

Zastosowanie kannabidiolu w leczeniu i profilaktyce wybranych schorzeń u koni

KAROLINA NAWROT, MARIA SOROKO-DUBROVINA

Instytut Hodowli Zwierząt, Wydział Biologii i Hodowli Zwierząt, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu,
ul. Chelmońskiego 38C, 51-630 Wrocław

Otrzymano 28.03.2022

Zaakceptowano 01.06.2022

Nawrot K., Soroko-Dubrovina M.

Application of cannabidiol in the treatment and health prevention of horses

Summary

Cannabidiol (CBD) is one of the cannabinoids found in *Cannabis sativa* L. The action of CBD in the body is similar to that of neurotransmitters, thanks to which it regulates most of the biochemical processes taking place in the body. Research on CBD properties in equine veterinary medicine has begun relatively recently. It has recently been proven to reduce inflammation, relieve pain, stabilize the nervous system, and have a calming effect. Human studies suggest that, due to its effects on the endocannabinoid system, CBD will have a number of positive effects on equine homeostasis. Current research is focused on determining appropriate CBD doses for desirable therapeutic or healing effects. The results of studies carried out so far have confirmed the effectiveness of CBD, which may lead to further research on the use of CBD in the treatment and health prevention of horses.

Keywords: cannabidiol, horses, medicinal properties, veterinary medicine

Kannabidiol (CBD) jest organicznym związkiem chemicznym pozyskiwanym z kwiatostanów konopi siewnych *Cannabis sativa* L., który ma wiele właściwości leczniczych i profilaktycznych. Uprawę konopi siewnych *Cannabis sativa* L. rozpoczęto ok. 4500 lat temu (23). Na początku były one używane głównie do celów przędzalniczych, z czasem doceniono również ich zastosowanie medyczne. W Indiach stosowano je jako środek anestetyczny oraz przeciwzapalny (20). Chińczycy natomiast docenili ich właściwości przeciwbólowe i psychotyczne (17). W XIX w. konopie zyskały status skutecznego środka uspokajającego i jednocześnie zostały wycofane z lecznictwa z powodu swoich właściwości narkotycznych (18). Dopiero dokładne badania nad składem chemicznym konopi pozwoliły na odkrycie w ich składzie kannabinoidów. Poza CBD oraz narkotycznym Δ^9 -tetrahydrokannabinol (THC) są to m. in. kannabinol (CBN) i kannabichromen (CBC) (1). Najwięcej pozytywnych właściwości, przy jednoczesnym braku działania psychotycznego, wykazuje CBD (10).

Działanie CBD wpływa na układ endokannabinoidowy, który bierze udział w wielu procesach fizjologicznych organizmu, takich jak: odczuwanie apetytu, bólu, uczenie się oraz powstawanie stanów zapalnych. Pełni on również ważną rolę w regulowaniu homeostazy całego organizmu poprzez poprawę komunikacji pomiędzy neuronami (16). Układ endokannabinoidowy

składa się z enzymów regulujących oraz endokannabinoidów i receptorów, które umożliwiają jego działanie. Występują dwa typy receptorów kannabinoidowych: CB1 obecne w układzie nerwowym, oraz CB2 w układzie odpornościowym (13). Receptory są stymulowane przez endokannabinoidy wytwarzane przez organizm oraz fitokannabinoidy dostarczane z zewnątrz, takie jak np. CBD czy THC. Kannabinoidy te mogą wykazywać względem receptorów działanie agonistyczne lub antagonistyczne. Mechanizm działania CBD nie jest do końca poznany, sugeruje się jednak, że ma on silniejsze powinowactwo do receptora CB2, niż do CB1, co powoduje brak właściwości psychotycznych. Kannabidiol wykazuje względem receptorów działanie zarówno pobudzające jak i hamujące zależnie od innych procesów zachodzących w organizmie (3). CBD bierze również udział w wielu istotnych przemianach biochemicznych zachodzących w organizmie wpływając m. in. na ośrodkowy układ nerwowy, gospodarkę energetyczną czy działanie przeciwzapalne. Większość badań nad układem endokannabinoidowym dotyczyła ludzi. Wiadomo jednak, że układ ten mają wszystkie kręgowce, można więc założyć, że procesy biochemiczne zachodzące w nim będą podobne niezależnie od gatunku.

Obecnie CBD ma szerokie zastosowanie w terapii chorób nowotworowych, neurologicznych (19) oraz w leczeniu uzależnień u ludzi (13). Dotychczasowe badania na zwierzętach wykazały, że CBD może być

wykorzystywane w chorobach zwyrodnieniowych stawów, co potwierdzono na kilku gatunkach psów (8). Zastosowanie CBD w leczeniu i profilaktyce koni nie jest jeszcze dobrze rozpoznane. Istnieją pojedyncze badania dotyczące wykorzystania kannabidiolu w leczeniu stanów zapalnych czy chorób aparatu ruchu (14).

Dawkowanie CBD u koni

Do dnia dzisiejszego w badaniach naukowych nie określono jednoznacznej dawki CBD dla koni, która pozwala osiągnąć efekty zdrowotne i profilaktyczne. Kannabidiol podaje się koniom w formie olejku zakraplanego bezpośrednio na śluzówkę pyska lub granulatu dodawanego do paszy (9). Ze względu na to, że CBD stosuje się u koni od niedawna, wiele doniesień naukowych jest niepotwierdzonych lub opiera się na przypuszczeniach nieopartych analizą statystyczną. Jedne z ostatnich badań przeprowadzonych przez Jones i wsp. (11) wykazały bezpieczną pod kątem parametrów życiowych dawkę CBD dla koni. Grupa badawcza otrzymywała dawkę w ilości 50 mg/kg, 100 mg/kg, 250 mg/kg. Po upływie 0,5 godz., 1 godz., 2 godz., 4 godz. i 12 godz. od podania preparatu badano krew w celu określenia stopnia wysycenia CBD. Wykazano, że dawka 250 mg była wykrywalna niezależnie od czasu, który minął od podania. Mniejsze dawki musiały ulec wysyceniu, oznacza to, że ich wykrywalność wzrastała wraz z upływem czasu. Jedynym skutkiem ubocznym podania CBD, niezależnie od jego dawki, był nieznaczny wzrost enzymów wątrobowych w surowicy krwi, przy czym nadal pozostawały one w granicach normy. Nie uznano więc tego za istotne dla życia i zdrowia badanych koni. W innym badaniu, 7 koniom podano dawki od 0,35 mg/kg do 2,0 mg/kg, co 24 godz. przez 7 dni oddzielonych 2-tygodniowym okresem wypłukiwania CBD z organizmu. Wyniki badań krwi wykazały, że dawki z tego przedziału były dobrze tolerowane przez konie, co dało podstawy do dalszych badań nad tolerancją wyższych dawek przez organizm konia (22).

Przeprowadzono również badania o szerszym zakresie gdzie wzięto pod uwagę wyniki krwi, pobieranie paszy oraz zachowanie koni. W badaniu wzięło udział 8 koni. Podzielone zostały one na dwie grupy, jedna z nich dostała dawkę małą – 0,3 mg/kg, druga dużą – 0,6 mg/kg. Krew do badań pobierana była przed podaniem CBD oraz po upływie 1 godz., 4 godz. oraz 24 godz. Konie dostające wysokie dawki miały wyższe średnie wartości CBD w osoczu, w porównaniu do koni dostających niskie dawki. Najwyższe wysycenie zaobserwowano w 4 godz. po podaniu. Osobniki dostające większe dawki miały wolniejszą akcję serca, co świadczy o działaniu uspokajającym. Przy obu dawkach tętno mieściło się jednak w zakresie normy, co pozwala potwierdzić brak negatywnego wpływu CBD na organizm konia. Monitorowanie ilości pobierania paszy również nie wykazało żadnych istotnych zmian. Świadczy to, że CBD podawane przez 24 godz. nie wywołuje żadnych efektów niepożądanych u koni. Na podstawie tego wniosku badania rozszerzono na okres 5 dni.

Obserwacje prowadzono co 16 godz., krew pobierano w 1., 3. i 5. dniu przed podaniem CBD oraz po upływie 1 godz., 4 godz. i 16 godz. od podania. Podczas dalszych obserwacji również nie zaobserwowano niepokojących objawów u koni. Wraz z wysycaniem się w organizmie CBD zmienił się tylko moment najwyższego stężenia CBD w osoczu krwi i występował w 1., a nie w 4. godz. po podaniu. Wzrastał również poziom glukozy i wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu krwi. Jedyną zaobserwowaną zmianę w dobrostanie koni było dłuższe spożywanie paszy przez konie poddane suplementacji większą dawką. Dało to podstawy do dalszych badań na temat dawkowania CBD u koni i pozwoliło przypuszczać, że suplementacja CBD ma pozytywny wpływ na organizm konia bez występowania skutków ubocznych (5).

Zbadano również długotrwałe stosowanie kannabidioli w ilości 100 mg/dziennie CBD przez 12 tygodni. Konie, poza badaniami krwi, były dodatkowo wystawione na test nowego obiektu. Krew do badań pobrana była przed rozpoczęciem podawania CBD oraz co dwa tygodnie przez cały czas trwania doświadczenia. Obniżenie reaktywności koni w teście nowego obiektu wykazano w grupie otrzymującej niższe dawki CBD przez dłuższy okres, tj. 12 tygodni, w porównaniu z końmi otrzymującymi niższe dawki przez okres krótszy, tj. 5 dni (5).

Potwierdzony naukowo zakres działania CBD u koni

W chwili obecnej przyjmuje się, że CBD jest skuteczne w leczeniu stanów zapalnych, nadwrażliwości skórnej, chorób aparatu ruchu, w tym zwyrodnień, jako środek przeciwbólowy i przeciwłękowy u koni (14).

Działanie przeciwzapalne. Przeprowadzono badania mające na celu sprawdzenie skuteczności CBD jako środka przeciwzapalnego u koni. Badano wpływ CBD na prozapalną produkcję cytokin limfocytów *in vitro* u koni starszych. W celu przeprowadzenia badania pobrano od koni krew, którą mieszano z preparatem konserwującym oraz poddano ją heparynizacji. Jednojądrzaste komórki krwi obwodowej wyizolowano i inkubowano przez 24 godz. w roztworach CBD w dimetylosulfonotlenku w zakresie stężeń od 2 µg/mL do 10 µg/mL. Produkcja cytokin zapalnych *in vitro* u koni starszych zmniejszyła się przy stężeniu CBD 4 µg/mL. Świadczy to o przeciwzapalnym działaniu kannabidiolu i daje podstawy do przeprowadzania dalszych badań poprzez suplementację CBD (21).

Leczenie nadwrażliwości skórnej – allodynia. W badaniach Ellis i Contino (7) opisano przypadek konia z niezdiagnozowaną nadwrażliwością na dotyk w okolicy szyi i kłębu. Diagnostyka obrazowa nie wykazała żadnych nieprawidłowości, w normie mieściły się również parametry życiowe konia oraz badania morfologiczne. Podawano CBD dwa razy dziennie w ilości 250 mg doustnie. Objawy ustąpiły po dwóch dniach. Koń pozwalał na mocny dotyk w okolicy, która wcześniej wykazywała dużą nadwrażliwość. Po 60-dniowej kuracji CBD zmniejszono dawkę o połowę, co spowodowało nawrót objawów klinicznych w przeciągu doby.

Powrócono do dawki 250 mg i stopniowo zmniejszając ją przez dwa miesiące. Przy dawce 150 mg CBD objawy ustąpiły w 90%. Przypuszcza się, że CBD zadziałało z powodu swoich właściwości przeciwzapalnych, chociaż przyczyna wystąpienia przeczulicy skórnej u klaczy nie była znana. Mogły doprowadzić do niej użądlenia owadów, co powodowało miejscową produkcję histaminy i pobudzenie nuroreceptorów, co skutkowało bólem neuropatycznym, choć w przypadku reakcji alergicznej powinny zadziałać podane wcześniej kortykosteroidy. Zadziałanie CBD w tym przypadku nie jest więc jasne i wymaga dalszych badań.

Działanie przeciwbólowe. Działanie przeciwbólowe CBD u koni potwierdzone zostało poprzez lokalizację receptorów kannabinoidowych w zwojach korzeni grzbietowych nerwu rdzeniowego. Zwoje korzeni grzbietowych szyjnych pobrano pośmiertnie od 6 koni. Zbadano immunoreaktywność receptorów kannabinoidowych, oraz innych receptorów pochodnych. Wszystkie neurony wykazały reaktywność. Potwierdziło to obecność receptorów kannabinoidowych w neuronach czuciowych i komórkach glejowych zwojów korzeni grzbietowych u koni i dało podstawy do dalszych badań nad działaniem przeciwbólowym CBD (4).

Do badań nad działaniem przeciwbólowym CBD wybrano 41 koni z objawami choroby zwyrodnieniowej stawów lub innego przewlekłego bólu mającego podłoże w układzie mięśniowo-szkieletowym. Konie te nie były w chwili prowadzenia badań leczone w sposób konwencjonalny. Podawano im CBD w dawce 0,1 mg/kg masy ciała, a wybranej grupie 0,2 mg/kg masy ciała, dwa razy dziennie przez dwa tygodnie. Obserwacje koni opierały się na ankiecie wypełnianej przez właścicieli. Ocenie podlegało ogólne samopoczucie konia, jego zdolność do ruchu, możliwość wsiadania na niego, treningu oraz możliwość załadunku i transportu. Po dwóch tygodniach stosowania CBD wszystkie konie wykazały poprawę i zostały lepiej ocenione przez swoich właścicieli (2). Dodatkowym atutem w stosowaniu CBD jako środka przeciwbólowego dla koni jest brak skutków ubocznych, m.in. wrzodów, które pojawiają się bardzo często w czasie leczenia środkami farmakologicznymi, np. fenylbutazonem (15).

Działanie przeciwłękowe. Przeprowadzono badania sprawdzające reakcje oraz częstotliwość akcji serca koni podczas testu nowego obiektu. Grupa badawcza koni była suplementowana codziennie dawką 100 mg CBD. Konie poddano testowi nowego obiektu przed suplementacją i po 6 tygodniach. Reaktywność koni była nagrywana oraz oceniana na żywo. Przed i po suplementacji nie zmieniło się tętno koni wystawionych na działanie bodźca, ale konie z grupy badawczej wykazywały mniejszą reaktywność po 6 tygodniach. Wyniki sugerują przeciwłękowe działanie CBD (6).

Podsumowanie

Przeprowadzono badania dotyczące każdego ze spodziewanych efektów terapeutycznych, jakie można osiągnąć, suplementując konie CBD. Nie udało się

jednoznacznie określić dawki, jaką należy podawać koniom w celu osiągnięcia efektu przeciwbólowego, przeciwzapalnego czy uspokajającego. Dzięki przeprowadzonym badaniom wiadomo jednak, że podawanie koniom CBD jest bezpieczne dla ich zdrowia i życia oraz że spodziewane efekty terapeutyczne występują u wszystkich koni biorących udział w badaniach. Jest to obiecująca podstawa do dalszej pracy naukowej nad tym tematem. Pozwala również przypuszczać, że za jakiś czas CBD stanie się popularnym suplementem stosowanym w hipiatrii.

Piśmiennictwo

1. Ameri A.: The effects of cannabinoids on the brain. *Prog. Neurobiol.* 1999, 58, 315-348.
2. Baumgartner J., Dukes L.: Equine research on the short-term effects of cannabidiol for the treatment of chronic pain and/or anxiety. *Panacea. Life Sci.* 2020.
3. Burstein S.: Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. *Bioorg. Med. Chem.* 2015, 23, 1377-1385.
4. Chicocchetti R., Rinnovati R., Tagliavia C., Stanzani A., Galiazzo G., Giancola F., Silva M., Capodanno Y., Spadari A.: Localisation of cannabinoid and cannabinoid-related receptors in the equine dorsal root ganglia. *Equine Vet. J.* 2021, 53, 549-557.
5. Cohen L., Jones T., Guay K., Smith W. B., Nichols J., Elwonger F.: 62 Evaluation of oral supplementation of cannabidiol (CBD) in horses. *J. Equine Vet. Sci.* 2021, 100, 103525.
6. Draeger A. L., Thomas E. P., Jones K. A., Davis A. J., Porr C. A. S.: The effects of pelleted cannabidiol supplementation on heart rate and reaction scores in horses. *J. Vet. Behav.* 2021, 46, 97-100.
7. Ellis K. L., Contino E. K.: Treatment using cannabidiol in a horse with mechanical allodynia. *Equine Vet. Educ.* 2021, 33, 79-82.
8. Halpert M., Verrico C., Wesson S., Konduri V., Hofferek C., Vazquez-Perez J., Blair E., Dunner K., Salimpour P., Decker W. K.: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis. *J. Immunol.* 2020, 204.
9. Hill E., Bryne W.: 135 Safety and behavioural effects of cannabidiol applied as an oral administration in horses. *J. Equine Vet. Sci.* 2021, 100, 103598.
10. Horanin A., Bryndal I.: Konopie – substancje aktywne, właściwości lecznicze i zastosowanie. *Pr. Nauk. Uniw. Ekon. Wrocław* 2017.
11. Jones K., Thomas E., Draeger A., Porr S.: Cannabidiol (CBD) supplementation in horses: A pilot study. *Huston School of Agriculture, Murray State University*, 2019.
12. Kazula A.: Zastosowanie naturalnych kannabinoidów i endokannabinoidów w terapii. *Post. Farmakoter.* 2009, 65, 147-160.
13. Lewandowska J., Kapala J., Puchala L.: Zastosowanie kannabidiolu w terapii uzależnień w świetle badań klinicznych. *Farm. Pol.* 2020, 76, 423-429.
14. Luedke C., Wilhelm T.: Cannabinoids in Equine Medicine. In *Cannabis Therapy in Veterinary Medicine*, Springer, Cham, 2021, 265-305.
15. Nicpoń J., Kubiak K., Niedźwiedz A., Nicpoń J.: Występowanie choroby wrzodowej żołądka koni. *Med. Weter.* 2010, 66, 688-691.
16. Pagotto U., Marsicano G., Cota D., Lutz B., Pasquali R.: The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr. Rev.* 2006, 27, 73-100.
17. Peters H., Nahas G. G.: A brief history of four millennia: Marihuana and medicine. *Wydawnictwo Humana Press, Totowa* 1999, s. 3-7.
18. Robson P.: Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *Br. J. Psychiatry.* 2001, 178, 107-115.
19. Strzelczyk M., Kaniewski R.: Konopie siewne *Cannabis sativa* L. – jeden z najstarszych gatunków roślin użytkowych, 2021.
20. Toun M.: The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. *J. Psychoact. Drugs* 1981, 13, 23-34.
21. Turner S., Barker V. D., Adams A. A.: Effects of cannabidiol on the in vitro lymphocyte pro-inflammatory cytokine production of senior horses. *J. Equine Vet. Sci.* 2021, 103.
22. Williams M. R., Holbrook T. C., Maxwell L., Croft C. H., Ientile M. M., Cliburn K.: Pharmacokinetic evaluation of a cannabidiol supplement in horses. *J. Equine Vet. Sci.* 2022, 110.
23. Zuardi A. W.: History of cannabis as a medicine: a review. *Braz. J. Psychiatry* 2006, 28, 153-157.

Adres autora: dr hab. Maria Soroko-Dubrovina, prof. uczelni, Instytut Hodowli Zwierząt, Wydział Biologii i Hodowli Zwierząt, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu; e-mail: maria.soroko@upwr.edu.pl