

(56)

# Możliwości zastosowania kannabinoidów w leczeniu jaskry

## *Possibilities to apply cannabinoids' in the treatment of glaucoma*

Krystyna Nadolska, Roman Goś

Z Kliniki Okulistyki i Rehabilitacji Wzrokowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Roman Goś

### Summary:

Over a period of several decades numerous scientific research has proven that, regardless of the route of administration, cannabinoids are able to decrease intraocular pressure. What is more, these compounds are characterized by neuroprotection and vasodilatation properties, that additionally substantiate its therapeutic utility in conservative treatment of glaucoma. So far, it has not been described in details what mechanism is used to lower the intraocular pressure by cannabinoids. Nevertheless, the presence of endocannabinoid receptors in structures of the eye responsible for formation and outflow of aqueous humor is an explanation for effectiveness of these compounds, when administered in topical form. These days, with the aid of modern pharmacological technology are available significantly bigger possibilities of improving bioavailability of cannabinoids administered to the eye than in the past, as well as limitation of its undesired side effects.

### Słowa kluczowe:

jaskra, kannabinoidy, potencjał terapeutyczny, mechanizm działania, zastosowanie miejscowe.

### Key words:

glaucoma, cannabinoids, therapeutic potential, mechanism of action, topical use.

Odkrycie układu endokannabinoidowego otworzyło nowe horyzonty w medycynie, w tym także w terapii jaskry. Od tego czasu coraz więcej uwagi poświęca się badaniom miejscowego podania kannabinoidów do oczu. Na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat dowiedziano, że zarówno endogenne kannabinoidy, jak i wiele kannabinoidów pochodzenia syntetycznego podawanych układowo lub miejscowo może obniżać ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP).

Zainteresowanie kannabinoidami jako środkami przeciwjaskrowymi rozpoczęło się ponad 30 lat temu, od kiedy po raz pierwszy Hepler i Frank (1971) udokumentowali, że palenie marihuany obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe (1). Na podstawie tej obserwacji w latach 70.-80. XX wieku przeprowadzono szereg prób badawczych u ludzi i zwierząt, które udowodniły, że główny psychoaktywny składnik rośliny konopi, kannabinoid  $\Delta^9$ -THC (THC), jak również inne klasyczne kannabinoidy, takie jak: Nabilon,  $\Delta^8$ -THC, kannabinol, kannabidiol, oraz niektóre metabolity THC są zdolne do obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego (2,3).

Liczne badania, w których uczestniczyli zarówno wolontariusze chorujący na jaskrę, jak i niechorujący na nią dokumentowały, że ogólnoustrojowe podanie czystego THC (poprzez inhalację, doustnie czy dożylnie) powodowało u badanych osób obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (2,4,5). Wykazano również, że inhalacja dymu z marihuany czy z papierosów wzmocnionych THC bądź doustne zastosowanie tych środków powodują podobne obniżenie IOP zarówno u osób chorujących na jaskrę, jak i niechorujących na nią (4).

Odnotowano, że po wypaleniu papierosa z marihuaną o zawartości 2% THC u 65% badanych dochodziło do spadku IOP średnio o 25-30% w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Obniżenie poziomu IOP następowało już po 30 minutach i osiągało największą

wartość po godzinie. Spadek ciśnienia wewnątrzgałkowego trwał 3-4 godziny, po czym IOP wracało do poziomu początkowego. W działaniu marihuany i THC obserwowana była wyraźna zależność odpowiedzi od dawki, ale czas maksymalnego obniżenia IOP był niezmienny. Powyższe dane wskazywały, że utrzymanie ciśnienia wewnątrzgałkowego na odpowiednio niskim poziomie wymagałoby wypalenia około 8-10 papierosów dziennie (4).

Ponadto liczne próby badawcze wykazały, że inhalacja dymu z marihuany czy z papierosów wzmocnionych THC, dożylnie iniekcje THC, a także doustne zastosowanie tych środków powodują przejściowe oczne i układowe skutki uboczne (4,5). Do najbardziej charakterystycznych ocznych skutków ubocznych należało spojówkowe nasyknięcie i zmniejszenie produkcji łez (o 50%) (4). Obserwowano również zmiany w szerokości źrenicy, osłabienie akomodacji, światłowstręt, zaburzenia widzenia (dwojenie obrazu, zmiany w postrzeganiu kolorów, halucynacje wzrokowe), oczopląs, okresowy zez oraz skurcz powiek (4,6,7). Ogólnoustrojowe skutki uboczne dotyczyły objawów, takich jak: tachykardia, hipotonia ortostatyczna, zawroty głowy, suchość w jamie ustnej, a także znaczące zaburzenia psychotropowe – euforia bądź dysforia, senność, zaburzenia poczucia czasu, obniżenie krótkotrwałej pamięci, koncentracji i koordynacji ruchowej (4,5,8). Ponadto zaobserwowano, że długotrwałe stosowanie THC wiąże się z możliwością rozwoju tolerancji, co wymagałoby konieczności stałego podnoszenia jego dawki w celu uzyskania prawidłowego poziomu IOP (5). Stało się oczywiste, że oprócz wyżej wymienionych działań ubocznych wymagane w leczeniu jaskry regularne ogólnoustrojowe stosowanie marihuany bądź THC może prowadzić do uzależnienia, a palenie marihuany wiąże się z ryzykiem występowania przewlekłego zapalenia oskrzeli, rozedmy płuc i nowotworów dróg oddechowych (3,4,8).

Wyniki innych badań wskazywały, że przewlekłe stosowanie konopi może prowadzić do zaburzeń paranoidalnych, zmniejszenia wydolności układu immunologicznego, zaburzeń hormonalnych u kobiet, a także wykazywać działanie teratogenne (3). Niewątpliwie doustne zastosowanie marihuany i THC wyeliminowałoby ich niekorzystne działanie na układ oddechowy. Okazało się jednak, że wchłanianie tą drogą jest znacznie słabsze niż wchłanianie poprzez inhalację, a dodatkową trudność stanowi uzyskanie stałej absorpcji jelitowej (4,8).

Ponadto ówczesne próby badawcze wykazały, że miejscowe zastosowanie THC w formie kropli do oczu nie powoduje u ludzi obniżenia IOP zarówno przy jednorazowym podaniu, jak i wielokrotnym, a dodatkowo wywołuje podrażnienie spojówek (4,9).

Tak więc pomimo znacznego obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego palenie marihuany czy ogólnoustrojowe podanie cystego THC z uwagi na obciążenie niekorzystnymi, psychicznymi i somatycznymi, skutkami ubocznymi nie zostało zaakceptowane w terapii jaskry. Przez pewien czas spadło również zainteresowanie badawcze tą grupą związków jako lekami przeciwjaskrowymi, pomimo że na początku lat 70. XX w. i w ich połowie jedynymi dostępnymi środkami przeciwjaskrowymi były cholinomimetyki, epinefryna i doustne inhibitory anhidrazy węglanowej.

Odkrycie receptorów kannabinoidowych i ich endogennych ligandów w OUN i tkankach obwodowych, jak również dowody wskazujące na to, że w działaniu kannabinoidów pośredniczą te receptory, spowodowało ponowne zainteresowanie potencjałem terapeutycznym kannabinoidów w leczeniu jaskry.

Od tego czasu na przestrzeni ostatnich dziesięciu lat przeprowadzono szereg prac badawczych potwierdzających zaangażowanie receptorów CB<sub>1</sub> i CB<sub>2</sub> w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego (2). Badania te głównie analizowały działanie miejscowo podanych endokannabinoidów i ich pochodnych, jak również wielu syntetycznych ligandów receptorów kannabinoidowych o strukturze chemicznej innej od tej, którą wykazują klasyczne kannabinoidy.

Udowodniono, że miejscowe podanie do normotensywnych oczu (królika) endokannabinoidów AEA i 2-AG powodowało w badanym oku początkowo wzrost IOP, a następnie jego obniżenie z niewielkim spadkiem w oku kontralateralnym. Maksymalny efekt hipotensyjny występował po 1-2 godzinach po podaniu. Natomiast miejscowe podanie  $\alpha$ -substytutów AEA powodowało w badanym oku natychmiastowe obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, bez istotnego spadku IOP w oku kontralateralnym (2).

Wyniki innych doświadczeń wykazały, że miejscowe zastosowanie syntetycznych kannabinoidów CP55940 i WIN55212-2 również powodowało obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w badanej gałce ocznej z niewielkim spadkiem IOP w oku kontralateralnym (2). Należy zaznaczyć, że działania hipotensyjne powyżej wymienionych związków były eliminowane poprzez miejscowe bądź podskórne podanie antagonisty receptora CB<sub>1</sub>, SR141716A, co wskazywało na zaangażowanie receptorów CB<sub>1</sub> w obniżeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego. Natomiast podskórne podanie samego SR141716A powodowało podwyższenie IOP, co wskazuje, że związek ten działa jako konkurencyjny antagonist endogenego AEA bądź odwrotny agonista receptora CB<sub>1</sub> (2).

Ponadto udokumentowano, że zastosowany miejscowo inhibitor transportu anandamidu i 2-AG, związek – AM404, również spowodowały obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (2).

Należy przy tym podkreślić, że receptory CB<sub>1</sub> nie zawsze pośredniczą w obniżeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego. Dla przykładu niepsychoaktywny, syntetyczny kannabinoid HU-211, który ma niskie powinowactwo do receptora CB<sub>1</sub>, podany dożylnie lub miejscowo silnie obniżał IOP (2). Mechanizm tego działania dotychczas nie został wyjaśniony.

Przeprowadzono również badania dotyczące zaangażowania receptorów CB<sub>2</sub> w obniżeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego. Odnotowano, że w hodowli komórek utkania beleczkowego działanie selektywnego agonisty receptora CB<sub>2</sub> – JWH015 – miało wpływ na ułatwienie odpływu cieczy wodnistej (10). Natomiast inny agonista tego receptora, związek JWH133, podany miejscowo do gałki ocznej (królika) nie zmienił poziomu ciśnienia wewnątrzgałkowego (11).

Powyżej przedstawione dane dowodzą, że zdolność obniżenia IOP wykazują nie tylko kannabinoidy klasyczne, ale również endokannabinoidy i cały szereg związków syntetycznych zaliczanych do aminoalkilindoli i nieklasycznych kannabinoidów.

### **Mechanizm obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego przez kannabinoidy**

Mechanizm działania marihuany i innych kannabinoidów wpływający na obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego dotychczas nie został dokładnie określony. Początkowo uważano, że w działaniu tym pośredniczy OUN i że redukcja IOP związana jest z układowym obniżeniem ciśnienia tętniczego. Jednakże w licznych badaniach doświadczalnych na zwierzętach, którym podawano jednostronnie kannabinoidy do worka spojówkowego, zaobserwowano istotną różnicę w obniżeniu IOP między okiem badanym a okiem kontralateralnym, co wskazywało na miejscowe działanie tych związków. Wyniki innych doświadczeń wykazały, że bezpośrednie podanie THC do komór mózgowych zwierząt (królika) nie zmieniło wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego, co również pozwoliło na stwierdzenie, że działanie kannabinoidów na IOP nie wiąże się z działaniem ośrodkowym (2,8).

Obecnie na podstawie badań histologicznych i farmakologicznych można stwierdzić, że istnieje wiele przekonywujących dowodów, że w mechanizmie obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego przez kannabinoidy uczestniczą bezpośrednio receptory CB<sub>1</sub> zlokalizowane w tkankach oka odpowiedzialnych za wytwarzanie cieczy wodnistej i jej odpływ (12). Ostatnio pojawiło się również doniesienie o ekspresji receptorów CB<sub>2</sub> w utkaniu beleczkowym i zaangażowaniu tych receptorów w ułatwienie odpływu cieczy wodnistej (10). Wielu badaczy uważa, że kannabinoidy mają głównie wpływ na wzrost odpływu cieczy wodnistej, a w mniejszym stopniu – na zahamowanie jej wytwarzania (7,10,13).

Dodatkowo istnieją hipotezy, że związki te mogą obniżać IOP również poprzez działanie na inne układy wykonawcze. Przypuszcza się, że kannabinoidy hamując presynaptyczne kanały wapniowe, zmniejszają uwalnianie noradrenaliny w ciele rząskowym, co ma wpływ na obniżenie produkcji cieczy wodnistej. Inni sugerują, że niektóre kannabinoidy mogą obniżać IOP poprzez mechanizm, w którym pośredniczą prostaglandyny, tłumacząc to tym, że np. miejscowo zastosowany anandamid może być hydrolizowany do kwasu arachidonowego, z którego z udziałem cyklooksygenazy (COX) są syntetyzowane prostaglandyny odpowiedzialne za obniżenie IOP. W ocenie niektórych

badaczy kannabinoidy oddziałują jako środki wazodylatoryjne na naczynia przedniego odcinka błony naczyniowej i w ten sposób mogą poprawić odpływ cieczy wodnistej drogą naczyniówkowo-twardówkową (8).

Z powyższego wynika, że pomimo licznych prac badawczych i hipotetycznych założeń w dalszym ciągu nie udało się jednoznacznie określić, poprzez jaki mechanizm kannabinoidy obniżają ciśnienie wewnątrzgałkowe. Nie zostało ostatecznie wyjaśnione, czy w działanie tych związków zaangażowane są jedynie receptory kannabinoidowe czy także inne układy wykonawcze, jak również, w jakim stopniu działanie kannabinoidów wiąże się z powstawaniem cieczy wodnistej, a w jakim – z jej odpływem i czy występuje sugerowana komponenta naczyniowa. Tak więc temat dotyczący mechanizmów, poprzez które kannabinoidy są zdolne obniżyć IOP, pozostaje otwarty i wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

### Neuroprotektoryjne i naczyniowe działanie kannabinoidów

Jaskra jest postępującą neuropatią nerwu wzrokowego o wieloczynnikowej etiologii. Pomimo że patomechanizm tej choroby jest w dalszym ciągu przedmiotem dyskusji, za najważniejszy czynnik ryzyka jaskry nadal jest uważane podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe. Za drugi ważny czynnik ryzyka jaskry, określaną jako „naczyniowy”, przyjmuje się zaburzenia krążenia ogólnego i w obrębie gałki ocznej.

Z wyżej wymienionych przyczyn powstają uszkodzenia neurotroficzne bądź/ i niedotlenienie komórek zwojowych siatkówki i jej aksonów, co prowadzi do wybiórczej śmierci tych neuronów na drodze apoptozy.

Ostatnie badania odnotowały właściwości neuroprotektoryjne niektórych kannabinoidów. W OUN wysoką koncentrację kannabinoidowych receptorów CB<sub>1</sub> wykazano na presynaptycznych zakończeniach synaps glutaminergicznych (14). Udowodniono, że aktywacja tych receptorów poprzez kannabinoidy Δ<sup>9</sup>-THC, WIN55212-2 i CP55940 hamuje uwalnianie glutaminianu, co przekłada się na zmniejszenie aktywności transmisji glutaminergicznej i zapobiega ekscytotoksyczności spowodowanej nadmiarem tego neurotransmitera. Przypuszczalnie pobudzone receptory CB<sub>1</sub> za pośrednictwem białka G aktywują kanały potasowe i hamują napięciowo zależne kanały wapniowe odpowiedzialne za uwolnienie glutaminianu (8,14).

Zaobserwowano również, że niepsychoaktywny, syntetyczny kannabinoid HU-211 jest antagonistą receptora NMDA, hamuje produkcję czynnika martwicy nowotworów (TNF-α) i syntezę tlenu azotu (NO), jak również jest zdolny do usuwania wolnych rodników tlenowych (2). Wynika z tego, że związek ten posiada szereg właściwości neuroprotektoryjnych, które mogłyby mieć korzystny wpływ na zapobieganie wystąpieniu neuropatii jaskrowej i jej leczenie.

Inne badania dokumentowały działania antyoksydacyjne kannabinoidów Δ<sup>9</sup>-THC, HU-210, CBN, CBD, CP55940, a także związku AM 404 (15). W działania ochronne komórek nerwowych zaangażowane są również endokannabinoidy. Zarówno wzmożone wydzielanie endokannabinoidów, anandamidu i 2-AG, jak i ich skuteczność neuroprotektoryjną zaobserwowano w obszarach urazowego uszkodzenia i niedokrwienia tkanki mózgowej (16). Anandamid jest zdolny do modulacji receptora NMDA (2), a ponadto za pośrednictwem receptorów CB<sub>1</sub> obniża uwalnianie

glutaminianu. Dodatkowo 2-AG zapobiega powstawaniu reaktywnych rodników tlenowych i czynnika TNF-α (16). Udowodniono również, że za pośrednictwem receptorów związanych z białkiem G, innych niż CB<sub>1</sub> i CB<sub>2</sub>, związek WIN55212-2 hamuje presynaptyczną transmisję glutaminergiczną (17).

Właściwości wazorelaksacyjne kannabinoidów tłumaczą możliwy wpływ tych związków na poprawę krążenia w gałce ocznej (2). Udowodniono, że kannabinoidy powodują rozszerzenie naczyń krwionośnych nie tylko za pośrednictwem receptorów CB<sub>1</sub>. Dodatkowo anandamid, R-methanandamid, jak również związek abn-cbd (nietypowy kannabidiol) przyczyniają się do wazodylatacji poprzez działanie na receptory śródbłonkowe naczyń związane z białkiem G, inne niż CB<sub>1</sub> i CB<sub>2</sub>. Wykazano również, że AEA indukuje rozszerzenie naczyń poprzez bezpośrednie działanie na receptory waniloidowe (17,18). Endotelina-1 (ET-1) jest wazoaktywnym peptydem syntetyzowanym przez komórki śródbłonka naczyniowego. Obecnie ET-1 zaliczana jest do najsilniej działających substancji zwężających naczynia. Sugeruje się, że związek ten uwalniany w odpowiedzi na bodźce wazospastyczne odgrywa znaczącą rolę w patogenezie chorób układu krążenia o etiologii naczynioskurczowej, a także w patogenezie neuropatii jaskrowej. Istnieją dowody, że endogenne kannabinoidy AEA i 2-AG mają wpływ na osłabienie działania endoteliny-1, co powstrzymuje skurcz naczyń spowodowany działaniem tego związku (8,18).

Dotychczasowe wyniki badań doświadczalnych i klinicznych wskazują, że kannabinoidy nie tylko obniżają ciśnienie wewnątrzgałkowe, ale również mogą wykazywać działanie wazodylatoryjne i neuroprotektoryjne. Można więc przypuszczać, że związki te posiadają istotny potencjał terapeutyczny, który mógłby być wykorzystany w zachowawczym leczeniu jaskry.

### Miejscowe podanie kannabinoidów

Z uwagi na niekorzystne skutki uboczne występujące po podaniu ogólnoustrojowym, miejscowe podanie kannabinoidów do gałki ocznej wydaje się najlepszą formą zastosowania tych związków w terapii jaskry.

Jednakże wysoce lipofilne ekstrakty naturalne, jak również syntetyczne analogi kannabinoidów są bardzo słabo rozpuszczalne w wodzie, co praktycznie ograniczało w przeszłości zastosowanie tych związków w leczeniu miejscowym.

Liczne próby przeprowadzane w latach 80. minionego wieku mające na celu poprawę wodnej rozpuszczalności kannabinoidów poprzez zastosowanie nośników, takich jak: olej sezamowy, olej mineralny czy glikol polietylenowy, nie przyniosły zadowalających efektów (19).

Obecnie wraz z możliwością zastosowania współczesnych farmakologicznych technologii istnieją znacznie większe niż dawniej możliwości zastosowania tych związków w formie miejscowych preparatów. Udowodniono, że zwiększenie wodnej rozpuszczalności, a tym samym farmakologicznej aktywności w strukturach oka, można uzyskać poprzez podanie lipofilnych kannabinoidów w formie submikronowych emulsji bądź z udziałem cyklodekstryn (2,19).

Inne strategie, oprócz zwiększenia biodostępności, mają na celu eliminację niekorzystnych ogólnoustrojowych skutków ubocznych. Aktualnie są zatem prowadzone badania syntetycznych analogów kannabinoidów, które w formie proleków (pro-

drugs) bądź tzw. miękkich leków (soft drugs) mogłyby być zastosowane w miejscowym leczeniu jaskry (2,19).

Odnotowano, że związek O-1057 jest rozpuszczalnym w wodzie prolekiem THC, a fosforany anandamidu są potencjalnie rozpuszczalnymi w wodzie prolekami anandamidu (2). Cyklodekstryny okazały się skutecznym, niedrażniącym i nietoksycznym, nośnikiem anandamidu i syntetycznego kannabinoidu WIN55212-2 podczas miejscowego użycia (19,20).

Są to makrocycliczne oligosacharydy, których trójpierścieniowa struktura pozwala na utworzenie z cząsteczkami hydrofobowymi kompleksów o znacznie wyższej rozpuszczalności w wodzie (2,19).

W czasie próby badawczej przygotowany roztwór WIN55212-2 z dodatkiem cyklodekstryny zakropiono pacjentom w grupie chorujących na jaskrę, opornym na konwencjonalne metody leczenia. U większości pacjentów maksymalne obniżenie IOP, średnio o 25% w porównaniu z wartościami początkowymi, wystąpiło 60 minut po podaniu. W badaniu tym odnotowano również niewielki spadek ciśnienia wewnątrzgałkowego w oku kontralateralnym (20).

Z teoretycznego punktu widzenia kannabinoidy mogłyby być przydatne w leczeniu jaskry, ponieważ skutecznie obniżają ciśnienie wewnątrzgałkowe, wykazują działanie neuroprotektoryjne, a także poprawiają mikrokrążenie. Z drugiej jednak strony wykazują niekorzystne działanie psychotropowe i obniżają ciśnienie tętnicze, co dla stanu nerwu wzrokowego może być ważnym negatywnym czynnikiem w postępie neuropatii jaskrowej. Głównym problemem podczas stosowania tych związków w terapii medycznej, a także w leczeniu jaskry, jest oddzielenie ich działania terapeutycznego od niepożądanych efektów ubocznych. Dlatego na uwagę zasługują kannabinoidy, takie jak: kannabidiol, HU-211 i agoniści receptorów CB<sub>2</sub>, które obniżają ciśnienie wewnątrzgałkowe i nie wywołują skutków psychotropowych, jak również preparaty miejscowe, które zminimalizowałyby ogólnoustrojowe działania niepożądane (8,10). Wydaje się, że z użyciem obecnie stosowanych technologicznych rozwiązań można opracować trwale i skutecznie działające preparaty miejscowe, w działaniu podobne do kannabinoidów. Teoretycznie rozważane są również możliwości zastosowania kannabinoidów pozbawionych działania ubocznego w formie leków doustnych (4).

Praktyczne wykorzystanie potencjału terapeutycznego tych związków w leczeniu jaskry wymaga zatem dalszych badań.

#### Piśmiennictwo:

1. Hepler RS, Frank IR: *Marijuana smoking and intraocular pressure*. JAMA 1971, 217, 1392.
2. Järvinen T, Pate DW, Laine K: *Cannabinoids in the treatment of glaucoma*. Pharmacol Ther 2002, 95, 203-220.
3. Szukalski B: *Narkotyki. Kompendium wiedzy o środkach uzależniających*. Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, 2005, 91-133.
4. Green K: *Marijuana smoking vs cannabinoids for glaucoma therapy*. Arch Ophthalmol 1998, 116, 1433-1437.
5. Allan J, Flach MD: *Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in the treatment of end-stage open-angle glaucoma*. Trans Am Ophthalmol Soc 2002, 100, 215-224.
6. Hepler RS, Frank IM, Ungerleider JT: *Pupillary constriction after marijuana smoking*. Am J Ophthalmol 1972, 74, 1185-1190.

7. Grant WM, Schuman JS: *Toxicology of the eye*. Thomas CC, Springfield, 1993, 307-308.
8. Tomida I, Pertwee RG, Azuara-Blanco A: *Cannabinoids and glaucoma*. Br J Ophthalmol 2004, 88, 708-713.
9. Green K, Roth M: *Ocular effects of topical administration of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in man*. Arch Ophthalmol 1982, 100, 265-267.
10. Zbong L, Geng L, Nije Y, Feng W, Song ZH: *CB2 cannabinoid receptors in trabecular meshwork cells mediate JWH015-induced enhancement of aqueous humor outflow facility*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005, 46, 1988-1992.
11. Laine K, Järvinen K, Järvinen T: *Topically administered CB2-receptor agonist, JWH-133, does not decrease intraocular pressure (IOP) in normotensive rabbits*. Life Sci 2003, 72, 837-842.
12. Straiker AJ, Maguire G, Mackie K, Lindsey J: *Localization of cannabinoid CB1 receptors in the human anterior eye and retina*. Invest Ophthalmol Visual Sci 1999, 40, 2442-2448.
13. Stamer WD, Golightly SF, Hosohata Y, Ryan EP, Porter AC, Varga E, Noecker RJ, Felder CC, Yamamura HI: *Cannabinoid CB1 receptor expression, activation and detection of endogenous ligand in trabecular meshwork and ciliary process tissues*. Eur J Pharmacol 2001, 431, 277-286.
14. Shen M, Thayer SA: *Cannabinoid receptor agonists protect cultured rat hippocampal neurons from excitotoxicity*. Mol Pharmacol 1998, 54, 459-462.
15. Marsicano G, Moosmann B, Hermann H, Lutz B, Behl C: *Neuroprotective properties of cannabinoids against oxidative stress: role of the cannabinoid receptor CB1*. J Neurochem 2002, 80, 448-456.
16. Szukalski B: *Układ endokannabinoidowy: charakterystyka, działanie i perspektywy zastosowań klinicznych*. Farmacja Polska 2006, 22, 1006-1018.
17. Beeg M, Pacher P, Batkai S, Osei-Hyiaman D, Offertaler L, Mo FM, Liu J, Kunos G: *Evidence for novel cannabinoid receptors*. Pharmacol Ther 2005, 106, 133-145.
18. Battista N, Fezza F, Maccarrone M: *Endocannabinoids and their involvement in the neurovascular system*. Curr Neurovasc Res 2004, 1, 129-140.
19. Grotenhermen F: *Cannabinoids for therapeutic use. Designing systems to increase efficacy and reliability*. Am J Drug Deliv 2004, 2, 229-240.
20. Porcella A, Maxia Ch, Gessa GL, Pani L: *The synthetic cannabinoid WIN55212-2 decreases the intraocular pressure in human glaucoma resistant to conventional therapies*. Eur J Neurosci 2001, 13, 409-412.

Praca wpłynęła do redakcji 04.09.2007 r. (1003)  
Zakwalifikowano do druku 12.08.2008 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

lek. med. Krystyna Nadolska  
ul. Błotnista 8  
95-020 Wiśniowa Góra