

**Účinky kanabidiolu, neomamnej zlúčeniny konope,
na kardiovaskulárny systém pri zdraví a chorobe
(Voľný preklad)**

Autori:

Aleksandra Kicman, Marek Toczek

Publikované:

Online 14.9.2020

Originálny článok dostupný na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7554803/>

Účinky kanabidiolu, neomamnej zlúčeniny konope, na kardiovaskulárny systém pri zdraví a chorobe

Abstrakt

Kanabidiol (CBD) je neintoxikačná a všeobecne dobre tolerovaná zložka kanabisu, ktorá vykazuje potenciálne prospešné vlastnosti pri širokom spektre chorôb, vrátane kardiovaskulárnych porúch. Vďaka svojmu zložitému mechanizmu účinku môže CBD ovplyvniť kardiovaskulárny systém rôznymi spôsobmi. Preskúmali sme teda vplyv CBD na tento systém v oblasti zdravia a chorôb, aby sme určili potenciálne riziko kardiovaskulárnych vedľajších účinkov počas používania CBD na lekárske a wellness účely a aby sme objasnili jeho terapeutický potenciál pri kardiovaskulárnych ochoreniach. Podávanie CBD zdravým dobrovoľníkom alebo zvieratám zvyčajne výrazne neovplyvňuje hemodynamické parametre. Hoci sa zistilo, že CBD vykazuje vazodilatačné a antioxidantné vlastnosti pri hypertenzii, neovplyvňuje krvný tlak u hypertenzných zvierat. Hypotenzívne pôsobenie CBD bolo odhalené hlavne pri stresových podmienkach. Mnoho pozitívnych účinkov CBD bolo pozorovaných na experimentálnych modeloch srdcových chorôb (infarkt myokardu, kardiomyopatia, myokarditída), mŕtvica, neonatálnej hypoxickej ischemickej encefalopatie, encefalitídy súvisiacej so sepsou, kardiovaskulárnych komplikácií diabetu a ischemických/reperfúzných poranení pečene a obličiek. V týchto patologických stavoch CBD okrem iného znižuje poškodenie orgánov a dysfunkciu, oxidačný a nitračný stres, zápalové procesy a apoptózu. Napriek tomu je potrebný ďalší klinický výskum na odporúčanie používania CBD pri liečbe kardiovaskulárnych ochorení. myokarditída), mŕtvica, neonatálna hypoxická ischemická encefalopatia, encefalitída súvisiaca so sepsou, kardiovaskulárne komplikácie diabetu a ischemia/reperfúzne poranenia pečene a obličiek. V týchto patologických stavoch CBD okrem iného znižuje poškodenie orgánov a dysfunkciu, oxidačný a nitračný stres, zápalové procesy a apoptózu. Napriek tomu je potrebný ďalší klinický výskum na odporúčanie používania CBD pri liečbe kardiovaskulárnych ochorení. myokarditída), mŕtvica, neonatálna hypoxická ischemická encefalopatia, encefalitída súvisiaca so sepsou, kardiovaskulárne komplikácie diabetu a ischemia/reperfúzne poranenia pečene a obličiek. V týchto patologických stavoch CBD okrem iného znižuje poškodenie orgánov a dysfunkciu, oxidačný a nitračný stres, zápalové procesy a apoptózu. Napriek tomu je potrebný ďalší klinický výskum na odporúčanie používania CBD pri liečbe kardiovaskulárnych ochorení.

Kľúčové slová: kanabidiol, kanabinoidy, kanabis, kardiovaskulárny systém, hypertenzia, ischemia, kardiomyopatia, vazodilatácia

1. Úvod

Cannabis sativa sa od staroveku používa na poľnohospodárske, obradné a liečebné účely. V tradičnej medicíne sa rastlina používa ako analgetikum, antikonvulzívum, antiastmatikum, antimalarikum alebo antireumatikum. Kanabis obsahuje viac ako 700 rôznych chemikálií, medzi ktorými vyniká skupina zlúčenín nazývaných kanabinoidy. Kanabinoidy nachádzajúce sa v kanabise sa nazývajú fytkanabinoidy. Okrem kanabinooidov rastlinného pôvodu existujú aj kanabinoidy endogénne produkované u ľudí alebo zvierat (tzv. endokanabinoidy) a syntetické kanabinoidy [1 , 2]. Identifikovalo sa viac ako 100 fytkanabinooidov a dva najznámejšie z nich (pre porovnanie pozri prílohu 1) sú Δ^9 -tetrahydrokanabinol (THC, presnejšie jeho izomér (-)-trans) a kanabidiol (CBD). THC je hlavnou psychoaktívnou zložkou konope a pre svoje omamné účinky sú marihuana, hašiš alebo hašiš bežne

používanými nelegálnymi drogami. Na rozdiel od toho sa CBD vo všeobecnosti považuje za neintoxikujúcu látku (v literatúre sa často označuje ako „nepsychoaktívna“, môže však modulovať symptómy určitých neuropsychiatrických porúch; preto sa výraz „neopojná“ používa skôr lepšie), nespôsobuje závislosť ani nevyvoláva vážne vedľajšie účinky [1 , 3 , 4 , 5]. Okrem toho môže modulovať pôsobenie THC, a teda znížiť alebo zosilniť (v závislosti od dávky a pomeru CBD:THC) vedľajšie účinky THC [6 , 7].

Základné a/alebo klinické štúdie ukázali, že kanabidiol má viacsmerne vlastnosti (stôl 1), ako sú okrem iného antioxidantné, protizápalové, imunomodulačné, antiartritické, antikonvulzívne, neuroprotektívne, prokognitívne, anti-úzkostné, antipsychotické a antiproliferatívne látky. CBD má teda široký terapeutický potenciál, ktorý zahŕňa napr. epilepsiu, neurodegeneratívne ochorenia (skleróza multiplex, Alzheimerova choroba, Parkinsonova a Huntingtonova choroba), neuropsychiatrické poruchy (depresia, úzkostné poruchy, schizofrénia, posttraumatická stresová porucha, poruchy autistického spektra), gastrointestinálne poruchy (nauzea a vracanie, zápalové ochorenia čriev, syndróm dráždivého čreva), reumatické ochorenia, reakcia štetu proti hostiteľovi a rakovina (prehľad inde: [5 , 6 , 17 , 30 , 31 , 3233]). Väčšina z týchto indikácií si však vyžaduje ďalšie skúmanie na potvrdenie klinickej účinnosti.

Prvý liek, ktorý ako aktívnu zložku používa výlučne kanabidiol, bol zaregistrovaný v júni 2018 v USA pod názvom Epidiolex[®] (GW Pharmaceuticals, UK). Je to tekutý prípravok obsahujúci CBD (100 mg/ml) rastlinného pôvodu a je indikovaný na použitie pri ťažkej liekovo-rezistentnej epilepsii prejavujúcej sa v ranom detstve, ako je Dravetov syndróm a Lennox-Gastautov syndróm [28]. V Európskej únii má CBD v súčasnosti iba status lieku na ojedinelé ochorenia pri niekoľkých ochoreniach, ako sú epileptické syndrómy (uvedené vyššie a Westov syndróm), perinatálna asfyxia, tuberózna skleróza, reakcia štetu proti hostiteľovi a glióm (v kombinácii s THC v druhom prípade) [34]. Na druhej strane v mnohých európskych krajinách nabiximoly (obchodný názov Sativex[®], GW Pharmaceuticals), je dostupný konopný extrakt obsahujúci CBD a THC v pomere približne 1:1. Sativex[®] sa podáva ako perorálny sprej a bol vyvinutý na zmiernenie symptómov spasticity u pacientov so sklerózou multiplex [4]. Okrem toho sú CBD a THC v marihuane prítomné v rôznych pomeroch a boli vyvinuté deriváty pre medicínske aplikácie (tzv. medicínska marihuana alebo liečebné konope) [4 , 29]. Treba spomenúť, že CBD sa nachádza aj v doplnkoch stravy, krémoch a pleťových vodách na lokálne podávanie a olejoch na vaporizáciu [30 , 33]. Zvýšený záujem o zdravie podporujúce a terapeutické vlastnosti týchto produktov viedol k ich širokému použitiu, ktoré môže byť spojené s potenciálnymi nežiaducimi účinkami alebo interakciami so súbežne podávanými liekmi.

Endokanabinoidný systém pozostávajúci z endokanabinoidov, ich syntetizujúcich a metabolizujúcich enzýmov a kanabinoidných receptorov (CB 1 a CB 2) je prítomný v kardiovaskulárnom systéme. Endogénne aj exogénne kanabinoidy vyvolávajú zmeny v kardiovaskulárnom systéme ľudí a zvierat [19 , 20 , 35]. Kardiovaskulárne komplikácie, ako je tachykardia a akútne koronárne príhody, sú vo veľkej miere spojené s fajčením marihuany (účinky závisia hlavne od THC) alebo príjmom syntetických kanabimimetík ako zložky značkových liekov [36]. Na druhej strane CBD nemá nepriaznivé kardiovaskulárne účinky. Okrem toho sa predpokladá, že má terapeutický potenciál pri liečbe kardiovaskulárnych ochorení, ako je mŕtvica, infarkt myokardu, myokarditída, kardiomyopatie a kardiovaskulárne komplikácie diabetu, čo je spojené s vazodilatačnými, kardioprotektívnymi, antioxidantnými, protizápalovými a neuroprotektívnymi vlastnosťami. CBD [23 , 24].

2. Biosyntéza a farmakológia kanabidiolu

2.1. Štruktúra a biosyntéza

Kanabidiol (pozri chemickú štruktúru, stôl 1), podobne ako iné kanabinoidy, patrí do skupiny C21 (alebo C22 pre karboxylované formy) terpenofenolov. Vo svojej kyslej forme (pozri nižšie) je kanabidiol hlavnou zložkou vláknitých odrôd konope [1 , 4]. Prvýkrát ho izolovali z kanabisu Adams et al. vo Veľkej Británii [37] a z hašiša Jacobom a Toddom v USA [38] v roku 1940. Jeho chemickú štruktúru však určili až v roku 1963 izraelskí vedci Mechoulam a Schvo [39] a jeho absolútnu konfiguráciu o štyri roky neskôr r. Mechoulam a Gaoni [40].

K biosyntéze a skladovaniu kanabidiolu a iných fytoKANABINOIDOV dochádza v žľaznatých trichómoch prítomných hlavne na samičích kvetoch. Nižšie množstvá fytoKANABINOIDOV sa nachádzajú aj v listoch, stonkách, semenách, koreňoch alebo peli. Okrem typu tkaniva závisia koncentrácie bioaktívnych zlúčenín v kanabise od odrody, podmienok rastu, štádia rastu, času zberu a podmienok skladovania [3 , 41].

Biosyntéza fytoKANABINOIDOV (postava 1) sa začína syntézou dvoch prekursorových zlúčenín – geranyldifosfátu (GPP) v 2-metylerytritol 4-fosfátovej (MEP) dráhe a kyseliny olivetolejovej (OA) v polyketidovej dráhe. Terpénová časť kanabinooidov pochádza z GPP, ktorý vzniká kondenzáciou izopentenylidifosfátu (IPP) a dimetylalylidifosfátu (DMAPP) katalyzovanou GPP syntázou [1 , 42]. IPP a DMAPP sú izoméne (pod vplyvom izomerázy IPP podliehajú vzájomnej transformácii) a sú syntetizované v plastidoch cestou MEP. Pyruvát a 3-fosfoglycerolaldehyd sú prekuzory MEP. Cesta cytosolovej kyseliny mevalónovej (MEV) môže byť tiež zdrojom IPP a DMAPP, ale pre syntézu kanabinooidov je to pravdepodobne menej významné [42 , 43]. Druhým dôležitým prekuzorom kanabinooidov je OA zodpovedný za ich fenolovú časť. Vzniká ako výsledok aldolovej kondenzácie hexanoyl-CoA s tromi molekulami malonyl-CoA a na túto transformáciu sú potrebné dva enzýmy – olivovetolsyntáza a cykláza kyseliny olivetolejovej pôsobiace na výsledný tetraketidový medziprodukt. Hexanoyl-CoA je produktom reakcie medzi hexanoátom (vzniknutým biosyntézou a/alebo degradáciou mastných kyselín) a CoA, katalyzovanou syntetázou hexanoyl-CoA. Malonyl-CoA je na druhej strane produktom acetyl-CoA karboxylácie acetyl-CoA karboxylázou [42].

Fúzia OA a GPP produkuje kyselinu kanabigerolovú (CBGA) katalyzovanú jej syntázou. CBGA sa považuje za centrálnu prekuzorovú zlúčeninu pre fytoKANABINOIDY. Syntáza kyseliny kanabidiolovej premieňa CBGA na kyselinu kanabidiolovú (CBDA). Podobne kyselina tetrahydrokanabinolová (THCA) a kyselina kanabichromenová (CBCA) vznikajú svojimi špecifickými syntázami. Kyslé typy kanabinooidov sú citlivé na svetlo a teplo a v dôsledku neenzymatickej dekarboxylácie sa premieňajú na neutrálne formy – CBD, THC a kanabichromen (CBC) [1 , 42]. Treba si uvedomiť, že neutrálne formy sa v pestovateľskej rastline vyskytujú v nízkych koncentráciách a až pri tepelnom spracovaní suroviny (pálenie, pečenie) vznikajú vo veľkom množstve [44].

2.2. Mechanizmus akcie

Kanabinoidy uplatňujú svoje účinky prostredníctvom interakcie s kanabinoidnými receptormi CB1 a CB2 , ktoré boli objavené začiatkom 90. rokov 20. storočia . Sú to metabotropné receptory spojené s G i/o proteínmi a ich stimulácia vedie k inhibícii adenyllycyklázy a stimulácii mitogénom aktivovaných

proteínkináz (MAPK) a (len pre CB 1) modulácii vápníkových a draslíkových kanálov. Okrem toho, účinky CB1 receptorov môžu byť sprostredkované Gq a Gs proteínmi a nezávisle od G proteínov. Receptory CB1 sa nachádzajú hlavne v centrálnom nervovom systéme, zatiaľ čo receptory CB2 Receptory sa nachádzajú v hojnom množstve v imunitnom systéme. Kanabinoidy teda môžu vykonávať dôležité prohomeostatické fyziologické funkcie moduláciou uvoľňovania neurotransmitterov a imunitných reakcií. Stojí za zmienku, že prítomnosť oboch typov receptorov bola preukázaná v celom tele a ich expresia sa môže meniť v patologických stavoch [17 , 22 , 27].

Kanabidiol má nízku afinitu ku kanabinoidným receptorom (v mikromólových koncentráciách) [22]. Neindukuje účinky typické pre stimuláciu centrálnych CB 1 receptorov, ako je hypoalgézia, hypotermia, katalepsia a znížená motorická aktivita (tzv. kanabinoidná tetráda), ktoré sú pre THC charakteristické [18]. Okrem toho je CBD schopný antagonizovať pôsobenie agonistov receptora CB 1 / CB 2 (CP55940 a R-(+)-WIN55212) v nanomolových koncentráciách, ktoré sú nižšie ako tie, ktoré vyplývajú z jeho afinity k týmto receptorom [26]. Bolo preukázané, že CBD je inverzný agonista receptora CB2 [26] a negatívny alosterický modulátor CB 1 receptorov [12]. Napriek tomu, že CBD nemá agonistické vlastnosti receptorov CB 1 / CB 2 , niektoré z jeho účinkov sú inhibované antagonistami/inverznými agonistami týchto receptorov [8 , 45] alebo nie sú prítomné u CB 1 knockout myši [46]. S najväčšou pravdepodobnosťou ide o účinok nepriameho kanabinomimetického účinku CBD, keďže sa ukázalo, že jeho podávanie zvyšuje koncentráciu endogénnych kanabinoidov – anandamidu (AEA) [8 , 14 , 15] a 2-arachidonoylglycerolu (2-AG) [45]. Mechanizmy tohto účinku môžu zahŕňať znížený rozklad a intracelulárnu absorpciu endokanabinoidov. CBD inhibuje hlavný enzým zodpovedný za rozklad AEA (a v menšej miere 2-AG) [27] – hydrolázu amidu mastných kyselín (FAAH) u hlodavcov [9 , 16], ale nie u ľudí [10]. Okrem toho CBD inhibuje vychytávanie AEA pôsobením na domnelý endokanabinoidný membránový transportér (EMT) [9 , 16] a/alebo súťažou s AEA o väzbu na proteíny viažuce mastné kyseliny (FABP-3, -5, -7), ktoré tvoria intracelulárny endokanabinoidný transportný systém [10].

Viacere štúdie ukázali, že CBD má mnoho účinkov nezávislých od priamej alebo nepriamej interakcie s receptormi CB1 /CB2 . Agonistický účinok CBD bol demonštrovaný na nasledujúcich: prechodný receptorový potenciálny člen podrodiny ankyrinu 1 (TRPA1) a člen vaniloidnej podrodiny 1–4 (TRPV1–4), receptor γ aktivovaný peroxizómovým proliferátorom (PPAR γ), orphan G-proteín spojený receptor – GPR18 (CBD je čiastočný agonista, ale antagonizuje účinky THC) a serotonínové 5-HT1A a 5-HT2A receptory (čiastočný agonista). Okrem toho je CBD pozitívnym alosterickým modulátorom α 1-, α 1 β - a α 3-glycínových receptorov (α 1-, α 1 β - a α 3-GlyR), μ - a δ -opioidných receptorov (μ - a δ -OR) a γ -aminomaslovej kyselý receptor typu A (GABA A). Na rozdiel od toho, CBD vykazuje antagonistickú aktivitu na osirelom receptore GPR55 (dokonca predpokladaný ako CB 3 receptor), domnelom receptore pre abnormálny kanabidiol (Abn-CBD; pozri nižšie) a prechodnom receptorovom potenciálnom členovi podrodiny melastatínu 8 (TRPM8). Okrem toho je negatívnym alosterickým modulátorom serotonínového 5-HT3 receptora , α 1 - adrenergného receptora (α 1- AR) a dopamínového D2 receptora [11 , 17 , 21]. Nedávno sa tiež ukázalo, že CBD je inverzný agonista pre sirotské receptory GPR3, GPR6 a GPR12 [13].

Okrem priamej expozície množstvu receptorov môže CBD uplatniť svoje účinky aj nepriamym zvýšením koncentrácie biologicky aktívnych zlúčenín. Okrem vyššie uvedeného účinku na hladiny endokanabinoidov, CBD inhibuje napr. vychytávanie adenosínu, tymidínu, glutamátu, serotonínu,

kyseliny γ -aminomaslovej, dopamínu a noradrenalínu. Hladina serotonínu môže byť tiež modulovaná inhibíciou rozkladu jeho prekursora, tryptofánu. Okrem toho CBD ovplyvňuje aj metabolizmus kyseliny arachidónovej ovplyvnením fosfolipázy A 2 (PLA 2; stimulácia alebo inhibícia v závislosti od koncentrácie CBD), aktivita izoenzymov 5- a 15-lipoxygenázy (5-, 15-LOX; inhibícia) alebo cyklooxygenázy (COX-1 a -2; inhibícia alebo stimulácia). V dôsledku toho bola preukázaná znížená aj zvýšená produkcia prostaglandínu E (PGE) [11 , 17 , 21]. Vzhľadom na úzku súvislosť medzi kyselinou arachidónovou a endokanabinoidnými metabolickými dráhami (bežné metabolické enzýmy; kyselina arachidónová vzniká rozkladom endokanabinoidov) [27] môže CBD komplexne ovplyvniť tvorbu veľkej skupiny mediátorov – derivátov kyseliny arachidónovej a endokanabinoidov.

Stručne povedané, CBD má komplexný farmakodynamický profil (Obrázok 2). Avšak v mnohých prípadoch sa jeho aktivita vyskytuje vo veľmi vysokých koncentráciách a doteraz len in vitro. Napriek tomu takýto komplexný mechanizmus účinku môže vysvetliť široký terapeutický potenciál CBD.

2.3. Farmakokinetika

Existujú rôzne spôsoby podávania kanabidiolu, z ktorých najbežnejšie sú inhalačné (fajčenie, vaporizácia alebo nebulizácia) a orálne (oleje, kapsuly, jedlo a nápoje obohatené o CBD). V terapeutických aplikáciách sa môže podávať aj ako orálny sprej (Sativex®) . Môže sa podávať aj intravenózne, perkutánne, rektálne alebo vo forme očných kvapiek [4 , 30 , 33]. Biologická dostupnosť sa mení v závislosti od spôsobu podania, napr. pri inhalačnej ceste sa odhaduje na 31 % a maximálne koncentrácie sa dosiahnu 3–10 minút po požití. Na druhej strane pri perorálnom podaní sa maximálne koncentrácie dosiahnu po 1–2 alebo až šiestich hodinách po užití a biologická dostupnosť je nižšia ako 20 % v dôsledku metabolizmu prvého prechodu [4 , 58].

Orálna cesta je spojená s možnou transformáciou CBD na THC v kyslom žalúdočnom prostredí navrhnutom niektorými autormi (Obrázok 3). Takáto konverzia bola zistená v štúdiách so simulovanou žalúdočnou tekutinou [59 , 60]. Zdá sa však, že k tejto premene nedochádza in vivo u ľudí, čoho dôkazom je absencia THC v krvi pacientov, ktorí užívali aj veľmi vysoké dávky CBD perorálne. Navyše táto zlúčenina nespôsobuje žiadne psychologické, psychomotorické, kognitívne alebo fyziologické účinky typické pre THC alebo marihuanu. Tento rozpor možno vysvetliť tým, že žalúdočné šťavy dokonale nenapodobňujú skutočné podmienky v žalúdku [61 , 62]. Štúdie na zvieratách tiež ukazujú protichodné údaje. Hložek a spol. [63] preukázali prítomnosť THC v krvi potkanov po perorálnom (a tiež subkutánnom) podaní CBD. Avšak Palazzoli a spol. [64] hlásili žiadne THC v krvi potkanov, ktorým sa orálne podávala jedna vysoká dávka CBD tri aj šesť hodín po podaní. Podobne sa THC nenašlo u morčiat, ktoré dostávali perorálne CBD počas piatich dní [65]. Možná konverzia CBD na THC sa teda zdá pochybná.

Kanabidiol sa v krvi transportuje hlavne vo forme viazanej na proteíny a asi 10 % CBD sa viaže na erytrocyty. Rýchlo sa distribuuje do všetkých orgánov dobre zásobených krvou, ako je mozog, srdce, pľúca a pečeň. Distribučný objem CBD je približne 32 l/kg. Pre svoju vysokú lipofilitu sa pri chronickom užívaní môže hromadiť v tukovom tkanive [4 , 66].

Kanabidiol sa eliminuje metabolizmom a vylučovaním. CBD sa vylučuje v nezmenenom stave aj vo forme metabolitov močom a stolicou [4 , 67]. Uvádzaný polčas CBD u ľudí závisí od štúdie (rôzne dávky, spôsoby podávania) a môže sa líšiť od približne jednej hodiny do piatich dní [58 , 67].

Kanabidiol prechádza biotransformáciou pozostávajúcou z dvoch fáz (Obrázok 3). Prvý sa vyskytuje hlavne v pečeni, kde CBD prechádza transformáciami zahŕňajúcimi izoenzýmy cytochrómu P450 (CYP). V štúdií s ľudským rekombinantným CYP sa ukázalo, že CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 a CYP3A5 môžu metabolizovať CBD, z ktorých CYP3A4 a CYP2C19 hrajú dominantnú úlohu v pečeneých mikrozómoch [68]. Metabolické profily CBD sa líšia podľa druhu. U ľudí bolo identifikovaných asi 40 rôznych metabolitov fázy I a hlavné sú deriváty 7-karboxy-kanabidiolu (7-COOH-CBD). Farmakologická aktivita metabolitov fázy I je odlišná, napr. 7-hydroxy-kanabidiol (7-OH-CBD) ako CBD inhibuje vychytávanie FAAH a AEA, zatiaľ čo 7-COOH-CBD takúto aktivitu nevykazuje; 7-OH-CBD aj 7-COOH-CBD nie sú agonisty TRPV1. CBD aj jeho oxidované metabolity fázy I podliehajú glukuronidácii, ktorá je hlavnou reakciou fázy II [67].

Stojí za zmienku, že CBD nie je len substrátom pre izoenzýmy CYP, ale môže tiež ovplyvňovať ich aktivitu. Ukázalo sa, že CBD je inhibítorom CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 a CYP3A7 [11]. Na druhej strane dlhší príjem CBD môže indukovať expresiu niektorých izoenzýmov, ako sa preukázalo u myší pre CYP3A a CYP2B10. CBD tiež indukovalo expresiu CYP1A1 v ľudských pečeneých bunkách. Vplyv na aktivitu/expresiu izoenzýmov CYP má teda za následok možnosť interakcie CBD s inými súčasne užívanými liekmi [67 , 69]. V oblasti kardiovaskulárnych liečiv bol zatiaľ popísaný jeden prípad takejto interakcie. Súbežné užívanie warfarínu (antikoagulant) a CBD (Epidiolex[®]) zosilnil antitrombotický účinok (zvýšenie medzinárodného normalizovaného pomeru, INR). Ako navrhli autori, mohlo to byť výsledkom súťaženia o väzbu a inhibíciu izoenzýmov CYP zapojených do metabolizmu warfarínu prostredníctvom CBD [70]. Preto je pri súčasnom užívaní CBD s inými liekmi potrebná opatrnosť.

3. Účinky kanabidiolu na kardiovaskulárny systém za fyziologických podmienok

Podávanie fyto-, endo- a syntetických kanabinoidov má rôznorodý a niekedy polyfázický vplyv na krvný tlak (BP) a srdcovú frekvenciu (HR) v závislosti od druhu, spôsobu podania, prítomnosti anestézie a iných experimentálnych podmienok [19]. Kanabinoidy môžu ovplyvňovať kardiovaskulárne funkcie nielen kanabinoidnými receptormi, ale celým radom ďalších receptorov, ktoré sa nachádzajú ako v nervovom systéme, tak priamo v cievach a srdci [19 , 35 , 71 , 72]. Stimulácia centrálnych CB1 receptorov spôsobuje zvýšenie krvného tlaku, zatiaľ čo periférne CB1receptory umiestnené presynapticky na zakončeníach pre- a/alebo postgangliových sympatických neurónov inervujúcich srdce a vaskulárnu rezistenciu sú zodpovedné za hypotenzívne účinky kanabinoidov. Aktivácia CB 1 receptorov umiestnených v myokarde znižuje kontraktilitu. Okrem toho môžu kanabinoidy stimulovať alebo inhibovať Bezoldov-Jarischov reflex, charakterizovaný krátkou a silnou bradykardiou a hypotenziou, prostredníctvom TRPV1 a 5-HT 3 receptorov umiestnených na senzorických vláknach vagového nervu [19 , 72]. Kanabinoidy vo väčšine prípadov spôsobujú vazodilatáciu v izolovaných krvných cievach alebo perfundovaných cievnych riečiskách, hoci sa pozoruje aj vazokonstrikcia. Tieto účinky sú výsledkom priamej aktivácie CB 1TRPV1, PPAR a predpokladané endotelové kanabinoidné receptory. Okrem toho bola v niektorých štúdiách odhalená úloha CB2 , GPR55 a 5-HT1A receptorov vo vazoaktívnych účinkoch kanabinoidov [71 , 72]. Kanabinoidy môžu tiež aktivovať sirotský GPR18 lokalizovaný periférne v krvných cievach (niektorí autori deorfanovali GPR18 ako endoteliálny kanabinoidný receptor, pozri nižšie) a centrálnu v rostrálnej ventrolaterálnej dreni (RVLM), čo vedie k vazorelaxácii a hypotenzii [35 , 73]. Kanabinoidy môžu tiež ovplyvňovať kardiovaskulárny systém prostredníctvom svojich metabolitov, napr. prostanooidov. Vazorelaxácia alebo vazokonstrikcia vyvolaná kanabinoidmi bola teda sprostredkovaná

nepriamo cez prostaglandínový E receptor 4 (EP 4) a prostacyklínový receptor (IP) alebo prostaglandínový E receptor 1 (EP 1) a tromboxánový receptor (TP), v danom poradí [19 , 71].

Hľadanie relevantných štúdií skúmajúcich vplyv CBD na kardiovaskulárny systém za fyziologických podmienok sa uskutočnilo prostredníctvom elektronického vyhľadávania troch databáz (PubMed, Cochrane Library a EBSCO) od ich vzniku do marca 2020. Kľúčové slová pre vyhľadávanie zahŕňali: kanabidiol a kardiovaskulárny systém, hemodynamické, krvné tlak, srdcová frekvencia, prietok krvi, cievy, srdce, vazodilatácia alebo vazorelaxans. Referencie zo zahrnutých štúdií boli tiež ručne vyhľadávané.

Komplexný mechanizmus účinku kanabidiolu umožňuje viacsmerný vplyv na kardiovaskulárny systém. Štúdie, ktoré sa doteraz uskutočnili na zvieratách a ľuďoch, však prevažne naznačujú žiadny alebo len malý účinok CBD podávaného perorálne (po), intravenózne (iv), intraarteriálne, intraperitoneálne (ip), centrálné alebo prostredníctvom inhalácie (po akútnych a opakovaných dávkovanie) na systolický (SBP), diastolický (DBP) alebo stredný (MBP) arteriálny krvný tlak a/alebo srdcovú frekvenciu za fyziologických podmienok (Tabuľka 2) [7 , 15 , 49 , 55 , 74 , 75 , 76 , 77 , 78 , 79 , 80 , 81 , 82 , 83 , 84 , 85 , 86 , 87 , 90 , 93 , 90 , 92 , 94 , 95 , 96 , 97]. Potvrdzujú to výsledky metaanalýzy Sultana a kol. [24], čo neukázalo žiadny vplyv CBD na HR a BP po akútnom a chronickom podávaní (v druhom prípade bola analyzovaná iba HR). Existuje však niekoľko výnimiek. U ľudí sa CBD mierne zvýšilo (pri dávke 40 mg, ale nie 20 mg, podané sublingválne) [98] alebo znížilo pokojový BP (600 mg, po) po akútnom dávkovaní [97 , 99], ale nie po opakovanom dávkovaní (600 mg počas 7 dní, po) [97]. Naopak, nebola pozorovaná žiadna tolerancia na hypotenzný účinok CBD po jeho chronickom perorálnom dávkovaní stúpajúcim zo 100 na 600 mg/deň počas 6 týždňov u pacientov s dystonickými pohybovými poruchami [100]. Ukázalo sa tiež, že CBD môže zvýšiť regionálny cerebrálny prietok krvi (CBF) [101]. Vplyv CBD na kardiovaskulárny systém u ľudí môže závisieť nielen od dávky [98] a trvania podávania [97], ale aj od spôsobu podávania CBD. Perorálne CBD v dávke 90 mg teda neovplyvnilo BP, HR a CBF, avšak rovnaká dávka CBD zapuzdrená ako TurboCBD TM (patentovaná kapsulová formulácia zvyšujúca biologickú dostupnosť CBD) znížila DBP a MBP a zvýšila CBF [94]. U zvierat môže CBD rôzne ovplyvňovať aj kardiovaskulárne parametre. Zvýšil MBP a HR u psov anestetizovaných pentobarbitalom [102], znížil HR u králikov pri vedomí [103], znížený MBP u myší anestetizovaných ketamínom a xylazínom [104], mierne zvýšený SBP, DBP a HR u potkanov pri vedomí [52] a znížený MBP u potkanov anestetizovaných pentobarbitalom [104 , 105]. U potkanov anestetizovaných uretánom nemalo CBD podané intravenózne vplyv na hemodynamické parametre [74]. Keď sa však vstrekuje rýchlo, môže vyvolať Bezoldov-Jarischov reflex prostredníctvom receptorov TRPV1. Okrem toho CBD znížilo Bezoldov-Jarischov reflex vyvolaný aktiváciou 5-HT₃ receptora [52]. CBD môže tiež modifikovať baroreflexnú reakciu po centrálnom (do jadra lôžka stria terminalis, BNST) podaní. Vykazoval teda facilitačný vplyv na reflexnú bradykardiálnu odpoveď na zvýšenie krvného tlaku prostredníctvom aktivácie 5-HT_{1A} receptorov [47]. Po dreni a vagotómii u potkanov anestetizovaných uretánom, tj po zrušení reflexných reakcií a vplyve centrálného nervového systému na kardiovaskulárny systém, CBD vyvolalo zvýšenie HR a systolického tlaku, zatiaľ čo pokles diastolického tlaku bol pravdepodobne výsledkom vazodilatácie [52].

Vazodilatačný účinok CBD bol preukázaný na izolovaných ľudských a zvieracích cievach za oboch fyziologických (Tabuľka 3) [48 , 56 , 106] a patologických (pozri nižšie) stavov a je to pravdepodobne najkonzistentnejší účinok tejto zlúčeniny na kardiovaskulárny systém. Mechanizmus pôsobenia CBD na cievy je zložitý a závisí od skúmaného cievneho riečiska, nezahŕňa však kanabinoidné receptory [48 , 106], okrem izolovaných ľudských mezenterických artérií, kde bola preukázaná závislosť na CB 1 receptoroch [56] . Stojí za zmienku, že CBD spôsobuje časovo závislú vazodilatáciu prostredníctvom jadrových receptorov PPAR- γ [48 , 56 , 106]. Napriek tomu sa vazodilatačný účinok CBD ex vivo vo väčšine prípadov nepremieta do systémového krvného tlaku (žiadne zníženie TK po podaní CBD, pozri vyššie). Experimenty na potkanoch s dreňom a vagotómiou, kde CBD znížilo DBP, ukázali, že vazorelaxačný účinok CBD in vivo môže byť maskovaný neurogénym tónom [52] . Štúdie na endoteliálnych bunkách ľudskej aorty (Tabuľka 3) ukázali, že CBD znížilo fosforyláciu c-Jun N-terminálnej kinázy (JNK), jadrového faktora κ B (NF- κ B), ribozomálnej proteínovej S6 kinázy (p70S6K) a signálneho prevodníka a aktivátora transkripcie 5 (STAT5) a zvýšilo fosforyláciu cAMP responzívny prvok – väzbový proteín (CREB), extracelulárny signál – regulovaná kináza 1/2 (ERK1/2), proteínkináza B (Akt) a endoteliálna syntáza oxidu dusnatého (NOS). Tieto zmeny vo fosforylácii intracelulárnych proteínov môžu vysvetliť vazodilatačné (ERK, Akt a endoteliálny NOS), antiangiogénne (p70S6K a STAT5) a protizápalové (JNK a NF- κ B) vlastnosti CBD [56]. Kanabidiol má tiež pozitívne účinky na bunky hladkého svalstva ciev (Tabuľka 3), ktorých aberantná proliferácia a migrácia sú spojené s rozvojom a progresiou rakoviny a kardiovaskulárnych chorôb. CBD teda inhibovalo proliferáciu a migráciu buniek hladkého svalstva ľudskej pupočníkovej artérie a zvýšilo cytoprotektívny enzým hemoxygenázu-1. Posledný účinok bol sprevádzaný produkciou reaktívnych foriem kyslíka indukovanou CBD [107] . Toto je prekvapujúce pozorovanie vzhľadom na mnohé štúdie demonštrujúce antioxidantné vlastnosti CBD [31] . V inej štúdii však CBD podávané chronicky znižovalo markery oxidačného stresu u potkanov s hypertenziou, ale vykazovalo prooxidačné účinky u normotenzných kontrolných zvierat, najmä u potkanov Wistar-Kyoto (Tabuľka 2) [96] .

Štúdie na izolovaných srdciach, predsieňach alebo jednotlivých kardiomyocytoch (Tabuľka 3) naznačujú priamy negatívny inotropný účinok kanabidiolu [52 , 108 , 109] . V izolovaných srdciach môže CBD znížiť [108] alebo mierne zvýšiť [110] srdcovú frekvenciu a môže mať aj proarytmický efekt [108] . Štúdie na potkanoch s dreňom a vagotómiou ukázali, že CBD môže nepriamo ovplyvniť srdce tým, že prejaví periférny sympatomimetický účinok (prejavuje sa zvýšením HR a SBP), pravdepodobne v dôsledku účinku na uvoľňovanie a/alebo opätovné vychytávanie noradrenalinu zo sympatiky. terminály [52] . Zvýšenie srdcovej frekvencie bolo preukázané aj v niektorých štúdiách na ľuďoch a zvieratách (Tabuľka 2) [52 , 99 , 102] . Okrem toho v metaanalýze od Sultana a kol. [24] , podskupina potkanov vykazovala zvýšenie HR po podaní CBD. Vo väčšine prípadov však CBD neovplyvňuje HR in vivo, čo naznačuje (podobne ako krvné cievy), že periférne účinky môžu byť maskované centrálnymi vplyvmi.

Na záver, za fyziologických podmienok má CBD minimálny vplyv na kardiovaskulárny systém. Preto nenesie zvýšené kardiovaskulárne riziko, ako napríklad THC [36] . Okrem toho môže CBD zmierniť niektoré účinky vyvolané THC v kardiovaskulárnom systéme. U králikov THC (3 mg/kg) a CBD (25 mg/kg) podávané samostatne (iv) znížili HR o približne 40–50 % a 10–20 %, v uvedenom poradí. Predbežná liečba CBD (25 mg/kg) však znížila rozsah a trvanie bradykardie vyvolanej THC [103] . U ľudí viedlo odparené THC (8 mg) k intoxikácii a tachykardii. Nízke dávky CBD (4 mg) v kombinácii s THC zvýšili jeho intoxikačné účinky (ale neovplyvnili zvýšenie HR), zatiaľ čo vysoké dávky CBD (400 mg) zmiernili intoxikáciu vyvolanú THC aj tachykardiu [7] . Pomery THC a CBD môžu byť teda nevyhnutné pre ochranný vplyv CBD na kardiovaskulárne účinky spôsobené THC. V inej štúdii

perorálne podávanie CBD (200, 400 a 800 mg) nemení subjektívne, posilňujúce a kardiovaskulárne účinky fajčeného kanabisu (1/2 cigarety s obsahom ~ 800 mg kanabisu; 5,3–5,8 % THC) [93]. Zmes CBD (1 mg/kg) a THC (0,5 mg/kg) (po) nezabránila tachykardii (na rozdiel od úzkosti a iných účinkov podobných marihuane) vyvolanej samotným THC (0,5 mg/kg; po) u ľudí [77]. V klinickej štúdii s THC (5 a 15 mg) a nízkymi (5,4 mg THC, 5,0 mg CBD) a vysokými (16,2 mg THC, 15,0 mg CBD) dávkami Sativexu[®] nebola pozorovaná žiadna významná CBD-indukovaná modulácia tachykardie a iných fyziologických účinkov vyvolaných THC [111]. Na druhej strane, CBD pri ekvimolárnych konternáciách znížilo THC-indukované zvýšenie HR a zníženie pulzného tlaku a koronárneho prietoku krvi v izolovaných srdciach potkanov [110].

4. Účinky kanabidiolu na kardiovaskulárny systém za patologických stavov

Zdá sa, že endokanabinoidný systém nie je významný pre kardiovaskulárnu reguláciu za fyziologických podmienok, keďže ani inhibítory FAAH, ani antagonisy receptora CB 1 významne neovplyvňujú krvný tlak u normotenzných zvierat [19 , 20]. Táto situácia sa mení v patologických stavoch, keď je často pozorovaná aktivácia endokanabinoidného systému [20 , 27]. Takáto aktivácia môže byť protektívna alebo škodlivá, napr. endokanabinoidmi indukovaná vazorelaxácia je prospešná pri arteriálnej hypertenzii, ale škodlivá pri septickom šoku alebo portálnej hypertenzii [20 , 27]. Patologické stavy môžu tiež modifikovať účinok podávaných kanabinoidov, napr. depresívna odpoveď na THC je silnejšia u hypertonikov ako u normotenzných pacientov [20]. Okrem toho vplyv kanabinoidov na kardiovaskulárny systém možno dosiahnuť ich modulačným účinkom na imunitné procesy alebo redoxnú rovnováhu, ku ktorej dochádza prostredníctvom kanabinoidných a nekanabinoidných receptorov. Kanabinoidy môžu spôsobiť oxidačný stres a prozápalové účinky (hlavne prostredníctvom CB 1 receptorov), ako aj antioxidantné a protizápalové účinky (hlavne prostredníctvom CB 2 receptorov) [27.31]. Je známe, že kanabidiol má antioxidantné (až na niektoré výnimky, pozri vyššie) a protizápalové vlastnosti [6 , 30 , 3132 , 33]. Môže mať teda terapeutický potenciál pri liečbe rôznych kardiovaskulárnych ochorení, pretože oxidačný stres a zápal sú podstatnou súčasťou ich patogenézy.

4.1. Kardiovaskulárne zmeny vyvolané stresom

Kanabidiol môže pôsobiť ako činidlo proti úzkosti v stresových podmienkach tak na zvieracích modeloch [55 , 82 , 87], ako aj na ľuďoch [80]. Stresové situácie sú spojené so zvýšením krvného tlaku a srdcovej frekvencie, zatiaľ čo metaanalýza od Sultana a kol. [24] ukázali, že CBD eliminuje oboje. Poklesy zvýšeného MBP a HR v modeloch stresu u potkanov boli pozorované po podaní CBD intraperitoneálne [55 , 82], ako aj centrálne do cisterna magna [87] alebo BNST [90] (Tabuľka 4). Je zaujímavé, že injekcia CBD do BNST vyvolala tieto účinky iba v kontextovom podmienenom strachu u potkanov [90]. Pri akútnom obmedzujúcom strese CBD podávané do BNST (v rovnakých dávkach) neovplyvnilo MBP a dokonca zvýšilo obmedzovaním indukované zvýšenie HR [92]. Bolo preukázané, že CBD ovplyvňuje zmeny súvisiace so stresom v kardiovaskulárnom systéme prostredníctvom 5-HT1A receptorov [55 , 90 , 92]. U ľudí podstupujúcich rôzne druhy stresu boli hlásené protichodné výsledky. CBD (300 alebo 600 mg, po) teda neovplyvnilo krvný tlak a/alebo HR zvýšenú simulovaným verejným prejavom [80 , 112]. Naopak, akútne podanie CBD (600 mg, po) znížilo alebo malo tendenciu znižovať krvný tlak (a ďalšie hemodynamické parametre, vid'. Tabuľka 4) a zvýšená HR počas rôznych stresových podmienok, ako je mentálny aritmetický test, izometrický test držania ruky alebo chladový stres [99]. V inej štúdii rovnaká dávka CBD po akútnej aj chronickej liečbe (na sedem

dní) mierne znížila SBP, ale neovplyvnila HR (a ďalšie kardiovaskulárne parametre, pozri Tabuľka 4) počas izometrického cvičenia namáhania rukoväte. Tolerancia (pozorovaná v pokojových podmienkach, pozri vyššie) na hypotenzný účinok CBD počas stresu sa teda nevyvíja. Okrem toho sa preukázalo, že opakované dávkovanie CBD znížilo arteriálnu stuhnutosť a zlepšilo funkciu endotelu [97]. Stručne povedané, CBD, okrem svojho potenciálneho anxiolytického účinku, môže vykazovať ďalšie priaznivé hemodynamické účinky v stresových situáciách. Tieto ochranné účinky však môžu byť aspoň čiastočne výsledkom antianxiolytických vlastností CBD. Stojí za zmienku, že stres je pravdepodobne stav, v ktorom je vplyv CBD na hemodynamické parametre najvýraznejší.

4.2. Arteriálna hypertenzia

Arteriálna hypertenzia je spojená so zmenami v endokanabinoidnom systéme (napr. zvýšenie AEA v plazme), ktoré môžu naznačovať jeho aktiváciu. Kanabinoidy podávané hypertenzným zvieratám majú často zmenené hemodynamické reakcie – objavuje sa alebo je zosilnená hypotenzná fáza. Inhibícia FAAH môže vyvolať hypotenzívny účinok, ktorý závisí od veku zvierat a experimentálneho modelu hypertenzie. Endokanabinoidy tiež preukázali modulačný účinok na oxidačný stres a zápal pri hypertenzii, ktoré sú dôležitou súčasťou patogenézy tohto ochorenia [19 , 20 , 27 , 113 , 114]. Ak vezmeme do úvahy vazorelaxačný účinok, moduláciu zápalových a oxidačných procesov a metabolizmus endokanabinoidov [23 , 27 , 30 , 31 , 71], možno od ich použitia pri hypertenzii očakávať určité výhody.

Doteraz sa uskutočnili štúdie na dvoch modeloch hypertenzie u potkanov (Tabuľka 4) – u spontánne hypertenzných potkanov (SHR; model primárnej hypertenzie) a hypertenzie indukovanej deoxykortikosterónacetátom (DOCA-soľ; model sekundárnej hypertenzie) [48 , 52 , 96]. Štúdie na izolovaných malých mezenterických artériách ukázali opačné účinky CBD v týchto dvoch modeloch. V prvom prípade bol vazorelaxačný účinok CBD znížený, zatiaľ čo v druhom prípade bol posilnený [48]. Tieto opačné účinky môžu vyplývať z odlišnej patogenézy a zmien v endokanabinoidnom systéme v používaných modeloch hypertenzie [20]. Okrem toho existovali aj určité rozdiely v mechanizme vazodilatačného účinku CBD v týchto dvoch modeloch (pozri Tabuľka 4) [48]. Podobne ako pri SHR, vazodilatačný účinok CBD v izolovaných pľúcnych artériách bol znížený u pacientov s hypertenziou [48]. V izolovaných mezenterických artériách hypertonikov však nebola pozorovaná žiadna zmena vazorelaxačnej odpovede na CBD [56].

U potkanov pri vedomí so spontánnou hypertenziou zvýšilo ip podanie CBD krvný tlak v prvých minútach po injekcii o niečo silnejšie ako pri normotenznej kontrole [52]. Môže teda byť výsledkom zhoršeného vazodilatačného účinku CBD odhaleného pri SHR [48]. Avšak hemodynamické účinky u dreňovaných a vagotomizovaných SHR (zvýšenie SBP a HR a zníženie DBP) boli porovnateľné s kontrolami [52]. U uretánom anestetizovaných SHR vyvolalo rýchle iv podanie CBD silnejší Bezold-Jarischov reflex ako u kontrolných zvierat [52]. Počas dvojtýždňového podávania CBD potkanom so soľou SHR a DOCA sa nepozoroval žiadny významný vplyv na krvný tlak a srdcovú frekvenciu. Zároveň sa však zistil pokles markerov oxidačného stresu v plazme a srdci týchto zvierat [96]. Záverom možno povedať, že doteraz vykonané štúdie neodhalili hypotenzný účinok CBD pri hypertenzii, hoci táto zlúčenina vykazuje pri tomto ochorení antioxidačné vlastnosti.

4.3. Ischémia/infarkt myokardu, kardiomyopatie, myokarditída

Vysoký kardioprotektívny potenciál CBD sa predpokladal už skôr (Tabuľka 4). Viaceré štúdie poukazujú na priaznivé účinky pri ischemii/infarkte myokardu, ktorý bol získaný u experimentálnych zvierat podviazaním ľavej prednej zostupnej artérie u potkanov [49 , 105 , 115] alebo ľavej cirkumflexnej koronárnej artérie u králikov [116]. Podávanie CBD pred ligáciou koronárnej artérie a bezprostredne pred reperfúziou znížilo veľkosť infarktu. Okrem toho CBD podávané pred indukciou ischemie znížilo počet ventrikulárnych arytmií a znížilo kolagénom indukovanú agregáciu krvných doštičiek. Antiarytmický účinok CBD môže byť sprostredkovaný inhibíciou uvoľňovania arytmogénnych látok z krvných doštičiek [105]. Ďalšia štúdia odhalila, že antiarytmický účinok CBD proti komorovým arytmiám vyvolaným ischemiou/reperfúziou závisí od receptorov adenozinu A1 [49] . U králikov CBD podávané pred experimentálne vyvolaným akútnym infarktom myokardu znížilo veľkosť infarktu, zvýšilo prietok krvi v oblasti s defektom perfúzie, znížilo hladiny srdcového troponínu I v krvi a znížilo myocelulárnu apoptózu. Okrem toho CBD zlepšilo funkciu ľavej komory a chránilo pred reperfúznym poškodením, ktoré bolo spojené so zníženou infiltráciou leukocytov v srdci [116]. Chronická liečba CBD tiež zmenšila veľkosť infarktu a infiltráciu srdcových leukocytov v potkanom modeli ischemie a reperfúzie. Tieto účinky súviseli so zníženými hladinami interleukínu 6 v sére. Zníženie veľkosti infarktu pomocou CBD sa však pozorovalo iba in vivo, ale nie v izolovaných srdciach. Zdá sa teda, že kardioprotektívne účinky CBD pri infarkte myokardu nie sú priame a môžu vyplývať z jeho protizápalových vlastností [115].

Kanabidiol tiež vykazuje potenciálne priaznivé účinky pri iných srdcových poruchách (Tabuľka 4). Napríklad zmierňuje kardiotoxicitu doxorubicínu (antracyklínové protirakovinové antibiotikum) u potkanov. Chronické podávanie CBD počas štyroch týždňov znížilo doxorubicínom indukované histopatologické zmeny v srdci a zvýšenia sérových markerov poškodenia myokardu – kreatínkinázy a troponínu T. Kardioprotektívny účinok CBD bol spojený so zníženým srdcovým malondialdehydom, oxidom dusnatým, faktorom nekrózy nádorov- α (Hladiny TNF- α) a vápnikových iónov, zvýšenej hladiny glutatiónu, selénu a zinku v srdci, znížená expresia NF-kB, indukovateľná NOS a kaspáza-3 a zvýšená expresia survivínu [117]. V inej štúdii liečba CBD počas piatich dní zlepšila srdcovú dysfunkciu vyvolanú doxorubicínom, znížila aktivitu kreatínkinázy a laktátdehydrogenázy v sére (markery srdcového poškodenia). Podobne ako v predchádzajúcej štúdii liečba CBD výrazne znížila oxidačný a nitračný stres a bunkovú smrť pri kardiomyopatii vyvolanej doxorubicínom. Okrem toho CBD zvýšilo zhoršenú funkciu mitochondrií srdca a biogenézu v tejto patológii [118]. V modeli experimentálnej autoimunitnej myokarditídy u myší injekcie CBD zlepšili systolické a diastolické vlastnosti ľavej komory a zároveň znížili jej fibrotickú remodeláciu, zápal, nekrózu a mononukleárnu infiltráciu. Biochemické testy potvrdili zmiernenie zápalu spojeného so zníženou expresiou prozápalových cytokínov (interleukín 6 a 1 β a interferón- γ) a hladinami srdcového 4-hydroxynonenalu a 3-nitrotyrozínu (markery oxidačného a nitračného stresu, v tomto poradí) [119]. Kardioprotektívne vlastnosti CBD boli tiež odhalené na zvieracom modeli diabetu (pozri nižšie).

4.4. Mŕtvica, neonatálna hypoxicko-ischemická encefalopatia, encefalitída spojená so sepsou

Neuroprotektívne vlastnosti CBD boli preukázané na širokej škále zvieracích modelov neurologických porúch vrátane epilepsie, Alzheimerovej choroby, Huntingtonovej choroby, Parkinsonovej choroby a roztrúsenej sklerózy [11 , 17 , 30 , 66]. Existujú aj dôkazy (Tabuľka 4) pre priaznivé účinky CBD pri mozgových poruchách spojených s hypoxiou a/alebo ischemiou, ako je mŕtvica a neonatálna hypoxicko-ischemická encefalopatia (HIE).

Účinky kanabidiolu pri ischemickej cievnej mozgovej príhode boli študované hlavne u myší a potkanov s oklúziou strednej cerebrálnej artérie (Tabuľka 4). V tomto modeli cievnej mozgovej príhody CBD podávané pred a/alebo po ischemii znížilo objem infarktu [50 , 53 , 120 , 121 , 122] (ale nie u novonarodených potkanov [123]) a zlepšilo zhoršené neurologické a/alebo neurobehaviorálne funkcie [50 , 120 , 121 , 122 , 123 , 124]. CBD zvýšilo cerebrálny prietok krvi počas oklúzie [50 , 53], čo je v súlade s metaanalýzou od Sultana a kol. [24], ktorý naznačoval zvýšený CBF v myšiacích modeloch mŕtvice po podaní CBD. Jedna štúdia navyše ukázala, že CBD tiež potlačil pokles CBF v dôsledku zlyhania cerebrálnej mikrocirkulácie počas 1 hodiny po reperfúzii [50]. Vplyv CBD na objem infarktu a CBF bol sprostredkovaný, aspoň čiastočne, prostredníctvom serotonínových 5-HT_{1A} receptorov a nebol závislý od kanabinoidných receptorov a vaniloidných TRPV₁ receptorov [50 , 53 , 121]. Dôležité je, že opakovaná liečba CBD počas 14 dní pred oklúziou neodhalila vývoj tolerancie na jeho neuroprotektívne vlastnosti [50]. Bolo preukázané, že CBD vyvoláva neuroprotektívne vlastnosti, keď sa podáva aj po dlhšom čase po cerebrálnej ischemii. Opakovaná liečba CBD najneskôr od prvého alebo tretieho dňa po indukcii mŕtvice teda zlepšila funkčné deficity, mieru prežitia a ischemické poškodenie [124]. Ochranné účinky CBD proti hipokampálnej neurodegenerácii a kognitívnej poruche alebo motorickej hyperaktivite boli preukázané u pieskomilov a potkanov vystavených cerebrálnej ischemii vyvolanej bilaterálnou oklúziou krčnej tepny [125 , 126]. Neuroprotektívne pôsobenie CBD na zvieracích modeloch mŕtvice bolo spojené so zníženou excitotoxicitou [123], aktiváciou glií [121 , 123 , 124 , 126], porucha metabolizmu neurónov [123] a apoptóza [121 , 123 , 124]. CBD tiež znížilo neurozápal vyvolaný mŕtvicou, pretože znížilo počet buniek pozitívnych na myeloperoxidázu (neutrofilny) [50 , 121] a znížilo expresiu zápalových faktorov, ako je TNF- α receptor 1 a NF-KB v mozgu [122]. Okrem toho môže CBD zmierniť postischemické poškodenie prostredníctvom inhibície proteínu skupiny box1 s vysokou mobilitou (HMGB1). Tento nehistónový proteín viažuci DNA sa masívne uvoľňuje do extracelulárneho priestoru zo zápalových a nekrotických buniek po ischemii a indukuje expresiu génov spojených s neurozápalom a aktiváciou mikroglíi. Liečba CBD skutočne znížila plazmatickú hladinu HMGB1 a počet HMGB1-pozitívnych buniek v mozgu myší podliehajúcich fokálnej cerebrálnej ischemii [121 , 124]. Je potrebné poznamenať, že pri cerebrálnej ischemii CBD vyvolalo niektoré priaznivé účinky v závislosti od dávky krivky v tvare zvona. Prevencia elektroencefalografického sploštenia bola teda najväčšia pri 5 mg/kg CBD (1,25–20 mg/kg) [125] a zníženie objemu infarktu s 1 mg/kg CBD (0,1–10 mg/kg) [53].

Najčastejšou príčinou poškodenia mozgu u novorodencov je perinatálna hypoxicko-ischemická encefalopatia spôsobená asfyxiou. Kanabidiol sa považuje za sľubný neuroprotektant po neonatálnej hypoxii-ischemii a ako bolo uvedené vyššie, v Európskej únii má táto zlúčenina dokonca status lieku na ojedinelé ochorenia pri perinatálnej asfyxii. Najväčší počet dôkazov o ochrannom pôsobení CBD v HIE je založený na štúdiách na novonarodených prasiatkach vystavených hypoxii-ischemii [54 , 127 , 128 , 129 , 130 , 131] (Tabuľka 4). Priaznivé účinky CBD na experimentálny neonatálny HIE zahŕňajú zmiernenie zníženej mozgovej aktivity [54 , 127 , 128 , 129 , 130 , 131], poruchu metabolizmu neurónov [127 , 128 , 129 , 131], histopatologické zmeny, 5129 excitotoxicitu] v mozgu [127 , 128], neurónová nekróza a/alebo apoptóza [54 , 129 , 130 , 131], astrogliálna a/alebo mikroglialna aktivácia [131], neurozápal [54 , 128 , 129 , 130 , 131] a oxidačný stres v mozgu [54 , 130 , 131]. CBD môže tiež znížiť vzdialené zápalové poškodenie pľúc spojené s poškodením mozgu vyvolaným hypoxiou-ischemiou [130]. Okrem toho môže CBD znížiť hypoxiou-ischemiou vyvolaný pokles krvného tlaku [54 , 127 , 129 , 130 , 131]. Avšak vysoká dávka CBD (50 a 25 mg/kg; najbežnejšia dávka v predchádzajúcich štúdiách bola 1 mg/kg) vyvolala u niektorých prasiatok významnú hypotenziu (CBD 50 mg/kg u dvoch zo štyroch prasiatok a CBD 25 mg/kg u jedného zo štyroch prasiatok). Okrem toho jedno prasiatko utrpel smrteľnú zástavu srdca po infúzii CBD v dávke 50

mg/kg [132]. Preto je potrebná opatrnosť počas liečby vysokými dávkami CBD kvôli možnému výskytu kardiovaskulárnych vedľajších účinkov. Priaznivé účinky CBD boli tiež odhalené u myší [133] a potkaních modelov [134 , 135] novorodeneckého HIE (Tabuľka 4). Je pozoruhodné, že CBD vykazuje širšie terapeutické časové okno, ako sa uvádza pre hypotermiu a iné neuroprotektívne liečby [133]. K ochrannému pôsobeniu CBD pri poškodení mozgu vyvolanom hypoxiou-ischémiou dochádza, aspoň čiastočne, prostredníctvom receptorov CB 2 a 5-HT 1A [54 , 130]. Štúdie na rezoch predného mozgu novonarodených myší podstúpili depriváciu kyslíka a glukózy odhalili, že okrem CB2 receptorov môžu neuroprotektívne účinky CBD sprostredkovať aj adenosínové receptory (hlavne A2) [136]. Niektorí autori však uviedli, že CBD (pri nízkych alebo vysokých dávkach) nevykazovali žiadne neuroprotektívne vlastnosti v experimentálnych modeloch neonatálneho HIE [137]. Napriek tomu môže CBD zvýšiť ochranné účinky hypotermie, zlatého štandardu na liečbu dojčiat s HIE [129 , 131].

Protizápalové a cievne stabilizačné účinky CBD boli tiež odhalené pri myšacej encefalitíde vyvolanej podávaním lipopolysacharidu (LPS) (Tabuľka 4). LPS vyvolal arteriolárnu a venulárnu vazodilatáciu, zvýšil margináciu leukocytov, zvýšil expresiu prozápalových TNF- α a COX-2, vyššie hladiny markerov oxidačného stresu (malondialdehyd a 4-hydroxynonenal) a narušil hematoencefalickú bariéru. Liečba CBD zmiernila takmer všetky tieto zmeny vyvolané LPS (s výnimkou markerov oxidačného stresu) a navyše znížila indukovateľnú expresiu NOS. CBD teda môže ponúknuť možnosť liečby encefalitídy a encefalopatie súvisiacej so sepsou [138].

4.5. Renálna a hepatálna ischémia/reperfúzne poškodenie

Ukázalo sa, že kanabidiol chráni pred ischémiou/reperfúznym poškodením obličiek a pečene (Tabuľka 4). Tento typ poškodenia sa môže vyskytnúť počas šoku a operácie alebo transplantácie týchto orgánov. V modeli renálneho ischémie/reperfúzneho poškodenia u potkanov CBD významne znížilo histopatologické zmeny v obličkách a znížilo sérový kreatinín (marker funkcie obličiek). Nefroprotektívny účinok CBD bol spojený so zlepšeným oxidačným a nitračným stresom vyvolaným ischémiou/reperfúziou, zápalom a apoptózou [139]. Podobné ochranné účinky sa dosiahli u hlodavcov podrobených ischémii/reperfúzii pečene. CBD teda znížilo sérové transaminázy (markery poškodenia pečene) a histopatologické zmeny, bunkovú smrť, oxidačný a nitračný stres a zápal v pečeni [140 , 141]. Ukázalo sa, že mechanizmus tohto hepatoprotektívneho účinku môže zahŕňať oslabenú aktiváciu NF-KB, p38 MAPK a JNK pomocou CBD [141]. Štúdie in vitro na sínusoidných bunkách ľudskej pečene ukázali, že CBD môže zmierniť TNF-a-indukovanú expresiu adhézných molekúl (ICAM-1 a VCAM-1) a adhéziu polymorfonukleárných buniek na pečeneňové sínusové bunky. To korešponduje s CBD-indukovaným poklesom expresie ICAM-1 a infiltráciou neutrofilov v pečeni myší podrobených ischémii/reperfúznemu poškodeniu [141]. Zdá sa, že hepatoprotektívne účinky CBD nie sú závislé od kanabinoidných receptorov, pretože neboli zoslabené antagonistami CB 1 a CB 2 in vitro a stále boli prítomné u myší s knockoutovaným CB 2 [141]. Stručne povedané, CBD má veľký terapeutický potenciál pri prevencii a zmierňovaní ischemického/reperfúzneho poškodenia rôznych orgánov, ako sú srdce, mozog, obličky a pečeň.

4.6. Kardiovaskulárne komplikácie diabetu

Diabetes mellitus spôsobuje mnohé srdcové a cievne komplikácie, ako je ateroskleróza, retinopatia alebo kardiomyopatia, ktoré sú spojené s vaskulárnou endoteliálnou dysfunkciou, zvýšeným zápalom

a oxidačným stresom. CBD neovplyvňuje hladinu glukózy v krvi u diabetických zvierat [142 , 143 , 144] a ľudí [145]. Okrem toho u pacientov s diabetom 2. typu CBD neovplyvnila glykemickú kontrolu, citlivosť na inzulín, lipidový profil, telesnú hmotnosť a hemodynamické parametre [145]. Avšak vďaka svojim antioxidantným, protizápalovým a vaskulo-, kardio- a neuroprotektívnym vlastnostiam CBD môže zmierniť kardiovaskulárne komplikácie diabetu (Tabuľka 4).

Narušenie funkcie a integrity endotelu je nevyhnutné pre rozvoj rôznych diabetických komplikácií. V endotelových bunkách ľudskej koronárnej artérie vystavených vysokej hladine glukózy bola indikovaná zvýšená tvorba mitochondriálneho superoxidu, tvorba 3-nitrotyrozinu, aktivácia NF-KB, indukateľná expresia NOS a adhézných molekúl, transendotelová migrácia monocytov a ich adhézia k endotelu. Predúprava CBD zmiernila všetky tieto negatívne účinky. Okrem toho tiež zlepšila narušenie funkcie endotelovej bariéry vyvolané vysokou glukózou. Ochranné účinky CBD v endotelových bunkách boli nezávislé od CB 1 a CB 2 [146].

Vplyv CBD na funkciu krvných ciev bol skúmaný u Zucker diabetických masných potkanov (ZDF) – model diabetu 2. In vitro inkubácia s CBD zosilnila vazodilatačný účinok acetylcholínu v izolovanej aorte a femorálnej artérii a tento účinok bol silnejší v porovnaní s normoglykemickými kontrolnými zvieratami [57 , 147]. Štúdie skúmajúce mechanizmus účinku vo femorálnych artériách ukázali, že CBD aktivuje cyklooxygenázu a následne indukuje produkciu zlúčenín aktivujúcich vazodilatačné EP 4 prostanoidné receptory. Okrem toho bol účinok CBD závislý od superoxiddismutázy a CB22 receptorov. Je zaujímavé, že vo femorálnych artériách ZDF CBD odhalilo vazodilatačný účinok CBagonista receptora HU308 (táto zlúčenina bez prítomnosti CBD nevykazovala žiadny vazodilatačný účinok) [57]. Kanabidiol môže tiež zlepšiť vazorelaxáciu u diabetických potkanov po liečbe in vivo. Opakované podávanie CBD počas siedmich dní teda výrazne zvýšilo vazodilataciu na acetylcholín v izolovaných mezenterických artériách (ale nie v aorte a femorálnych artériách) a tento účinok bol citlivý na inhibíciu COX a NOS. Okrem toho CBD znížilo niektoré sérové metabolické a kardiovaskulárne biomarkery (pozri Tabuľka 4). Prekvapivo však zvýšilo cirkulujúce hladiny endotelínu 1, čo je v rozpore so zlepšením vaskulárnej funkcie [144]. Je pozoruhodné, že u ľudí s diabetom 2. typu CBD nielenže nevykazovalo zvýšené vazodilatačné vlastnosti (v izolovaných pľúcnych artériách) [48], ale vazorelaxačné reakcie CBD boli otupené (v mezenterických artériách) [144].

Liečba kanabidiolom môže byť prospešná pri diabetickej retinopatii, ktorá sa vyznačuje zvýšenou vaskulárnou permeabilitou a neurotoxicitou. U potkanov s diabetom vyvolaným streptozotocínom (model diabetu 1. typu) chronické podávanie CBD zlepšilo funkciu hematoretinálnej bariéry, znížilo oxidačný a nitračný stres, znížilo hladiny TNF- α a ICAM-1 a zabránilo smrti nervových buniek v sietnici. Okrem toho CBD znížilo retinálne hladiny vaskulárneho endotelového rastového faktora (VEGF), čo korelovalo s rozpadom hemato-retinálnej bariéry [142]. Naopak, CBD zvýšilo cirkulujúci VEGF u potkanov ZDF, takže účinky CBD na tento mediátor si vyžadujú ďalšie skúmanie [144]. Ochranné vlastnosti CBD v diabetickej sietnici môžu byť spôsobené inhibíciou aktivácie p38 MAPK. Táto proteínkináza je následným cieľom oxidačného stresu a prozápalových cytokínov a jej aktivácia môže zvýšiť vaskulárnu permeabilitu a bunkovú smrť, kľúčové prvky patogenézy diabetickej retinopatie [142].

Ďalšou komplikáciou diabetu je kardiomyopatia, charakterizovaná diastolickou a následnou systolickou dysfunkciou ľavej komory. Patogenéza diabetickej kardiomyopatie je komplexná a zahŕňa oxidačný/nitračný stres, zápal, srdcovú fibrózu a smrť kardiomyocytov. U myší s diabetom vyvolaným streptozotocínom chronicky podávané CBD zmiernuje všetky tieto zmeny inhibíciou prozápalových dráh a dráh bunkovej smrti (NF- κ B, p38 a p38 α MAPK, JNK) a zosilnením signálnej dráhy prežitia (Akt) [143]. Podobne v ľudských kardiomyocytoch CBD eliminovalo nepriaznivé účinky hyperglykémie znížením oxidačného a nitračného stresu, aktiváciou NF- κ B a bunkovou apoptózou [143].

5. Účinky abnormálneho kanabidiolu na kardiovaskulárny systém

Abnormálny kanabidiol (chemická štruktúra Obrázok 4) je syntetický regioizomér kanabidiolu, ktorý v predbežných štúdiách nevykazoval zjavné behaviorálne účinky [51 , 148 , 149]. Abn-CBD spôsobuje hypotenziu u anestetizovaných psov [148] a myší [51 , 150] po systémovom podaní a vazodilatáciu u izolovaných myší a potkanieho mezenterického lôžka [51] , potkaních mezenterických artérií [150 , 151 , 152 [3, 52],], králičie [154] a ľudské pľúcne tepny [155]. Tieto účinky nie sú závislé od kanabinoidných receptorov. Vazorelaxačný účinok Abn-CBD sa hypoteticky vyskytuje prostredníctvom neidentifikovaného endotelového receptora nazývaného Abn-CBD receptor alebo endoteliálny kanabinoidný receptor a je inhibovaný CBD a O-1918, predpokladanými antagonistami tohto receptora [51 , 71 , 73]. Na základe súčasných poznatkov je však existencia špecifického endotelového receptora pre Abn-CBD dosť kontroverzná. Abn-CBD je agonista GPR18 a O-1918 a CBD slúžia ako antagonist alebo čiastočný agonista/antagonista tohto receptora [73 , 156]. Niektorí autori preto naznačujú, že navrhovaným endotelovým kanabinoidným receptorom môže byť GPR18. Nie všetky experimentálne pozorovania to však explicitne potvrdzujú [73]. Okrem toho, aktivácia vysoko vodivých kanálov K⁺ (BK Ca) aktivovaných Ca²⁺ + nezávisle od GPR18 môže prispieť k vazodilatačnému pôsobeniu Abn-CBD [157]. Abn-CBD môže tiež znížiť krvný tlak po intra-RVLM podaní prostredníctvom aktivácie GPR18, čo vedie k sympatoinhibícii [158]. Okrem toho je táto zlúčenina agonistom GPR55, avšak tento receptor nesprostredkuje vazorelaxačnú odpoveď na Abn-CBD [150].

Chronicky podávané Abn-CBD malo priaznivé účinky na kardiovaskulárny systém u potkanov znížením priemerného krvného tlaku, zvýšením koncentrácie adiponektínu v plazme a srdci, zvýšením dostupnosti NO v cievach, zlepšením funkcie ľavej komory alebo znížením reaktívnych foriem kyslíka v srdci [159]. Abn-CBD tiež vykazoval kardioprotektívne účinky u potkanov s diabetom vyvolaným streptozotocínom. Zmiernil srdcovú dysfunkciu (ale nie srdcovú hypertrofiu), vagovú dominanciu, oxidačný stres myokardu a znížil hladiny srdcového a/alebo cirkulujúceho NO a adiponektínu u diabetickej potkanov [160]. Všetky tieto priaznivé účinky boli zrušené O-1918, čo naznačuje úlohu GPR18 v ochrannom pôsobení Abn-CBD v kardiovaskulárnom systéme [159,160]Kardioprotekcia pozorovaná u diabetickej potkanov nebola sprevádzaná zlepšením glykemickej kontroly – Abn-CBD neovplyvnil hladinu glukózy v krvi a inzulínu [160]. V iných štúdiách však táto zlúčenina vykazuje antidiabetický potenciál prostredníctvom aktivácie GPR55 [161 , 162 , 163 , 164]. Abn-CBD má tiež neuroprotektívne vlastnosti, pretože znižuje objem infarktu rovnako silne ako CBD v myšom modeli mŕtvice [53]. Stručne povedané, CBD aj jeho syntetický analóg Abn-CBD majú vazodilatačné vlastnosti (zároveň CBD inhibuje vazorelaxačný účinok Abn-CBD) a vykazujú potenciálne priaznivé účinky na kardiovaskulárny systém, avšak prostredníctvom rôznych (aj čiastočne opačných) mechanizmov. . Tento zjavný rozpor by sa dal vysvetliť komplexným a viaccielovým mechanizmom účinku CBD, napr. (1) vazodilatačný účinok CBD nastáva prostredníctvom priamej alebo nepriamej aktivácie rôznych receptorov (v závislosti od cievneho lôžka) vrátane CB1 , TRPV1, EP4 , IP a PPAR- γ [48 , 56 , 106]; (2) CBD môže pôsobiť ako antagonist aj čiastočný agonista GPR18 [156]; a (3) CBD

priamo antagonizuje GPR55 [11], ale môže potenciálne aktivovať tento receptor nepriamo prostredníctvom inhibície degradácie endokanabinoïdov [27].

6. Závery

Tento článok zhrnul účinky kanabidiolu, neintoxikačnej zložky kanabisu so širokým terapeutickým potenciálom a dobrým bezpečnostným profilom, na kardiovaskulárny systém za fyziologických a patologických podmienok (zhrnuté v Obrázok 5). CBD môže ovplyvniť kardiovaskulárny systém prostredníctvom rôznych priamych a nepriamych mechanizmov. Podrobné určenie vplyvu CBD na kardiovaskulárny systém je dôležité vzhľadom na stále zvýšené používanie tejto zlúčeniny na terapeutické (vrátane samoliečby) alebo rekreačné účely. Až na pár výnimiek sa však vplyv CBD na kardiovaskulárny systém za fyziologických podmienok javí ako zanedbateľný, čo potvrdzuje dobrý bezpečnostný profil tohto kanabinoïdu. Na druhej strane sa zvažuje potenciálna aplikácia CBD na liečbu kardiovaskulárnych porúch. Pri experimentálnych patologických stavoch, ako je hypertenzia, srdcové choroby, mŕtvica, neonatálna hypoxia-ischémia, diabetes alebo ischemické/reperfúzne poškodenie pečene a obličiek, ochranný účinok CBD spojený s jeho protizápalovým antioxidačným účinkom, často sa odhalí antiapoptotické, vaskuloprotektívne, kardioprotektívne alebo neuroprotektívne účinky. Napriek svojim vazodilatačným vlastnostiam sa nepreukázalo, že by CBD vykazovalo hypotenzný účinok na zvieracích modeloch hypertenzie. Táto zlúčenina však môže znížiť zvýšenie krvného tlaku vyvolané stresom u ľudí aj zvierat. Napriek tomu je potrebné zdôrazniť, že s CBD sa neuskutočnil takmer žiadny klinický výskum pri ochoreniach kardiovaskulárneho systému, a preto sa jeho terapeutický potenciál nepremiata do klinickej praxe. Ďalšie štúdie, najmä klinické výskumy, sú oprávnené odporučiť použitie CBD pri liečbe kardiovaskulárnych porúch. Nepreukázalo sa, že by CBD vykazovalo hypotenzný účinok na zvieracích modeloch hypertenzie. Táto zlúčenina však môže znížiť zvýšenie krvného tlaku vyvolané stresom u ľudí aj zvierat. Napriek tomu je potrebné zdôrazniť, že s CBD sa neuskutočnil takmer žiadny klinický výskum pri ochoreniach kardiovaskulárneho systému, a preto sa jeho terapeutický potenciál nepremiata do klinickej praxe. Ďalšie štúdie, najmä klinické výskumy, sú oprávnené odporučiť použitie CBD pri liečbe kardiovaskulárnych porúch. Nepreukázalo sa, že by CBD vykazovalo hypotenzný účinok na zvieracích modeloch hypertenzie. Táto zlúčenina však môže znížiť zvýšenie krvného tlaku vyvolané stresom u ľudí aj zvierat. Napriek tomu je potrebné zdôrazniť, že s CBD sa neuskutočnil takmer žiadny klinický výskum pri ochoreniach kardiovaskulárneho systému, a preto sa jeho terapeutický potenciál nepremiata do klinickej praxe. Ďalšie štúdie, najmä klinické výskumy, sú oprávnené odporučiť použitie CBD pri liečbe kardiovaskulárnych porúch. jeho terapeutický potenciál sa nepremiata do klinickej praxe. Ďalšie štúdie, najmä klinické výskumy, sú oprávnené odporučiť použitie CBD pri liečbe kardiovaskulárnych porúch. jeho terapeutický potenciál sa nepremiata do klinickej praxe. Ďalšie štúdie, najmä klinické výskumy, sú oprávnené odporučiť použitie CBD pri liečbe kardiovaskulárnych porúch.

Referencie

1. ElSohly M.A., Radwan M.M., Gul W., Chandra S., Galal A. Phytochemistry of Cannabis sativa. L. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* 2017;103:1–36. [PubMed] [Google Scholar]
2. Henschke P. Cannabis: An ancient friend or foe? What works and doesn't work. *Semin. Fetal Neonatal. Med.* 2019;24:149–154. doi: 10.1016/j.siny.2019.02.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Andre C.M., Hausman J.F., Guerriero G. The Plant of the Thousand and One Molecules. *Front. Plant. Sci.* 2016;7:19. doi: 10.3389/fpls.2016.00019. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Gonçalves J., Rosado T., Soares S., Simão A.Y., Caramelo D., Luís Â., Fernández N., Barroso M., Gallardo E., Duarte A.P. Cannabis and Its Secondary Metabolites: Their Use as Therapeutic Drugs, Toxicological Aspects, and Analytical Determination. *Medicines.* 2019;6:31. doi: 10.3390/medicines6010031. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Premoli M., Aria F., Bonini S.A., Maccarinelli G., Gianoncelli A., Pina S.D., Tambaro S., Memo M., Mastinu A. Cannabidiol: Recent advances and new insights for neuropsychiatric disorders treatment. *Life Sci.* 2019;224:120–127. doi: 10.1016/j.lfs.2019.03.053. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Baron E.P. Medicinal Properties of Cannabinoids, Terpenes, and Flavonoids in Cannabis, and Benefits in Migraine, Headache, and Pain: An Update on Current Evidence and Cannabis Science. *Headache.* 2018;58:1139–1186. doi: 10.1111/head.13345. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. 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 vaporised Δ^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]
8. Campos A.C., Ortega Z., Palazuelos J., Fogaça M.V., Aguiar D.C., Díaz-Alonso J., Ortega-Gutiérrez S., Vázquez-Villa H., Moreira F.A., Guzmán M., et al. The anxiolytic effect of cannabidiol on chronically stressed mice depends on hippocampal neurogenesis: Involvement of the endocannabinoid system. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2013;16:1407–1419. doi: 10.1017/S1461145712001502. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. De Petrocellis L., Ligresti A., Moriello A.S., Allarà M., Bisogno T., Petrosino S., Stott C.G., Di Marzo V. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *Br. J. Pharmacol.* 2011;163:1479–1494. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01166.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Elmes M.W., Kaczocha M., Berger W.T., Leung K., Ralph B.P., Wang L., Sweeney J.M., Miyauchi J.T., Tsirka S.E., Ojima I., et al. Fatty acid-binding proteins (FABPs) are intracellular carriers for Delta9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) *J. Biol. Chem.* 2015;290:8711–8721. doi: 10.1074/jbc.M114.618447. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Ibeas Bih C., Chen T., Nunn A.V., Bazetot M., Dallas M., Whalley B.J. Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. *Neurotherapeutics.* 2015;12:699–730. doi: 10.1007/s13311-015-0377-3. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

12. Laprairie R.B., Bagher A.M., Kelly M.E., Denovan-Wright E.M. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br. J. Pharmacol.* 2015;172:4790–4805. doi: 10.1111/bph.13250. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Laun A.S., Shrader S.H., Brown K.J., Song Z.H. GPR3, GPR6, and GPR12 as novel molecular targets: Their biological functions and interaction with cannabidiol. *Acta. Pharmacol. Sin.* 2019;40:300–308. doi: 10.1038/s41401-018-0031-9. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. Leishman E., Manchanda M., Thelen R., Miller S., Mackie K., Bradshaw H.B. Cannabidiol's Upregulation of N-acyl Ethanolamines in the Central Nervous System Requires N-acyl Phosphatidyl Ethanolamine-Specific Phospholipase D. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2018;3:228–241. doi: 10.1089/can.2018.0031. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. 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;2:94. doi: 10.1038/tp.2012.15. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Ligresti A., Schiano Moriello A., Starowicz K., Matias I., Pisanti S., De Petrocellis L., Laezza C., Portella G., Bifulco M., Di Marzo V. Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006;318:1375–1387. doi: 10.1124/jpet.106.105247. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Ligresti A., De Petrocellis L., Di Marzo V. From 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]
18. Long L.E., Chesworth R., Huang X.F., McGregor I.S., Arnold J.C., Karl T. A behavioural comparison of acute and chronic Delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol in C57BL/6JArc mice. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2010;13:861–876. doi: 10.1017/S1461145709990605. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Malinowska B., Baranowska-Kuczko M., Schlicker E. Triphasic blood pressure responses to cannabinoids: Do we understand the mechanism? *Br. J. Pharmacol.* 2012;165:2073–2088. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01747.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Malinowska M., Toczek M., Pędzńska-Betiuk A., Schlicker E. Cannabinoids in arterial, pulmonary and portal hypertension—Mechanisms of action and potential therapeutic significance. *Br. J. Pharmacol.* 2019;176:1395–1411. doi: 10.1111/bph.14168. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. McPartland J.M., Duncan M., Di Marzo V., Pertwee R.G. Are cannabidiol and $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *Br. J. Pharmacol.* 2015;172:737–753. doi: 10.1111/bph.12944. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Pertwee R.G. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabinol. *Br. J. Pharmacol.* 2008;153:199–215. doi: 10.1038/sj.bjp.0707442. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

23. Stanley C.P., Hind W.H., O'Sullivan S.E. Is the cardiovascular system a therapeutic target for cannabidiol? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013;75:313–322. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04351.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Sultan S.R., Millar S.A., England T.J., O'Sullivan S.E. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Haemodynamic Effects of Cannabidiol. *Front. Pharmacol.* 2017;8:81. doi: 10.3389/fphar.2017.00081. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Sultan S.R., Millar S.A., O'Sullivan S.E., England T.J. A Systematic Review and Meta-Analysis of the In Vivo Haemodynamic Effects of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol. *Pharmaceuticals.* 2018;11:13. doi: 10.3390/ph11010013. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Thomas A., Baillie G.L., Phillips A.M., Razdan R.K., Ross R.A., Pertwee R.G. Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *Br. J. Pharmacol.* 2007;150:613–623. doi: 10.1038/sj.bjp.0707133. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Toczek M., Malinowska B. Enhanced endocannabinoid tone as a potential target of pharmacotherapy. *Life Sci.* 2018;204:20–45. doi: 10.1016/j.lfs.2018.04.054. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Franco V., Perucca E. Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy. *Drugs.* 2019;79:1435–1454. doi: 10.1007/s40265-019-01171-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29. Bedrocan (Producer of Legal Medicinal Cannabis) Website. [(accessed on 18 May 2020)]; Available online: <https://bedrocan.com>.
30. Pisanti S., Malfitano A.M., Ciaglia E., Lamberti A., Ranieri R., Cuomo G., Abate M., Faggiana G., Proto M.C., Laezza C., 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]
31. 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]
32. Kis B., Ifrim F.C., Buda V., Avram S., Pavel I.Z., Antal D., Paunescu V., Dehelean C.A., Ardelean F., Diaconeasa Z., et al. Cannabidiol-from Plant to Human Body: A Promising Bioactive Molecule with Multi-Target Effects in Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:5905. doi: 10.3390/ijms20235905. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. Martínez V., Iriando De-Hond A., Borrelli F., Capasso R., Del Castillo M.D., Abalo R. Psychoactive Cannabinoids for Prevention and Treatment of Gastrointestinal Disorders: Useful Nutraceuticals? *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:3067. doi: 10.3390/ijms21093067. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
34. Community Register of Orphan Medicinal Products (European Commission) [(accessed on 18 May 2020)]; Available online: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_od_act.htm?sort=a.
35. Sierra S., Luquin N., Navarro-Otano J. The Endocannabinoid System in Cardiovascular Function: Novel Insights and Clinical Implications. *Clin. Auton. Res.* 2018;28:35–52. doi: 10.1007/s10286-017-0488-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

36. Pacher P., Steffens S., Haskó G., Schindler T.H., Kunos G. Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: The good, the bad, and the ugly. *Nat. Rev. Cardiol.* 2018;15:151–166. doi: 10.1038/nrcardio.2017.130. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. Adams R., Hunt M., Clark J.H. Structure of cannabidiol, a product isolated from the marijuana extract of Minnesota wild hemp. *J. Am. Chem. Soc.* 1940;62:196–200. doi: 10.1021/ja01858a058. [CrossRef] [Google Scholar]
38. Jacob A., Todd A.R. Cannabis indica. Part II. Isolation of cannabidiol from Egyptian hashish. Observations on the structure of cannabinol. *J. Chem. Soc.* 1940:649–653. doi: 10.1039/jr9400000649. [CrossRef] [Google Scholar]
39. Mechoulam R., Shvo Y. Hashish–I. The structure of cannabidiol. *Tetrahedron.* 1963;19:2073–2078. doi: 10.1016/0040-4020(63)85022-X. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
40. Mechoulam R., Gaoni Y. The absolute configuration of Δ^1 -tetra-hydrocannabinol, the major active constituent of hashish. *Tetrahedron. Lett.* 1967;12:1109–1111. doi: 10.1016/S0040-4039(00)90646-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
41. Livingston S.J., Quilichini T.D., Booth J.K., Wong D.C.J., Rensing K.H., Laflamme-Yonkman J., Castellarin S.D., Bohlmann J., Page J.E., Samuels A.L. Cannabis Glandular Trichomes Alter Morphology and Metabolite Content During Flower Maturation. *Plant J.* 2020;101:37–56. doi: 10.1111/tpj.14516. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
42. Degenhardt F., Stehle F., Kayser O. The Biosynthesis of Cannabinoids. In: Preedy R.V., editor. *Handbook of Cannabis and Related Pathologies.* 1st ed. Elsevier; London, UK: 2017. pp. 13–23. [Google Scholar]
43. Tholl D. Biosynthesis and biological functions of terpenoids in plants. *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* 2015;148:63–106. [PubMed] [Google Scholar]
44. Wang M., Wang Y.H., Avula B., Radwan M.M., Wanas A.S., van Antwerp J., Parcher J.F., El-Sohly M., Khan I.A. Decarboxylation Study of Acidic Cannabinoids: A Novel Approach Using Ultra-High-Performance Supercritical Fluid Chromatography/Photodiode Array-Mass Spectrometry. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2016;1:262–271. doi: 10.1089/can.2016.0020. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
45. Maione S., Piscitelli F., Gatta L., Vita D., De Petrocellis L., Palazzo E., de Novellis V., Di Marzo V. Non-psychoactive cannabinoids modulate the descending pathway of antinociception in anaesthetized rats through several mechanisms of action. *Br. J. Pharmacol.* 2011;162:584–596. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01063.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
46. Wolf S.A., Bick-Sander A., Fabel K., Leal-Galicia P., Tauber S., Ramirez-Rodriguez G., Müller A., Melnik A., Waltinger T.P., Ullrich O., et al. Cannabinoid receptor CB1 mediates baseline and activity-induced survival of new neurons in adult hippocampal neurogenesis. *Cell Commun. Signal.* 2010;8:12. doi: 10.1186/1478-811X-8-12. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
47. Alves F.H., Crestani C.C., Gomes F.V., Guimarães F.S., Correa F.M., Resstel L.B. Cannabidiol injected into the bed nucleus of the stria terminalis modulates baroreflex activity through 5-HT_{1A} receptors. *Pharmacol. Res.* 2010;62:228–236. doi: 10.1016/j.phrs.2010.05.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

48. 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]
49. 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]
50. Hayakawa K., Mishima K., Nozako M., Hazekawa M., Irie K., Fujioka M. Delayed treatment with cannabidiol has a cerebroprotective action via a cannabinoid receptor-independent myeloperoxidase-inhibiting mechanism. *J. Neurochem.* 2007;102:1488–1496. doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.04565.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
51. Járαι Z., Wagner J.A., Varga K., Lake K.D., Compton D.R., Martin B.R., Zimmer A.M., Bonner T.I., Buckley N.E., Mezey E., et al. Cannabinoid-induced mesenteric vasodilation through an endothelial site distinct from CB1 or CB2 receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999;96:14136–14141. doi: 10.1073/pnas.96.24.14136. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
52. Kossakowski R., Schlicker E., Toczek M., Weresa J., Malinowska B. Cannabidiol affects the Bezold-Jarisch reflex via TRPV1 and 5-HT3 receptors and his periperial 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]
53. 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]
54. 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(1A) and CB2 receptors. *Neuropharmacology.* 2013;71:282–291. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.03.027. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
55. Resstel L.B.N., Tavares R.F., Lisboa S.F.S., Joca S.R.L., Corrêa F.M.A., Guimarães F.S. 5-HT1A receptors are involved in the cannabidiol induced attenuation of behavioural and cardiovascular responses to acute restraint stress in rats. *Br. J. Pharmacol.* 2009;156:181–188. doi: 10.1111/j.1476-5381.2008.00046.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
56. Stanley C.P., Hind W.H., Tufarelli C., O’Sullivan S.E. Cannabidiol causes endothelium-dependent vasorelaxation of human mesenteric arteries via CB1 activation. *Cardiovasc. Res.* 2015;107:568–578. doi: 10.1093/cvr/cvv179. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
57. Wheal A.J., Cipriano M., Fowler C.J., Randall M.D., O’Sullivan S.E. Cannabidiol improves vasorelaxation in Zucker diabetic fatty rats through cyclooxygenase activation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014;351:457–466. doi: 10.1124/jpet.114.217125. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
58. Millar S.A., Stone N.L., Yates A.S., O’Sullivan S.E. A Systematic Review on the Pharmacokinetics of Cannabidiol in Humans. *Front. Pharmacol.* 2018;9:1365. doi: 10.3389/fphar.2018.01365. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

59. Watanabe K., Itokawa Y., Yamaori S., Funahashi T., Kimura T., Toshiyuki K., Usami N., Yamamoto I. Conversion of cannabidiol to D9-tetrahydrocannabinol and related cannabinoids in artificial gastric juice, and their pharmacological effects in mice. *Forensic Toxicol.* 2007;25:16–21. doi: 10.1007/s11419-007-0021-y. [CrossRef] [Google Scholar]
60. Merrick J., Lane B., Sebree T., Yaksh T., O’Neill C., Banks S.L. Identification of Psychoactive Degradants of Cannabidiol in Simulated Gastric and Physiological Fluid. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2016;1:102–112. doi: 10.1089/can.2015.0004. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
61. Grotenhermen F., Russo E., Waldo-Zuardi A. Even High Doses of Oral Cannabidiol Do Not Cause THC-Like Effects in Humans: Comment on Merrick et al. *Cannabis and Cannabinoid Research* 2016;1(1):102-112; doi:10.1089/can.2015.0004. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2017;2:1–4. doi: 10.1089/can.2016.0036. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
62. Nahler G., Grotenhermen F., Waldo-Zuardi A., Crippa J.A.S. A Conversion of Oral Cannabidiol to Δ 9-Tetrahydrocannabinol Seems Not to Occur in Humans. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2017;2:81–86. doi: 10.1089/can.2017.0009. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
63. Hložek T., Uttl L., Kadeřábek L., Balíková M., Lhotková E., Horsley R.R., Nováková P., Šíchová K., Štefková K., Tylš F., et al. Pharmacokinetic and behavioural profile of THC, CBD, and THC + CBD combination after pulmonary, oral, and subcutaneous administration in rats and confirmation of conversion in vivo of CBD to THC. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2017;27:1223–1237. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.10.037. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
64. Palazzoli F., Citti C., Licata M., Vilella A., Manca L., Zoli M., Vandelli M.A., Forni F., Cannazza G. Development of a simple and sensitive liquid chromatography triple quadrupole mass spectrometry (LC–MS/MS) method for the determination of cannabidiol (CBD), Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) and its metabolites in rat whole blood after oral administration of a single high dose of CBD. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2018;150:25–32. [PubMed] [Google Scholar]
65. Wray L., Stott C., Jones N., Wright S. Cannabidiol Does Not Convert to D9-Tetrahydrocannabinol in an In Vivo Animal Model. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2017;2:282–287. doi: 10.1089/can.2017.0032. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
66. 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]
67. Ujváry I., Hanuš L. Human Metabolites of Cannabidiol: A Review on Their Formation, Biological Activity, and Relevance in Therapy. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2016;1:90–101. doi: 10.1089/can.2015.0012. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
68. Jiang R., Yamaori S., Takeda S., Yamamoto I., Watanabe K. Identification of cytochrome P450 enzymes responsible for metabolism of cannabidiol by human liver microsomes. *Life Sci.* 2011;89:165–170. doi: 10.1016/j.lfs.2011.05.018. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
69. 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]

70. Grayson L., Vines B., Nichol K., Szaflarski J.P. UAB CBD Program. An interaction between warfarin and cannabidiol, a case report. *Epilepsy Behav. Case. Rep.* 2017;9:10–11. doi: 10.1016/j.ebcr.2017.10.001. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
71. Stanley C., O'Sullivan S.E. Vascular targets for cannabinoids: Animal and human studies. *Br. J. Pharmacol.* 2014;171:1361–1378. doi: 10.1111/bph.12560. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
72. Richter J.S., Quenardelle V., Rouyer O., Raul J.S., Beaujeux R., Gény B., Wolff V. A Systematic Review of the Complex Effects of Cannabinoids on Cerebral and Peripheral Circulation in Animal Models. *Front. Physiol.* 2018;9:622. doi: 10.3389/fphys.2018.00622. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
73. Bondarenko A.I. Endothelial atypical cannabinoid receptor: Do we have enough evidence? *Br. J. Pharmacol.* 2014;171:5573–5588. doi: 10.1111/bph.12866. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
74. Graham J.D.P., Li D.M.F. Cardiovascular and respiratory effects of cannabis in cat and rat. *Br. J. Pharmacol.* 1973;49:1–10. doi: 10.1111/j.1476-5381.1973.tb08262.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
75. Belgrave B.E., Bird K.D., Chesher G.B., Jackson D.M., Lubbe K.E., Starmer G.A., Teo R.K.C. The effect of cannabidiol, alone and in combination with ethanol, on human performance. *Psychopharmacology.* 1979;64:243–246. doi: 10.1007/BF00496070. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
76. Cunha J.M., Carlini E.A., Pereira A.E., Ramos O.L., Pimentel C., Gagliardi R., Sanvito W.L., Lander N., Mechoulam R. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology.* 1980;21:175–185. doi: 10.1159/000137430. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
77. Zuardi A.W., Shirakawa I., Finkelfarb E., Karniol I.G. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by Δ^9 -THC in normal subjects. *Psychopharmacology.* 1982;76:245–250. doi: 10.1007/BF00432554. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
78. Gong H., Tashkin D.P., Simmons M.S., Calvarese B., Shapiro B.J. Acute and subacute bronchial effects of oral cannabinoids. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1984;35:26–32. doi: 10.1038/clpt.1984.4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
79. Consroe P., Laguna J., Allender J., Snider S., Stern L., Sandyk R., Kennedy K., Schram K. Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1991;40:701–708. doi: 10.1016/0091-3057(91)90386-G. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
80. 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]
81. McQueen D.S., MBond S., Smith P.J.W., Balali-Mood K., Smart D. Cannabidiol lacks the vanilloid VR1-mediated vaso-respiratory effects of capsaicin and anandamide in anaesthetised rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2004;491:181–189. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.03.045. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
82. Resstel L.B., Joca S.R., Moreira F.A., Corrêa F.M., Guimarães F.S. Effects of cannabidiol and diazepam on behavioral and cardiovascular responses induced by contextual conditioned fear in rats.

Behav. Brain. Res. 2006;172:294–298. doi: 10.1016/j.bbr.2006.05.016. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

83. Borgwardt S.J., Allen P., Bhattacharyya S., Fusar-Poli P., Crippa J.A., Seal M.L., Fraccaro V., Atakan Z., Martin-Santos R., O'Carroll C., et al. Neural basis of Δ -9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol: Effects during response inhibition. *Biol. Psychiatry*. 2008;64:966–973. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.05.011. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

84. Bhattacharyya S., Fusar-Poli P., Borgwardt S., Martin-Santos R., Nosarti C., O'Carroll C., Allen P., Seal M.L., Fletcher P.C., Crippa J.A., et al. Modulation of mediotemporal and ventrostriatal function in humans by Δ 9-tetrahydrocannabinol: A neural basis for the effects of *Cannabis sativa* on learning and psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2009;66:442–451. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.17. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

85. Fusar-Poli P., Crippa J.A., Bhattacharyya S., Borgwardt S.J., Allen P., Martin-Santos R., Seal M., Surguladze S.A., O'Carroll C., Atakan Z., et al. Distinct effects of Δ 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2009;66:95–105. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2008.519. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

86. Bhattacharyya S., Morrison P.D., Fusar-Poli P., Martin-Santos R., Borgwardt S., Winton-Brown T., Nosarti C., O'Carroll C.M., Seal M., Allen P., et al. Opposite effects of Δ -9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35:764–774. doi: 10.1038/npp.2009.184. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

87. Granjeiro E.M., Gomes F.V., Guimarães F.S., Fernando M.A., Corrêa F.M.A., Leonardo B.M., Resstel L.B.M. Effects of intracisternal administration of cannabidiol on the cardiovascular and behavioral responses to acute restraint stress. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2011;99:743–748. doi: 10.1016/j.pbb.2011.06.027. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

88. Hallak J.E., Dursun S.M., Bosi D.C., de Macedo L.R., Machado-de-Sousa J.P., Abrão J., Crippa J.A.S., McGuire P., Krystal J.H., Baker G.B., et al. The interplay of cannabinoid and NMDA glutamate receptor systems in humans: Preliminary evidence of interactive effects of cannabidiol and ketamine in healthy human subjects. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2011;35:198–202. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.11.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

89. Winton-Brown T.T., Allen P., Bhattacharyya S., Borgwardt S.J., Fusar-Poli P., Crippa J.A., Seal M.L., Martin-Santos R., Ffytche D., Zuardi A.W., et al. Modulation of auditory and visual processing by delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol: An fMRI study. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36:1340–1348. doi: 10.1038/npp.2011.17. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

90. Gomes F.V., Reis D.G., Alves F.H., Corrêa F.M., Guimarães F.S., Resstel L.B. Cannabidiol injected into the bed nucleus of the stria terminalis reduces the expression of contextual fear conditioning via 5-HT_{1A} receptors. *J. Psychopharmacol.* 2012;26:104–113. doi: 10.1177/0269881110389095. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

91. Martin-Santos R., Crippa J.A., Batalla A., Bhattacharyya S., Atakan Z., Borgwardt S., Allen P., Seal M., Langohr K., Farre M., et al. Acute effects of a single, oral dose of Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Curr. Pharm. Des.* 2012;18:4966–4979. doi: 10.2174/138161212802884780. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

92. Gomes F.V., Alves F.H., Guimarães F.S., Correa F.M., Resstel L.B., Crestani C.C. Cannabidiol administration into the bed nucleus of the stria terminalis alters cardiovascular responses induced by acute restraint stress through 5-HT_{1A} receptor. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013;23:1096–1104. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.09.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
93. 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]
94. Patrician A., Versic-Bratincevic M., Mijacika T., Banic I., Marendic M., Sutlović D., Dujčić Ž., Ainslie P.N. Examination of a New Delivery Approach for Oral Cannabidiol in Healthy Subjects: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Pharmacokinetics Study. *Adv. Ther.* 2019;36:3196–3210. doi: 10.1007/s12325-019-01074-6. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
95. Kayser R.R., Haney M., Raskin M., Arout C., Simpson H.B. Acute effects of cannabinoids on symptoms of obsessive-compulsive disorder: A human laboratory study. *Depress. Anxiety.* 2020;37:801–811. doi: 10.1002/da.23032. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
96. Remiszewski P., Jarocka-Karpowicz I., Biernacki M., Jastrząb A., Schlicker E., Toczek M., Harasim-Symbor E., Pędzzińska-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]
97. Sultan S.R., O’Sullivan S.E., England T.J. The effects of acute and sustained cannabidiol dosing for seven days on the haemodynamics in healthy men: A randomised controlled trial. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2020;86:1125–1138. doi: 10.1111/bcp.14225. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
98. Tomida I., Azuara-Blanco A., House H., Flint M., Pertwee R.G., Robson P.J. Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: A pilot study. *J. Glaucoma.* 2006;15:349–353. doi: 10.1097/01.ijg.0000212260.04488.60. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
99. Jadoon K.A., Tan G.D., O’Sullivan S.E. A single dose of cannabidiol reduces blood pressure in healthy volunteers in a randomized crossover study. *JCI Insight.* 2017;2:e93760. doi: 10.1172/jci.insight.93760. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
100. Consroe P., Sandyk R., Snider S.R. Open label evaluation of cannabidiol in dystonic movement disorders. *Int. J. Neurosci.* 1986;30:277–282. doi: 10.3109/00207458608985678. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
101. Crippa J.A., Zuardi A.W., Garrido G.E., Wichert-Ana L., Guarnieri R., Ferrari L., Azevedo-Marques P.M., Hallak J.E.C., McGuire P.K., Busatto G.F. Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29:417–426. doi: 10.1038/sj.npp.1300340. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
102. Bright T.P., Farber M.O., Brown D.J., Lewis S.C., Forney R.B. Cardiopulmonary effects of cannabidiol in anesthetized mongrel dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1975;31:520–526. doi: 10.1016/0041-008X(75)90275-6. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
103. Borgen L.A., Davis W.M. Cannabidiol (CBD) attenuation of effects of Δ⁹-THC. *Pharmacologist.* 1973;15:201. [Google Scholar]

104. Walsh S.K., Hepburn C.Y., Keown O., Åstrand A., Lindblom A., Ryberg E., Hjorth S., Leslie S.J., Greasley P.J., Wainwright C.L. Pharmacological profiling of the hemodynamic effects of cannabinoid ligands: A combined in vitro and in vivo approach. *Pharmacol. Res. Perspect.* 2015;3:e00143. doi: 10.1002/prp2.143. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
105. 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]
106. O'Sullivan S.E., Sun Y., Bennett A.J., Randall M.D., Kendall D.A. Time-dependent vascular actions of cannabidiol in the rat aorta. *Eur. J. Pharmacol.* 2009;612:61–68. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.03.010. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
107. Schwartz M., Böckmann S., Hinz B. Up-regulation of heme oxygenase-1 expression and inhibition of disease-associated features by cannabidiol in vascular smooth muscle cells. *Oncotarget.* 2018;9:34595–34616. doi: 10.18632/oncotarget.26191. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
108. Smiley K.A., Karler R., Turkanis S.A. Effects of cannabinoids on the perfused rat heart. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1976;14:659–675. [PubMed] [Google Scholar]
109. Ali R.M., Al Kury L.T., Yang K.H., Qureshi A., Rajesh M., Galadari S., Shuba Y.M., Howarth F.C., Oz M. Effects of cannabidiol on contractions and calcium signaling in rat ventricular myocytes. *Cell. Calcium.* 2015;57:290–299. doi: 10.1016/j.ceca.2015.02.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
110. Nahas G., Trouve R. Effects and interactions of natural cannabinoids on the isolated heart. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1985;180:312–316. doi: 10.3181/00379727-180-42181. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
111. Karschner E.L., Darwin W.D., McMahon R.P., Liu F., Wright S., Goodwin R.S., Huestis M.A. Subjective and physiological effects after controlled Sativex and oral THC administration. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011;89:400–407. doi: 10.1038/clpt.2010.318. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
112. 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]
113. Biernacki M., Łuczaj W., Jarocka-Karpowicz I., Ambrożewicz E., Toczek M., Skrzydlewska E. The Effect of Long-Term Administration of Fatty Acid Amide Hydrolase Inhibitor URB597 on Oxidative Metabolism in the Heart of Rats with Primary and Secondary Hypertension. *Molecules.* 2018;23:2350. doi: 10.3390/molecules23092350. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
114. Biernacki M., Malinowska B., Timoszuk M., Toczek M., Jastrzǎb A., Remiszewski P., Skrzydlewska E. Hypertension and chronic inhibition of endocannabinoid degradation modify the endocannabinoid system and redox balance in rat heart and plasma. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2018;138:54–63. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2018.09.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

115. 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]
116. Feng Y., Chen F., Yin T., Xia Q., Liu Y., Huang G., Zhang J., Oyen R., Ni Y.J. Pharmacologic 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]
117. Fouad A.A., Albuali W.H., Al-Mulhim A.S., Jresat I. Cardioprotective effect of cannabidiol in rats exposed to doxorubicin toxicity. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2013;36:347–357. doi: 10.1016/j.etap.2013.04.018. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
118. Hao E., Mukhopadhyay P., Cao Z., Erdélyi K., Holovac E., Liaudet L., Lee W.S., Haskó G., Mechoulam R., Pacher P. Cannabidiol Protects against Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy by Modulating Mitochondrial Function and Biogenesis. *Mol. Med.* 2015;21:38–45. doi: 10.2119/molmed.2014.00261. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
119. Lee W.S., Erdelyi K., Matyas C., Mukhopadhyay P., Varga Z.V., Liaudet L., Haskó 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]
120. Hampson A.J., Grimaldi M., Lolic M., Wink D., Rosenthal R., Axelrod J. Neuroprotective antioxidants from marijuana. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000;899:274–282. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06193.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
121. 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]
122. Khaksar S., Bigdeli M.R. Correlation Between Cannabidiol-Induced Reduction of Infarct Volume and Inflammatory Factors Expression in Ischemic Stroke Model. *Basic. Clin. Neurosci.* 2017;8:139–146. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
123. Ceprián M., Jiménez-Sánchez L., Vargas C., Barata L., Hind W., Martínez-Orgado J. Cannabidiol reduces brain damage and improves functional recovery in a neonatal rat model of arterial ischemic stroke. *Neuropharmacology.* 2017;116:151–159. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.12.017. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
124. Hayakawa K., Irie K., Sano K., Watanabe T., Higuchi S., Enoki M., Nakano T., Harada K., Ishikane S., Ikeda T., et al. Therapeutic time window of cannabidiol treatment on delayed ischemic damage via high-mobility group box1-inhibiting mechanism. *Biol. Pharm. Bull.* 2009;32:1538–1544. doi: 10.1248/bpb.32.1538. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
125. Braidá D., Pegorini S., Arcidiacono M.V., Consalez G.G., Croci L., Sala M. Post-ischemic treatment with cannabidiol prevents electroencephalographic flattening, hyperlocomotion and neuronal injury in gerbils. *Neurosci. Lett.* 2003;346:61–64. doi: 10.1016/S0304-3940(03)00569-X. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

126. Schiavon A.P., Soares L.M., Bonato J.M., Milani H., Guimarães F.S., Weffort de Oliveira R.M. Protective effects of cannabidiol against hippocampal cell death and cognitive impairment induced by bilateral common carotid artery occlusion in mice. *Neurotox. Res.* 2014;26:307–316. doi: 10.1007/s12640-014-9457-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
127. Alvarez F.J., Lafuente H., Rey-Santano M.C., Mielgo V.E., Gastiasoro E., Rueda M., Pertwee R.G., Castillo A.I., Romero J., Martínez-Orgado J. Neuroprotective effects of the nonpsychoactive cannabinoid cannabidiol in hypoxic-ischemic newborn piglets. *Pediatr. Res.* 2008;64:653–658. doi: 10.1203/PDR.0b013e318186e5dd. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
128. Lafuente H., Alvarez F.J., Pazos M.R., Alvarez A., Rey-Santano M.C., Mielgo V., Murgia-Esteve X., Hilario E., Martínez-Orgado J. Cannabidiol reduces brain damage and improves functional recovery after acute hypoxia-ischemia in newborn pigs. *Pediatr. Res.* 2011;70:272–277. doi: 10.1203/PDR.0b013e3182276b11. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
129. 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]
130. Arruza L., Pazos M.R., Mohammed N., Escribano N., Lafuente H., Santos M., Alvarez-Díaz F.J., Hind W., Martínez-Orgado 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]
131. Barata L., Arruza L., Rodríguez M.J., Aleo E., Vierge E., Criado E., Sobrino E., Vargas C., Ceprián M., Gutiérrez-Rodríguez A., et al. Neuroprotection by cannabidiol and hypothermia in a piglet model of newborn hypoxic-ischemic brain damage. *Neuropharmacology.* 2019;146:1–11. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.11.020. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
132. Garberg H.T., Solberg R., Barlinn J., Martínez-Orgado J., Løberg E.M., Saugstad O.D. High-Dose Cannabidiol Induced Hypotension after Global Hypoxia-Ischemia in Piglets. *Neonatology.* 2017;112:143–149. doi: 10.1159/000471786. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
133. Mohammed N., Ceprián M., Jimenez L., Pazos M.R., Martínez-Orgado J. Neuroprotective Effects of Cannabidiol in Hypoxic Ischemic Insult. The Therapeutic Window in Newborn Mice. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2017;16:102–108. doi: 10.2174/1871527315666160927110305. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
134. Pazos M.R., Cinquna V., Gómez A., Layunta R., Santos M., Fernández-Ruiz J., Martínez-Orgado J. Cannabidiol administration after hypoxia-ischemia to newborn rats reduces long-term brain injury and restores neurobehavioral function. *Neuropharmacology.* 2012;63:776–783. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.05.034. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
135. Ceprián M., Vargas C., García-Toscano L., Penna F., Jiménez-Sánchez L., Achicallende S., Elezgarai I., Grandes P., Hind W., Pazos M.R., et al. Cannabidiol Administration Prevents Hypoxia-Ischemia-Induced Hypomyelination in Newborn Rats. *Front. Pharmacol.* 2019;10:113. doi: 10.3389/fphar.2019.01131. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
136. Castillo A., Tolón M.R., Fernández-Ruiz J., Romero J., Martínez-Orgado J. The neuroprotective effect of cannabidiol in an in vitro model of newborn hypoxic-ischemic brain damage in mice is

mediated by CB(2) and adenosine receptors. *Neurobiol. Dis.* 2010;37:434–440. doi: 10.1016/j.nbd.2009.10.023. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

137. Garberg H.T., Huun M.U., Escobar J., Martinez-Orgado J., Løberg E.M., Solberg R., Didrik-Saugstad O. Short-term effects of cannabidiol after global hypoxia-ischemia in newborn piglets. *Pediatr. Res.* 2016;80:710–718. doi: 10.1038/pr.2016.149. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

138. 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. Neuroinflammation.* 2011;8:5. doi: 10.1186/1742-2094-8-5. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

139. 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]

140. Fouad A.A., Jresat I. Therapeutic potential of cannabidiol against ischemia/reperfusion liver injury in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2011;670:216–223. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.08.048. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

141. 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]

142. El-Remessy A.B., Al-Shabrawey M., Khalifa Y., Tsai N.T., Caldwell R.B., Liou G.I. Neuroprotective and blood-retinal barrier-preserving effects of cannabidiol in experimental diabetes. *Am. J. Pathol.* 2006;168:235–244. doi: 10.2353/ajpath.2006.050500. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

143. 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]

144. 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]

145. Jadoon K.A., Ratcliffe S.H., Barrett D.A., Thomas E.L., Stott C., Bell J.D., O'Sullivan S.E., Tan G.D. Efficacy and Safety of Cannabidiol and Tetrahydrocannabivarin on Glycemic and Lipid Parameters in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Pilot Study. *Diabetes Care.* 2016;39:1777–1786. doi: 10.2337/dc16-0650. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

146. Rajesh M., Mukhopadhyay P., Bátkai S., Haskó G., Liaudet L., Drel V.R., Obrosova I.G., Pacher P. Cannabidiol attenuates high glucose-induced endothelial cell inflammatory response and barrier disruption. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007;293:H610–H619. doi: 10.1152/ajpheart.00236.2007. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

147. Stanley C.P., Wheal A.J., Randall M.D., O'Sullivan S.E. Cannabinoids alter endothelial function in the Zucker rat model of type 2 diabetes. *Eur. J. Pharmacol.* 2013;720:376–382. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.10.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
148. Adams M.D., Earnhardt J.T., Martin B.R., Harris L.S., Dewey W.L., Razdan R.K. A cannabinoid with cardiovascular activity but no overt behavioral effects. *Experientia.* 1977;33:1204–1205. doi: 10.1007/BF01922330. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
149. Morales P., Reggio P.H., Jagerovic N. An Overview on Medicinal Chemistry of Synthetic and Natural Derivatives of Cannabidiol. *Front. Pharmacol.* 2017;8:422. doi: 10.3389/fphar.2017.00422. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
150. Johns D., Behm D.J., Walker D.J., Ao Z., Shapland E.M., Daniels D.A., Riddick M., Dowell S., Staton P.C., Green P., et al. The novel endocannabinoid receptor GPR55 is activated by atypical cannabinoids but does not mediate their vasodilator effects. *Br. J. Pharmacol.* 2007;152:825–831. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
151. Ho W.S., Hiley C.R. Vasodilator actions of abnormal-cannabidiol in rat isolated small mesenteric artery. *Br. J. Pharmacol.* 2003;138:1320–1332. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
152. Offertáler L., Mo F.M., Bátkaí S., Liu J., Begg M., Razdan R.K., Martin B.R., Bukoski R.D., Kunos G. Selective ligands and cellular effectors of a G protein-coupled endothelial cannabinoid receptor. *Mol. Pharmacol.* 2003;63:699–705. doi: 10.1124/mol.63.3.699. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
153. Baranowska-Kuczko M., MacLean M.R., Kozłowska H., Malinowska B. Endothelium-dependent mechanisms of the vasodilatory effect of the endocannabinoid, anandamide, in the rat pulmonary artery. *Pharmacol. Res.* 2012;66:251–259. doi: 10.1016/j.phrs.2012.05.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
154. Su J.Y., Vo A.C. 2-Arachidonylglycerol ether and abnormal cannabidiol-induced vascular smooth muscle relaxation in rabbit pulmonary arteries via receptor-pertussis toxin sensitive G proteins-ERK1/2 signaling. *Eur. J. Pharmacol.* 2007;559:189–195. doi: 10.1016/j.ejphar.2006.12.016. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
155. Kozłowska H., Baranowska M., Schlicker E., Kozłowski M., Laudański J., Malinowska B. Identification of the vasodilatory endothelial cannabinoid receptor in the human pulmonary artery. *J. Hypertens.* 2007;25:2240–2248. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282ef7a0a. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
156. McHugh D. GPR18 in microglia: Implications for the CNS and endocannabinoid system signalling. *Br. J. Pharmacol.* 2012;167:1575–1582. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02019.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
157. Bondarenko A.I., Panasiuk O., Drachuk K., Montecucco F., Brandt K.J., Mach F. The quest for endothelial atypical cannabinoid receptor: BKCa channels act as cellular sensors for cannabinoids in *in vitro* and *in situ* endothelial cells. *Vascul. Pharmacol.* 2018;102:44–55. doi: 10.1016/j.vph.2018.01.004. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
158. Penumarti A., Abdel-Rahman A.A. The novel endocannabinoid receptor GPR18 is expressed in the rostral ventrolateral medulla and exerts tonic restraining influence on blood pressure. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014;349:29–38. doi: 10.1124/jpet.113.209213. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

159. Matouk A.I., Taye A., El-Moselhy M.A., Heeba G.H., Abdel-Rahman A.A. The Effect of Chronic Activation of the Novel Endocannabinoid Receptor GPR18 on Myocardial Function and Blood Pressure in Conscious Rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2017;69:23–33. doi: 10.1097/FJC.0000000000000438. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
160. Matouk A.I., Taye A., El-Moselhy M.A., Heeba G.H., Abdel-Rahman A.A. Abnormal cannabidiol confers cardioprotection in diabetic rats independent of glycemic control. *Eur. J. Pharmacol.* 2018;820:256–264. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.12.039. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
161. McKillop A.M., Moran B.M., Abdel-Wahab Y.H., Flatt P.R. Evaluation of the insulin releasing and antihyperglycaemic activities of GPR55 lipid agonists using clonal beta-cells, isolated pancreatic islets and mice. *Br. J. Pharmacol.* 2013;170:978–990. doi: 10.1111/bph.12356. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
162. McKillop A.M., Moran B.M., Abdel-Wahab Y.H., Gormley N.M., Flatt P.R. Metabolic effects of orally administered small-molecule agonists of GPR55 and GPR119 in multiple low-dose streptozotocin-induced diabetic and incretin-receptor-knockout mice. *Diabetologia.* 2016;59:2674–2685. doi: 10.1007/s00125-016-4108-z. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
163. Vong C.T., Tseng H.H.L., Kwan Y.W., Lee S.M., Hoi M.P.M. G-protein coupled receptor 55 agonists increase insulin secretion through inositol trisphosphate-mediated calcium release in pancreatic β -cells. *Eur. J. Pharmacol.* 2019;85:372–379. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.04.050. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
164. Vong C.T., Tseng H.H.L., Kwan Y.W., Lee S.M., Hoi M.P.M. Novel protective effect of O-1602 and abnormal cannabidiol, GPR55 agonists, on ER stress-induced apoptosis in pancreatic β -cells. *Biomed. Pharmacother.* 2019;111:1176–1186. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.126. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]