

**Príležitosti, výzvy a úskalia používania kanabidiolu  
ako adjuvantného lieku pri COVID-19**

**(Voľný preklad)**

**Autori:**

Barbara Malinowska, Marta Baranowska-Kuczko, Aleksandra Kicman, Eberhard Schlicker

William C. (Trey) Putnam, Editor

**Publikované:**

Online 17.2.2021

**Originálny článok dostupný na:**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7922403/>

# **Príležitosti, výzvy a úskalia používania kanabidiolu ako adjuvantného lieku pri COVID-19**

## **Abstrakt:**

Infekcia koronavírusom 2 (SARS-CoV-2) so závažným akútnym respiračným syndrómom môže viesť ku koronavírusovému ochoreniu 2019 (COVID-19), ktoré môže súvisieť s dysfunkciou viacerých orgánov. V tomto prehľade uvádzame výhody a nevýhody kanabidiolu (CBD), neintoxikačného fytoKANABINOIDU z rastliny kanabisu, ako potenciálneho činidla na liečbu COVID-19. Ukázalo sa, že CBD znižuje reguláciu proteínov zodpovedných za vstup vírusu a inhibuje replikáciu SARS-CoV-2. Predklinické štúdie preukázali jeho účinnosť proti ochoreniam dýchacieho systému, ako aj jeho kardioprotektívne, nefroprotektívne, hepatoprotektívne, neuroprotektívne a antikonvulzívne vlastnosti, teda účinky, ktoré môžu byť prospešné pre COVID-19. Iba posledné dve vlastnosti boli preukázané v klinických štúdiách, ktoré tiež odhalili anxiolytické a antinociceptívne účinky CBD (podávané samostatne alebo spolu s  $\Delta^9$ -tetrahydrokanabinolom), ktoré môžu byť dôležité pre adjuvantnú liečbu na zlepšenie kvality života pacientov s COVID-19 a obmedziť symptómy posttraumatického stresu. Mali by ste si však byť vedomí vedľajších účinkov CBD (ktoré sú zriedkavo závažné), liekových interakcií (vrátane liekov pôsobiacich proti COVID-19) a správneho spôsobu jeho podávania (vaping môže byť nebezpečný). Je jasné, že na preukázanie vhodnosti CBD na liečbu COVID-19 sú potrebné ďalšie klinické štúdie.

**Kľúčové slová:** ACE2, kanabidiol, COVID-19, SARS-CoV-2, respiračné ochorenie

## **1. Úvod**

Koronavírusová choroba 2019 (COVID-19) je spôsobená novou vírusovou entitou, závažným akútnym respiračným syndrómom koronavírusom 2 (SARS-CoV-2) a stala sa jednou z najnebezpečnejších pandémieí v histórii ľudstva [1,2,3]. Počet obetí viac ako 2,2 milióna (1. február 2021) ľudí má podobný rozsah ako ázijská chrípka (1957 – 1958; 1 – 4 milióny) a hongkongska chrípka (1968 – 1970; 1 – 4 milióny) a je už vyšší ako prasacia chrípka (2009–2010; až 0,6 milióna; [4]). Je zodpovedný za podstatne viac úmrtí ako pandémie ťažkého akútneho respiračného syndrómu (SARS, 2002 – 2004; 774 úmrtí) a respiračného syndrómu na Blízkom východe (MERS, 2012 – súčasnosť; 935 úmrtí), ktoré spôsobujú vírusy SARS-CoV a MERS-CoV, , respektíve [4]; posledné dva, podobne ako SARS-CoV-2, patria do čeľade Coronaviridae [5].

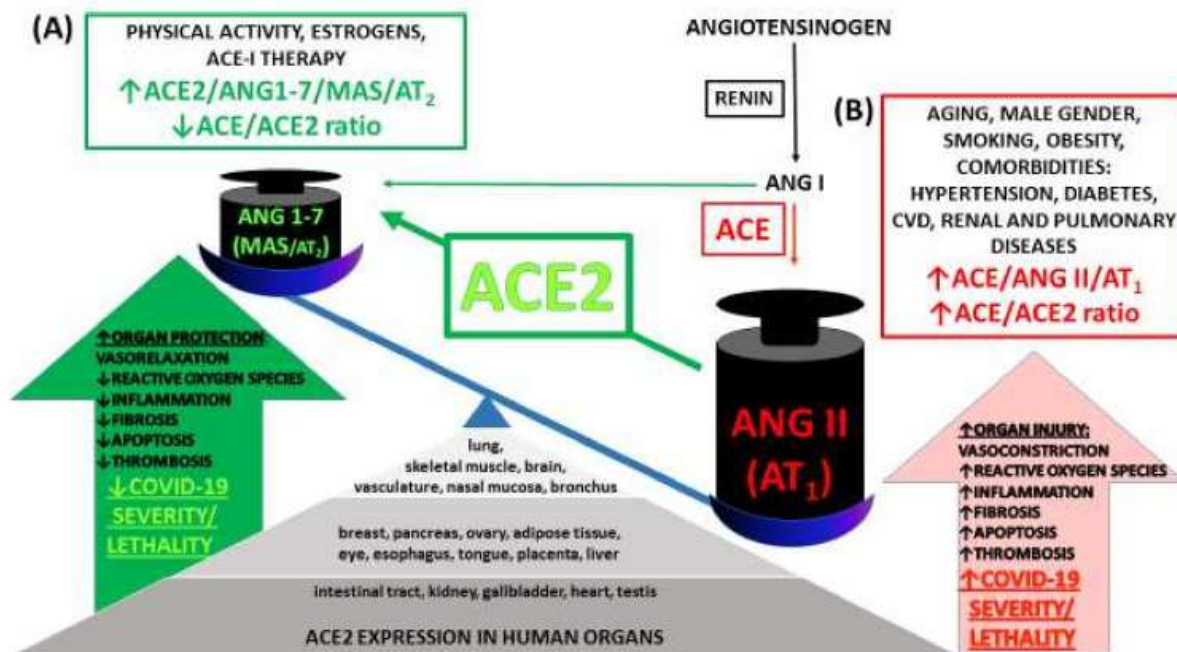
Vakcíny chrániace proti SARS-CoV-2 sú dostupné do jedného roka od jeho vzniku a zdajú sa byť účinné a bezpečné [6,7]. Hoci všeobecné očkovanie začalo v mnohých krajinách v decembri 2020, bude trvať mesiace, kým bude počet zaočkovaných ľudí dostatočne vysoký na to, aby

zabezpečili imunitu stáda [6]. Terapeutické prístupy sú prevažne symptomatické a podporné. V klinických štúdiách sa skúmalo mnoho liekov, väčšinou s neuspokojivými výsledkami [2,3,8,9]. Antivírusový liek remdesivir však skracuje dobu hospitalizácie a glukokortikoid dexametazón dokonca znižuje mortalitu [10,11]. Okrem toho sa navrhuje, aby sa alternatívne zlúčeniny vrátane fytochemikálií a prírodných činidiel zacielených priamo na vývoj koronavírusu alebo v dôsledku ich imunomodulačných účinkov mohli použiť ako potenciálne terapie a na prevenciu COVID-19 [12,13,14,15].

Dvaja starší autori tohto článku (B.M. a E.S.) slúžia ako redaktori Special Issue of Int. J. Mol. Sci. venovaný výskumu kanabidiolu (CBD), ktorý bol navrhnutý ako domnelý liek proti COVID-19, ale zistilo sa, že názory rôznych výskumníkov na túto zlúčeninu sa značne líšia. Preto sme sa rozhodli vykonať prehľad výhod a nevýhod používania CBD ako potenciálneho činidla na prevenciu a liečbu COVID-19 na základe vedeckých správ o jeho vplyve na vybrané modely chorôb a v klinických štúdiách. Tiež sumarizujeme súčasné poznatky o účinkoch tejto zlúčeniny na infekciu SARS-CoV-2. Cieľom tohto prehľadu je preskúmať vhodnosť CBD (oddiel 3) ako antivírusového liečiva proti SARS-CoV-2 (oddiel 4) a ako činidla na prevenciu a liečbu chorobných stavov v predklinickej praxi (oddiel 5), a klinické (časť 6) nastavenia. Prehľad končí zhrnutím výhod a nevýhod používania CBD ako potenciálneho lieku na liečbu COVID-19 (časť 7).

## **2. Spôsob infekcie a príznaky COVID-19**

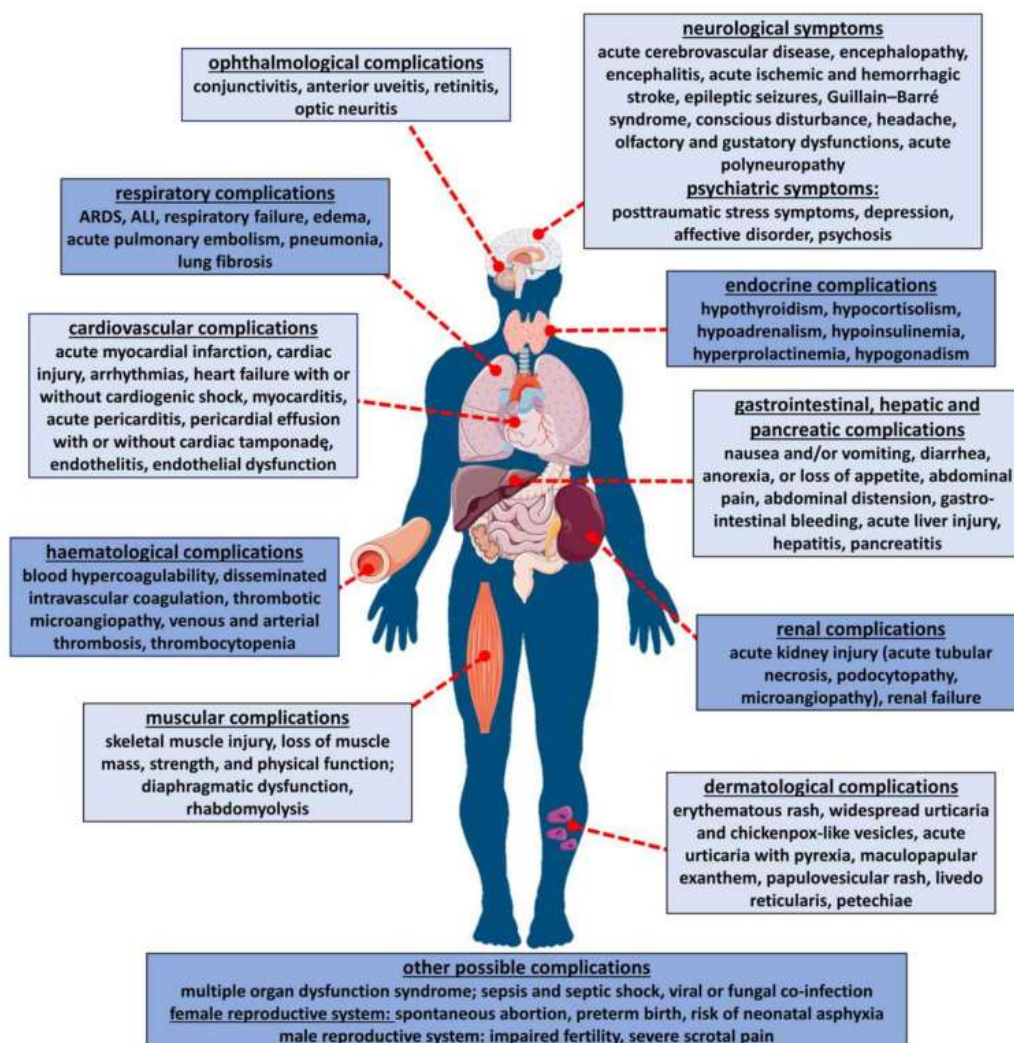
K infekcii SARS-CoV-2 dochádza najmä aerosólovým/kvapôčkovým prenosom priamym kontaktom s infikovanou osobou. Vírus vstupuje do tela cez epitelové bunky jazyka, priedušiek a pľúc po naviazaní na angiotenzín-konvertujúci enzým 2 (ACE2). Dôležitou funkciou membránovo viazaného a rozpustného ACE2 je degradácia angiotenzínu II (Ang II) na angiotenzín 1-7 (Ang 1-7), ktorý má priaznivý vplyv, na rozdiel od mnohých škodlivých účinkov vysokých koncentrácií Ang II (podrobnosti pozri na obrázku 1 a v doplnkovej tabuľke S1). Afinity SARS-CoV-2 k ACE2 je určená glykoproteínom S1 lokalizovaným na charakteristických vírusových „špičkách“. S1 sa viaže na enzým prostredníctvom domény viažucej receptor. Významnú úlohu pri infekcii COVID-19 zohráva aj transmembránová serínová proteáza 2 (TMPRSS2), ktorá umožňuje vstup vírusu do cytoplazmy hostiteľských buniek [1,2,5,16]. Navyše, pomerne nedávno sa ukázalo, že membránový proteín neuropilín-1 (NRP1) podporuje vstup SARS-CoV-2 [17].



Expresia angiotenzín-konvertujúceho enzýmu 2 (ACE2) v ľudských tkanivách a orgánoch, jeho kontraregulačné účinky na os ACE → Ang II → AT<sub>1</sub> a interakcia s koronavírusovou chorobou 2019 (COVID-19). ACE2 je všadeprítomný a široko exprimovaný v mnohých orgánoch, ktoré sú ciele a poškodené COVID-19 spôsobeným závažným akútnym respiračným syndrómom koronavírusom 2 (SARS-CoV-2). Je to membránovo viazaný enzým a endogénny protiregulátor hormonálnej kaskády renín-angiotenzín. Degraduje angiotenzín II (Ang II) na angiotenzín 1-7 (Ang 1-7), ktorý má priaznivé účinky na rozdiel od Ang II. Ang 1-7 pôsobí cez receptor MAS spojený s G proteínom a v menšom rozsahu cez receptory Ang II typu 2 (AT<sub>2</sub>). ACE a ACE2 a ich hlavné produkty, Ang II a Ang 1-7, sú prepojené takmer v procese ying/yang, to znamená, že keď jeden klesá, druhý sa zvyšuje a naopak [18]. Znížená aktivita škodlivej osi ACE → Ang II → Ang II receptor typu 1 (AT<sub>1</sub>) (červená) je teda spojená so zvýšenou aktivitou ochrannej osi receptora ACE2 → Ang 1-7 → MAS (zelená). Nižší pomer ACE/ACE2 (A) (vyskytujúci sa u žien, u cvičených jedincov a pacientov dobre liečených ACE inhibítormi (ACE-I)) vedie k priaznivým účinkom, ako je vazorelaxácia, protizápalové, antioxidantné a antioxidačné účinky, -fibrotické a antitrombotické účinky, ktoré predisponujú k nižšiemu riziku kardiovaskulárnych ochorení (CVD) a lepším výsledkom COVID-19. Naopak, vysoký pomer ACE/ACE2 (B), ktorý je zvýšený u mužov, starších ľudí a mnohých patológií (najmä CVD, pľúcne a obličkové choroby a obezita), môže zhoršiť infekciu COVID-19 [19,20,21,22].

COVID-19 je zvyčajne asymptomatický. U väčšiny symptomatických pacientov je infekcia SARS-CoV-2 mierna s príznakmi vrátane horúčky, dýchavičnosti, kašľa, únavy, anosmie, starnutia a bolesti svalov. Menej časté príznaky sú nauzea, vracanie a hnačka [1,2,16,23]. Riziko vzniku ťažkej formy ochorenia sa zvyšuje s mužským pohlavím, vekom a fajčením; k ďalšiemu zhoršeniu dochádza u ľudí s komorbiditami, ako je hypertenzia, diabetes, obezita, kardiovaskulárne alebo chronické ochorenia dýchacieho systému, u ktorých je koncentrácia rozpustnej formy ACE2 podstatne vyššia (obrázok 1). Naproti tomu u zdravých jedincov je aktivita ACE2 oveľa nižšia alebo nie je detekovaná [24,25].

Pretože ACE2 je všadeprítomný a široko exprimovaný v srdci, krvných cievach, črevách, pľúcach (najmä v pneumocytoch a makrofágoch typu 2) a v rôznych typoch buniek (podrobnosti nájdete na obrázku 1 a v doplnkovej tabuľke S1), COVID-19 je ochorenie viacerých orgánov, ako je zhrnuté na obrázku 2. Jednou z najčastejších komplikácií je syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) vyplývajúci z fenoménu cytokínovej búrky, prudkej a nekontrolovanej zápalovej reakcie v reakcii na prítomnosť vírusu v hostiteľovi organizmu [1,2,16,23]. Negatívne dôsledky COVID-19 sú však spojené aj s inými poruchami dýchacieho systému [1,16,26,27], s kardiovaskulárnym systémom (prehľad pozri [1,16,22,26,28,29,30]) a s nebezpečnými hematologickými komplikáciami, najmä tromboembolizmom [1,16,31,32,33,34,35,36]. Okrem toho patologické zmeny v obličkovom [1,16,27,33,37,38], gastrointestinálnom, pečevom, pankreatickom [1,16,27,31,39,40] a nervovom systéme [1,27,41,42,43]. Vyskytujú sa aj poruchy očí [1,44], endokrinných [45,46] a reprodukčných funkcií [31,45,46,47], kostrových svalov [1,33,48] a kože [1,49,50] (podrobnosti nájdete na obrázku 2).



Systémový prejav infekcie COVID-19. Príslušnú literatúru nájdete v časti 2. ALI, akútne poškodenie pľúc; ARDS, syndróm akútnej respiračnej tiesne.

### 3. Kanabidiol – farmakologický potenciál a mechanizmus účinku

Neintoxikačný CBD je fytkanabinoid izolovaný z rastliny *Cannabis sativa* [13,14] a okrem psychoaktívneho  $\Delta$ 9-tetrahydrokanabinolu (THC) predstavuje najlepšie preštudovanú zlúčeninu v tejto skupine.

Početné štúdie preukázali celý rad prospešných vlastností spojených s CBD, vrátane protizápalových, antioxidantných, antiartritických, kardio- a neuroprotektívnych, antikonvulzívnych, prokognitívnych a analgetických účinkov (podrobnosti pozri napríklad v recenziách [51,52,53]). V súčasnosti existujú dva náznaky. CBD (Epidiolex®) bol schválený na liečbu neriešiteľnej epilepsie s nástupom v detstve (Dravetov a Lennox-Gastautov syndróm). Jeho kombinácia s THC (nabiximols (Sativex®); 100  $\mu$ l ústneho spreja obsahuje 2,5 mg CBD a 2,7 mg THC) bola schválená na terapiu spasticity pri roztrúsenej skleróze. Okrem toho sa potenciálny terapeutický účinok CBD navrhuje pri zápalových a autoimunitných ochoreniach, úzkostných poruchách, schizofrénii, depresii, Alzheimerovej chorobe, Parkinsonovej chorobe, chronickej bolesti, rakovine a diabetických komplikáciách [54,55].

S ohľadom na potenciálne použitie CBD v COVID-19 sa doteraz objavilo šestnásť publikácií. Štyri publikácie sú experimentálne (pozri časť 4), zatiaľ čo ďalších dvanásť sa zaoberá údajmi z literatúry.

V rámci skupiny prác zaoberajúcich sa literatúrou sedem publikácií zvažuje potenciálne využitie CBD na liečbu COVID-19 najmä kvôli jeho silnej protizápalovej aktivite [14,15,56,57,58,59,60]. Ako však naznačili ďalší traja autori, existuje nedostatok kvalitných štúdií venovaných protizápalovým účinkom CBD [61,62] alebo jeho účinkom na centrálny nervový systém (napr. úzkosť alebo neurologické komplikácie) [63]. Dvaja autori varujú, že protizápalové pôsobenie CBD môže mať potenciálny škodlivý účinok na imunitný systém, čo môže dokonca viesť k zvýšeniu vírusových infekcií [64,65]. Mali by sme tiež zvážiť, že vaping CBD bol spojený s vážnymi problémami COVID-19 [57] a nemal by sa prehliadať nejasný vplyv „voľnopredajného“ CBD na imunitu infekcie SARS-CoV-2 [62]. Kvôli nedostatku prísnych právnych predpisov sa CBD skutočne bežne používa ako voľne predajný produkt, často s neschváleným a neznámym zložením [51,54,55].

Viacsmerné vlastnosti CBD uvedené vyššie vyplývajú z jeho komplexného mechanizmu účinku. CBD má nízku afinitu ku kanabinoidným receptorom (CB-R); pôsobí ako negatívny alosterický modulátor kanabinoidného receptora typu 1 (CB1-R) a ako inverzný agonista kanabinoidného receptora typu 2 (CB2-R). Okrem toho CBD pôsobí prostredníctvom mnohých ďalších molekulárnych cieľov vrátane receptorov spojených s G-proteínom (GPCR; napríklad aktivácia receptora  $\gamma$  aktivovaného peroxizómovým proliferátorom (PPAR $\gamma$ ) a serotonínových 5-HT1A a 5-HT2A receptorov) a ionotropných receptorov (napr. aktivácia vaniloidného TRPV1, ale

inhibícia serotonínových 5-HT<sub>3</sub> receptorov). Okrem toho inhibuje rôzne transportéry (napr. vychytávanie adenosínu) a enzýmové aktivity (napr. hydrolázu amidu mastných kyselín (FAAH), enzým zodpovedný za degradáciu endokanabinoidného anandamidu) (podrobnosti a ďalšie molekulárne ciele nájdete v prehľadoch [51, 66]). Na vysvetlenie jeho účinku proti oxidačnému/nitračnému stresu sa ako ďalšie molekulárne mechanizmy brali do úvahy priame účinky na mitochondrie a jadrá [66].

#### **4. Potenciálna antivírusová aktivita CBD**

Rôzne účinky a molekulárne mechanizmy CBD boli opísané v predchádzajúcej časti a niektoré z nich môžu byť užitočné v kontexte infekcie COVID-19. Predtým, ako o nich budeme diskutovať v predklinických štúdiách (časť 5) a v klinickom prostredí (časť 6), by sme chceli upriamiť pozornosť čitateľa na štyri experimentálne práce, na základe ktorých je potenciálna užitočnosť CBD proti SARS-CoV-2. Bol navrhnutý 2 vírus.

V prvom článku Wang a kol. [67] skúmali, či sú brány pre vstup vírusu do buniek, ACE2 a TMPRSS2, ovplyvnené CBD. Zistili, že extrakty *Cannabis sativa* s vysokým obsahom CBD znížili hladiny proteínov ACE2 a TMPRSS2 v umelých ľudských 3D modeloch tkanív ústnej dutiny, dýchacích ciest alebo čriev aktivovaných tumor nekrotizujúcim faktorom  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) plus interferénom  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Extrakty mali rôzne kanabinoidné a terpénové profily a nie všetky skúmané extrakty boli rovnako účinné. Najmä čisté CBD nedokázalo ovplyvniť hladiny proteínov ACE2 a TMPRSS2 v dýchacích cestách, čo naznačuje sprievodný účinok zložiek extraktov; možnosť, že aktívnou hlavnou zložkou je iná zložka v extraktoch ako CBD, nemožno zatiaľ vylúčiť. Niektoré extrakty vyvolávali nežiaduce molekulárne účinky, to znamená, že regulovali hladiny génu a proteínu ACE2. Myšlienka používania produktov s vysokým obsahom CBD (podávaných napríklad ústnou vodou) na obmedzenie vstupu SARS-CoV-2 do vnímavých hostiteľov sa zdá byť atraktívna, ale vyžaduje si jednoznačné vedecké potvrdenie [56].

V druhom článku (Raj et al. [68]) bol identifikovaný priamy antivírusový účinok CBD. Autori najprv skrínovali niekoľko kanabinoidov *in silico* a potom skúmali CBD a THC, ktoré sa javili ako obzvlášť sľubné účinky v kultivovaných Vero bunkách infikovaných SARS-CoV-2. CBD vykazovalo hodnotu IC<sub>50</sub> 8  $\mu$ M pre svoj inhibičný účinok na replikáciu SARS-CoV-2 a bolo v tomto ohľade prinajmenšom rovnako účinné ako antivírusové lieky remdesivir, chlorochín a lopinavir, ktoré sa už používajú na liečbu COVID-19 [2,3,8,9]. Tieto zaujímavé údaje opäť čakajú na jednoznačné potvrdenie. Mimochodom, CBD tiež inhibuje replikáciu vírusu hepatitídy C *in vitro* [69], ale nebol aktívny proti vírusu hepatitídy B [69] alebo herpesvírusu súvisiacemu s Kaposiho sarkómom [70].

V tretej a štvrtej experimentálnej štúdii naznačujúcej potenciálnu užitočnosť CBD na liečbu COVID-19 [71,72] bol syndróm akútnej respiračnej tiesne u myší vyvolaný poly(I:C), syntetickým analógom vírusovej dvojvláknovej RNA. Tabuľka 1 ukazuje, že CBD skutočne

malo priaznivý účinok v tomto stave. Chronická aplikácia CBD bola účinná aj proti negatívnym dôsledkom infekcie u myší trpiacich vírusom Theilerovej myšacej encefalomyelitídy, ktorý vyvoláva demyelinizačné ochorenie [73,74]. Avšak vo vyššie uvedených in vivo experimentoch boli priaznivé účinky chronického podávania CBD spôsobené jeho protizápalovými vlastnosťami a nie priamymi antivírusovými aktivitami (tabuľka 1).

## 5. Predklinické štúdie o použití CBD na liečbu COVID-19

Ako bolo uvedené v predchádzajúcej časti, CBD má priamy aj nepriamy antivírusový účinok znížením počtu molekúl ACE2, cez ktoré vírus SARS-CoV-2 vstupuje do buniek. Tabuľka 1 ukazuje, že v predklinických modeloch má CBD priaznivý účinok pri mnohých chorobných stavoch, ktoré sa vyskytujú aj pri COVID-19. Zamerali sme sa hlavne na in vivo účinky chronického podávania CBD. Akútne účinky in vivo alebo in vitro sa zvažovali, ak boli zaujímavé vzhľadom na COVID-19. Tabuľka 1 rozlišuje medzi profylaktickým (preventívnym) a terapeutickým podávaním CBD, to znamená, či bolo CBD podané pred (alebo súčasne s) stimulom vedúcim k ochoreniu alebo po úplnom rozvinutí patologického stavu.

V prvom rade by sme chceli zdôrazniť účinnosť CBD zistenú v experimentálnych modeloch respiračného zlyhania. Ako už bolo spomenuté v predchádzajúcej časti, chronické podávanie CBD znížilo syndróm akútnej respiračnej tiesne a cytokínovú búrku vyvolanú kyselinou polyribonozínovou: polyribocytidylovou (poly(I:C)), syntetickým analógom vírusovej RNA [71,72]. Je zaujímavé, že zvýšil expresiu krvného apelinu [72], ktorý slúži ako katalytický substrát pre ACE2 [24]. Okrem toho podávanie (hlavne intraperitoneálne (ip)) CBD zlepšilo funkciu pľúc a znížilo zápal pri experimentálnom akútnom poškodení pľúc (ALI) [75,76], pľúcnej hypertenzii [77], poškodení pľúc vyvolanom hypoxickým/ischemickým poškodením mozgu [78] a astma [79,80] (tabuľka 1). Priaznivý vplyv CBD vyplýval najmä z jeho významných protizápalových vlastností [75,76,78,79,80]. Dôležité je, že CBD preukázateľne zlepšuje funkciu pľúc [76], výmenu plynov [77], saturáciu krvi kyslíkom [77] a znižuje obštrukciu dýchacích ciest vyvolanú alergénom [81]. Priaznivým účinkom CBD je nepochybne aj silná relaxácia ľudskej pľúcnej tepny stanovená v podmienkach in vitro [82]. Jednoznačne prospešný akčný profil CBD je však v kontraste s výsledkami získanými Karmausom a kol. [83], ktorí opísali prozápalový účinok profylakticky podávaného CBD (raz denne počas 3 dní) pri zápale pľúc u myší vyvolanom lipopolysacharidmi. Okrem toho CBD nemá antitusické vlastnosti a neovplyvňuje kontrakciu priedušnice [84]. Vo väčšine štúdií sa CBD (i.p. alebo per os (p.o.) v dávkach 5–10 mg/kg denne) podávalo profylakticky alebo terapeuticky iba počas 2–4 dní (tabuľka 1). Iba na potkanom modeli pľúcnej hypertenzie vyvolanej monokrotalínom sa CBD podávalo profylakticky počas 3 týždňov [77].

Kardioprotektívny vplyv CBD sa ukázal najmä v experimentoch, v ktorých profylaktické podanie (prevažne v jednej dávke podanej pred oklúziou alebo reperfúziou) predchádzalo negatívnym dôsledkom experimentálneho infarktu myokardu znížením veľkosti infarktu alebo arytmie ([85,86,87,88]; Stôl 1). Priaznivé terapeutické účinky (vrátane zlepšenia systolickej a



diastolickej dysfunkcie srdca, zníženia koronárnej vazokonstrikcie, zlepšenia vazorelaxácie mezenterickej artérie a zlepšenia metabolických parametrov) chronického podávania CBD (1 až 11 týždňov) boli preukázané pri autoimunitnej myokarditíde [89], diabetickej kardiomyopatia [90], primárna a sekundárna hypertenzia [91,92] a u diabetických tukových potkanov Zucker [93]. Rovnako ako pri respiračnom zlyhaní je priaznivý vplyv CBD na kardiovaskulárny systém spojený najmä s jeho protizápalovými vlastnosťami a navyše s jeho antioxidantnými, antinitratívnymi a antifibrotickými účinkami (podrobnosti pozri v tabuľke 1).

Existuje významná súvislosť medzi závažným ochorením COVID-19 a výskytom tromboembólie (prehľad pozri [1,16,32,33,34,35,36]). Bohužiaľ, len málo publikácií sa zaoberalo vplyvom CBD na zložky alebo parametre hemostázy. Chronické podávanie CBD teda normalizovalo plazmatický tkanivový aktivátor plazminogénu a inhibítor aktivátora plazminogénu-1 zosilnený monokrotalínom indukovanou pľúcnou hypertenziou u potkanov [77]. Pokles agregácie krvných doštičiek nastal po jednej dávke CBD podanej pred (ale nie po) infarkte myokardu [87]. CBD (injikované profylakticky, akútne alebo chronicky) nedokázalo znížiť trombogénu ciev a nemodifikovalo agregáciu ľudských krvných doštičiek, keď sa podávalo in vitro [94].

Nefroprotektívne vlastnosti CBD boli opísané len pre jeho akútne podávanie (jedna alebo maximálne dve dávky) v experimentálnych modeloch ischemického akútneho poškodenia obličiek [95,96,97]. Súviseli s jeho protizápalovými, antioxidantnými a antinitratívnymi vlastnosťami (tabuľka 1).

Pokiaľ ide o poruchy gastrointestinálneho traktu, prípady akútneho a chronického profylaktického podávania CBD boli spojené s protinauzeou a antiemetickými účinkami pri experimentálnej nevoľnosti a zvracaní vyvolaných chloridom lítnym prostredníctvom aktivácie serotonínových 5-HT<sub>1A</sub> receptorov [98]. Keďže CBD antagonizuje 5-HT<sub>3</sub> receptory za podmienok in vivo [99], jeho antiemetický účinok môže byť tiež výsledkom antagonizmu 5-HT<sub>3</sub> receptorov. Hepatoprotektívne vlastnosti CBD boli opísané na modeloch poškodenia pečene vyvolaného oklúziou pečenevej artérie a portálnej žily [100], chronickým podávaním etanolu [101], tioacetamidu [102] alebo kokaínu [103]. Priaznivý vplyv CBD je opäť spojený najmä s jeho protizápalovými a antioxidantnými vlastnosťami. Bohužiaľ, s výnimkou chronického podávania etanolu [101] bolo CBD podané iba raz. Profylaktické podávanie CBD malo priaznivý vplyv pri experimentálnej akútnej pankreatitíde na základe jeho protizápalových vlastností [104]. Okrem toho sa ukázalo, že jeho terapeutické podávanie v jednej [105] alebo troch [106] dávkach znižuje črevnú hypermotilitu (tabuľka 1). Je zaujímavé, že extrakt z kanabisu s vysokým obsahom CBD redukoval zápalové zmeny v hrubom čreve silnejšie ako samotný CBD [106].

Medzi najčastejšie príznaky COVID-19 patrí anosmia, ageúzia a horúčka. Vyhľadávanie založené na PubMed neidentifikovalo žiadne publikácie, ktoré by dokazovali, že CBD je

užitočné v prípade straty vône alebo chuti. Čo sa týka nervového systému, možno spomenúť jeho prohedonickú aktivitu, ktorá sa vyskytla pri chronickom podávaní u potkanov, ktoré boli vystavené chronickému nepredvídateľnému miernemu stresu [107]. Okrem toho je CBD schválený na liečbu Dravetovho syndrómu, stavu, ktorý sa vyznačuje opakujúcimi sa záchvatmi vyvolanými horúčkou [108]. Jeho účinná antikonvulzívna aktivita bola potvrdená na ľuďoch (prehľad pozri [108]) aj rôznych experimentálnych modeloch (napríklad [109,110], pozri tabuľku 1). Okrem toho sa zistil neuroprotektívny vplyv CBD (podávaného raz alebo dvakrát) pri hepatálnej encefalopatii [102], perinatálnej hypoxii/ischemickej encefalopatii [111,112], encefalitíde súvisiacej so sepsou (vrátane zvýšenia integrity hematoencefalickej bariéry; [113]) alebo cerebrálna ischemia [114, 115]. CBD (podávané až 10 dní) malo tiež priaznivý účinok na encefalomyelitídu a roztrúsenú sklerózu vyvolanú Theilerovým vírusom myšacej encefalomyelitídy [73,74].

Slzy a oči všeobecne, vytvorte portály pre vstup koronavírusu. Hoci sme nenašli žiadne publikácie týkajúce sa potenciálnej aplikácie CBD pri konjunktivitíde (najčastejší očný prejav COVID-19), je potrebné pripomenúť, že CBD bolo navrhnuté ako predpokladaná nová terapia diabetickej retinopatie [116] a zápalu sietnice ([117], tabuľka 1). Oba ochranné účinky sú spojené s protizápalovými a antioxidantnými účinkami CBD, ktoré sú tiež prospešné pri znižovaní negatívnych dôsledkov perinatálnej hypoxie/ischemie [111,112]. V tejto súvislosti možno zvážiť riziko novorodeneckej asfyxie u detí matiek trpiacich COVID-19 (obrázok 2).

Bohužiaľ, existujú obmedzené publikácie naznačujúce potenciálne priaznivé účinky CBD pri endokrinných, svalových a dermatologických poruchách, ktoré sú tiež uvedené medzi tými, ktoré súvisia s COVID-19 (tabuľka 1). Ukázalo sa teda, že chronické podávanie CBD znižuje hyperglykémiiu a zlepšuje metabolickú dysfunkciu [118,119] v experimentálnych modeloch obezity/diabetu, čo je dôležité, ak vezmeme do úvahy, že vysoké hladiny glukózy v plazme a cukrovka sú rizikové faktory pre COVID-19 [120]. Okrem toho sa zistilo, že CBD zabraňuje strate funkčnosti v dôsledku degenerácie kostrového svalstva [121]. Priaznivé protizápalové vlastnosti chronického a akútneho podávania CBD na funkciu kože boli preukázané u nahých potkanov [122] a in vitro v ľudských sebocytoch, keratinocytoch a kultúre kožných orgánov [123, 124].

Dôležité je, že účinnosť CBD bola preukázaná pri dysfunkcii viacerých orgánov. Akútne a chronické podávanie v experimentálnom modeli sepsy znížilo mortalitu, peroxidáciu lipidov a oxidačné poškodenie proteínov v mnohých životne dôležitých orgánoch [125]. Treba však mať na pamäti, že CBD, podávané akútne, malo prooxidačný účinok a zvýšilo oxidačné poškodenie proteínov v pľúcach ([125]; tabuľka 1).

Stručne povedané, predklinické štúdie ukazujú, že akútne a chronické podávanie CBD prostredníctvom profylaktických a/alebo terapeutických zásahov má množstvo priaznivých účinkov v orgánoch, ktoré sú tiež terčom koronavírusu; vyplývajú najmä z protizápalových a

antioxidačných účinkov CBD. Presný mechanizmus (mechanizmy) je/sú stále neznámy, hoci v niekoľkých štúdiách bolo opísané zapojenie kanabinoidných CB1, CB2, GPR55, vaniloidných TRPV1, adenoínových A2A a serotonínových 5-HT1A receptorov (tabuľka 1).

## 6. Použitie CBD na liečbu COVID-19? Klinické štúdie

V databáze ClinicalTrials.gov (dostupná 1. februára 2021) sme našli šesť klinických štúdií (dve aktívne, neprijímajú sa, dve sa ešte neprijímajú a dve sa prijímajú), v ktorých sa používanie CBD rieši v kontexte COVID-19. Dve štúdie sú venované použitiu CBD u pacientov s miernymi až stredne závažnými symptómami, vrátane štúdie s názvom „Kanabidiol pre pacientov s COVID-19 s miernymi až stredne závažnými symptómami“ (denné dávky 300 mg počas 14 dní) a štúdie s názvom „Syntetický CBD ako terapia pre COVID-19“ (dávka a dĺžka podávania nie sú špecifikované). Ďalšie dve štúdie sú venované pacientom s vyšším rizikom, vrátane štúdie s názvom „Liečba kanabidiolom pri ťažkej a kritickej koronavírusovej (COVID-19) pľúcnej infekcii“ (denné dávky 300 mg počas 14–28 dní alebo do prepustenia) a štúdie s názvom „Kanabidiol u pacientov s COVID-19 a kardiovaskulárnym ochorením alebo rizikovými faktormi“ (denné dávky 525 mg/70 kg počas 28 dní). Piata štúdia s názvom „Výsledky nariaďujú národnú integráciu s kanabisom ako liekom na prevenciu a liečbu COVID-19 (OMNI-Can)“ bude skúmať účinnosť a bezpečnosť užívania liečebného kanabisu pri chronických zdravotných problémoch vrátane COVID-19 (dávka a dĺžka podávania neuvedená). Ako naznačuje názov „Prevencia vyhorenia a úzkosti pomocou kanabidiolu u zdravotníckych pracovníkov v prvej línii, ktorí sa zaoberajú COVID-19“, záverečná štúdia je určená skôr nemocničnemu personálu ako pacientom (denné dávky 175 mg/70 kg pre 28 dní).

Keďže dokončenie posledných štúdií potrvá nejaký čas, vzniká otázka, či existujú ďalšie klinické štúdie založené na CBD, ktoré môžu poukázať na jeho vhodnosť na prevenciu/liečbu COVID-19 (tabuľka 2). V databáze ClinicalTrials.gov (prístup k 1. februáru 2021) je 186 položiek týkajúcich sa formulácií obsahujúcich CBD (59 štúdií bolo podpísaných ako ukončených; výsledky 13 posledných štúdií sú prezentované v databáze a 9 z nich bolo publikovaných). Na rozdiel od výsledkov predklinických štúdií (tabuľka 1) zatiaľ žiadne klinické štúdie nepreukázali sľubné účinky CBD na pacientov s respiračným zlyhaním (tabuľka 2). Existujú dve publikácie založené na niekoľkých pacientoch s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP). CBD podávané akútne spolu s THC vo vyparenej forme [126] alebo ako sublingválny sprej [127] nemalo žiadne alebo len minimálne priaznivé účinky na funkciu dýchacích ciest, námahovú dýchavičnosť v pokoji a počas cvičenia a simulovanú dýchavičnosť (tabuľka 2). Klinické štúdie naznačujúce potenciálnu užitočnosť CBD pri kardiovaskulárnych, hematologických a renálnych symptómoch spojených s COVID-19 sa nepodarilo nájsť.

Pokiaľ ide o gastrointestinálne komplikácie súvisiace s COVID-19 (pozri obrázok 2), účinok zistený pre Sativex® (kombinácia 2,7 mg THC a 2,5 mg CBD), podávaný ako doplnok štandardnej antiemetickkej liečby proti oneskorenej nevoľnosti vyvolanej chemoterapiou a vracanie, je pozoruhodné, ale vychádza len zo 7 pacientov [128]. CBD podávané perorálne s THC nezvyšovalo chuť do jedla ani nezvyšovalo kvalitu života u pacientov so syndrómom anorexie-kachexie súvisiacim s rakovinou [129]. Pokiaľ ide o poruchy súvisiace so zápalom,

jedna dávka CBD znížila zvýšenú permeabilitu čriev vyvolanú aspirínom [130], čo naznačuje jeho účinnosť pri poruchách, ako je zápalové ochorenie čriev. Na druhej strane, CBD podávané chronicky, samostatne alebo s THC, nevedlo k žiadnemu klinickému zlepšeniu u pacientov so stredne aktívnou Crohnovou chorobou [131] alebo ulceróznou kolitídou [132] (tabuľka 2).

Hoci sa vplyv CBD na funkciu orgánov zvažoval iba v niekoľkých klinických štúdiách (na rozdiel od predklinických štúdií), jeho vhodnosť na liečbu niektorých psychiatrických porúch vrátane posttraumatického stresu, generalizovanej úzkosti, panickej poruchy a sociálnej úzkosti, sa môže vyskytnúť aj v kontexte COVID-19, naznačujú mnohé klinické štúdie (prehľad pozri [108]) (obrázok 2, tabuľka 2). Ukázalo sa, že CBD (akútne alebo chronicky) znižuje subjektívnu úzkosť a/alebo iné reakcie vyvolané stresom (napr. simulovaný test verejného vystupovania) u zdravých dobrovoľníkov [133,134,135], ľudí s naivnou sociálnou úzkostnou poruchou [136,137], pacientov s posttraumatické stresové poruchy [138], niektorí psychiatrickí pacienti [139], osoby s vysokým rizikom psychózy [140,141] a súčasní kanabis [142,143] a bývalí užívatelia heroínu [144]. Iba v štúdiu na dobrovoľníkoch vopred vybraných pre vysoké paranoidné črty [145] CBD nedokázalo zmierniť úzkosť. Zvažovala sa aj možnosť, že CBD môže byť účinnou liečbou schizofrénie. Ukázalo sa, že CBD znižuje pozitívne psychotické symptómy schizofrénie v štúdiách Leweke et al. [146] a McGuire a kol. [147], ale nie v pokuse Boggsa a kol. [148] (tabuľka 2).

COVID-19 sa spája s bolestivými príznakmi vrátane myalgie, bolesti hlavy a bolesti brucha alebo hrudníka (obrázok 2). Antinociceptívna aktivita CBD bola zistená u pacientov trpiacich chronickou bolesťou [149], vrátane bolesti u príjemcov transplantovanej obličky [150] a u jedincov s fibromyaliou [151], roztrúsenou sklerózou [152], cukrovkou a alodýniou [153,154], ale nie pacienti s pokročilým karcinómom [155]. V posledných štúdiách sa CBD podávalo hlavne v kombinácii s THC ako orálny alebo sublingválny sprej (tabuľka 2).

U pacientov so SARS-CoV-2 sa môžu rozvinúť encefalopatické symptómy od zmeny vedomia po delírium, záchvaty a poškodenie svalov (obrázok 2). Na druhej strane u jedincov s epilepsiou a roztrúsenou sklerózou sa vyvinú zmeny, ktoré nielenže zvyšujú ich riziko chorobnosti na COVID-19, ale môžu maskovať aj prejav akútnych respiračných symptómov, ktoré môžu potenciálne oddialiť diagnózu COVID-19. Publikované štúdie (tabuľka 2) sa týkajú liečby Dravetovho syndrómu u detí [156,157] a Lennox-Gastautovho syndrómu u detí a dospelých [158,159]. Kanabidiol sa podával v dávke 10 alebo 20 mg/kg/deň počas 14 týždňov a zistilo sa, že znižuje frekvenciu záchvatov. Sativex® sa používal ako ústny sprej u pacientov so sklerózou multiplex a zistilo sa, že znižuje spasticitu [160,161,162,163]. Ako je popísané vyššie, Epidiolex® (ktorý obsahuje 100 mg/ml roztok CBD na perorálne podanie) a Sativex® boli schválené na liečbu neliečiteľnej epilepsie s nástupom v detstve (syndróm Dravet a Lennox-Gastaut) a ako terapiu spasticity. pri skleróze multiplex, resp.

V jednej štúdií [164] chronické používanie masti obohatenej o CBD zlepšilo kožné parametre pri zápalových kožných ochoreniach (tabuľka 2). Epidiolex® však vyvolal oneskorenú kožnú vyrážku u jedného pacienta s medicínsky refraktérnou epilepsiou [165].

Dôležité je, ako je uvedené v tabuľke 2, že CBD, podávané samostatne alebo spolu s THC, je vo všeobecnosti dobre tolerované, zvyčajne bez závažných nežiaducich účinkov alebo klinického zhoršenia. Najčastejšími vedľajšími účinkami sú nevoľnosť a vracanie, strata chuti do jedla, hnačka, horúčka a zvýšená koncentrácia aminotransferáz. Dokonca aj perorálne podávaný sprej môže vyvolať mierne až stredne závažné nežiaduce účinky vrátane závratov, nevoľnosti, hnačky, bolesti v ústach a orálnej poruchy. Bohužiaľ, tieto vedľajšie účinky do určitej miery pripomínajú symptómy COVID-19.

Stručne povedané, vzhľadom na účinky COVID-19 na viaceré orgány (obrázok 2), farmakoterapia založená na CBD, ktorá bola schválená zdravotníckymi orgánmi, je obmedzená na liečbu niektorých zriedkavých typov záchvatov a spasticity spojenej so sklerózou multiplex. Okrem týchto neuroprotektívnych vlastností boli v klinických štúdiách preukázané anxiolytické a antinociceptívne účinky CBD. CBD, podávané samostatne alebo spolu s THC, teda môže byť dôležité ako adjuvantná liečba na zlepšenie pohody a kvality života pacientov s COVID-19 a môže sa dokonca použiť po zotavení na obmedzenie symptómov posttraumatického stresu. Ďalšie klinické štúdie sú potrebné na objasnenie priaznivých pozorovaní získaných v malých skupinách pacientov alebo v prípadoch, keď sa zistili protichodné výsledky. Bohužiaľ, klinické štúdie (tabuľka 2) často nedokázali potvrdiť sľubné pozorovania zistené v predklinických experimentoch (tabuľka 1).

## **7. Príležitosti, výzvy a úskalia užívania kanabidiolu ako terapie COVID-19**

Kanabidiol je zaujímavý liek s rôznymi farmakologickými vlastnosťami. Našou hlavnou otázkou je, či je opodstatnené odporúčať CBD ako terapiu COVID-19. Bohužiaľ, napriek tomu, že v predklinických štúdiách boli identifikované niektoré prospešné vlastnosti, ktoré sú dôležité pre liečbu COVID-19, stále existuje množstvo otázok, ktoré je potrebné vyriešiť. Predklinické a klinické účinky (vrátane miest ich pôsobenia), kvalita prípravkov CBD, spôsob podávania, dávkovanie, vedľajšie účinky a liekové interakcie sú podrobne diskutované nižšie.

Po prvé, potenciálne účinky CBD proti COVID-19 môžu zahŕňať nasledujúce štyri mechanizmy.

Početné predklinické zistenia (tabuľka 1) a prehľady týkajúce sa potenciálneho použitia CBD pri liečbe COVID-19 [14,15,56,57,58,59,60] naznačujú, že CBD má priaznivé protizápalové a antioxidantné účinky, ktoré môžu byť očakáva sa zlepšenie systémových symptómov, ktoré sú charakteristické pre infekciu SARS-CoV-2. Žiaľ, porovnanie výsledkov predklinických (tabuľka 1) a klinických (tabuľka 2) štúdií ukazuje, že priaznivé predklinické vlastnosti sa nemusia premietnuť do klinického prostredia (alebo že neboli vykonané príslušné klinické štúdie; pozri

tiež prehľady [58] 61, 62]). Predovšetkým neexistuje potvrdenie takýchto priaznivých účinkov CBD, pokiaľ ide o jeho účinky na respiračné zlyhanie. Okrem toho je potrebné dôkladné preskúmanie toho, či vplyv CBD na imunitný systém môže zhoršiť vírusovú infekciu (recenzie [64,65]). Vírusové, plesňové infekcie a pneumónie sú skutočne uvedené medzi vedľajšími účinkami CBD [166,167,168,169]. Okrem toho je potrebné vziať do úvahy, že CBD, o ktorom sa zistilo, že má prooxidačný účinok v jednej predklinickej štúdii ([83]; tabuľka 1), môže dokonca zhoršiť obávanú búrku cytokínov.

Anxiolytické a antinociceptívne vlastnosti CBD podávaného samostatne alebo spolu s THC, ktoré boli identifikované v klinických štúdiách (tabuľka 2), naznačujú, že sa môže použiť ako adjuvantná liečba na zlepšenie kvality života pacientov s COVID-19 a dokonca aj po zotavení môže obmedziť symptómy posttraumatického stresu. Dobre navrhnuté dvojito zaslepené, placebo kontrolované klinické štúdie týkajúce sa účinnosti CBD proti panike, úzkosti, depresii a neurologickým komplikáciám súvisiacim s COVID-19 však zatiaľ chýbajú [63].

Pokles expresie proteínov ACE2 a TMPRSS2 na modeli ľudského tkaniva je mimoriadne zaujímavý, ale tento účinok bol doteraz preukázaný iba v štúdii in vitro Wanga a kol. [67]. Aj keby sa zistilo, že sa tento mechanizmus vyskytuje aj in vivo, museli by sa zvážiť určité problémy, napríklad mechanizmus sa našiel pre niektoré extrakty bohaté na CBD, ale nenastal, keď sa použil čistý CBD. Následkom by bolo, že namiesto čistej látky by bolo potrebné podávať extrakt a perorálne podávanie by nebolo možné (problémy spojené s lokálnym podávaním pozri nižšie). Ďalej vyvstáva otázka, do akej miery je potrebné znížiť ACE2 a TMPRSS2, aby sa dosiahol silný antivírusový účinok. Navyše nie je jasné, či zníženie ACE2 (ktorého dôležitosť je zvýraznená na obrázku 1) povedie k iným problémom, ako je boj proti vírusu.

Zaujímavý mechanizmus predstavuje aj inhibícia replikácie SARS-CoV-2 pomocou CBD v bunkovej línii, hoci tento účinok bol preukázaný len v štúdii Raja a kol. [68] a prenos do in vivo situácie ľudského tela je nejasný.

Po druhé, teraz je k dispozícii široká škála voľnopredajných produktov na báze CBD, napríklad kapsuly, spreje, kvapkadlá na olej, gumy a rastlinné materiály na použitie pri fajčení, suché vaporizéry a vaporizéry e-kvapalín [54]. Bohužiaľ, tieto produkty môžu mať pochybnú kvalitu, nepodliehajú príslušným bezpečnostným kontrolám a vyznačujú sa neznámym obsahom CBD. Existuje len málo dôkazov o farmakologickej aktivite alebo zdravotných výhodách nekomerčných prípravkov CBD [54,167]. Dôležité je, že ľudia, ktorí sami užívajú nekomerčné prípravky, by mali byť veľmi opatrní kvôli možnosti nebezpečných následkov, ako je napríklad útlm dýchania po požití gumy CBD [170] alebo predávkovania olejom CBD [171]. Treba tiež zvážiť, že vplyv „voľnopredajného“ CBD na imunitu infekcie SARS-CoV-2 je nejasný [62]. Použitie CBD ako lieku v produktoch ako Epidiolex® a Sativex® (pozri časť 3) je schválené, to znamená, že tieto produkty spĺňajú základné kritériá týkajúce sa účinnosti, bezpečnosti a farmaceutickej kvality.

Po tretie, jeden z najzávažnejších symptómov COVID-19 je spojený s poruchami dýchacieho systému (t.j. ARDS). Preto môže byť inhalácia obzvlášť vhodným spôsobom podávania CBD. Ďalším argumentom v prospech tohto spôsobu podávania je relatívne vysoká úroveň biologickej dostupnosti ~ 30 % (zatiaľ čo orálne podanie vedie k hodnote len 6 % [172]). Vapovanie kanabisových produktov (vrátane CBD) však môže viesť k akútnej pľúcnej toxicite [57,173], čo vyvoláva určité pochybnosti o vhodnosti tohto spôsobu podávania; nie je jasné, či by sa vyskytli podobné problémy, keby sa namiesto toho použil čistý CBD. Keďže sa Epidiolex® účinne podával ako ústny sprej (tabuľka 2), použitie ústnej vody s extraktmi bohatými na CBD môže predstavovať zaujímavú stratégiu na lokálne zníženie ACE2 [67]. Je zaujímavé, že biologická dostupnosť orálneho podávania CBD nie je vyššia ako biologická dostupnosť jeho perorálneho podávania [172].

Po štvrté, pokiaľ ide o dávkovanie, väčšina údajov sa týka neurologických porúch, čo je v súlade so schválenými indikáciami (prehľad Britch et al. [54]; Millar et al. [174]). Bohužiaľ, klinické štúdie venované použitiu CBD na liečbu zápalu prakticky neexistujú, a preto nemožno vyvodiť klinicky zmysluplné závery [54]. Špeciálna poznámka je potrebná pre Sativex® (2,7 mg THC plus 2,5 mg CBD na sprej). Ak sa použije 48 vstrekov denne (maximálna dávka použitá v štúdiu Wade et al. [160] na liečbu roztrúsenej sklerózy), dávka CBD bude 120 mg, čo zodpovedá ~1,7 mg/kg. Táto hodnota je oveľa nižšia ako hodnota plánovaná na použitie v troch štúdiách CBD uvedených na stránke ClinicalTrials.gov (2,5–7,5 mg/kg; pozri časť 6) alebo hodnota odporúčaná na použitie na liečbu záchvatov u detí (10–20 mg/kg) . CBD môže zvýšiť pozitívne účinky THC a súčasne zmierniť negatívne. Bližší pohľad však ukazuje, že oba predpoklady často neplatia [175,176,177,178,179].

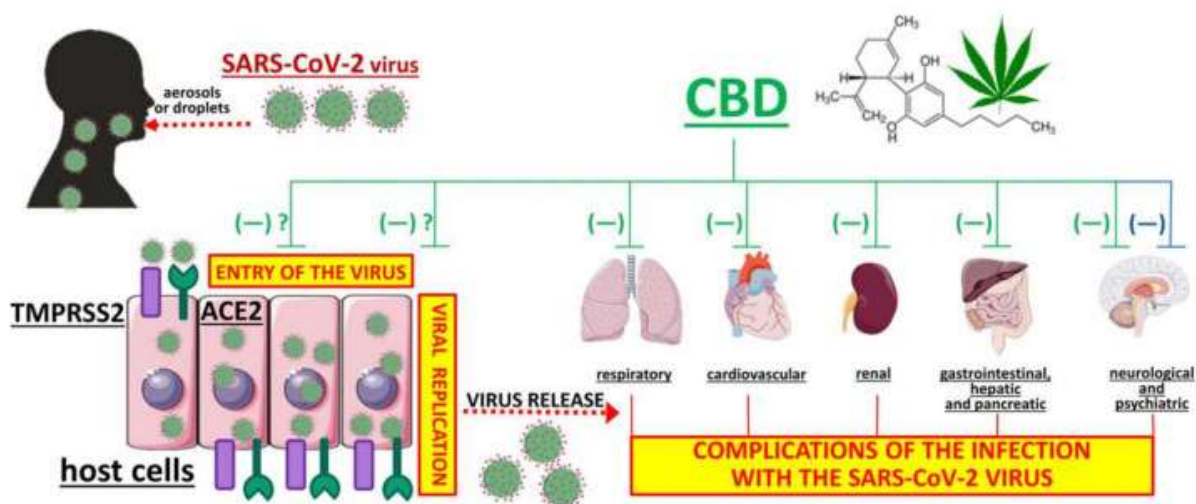
Po piate, CBD sa vo všeobecnosti a tiež podľa Critical Review Report 2018 Svetovej zdravotníckej organizácie [180] považuje za bezpečnú zlúčeninu (prehľad pozri [54,181]). Autori posledných dvoch prehľadov však predpokladali potrebu vykonať ďalšie klinické skúšky. V skutočnosti boli nedávno opísané rôzne vedľajšie účinky CBD [166,167,168,169]. Okrem vyššie uvedeného zvýšeného rizika infekcie je potrebné vziať do úvahy zvýšený sklon k respiračnej depresii a aspirácii, teda symptómom vyskytujúcim sa aj pri COVID-19.

Po šieste, CBD interaguje s enzýmami metabolizujúcimi lieky fázy I (CYP3A4, CYP2C9 a CYP2C19) a fázy II (uridín-5'-difosfoglukurosonyltransferáza) [181,182,183]. Ak sa CBD používa ako antikonvulzívum, jeho kombinácia s inými antikonvulzívami, ako je klobazam alebo valproát, môže zvýšiť riziko vedľajších účinkov [182,184], napríklad trombocytopenia bola identifikovaná u jednej tretiny z 87 pediatrických pacientov liečených súbežne kanabidiolom a valproátom [184]. Pred použitím CBD na liečbu COVID-19 by sa mala dôkladne skontrolovať jeho možná interakcia s prvou terapiou proti COVID-19. Kombinácia CBD a glukokortikoidov môže viesť k zvýšenej plazmatickej koncentrácii dexametazónu, pretože niektoré glukokortikoidy sú substrátmi pre CYP3A4 [185]. Vzhľadom na vysoký terapeutický index akútne podávaných glukokortikoidov môže byť táto lieková interakcia tolerovaná. Situácia je

však úplne odlišná pre antitrombín warfarín, ktorého plazmatickú hladinu zvyšuje aj CBD [183,186]. V tomto prípade môže interakcia viesť k život ohrozujúcemu krvácaniu.

## 8. Závery

COVID-19 sa spája s dysfunkciou/zlyhaním viacerých orgánov a vysokou mierou úmrtnosti. Pandémia COVID-19 sťažila každodenný život a očkovanie proti SARS-CoV-2 sa ešte len začalo (a jeho konečný úspech stále nie je známy). Objavujú sa nové mutácie SARS-CoV-2 [187], takže sa neustále navrhujú nové sľubné terapie proti COVID-19. Patria sem prírodné produkty, napríklad CBD, neintoxikačný fytokanabinoid z rastliny konope s cennými farmakologickými vlastnosťami vrátane silných protizápalových, antioxidantných, antiemetických, antikonvulzívnych, antipsychotických a anxiolytických vlastností. Široká farmakologická účinnosť a potenciálne miesta pôsobenia CBD sú znázornené na obrázku 3. Okrem jeho dobre známych antioxidantných vlastností, downregulácia proteínov ACE2 a TMPRSS2 (ktoré sú zodpovedné za vstup vírusu SARS-CoV-2 do hostiteľských buniek) [67] a inhibícia replikácie SARS-CoV-2 [68] boli preukázané len veľmi nedávno. Výsledky vyžadujú potvrdenie nezávislými skupinami a musia byť preukázané u ľudí in vivo. Početné predklinické štúdie preukázali účinnosť CBD pri liečbe chorôb dýchacieho systému (vrátane ARDS, jedného z najnebezpečnejších symptómov COVID-19) a jeho kardioprotektívne, nefroprotektívne, hepatoprotektívne, neuroprotektívne a antikonvulzívne vlastnosti, teda vlastnosti, ktoré by mohli byť prospešné pri liečbe COVID-19 (časť 5, tabuľka 1). Priaznivý vplyv CBD vyplýva najmä z jeho výrazných protizápalových a antioxidantných vlastností. Protizápalové vlastnosti CBD sú tiež zodpovedné za zníženie krátkodobých a dlhodobých následkov vírusovej infekcie, ako naznačuje niekoľko experimentov in vitro a in vivo (časť 4).



Potenciálny terapeutický účinok kanabidiolu proti infekcii vírusom SARS-CoV-2. Je potrebné zvážiť tri mechanizmy. Prvým a druhým mechanizmom sú inhibičné účinky na vstup vírusu [67] a replikáciu [68]. Tieto mechanizmy boli popísané len nedávno a nie je jasné, či sa vyskytujú aj v ľudskom tele. Tretím mechanizmom je priaznivý účinok proti komplikáciám, ktoré sa môžu vyskytnúť aj pri infekcii vírusom SARS-CoV-2. V štúdiách na zvieratách sa takýto priaznivý účinok preukázal v piatich orgánových systémoch (zelené čiary; tabuľka 1), zatiaľ čo u ľudí sa preukázal iba účinok na neurologické a psychiatrické poruchy (modrá čiara; tabuľka 2). ACE2,



angiotenzín-konvertujúci enzým 2; CBD, kanabidiol; TMPRSS2, transmembránová serínová proteáza 2.

Bohužiaľ, zatiaľ klinické štúdie nepotvrdili prospešné protizápalové vlastnosti CBD, ale predpokladá sa, že anxiolytické a antinociceptívne vlastnosti CBD (podávané samostatne alebo spolu s THC) môžu byť dôležité vzhľadom na jeho použitie ako adjuvantnej liečby na zlepšenie kvality života pacientov s COVID-19 a po uzdravení obmedziť symptómy posttraumatického stresu (časť 6, tabuľka 2). Pri používaní CBD by ste si mali byť vedomí jeho vedľajších účinkov (ktoré sú zriedkavo závažné), jeho častých liekových interakcií (ktoré sa týkajú aj liekov používaných na liečbu COVID-19) a najvhodnejšieho spôsobu podávania (vaping môže byť účinný, ale niekedy aj nebezpečné). Je jasné, že sú potrebné ďalšie klinické štúdie na potvrdenie priaznivých pozorovaní u malého počtu pacientov, na objasnenie protichodných výsledkov a na rozšírenie nášho chápania skutočného terapeutického potenciálu CBD proti COVID-19.

## Autorské príspevky

Konceptualizácia: B.M., E.S.; získavanie údajov: B.M., M.B.-K., A.K., E.S.; písanie-pôvodná príprava návrhu: B.M., M.B.-K., A.K., E.S.; písanie – recenzia a úprava: B.M., M.B.-K., E.S. Všetci autori si prečítali publikovanú verziu rukopisu a súhlasili s ňou.

## Financovanie

Tento výskum bol financovaný Lekárskou univerzitou v Białystoku (Poľsko) grantmi číslo N/ST/ZB/16/003/2213, N/ST/ZB/17/001/2213 a N/ST/ZB/17/002/2213 .

## Referencie

1. Baj J., Karakuła-Juchnowicz H., Teresiński G., Buszewicz G., Ciesielka M., Sitarz E., Forma A., Karakuła K., Flieger W., Portincasa P., et al. Specific and non-specific clinical manifestations and symptoms: The current state of knowledge. *J. Clin. Med.* 2020;9:1753. doi: 10.3390/jcm9061753. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Tu Y.F., Chien C.S., Yarmishyn A.A., Lin Y.Y., Luo Y.H., Lin Y.T., Lai W.Y., Yang D.M., Chou S.J., Yang Y.P., et al. A review of SARS-CoV-2 and the ongoing clinical trials. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:2657. doi: 10.3390/ijms21072657. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Peng M. Outbreak of COVID-19: An emerging global pandemic threat. *Biomed. Pharmacother.* 2020;129:110499. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110499. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. List of Epidemics. [(accessed on 1 February 2021)]; Available online: [https://en.wikipedia.org/wiki/List\\_of\\_epidemics](https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_epidemics).
5. Cannalire R., Stefanelli I., Cerchia C., Beccari A.R., Pelliccia S., Summa V. Entry inhibitors: Small molecules and peptides targeting virus or host cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:5707. doi: 10.3390/ijms21165707. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

6. World Health Organisation Draft Landscape of COVID-19 Candidate Vaccines. [(accessed on 1 February 2021)]; Available online: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
7. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020;586:516–527. doi: 10.1038/s41586-020-2798-3. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Weisberg E., Sattler M., Yang P.L., Parent A., Gray N., Griffin J.D. Current therapies under investigation for COVID-19: Potential COVID-19 treatments. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2020;98:483–489. doi: 10.1139/cjpp-2020-0286. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Asai A., Konno M., Ozaki M., Otsuka C., Vecchione A., Arai T., Kitagawa T., Ofusa K., Yabumoto M., Hirotsu T., et al. COVID-19 drug discovery using intensive approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:2839. doi: 10.3390/ijms21082839. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E., Mehta A.K., Zingman B.S., Kalil A.C., Hohmann E., Chu H.Y., Luetkemeyer A., Kline S., et al. ACTT-1 study group members. Remdesivir for the treatment of Covid-19-final report. *N. Engl. J. Med.* 2020;383:1813–1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Recovery Collaborative Group. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L., Staplin N., Brightling C., Ustianowski A., Elmahi E., et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—Preliminary report. *N. Engl. J. Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. McKee D.L., Sternberg A., Stange U., Laufer S., Naujokat C. Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Pharmacol. Res.* 2020;157:104859. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104859. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. He Y.Q., Zhou C.C., Yu L.Y., Wang L., Deng J.L., Tao Y.L., Zhang F., Chen W.S. Natural product derived phytochemicals in managing acute lung injury by multiple mechanisms. *Pharmacol. Res.* 2020;163:105224. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105224. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Mamber S.W., Krakowka S., Osborn J., Saberski L., Rhodes R.G., Dahlberg A.E., Pond-Tor S., Fitzgerald K., Wright N., Beseme S., et al. Can unconventional immunomodulatory agents help alleviate COVID-19 symptoms and severity? *MSphere*. 2020;5:e00288. doi: 10.1128/mSphere.00288-20. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Onaivi E.S., Sharma V. Cannabis for COVID-19: Can cannabinoids quell the cytokine storm? *Future Sci.* 2020;6:FSO625. doi: 10.2144/fsoa-2020-0124. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Ni W., Yang X., Yang D., Bao J., Li R., Xiao Y., Hou C., Wang H., Liu J., Yang D., et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit. Care.* 2020;24:422. doi: 10.1186/s13054-020-03120-0. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Kielian M. Enhancing host cell infection by SARS-CoV-2. *Science*. 2020;370:765–766. doi: 10.1126/science.abf0732. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Penna C., Mercurio V., Tocchetti C.G., Pagliaro P. Sex-related differences in COVID-19 lethality. *Br. J. Pharmacol.* 2020;177:4375–4385. doi: 10.1111/bph.15207. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

19. Gemmati D., Bramanti B., Serino M.L., Secchiero P., Zauli G., Tisato V. COVID-19 and individual genetic susceptibility/receptivity: Role of ACE1/ACE2 genes, immunity, inflammation and coagulation. Might the double X-chromosome in females be protective against SARS-CoV-2 compared to the single X-Chromosome in males? *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:3474. doi: 10.3390/ijms21103474. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Pagliaro P., Penna C. ACE/ACE2 ratio: A key also in 2019 Coronavirus disease (Covid-19)? *Front. Med.* 2020;7:335. doi: 10.3389/fmed.2020.00335. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A., Nguyen Q., Zhong J.C., Turner A.J., Raizada M.K., Grant M.B., Oudit G.Y. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: Celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ. Res.* 2020;126:1456–1474. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., Patel V., Savvatis K., Marelli-Berg F.M., Madhur M.S., Tomaszewski M., Maffia P., D'Acquisto F., et al. COVID-19 and the cardiovascular system: Implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc. Res.* 2020;16:1666–1687. doi: 10.1093/cvr/cvaa106. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Coperchini F., Chiovato L., Croce L., Magri F., Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53:25–32. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.003. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Arendse L.B., Danser A., Poglitsch M., Touyz R.M., Burnett J.C., Llorens-Cortes C., Ehlers M.R., Sturrock E.D. Novel therapeutic approaches targeting the renin-angiotensin system and associated peptides in hypertension and heart failure. *Pharmacol. Rev.* 2019;71:539–570. doi: 10.1124/pr.118.017129. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Angeli F. COVID-19: ACE2centric infective disease? *Hypertension.* 2020;76:294–299. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15353. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Samidurai A., Das A. Cardiovascular Complications associated with COVID-19 and potential therapeutic strategies. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:6790. doi: 10.3390/ijms21186790. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Iwasaki M., Saito J., Zhao H., Sakamoto A., Hirota K., Ma D. Inflammation triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 augment drives multiple organ failure of severe COVID-19: Molecular mechanisms and implications. *Inflammation.* 2020;44:13–34. doi: 10.1007/s10753-020-01337-3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Cremer P.C. SARS-CoV-2 and myocardial injury: Few answers, many questions. *Cleve. Clin. J. Med.* 2020;87:521–525. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Evans P.C., Rainger G.E., Mason J.C., Guzik T.J., Osto E., Stamataki Z., Neil D., Hofer I.E., Fragiadaki M., Waltenberger J., et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: A position

paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc. Res.* 2020;116:2177–2184. doi: 10.1093/cvr/cvaa230. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

30. Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B., Fassini G.M., Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2020;31:1003–1008. doi: 10.1111/jce.14479. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

31. Zheng K.I., Feng G., Liu W.Y., Targher G., Byrne C.D., Zheng M.H. Extrapulmonary complications of COVID-19: A multisystem disease? *J. Med. Virol.* 2020;10 doi: 10.1002/jmv.26294. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

32. De Vries A. SARS-CoV-2/COVID-19: A primer for cardiologists. *Neth. Heart J.* 2020;28:366–383. doi: 10.1007/s12471-020-01475-1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

33. Zaim S., Chong J.H., Sankaranarayanan V., Harky A. COVID-19 and multiorgan response. *Curr. Prob. Cardiol.* 2020;45:100618. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100618. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

34. Gąsecka A., Borovac J.A., Guerreiro R.A., Giustozzi M., Parker W., Caldeira D., Chiva-Blanch G. Thrombotic complications in patients with COVID-19: Pathophysiological mechanisms, diagnosis, and treatment. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2020:1–15. doi: 10.1007/s10557-020-07084-9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

35. Jayarangaiah A., Kariyanna P.T., Chen X., Jayarangaiah A., Kumar A. COVID-19-associated coagulopathy: An exacerbated immunothrombosis response. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2020;26:1076029620943293. doi: 10.1177/1076029620943293. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

36. Vinayagam S., Sattu K. SARS-CoV-2 and coagulation disorders in different organs. *Life Sci.* 2020;260:118431. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118431. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

37. Chueh T.I., Zheng C.M., Hou Y.C., Lu K.C. Novel evidence of acute kidney injury in COVID-19. *J. Clin. Med.* 2020;9:3547. doi: 10.3390/jcm9113547. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

38. Gan R., Rosoman N.P., Henshaw D., Noble E.P., Georgius P., Sommerfeld N. COVID-19 as a viral functional ACE2 deficiency disorder with ACE2 related multi-organ disease. *Med. Hypotheses.* 2020;144:110024. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110024. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

39. Galanopoulos M., Gkeros F., Doukatas A., Karianakis G., Pontas C., Tsoukalas N., Viazis N., Liatsos C., Mantzaris G.J. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World J. Gastroenterol.* 2020;26:4579–4588. doi: 10.3748/wjg.v26.i31.4579. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

40. Hunt R.H., East J.E., Lanas A., Malfertheiner P., Satsangi J., Scarpignato C., Webb G.J. COVID-19 and gastrointestinal disease. Implications for the gastroenterologist. *Dig. Dis.* 2020:1–21. doi: 10.1159/000512152. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

41. Asadi-Pooya A.A. Seizures associated with coronavirus infections. *Seizure*. 2020;79:49–52. doi: 10.1016/j.seizure.2020.05.005. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Pennisi M., Lanza G., Falzone L., Fisicaro F., Ferri R., Bella R. SARS-CoV-2 and the nervous system: From clinical features to molecular mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:5475. doi: 10.3390/ijms21155475. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Varatharaj A., Thomas N., Ellul M.A., Davies N.W.S., Pollak T.A., Tenorio E.L., Sultan M., Easton A., Breen G., Zandi M., et al. CoroNerve Study Group. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: A UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:875–882. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Luís M.E., Hipólito-Fernandes D., Mota C., Maleita D., Xavier C., Maio T., Cunha J.P., Tavares Ferreira J. A review of neuro-ophthalmological manifestations of human coronavirus infection. *Eye Brain*. 2020;12:129–137. doi: 10.2147/EB.S268828. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Somasundaram N.P., Ranathunga I., Ratnasamy V., Wijewickrama P., Dissanayake H.A., Yogendranathan N., Gamage K., de Silva N.L., Sumanatilleke M., Katulanda P., et al. The impact of SARS-Cov-2 virus infection on the endocrine system. *J. Endocr. Soc.* 2020;4:bvaa082. doi: 10.1210/jendso/bvaa082. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Lundholm M.D., Poku C., Emanuele N., Emanuele M.A., Lopez N. SARS-CoV-2 (COVID-19) and the endocrine system. *J. Endocr. Soc.* 2020;4:bvaa144. doi: 10.1210/jendso/bvaa144. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Juan J., Gil M.M., Rong Z., Zhang Y., Yang H., Poon L.C. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: Systematic review. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020;56:15–27. doi: 10.1002/uog.22088. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Gonzalez A., Orozco-Aguilar J., Achiardi O., Simon F., Cabello-Verrugio C. SARS-CoV-2/renin-angiotensin system: Deciphering the clues for a couple with potentially harmful effects on skeletal muscle. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:7904. doi: 10.3390/ijms21217904. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Rahimi H., Tehranchinia Z. A comprehensive review of cutaneous manifestations associated with COVID-19. *Biomed. Res. Int.* 2020;2020:1236520. doi: 10.1155/2020/1236520. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Mawhirt S.L., Frankel D., Diaz A.M. Cutaneous manifestations in adult patients with COVID-19 and dermatologic conditions related to the COVID-19 pandemic in health care workers. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2020;20:75. doi: 10.1007/s11882-020-00974-w. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Kicman A., Toczek M. The effects of cannabidiol, a non-intoxicating compound of cannabis, on the cardiovascular system in health and disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:6740. doi: 10.3390/ijms21186740. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

52. Atalay S., Jarocka-Karpowicz I., Skrzydlewska E. Antioxidative and anti-inflammatory properties of cannabidiol. *Antioxidants*. 2019;9:21. doi: 10.3390/antiox9010021. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Ligresti A., De Petrocellis L., Di Marzo V. Phytocannabinoids to cannabinoid receptors and endocannabinoids: Pleiotropic physiological and pathological roles through complex pharmacology. *Physiol. Rev.* 2016;96:1593–1659. doi: 10.1152/physrev.00002.2016. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Britch S.C., Babalonis S., Walsh S.L. Cannabidiol: Pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology*. 2020;238:9–28. doi: 10.1007/s00213-020-05712-8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Pisanti S., Malfitano A.M., Ciaglia E., Lamberti A., Ranieri R., Cuomo G., Abate M., Faggiana G., Proto M.C., Fiore D., et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol. Ther.* 2017;175:133–150. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.041. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Esposito G., Pesce M., Seguella L., Sanseverino W., Lu J., Corpetti C., Sarnelli G. The potential of cannabidiol in the COVID-19 pandemic. *Br. J. Pharmacol.* 2020;177:4967–4970. doi: 10.1111/bph.15157. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Janmohamed K., Soale A.N., Forastiere L., Tang W., Sha Y., Demant J., Airolidi E., Kumar N. Intersection of the web-based vaping narrative with COVID-19: Topic modeling study. *J. Med. Internet Res.* 2020;22:e21743. doi: 10.2196/21743. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Sexton M. Cannabis in the time of coronavirus disease 2019: The Yin and Yang of the endocannabinoid system in immunocompetence. *J. Altern. Complement. Med.* 2020;26:444–448. doi: 10.1089/acm.2020.0144. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Costiniuk C.T., Jenabian M.A. Acute inflammation and pathogenesis of SARS-CoV-2 infection: Cannabidiol as a potential anti-inflammatory treatment? *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53:63–65. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.008. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Rossi F., Tortora C., Argenziano M., Di Paola A., Punzo F. Cannabinoid receptor type 2: A possible target in SARS-CoV-2 (CoV-19) infection? *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:3809. doi: 10.3390/ijms21113809. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Shover C.L., Humphreys K. Debunking cannabidiol as a treatment for COVID-19: Time for the FDA to adopt a focused deterrence model? *Cureus*. 2020;12:e8671. doi: 10.7759/cureus.8671. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Biali M., Broers B., Besson M., Demeules J. Cannabinoids and COVID-19. *Med. Cannabis Cannabinoids*. 2020;3:111–115. doi: 10.1159/000510799. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Khalsa J.H., Bunt G., Maggirwar S.B., Kottlil S. COVID-19 and cannabidiol (CBD) *J. Addict. Med.* 2020 doi: 10.1097/ADM.0000000000000771. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Brown J.D. Cannabidiol as prophylaxis for SARS-CoV-2 and COVID-19? Unfounded claims versus potential risks of medications during the pandemic. *Res. Soc. Adm.*

- Pharm.* 2021;17:2053. doi: 10.1016/j.sapharm.2020.03.020. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Hill K.P. Cannabinoids and the coronavirus. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2020;5:118–120. doi: 10.1089/can.2020.0035. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Booz G.W. Cannabidiol as an emergent therapeutic strategy for lessening the impact of inflammation on oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.* 2011;51:1054–1061. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.01.007. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Wang B., Kovalchuk A., Li D., Rodriguez-Juarez R., Ilnytskyi Y., Kovalchuk I., Kovalchuk O. In search of preventive strategies: Novel high-CBD *Cannabis sativa* extracts modulate ACE2 expression in COVID-19 gateway tissues. *Aging.* 2020;2:22425–22444. doi: 10.18632/aging.202225. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Raj V., Park J.G., Cho K.H., Choi P., Kim T., Ham J., Lee J. Assessment of antiviral potencies of cannabinoids against SARS-CoV-2 using computational and in vitro approaches. *Int. J. Biol. Macromol.* 2020;168:474–485. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.12.020. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Lowe H.I., Toyang N.J., McLaughlin W. Potential of cannabidiol for the treatment of viral hepatitis. *Pharmacognosy. Res.* 2017;9:116–118. doi: 10.4103/0974-8490.199780. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Maor Y., Yu J., Kuzontkoski P.M., Dezube B.J., Zhang X., Groopman J.E. Cannabidiol inhibits growth and induces programmed cell death in kaposi sarcoma-associated herpesvirus-infected endothelium. *Genes. Cancer.* 2012;3:512–520. doi: 10.1177/1947601912466556. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Khodadadi H., Salles É.L., Jarrahi A., Chibane F., Costigliola V., Yu J.C., Vaibhav K., Hess D.C., Dhandapani K.M., Baban B. Cannabidiol modulates cytokine storm in acute respiratory distress syndrome induced by simulated viral infection using synthetic RNA. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2020;5:197–201. doi: 10.1089/can.2020.0043. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Salles É.L., Khodadadi H., Jarrahi A., Ahluwalia M., Paffaro V.A., Costigliola V., Yu J.C., Hess D.C., Dhandapani K.M., Baban B. Cannabidiol (CBD) modulation of apelin in acute respiratory distress syndrome. *J. Cell. Mol. Med.* 2020;24:12869–12872. doi: 10.1111/jcmm.15883. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Patel D.C., Wallis G., Fujinami R.S., Wilcox K.S., Smith M.D. Cannabidiol reduces seizures following CNS infection with Theiler’s murine encephalomyelitis virus. *Epilepsia Open.* 2019;4:431–442. doi: 10.1002/epi4.12351. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Mecha M., Feliú A., Iñigo P.M., Mestre L., Carrillo-Salinas F.J., Guaza C. Cannabidiol provides long-lasting protection against the deleterious effects of inflammation in a viral model of multiple sclerosis: A role for A2A receptors. *Neurobiol. Dis.* 2013;59:141–150. doi: 10.1016/j.nbd.2013.06.016. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Ribeiro A., Ferraz-de-Paula V., Pinheiro M.L., Vitoretti L.B., Mariano-Souza D.P., Quinteiro-Filho W.M., Akamine A.T., Almeida V.I., Quevedo J., Dal-Pizzol F., et al. Cannabidiol, a non-psychotropic plant-derived cannabinoid, decreases inflammation in a

- murine model of acute lung injury: Role for the adenosine A2A receptor. *Eur. J. Pharmacol.* 2012;678:78–85. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.12.043. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Ribeiro A., Almeida V.I., Costola De Souza C., Ferraz De Paula V., Pinheiro M.L., Vitoretti L.B., Gimenes-Junior J.A., Akamine A.T., Crippa J.A., Tavares De Lima W., et al. Cannabidiol improves lung function and inflammation in mice submitted to LPS-induced acute lung injury. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2015;37:35–41. doi: 10.3109/08923973.2014.976794. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Sadowska O., Baranowska-Kuczko M., Gromotowicz-Popławska A., Biernacki M., Kicman A., Malinowska B., Kasacka I., Krzyżewska A., Kozłowska H. Cannabidiol ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:7077. doi: 10.3390/ijms21197077. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Arruza L., Pazos M.R., Mohammed N., Escribano N., Lafuente H., Santos M., Alvarez-Díaz F.J. Cannabidiol reduces lung injury induced by hypoxic-ischemic brain damage in newborn piglets. *Pediatr. Res.* 2017;82:79–86. doi: 10.1038/pr.2017.104. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Vuolo F., Petronilho F., Sonai B., Ritter C., Hallak J.E., Zuardi A.W., Crippa J.A., Dal-Pizzol F. Evaluation of serum cytokines levels and the role of cannabidiol treatment in animal model of asthma. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:538670. doi: 10.1155/2015/538670. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Vuolo F., Abreu S.C., Michels M., Xisto D.G., Blanco N.G., Hallak J.E., Zuardi A.W., Crippa J.A., Reis C., Bahl M., et al. Cannabidiol reduces airway inflammation and fibrosis in experimental allergic asthma. *Eur. J. Pharmacol.* 2019;843:251–259. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.11.029. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Dudášová A., Keir S.D., Parsons M.E., Molleman A., Page C.P. The effects of cannabidiol on the antigen-induced contraction of airways smooth muscle in the guinea-pig. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013;26:373–379. doi: 10.1016/j.pupt.2013.02.002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Baranowska-Kuczko M., Kozłowska H., Kloza M., Sadowska O., Kozłowski M., Kusaczuk M., Kasacka I., Malinowska B. Vasodilatory effects of cannabidiol in human pulmonary and rat small mesenteric arteries: Modification by hypertension and the potential pharmacological opportunities. *J. Hypertens.* 2020;38:896–911. doi: 10.1097/HJH.0000000000002333. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Karmaus P.W., Wagner J.G., Harkema J.R., Kaminski N.E., Kaplan B.L. Cannabidiol (CBD) enhances lipopolysaccharide (LPS)-induced pulmonary inflammation in C57BL/6 mice. *J. Immunotoxicol.* 2013;10:321–328. doi: 10.3109/1547691X.2012.741628. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
84. Makwana R., Venkatasamy R., Spina D., Page C. The effect of phytocannabinoids on airway hyper-responsiveness, airway inflammation, and cough. *J. Pharmacol. Expl. Ther.* 2015;353:169–180. doi: 10.1124/jpet.114.221283. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]



85. Feng Y., Chen F., Yin T., Xia Q., Liu Y., Huang G., Zhang J., Oyen R., Ni Y.J. Effects of cannabidiol on acute reperfused myocardial infarction in rabbits: Evaluated with 3.0T Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Histopathology. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2015;66:354–363. doi: 10.1097/FJC.000000000000287. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Durst R., Danenberg H., Gallily R., Mechoulam R., Meir K., Grad E., Beeri R., Pugatsch T., Tarsish E., Lotan C. Cannabidiol, a nonpsychoactive Cannabis constituent, protects against myocardial ischemic reperfusion injury. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007;293:3602–3607. doi: 10.1152/ajpheart.00098.2007. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
87. Walsh S.K., Hepburn C.Y., Kane K.A., Wainwright C.L. Acute administration of cannabidiol in vivo suppresses ischaemia-induced cardiac arrhythmias and reduces infarct size when given at reperfusion. *Br. J. Pharmacol.* 2010;160:1234–1242. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00755.x. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
88. Gonca E., Darici F. The effect of cannabidiol on ischemia/reperfusion-induced ventricular arrhythmias: The role of adenosine A1 receptors. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2015;20:76–83. doi: 10.1177/1074248414532013. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
89. Lee W.S., Erdelyi K., Matyas C., Mukhopadhyay P., Varga Z.V., Liaudet L., Haskú G., Čiháková D., Mechoulam R., Pacher P. Cannabidiol limits T cell-mediated chronic autoimmune myocarditis: Implications to autoimmune disorders and organ transplantation. *Mol. Med.* 2016;22:136–146. doi: 10.2119/molmed.2016.00007. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
90. Rajesh M., Mukhopadhyay P., Bátkai S., Patel V., Saito K., Matsumoto S., Kashiwaya Y., Horváth B., Mukhopadhyay B., Becker L., et al. Cannabidiol attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, and inflammatory and cell death signaling pathways in diabetic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;56:2115–2125. doi: 10.1016/j.jacc.2010.07.033. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
91. Remiszewski P., Jarocka-Karpowicz I., Biernacki M., Jastrząb A., Schlicker E., Toczek M., Harasim-Symbor E., Pędzińska-Betiuk A., Malinowska B. Chronic Cannabidiol administration fails to diminish blood pressure in rats with primary and secondary hypertension despite its effects on cardiac and plasma endocannabinoid system, oxidative stress and lipid metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:1295. doi: 10.3390/ijms21041295. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
92. Pędzińska-Betiuk A., Weresa J., Schlicker E., Harasim-Symbor E., Toczek M., Kasacka I., Gajo B., Malinowska B. Chronic cannabidiol treatment reduces the carbachol-induced coronary constriction and left ventricular cardiomyocyte width of the isolated hypertensive rat heart. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2020;411:115368. doi: 10.1016/j.taap.2020.115368. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
93. Wheal A.J., Jadoon K., Randall M.D., O’Sullivan S.E. In Vivo cannabidiol treatment improves endothelium-dependent vasorelaxation in mesenteric arteries of zucker diabetic fatty rats. *Front. Pharmacol.* 2017;8:248. doi: 10.3389/fphar.2017.00248. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
94. Grambow E., Strüder D., Klar E., Hinz B., Vollmar B. Differential effects of endogenous, phyto and synthetic cannabinoids on thrombogenesis and platelet

activity. *BioFactors*. 2016;42:581–590. doi: 10.1002/biof.1294. [[PubMed](#)]  
[[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

95. Fouad A.A., Al-Mulhim A.S., Jresat I. Cannabidiol treatment ameliorates ischemia/reperfusion renal injury in rats. *Life Sci*. 2012;91:284–292. doi: 10.1016/j.lfs.2012.07.030. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

96. Soares R.Z., Vuolo F., Dall’Igna D.M., Michels M., Crippa J.A., Hallak J.E., Zuardi A.W., Dal-Pizzol F. Evaluation of the role of the cannabidiol system in an animal model of ischemia/reperfusion kidney injury. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*. 2015;27:383–389. doi: 10.5935/0103-507X.20150064. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

97. Baban B., Khodadadi H., Vaibhav K., Marchetti C., Riccardi C., Mozaffari M.S. Regulation of innate lymphoid cells in acute kidney injury: Crosstalk between cannabidiol and GILZ. *J. Immunol. Res*. 2020;2020:6056373. doi: 10.1155/2020/6056373. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

98. Rock E.M., Sullivan M.T., Collins S.A., Goodman H., Limebeer C.L., Mechoulam R., Parker L.A. Evaluation of repeated or acute treatment with cannabidiol (CBD), cannabidiolic acid (CBDA) or CBDA methyl ester (HU-580) on nausea and/or vomiting in rats and shrews. *Psychopharmacology*. 2020;37:2621–2631. doi: 10.1007/s00213-020-05559-z. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

99. Kossakowski R., Schlicker E., Toczek M., Weresa J., Malinowska B. Cannabidiol affects the Bezold-Jarisch reflex via TRPV1 and 5-HT<sub>3</sub> receptors and has peripheral sympathomimetic effects in spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Front. Pharmacol*. 2019;10:500. doi: 10.3389/fphar.2019.00500. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

100. Mukhopadhyay P., Rajesh M., Horváth B., Bátkai S., Park O., Tanchian G., Gao R.Y., Patel V., Wink D.A., Liaudet L., et al. Cannabidiol protects against hepatic ischemia/reperfusion injury by attenuating inflammatory signaling and response, oxidative/nitrative stress, and cell death. *Free Radic. Biol. Med*. 2011;50:1368–1381. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.02.021. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

101. Wang Y., Mukhopadhyay P., Cao Z., Wang H., Feng D., Haskó G., Mechoulam R., Gao B., Pacher P. Cannabidiol attenuates alcohol-induced liver steatosis, metabolic dysregulation, inflammation and neutrophil-mediated injury. *Sci. Rep*. 2017;7:12064. doi: 10.1038/s41598-017-10924-8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

102. Avraham Y., Grigoriadis N., Poutahidis T., Vorobiev L., Magen I., Ilan Y., Mechoulam R., Berry E. Cannabidiol improves brain and liver function in a fulminant hepatic failure-induced model of hepatic encephalopathy in mice. *Br. J. Pharmacol*. 2010;162:1650–1658. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01179.x. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

103. Vilela L.R., Gomides L.F., David B.A., Antunes M.M., Diniz A.B., Moreira F., Menezes G.B. Cannabidiol rescues acute hepatic toxicity and seizure induced by cocaine. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:523418. doi: 10.1155/2015/523418. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

104. Li K., Feng J.Y., Li Y.Y., Yuece B., Lin X.H., Yu L.Y., Li Y.N., Feng Y.J., Storr M. Anti-inflammatory role of cannabidiol and O-1602 in cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *Pancreas*. 2013;42:123–129. doi: 10.1097/MPA.0b013e318259f6f0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
105. Capasso R., Borrelli F., Aviello G., Romano B., Scalisi C., Capasso F., Izzo A.A. Cannabidiol, extracted from Cannabis sativa, selectively inhibits inflammatory hypermotility in mice. *Br. J. Pharmacol.* 2008;154:1001–1008. doi: 10.1038/bjp.2008.177. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
106. Pagano E., Capasso R., Piscitelli F., Romano B., Parisi O.A., Finizio S., Lauritano A., Marzo V.D., Izzo A.A., Borrelli F. An orally active cannabis extract with high content in cannabidiol attenuates chemically-induced intestinal inflammation and hypermotility in the mouse. *Front. Pharmacol.* 2016;7:341. doi: 10.3389/fphar.2016.00341. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
107. Gáll Z., Farkas S., Albert Á., Ferencz E., Vancea S., Urkon M., Kolcsár M. Effects of chronic cannabidiol treatment in the rat chronic unpredictable mild stress model of depression. *Biomolecules*. 2020;10:801. doi: 10.3390/biom10050801. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
108. Fiani B., Sarhadi K.J., Soula M., Zafar A., Quadri S.A. Current application of cannabidiol (CBD) in the management and treatment of neurological disorders. *Neurol. Sci.* 2020;41:3085–3098. doi: 10.1007/s10072-020-04514-2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
109. Patra P.H., Barker-Haliski M., White H.S., Whalley B.J., Glyn S., Sandhu H., Jones N., Bazelat M., Williams C.M., McNeish A.J. Cannabidiol reduces seizures and associated behavioral comorbidities in a range of animal seizure and epilepsy models. *Epilepsia*. 2019;60:303–314. doi: 10.1111/epi.14629. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
110. Vilela L.R., Lima I.V., Kunsch É.B., Pinto H., De Miranda A.S., Vieira É., De Oliveira A., Moraes M., Teixeira A.L., Moreira F.A. Anticonvulsant effect of cannabidiol in the pentylenetetrazole model: Pharmacological mechanisms, electroencephalographic profile, and brain cytokine levels. *Epilepsy Behav.* 2017;75:29–35. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.07.014. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
111. Pazos M.R., Mohammed N., Lafuente H., Santos M., Martínez-Pinilla E., Moreno E., Valdizan E., Romero J., Pazos A., Franco R., et al. Mechanisms of cannabidiol neuroprotection in hypoxic-ischemic newborn pigs: Role of 5HT<sub>1A</sub> and CB2 receptors. *Neuropharmacology*. 2013;71:282–291. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.03.027. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
112. Lafuente H., Pazos M.R., Alvarez A., Mohammed N., Santos M., Arizti M., Alvarez F.J., Martínez-Orgado J.A. Effects of cannabidiol and hypothermia on short-term brain damage in new-born piglets after acute hypoxia-ischemia. *Front. Neurosci.* 2016;10:323. doi: 10.3389/fnins.2016.00323. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
113. Ruiz-Valdepeñas L., Martínez-Orgado J.A., Benito C., Millán A., Tolón R.M., Romero J. Cannabidiol reduces lipopolysaccharide-induced vascular changes and inflammation in the mouse brain: An intravital microscopy study. *J. Neuroinflamm.* 2011;8:5. doi: 10.1186/1742-2094-8-5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

114. Hayakawa K., Mishima K., Irie K., Hazekawa M., Mishima S., Fujioka M., Orito K., Egashira N., Katsurabayashi S., Takasaki K., et al. Cannabidiol prevents a post-ischemic injury progressively induced by cerebral ischemia via a high-mobility group box1-inhibiting mechanism. *Neuropharmacology*. 2008;55:1280–1286. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.06.040. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
115. Mishima K., Hayakawa K., Abe K., Ikeda T., Egashira N., Iwasaki K., Fujiwara M. Cannabidiol prevents cerebral infarction via a serotonergic 5-hydroxytryptamine 1A receptor-dependent mechanism. *Stroke*. 2005;36:1077–1082. doi: 10.1161/01.STR.0000163083.59201.34. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
116. Liou G., El-Remessy A., Ibrahim A., Caldwell R., Khalifa Y., Gunes A., Nussbaum J. Cannabidiol as a putative novel therapy for diabetic retinopathy: A postulated mechanism of action as an entry point for biomarker-guided clinical development. *Curr. Pharmacogen. Person Med*. 2009;7:215–222. doi: 10.2174/1875692110907030215. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
117. Liou G.I., Auchampach J.A., Hillard C.J., Zhu G., Yousufzai B., Mian S., Khan S., Khalifa Y. Mediation of cannabidiol anti-inflammation in the retina by equilibrative nucleoside transporter and A2A adenosine receptor. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2008;9:5526–5531. doi: 10.1167/iovs.08-2196. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
118. Bielawiec P., Harasim-Symbor E., Konstantynowicz-Nowicka K., Sztolsztener K., Chabowski A. Chronic cannabidiol administration attenuates skeletal muscle de novo ceramide synthesis pathway and related metabolic effects in a rat model of high-fat diet-induced obesity. *Biomolecules*. 2020;10:1241. doi: 10.3390/biom10091241. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
119. Zorzenon M., Santiago A.N., Mori M.A., Piovan S., Jansen C.A., Perina Padilha M.E., Ciotta S.R., Cezar De Freitas Mathias P., Guimarães F.S., Weffort De Oliveira R.M., et al. Cannabidiol improves metabolic dysfunction in middle-aged diabetic rats submitted to a chronic cerebral hypoperfusion. *Chem. Biol. Interact*. 2019;312:108819. doi: 10.1016/j.cbi.2019.108819. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
120. Paoli A., Gorini S., Caprio M. The dark side of the spoon-glucose, ketones and COVID-19: A possible role for ketogenic diet? *J. Transl. Med*. 2020;18:441. doi: 10.1186/s12967-020-02600-9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
121. Iannotti F.A., Pagano E., Moriello A.S., Alvino F.G., Sorrentino N.C., D’Orsi L., Gazzo E., Capasso R., De Leonibus E., De Petrocellis L., et al. Effects of non-euphoric plant cannabinoids on muscle quality and performance of dystrophic mdx mice. *Br. J. Pharmacol*. 2019;176:1568–1584. doi: 10.1111/bph.14460. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
122. Atalay S., Gęgotek A., Wroński A., Domigues P., Skrzydlewska E. Therapeutic application of cannabidiol on UVA and UVB irradiated rat skin. A proteomic study. *J. Pharm. Biomed. Anal*. 2021;192:113656. doi: 10.1016/j.jpba.2020.113656. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
123. Oláh A., Tóth B.I., Borbíró I., Sugawara K., Szöllösi A.G., Czifra G., Pál B., Ambrus L., Kloepper J., Camera E., et al. Cannabidiol exerts sebostatic and antiinflammatory effects on human sebocytes. *J. Clin. Invest*. 2014;124:3713–3724. doi: 10.1172/JCI64628. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

124. Petrosino S., Verde R., Vaia M., Allarà M., Iuvone T., Di Marzo V. Anti-inflammatory properties of cannabidiol, a nonpsychotropic cannabinoid, in experimental allergic contact dermatitis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2018;365:652–663. doi: 10.1124/jpet.117.244368. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
125. Cassol O.J., Comim C.M., Silva B.R., Hermani F.V., Constantino L.S., Felisberto F., Petronilho F., Hallak J.E., De Martinis B.S., Zuardi A.W., et al. Treatment with cannabidiol reverses oxidative stress parameters, cognitive impairment and mortality in rats submitted to sepsis by cecal ligation and puncture. *Brain Res.* 2010;1348:128–138. doi: 10.1016/j.brainres.2010.06.023. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
126. Abdallah S.J., Smith B.M., Ware M.A., Moore M., Li P.Z., Bourbeau J., Jensen D. Effect of vaporized cannabis on exertional breathlessness and exercise endurance in advanced chronic obstructive pulmonary disease. A Randomized Controlled Trial. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018;15:1146–1158. doi: 10.1513/AnnalsATS.201803-198OC. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
127. Pickering E.E., Semple S.J., Nazir M.S., Murphy K., Snow T.M., Cummin A.R., Moosavi S.H., Guz A., Holdcroft A. Cannabinoid effects on ventilation and breathlessness: A pilot study of efficacy and safety. *Chron. Respir. Dis.* 2011;8:109–118. doi: 10.1177/1479972310391283. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
128. Duran M., Pérez E., Abanades S., Vidal X., Saura C., Majem M., Arriola E., Rabanal M., Pastor A., Farré M., et al. Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010;70:656–663. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03743.x. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
129. Luftner D., Possinger K., Ernst G., Ruhstaller T., Meissner W., Ko Y.D., Schnelle M., Reif M., Cerny T. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: A multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J. Clin. Oncol.* 2006;24:3394–3400. doi: 10.1200/JCO.2005.05.1847. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
130. Couch D.G., Cook H., Ortori C., Barrett D., Lund J.N., O’Sullivan S.E. Palmitoylethanolamide and cannabidiol prevent inflammation-induced hyperpermeability of the human gut in vitro and in vivo—A randomized, placebo-controlled, double-blind controlled trial. *Inflamm. Bowel Dis.* 2019;25:1006–1018. doi: 10.1093/ibd/izz017. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
131. Naftali T., Mechulam R., Marii A., Gabay G., Stein A., Bronshtain M., Laish I., Benjaminov F., Konikoff F.M. Low-dose cannabidiol is safe but not effective in the treatment for Crohn’s disease, a randomized controlled trial. *Dig. Dis. Sci.* 2017;62:1615–1620. doi: 10.1007/s10620-017-4540-z. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
132. Irving P.M., Iqbal T., Nwokolo C., Subramanian S., Bloom S., Prasad N., Hart A., Murray C., Lindsay J.O., Taylor A., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, pilot study of cannabidiol-rich botanical extract in the symptomatic treatment of ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2018;24:714–724. doi: 10.1093/ibd/izy002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

133. Zuardi A.W., Cosme R.A., Graeff F.G., Guimarães F.S. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J. Psychopharmacol.* 1993;7:82–88. doi: 10.1177/026988119300700112. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
134. Crippa J.A., Zuardi A.W., Garrido G.E., Wichert-Ana L., Guarnieri R., Ferrari L., Azevedo-Marques P.M., Hallak J.E., McGuire P.K., Filho Busatto G. Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29:417–426. doi: 10.1038/sj.npp.1300340. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
135. Zuardi A.W., Rodrigues N.P., Silva A.L., Bernardo S.A., Hallak J., Guimarães F.S., Crippa J. Inverted U-shaped dose-response curve of the anxiolytic effect of cannabidiol during public speaking in real life. *Front. Pharmacol.* 2017;8:259. doi: 10.3389/fphar.2017.00259. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
136. Bergamaschi M.M., Queiroz R.H., Chagas M.H., De Oliveira D.C., De Martinis B.S., Kapczinski F., Quevedo J., Roesler R., Schröder N., Nardi A.E., et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36:1219–1226. doi: 10.1038/npp.2011.6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
137. Crippa J.A., Derenusson G.N., Ferrari T.B., Wichert-Ana L., Duran F.L., Martin-Santos R., Simões M.V., Bhattacharyya S., Fusar-Poli P., Atakan Z., et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: A preliminary report. *J. Psychopharmacol.* 2011;25:121–130. doi: 10.1177/0269881110379283. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
138. Elms L., Shannon S., Hughes S., Lewis N. Cannabidiol in the treatment of post-traumatic stress disorder: A case series. *J. Altern. Complement. Med.* 2019;25:392–397. doi: 10.1089/acm.2018.0437. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
139. Shannon S., Lewis N., Lee H., Hughes S. Cannabidiol in anxiety and sleep: A large case series. *Perm. J.* 2019;23:18–41. doi: 10.7812/TPP/18-041. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
140. Appiah-Kusi E., Petros N., Wilson R., Colizzi M., Bossong M.G., Valmaggia L., Mondelli V., McGuire P., Bhattacharyya S. Effects of short-term cannabidiol treatment on response to social stress in subjects at clinical high risk of developing psychosis. *Psychopharmacology.* 2020;237:1121–1130. doi: 10.1007/s00213-019-05442-6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
141. Wilson R., Bossong M.G., Appiah-Kusi E., Petros N., Brammer M., Perez J., Allen P., McGuire P., Bhattacharyya S. Cannabidiol attenuates insular dysfunction during motivational salience processing in subjects at clinical high risk for psychosis. *Transl. Psychiatry.* 2019;9:203. doi: 10.1038/s41398-019-0534-2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
142. Allsop D.J., Copeland J., Lintzeris N., Dunlop A.J., Montebello M., Sadler C., Rivas G.R., Holland R.M., Muhleisen P., Norberg M.M., et al. Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2014;71:281–291. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.3947. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
143. Solowij N., Broyd S.J., Beale C., Prick J.A., Greenwood L.M., Van Hell H., Suo C., Galettis P., Pai N., Fu S., et al. Therapeutic effects of prolonged cannabidiol treatment on

psychological symptoms and cognitive function in regular cannabis users: A pragmatic open-label clinical trial. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2018;3:21–34. doi: 10.1089/can.2017.0043. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

144. Hurd Y.L., Spriggs S., Alishayev J., Winkel G., Gurgov K., Kudrich C., Oprescu A.M., Salsitz E. Cannabidiol for the reduction of cue-induced craving and anxiety in drug-abstinent individuals with heroin use disorder: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am. J. Psychiatry.* 2019;176:911–922. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.18101191. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

145. Hundal H., Lister R., Evans N., Antley A., Englund A., Murray R.M., Freeman D., Morrison P.D. The effects of cannabidiol on persecutory ideation and anxiety in a high trait paranoid group. *J. Psychopharmacol.* 2018;32:276–282. doi: 10.1177/0269881117737400. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

146. Leweke F.M., Piomelli D., Pahlisch F., Muhl D., Gerth C.W., Hoyer C., Klosterkötter J., Hellmich M., Koethe D. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl. Psychiatry.* 2012;2:e94. doi: 10.1038/tp.2012.15. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

147. McGuire P., Robson P., Cubala W.J., Vasile D., Morrison P.D., Barron R., Taylor A., Wright S. Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: A multicenter randomized controlled trial. *Am. J. Psychiatry.* 2018;175:225–231. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17030325. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

148. Boggs D.L., Surti T., Gupta A., Gupta S., Niciu M., Pittman B., Schnakenberg Martin A.M., Thurnauer H., Davies A., D’Souza D.C., et al. The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacology.* 2018;235:1923–1932. doi: 10.1007/s00213-018-4885-9. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

149. Capano A., Weaver R., Burkman E. Evaluation of the effects of CBD hemp extract on opioid use and quality of life indicators in chronic pain patients: A prospective cohort study. *Postgrad. Med.* 2020;132:56–61. doi: 10.1080/00325481.2019.1685298. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

150. Cuñetti L., Manzo L., Peyraube R., Arnaiz J., Curi L., Orihuela S. Chronic pain treatment with cannabidiol in kidney transplant patients in Uruguay. *Transplant. Proc.* 2018;50:461–464. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.12.042. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

151. Van De Donk T., Niesters M., Kowal M.A., Olofsen E., Dahan A., Van Velzen M. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain.* 2019;160:860–869. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001464. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

152. Russo M., Naro A., Leo A., Sessa E., D’Aleo G., Bramanti P., Calabrò R.S. Evaluating Sativex® in neuropathic pain management: A clinical and neurophysiological assessment in multiple sclerosis. *Pain Med.* 2016;17:1145–1154. doi: 10.1093/pm/pnv080. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

153. Hoggart B., Ratcliffe S., Ehler E., Simpson K.H., Hovorka J., Lejčko J., Taylor L., Lauder H., Serpell M. A multicentre, open-label, follow-on study to assess the long-term

maintenance of effect, tolerance and safety of THC/CBD oromucosal spray in the management of neuropathic pain. *J. Neurol.* 2015;262:27–40. doi: 10.1007/s00415-014-7502-9. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

154. Selvarajah D., Gandhi R., Emery C.J., Tesfaye S. Randomized placebo-controlled double-blind clinical trial of cannabis-based medicinal product (Sativex) in painful diabetic neuropathy: Depression is a major confounding factor. *Diabetes Care.* 2010;33:128–130. doi: 10.2337/dc09-1029. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

155. Lichtman A.H., Lux E.A., McQuade R., Rossetti S., Sanchez R., Sun W., Wright S., Kornyeveva E., Fallon M.T. Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study of nabiximols oromucosal spray as an adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic uncontrolled pain. *J. Pain Symptom Manag.* 2018;55:179–188. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2017.09.001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

156. Miller I., Scheffer I.E., Gunning B., Sanchez-Carpintero R., Gil-Nagel A., Perry M.S., Saneto R.P., Checketts D., Dunayevich E., Knappertz V. GWPCARE2 Study Group. Dose-Ranging effect of adjunctive oral cannabidiol vs placebo on convulsive seizure frequency in Dravet syndrome: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2020;77:613–621. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.0073. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

157. Devinsky O., Cross J.H., Laux L., Marsh E., Miller I., Nabbout R., Scheffer I.E., Thiele E.A., Wright S. Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2017;376:2011–2020. doi: 10.1056/NEJMoa1611618. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

158. Devinsky O., Patel A.D., Cross J.H., Villanueva V., Wirrell E.C., Privitera M., Greenwood S.M., Roberts C., Checketts D., Van Landingham K.E., et al. GWPCARE3 Study Group. Effect of Cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2018;378:1888–1897. doi: 10.1056/NEJMoa1714631. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

159. Thiele E.A., Marsh E.D., French J.A., Mazurkiewicz-Beldzinska M., Benbadis S.R., Joshi C., Lyons P.D., Taylor A., Roberts C., GWPCARE4 Study Group et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;391:1085–1096. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30136-3. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

160. Wade D.T., Makela P., Robson P., House H., Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult. Scler.* 2004;10:434–441. doi: 10.1191/1352458504ms1082oa. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

161. Wade D.T., Makela P.M., House H., Bateman C., Robson P. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2006;12:639–645. doi: 10.1177/1352458505070618. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

162. Contin M., Mancinelli L., Perrone A., Sabattini L., Mohamed S., Scandellari C., Foschi M., Vacchiano V., Lugaresi A., Riva R. Tetrahydrocannabinol/cannabidiol oromucosal spray in patients with multiple sclerosis: A pilot study on the plasma concentration-effect relationship. *Clin. Neuropharmacol.* 2018;41:171–176. doi: 10.1097/WNF.0000000000000294. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]



163. Haupts M., Vila C., Jonas A., Witte K., Álvarez-Ossorio L. Influence of previous failed antispasticity therapy on the efficacy and tolerability of THC:CBD oromucosal spray for multiple sclerosis spasticity. *Eur. Neurol.* 2016;75:236–243. doi: 10.1159/000445943. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
164. Palmieri B., Laurino C., Vadalà M. A therapeutic effect of CBD-enriched ointment in inflammatory skin diseases and cutaneous scars. *Clin. Ter.* 2019;170:e93–e99. doi: 10.7417/CT.2019.2116. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
165. Singh J., Antimisiaris M.F. Epidiolex-induced skin rash. *Epileptic Disord.* 2020;22:511–514. doi: 10.1684/epd.2020.1189. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
166. Černe K. Toxicological properties of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Arh. Ind. Hyg. Toksikol.* 2020;71:1–11. doi: 10.2478/aiht-2020-71-3301. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
167. Chesney E., McGuire P., Freeman T.P., Strang J., Englund A. Lack of evidence for the effectiveness or safety of over-the-counter cannabidiol products. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2020;10:2045125320954992. doi: 10.1177/2045125320954992. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
168. Dos Santos R.G., Guimarães F.S., Crippa J., Hallak J., Rossi G.N., Rocha J.M., Zuardi A.W. Serious adverse effects of cannabidiol (CBD): A review of randomized controlled trials. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2020;16:517–526. doi: 10.1080/17425255.2020.1754793. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
169. Huestis M.A., Solimini R., Pichini S., Pacifici R., Carlier J., Busardò F.P. Cannabidiol adverse effects and toxicity. *Curr. Neuropharmacol.* 2019;17:974–989. doi: 10.2174/1570159X17666190603171901. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
170. Bass J., Linz D.R. A Case of toxicity from cannabidiol gummy ingestion. *Cureus.* 2020;12:e7688. doi: 10.7759/cureus.7688. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
171. Herbst J., Musgrave G. Respiratory depression following an accidental overdose of a CBD-labeled product: A pediatric case report. *J. Am. Pharm. Assoc.* 2020;60:248–252. doi: 10.1016/j.japh.2019.09.023. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
172. Devinsky O., Cilio M.R., Cross H., Fernandez-Ruiz J., French J., Hill C., Katz R., Di Marzo V., Jutras-Aswad D., Notcutt W.G., et al. Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia.* 2014;55:791–802. doi: 10.1111/epi.12631. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
173. Adapa S., Gayam V., Konala V.M., Annangi S., Raju M.P., Bezwada V., McMillan C., Dalal H., Mandal A., Naramala S. Cannabis vaping-induced acute pulmonary toxicity: Case series and review of literature. *J. Investig. Med. High. Impact Case Rep.* 2020;8:2324709620947267. doi: 10.1177/2324709620947267. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
174. Millar S.A., Stone N.L., Bellman Z.D., Yates A.S., England T.J., O’Sullivan S.E. A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2019;85:1888–1900. doi: 10.1111/bcp.14038. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

175. Arkell T.R., Lintzeris N., Kevin R.C., Ramaekers J.G., Vandrey R., Irwin C., Haber P.S., McGregor I.S. Cannabidiol (CBD) content in vaporized cannabis does not prevent tetrahydrocannabinol (THC)-induced impairment of driving and cognition. *Psychopharmacology*. 2019;236:2713–2724. doi: 10.1007/s00213-019-05246-8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
176. Greene N.Z., Wiley J.L., Yu Z., Clowers B.H., Craft R.M. Cannabidiol modulation of antinociceptive tolerance to  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology*. 2018;235:3289–3302. doi: 10.1007/s00213-018-5036-z. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
177. Haney M., Malcolm R.J., Babalonis S., Nuzzo P.A., Cooper Z.D., Bedi G., Gray K.M., McRae-Clark A., Lofwall M.R., Sparenborg S., et al. Oral cannabidiol does not alter the subjective, reinforcing or cardiovascular effects of smoked Cannabis. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41:1974–1982. doi: 10.1038/npp.2015.367. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
178. Karschner E.L., Darwin W.D., Goodwin R.S., Wright S., Huestis M.A. Plasma cannabinoid pharmacokinetics following controlled oral delta9-tetrahydrocannabinol and oromucosal cannabis extract administration. *Clin. Chem*. 2011;57:66–75. doi: 10.1373/clinchem.2010.152439. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
179. Solowij N., Broyd S., Greenwood L.M., Van Hell H., Martellozzo D., Rueb K., Todd J., Liu Z., Galettis P., Martin J., et al. A randomised controlled trial of vapourised  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and cannabidiol alone and in combination in frequent and infrequent cannabis users: Acute intoxication effects. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. 2019;269:17–35. doi: 10.1007/s00406-019-00978-2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
180. World Health Organization Cannabidiol (CBD). Critical Review Report. [(accessed on 1 February 2021)]; Available online: <https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/CannabidiolCriticalReview.pdf>.
181. Iffland K., Grotenhermen F. An update on safety and side effects of cannabidiol: A review of clinical data and relevant animal studies. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2017;2:139–154. doi: 10.1089/can.2016.0034. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
182. Patsalos P.N., Szaflarski J.P., Gidal B., Van Landingham K., Critchley D., Morrison G. Clinical implications of trials investigating drug-drug interactions between cannabidiol and enzyme inducers or inhibitors or common antiseizure drugs. *Epilepsia*. 2020;61:1854–1868. doi: 10.1111/epi.16674. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
183. Cortopassi J. Warfarin dose adjustment required after cannabidiol initiation and titration. *Am. J. Health Syst. Pharm*. 2020;77:1846–1851. doi: 10.1093/ajhp/zxaa268. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
184. McNamara N.A., Dang L.T., Sturza J., Ziobro J.M., Fedak Romanowski E.M., Smith G.C., Joshi S.M., Leber S.M., Carlson M., Robertson P., et al. Thrombocytopenia in pediatric patients on concurrent cannabidiol and valproic acid. *Epilepsia*. 2020;61:e85–e89. doi: 10.1111/epi.16596. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
185. Wilson-Morkeh H., Al-Abdulla A., Sien L., Mohamed H., Youngstein T. Important drug interactions exist between cannabidiol oil and commonly prescribed drugs in rheumatology

- practice. *Rheumatology*. 2020;59:249–251. doi: 10.1093/rheumatology/kez304. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
186. Hsu A., Painter N.A. Probable interaction between warfarin and inhaled and oral administration of cannabis. *J. Pharm. Pract.* 2020;33:915–918. doi: 10.1177/0897190019854958. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
187. Dey T., Chatterjee S., Manna S., Nandy A., Basak S.C. Identification and computational analysis of mutations in SARS-CoV-2. *Comput. Biol. Med.* 2020;129:104166. doi: 10.1016/j.compbiomed.2020.104166. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
188. Santos R., Sampaio W.O., Alzamora A.C., Motta-Santos D., Alenina N., Bader M., Campagnole-Santos M.J. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: Focus on Angiotensin-(1-7) *Physiol. Rev.* 2018;98:505–553. doi: 10.1152/physrev.00023.2016. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
189. Jia H. Pulmonary angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and inflammatory lung disease. *Shock*. 2016;46:239–248. doi: 10.1097/SHK.0000000000000633. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
190. Feng Y., Wan H., Liu J., Zhang R., Ma Q., Han B., Xiang Y., Che J., Cao H., Fei X., et al. The angiotensin-converting enzyme 2 in tumor growth and tumor-associated angiogenesis in non-small cell lung cancer. *Oncol. Rep.* 2010;23:941–948. doi: 10.3892/or\_00000718. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
191. Imai Y., Kuba K., Rao S., Huan Y., Guo F., Guan B., Yang P., Sarao R., Wada T., Leong-Poi H., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436:112–116. doi: 10.1038/nature03712. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
192. He H., Liu L., Chen Q., Liu A., Cai S., Yang Y., Lu X., Qiu H. Mesenchymal stem cells overexpressing angiotensin-converting enzyme 2 rescue lipopolysaccharide-induced lung injury. *Cell. Transplant.* 2015;24:1699–1715. doi: 10.3727/096368914X685087. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
193. Shenoy V., Kwon K.C., Rathinasabapathy A., Lin S., Jin G., Song C., Shil P., Nair A., Qi Y., Li Q., et al. Oral delivery of Angiotensin-converting enzyme 2 and Angiotensin-(1-7) bioencapsulated in plant cells attenuates pulmonary hypertension. *Hypertension*. 2014;64:1248–1259. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03871. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
194. Rey-Parra G.J., Vadivel A., Coltan L., Hall A., Eaton F., Schuster M., Loibner H., Penninger J.M., Kassiri Z., Oudit G.Y., et al. Angiotensin converting enzyme 2 abrogates bleomycin-induced lung injury. *J. Mol. Med.* 2012;90:637–647. doi: 10.1007/s00109-012-0859-2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
195. Marquez A., Wysocki J., Pandit J., Batlle D. An update on ACE2 amplification and its therapeutic potential. *Acta. Physiol.* 2021;231:e13513. doi: 10.1111/apha.13513. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
196. Marshall R.P., Gohlke P., Chambers R.C., Howell D.C., Bottoms S.E., Unger T., McAnulty R.J., Laurent G.J. Angiotensin II and the fibroproliferative response to acute lung

- injury. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2004;286:L156–L164.  
doi: 10.1152/ajplung.00313.2002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
197. Tan W., Liao W., Zhou S., Mei D., Wong W.F. Targeting the renin-angiotensin system as novel therapeutic strategy for pulmonary diseases. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2018;40:9–17.  
doi: 10.1016/j.coph.2017.12.002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
198. Kuba K., Imai Y., Ohto-Nakanishi T., Penninger J.M. Trilogy of ACE2: A peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacol. Ther.* 2010;128:119–128.  
doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.06.003. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
199. Ingraham N.E., Barakat A.G., Reilkoff R., Bezdicek T., Schacker T., Chipman J.G., Tignanelli C.J., Puskarich M.A. Understanding the renin-angiotensin-aldosterone-SARS-CoV axis: A comprehensive review. *Eur. Respir. J.* 2020;56:2000912.  
doi: 10.1183/13993003.00912-2020. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
200. Marshall R.P., Webb S., Bellingan G.J., Montgomery H.E., Chaudhari B., McAnulty R.J., Humphries S.E., Hill M.R., Laurent G.J. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2002;166:646–650.  
doi: 10.1164/rccm.2108086. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
201. Cruces P., Díaz F., Puga A., Erranz B., Donoso A., Carvajal C., Wilhelm J., Repetto G.M. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with severe hypoxemia in pediatric ARDS. *Intensive Care. Med.* 2012;38:113–119.  
doi: 10.1007/s00134-011-2381-3. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
202. Bourgonje A.R., Abdulle A.E., Timens W., Hillebrands J.L., Navis G.J., Gordijn S.J., Bolling M.C., Dijkstra G., Voors A.A., Osterhaus A.D., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19) *J. Pathol.* 2020;251:228–248. doi: 10.1002/path.5471. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
203. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
204. Sharma R.K., Stevens B.R., Obukhov A.G., Grant M.B., Oudit G.Y., Li Q., Richards E.M., Pepine C.J., Raizada M.K. ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) in cardiopulmonary diseases: Ramifications for the control of SARS-CoV-2. *Hypertension.* 2020;76:651–661. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15595. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
205. Leung J.M., Niikura M., Yang C., Sin D.D. COVID-19 and COPD. *Eur. Respir. J.* 2020;56:2002108. doi: 10.1183/13993003.02108-2020. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
206. Bilinska K., Butowt. R. Anosmia in COVID-19: A bumpy road to establishing a cellular mechanism. *ACS Chem. Neurosci.* 2020;11:2152–2155.

doi: 10.1021/acscemneuro.0c00406. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

207. Kimura H., Francisco D., Conway M., Martinez F.D., Vercelli D., Polverino F., Billheimer D., Kraft M. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2020;146:80–88.

doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.004. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

208. Jiang F., Yang J., Zhang Y., Dong M., Wang S., Zhang Q., Liu F.F., Zhang K., Zhang C. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin 1-7: Novel therapeutic targets. *Nat. Rev. Cardiol.* 2014;11:413–426. doi: 10.1038/nrcardio.2014.59. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

209. Zhong J., Basu R., Guo D., Chow F.L., Byrns S., Schuster M., Loibner H., Wang X.H., Penninger J.M., Kassiri Z., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 suppresses pathological hypertrophy, myocardial fibrosis, and cardiac dysfunction. *Circulation.* 2010;122:717–728. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.955369. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

210. Patel V.B., Bodiga S., Fan D., Das S.K., Wang Z., Wang W., Basu R., Zhong J., Kassiri Z., Oudit G.Y. Cardioprotective effects mediated by angiotensin II type 1 receptor blockade and enhancing angiotensin 1-7 in experimental heart failure in angiotensin-converting enzyme 2-null mice. *Hypertension.* 2012;59:1195–1203.

doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.191650. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

211. Patel V.B., Zhong J.C., Grant M.B., Oudit G.Y. Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. *Circ. Res.* 2016;118:1313–1326.

doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307708. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

212. Donoghue M., Wakimoto H., Maguire C.T., Acton S., Hales P., Stagliano N., Fairchild-Huntress V., Xu J., Lorenz J.N., Kadambi V., et al. Heart block, ventricular tachycardia, and sudden death in ACE2 transgenic mice with downregulated connexins. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2003;35:1043–1053. doi: 10.1016/S0022-2828(03)00177-9. [[PubMed](#)]

[[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

213. Saponaro F., Rutigliano G., Sestito S., Bandini L., Storti B., Bizzarri R., Zucchi R. ACE2 in the era of SARS-CoV-2: Controversies and novel perspectives. *Front. Mol. Biosci.* 2020;7:588618. doi: 10.3389/fmolb.2020.588618. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

[[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

214. Oudit G.Y., Kassiri Z., Patel M.P., Chappell M., Butany J., Backx P.H., Tsushima R.G., Scholey J.W., Khokha R., Penninger J.M. Angiotensin II-mediated oxidative stress and inflammation mediate the age-dependent cardiomyopathy in ACE2 null mice. *Cardiovasc. Res.* 2007;75:29–39. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.04.007. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

[[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

215. Yamamoto K., Ohishi M., Katsuya T., Ito N., Ikushima M., Kaibe M., Tataru Y., Shiota A., Sugano S., Takeda S., et al. Deletion of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates pressure overload-induced cardiac dysfunction by increasing local angiotensin II. *Hypertension.* 2006;47:718–726. doi: 10.1161/01.HYP.0000205833.89478.5b. [[PubMed](#)]

[[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

216. Burrell L.M., Risvanis J., Kubota E., Dean R.G., MacDonald P.S., Lu S., Tikellis C., Grant S.L., Lew R.A., Smith A.I., et al. Myocardial infarction increases ACE2 expression in

- rat and humans. *Eur. Heart. J.* 2005;26:369–375. doi: 10.1093/eurheartj/ehi114. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
217. Kassiri Z., Zhong J., Guo D., Basu R., Wang X., Liu P.P., Scholey J.W., Penninger J.M., Oudit G.Y. Loss of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates maladaptive left ventricular remodeling in response to myocardial infarction. *Circ. Heart. Fail.* 2009;2:446–455. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.840124. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
218. Epelman S., Shrestha K., Troughton R.W., Francis G.S., Sen S., Klein A.L., Tang W.H. Soluble angiotensin-converting enzyme 2 in human heart failure: Relation with myocardial function and clinical outcomes. *J. Card. Fail.* 2009;15:565–571. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.01.014. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
219. Li Y., Zhou W., Yang L., You R. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacol. Res.* 2020;157:104833. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104833. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
220. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L., Lely A.T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004;203:631–637. doi: 10.1002/path.1570. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
221. Lovren F., Pan Y., Quan A., Teoh H., Wang G., Shukla P.C., Levitt K.S., Oudit G.Y., Al-Omran M., Stewart D.J., et al. Angiotensin converting enzyme-2 confers endothelial protection and attenuates atherosclerosis. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2008;295:H1377–H1384. doi: 10.1152/ajpheart.00331.2008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
222. Sahara M., Ikutomi M., Morita T., Minami Y., Nakajima T., Hirata Y., Nagai R., Sata M. Deletion of angiotensin-converting enzyme 2 promotes the development of atherosclerosis and arterial neointima formation. *Cardiovasc. Res.* 2014;101:236–246. doi: 10.1093/cvr/cvt245. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
223. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18:844–847. doi: 10.1111/jth.14768. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
224. Bonow R.O., Fonarow G.C., O’Gara P.T., Yancy C.W. Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. *JAMA Cardiol.* 2020;5:751–753. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1105. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
225. Sawalha A.H., Zhao M., Coit P., Lu Q. Epigenetic dysregulation of ACE2 and interferon-regulated genes might suggest increased COVID-19 susceptibility and severity in lupus patients. *medRxiv.* 2020 doi: 10.1016/j.clim.2020.108410. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
226. Fraga-Silva R.A., Sorg B.S., Wankhede M., Dedeugd C., Jun J.Y., Baker M.B., Li Y., Castellano R.K., Katovich M.J., Raizada M.K., et al. ACE2 activation promotes antithrombotic activity. *Mol. Med.* 2010;16:210–215. doi: 10.2119/molmed.2009.00160. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

227. Samavati L., Uhal B.D. ACE2, much more than just a receptor for SARS-COV-2. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020;10:317. doi: 10.3389/fcimb.2020.00317. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
228. Konturek P.C., Harsch I.A., Neurath M.F., Zopf Y. COVID-19 - more than respiratory disease: A gastroenterologist's perspective. *J. Physiol. Pharmacol.* 2020;71 doi: 10.26402/jpp.2020.2.02. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
229. Hashimoto T., Perlot T., Rehman A., Trichereau J., Ishiguro H., Paolino M., Sigl V., Hanada T., Hanada R., Lipinski S., et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature.* 2012;487:477–481. doi: 10.1038/nature11228. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
230. Garg M., Christensen B., Lubel J.S. Gastrointestinal ACE2, COVID-19 and IBD: Opportunity in the face of tragedy? *Gastroenterology.* 2020;159:1623–1624. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.051. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
231. Garg M., Royce S.G., Tikellis C., Shallue C., Batu D., Velkoska E., Burrell L.M., Patel S.K., Beswick L., Jackson A., et al. Imbalance of the renin-angiotensin system may contribute to inflammation and fibrosis in IBD: A novel therapeutic target? *Gut.* 2020;69:841–851. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318512. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
232. Cao X., Lu X.M., Tuo X., Liu J.Y., Zhang Y.C., Song L.N., Cheng Z.Q., Yang J.K., Xin Z. Angiotensin-converting enzyme 2 regulates endoplasmic reticulum stress and mitochondrial function to preserve skeletal muscle lipid metabolism. *Lipids. Health. Dis.* 2019;18:207. doi: 10.1186/s12944-019-1145-x. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
233. Osterreicher C.H., Taura K., De Minicis S., Seki E., Penz-Osterreicher M., Kodama Y., Kluwe J., Schuster M., Oudit G.Y., Penninger J.M., et al. Angiotensin-converting-enzyme 2 inhibits liver fibrosis in mice. *Hepatology.* 2009;50:929–938. doi: 10.1002/hep.23104. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
234. Chai X., Hu L., Zhang Y., Han W., Lu Z., Ke A., Zhou J., Shi G., Fang N., Fan J., et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *medRxiv.* 2020 [[Google Scholar](#)]
235. Nadarajah R., Milagres R., Dilauro M., Gutsol A., Xiao F., Zimpelmann J., Kennedy C., Wysocki J., Batlle D., Burns K.D. Podocyte-specific overexpression of human angiotensin-converting enzyme 2 attenuates diabetic nephropathy in mice. *Kidney Int.* 2012;82:292–303. doi: 10.1038/ki.2012.83. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
236. Ortiz-Melo D.I., Gurley S.B. Angiotensin converting enzyme 2 and the kidney. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2016;25:59–66. doi: 10.1097/MNH.0000000000000182. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
237. Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., Wang Z., Dong L., Li J., Yao Y., Ge S., Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97:829–838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
238. Li Z., Wu M., Yao J., Guo J., Liao X., Song S., Li J., Duan G., Zhou Y., Wu X., et al. Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 patients. *medRxiv.* 2020 [[Google Scholar](#)]

239. Xia H., Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2 in the brain: Properties and future directions. *J. Neurochem.* 2008;107:1482–1494. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05723.x. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
240. Xiao L., Gao L., Lazartigues E., Zucker I.H. Brain-selective overexpression of angiotensin-converting enzyme 2 attenuates sympathetic nerve activity and enhances baroreflex function in chronic heart failure. *Hypertension.* 2011;58:1057–1065. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.176636. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
241. Katsi V., Maragkoudakis S., Marketou M., Tsioufis C., Parthenakis F., Tousoulis D. The role of angiotensin-(1-7)/Mas axis and angiotensin type 2 receptors in the central nervous system in cardiovascular disease and therapeutics: A riddle to be solved. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2019;17:319–325. doi: 10.2174/1570161117666181105154843. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
242. Alenina N., Bader M. ACE2 in brain physiology and pathophysiology: Evidence from transgenic animal models. *Neurochem. Res.* 2019;44:1323–1329. doi: 10.1007/s11064-018-2679-4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
243. Kangussu L.M., Marzano L., Souza C.F., Dantas C.C., Miranda A.S., Simões E Silva A.C. The renin-angiotensin system and the cerebrovascular diseases: Experimental and clinical evidence. *Protein Pept. Lett.* 2020;27:463–475. doi: 10.2174/0929866527666191218091823. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
244. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K., Nair N., Mahajan S., Sehrawat T.S., Bikdeli B., Ahluwalia N., Ausiello J.C., Wan E.Y., et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med.* 2020;26:1017–1032. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
245. Machhi J., Herskovitz J., Senan A.M., Dutta D., Nath B., Oleynikov M.D., Blomberg W.R., Meigs D.D., Hasan M., Patel M., et al. The natural history, pathobiology, and clinical manifestations of SARS-CoV-2 infections. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2020;15:359–386. doi: 10.1007/s11481-020-09944-5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
246. Zhou Z., Kang H., Li S., Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: From neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *J. Neurol.* 2020;267:2179–2184. doi: 10.1007/s00415-020-09929-7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
247. Najjar S., Najjar A., Chong D.J., Pramanik B.K., Kirsch C., Kuzniecky R.I., Pacia S.V., Azhar S. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: Integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J. Neuroinflamm.* 2020;17:231. doi: 10.1186/s12974-020-01896-0. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
248. Holappa M., Vapaatalo H., Vaajanen A. Local ocular renin-angiotensin-aldosterone system: Any connection with intraocular pressure? A comprehensive review. *Ann. Med.* 2020;52:191–206. doi: 10.1080/07853890.2020.1758341. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
249. Holappa M., Vapaatalo H., Vaajanen A. Many faces of renin-angiotensin system - Focus on eye. *Open. Ophthalmol. J.* 2017;11:122–142. doi: 10.2174/1874364101711010122. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]



250. Verma A., Shan Z., Lei B., Yuan L., Liu X., Nakagawa T., Grant M.B., Lewin A.S., Hauswirth W.W., Raizada M.K., et al. ACE2 and Ang-(1-7) confer protection against development of diabetic retinopathy. *Mol. Ther.* 2012;20:28–36. doi: 10.1038/mt.2011.155. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
251. Zhu P., Verma A., Prasad T., Li Q. Expression and function of Mas-related G Protein-Coupled Receptor D and its ligand alamandine in retina. *Mol. Neurobiol.* 2020;57:513–527. doi: 10.1007/s12035-019-01716-4. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
252. Duan Y., Beli E., Li Calzi S., Quigley J.L., Miller R.C., Moldovan L., Feng D., Salazar T.E., Hazra S., Al-Sabah J., et al. Loss of angiotensin-converting enzyme 2 exacerbates diabetic retinopathy by promoting bone marrow dysfunction. *Stem. Cells.* 2018;36:1430–1440. doi: 10.1002/stem.2848. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
253. Verma A., Xu K., Du T., Zhu P., Liang Z., Liao S., Zhang J., Raizada M.K., Grant M.B., Li Q. Expression of human ACE2 in *Lactobacillus* and beneficial effects in diabetic retinopathy in mice. *Mol. Ther. Methods. Clin. Dev.* 2019;14:161–170. doi: 10.1016/j.omtm.2019.06.007. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
254. Lazartigues E., Qadir M., Mauvais-Jarvis F. Endocrine significance of SARS-CoV-2's reliance on ACE2. *Endocrinology.* 2020;161:bqaa108. doi: 10.1210/endo/bqaa108. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
255. Niu M.J., Yang J.K., Lin S.S., Ji X.J., Guo L.M. Loss of angiotensin-converting enzyme 2 leads to impaired glucose homeostasis in mice. *Endocrine.* 2008;34:56–61. doi: 10.1007/s12020-008-9110-x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
256. Liu F., Long X., Zhang B., Zhang W., Chen X., Zhang Z. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020;18:2128–2130.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.040. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
257. Gupte M., Thatcher S.E., Boustany-Kari C.M., Shoemaker R., Yiannikouris F., Zhang X., Karounos M., Cassis L.A. Angiotensin converting enzyme 2 contributes to sex differences in the development of obesity hypertension in C57BL/6 mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012;32:1392–1399. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.248559. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
258. Shoemaker R., Tannock L.R., Su W., Gong M., Gurley S.B., Thatcher S.E., Yiannikouris F., Ensor C.M., Cassis L.A. Adipocyte deficiency of ACE2 increases systolic blood pressures of obese female C57BL/6 mice. *Biol. Sex. Differ.* 2019;10:45. doi: 10.1186/s13293-019-0260-8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
259. Pan P.P., Zhan Q.T., Le F., Zheng Y.M., Jin F. Angiotensin-converting enzymes play a dominant role in fertility. *Int. J. Mol. Sci.* 2013;14:21071–21086. doi: 10.3390/ijms141021071. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
260. Shan T., Shang W., Zhang L., Zhao C., Chen W., Zhang Y., Li G. Effect of angiotensin-(1-7) and angiotensin II on the proliferation and activation of human endometrial stromal cells in vitro. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015;8:8948–8957. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
261. Domińska K. Involvement of ACE2/Ang-(1-7)/MAS1 axis in the regulation of ovarian function in mammals. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:4572. doi: 10.3390/ijms21134572. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

262. Reis F.M., Reis A.M. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), angiotensin-(1-7) and Mas receptor in gonadal and reproductive functions. *Clin. Sci (Lond)*. 2020;134:2929–2941. doi: 10.1042/CS20200865. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
263. Honorato-Sampaio K., Andrade R.F., Bader M., Martins A.S., Santos R., Reis A.M. Genetic deletion of the Angiotensin-(1-7) receptor Mas leads to a reduced ovulatory rate. *Peptides*. 2018;107:83–88. doi: 10.1016/j.peptides.2018.08.007. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
264. Jing Y., Run-Qian L., Hao-Ran W., Hao-Ran C., Ya-Bin L., Yang G., Fei C. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol. Hum. Reprod*. 2020;26:367–373. doi: 10.1093/molehr/gaaa030. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
265. Palumbo A., Ávila J., Naftolin F. The Ovarian Renin-Angiotensin System (OVRAS): A Major Factor in Ovarian Function and Disease. *Reprod. Sci*. 2016;23:1644–1655. doi: 10.1177/1933719116672588. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
266. Dhaundiyal A., Kumari P., Jawalekar S.S., Chauhan G., Kalra S., Navik U. Is highly expressed ACE 2 in pregnant women “a curse” in times of COVID-19 pandemic? *Life Sci*. 2021;264:118676. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118676. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
267. Gilbert J.S., LaMarca B.B., Granger J.P. ACE2 and ANG-(1-7) in the gravid uterus: The new players on the block. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2008;294:R915–R916. doi: 10.1152/ajpregu.00018.2008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
268. Bharadwaj M.S., Strawn W.B., Groban L., Yamaleyeva L.M., Chappell M.C., Horta C., Atkins K., Firmes L., Gurley S.B., Brosnihan K.B., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 deficiency is associated with impaired gestational weight gain and fetal growth restriction. *Hypertension*. 2011;58:852–858. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179358. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
269. Yamaleyeva L.M., Pulgar V.M., Lindsey S.H., Yamane L., Varagic J., McGee C., daSilva M., Lopes Bonfa P., Gurley S.B., Brosnihan K.B. Uterine artery dysfunction in pregnant ACE2 knockout mice is associated with placental hypoxia and reduced umbilical blood flow velocity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2015;309:E84–E94. doi: 10.1152/ajpendo.00596.2014. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
270. Lumbers E.R., Delforce S.J., Pringle K.G., Smith G.R. The lung, the heart, the novel coronavirus, and the renin-angiotensin system; The need for clinical trials. *Front. Med*. 2020;7:248. doi: 10.3389/fmed.2020.00248. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
271. Pascolo L., Zito G., Zupin L., Luppi S., Giolo E., Martinelli M., De Rocco D., Crovella S., Ricci G. Renin angiotensin system, COVID-19 and male fertility: Any risk for conceiving? *Microorganisms*. 2020;8:1492. doi: 10.3390/microorganisms8101492. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
272. Nozato S., Yamamoto K., Takeshita H., Nozato Y., Imaizumi Y., Fujimoto T., Yokoyama S., Nagasawa M., Takeda M., Hongyo K., et al. Angiotensin 1-7 alleviates aging-associated muscle weakness and bone loss, but is not associated with accelerated aging in

ACE2-knockout mice. *Clin. Sci.* 2019;133:2005–2018. doi: 10.1042/CS20190573. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

273. Ferrandi P.J., Alway S.E., Mohamed J.S. The interaction between SARS-CoV-2 and ACE2 may have consequences for skeletal muscle viral susceptibility and myopathies. *J. Appl. Physiol.* 2020;129:864–867. doi: 10.1152/jappphysiol.00321.2020. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

274. Jin M., Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg. Infect. Dis.* 2020;26:1618–1620. doi: 10.3201/eid2607.200445. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

275. Sampaio W.O., Nascimento A.A., Santos R.A. Systemic and regional hemodynamic effects of angiotensin-(1-7) in rats. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2003;284:H1985–H1994. doi: 10.1152/ajpheart.01145.2002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

276. Krueger J.G., Murrell D.F., Garcet S., Navrazhina K., Lee P.C., Muscianisi E., Blauvelt A. Secukinumab lowers expression of ACE2 in affected skin of patients with psoriasis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020 doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.021. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

277. Xue X., Mi Z., Wang Z., Pang Z., Liu H., Zhang F. High expression of ACE2 on keratinocytes reveals skin as a potential target for SARS-CoV-2. *J. Invest. Dermatol.* 2021;41:206–209.e1. doi: 10.1016/j.jid.2020.05.087. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

278. Garduño-Soto M., Choreño-Parra J.A., Cazarín-Barrientos J. Dermatological aspects of SARS-CoV-2 infection: Mechanisms and manifestations. *Arch. Dermatol. Res.* 2020;1–12. doi: 10.1007/s00403-020-02156-0. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

279. Tikellis C., Thomas M.C. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *Int. J. Pept.* 2012;2012:256294. doi: 10.1155/2012/256294. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]