

**UNIVERZITET U NOVOM SADU
POLJOPRIVREDNI FAKULTET
DEPARTMAN ZA VETERINARSKU MEDICINU**

Naziv istraživanja: Ispitivanje efikasnosti i bezbednosti CBD* ulja kod artropatija kućnih ljubimaca

Naručilac ispitivanja: “Vestratek doo”

Realizator istraživanja: Prof. dr Bojan Toholj

* U istraživanju je upotrebljavano CBD ulje proizvođača Vestratek sa oznakom CBD 500. U Izveštaju svetske zdravstvene organizacije od 2018. godine se navodi da CBD ulje ne dovodi do zavisnosti i odobrena je njegova primena u medicinske svrhe.,<https://www.who.int/publications/m/item/cannabidiol> Navedeni preparat ja na našem tržištu registrovan kao dijetetski suplement i nalazi se u slobodnoj prodaji

UOPŠTENO O ANALGEZIJI CBD-u

dosadašnja saznanja

Anatomija i fiziologija bola

Receptori za bol su predstavljeni senzitivnim nervnim završecima – nociceptorima. Ovi receptori mogu biti smešteni u koži, zglobovima, unutrašnjim organima, kostima i mišićima. Reaguju na različite stimulanse kao što su mehanički, toplotni i hemijski podražaj. Od nociceptora, impuls se dalje prenosi, odgovarajućim spinalnim nervom, do kičmene moždine. Aksoni nociceptora završavaju se u dorzalnom (leđnom) rogu sive mase kičmene moždine, gde ostvaruju sinapsu sa neuronima drugog reda, koji nadražuje prenosu do viših centara centralnog nervnog sistema, u okviru odgovarajućih ascendentnih puteva. kao što je spino-talamički put koji prenosi informacije od kičmene moždine (medulla spinalis) do moždane kore tj. do jedara talamusa iz kojih se nociceptivne informacije preusmeravaju se na razne kortikalne i subkortikalne strukture mozga, kao što su amigdala, hipotalamus, periakvaduktna siva masa, bazalne ganglije i somatosenzorna zona kore velikog mozga.

1. Transdukcija – aktivacija nervnog završetka bolnim stimulusom
2. Transmisija – provođenje signala od mesta povrede do mozga
3. Modulacija – modulacija aktivnosti u transmissionom sistemu
4. Percepcija – doživljaj bola, koji je rezultat delovanja svih prethodnih procesa.

Molekularna osnova bola

Za prenošenje bola, odgovorni su molekuli poznati kao medijatori bola. Prilikom stimulacije nociceptora, dolazi do njihove depolarizacije, što za posledicu ima oslobađanje neuropeptida na mestu povrede. Jedan primer ovih molekula jeste supstanca P koja deluje autokrino (na ćeliju koja je oslobađa) i parakrino (na susedne ćelije) povećavajući osetljivost okolnih nociceptora na stimulanse i učestalost odašiljanja signala. Supstanca P podstiče širenje krvnih sudova na mestu povrede usled čega se javlja crvenilo. Plazma i proteini iz krvi sada mogu da izađu u vanćelijski prostor, gde aktiviraju ćelije imunog sistema i doprinose nastanku otoka. Oštećenje ćelija i zapaljenje koje se posledično javlja na mestu povrede, utiču na porast koncentracije ostalih biohemijskih medijatora koji zajedno čine “inflatornu supu”. Ona sadrži hemijski raznovrsne molekule kao što su peptidi (bradikinin), neurotransmiteri (serotonin), lipidi

(prostaglandini) i neurotrofini (nervni faktor rasta). Osim toga, dolazi do porasta koncentracije protona što povećava kiselost sredine. Kao rezultat neurohemijskih promena u sredini koja okružuje aktivirane nociceptore, povećava se aktivnost A δ i C vlakana i ovaj proces naziva se periferna senzitivizacija. Cilj periferne senzitivizacije je povećanje broja aktiviranih nociceptora na mestu povrede, kako bi intenzitet bolne senzacije bio veći kada ona stigne do kičmene moždine, iako je jačina stimulusa nepromenjena. U dorzalnom rogu sive mase kičmene moždine, senzitivni neuroni oslobađaju neurotransmitere na krajevima svojih aksona. U pitanju su najčešće glutamat i supstanca P, koji imaju ekscitatorni efekat, odnosno aktiviraju neurone kičmene moždine i na taj način im prenose informaciju o bolu. Ovaj proces pojačavanja signala koji se postiže ponavljajućom stimulacijom nociceptora naziva se centralna senzitivizacija. Nakon što nociceptori registruju bolni stimulus, informacija o njemu podložna je promenama, odnosno modulaciji. Interneuroni kičmene moždine mogu da inhibiraju ili da pojačaju impulse koji odlaze u više strukture mozga, dok više strukture mozga mogu svojom aktivnošću uticati na procesuiranje informacija koje dopiru do kičmene moždine. Modulacijom bola upravljaju sistem ushodne i sistem nishodne modulacije bola, koji obuhvata prefrontalni korteks, prednji cingularni korteks, insulu, amigdalnu, hipotalamus, periakvaduktnu sivu masu, moždani most i rostralnu ventromedijalnu medulu. Nishodna modulacija bola može dovesti do smanjenja percepcije bola, što je evolutivno gledano, od velikog značaja za opstanak. Ukoliko se povredimo u stresnoj i opasnoj situaciji dok bežimo od napadača, nećemo odmah osećati jak bol zahvaljujući upravo ovoj mreži koja kontroliše produkciju norepinefrina i endogenih opioida kao što su enkefalin, endorfin i dinorfin. Endogeni opiodi se vezuju za svoje receptore smeštene u perifernom nervnom sistemu, ali i u dorzalnim rogovima sive mase kičmene moždine i periakvaduktnoj sivoj masi mozga. Oni blokiraju obradu bolnih signala i daju nam vremena da pobeđemo i dođemo na sigurno.

Endokanabioidni sistem se sastoji od endokanabioidnih receptora i endogeno sintetisanih kanabioida tzv. endokanabioida koji se vežu za ove receptore.

Kanabinoidni receptori su proteini koji se nalaze u ćelijskoj membrani, a endokanabinoidi su lipidna jedinjenja koje naš organizam sintetiše i koja se vezuju za kanabinoidne receptore po principu ključ-brava. Receptori se mogu pronaći na više lokacija u organizmu. Tako se CB1 receptori, nalaze u centralnom i perifernom nervnom sistemu a imaju ulogu pre svega u inhibiciji

otpuštanja drugih neurotransmitera. CB2 receptori se nalaze pre svega u imunim ćelijama, ali su identifikovani i u centralnom nervnom sistemu. Endokanabiodi su endogeno sintetisana lipidna jedinjenja koja se vežu za pomenute receptore. Najbolje su istražena dva endokanabinoida a to su anandamid i 2-arahidonoil glicerol. Njihovo delovanje je pre svega presinaptičko tj. deluju tako što inhibiraju otpuštanje neurotransmitera. Oba su lipidne supstance, a to između ostalog znači i da se ne nalaze i ne skladište u vezikulama, nego se po potrebi sintetišu u organizmu.

Pored endokanabioida opisan je identifikovan i određen broj egzogenih kanabioida, koji su pronađeni u različitim biljkama pa se nazivaju i **fitokanabiodi** od kojih su najbolje istražena jedinjenja izolovana iz konoplje tetrahidrokanabinol (THC) i kanabidiol (CBD). Iako CBD i THC imaju slične hemijske strukture, njihovo različito vezivanje na receptore ima različit efekat u organizmu. THC se veže za CB1 receptore koji su smešteni većinom u centralnom nervnom sistemu, posebno u delovima mozga koji su odgovorni za pamćenje, koncentraciju i percepciju, uz stimulaciju oslobađanja dopamina.. CB2 receptori najvećim delom su smešteni izvan centralnog nervnog sistema i to u nervnim vlaknima ekstremiteta, probavnom i imunološkom sistemu. Za razliku od THC-a, CBD se relativno slabo veže za vezno mesto THC-a na CB1 receptoru zbog čega je njegovo psihoaktivno djelovanje zanemarivo. Tačan mehanizam djelovanja CBD-a nije u potpunosti razjašnjen, ali smatra se da osim preko CB receptora deluje putem drugih kompleksnih farmakoloških mehanizama, zbog čega ima potencijal u širokom spektru primene u medicini kao npr. kod terapije hroničnog bola, umora, lečenja tumora, anksioznosti i dr.

OPIS ISTRAŽIVANJA

U ispitivanju je učestovalo 22 psa sa oboljenjima lokomotornog sistema (artritis, spondiloza). Svi psi su koristili „Vestratek“ CBD 500 ulje prema uputstvu proizvođača.

Pre početka terapije izvršen je klinički pregled i laboratorijska analiza krvne slike i osnovnih biohemijskih parametara seruma. Vlasnici pasa su popunjavali **upitnik 1** koji se odnosio na dostavljanje podataka o psu (rasa, pol, starost, telesna masa), ortopedskoj dijagnozi, fizičkoj aktivnosti i navikama vlasnika i psa tokom fizičke aktivnosti, stepenu ostvarene tolerancije na fizičku aktivnost, i o uticaju oboljenja na stepen ostvarene fizičke aktivnosti. Vlasnici su tako unosili podatke o psu: rasa, pol, starost, telesna masa, dijagnoza oboljenja da bi nakon toga odgovarali na specifična pitanja koja se odnose na nivo aktivnosti psa i stepen tolerancije fizičke aktivnosti.

- Koliku distancu Vaš pas dnevno pređe?
- Koliko puta dnevno vodite psa u šetnju?
- Na koji način šetate psa?
- Da li Vaš pas ima više fizičke aktivnosti određeni dan u nedelji?
- Na kojoj vrsti terena se Vaš pas uglavnom kreće?
- Da li tokom fizičke aktivnosti Vaš pas: hoda lagano bez povodca, na povodcu, trči slobodno i brzo, trčkara lagano?
- Ko prekida fizičku aktivnost Vi ili vaš pas?
- Kolika je pokretljivost (agilnost) vašeg psa, uopšteno?
- Koliko hromost utiče na onesposobljenost Vašeg psa?
- Kako hladno i/ili vlažno vreme na hromost Vašeg psa?
- Da li vaš pas nakon odmora pokazuje ukočenost noge, kičme, karličnog pojasa ili vrata?
- Koliko je Vaš pas aktivan tokom fizičke aktivnosti?
- Koliko je Vaš pas zainteresovan za fizičku aktivnost?
- Kako ocenjujete sposobnost Vašeg psa za fizičku aktivnost?
- Kakve efekte ima vežba na hromost ili ukočenost vašeg psa?
- Koliko često Vaš pas se zaustavi ili sedne (prekine fizičku aktivnost)?
- Detaljan upitnik se nalazi na linku: <https://forms.gle/ucj56SNoVakraN3JA>

Nakon upotrebe preparata u trajanju od 30 dana vlasnici su popunjavali **upitnik 2** se odnosio na dostavljanje podataka o neželjenim dejstvima, načinu ostvarene aplikacije preparata, palatabilnosti, stepenu tolerancije na ostvarene fizičke aktivnosti ortopedskog pacijenta nakon primene preparata.

- Da li je pas tokom trajanja terapije imao neko neželjeno dejstvo (mučnina, povraćanje, drhtanje, proliv....) Ukoliko jeste, navedite koje, kao i kada se deavalo (neposredno nakon davanja ili kasnije)
- Na koji način ste davali preparat psu?
 - Direktno u usta kapaljkom
 - Direktno u usta kašičicom ili špicem
 - uz hranu
 - Uz poslasticu
 - Na neki drugi način
- Da li pas rado konzumira preparat? (ocenite ocenom 0 - vrlo nerado, 5 vrlo rado ili nekom ocenom između ove dve vrednosti)
- Da li Vaš pas bolje toleriše fizičku aktivnost nako nprimene CBD ulja (penjanje uz stepenice, ulazak u auto, šetnja, trčanje, penjanje na nameštaj....)
 - Nismo primetili poboljšanje
 - Primetili smo manje poboljšanje
- Prometili smo značajno poboljšanje
- Primetili smo veoma značajno poboljšanje

Detaljan upitnik se nalazi na linku: <https://forms.gle/NjY4z9vS7wfTU7PX6>

Nakon završetka upotrebe preparata u trajanju od mesec dana, psima je uzorkovana i krv pa je ponovo određivana krvna slika i biohemija seruma.

Kompletna krvna slika, petodiferencijalna, sa eritrocitnim parametrima

Biohemija seruma

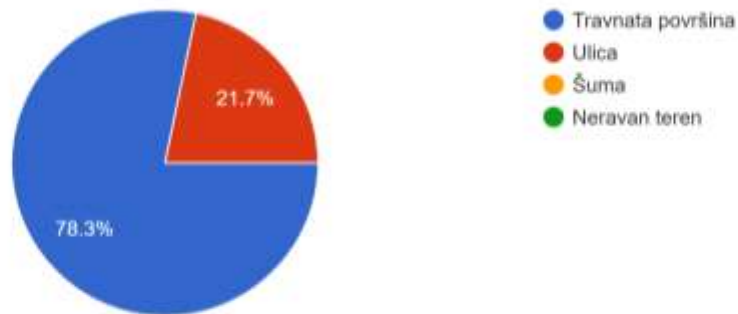
Kreatinin, AST, ALT, ukupni bilirubin, Albumin, Fosfor, Kalcijum, Glukoza, Globulini, Ukupni proteini, Urea, Alfa-amilaza, Magnezijum, Trigliceridi, holesterol. ALP,GGT,

REZULTATI ISPITIVANJA

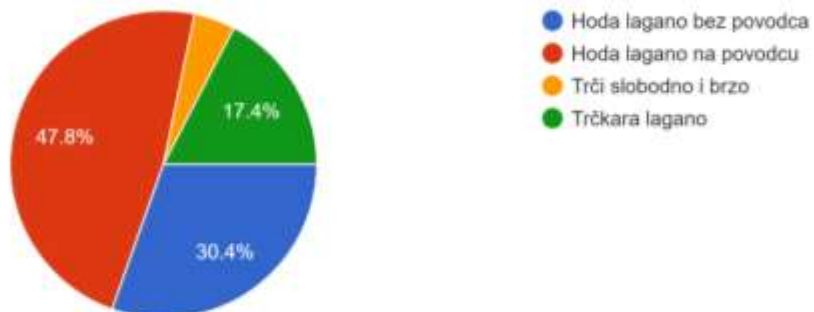
U ispitivanju su učestovala 22 psa. Prosečna starost pasa iznosila je 8,7 godina. Rasni sastav je bio šarolik tako da smo imali pse malih rasa (6), srednje velike pse uključujući i mešance (8) i velike pse (8). Polna struktura je 12 ženki i 10 mužijaka.

Odgovori na upitnik 1

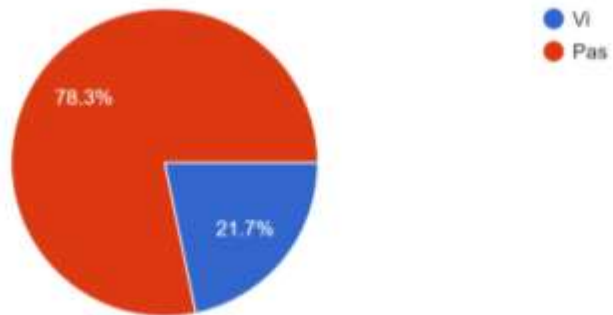
Na kojoj vrsti terena se Vaš pas uobičajeno kreće?



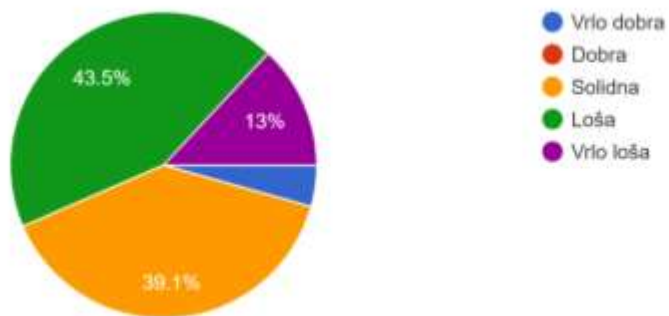
Tokom fizičke aktivnosti Vaš pas:



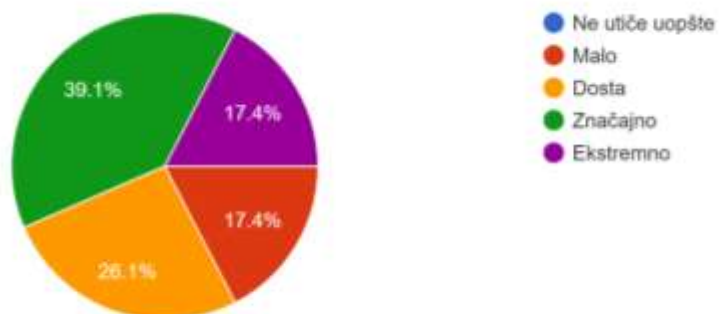
Ko prekida fizičku aktivnost?



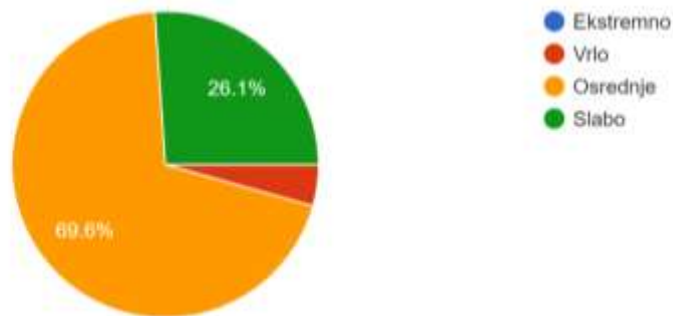
Kolika je pokretljivost (agilnost) Vašeg psa uopšteno?



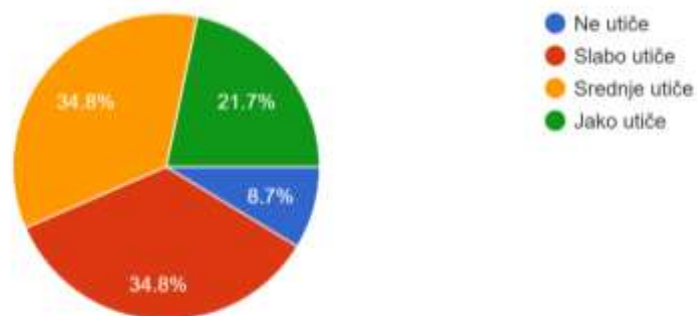
Koliko hromost utiče na onesposobljenost Vašeg psa?



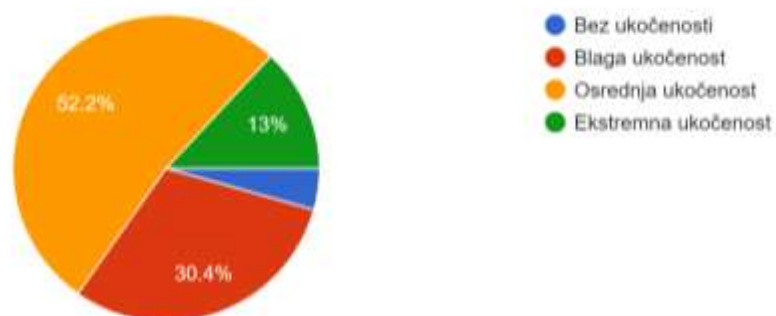
Koliko je Vaš pas aktivan?



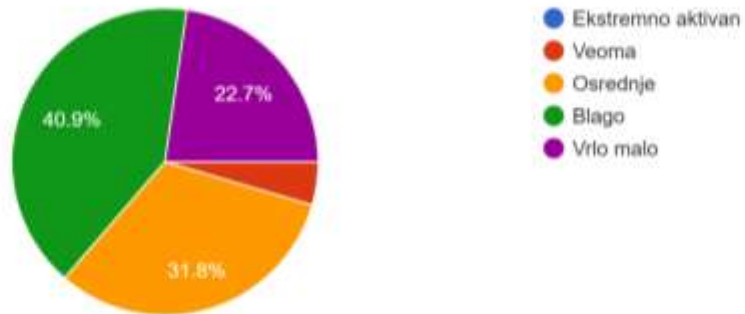
Da li hladno i/ili vlažno vreme utiče na aktivnost Vašeg psa?



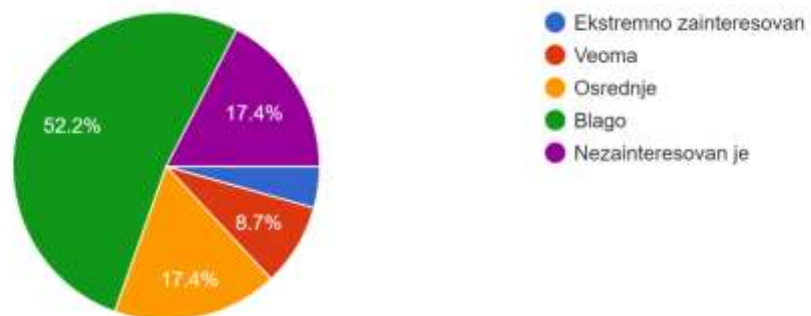
Da li Vaš pas nakon odmora pokazuje znake ukočenosti noge, kičme, karličnog pojasa ili vrata?



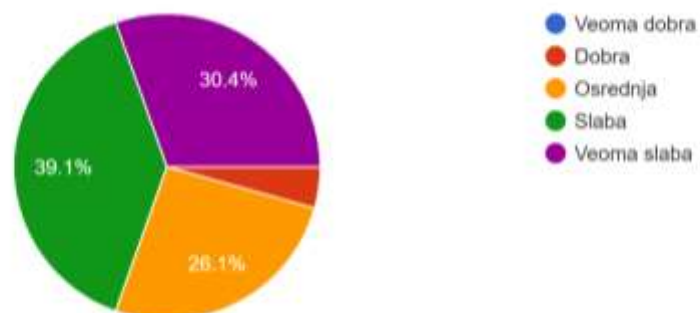
Koliko je Vaš pas aktivan tokom fizičke aktivnosti?



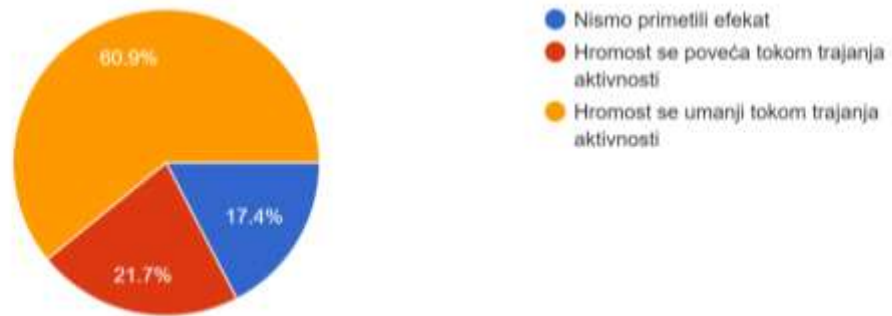
Koliko je Vaš pas zainteresovan za fizičku aktivnost?



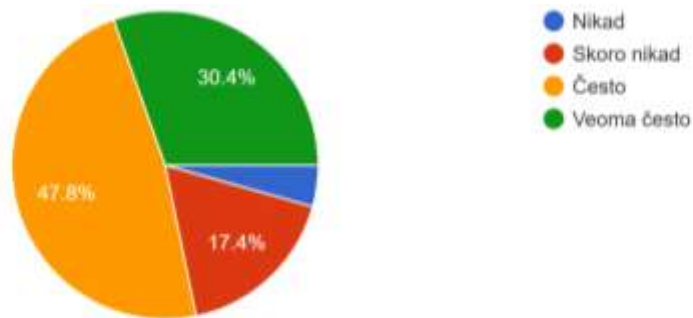
Kako ocenjujete sposobnosti Vašeg psa za fizičku aktivnost



Kakve efekte ima vežba na hromost ili ukočenost vašeg psa?



Koliko često se Vaš pas zaustavi da sedne ili legne (prekine fizičku aktivnost)?



Odgovori na upitnik 2

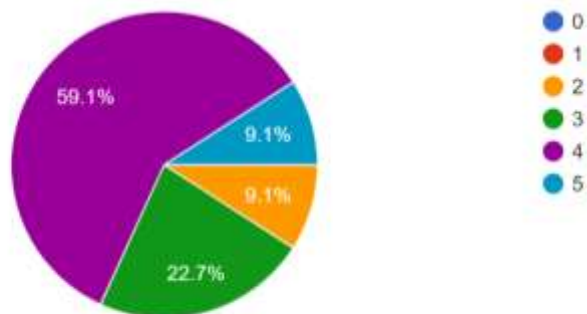
Da li je pas tokom trajanja terapije imao neko neželjeno dejstvo (mučnina, povraćanje, drhtanje, proliv....)? Ukoliko jeste, navedite koje, kao i kada se dešavalo (neposredno nakon davanja ili kasnije).

U uzorku ispitivanih pasa, kod jednog psa je primećeno balavljenje nakon davanja preparate, međutim kada je preparat davan u hrani nije primećeno neželjeno dejstvo.

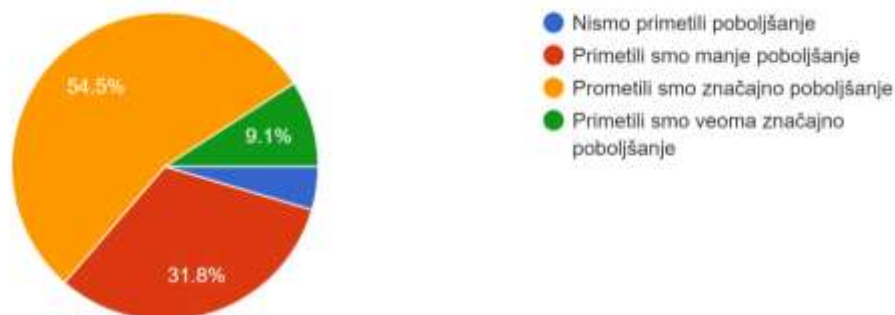
Na koji način ste davali preparat vašem psu?



Da li Vaš pas rado konzumira preparat? Ocenite ocenom 0 – vrlo nerado, 5 vrlo rado ili nekom ocenom između ove dve vrednosti).



Da li Vaš pas bolje toleriše fizičku aktivnost nakon primene preparata CBD ulja (penjanje uz stepenice, ulazak u automobil, šetnja, trčanje, penjanje na nameštaj).



Laboratorijski pokazatelji

Nisu primećene razlike u vrednostima parametara krvne slike kao ni osnovnih biohemijskih parametara krvnog seruma nakon upotrebe preparata CBD ulja.

Napomena

Ispitivanje se odnosilo na anketne podatke, nema karakter istraživanja po principu dvostruke slepe probe, pa nije i ne može biti zamena za kliničko ispitivanje.