannabinoidów występuje również na obwodzie m.in. w tkance tłuszczowej, przewodzie pokarmowym, mięśniach, sercu, płucach, wątrobie, nerkach, gonadach męskich i żeńskich oraz prostaty. To wysoce zróżnicowane rozmieszczenie receptorów CB1 wyjaśnia wielokierunkowe efekty działania kannabinoidów zawartych w marihuanie. Wpływ na psychikę wynika z aktywacji receptorów CB1 zlokalizowanych w korze mózgowej. Upośledzenie pamięci jest związane z pobudzeniem przez fitokannabinoidy receptorów CB1 znajdujących się w hipokampie – strukturze OUN ściśle związanej z procesem zapamiętywania. Występujące zaburzenia motoryczne wynikają z działania na ośrodki ruchowe w mózdzku. W wyniku modulacji funkcji pnia mózgu i rdzenia kręgowego



następuje pod wpływem kannabinoidów zahamowanie odczuwania czucia bólu. Z kolei hamowanie odruchu wymiotnego jest również związane z hamowaniem funkcji komórek nerwowych w pniu mózgu. Wpływ związków kannabinoidowych na podwzgórze zawiaduje apetytem, a oddziaływanie tych związków na ciało migdałowate kieruje emocjami. Stwierdzono, że receptory CB1 występują w dużym stężeniu w ośrodkowym układzie nerwowym na neuronach uwalniających neuroprzekaźnik GABA (kwas γ -aminomasłowy), który jest najważniejszym neuroprzekaźnikiem blokującym przekazywanie sygnału przez neurony postsynaptyczne. Powyższa lokalizacja receptorów CB1 nasuwa hipotezę, że receptory te mogą uczestniczyć w przekazywaniu sygnału przez synapsy komunikujące się za pośrednictwem układu GABA-ergicznego co sugeruje, że w przyszłości stymulacja receptorów CB1 może być skuteczna w zapobieganiu napadów padaczkowych.

Drugi typ receptorów kannabinoidowych to receptory CB2, które są zlokalizowane głównie na komórkach hemopoetycznych, keratynocytach oraz na powierzchni komórek układu immunologicznego (limfocytach B, makrofagach, monocytach, komórkach NK). Nie znaleziono tego typu receptorów kannabinoidowych w ośrodkowym układzie nerwowym, ale znajdują się one również na zakończeniach nerwów obwodowych (Munro i wsp., 1993). Pobudzenie receptora CB2 prowadzi do istotnego ograniczenia odczuwania bólu ostrego, zapalnego i neuropatycznego oraz wykazuje działanie przeciwzapalne (Malan i wsp., 2002). Oba typy receptorów kannabinoidowych występujących w organizmie człowieka stwierdzono również w organizmie psa (Ndong i wsp., 2011) co wskazuje na możliwość występowania analogicznych efektów działania na organizm człowieka i psa endogennych ligandów receptorów kannabinoidowych oraz egzogennych fitokannabinoidów czy też syntetycznych kannabinoidów będących nieselektywnymi agonistami receptorów CB1 i CB2.

Po odkryciu w błonach komórkowych receptorów kannabinoidowych specyficznie wiążących kannabinoidy prowadzone były badania w celu identyfikacji dla tych receptorów endogennych ligandów – endokannabinoidów. Obecnie wiadomo, że w organizmie wszystkich kręgowców, w tym zwierząt domowych i człowieka, następuje biosynteza egzogennych związków



naśladujących efekt i mechanizm działania fitokannabinoidów, które określane są endokannabinoidami i tworzą bardzo istotny z punktu aktywności biologicznej układ endokannabinoidowy (De Fonseca i wsp., 2005). Układ endokannabinoidowy bierze aktywny udział w kontroli wielu procesów fizjologicznych. Razem z endogennymi opioidami (endorfinami, enkefalinami i dynorfinami) i ich receptorami (μ , kappa, delta i sigma) układ endokannabinoidowy jest częścią endogennej obrony przed bólem i zapaleniem. Oprócz tego odgrywa rolę w immunomodulacji, w stymulacji apetytu, kontroli funkcji motorycznych, w procesach uczenia się i zapamiętywania. Wśród endogennych kannabinoidów najlepiej poznano anandamid, eikozanoid wykryty po raz pierwszy w 1992 roku w mózgu świni (Devane i wsp., 1992), 2-arachidonyl-glicerol (2-AG) otrzymany w 1995 roku (Sugiura i wsp., 1995) oraz palmitylethanolamid (PEA) (Berdyshev i wsp., 1997). Ten ostatni endokannabinoid wykazuje bardzo silne działanie przeciwbólowe oraz przeciwzapalne hamując syntezę i uwalnianie cytokin prozapalnych przy równoczesnej indukcji cytokin przeciwzapalnych (Zubrzycki i wsp., 2014) co potencjalnie stwarza możliwość stosowania tego związku w leczeniu weterynaryjnym, przede wszystkim u zwierząt towarzyszących (psów i kotów) (Re i wsp., 2007).

Obecnie zarówno fitokannabinoidy jak również syntetyczne kannabinoidy znalazły zastosowanie przede wszystkim w medycynie człowieka w terapii paliatywnej ze względu na zdolność 1) hamowania nudności i wymiotów towarzyszących stosowanym różnym przeciwnowotworowym programom terapeutycznym; 2) pobudzania apetytu u osób z kacheksją lub anoreksją; 3) łagodzenia różnych typów bólu zwłaszcza bólu neuropatycznego i zapalnego poprzez mechanizm mózgowy, rdzeniowy i obwodowy; 4) działania przeciwdepresyjnego; 5) zdolność hamowania osłabienia napięcia mięśniowego 6) przeciwdziałania duszności w przebiegu stwardnienia rozsianego oraz 7) bezpośredniego działania przeciwnowotworowego poprzez indukcję apoptozy, na skutek hamowania cyklu komórkowego oraz w wyniku hamowania angiogenezy i przerzutowania zwłaszcza wobec komórek nowotworowych glejaka mózgu oraz raka skóry (Grotenhermen i Muller-Vahl, 2012).



Dane eksperymentalne dotyczące możliwości wykorzystania u zwierząt fitokannabinoidów czy też syntetycznych agonistów receptorów kannabinoidowych CB1 i/lub CB2 zawarte są przede wszystkim w opublikowanych badaniach przedklinicznych przeprowadzanych na zwierzętach doświadczalnych (myszach, szczurach, świnkach morskich), które w pełni potwierdzają obserwacje kliniczne u pacjentów poddanych działaniu naturalnych fitokannabinoidów w/w wymienionych terapiach paliatywnych. Prowadzenie powyższych badań w latach 2000-2016 w licznych światowych ośrodkach naukowych wskazuje na istotne ich znaczenie, aktualność oraz perspektywiczność mającą na celu uzyskania substancji czynnych wykazujących efekt farmakologicznego działania naturalnych fitokannabinoidów, lecz pozbawionych ich licznych działań niepożądanych. (Land i wsp., 2016).

Pierwsze kontrolowane, randomizowane badania kliniczne dotyczące wpływu 2% roztworu olejowego delta-9- tetrahydrokannabinolu na współczynnik przepływu cieczy wodnistej w gałce ocznej oraz wartość ciśnienia śródgałkowego u klinicznie zdrowych 21 psów różnych ras (11 samcach i 10 samicach, w wieku od 1 roku życia do 12 lat i masie ciała od 6,3 kg do 17, 5 kg) zostały przeprowadzone przez Fishera i wsp. (2013). Powyższe badania mają wysoce istotne znaczenie kliniczne, ponieważ wskazują, że ze względu na efektywność działania polegającą na zmniejszeniu wytwarzania płynu śródgałkowego co w istotnym stopniu obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe, krople zawierające 2% THC potencjalnie mogą być wykorzystywane w leczeniu jaskry u psów. Jaskra jest chorobą nerwu wzrokowego związaną z uszkodzeniem komórek zwojowych siatkówki (RGC), przebiegająca z postępującym ubytkiem pola widzenia i prowadząca do pełnej ślepoty psa. Do jej podstawowych objawów należą: podwyższenie ciśnienia śródocznego, zaczerwienienie i obrzęk naczyń nadtwardówkowych, przymglenie i utrata przezierności rogówki, wpuklenie krążka nerwu wzrokowego, spadek funkcji elektrofizjologicznych RGC i ich atrofia, wrastanie naczyń krwionośnych na obszar rogówki i powiększenie gałki ocznej. Jaskra może występować w formie pierwotnej (jaskra wrodzona), na skutek anomalii anatomicznych oka oraz w formie wtórnej. Jaskra wtórna może być spowodowana obecnością przedniego zapalenia błony naczyniowej, przedtęczęwkowymi błonami włóknistymi, przemieszczeniami soczewki, zaćmą pęczniejącą, cystami



wewnątrzkomorowymi, krwistkami, nowotworami wewnątrzgałkowymi, zwyrodnieniami barwnikowymi oraz urazami. Jaskra, zwłaszcza jaskra wtórna jest schorzeniem stosunkowo często występujące u psów. Obecnie przyjmuje się, że u ok. 0.89% populacji psów dochodzi do rozwoju jaskry. Ponieważ konsekwencją jaskry jest często utrata widzenia, ważne są prawidłowe rozpoznanie i szybkie wdrożenie odpowiedniej terapii. Klasyczna farmakoterapia jaskry u psów polega na podawaniu miejscowym (dospojówkowym) grup leków, które poprzez różny mechanizm działania obniżają ciśnienie śródgałkowe do których należą: miejscowo podawane beta-adrenolityków (leki pierwszego rzutu), następnie wykorzystuje się adrenomimetyki (alfa-2 sympatykomimetyki) – apraklonidyna i brimonidyna, inhibitory anhidrazy węglanowej, analogi prostaglandyn głównie PGF 2 alfa – latanoprost oraz parasympatykomimetyki (pilokarpina 2%) czy też inhibitory acetylocholinoesterazy (ekotiopat). Wybór miejscowej monoterapii czy też konieczność stosowania miejscowej terapii skojarzonej (podawanie preparatu zawierającego dwa związki czynne obniżające ciśnienie śródgałkowe poprzez różne mechanizmy działania) zależy w dużym stopniu od efektu klinicznego, czasu skutecznego działania co wyznacza częstotliwość podawania oraz występowanie u pacjenta działań niepożądanych. Dlatego też wydaje się w pełni uzasadnione umożliwienie stosowania w terapii jaskry u psów kolejnej substancji czynnej jaką jest delta-9-THC, tym bardziej, że podanie dwukrotnie w ciągu doby kropli zawierających roztwór olejowy delta-9-THC w sposób zadowalający obniża ciśnienie śródgałkowe, natomiast nie wywołuje działania drażniącego rogówki.

Potencjalnie fitokannabinoidy zawarte w leczniczej marihuanie mogłyby być wykorzystane u psów przede wszystkim w terapii paliatywnej w zwalczaniu bólu o różnej etiologii oraz jako substancje hamujące nudności i wymioty w czasie leczenia onkologicznego zwłaszcza w przy stosowaniu chemioterapeutycznych programów przeciwnowotworowych indukujących jako działanie niepożądane masywne wymioty.

W dostępnym piśmiennictwie są dane wskazujące o działaniu na organizm psa fitokannabinoidów, które mogą dostać się do organizmu psa z wdychanym powietrzem, czy też doustnie przez spożycie suszu lub masła zawierającego THC. Droga podania u pacjentów weterynaryjnych może



być bardzo różna, podobnie jak obecnie stosowane u zwierząt opioidy, które są podawane parenteralnie (dożylnie, domięśniowo, podskórnie), ale też i przezskórnie (fentanyl u psów w celu wywołania analgezji przez okres co najmniej trzech dób po ortopedycznych zabiegach chirurgicznych) czy też na błonę śluzową policzka (buprenorfina u kotów) (Simon i Steagal, 2016). Znane są właściwości farmakokinetyczne THC u psów. THC jest natychmiast wchłaniany z wdychanym powietrzem wywołując po kilkunastu minutach (30-60 minutach) działanie biologiczne na organizm psa. Natomiast wchłanianie po podaniu doustnym jest wolniejsze i biodostępność substancji czynnej jest mniejsza niż po podaniu w formie inhalacji (Meola i wsp., 2012). Wchłanianie THC po podaniu doustnym u psów ulega nasileniu w obecności tłuszczu. Ze względu na to, że THC jest bardzo dobrze rozpuszczany w tłuszczach po wchłonięciu bardzo łatwo przenika przez barierę krew-mózg osiągając wysokie stężenie w OUN oraz w tkance tłuszczowej, wątrobie i nerkach. THC jest metabolizowany w nerkach. Jednym z podstawowych metabolitów THC u psów jest 11-hydroksy-delta-9-tetrahydrokannabinol. THC u psów podlega krążeniu jelitowo-wątrobowemu. THC i jego metabolity są wydalone z organizmu psa przez nerki (15%) i kał (85%). Biologiczny okres półtrwania THC u psów wynosi 30 godzin i u psów poddanych ekspozycji na THC 80% tego związku jest wydalone z organizmu w ciągu 5 dni od momentu wchłonięcia. (Fitzgerald i wsp, 2013).

W badaniach eksperymentalnych wykazano, że THC ma w miarę szeroki margines bezpieczeństwa u psów i po podaniu doustnym dawka śmiertelna dla psa jest wyższa niż 3 g/kg m.c (Thompson i wsp., 1973). Wielkość dawki śmiertelnej THC dla psa po doustnym podaniu tego związku jest około 1000 razy wyższa niż wielkość dawki THC po której obserwowane są kliniczne efekty działania zarówno ośrodkowego jak i obwodowego. Wielkość dawki (mg/kg) THC po której występują działania toksyczne jest trudna do oszacowania, ponieważ w dużej mierze zależy od zawartości THC w marihuanie, drodze podania, ale też właściwości osobniczych psa. W organizmie psa tak jak w organizmie człowieka występują dwa typy receptorów dla kannabinoidów CB1 i CB2, których rozmieszczenie jest bardzo podobne, przy czym stwierdzono, że liczba receptorów CB1 w mózgu psa jest zdecydowanie wyższa niż liczba tych receptorów w mózgu człowieka co powoduje silniejsze działanie ośrodkowe fitokannabinoidów na organizm psa



niż człowieka (Gyles, 2016). Po ekspozycji psa na działanie THC można obserwować występowanie szeregu niekorzystnych działań zwłaszcza ze strony ośrodkowego układu nerwowego, których siła i czas trwania zależy od drogi podania, wielkości dawki, ale również od właściwości osobniczych psa i jego wieku. U psów poddanych działaniu zbyt wysokich dawek THC obserwuje się wystąpienie zatrucia manifestującego się niezdolnością ruchów, zaburzeniami koordynacji ruchowej, nadmiernym ślinieniem, stanem depresji, hypotermią, wymiotami, bradykardią, hypotensją, rozszerzeniem źrenicy, nietrzymaniem moczu. U niektórych osobników stwierdzono również nadmierną wrażliwość psów na bodźce dotykowe, świetlne i słuchowe. Powyższe objawy mogą utrzymywać się przez 1-3 doby, przy czym przez pierwszą dobę występują one w sposób ciągły. (Fitzgerald i wsp, 2013, Meola i wsp., 2012). U psów podobnie jak u człowieka nie ma antidotum w leczeniu zatrucia kannabinoidami. W przypadku wystąpienia zatrucia kannabinoidami podawane są jedynie leki wywierające działanie objawowe i monitoruje się temperaturę ciała oraz funkcje układu krążenia i układu oddechowego.

Pomimo możliwości wystąpienia u psów zatrucia fitokannabinoidami, substancje te ze względu na korzystne efekty działania przy wyborze odpowiedniej drogi podania i wielkości dawki mogą być również wykorzystane w terapii paliatywnej u psów zwłaszcza w zwalczaniu bólu, przede wszystkim przewlekłego o różnej etiologii, terapii jaskry czy też hamowania wymiotów indukowanych stosowaniem chemioterapeutyków przeciwnowotworowych.

Ponadto naukowe udokumentowanie funkcjonowania w organizmie zwierząt układu endokannabinoidowego, który razem z endogennym układem opioidowym (aktywność biologiczna endorfin i enkefalin, dynorfin) i ich receptorami stanowi fizjologiczną część endogennego układu obrony organizmu zwierzęcia przed bólem i zapaleniem, ale też uczestniczy w regulacji odpowiedzi immunologicznej i w kontroli funkcji motorycznych oraz w procesach behawioralnych, wskazuje na możliwość wykorzystania substancji czynnych będących agonistami receptorów kannabinoidowych w leczeniu weterynaryjnym.

Również zgodnie z obowiązującym prawem (*Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 września 2006 w sprawie środków odurzających, substancji psychotropowych, prekursorów*



*kategori 1 i preparatów zawierających te środki lub substancje i rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2014 zmieniające rozporządzenie w sprawie środków odurzających, substancji psychotropowych, prekursorów kategori 1 i preparatów zawierających te środki lub substancje) lekarz weterynarii posiadający aktualne prawo wykonywania zawodu lekarsko-weterynaryjnego uprawniony jest do wystawiania recept na środki odurzające z grupy I-N oraz ma możliwość ich stosowania u gatunków zwierząt, których tkanki i produkty nie są przeznaczone do konsumpcji przez człowieka, przy czym zobowiązany jest do przestrzegania Ustawy z dnia 29 lipca 2005 r. o przeciwdziałaniu narkomanii (Dz. U. 2005 nr 179 poz. 1485). Na podstawie przedstawionych powyżej opublikowanych danych naukowych dotyczących aktywności biologicznej substancji czynnych zawartych konopii siewnej (*Cannabis sativa*) oraz zgodnie z obowiązującymi przepisami dotyczącymi możliwości stosowania przez lekarzy weterynarii substancji odurzających lub psychotropowych u zwierząt brak jest zarówno prawnego jak i merytorycznego uzasadnienia wyłączenia lekarzy weterynarii z możliwości legalnego stosowania leczniczej marihuany u zwierząt towarzyszących.*

Kierownik
Katedry Farmakologii i Toksykologii
Bożena
prof. dr hab. Bożena Obmińska-Mrukowicz

Piśmiennictwo:

De Jong F, Engels FK, Mathijssen RHJ, van Zuylen L, Verweij J, Peters RPH (2005) Medicinal cannabis in oncology practice: Still a bridge too far? Journal of Clinical Oncology 23, 2886-2891

Volmer PA Reactional drugs W : Peterson ME, Talcott PA ed. Small Animal Toxicology 3 wyd. Philadelphia: W.B. Saunders 2013, 309-334.

Hill AJ, Williams CM, Whalley BJ, Stephens GJ (2012): Phycannabinoids as novel Therapeutic agents in CNS disorders. Pharmacology and Therapeutics 133, 79-97

Grotenhermen F, Muller-Vahl K (2012) The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. Deutsches Arzteblatt International 109, 495-501.



Glass M, Felder CC (1997) Concurrent stimulation of cannabinoid CB1 and dopamine D2 receptors augments CAMP accumulation in striatal neurons : evidence for Gs linkage to CB1 receptor. *Journal Neuroscience* 17, 5327-5333

Gaffuri AL, Ladarre D., Lenkei Z (2012) Type-1 cannabinoid receptor signaling in neuronal development. *Pharmacology* 90, 19-39

Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M (1993) Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365, 61-65.

Malan TP, Ibrahim MM, Lai J, Vanderah TW, Makriyannis A, Porecca F (2002) CB2 cannabinoid receptor agonists: pain relief without psychoactive effects? *Current Opinion in Pharmacology* 3, 62-67.

Ndong Ch, O'Donnell D, Ahmad S, Groblewski T (2011) Cloning and pharmacological characterization of the dog cannabinoid CB2 receptor. *European Journal of Pharmacology* 669, 24-31.

De Fonseca FR, Del Arco I, Bermudez-Silva FJ, Bilbao A, Cippitelli A, Navarro M (200) The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol and Alcoholism* 40, 2-14

Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson La, Griffin G (1992) Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor, *Science* 258, 1946-1949.

Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A., Nakane S, Shinoda A, Itoh K (1997) 2-arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain *Biochemical and Biophysical Research Communications* 215, 89-97

Berdyshev EV, Boichot E, Germain NN, Allain N, Anger JP Lagente V (1997) Influence of fatty acid ethanolamides and delta9-tetrahydrocannabinol on cytokine and arachidonate release by mononuclear cells. *European Journal of Pharmacology* 330, 231-240

Zubrzycki M, Liebold A, Janecka A, Zubrzycka M (2014) A new face of endocannabinoids in pharmacotherapy. Part I: Protective role of endocannabinoids in hypertension and myocardial infarction. *Journal of Physiology and Pharmacology* 65, 171-181

Re G, Barbera R, Miolo A, Di Marzo V (2007) Palmitoylethanolamide, endocannabinoids and related cannabimimetic compounds in protection against tissue inflammation and pain: Potential use in companion animals. *The Veterinary Journal* 173, 21-30

Landa L, Sulcova A, Gbelec P (2016) The use of cannabinoids in animals and therapeutic implications for veterinary medicine: a review. *Veterinarni Medicina* 61(3), 111-122



Fisher KM, Ward DA, Hendrix DVH (2013) Effects of topically applied 2% delta- 9-tetrahydrocannabinol ophthalmic solution on intraocular pressure and aqueous humor flow rate in clinically normal dogs. American Journal of Veterinary Research 74(20, 275- 280.

Simon BT, Steagall PV. (2016) The present and future of opioid analgesic in small animal practice. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics 40, 315-326.

Meola SD, Tearney CC, Haas SA, Hacklett TB, Mazzaferro EM (2012) Evaluation of trends in marijuana toxicosis in dogs living in a state with legal medical marijuana: 125 dogs (2005-2010) Journal of Veterinary Emergency and Critical Care 22(6), 690-696.

Fitzgerald KT, Bronstein AC, Newquist KL (2013) Marijuana poisoning. Topics in Companion Animal Medicine 28, 8-12

Thompson GR, Rosenkrantz H, Schaeppi UH (1973) Comparison of acute oral toxicity in rats, dogs, and monkeys. Toxicology and Applied Pharmacology 25, 363-368

Gyles C. (2016) Marijuana for pets? Canadian Veterinary Journal 57(12), 1215-1218.

Kierownik
Katedry Farmakologii i Toksykologii
Bożena
prof. dr hab. Bożena Obmińska-Mrukowicz