

**Liečba kanabidiolom môže podporiť odolnosť voči
poruchám užívania kokáínu a metamfetamínu:
Prehľad možných mechanizmov
(Vol'ný preklad)**

Autori:

Claudia Calpe-López, M. Pilar García-Pardo, Maria A. Aguilar

Publikované:

Online 16.6.2019

Originálny článok dostupný na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6680550/>

Liečba kanabidiolom môže podporiť odolnosť voči poruchám užívania kokaínu a metamfetamínu: Prehľad možných mechanizmov

Abstrakt

V súčasnosti neexistujú žiadne schválené farmakoterapie závislosti od kokaínu a iných psychostimulačných drog. Niekoľko štúdií navrhlo, že kanabidiol (CBD) by mohol byť sľubnou liečbou porúch súvisiacich s užívaním látok. V tejto práci autori popisujú vzácny predklinický a ľudský výskum o účinkoch CBD na účinky stimulačných drog, najmä kokaínu a metamfetamínu (METH). Okrem toho sa skúmajú možné mechanizmy, ktoré sú základom terapeutického potenciálu CBD pri poruchách používania stimulantov. CBD zvrátilo toxicitu a záchvaty vyvolané kokaínom, behaviorálnu senzibilizáciu vyvolanú amfetamínmi, motiváciu k samopodávaniu kokaínu a METH, kontextom a stresom vyvolané obnovenie kokaínu a primingom vyvolané obnovenie správania vyhľadávajúceho METH. CBD tiež zosilnil zánik kokaínom a amfetamínom indukovanej preferencie miesta (CPP), narušil rekonsolidáciu kokaínu CPP a zabránil opätovnému zavedeniu METH CPP vyvolanému primárnym očkovaním. Pozorovacie štúdie naznačujú, že CBD môže znížiť problémy súvisiace so závislosťou od cracku a kokaínu, ako sú abstinenčné príznaky, craving, impulzivita a paranoja (Fischer et al., 2015). Potenciálne mechanizmy zapojené do ochranných účinkov CBD na závislosť od psychostimulačných drog zahŕňajú prevenciu neuroadaptácií vyvolaných liekmi (zmeny neurotransmiterov a intracelulárnych signálnych dráh), vymazanie aberantných liekových spomienok, zvrátenie kognitívnych deficitov vyvolaných psychostimulačnými liekmi a zmiernenie duševných porúch spojených so zneužívaním psychostimulancií. ďalej

Kľúčové slová: kanabidiol, kokaín, metamfetamín, myši, potkan, obnovenie, odmena, samoadministrácia, podmienená preferencia miesta, závislosť

1. Úvod

Kokaín a metamfetamín (METH) sú návykové psychostimulačné drogy, ktoré sa bežne zneužívajú a spôsobujú významnú morbiditu a mortalitu [1 , 2]. Zneužívanie týchto liekov vyvoláva ťažké fyzické následky (záchvaty, ischemické cievne mozgové príhody, infarkt myokardu a akútne poškodenie pečene) a poruchy duševného zdravia (úzkosť, poruchy nálady, kognitívne poruchy, psychotická symptomatológia). Z týchto dôvodov je užívanie týchto psychostimulačných liekov v súčasnosti problémom verejného zdravia vo vyspelých krajinách sveta. Okrem toho neexistujú žiadne schválené farmakoterapie na liečbu porúch súvisiacich s užívaním kokaínu a METH. Početné farmakologické zlúčeniny sa skúmajú v predklinických modeloch a klinických skúškach, ale k dnešnému dňu sú výsledky do značnej miery sklamaním [3 , 4 , 5].

Kanabidiol (CBD) je po delta-9-tetrahydrokanabinole (THC) druhou najrozšírenejšou fytokanabinoidnou zložkou rastliny konope [6 , 7 , 8 , 9]. Na rozdiel od THC má však CBD nízku afinitu ku kanabinoidným receptorom CB1 a CB2 [10]. Mechanizmus účinku CBD ešte nie je úplne objasnený. Napriek tomu, že CBD nemá vnútornú účinnosť na receptory CB1, pôsobí ako nekompetitívny antagonist [11 , 12] a prejavuje negatívnu alosterickú moduláciu na tieto receptory [12 , 13]. Na receptoroch CB2 pôsobí CBD ako čiastočný agonista [13]. Okrem toho má CBD

inhibičný účinok na príjem anandamidu a na amidhydroxylázu mastných kyselín (FAAH), hlavný endokanabinoidný enzým, ktorý metabolizuje anandamid, čím zvyšuje endokanabinoidný tonus [14 , 15 , 16]. CBD je tiež antagonistom CB1/CB2 agonistov [9 , 11]. Nedávne štúdie naznačujú, že CBD inhibuje endokanabinoidný systém, pravdepodobne modifikuje aktivitu endokanabinoidov (a iných primárnych ligandov, ako je THC) [13 , 17]. Táto schopnosť CBD modulovať endokanabinoidnú signálnu dráhu môže vysvetliť, prečo táto zlúčenina môže znížiť aktivitu receptorov CB1 bez toho, aby vyvolala vedľajšie účinky [18 ,19].

CBD tiež pôsobí na množstvo receptorov rôznych systémov neurotransmiterov. CBD má agonistické vlastnosti na 5-HT_{1A} receptoroch [20 , 21]. Na druhej strane, CBD v závislosti od dávky obracia prúdy vyvolané 5-HT a znižuje účinnosť 5-HT, hoci nemení jeho účinnosť ani nekonkuruje väzbovému miestu 5-HT₃ receptora [22 , 23]. Tieto výsledky podporujú myšlienku, že CBD pôsobí ako alosterický modulátor 5-HT receptorov [10]. Podobne CBD tiež indukuje nekompetitívnu inhibíciu α 7-nikotínových receptorov [24], alosterickú moduláciu mu- a delta-opioidných receptorov [25] a čiastočný agonizmus dopamínových (DA) D2 receptorov [26]. Okrem toho je CBD agonistom prechodného receptorového potenciálu A1 (TRPA1), TRPV1 a TRPV2 [27 , 28 , 29] a aktivuje glycinové receptory [30]. CBD je tiež funkčným antagonistom receptora spojeného s G proteínom (GPR) 55 [31] a inverzným agonistom pre GPR3, GPR6 a GPR12 [32 , 33].

CBD vo všeobecnosti vyvoláva len mierne vedľajšie účinky v predklinických a klinických štúdiách [18 , 34 , 35] a nemá motivačné vlastnosti, čo naznačuje obmedzenú zodpovednosť za zneužívanie [36 , 37 , 38 , 39]. Tento farmakologický profil zvýšil v posledných rokoch farmaceutický záujem o túto zlúčeninu. Bolo hlásené široké spektrum farmakologických účinkov CBD, vrátane modulácie kardiovaskulárnej, imunitnej a neuronálnej funkcie [19]. Okrem toho existuje stále rastúci dopyt spotrebiteľov po CBD. Anonymný online prieskum pre používateľov CBD ($n=2409$) regrutovaní prostredníctvom sociálnych médií ukázali, že takmer 62 % z nich uviedlo, že tento liek používali na liečbu zdravotného stavu, najmä bolesti, úzkosti, depresie a porúch spánku [40].

V európskych krajinách, Kanade a na Novom Zélande bol celý extrakt z kanabisu obsahujúci približne 1:1 pomer THC k CBD (Sativex) schválený na bolesť a spasticitu spojenú so sklerózou multiplex. V USA bol CBD vo všeobecnosti považovaný za látku kontrolovanú podľa zoznamu I americkým úradom pre kontrolu liečiv až do júna 2018, kedy bol CBD purifikovaný extrakt z rastliny Cannabis (Epidiolex) schválený na liečbu záchvatov spojených s dvoma zriedkavými a závažnými formami epilepsia (Lennox-Gastautov a Dravetov syndróm) u detí. Antioxidačné, protizápalové, neuroprotektívne, imunosupresívne, antikonvulzívne a antiemetické účinky CBD spolu s jeho obmedzenými vedľajšími účinkami z neho robia dobrého terapeutického kandidáta na širokú škálu chorôb, najmä rakoviny a neuropsychiatrických porúch [19], vrátane epilepsie, schizofrénie, sociálnej fóbie, posttraumatického stresu, depresie, bipolárnej poruchy, porúch spánku a Parkinsonovej choroby [41]. Nedávno bol CBD navrhnutý ako sľubná liečba porúch súvisiacich s užívaním látok. Predbežné dôkazy ukazujú, že CBD môže byť účinné pri liečbe závislosti od kanabisu, opioidov, alkoholu, kokaínu a nikotínu [41 , 42 , 43 , 44 , 45 , 46]. Avšak pokiaľ ide o psychostimulačné látky, dôkazy sú obmedzenejšie ako pri iných zneužívaných drogách a pozorovali sa zmiešané výsledky. Bibliografické vyhľadávanie v databáze Pubmed s kľúčovými slovami kokaín a kanabidiol alebo metamfetamín a kanabidiol identifikuje 36 a 12 prác. Po vyhodnotení ich obsahu možno konštatovať, že len veľmi malý počet týchto prác skúmal vplyv liečby kanabidiolom na účinky kokaínu alebo METH (12 resp. 3 práce). Dve tretiny štúdií o

potenciálnych terapeutických prínosoch CBD na liečbu psychostimulačnej závislosti boli publikované v rokoch 2015 až 2019, čo naznačuje, že v súčasnosti ide o veľmi produktívnu oblasť výskumu. V súčasnej práci existujúca literatúra o tejto téme je preskúmaná, aby sa zistilo, či existujú dôkazy o novej možnosti CBD pri liečbe porúch súvisiacich s užívaním psychostimulačných drog, so zameraním na kokaín a METH. Druhým cieľom je predpokladať neurobiologické substráty alebo mechanizmy zapojené do týchto účinkov CBD.

2. Štúdie o vplyve CBD na účinky psychostimulačných liekov

2.1. Predklinické štúdie

2.1.1. Farmakokinetické interakcie a toxicita vyvolaná kokaínom

Prvé štúdie o interakciách medzi CBD a psychostimulačnými liekmi sa začali v desaťročí 90-tych rokov a ich cieľom bolo zistiť, ako CBD modifikuje farmakokinetiku a toxicitu kokaínu a iných návykových látok [47 , 48 , 49].

Kokaín je metabolizovaný nešpecifickými plazmatickými a tkanivovými esterázami. Sérová cholínesteráza hydrolyzovala kokaín na neaktívne produkty, ale enzýmy pečeneového cytochrómu P450 (CYP) (mikrozomálny oxidačný metabolizmus) sú zodpovedné za N-demetyláciu kokaínu, čo vedie k norkokaínu, hepatotoxickému metabolitu kokaínu [50]. V in vitro experimentoch CBD inhibovalo aktivitu enzýmov CYP3A a kokaín N-demetylázy v ľudských a myších pečeneových mikrozómoch [47]. Liečba myši CBD navyše znížila hladiny toxického metabolitu nor-kokaínu (znížením aktivity enzýmov CYP2C, CYP3A a kokaín N-demetylázy) a chránila myši pred hepatotoxicitou [47 , 48].

Na druhej strane myši liečené CBD (30 mg/kg) 30–60 minút pred podaním kokaínu vykazovali vyššie hladiny (2- až 4-násobné) kokaínu v mozgu a krvi, pričom toto zvýšenie hladín kokaínu bolo sprevádzané zosilnením farmakologických reakcií na tento liek (vyššia hyperaktivita po podaní kokaínu u myši liečených CBD). Naopak, predbežné ošetrenie myši CBD nemalo žiadny vplyv na hladiny metyléndioxyfenylmetamfetamínu v mozgu. Podľa autorov tejto štúdie tieto zistenia poskytujú „biochemický základ pre bežnú prax užívania marihuany súbežne s niekoľkými návykovými látkami“ [49].

Novšie štúdie tiež podporujú myšlienku, že CBD môže mať ochranné účinky na toxické účinky kokaínu v pečeni a mozgu. CBD (30 mg/kg) znížilo akútny zápal pečene a poškodenie spôsobené kokaínom u myši [51]. Okrem toho v myšom modeli intoxikácie kokaínom predchádzajúca liečba CBD (30 mg/kg) chránila pred záchvatmi vyvolanými kokaínom, zvyšovala latenciu a skracovala trvanie záchvatov [51 , 52].

Celkovo tieto zistenia podporujú myšlienku, že CBD môže mať klinickú aplikáciu pri liečbe zneužívania kokaínu.

2.1.2. Motorická aktivita a senzibilizácia správania

Účinky CBD na motorické stimulačné vlastnosti kokaínu boli sotva študované. Gerdeman a kol. [53] uviedli, že systémová predbežná liečba 1:1 zmesou THC a CBD (alebo samotného THC) nezabránila indukcii alebo prejavu lokomotorickej senzibilizácie vyvolanej každodenným podávaním kokaínu u myší. Podobne nedávna štúdia uviedla, že systémový CBD (20 mg/kg) neovplyvnil získanie alebo prejav behaviorálnej senzibilizácie vyvolanej kokaínom u myší [54]. CBD (2,5 mg/kg) tiež nezabránilo prejavom behaviorálnej senzibilizácie vyvolanej etanolom [55]. Naopak, podávanie CBD (100 ng/0,5 µl do nucleus accumbens (NAcc) zvrátilo hyperaktivitu, odchov, stereotypy a behaviorálnu senzibilizáciu vyvolanú amfetamínom [56]. Tieto protichodné zistenia o účinkoch CBD na behaviorálnu senzibilizáciu môžu byť v súvislosti s rozdielmi medzi systémovým a intra-accumbens podávaním. Na objasnenie účinkov CBD na motorické účinky psychostimulačných liekov sú potrebné ďalšie štúdie.

2.1.3. Paradigma intrakraniálnej sebastimulácie (ICSS).

Samotné CBD nevykazovalo posilňujúce vlastnosti v paradigme ICSS u potkanov trénovaných na elektrickú stimuláciu mozgu mediálneho zväzku predného mozgu, čo podporuje nízku pravdepodobnosť zneužívania tejto zlúčeniny. Táto štúdia tiež preukázala, že CBD (5 mg/kg) nemodifikovalo účinok kokaínu uľahčujúci odmenu, hoci táto dávka CBD bola účinná pri inhibícii účinkov morfínu na ICSS [36]. Tieto odlišné účinky CBD na odmenu za kokaín a morfín naznačujú, že CBD by mohlo byť účinnejšie pri znižovaní hedonických účinkov opioidov ako psychostimulačných drog.

2.1.4. Paradigma sebasprávy

Účinky CBD na samopodávanie kokaínu boli hodnotené iba v dvoch štúdiách. U potkanov CBD (5 a 10 mg/kg) nezmiernilo samopodávanie kokaínu pri progresívnom pomere zosilnenia, keď sa testovalo 30 minút a 24 hodín po liečbe [57]. U myší CBD (20 mg/kg) znížilo dobrovoľnú spotrebu kokaínu a bod zlomu v progresívnom pomere [54]. Tieto zjavné opačné výsledky pravdepodobne naznačujú, že na zníženie samoaplikácie kokaínu sú potrebné vysoké dávky CBD. Na podporu tejto myšlienky bola motivácia potkanov k samostatnému podávaniu METH v progresívnom pomere posilňovacej schémy tiež znížená vysokou dávkou CBD (80 mg/kg), ale nie nižšími dávkami (20 a 40 mg/kg) [58]. Okrem toho, účinnosť CBD pri znižovaní posilňujúcich vlastností kokaínu v paradigme samoadministrácie zjavne kontrastuje s jeho nedostatočným účinkom v ICSS, ale opäť tento zjavný nesúlad môže byť spôsobený skutočnosťou, že bola použitá nízka dávka CBD. otestovať jeho účinky na odmenu za kokaín v paradigme ICSS. Na určenie účinných dávok CBD, aby sa zabránilo hedonickým účinkom kokaínu a METH, sú potrebné ďalšie štúdie.

Návrat do užívania drog po obdobiach abstinencie je základnou charakteristikou závislosti a hlavnou príčinou obáv pri liečbe tejto poruchy. U pokusných zvierat možno recidívu modelovať obnovením správania pri hľadaní drog po zániku samoaplikácie. Rovnako ako pri recidíve u ľudí, obnovenie sa pozoruje, keď sú experimentálne zvieratá znovu vystavené lieku, environmentálnym podnetom spojeným s príjmom lieku alebo stresovým podmienkam (známym ako priming-, cue- alebo stresom vyvolané obnovenie).

Účinky CBD na obnovenie samoužívania kokaínu sú kontroverzné. Akútna liečba CBD (5 alebo 10 mg/kg) nezabránila opätovnému zavedeniu u potkanov po ochrannej lehote 14 dní [57]. Liečba CBD počas 10 dní od získania samoaplikácie kokaínu tiež neovplyvnila obnovenie hľadania kokaínu u myší vyvolané primárnym očkovaním [54]. Naopak, transdermálny prípravok CBD (15 mg/kg v 24-hodinových intervaloch počas 7 dní) zmiernil kontextom a stresom vyvolané obnovenie hľadania kokaínu bez vyvolania tolerancie, sedatívnych účinkov a bez zasahovania do normálneho motivovaného správania [59]. Zdá sa, že takéto odlišné výsledky by mohli byť spôsobené rozdielom vo farmakokinetike/preprave, ale podľa názoru autorov môže byť dávka a rozvrh liečby (akútna verus chronická) CBD zodpovedná za opačné výsledky pozorované medzi štúdiami. Je dôležité poznamenať, že po ukončení liečby CBD zostalo obnovenie oslabené na dlhú dobu (\approx 5 mesiacov), napriek tomu, že hladiny CBD v plazme a mozgu zostali detegovateľné iba 3 dni [59]. Podávanie CBD (80 mg/kg, ale nie s nižšími dávkami) zmiernilo obnovenie samoaplikácie METH vyvolané primárnym očkovaním po vyhynutí [58].

2.1.5. Paradigma podmienenej preferencie miesta (CPP).

Samotné CBD nemá v paradigme CPP motivačné vlastnosti [38 , 39 , 54], čo podporuje jeho nízku náchylnosť na zneužívanie. Niekoľko prác študovalo účinky CBD na získanie, expresiu, vyhynutie a reaktiváciu CPP vyvolaného psychostimulačnými liekmi. V skorej štúdii CBD (5 mg/kg) neovplyvnilo získanie alebo expresiu amfetamínom indukovaného CPP u potkanov [38]. Na rozdiel od toho, CBD zoslabilo získanie CPP vyvolaného kokaínom u myší, hoci tento účinok bol pozorovaný len pri stredných dávkach (10 a 20 mg/kg), zatiaľ čo nižšie alebo vyššie dávky (5 alebo 30 mg/kg) boli neúčinné [54]. Okrem toho akútne podanie CBD (5 mg/kg) 30 minút pred pokusom o extinkciu (pozostávajúci z uväznenia na podlahe spárovanej s drogami na 15 minút) zosilnilo vyhynutie CPP vyvolaného kokaínom a amfetamínom u potkanov. Tento účinok sa pozoroval aj pri THC a nebol modifikovaný antagonistom receptora CB1 SR141716 [38]. Týždeň po získaní CPP vyvolaného kokaínom akútne podanie CBD (10 mg/kg) bezprostredne po reaktivácii CPP (umiestnením potkanov na 10 minút do komory s liekom) narušilo opätovné spevnenie kokaínu. indukovaný CPP [60].

Paradigma CPP sa tiež použila ako model na štúdium recidívy správania pri hľadaní drog. Po zániku predtým naučeného CPP môže vystavenie primárnej dávky lieku alebo stresovej udalosti vyvolať obnovenie CPP (priming-alebo stresom vyvolané obnovenie). CBD (10 μ g/5 μ L, icv) potlačilo obnovenie METH CPP vyvolané primárnym očkovaním [61]. Tento preventívny účinok CBD na obnovenie bol pozorovaný dokonca aj u potkanov vystavených nedostatku paradoxného spánku po dobu 24 hodín, čo je stresujúci stav, ktorý uľahčuje obnovenie METH CPP vyvolané primárnou aktiváciou [61].

Celkovo výsledky získané pomocou paradigmy CPP naznačujú, že CBD modifikuje rôzne aspekty odmeny vyvolanej psychostimulačnými drogami. Doteraz však neboli publikované žiadne štúdie o účinkoch CBD na obnovenie kokaínového CPP. V našom laboratóriu autori v súčasnosti vykonávajú experimenty na vyhodnotenie účinkov CBD na obnovenie kokaínu CPP u myší vyvolané primárnou aktiváciou a stresom.

2.2. Human Studies

2.2.1. Observačné štúdie

Pozorovacie štúdie zdokumentovali, že niektorí závislí na cracku hlásili úmyselné užívanie kanabisu ako formu samoliečby na zníženie rôznych problémov súvisiacich so závislosťou od cracku, ako sú abstinénčné príznaky, craving, impulzivita a paranoja [62]. Nedávna prospektívna longitudinálna štúdia vykonaná v Kanade v rokoch 2012 až 2015 so 122 účastníkmi, ktorí uviedli, že užívali kanabis na zníženie užívania cracku, dospela k záveru, že „obdobie úmyselného užívania kanabisu na zníženie užívania cracku bolo spojené so zníženou frekvenciou užívania cracku v nasledujúcich obdobiach.“ [63]. V pilotnej štúdii s 28 subjektmi závislými od kokaínu s najmenej 72 hodinovou abstinenciou sa však nepozorovali žiadne rozdiely v túžbe vyvolanej videom obsahujúcim drogové podnety medzi subjektmi závislými od kokaínu, ktorí tiež zneužívali kanabis alebo boli od neho závislí (n = 16) a tí, ktorí prezentovali iba závislosť od kokaínu [64]. Výsledky týchto štúdií zdôrazňujú potrebu ďalšieho výskumu, aby sa zistilo, či kanabis alebo niektoré z jeho zložiek, najmä CBD, pretože nemá návykový potenciál, môžu znížiť túžbu po kokaíne a jeho spotrebu.

2.2.2. Klinické štúdie

Vyhľadávanie na ClinicalTrials.gov a v registri klinických skúšok EÚ s použitím kľúčových slov kanabidiol a kokaín alebo kanabidiol a metamfetamín našiel iba jednu klinickú štúdiu o terapeutickom potenciáli CBD pri liečbe závislosti od týchto drog. Táto dvojito zaslepená, randomizovaná, kontrolovaná klinická štúdia fázy II (Túžba po kanabidiole a kokaíne/Závislosť, ClinicalTrials.gov Identifikátor: NCT02559167), ktorú sponzoruje Dr. Jutras-Aswad z Montrealskej univerzity (Kanada), teraz prijíma účastníkov. Očakáva sa, že odhadovaný počet 110 súčasných subjektov závislých od kokaínu bude dostávať placebo alebo 800 mg CBD počas 92 po sebe nasledujúcich dní (začínajúc 2. dňom 10-dňového detoxikačného obdobia, po ktorom nasleduje 12 týždňov ambulantného sledovania), aby sa vyhodnotil účinky tejto zlúčeniny na túžbu po kokaíne vyvolanú podnetom a stresom (8. deň detoxikácie) a relaps užívania kokaínu (od 10 do 92 dní). Okrem toho sa očakáva, že v rôznych časových rámcoch sa vyhodnotia ďalšie výsledné opatrenia vrátane abstinénčných príznakov od kokaínu, trvalej abstinencie, závažnosti závislosti, úzkosti, pozitívneho a negatívneho afektu, depresívnych symptómov, pamäti, pozornosti, impulzivity, rozhodovania a fyziologických opatrení (krvný tlak a srdcová frekvencia; kortizol, hladiny anandamidu a CBD; a zápalové markery). Prvé výsledky sa očakávajú v septembri 2019 a odhadovaný dátum ukončenia štúdie je december 2019. Do tejto chvíle neexistujú žiadne dôkazy o účinkoch CBD u ľudí s poruchami súvisiacimi s užívaním psychostimulačných drog.

3. Možné mechanizmy zapojené do ochranných účinkov CBD na závislosť od psychostimulačných drog

Poruchy užívania kokaínu a METH sú chronicky recidivujúce stavy. Aj po úspešnej detoxikácii a dlhodobej abstinencii je vysoké riziko recidívy. Viaceré faktory môžu prispieť k zvýšenej náchylnosti k relapsu u drogovu závislých, vrátane drogovu vyvolaných zmien, ako aj environmentálnych a individuálnych premenných. Chronická expozícia kokaínu a METH vyvoláva zmeny v štruktúrach mozgu, neurotransmitterových systémoch a molekulárnych dráhach. Náznaky alebo kontexty spojené s konzumáciou drog a vystavením stresu sú hlavnými environmentálnymi prispievateľmi k relapsu. Tieto environmentálne faktory spúšťajú túžbu a úzkosť, čo zvyšuje pravdepodobnosť relapsu užívania drog, hoci existujú rozdiely v náchylnosti subjektov na tieto environmentálne výzvy. Kognitívne dysfunkcie,

Zatiaľ čo predbežné, existujú určité predklinické dôkazy, ktoré ukazujú, že liečba CBD môže podporiť odolnosť voči rozvoju porúch užívania kokaínu a METH a môže zabrániť návratu k užívaniu drog po období abstinencie. Autori predpokladali, že takéto ochranné účinky CBD na závislosť od psychostimulačných drog môžu súvisieť so schopnosťou tejto kanabinoidnej zlúčeniny zvrátiť neurobehaviorálne zmeny vyvolané týmito liekmi, ktoré zvyšujú náchylnosť k relapsu.

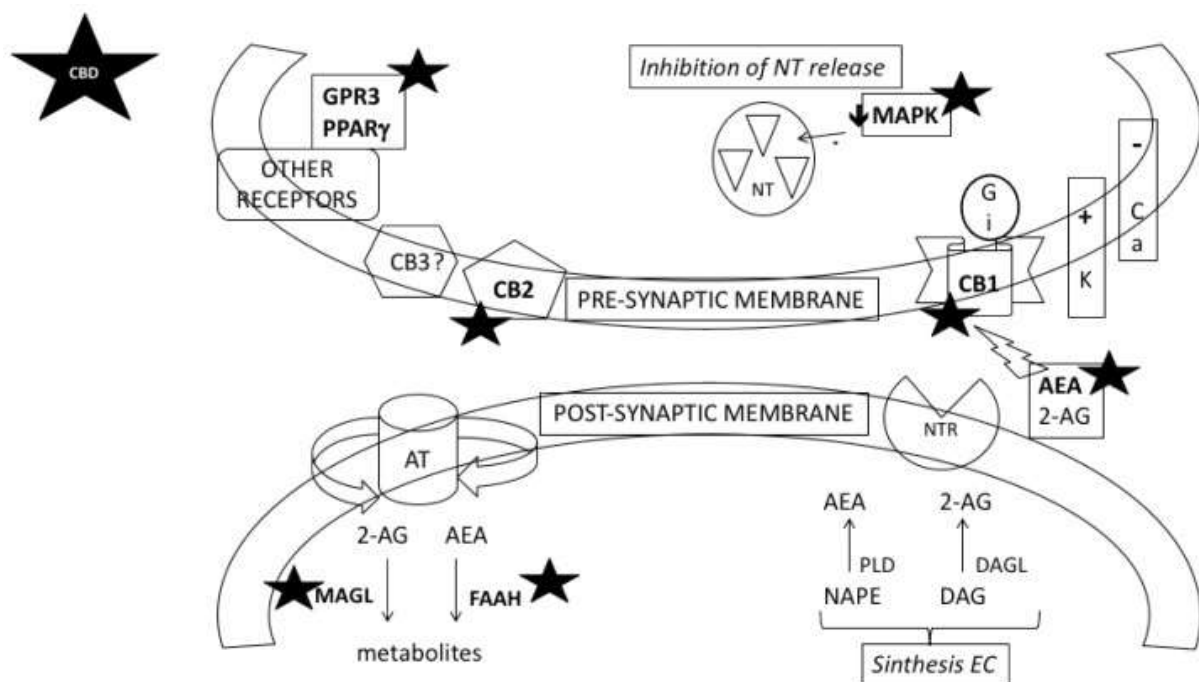
3.1. CBD by mohlo zabrániť neuroaptáciám vyvolaným psychostimulačnými liekmi

Existujú určité dôkazy, že CBD moduluje rôzne neurónové okruhy zapojené do drogovej závislosti. Po prvé, CBD zasahuje do mechanizmov odmeňovania mozgu, pretože vysoké dávky (10 a 20 mg/kg) významne zvýšili prahovú frekvenciu potrebnú pre mediálny zväzok predného mozgu ICSS [36]. To by mohlo naznačovať, že CBD má účinok proti odmene. V tej istej štúdii však nižšia dávka CBD (5 mg/kg) nemodifikovala akútne posilňujúce vlastnosti kokaínu, hoci bola účinná na zníženie vlastností morfínu [36]. Po druhé, CBD by mohlo zmierniť dysreguláciu dopaminergného mezolimbického systému vyvolanú psychostimulačnými liekmi. Bolo preukázané, že intrahypotalamické podávanie CBD zvýšilo hladiny DA a adenosínu v NAcc [65 ,66], zatiaľ čo systémové podávanie CBD zvýšilo expresiu c-fos v tejto štruktúre, ale nie v dorzálnom striate [67]. Nedávna štúdia tiež preukázala, že podávanie CBD významne znížilo relatívnu génovú expresiu tyrozínhydroxylázy vo ventrálnej tegmentálnej oblasti (VTA) [68]. Okrem toho CBD zoslabilo zmeny v mezolimbickom obvode vyvolané amfetamínom [56]. Po stimulácii amfetamínom vykazovali potkany senzibilizované na amfetamín zvýšenú frekvenciu spúšťania DA neurónov ventrálnej tegmentálnej oblasti (ako aj psychomotorickú senzibilizáciu a deficit predpulznej inhibície). Podávanie CBD do NAcc zvrátilo všetky tieto fyziologické a behaviorálne účinky [5669 , 70]. Elektrofyziologické záznamy ukázali, že potkany liečené CBD vykazovali zníženú frekvenciu impulzov neurónov VTA DA a úrovně prasknutia po amfetamínovej expozícii [56]. Okrem toho CBD tiež zmiernil oxidačný stres vyvolaný amfetamínom v NAcc [71]. Okrem dôkazov s psychostimulačnými liekmi Ren a kol. [72] preukázali, že expozícia CBD zmiernila zmeny v endokanabinoidnej a glutamátergickej neurotransmisii v NAcc, ktoré súviseli s opätovným zavedením samoaplikácie heroínu vyvolaným podnetom. U potkanov vystavených heroínu bola expresia CB1R mRNA zvýšená v NAcc, pričom tento účinok bol znížený CBD (dokonca dva týždne po jeho podaní). Na druhej strane, obnovenie vyvolané podnetom bolo sprevádzané výrazným znížením expresie proteínu AMPA GluR1 v NAcc, čo je účinok, ktorý bol normalizovaný 24 hodín po CBD. Okrem toho v tejto štúdii jedna injekcia CBD (podaná 24 hodín pred reláciou obnovenia) zmiernila obnovenie hľadania heroínu vyvolané podnetom. Tento inhibičný účinok CBD na obnovenie bol pozorovaný aj dva týždne po poslednej injekcii CBD (5 mg/kg denne počas troch dní) [72].

Celkovo tieto výsledky naznačujú, že schopnosť CBD zvrátiť zvýšenie aktivity mezolimbického systému odmeňovania DA vyvolaného vystavením drogám zneužívania môže byť jedným z najdôležitejších mechanizmov, ktoré sú základom jeho užitočnosti proti závislosti od psychostimulantov a iných látok. zneužívané drogy.

3.2. CBD by mohlo zvrátiť behaviorálne účinky psychostimulačných liekov prostredníctvom pôsobenia na rôzne neurotransmiterové systémy a intracelulárne signálne dráhy

CBD je ligand CB1 s veľmi nízkou afinitou, ktorý sa môže správať ako inverzný agonista receptorov CB1 prostredníctvom nepriameho pôsobenia [11 , 73]. Z tohto dôvodu môže CBD vyvolať terapeutické účinky SR141716 (rimonabant) bez vyvolania nežiaducich vedľajších účinkov. Na podporu úlohy receptorov CB1 v účinkoch CBD sa uvádza, že inhibícia odmeňujúcich účinkov kokaínu v paradigmách CPP a samoadministrácie vyvolaných CBD bola paralelná so zvýšením exprese týchto receptorov v hippocampus [54]. V inej nedávnej práci podávanie CBD znížilo génovú expresiu receptora CB1 v NAcc, ale zvýšilo expresiu receptora CB2 [68]. Iné štúdie ukázali, že účinky CBD sú sprostredkované inými nekanabinoidnými receptormi. Napríklad ochranný účinok CBD na záchvaty vyvolané kokaínom nie je zvrátený antagonistami receptora CB1 ani CB2 (AM251 a AM630), čo naznačuje, že sú zahrnuté alternatívne mechanizmy [52]. Ako uvádza Adamczyk a kol. [74], katabolické enzýmy FAAH a MAGL by tiež mohli mať úlohu v účinkoch CBD. postava 1 ukazuje zložky kanabinoidnej synapsie modulovanej CBD.



Komponenty kanabinoidnej synapsie modulovanej CBD (★). Dva hlavné endokanabinoidy (EC), anandamid (AEA) a 2-arachidonylglycerol (2-AG), sú syntetizované v postsynaptickom nervovom zakončení. AEA sa vyrába hydrolýzou N-arachidonylfosfatidyletanolamínu (NAPE), ktorá je katalyzovaná enzýmom fosfolipázou D (PLD). 2-AG je produkovaný metabolizmom diacylglycerolu (DAG) špecifickými diacylglycerol lipázami (DAGL). Tieto EC pôsobia hlavne prostredníctvom kanabinoidných CB1 a CB2 receptorov, aj keď boli identifikované iné receptory ako ciele EC vrátane neklonovaného CB3 receptora, GPR3 a receptora gama aktivovaného peroxizómovým proliferátorom (PPAR_γ). EC fungujú ako retrográdne signálne molekuly, ktoré inhibujú uvoľňovanie klasických anterográdných neurotransmiterov (NT) presynaptickými zakončeniami a väzbu na ich receptor (NT receptor, NTR). Po aktivácii presynaptických receptorov CB1 (prostredníctvom AEA alebo 2-AG) sa prostredníctvom G inhibičných proteínov stimulujú rôzne mechanizmy prenosu signálu. EC znižuje aktivitu proteínkináz, ako je mitogénom aktivovaná proteínkináza (MAPK), moduluje iónové kanály (stimulácia draslíka a inhibícia vápnikových kanálov) a inhibuje uvoľňovanie NT. Aktivita endokanabinoidov je obmedzená transportérom (AT), ktorý spätne vychytáva AEA a 2-AG do postsynaptickej bunky. AEA je degradovaný enzýmom amidohydroláza mastných kyselín (FAAH) a 2-AG je degradovaný enzýmom monoacylglycerol lipázou (MAGL). Ukázalo sa, že CBD moduluje anandamidovú signalizáciu, receptory CB1 a CB2, receptory GPR3 a PPAR_γ a aktivitu enzýmov FAAH a

MAGL. rôzne mechanizmy prenosu signálu sú stimulované prostredníctvom G inhibičných proteínov. EC znižuje aktivitu proteínkináz, ako je mitogénom aktivovaná proteínkináza (MAPK), moduluje iónové kanály (stimulácia draslíka a inhibícia vápnikových kanálov) a inhibuje uvoľňovanie NT. Aktivita endokanabinoidov je obmedzená transportérom (AT), ktorý spätne vychytáva AEA a 2-AG do postsynaptickej bunky. AEA je degradovaný enzýmom amidohydroláza mastných kyselín (FAAH) a 2-AG je degradovaný enzýmom monoacylglycerol lipázou (MAGL). Ukázalo sa, že CBD moduluje anandamidovú signalizáciu, receptory CB1 a CB2, receptory GPR3 a PPARg a aktivitu enzýmov FAAH a MAGL. rôzne mechanizmy prenosu signálu sú stimulované prostredníctvom G inhibičných proteínov. EC znižuje aktivitu proteínkináz, ako je mitogénom aktivovaná proteínkináza (MAPK), moduluje iónové kanály (stimulácia draslíka a inhibícia vápnikových kanálov) a inhibuje uvoľňovanie NT. Aktivita endokanabinoidov je obmedzená transportérom (AT), ktorý spätne vychytáva AEA a 2-AG do postsynaptickej bunky. AEA je degradovaný enzýmom amidohydroláza mastných kyselín (FAAH) a 2-AG je degradovaný enzýmom monoacylglycerol lipázou (MAGL). Ukázalo sa, že CBD moduluje anandamidovú signalizáciu, receptory CB1 a CB2, receptory GPR3 a PPARg a aktivitu enzýmov FAAH a MAGL. moduluje iónové kanály (stimulácia draslíka a inhibícia vápnikových kanálov) a inhibujú uvoľňovanie NT. Aktivita endokanabinoidov je obmedzená transportérom (AT), ktorý spätne vychytáva AEA a 2-AG do postsynaptickej bunky. AEA je degradovaný enzýmom amidohydroláza mastných kyselín (FAAH) a 2-AG je degradovaný enzýmom monoacylglycerol lipázou (MAGL). Ukázalo sa, že CBD moduluje anandamidovú signalizáciu, receptory CB1 a CB2, receptory GPR3 a PPARg a aktivitu enzýmov FAAH a MAGL. moduluje iónové kanály (stimulácia draslíka a inhibícia vápnikových kanálov) a inhibujú uvoľňovanie NT. Aktivita endokanabinoidov je obmedzená transportérom (AT), ktorý spätne vychytáva AEA a 2-AG do postsynaptickej bunky. AEA je degradovaný enzýmom amidohydroláza mastných kyselín (FAAH) a 2-AG je degradovaný enzýmom monoacylglycerol lipázou (MAGL). Ukázalo sa, že CBD moduluje anandamidovú signalizáciu, receptory CB1 a CB2, receptory GPR3 a PPARg a aktivitu enzýmov FAAH a MAGL.

Za jeho účinky môžu byť zodpovedné aj funkčné interakcie CBD so serotonínovým 5-HT_{1A} receptorovým systémom [70]. CBD pôsobí ako alosterický modulátor 5-HT receptorov [10] a má agonistické vlastnosti na 5-HT_{1A} receptoroch [20 , 21 , 75]. Psychostimulačné lieky zvyšujú serotonín a 5-HT_{1A} receptory hrajú opačnú úlohu v závislosti na týchto liekoch vo funkcii ich pre- alebo postsynaptickej lokalizácie [76]. Nie je jasné, či pôsobenie CBD na 5-HT_{1A} receptory môže prispieť k jeho účinkom na odmenu za kokaín a METH. Buspiron, 5HT_{1A} agonista, zabránil narážkou vyvolanému opätovnému užívaniu kokaínu a METH. Tieto účinky však môžu byť spôsobené aj pôsobením buspirónu na iné receptory vzhľadom na jeho komplexnú neurofarmakológiu [77]. Ďalšie štúdie preukázali, že selektívne 5HT_{1A} agonisty znižovali hyperaktivitu a psychomotorickú senzibilizáciu vyvolanú METH [78 , 79]. Autori môžu predpokladať, že CBD by mohlo zabrániť odmeňujúcim účinkom psychostimulačných liekov prostredníctvom agonistického účinku na postsynapticke 5-HT_{1A} receptory, ktorých aktivácia prevažne inhibuje niekoľko návykov súvisiacich so závislosťou [80]. Okrem toho, pôsobenie CBD ako čiastočného agonistu DA D2 receptorov [26] by tiež mohlo vysvetliť jeho účinky na psychostimulačnú odmenu, pretože iní D2 čiastoční agonisti, ako je aripiprazol alebo tergurid, zmiernili samopodávanie kokaínu [81 , 82 , 83 , 84], amfetamín [85] a METH [86].

CBD tiež indukuje nekompetitívnu inhibíciu α 7-nikotínových acetylcholínových receptorov [24]. Tento účinok CBD môže tiež prispieť k jeho vplyvu na odmeňujúce účinky psychostimulačných liekov, pretože sa uvádza, že podávanie metyllykakonitínu (selektívneho antagonistu α 7-nikotínových receptorov) zoslabilo posilňujúce účinky kokaínu v paradigme ICSS [87], zabránili senzibilizácii

zvýšenia extracelulárnych akumbalových hladín DA vyvolanej kokaínom [88] a chránili pred neurotoxicitou a aktiváciou glií vyvolanou METH [89].

Účinky CBD na iné receptory môžu tiež sprostredkovať jeho účinky na správanie súvisiace so závislosťou od psychostimulantov. Tieto neurofarmakologické účinky zahŕňajú: alosterickú moduláciu mu- a delta-opioidných receptorov [25], keďže liečba CBD znížila génovú expresiu mu-opioidného receptora v NAcc [68]; zníženie pomeru podjednotkového receptora GluA1/2 AMPA v striate [54], pretože kokaín zvýšil uvoľňovanie glutamátu, zatiaľ čo CBD ho znížilo v hipokampálnych synaptózomoch [52]; účinky CBD na GPR3 [33], pretože GPR3 moduluje skoré fázy posilňovania kokaínom [90]; a nakoniec pôsobenie CBD ako agonistu receptora aktivovaného peroxizómovým proliferátorom (PPAR) gama [91 , 92], pretože agonista PPAR gama pioglitazón zmiernil prejav behaviorálnej senzibilizácie na METH u myši [93] a znížil chuť do jedla. u jedincov závislých od kokaínu, ktorí hľadajú liečbu [94].

Na molekulárnej úrovni môže byť modifikácia aktivity kináz jedným z mechanizmov, ktoré sú základom pôsobenia CBD na účinky vyvolané psychostimulačnými liekmi. Ochranný účinok CBD proti záchvatom vyvolaným kokaínom bol zvrátený rapamycínom, inhibítorom intracelulárnej dráhy cicavčieho cieľa rapamycínu (mTOR). Autori tejto štúdie navrhli, že tento preventívny účinok CBD „pravdepodobne nastáva prostredníctvom aktivácie mTOR s následným znížením uvoľňovania glutamátu“ [52]. V inej štúdii inhibícia dráhy mTOR/p70S6K blokovala účinky CBD na psychomotorickú senzibilizáciu vyvolanú amfetamínom a deficit predpulznej inhibície. Okrem toho potkany senzibilizované na amfetamín liečené CBD vykazovali zmeny v expresii proteínov signálnych transdukčných dráh Wnt (GSK-3, Akt, -catenin) a mTORC1 (mTOR, p70S6K) v NAcc. Najmä potkany senzibilizované na amfetamín liečené CBD (100 ng/0,5 ul) vykazovali pokles fosforylovaného-GSK-3p a fosforylovaného-Akt, ale zvýšený fosforylovaný-mTOR a fosforylovaný-p70S6K. Ďalej, rovnaké zmeny boli vyvolané v pomere fosforylovaných hladín k celkovým hladinám týchto proteínov v NAcc [56]. Nedávna štúdia tiež preukázala, že myši, ktoré si sami podávali kokaín a boli liečené CBD, vykazovali upreguláciu signalizácie MAPK-CREB (zvýšená fosforylácia proteínov ERK1/2 a CREB) a zvýšenú expresiu BDNF v hipokampe [54].

3.3. CBD by mohlo zvrátiť zmeny v imunitnom systéme a neurozápaly vyvolané psychostimulačnými liekmi

Predklinické štúdie ukázali, že zneužívané drogy indukujú neurozápalové účinky a narúšajú homeostázu glutamátu prostredníctvom ich interakcie s mikrogliami a astrocytmi. Vďaka tomu gliové modulátory, antioxidanty a protizápalové lieky vykazujú terapeutický potenciál na zvieracích modeloch porúch užívania látok [95 , 96]. Neurozápal vyvolaný chronickou expozíciou kokaínu prispel k hľadaniu kokaínu, ako naznačuje skutočnosť, že antagonizmus Toll-Like Receptor 4 (TLR4) vo VTA znížil primárnym očkovaním vyvolané obnovenie samoaplikácie kokaínu [97]. Podobne, zvýšenie cytokínov (tumor nekrotizujúci faktor α (TNF- α) interleukín-1 β (IL-1 β), IL-6 a IL-10) v prefrontálnom kortexe a hipokampe spúšťa obnovenie CPP vyvolaného METH [98].

V modeloch ischémie, neurodegeneratívnych porúch (Alzheimerova choroba a roztrúsená skleróza), poranenia sedacieho nervu, epilepsie a schizofrénie CBD znižuje prozápalové účinky a zvýšenú

aktivitu v astrocytoch, ktorá tieto poruchy charakterizuje [99]. Štúdie o účinkoch CBD pri neurozápaloch vyvolaných drogami sú však vzácne. Pokiaľ ide o psychostimulačné drogy, Karimi-Haghighi a kol. [98] uviedli, že icv podávanie CBD (10 µg/5 µl) zabránilo opätovnému zavedeniu CPP vyvolaného METH prostredníctvom zmeny génovej expresie cytokínov. Po vyhynutí CPP aktiváciou vyvolané obnovenie METH CPP zvýšilo expresiu mRNA TNF-a a IL-10 v prefrontálnom kortexe (PFC) a hipokampe. Obnovenie CPP vyvolané stresom a primingom zvýšilo expresiu TNF-a a IL-1p v PFC a TNF-a, IL-6 a IL-10 v hipokampe. Podávanie CBD zabránilo zvýšeniu cytokínov v PFC (IL-1β, IL-6 a IL-10) a hipokampe (TNF-α, IL-1β a IL-6). U stresovaných potkanov CBD tiež znížilo IL-10 v PFC, hoci zvýšilo expresiu cytokínov (TNF-α, IL-1β, IL-6 a IL-10) v hipokampe [98].

Ďalšie štúdie tiež preukázali, že CBD má neuroprotektívny účinok proti nepriaznivým následkom alkoholu v hipokampe [46] a znižuje reaktivitu mikroglií vyvolanú abstinenciou syndrómom nikotínu. To zmiernilo zvýšenie hladín neurozápalových markerov IL1β v hipokampe a IFNγ v PFC [100]. Podľa týchto údajov by sa dalo predpokladať, že CBD môže zabrániť mikrogliálnej reaktivite a neurozápalu vyvolanému kokaínom.

3.4. CBD by mohlo vymazať aberantné spomienky súvisiace s drogami, ktoré ovplyvňujú proces rekonsolidácie

Uvoľňovanie DA vyvolané kokaínom, METH a inými zneužívanými drogami, okrem toho, že sú základom ich odmeňujúcich účinkov, posilňuje spojenie medzi príjemnými účinkami týchto drog a kontextovými podnetmi prítomnými, keď subjekty takéto účinky zažijú. Zneužívané drogy teda vyvolávajú vytváranie aberantných spomienok súvisiacich s drogovou skúsenosťou. Dokonca aj po dlhodobej abstinencii aktivuje expozícia environmentálnym podnetom súvisiacim s drogami vybavovanie si spomienok súvisiacich s drogami, čím vyvoláva túžbu a často vedie k návratu do užívania drog. Niekoľko štúdií preukázalo, že manipulácia s procesom rekonsolidácie môže byť terapeuticky použitá na vymazanie patologických emocionálnych spomienok, ako sú spomienky súvisiace so strachom a drogami [101 , 102]. V experimentoch s rekonsolidáciou sa spomienky súvisiace s drogami aktívne reaktivujú, čím sa subjekty vystavujú environmentálnym podnetom, ktoré boli predtým spojené s konzumáciou drog. Po reaktivácii sa podanie farmakologickej alebo behaviorálnej liečby (extinkcie) v okne rekonsolidácie využíva na nahradenie pôvodnej liekovej pamäte novou pamäťou bez liekov [103]. Predklinická štúdia preukázala, že podávanie CBD hneď po reaktivácii predtým získaného kokaínového CPP narušilo opätovnú konsolidáciu tohto CPP, o čom svedčí skutočnosť, že preferencia nebola obnovená primárnou aktiváciou drogy alebo vystavením stresu. Ako naznačili autori tejto štúdie, tieto výsledky naznačujú „terapeutický potenciál (CBD) na zoslabenie kontextových spomienok spojených s drogami a následne na zníženie rizika relapsu“ [60].

Rôzne štúdie potvrdili, že CBD reguluje spracovanie emocionálnych spomienok [101 , 102]. Účinky tejto zlúčeniny na averzívne spomienky na strach sa však študovali širšie ako jej účinky na spomienky súvisiace s drogami v predklinických štúdiách a u ľudí [101 , 104 , 105 , 106 , 107 , 108]. Tieto štúdie umožnili identifikáciu neurobehaviorálnych mechanizmov zapojených do CBD-indukovanej redukcie emocionálnej pamäte, čo sa dá dosiahnuť uľahčením vyhynutia a/alebo narušením rekonsolidácie [101 , 104]. Zdá sa, že oba procesy sú sprostredkované aktiváciou endokanabinoidného systému, ktorý je indukovaný stimuláciou CB1/CB2 receptorov anandamidom v PFC, amygdale, hipokampe a/alebo NAcc [102]. Dá sa teda predpokladať, že blokáda rekonsolidácie spomienok na lieky môže

byť spôsobená nepriamym účinkom CBD na prenos endokanabinooidov prostredníctvom anandamidom sprostredkovanej aktivácie receptorov CB1 a/alebo CB2. Vymazanie pamäti súvisiacej s drogou môže byť mechanizmom, ktorý je základom terapeutického potenciálu CBD pri psychostimulačnej závislosti.

3.5. CBD by mohlo zvrátiť kognitívne deficity vyvolané psychostimulačnými liekmi

Chronická konzumácia psychostimulačných liekov je spojená s kognitívnym deficitom pozornosti, pamäti a exekutívnych funkcií [109 , 110]. Liečba a zlepšenie týchto kognitívnych deficitov by mohlo zabrániť relapsu drog [111 , 112]. CBD preukázalo prokognitívne účinky v predklinických štúdiách. U myši predbežná liečba strednou dávkou CBD (20 mg/kg) počas 10 dní uľahčila novú úlohu rozpoznávania objektov a zvýšila markery učenia, ako je expresia BDNF a proliferácia nervových progenitorov v hipokampe [54]. CBD otupilo kognitívne poškodenie vyvolané THC spôsobom závislým od receptora adenosínu A2A [113] a zrušili poruchu pamäti v úlohe rozpoznávania objektov vyvolanú abstinenčným účinkom nikotínu (vyvolaným podaním nikotínového antagonistu mekamylamínu), ako aj neurozápalovú odpoveď a poruchu neurogenézy spojenú s týmito kognitívnymi deficitmi (ako už bolo uvedené) [100] .

Otvorená klinická štúdia s častými užívateľmi kanabisu liečenými 200 mg dennej perorálnej liečby CBD počas 10 týždňov, pričom pokračovali v užívaní kanabisu, zaznamenala zlepšenie pozornosti, verbálneho učenia a pamäte [114]. U fajčiarov cigariet akútna abstinencia od nikotínu tiež spôsobila deficit verbálnej a priestorovej pracovnej pamäte a impulzivnosti (go/no-go, oneskorené diskontovanie, vybavovanie si prózy a úlohy N-back). Avšak na rozdiel od toho, čo bolo pozorované na zvieracích modeloch, takéto deficity neboli zvrátené podávaním CBD (800 mg orálne) a táto zlúčenina dokonca zvýšila chyby v provízii pri úlohe „go/no-go“ v porovnaní s liečbou placebom [115]. Budúce predklinické a klinické štúdie by mali vyhodnotiť, či CBD môže zmierniť kognitívne deficity vyvolané chronickou expozíciou kokaínu a METH.

3.6. CBD by mohlo zmierniť komorbiditu duševných porúch so zneužívaním psychostimulantov

Ukázalo sa, že CBD má potenciálnu terapeutickú hodnotu pre širokú škálu porúch, vrátane stresu, úzkosti, psychózy, depresie, ako aj pri problémoch súvisiacich so spánkom a chuťou do jedla [16 , 41 , 114 , 116]. Schopnosť CBD zmierniť mentálnu symptomatológiu môže sprostredkovať jej výhody pri liečbe psychostimulačnej závislosti.

Stres je environmentálna premenná jasne spojená so začatím, udržiavaním a návratom k zneužívaniu drog a je výzvou pre liečbu porúch spojených s užívaním látok. Podľa Greenwalda [117] možno CBD považovať za novovznikajúcu farmakoterapiu s potenciálom znížiť stresom zosilnené vyhľadávanie a konzumáciu niekoľkých zneužívaných drog, vrátane kokaínu. U laboratórnych hlodavcov vyvolala akútna a opakovaná liečba CBD anxiolytické účinky vo zvýšenom plus-bludisku [54 , 57 , 59] a iných vzoroch správania [16]. Znižoval tiež anxiogénne účinky chronického nepredvídateľného stresu u myši [14]. V súčasnosti dostupné údaje u ľudí podporujú aj terapeutický potenciál CBD pri liečbe úzkostných porúch, ako je panická porucha, generalizovaná a sociálna úzkostná porucha, obsedantno-kompulzívna porucha a posttraumatická stresová porucha [104 , 118 , 119 , 120].

Terapeutický účinok CBD môže súvisieť s utlmením averzívnych/traumatických spomienok uľahčením ich zániku. Ako už bolo uvedené, nepriama aktivácia receptorov CB1 vyvolaná CBD počas vytvárania traumatickej pamäte alebo jej reaktivácia môže uľahčiť následné vyhasnutie tejto pamäte [121 , 122]. Zdá sa, že agonizmus 5-HT_{1A} receptorov tiež prispieva k zníženiu úzkosti vyvolanej CBD [16 , 120]. Keďže panické a posttraumatické stresové poruchy sú spojené s drogovou závislosťou, možno očakávať, že zlepšenie týchto psychických stavov súvisiacich so stresom by následne mohlo znížiť zneužívanie psychostimulačných liekov. Štúdie s laboratórnymi zvieratami a ľuďmi teda ukázali anxiolytický účinok CBD, čo naznačuje, že táto zlúčenina by mohla byť sľubným liekom na liečbu porúch súvisiacich so stresom. Je však potrebné vykonať viac predklinických a klinických výskumov, aby sa potvrdili mechanizmy, ktoré sú základom terapeutického potenciálu CBD.

Impulzívne a nutkavé správanie tiež súvisí so zvýšeným sklonom k rozvoju porúch súvisiacich s látkami. Pomocou úlohy znižovania oneskorenia bolo pozorované, že CBD zabránila rozvoju vysokej impulzivity u potkanov s anamnézou závislosti od alkoholu [59]. CBD však nemodifikovalo impulzivnosť počas abstinencie u subjektov závislých od tabaku [115]. Pokiaľ ide o kompulzívne správanie, CBD inhibovalo takéto správanie v teste zahrabávania mramoru u myší [123], ale nemalo žiadne účinky v modeli polidipsie vyvolanej rozvrhom [124].

Existuje jasná súvislosť medzi zneužívaním psychostimulancií a psychózou [125]. CBD má antipsychotické účinky [126] a môže znížiť afektívne a kognitívne deficity spojené so schizofréniou, najmä prostredníctvom uľahčenia endokanabinoidej signalizácie a antagonizmu receptora CB₁ [120], zníženia gliálnej reaktivity [127] a normalizácie molekulárnych a neuronálnych zmien ktoré prebiehajú v mezolimbickom systéme [70]. Hudson a kol. [128] tiež predpokladali, že CBD by mohlo zabrániť získaniu emocionálne irelevantných spomienok a zvrátiť patológiu súvisiacu so schizofréniou, pretože stimulácia receptorov CB₁ vo ventrálnom hipokampe zosilňuje tvorbu afektívnych spomienok. Na testovanie antipsychotickej účinnosti CBD štúdie s hlodavcami a primátmi (okrem človeka) použili predpulznú inhibíciu (PPI) akustického úľakového reflexu, čo je paradigma, ktorá modeluje deficity senzomotorického hradlovania pozorované pri niekoľkých neuropsychiatrických poruchách [129]. CBD zvrátilo deficity PPI vyvolané antagonistami N-metyl d-aspartátového receptora [129 , 130]. Podobne deficit v PPI vyvolaný opakovanou expozíciou amfetamínu sa znižuje podávaním CBD do NAcc, čo je účinok, ktorý je blokovaný inhibíciou dráhy mTOR/p70S6K v tejto oblasti mozgu [56]. Celkovo tieto výsledky naznačujú užitočnosť CBD pri liečbe neurologických porúch, ktoré predstavujú zmeny v senzomotorickom systéme, ako je schizofrénia a drogová závislosť.

Napokon existuje súvislosť medzi drogovou závislosťou a depresiou a dalo by sa očakávať, že zlepšenie symptómov depresie, ako je bezmocnosť a anhedónia, môže byť sprevádzané znížením užívania drog. U experimentálnych hlodavcov malo CBD antidepressívne účinky v teste núteného plávania [131 , 132 , 133 , 134 , 135], teste zavesenia chvosta [136 , 137 , 138 , 139], teste preferencie sacharózy [75], teste saccharin [139] a paradigma naučenej bezmocnosti [133]. Nepriama aktivácia CB₁ receptorov vo ventromediálnom PFC [134], stimulácia serotonínových [132] a 5-HT_{1A} receptorov [16 , 75 , 135 , 140], zvýšená kortikálna 5-HT/glutamátová neurotransmisia [75] a zvýšená BDNF-TrkB -mTOR signalizácia v amygdale, mediálnom PFC a hipokampe [133 , 134 , 136] sa podieľa na antidepressívnych účinkoch CBD. Zatiaľ neexistujú žiadne dôkazy o užitočnosti CBD pri ľudskej depresii.

4. Záver

Obmedzený počet predklinických štúdií naznačuje, že CBD by mohlo mať terapeutické vlastnosti na závislosť od kokaínu a METH a niektoré predbežné údaje naznačujú, že CBD môže byť prospešné pri závislosti od kokaínu u ľudí. CBD preukázalo sľubné výsledky pri znižovaní zápalu a záchvatov vyvolaných kokaínom [51 , 52] a v niekoľkých predklinických modeloch závislosti od amfetamínu [38], kokaínu [38 , 54 , 59] a METH [56 , 61 , 98]. Dôležité je, že krátka liečba CBD indukuje dlhotrvajúcu prevenciu opätovného zavedenia správania vyhľadávajúceho kokaín a METH. Avšak v iných štúdiách mala liečba CBD minimálny vplyv na obnovenie kokaínu [54 , 57]. Tieto kontroverzné výsledky naznačujú, že účinnosť CBD môže závisieť od celého radu faktorov, vrátane dávky a harmonogramu podávania tejto zlúčeniny (tj akútneho alebo opakovaného; pred, súbežne alebo po podaní psychostimulačného lieku). typ skúmanej látky zneužívania (kokaín, amfetamín alebo METH), paradigma použitá na hodnotenie závislosti od psychostimulantov (ICSS, samopodávanie, podmienená preferencia miesta alebo behaviorálna senzibilizácia) a skúmaný proces (získanie, zánik, obnovenie alebo opätovná konsolidácia). V paradigme samoadministrácie CBD preukázalo vyššiu účinnosť blokovania obnovenia ako získanie alebo udržiavanie samoadministrácie [54]. Okrem toho v paradigme CPP bola CBD účinnejšia na urýchlenie vyhynutia [38] alebo narušiť rekonsolidáciu [60], než zablokovať získanie alebo vyjadrenie kondicionovania miesta vyvolaného kokaínom alebo amfetamínmi [38]. Okrem toho CBD zabránila kontextom vyvolanému znovuzavedeniu hľadania kokaínu [59], zatiaľ čo táto zlúčenina neovplyvnila obnovenie vyvolané primárnou aktiváciou [54]. Tieto výsledky môžu odrážať prevládajúcu úlohu CBD pri zmierňovaní pamäti súvisiacej s drogami bez toho, aby sa zmenili posilňujúce alebo odmeňujúce vlastnosti kokaínu. Dôkaz o úlohe CBD pri regulácii emocionálnej pamäte je ďalej podporený blokádou stresom vyvolaného obnovenia hľadania kokaínu [59]. CBD bol tiež schopný blokovať primingom vyvolané obnovenie vyhľadávania METH, ale tento účinok bol pozorovaný iba pri vysokých dávkach [58] alebo podávaní icv [61 , 98]. V porovnaní s inými zneužívanými drogami sa zdá, že CBD má relatívne slabšiu účinnosť pri narúšaní odmeňujúcich a obnovujúcich účinkov psychostimulačných drog. Napríklad v paradigme ICSS CBD nezmenilo účinky kokaínu s účinnou dávkou na inhibíciu účinkov morfínu [36]. Podobne CBD zabránila narážkou vyvolanému opätovnému zavedeniu heroínu [72], ale nie samopodávaniu kokaínu [57].

Drogová závislosť je charakterizovaná nutkavou túžbou užívať drogy a stratou kontroly nad spotrebou. Z tohto dôvodu je v predklinickej oblasti potrebné vyhodnotiť účinky CBD v experimentálnych modeloch eskalácie drog, ktoré sa ľahšie premietajú do drogových užívateľov hľadajúcich liečbu, ktorí začali a pokračovali v užívaní drog, až kým sa u nich nevyvinie nutkavý vzorec spotreby. . Budúce predklinické štúdie by mali vyhodnotiť účinky CBD na obnovenie kokaínu CPP vyvolané primárnym očkovaním a stresom, ako aj na negatívne dôsledky odvykania po opakovanom vystavení kokaínu a METH. Niektoré z týchto problémov sa v súčasnosti skúmajú v laboratóriu autorov. Nevyhnutné bude aj ďalšie štúdium mechanizmov pôsobenia, ktoré sú základom terapeutického potenciálu CBD pre psychostimulačnú závislosť. Reverzcia psychostimulancií vyvolaných zmien v mezolimbickom systéme DA a minimalizácia zápalového poškodenia podporovaného kokaínom alebo METH sa zdá byť dôležitým mechanizmom. Navyše, predĺžené behaviorálne účinky CBD naznačujú, že táto zlúčenina má dlhodobý vplyv na synaptickú plasticitu, ktorá je sprostredkovaná endokanabinoidným systémom [141] a zmenené návykovými drogami [142]. Podľa Gerdemana a kol. [53], endokanabinoidmi sprostredkovaná synaptická plasticita „môže pôsobiť špecificky v prostrediach spárovaných s drogami, aby sa zachovali behaviorálne reakcie

zamerané na kokaín“.Obrázok 2ukazuje hypotetické mechanizmy (na základe výsledkov predklinických štúdií) podieľajúce sa na účinkoch CBD na závislosť od kokaínu/METH.

FDA schválila purifikovanú formu CBD (Epidiolex) na liečbu zriedkavých, závažných foriem epilepsie. Neexistujú však žiadne iné liekové produkty schválené FDA, ktoré obsahujú CBD na liečbu akýchkoľvek iných chorôb. Príčina toho spočíva v prioritě FDA chrániť a podporovať verejné zdravie, a preto sa táto agentúra zaviazala prijímať rozhodnutia založené na vede. FDA uznáva potenciálne výhody CBD, ale tiež trvá na tom, že zostávajú otázky týkajúce sa jeho bezpečnosti, vrátane potenciálu poškodenia pečene (identifikovaného počas preskúmania marketingovej aplikácie pre Epidiolex). V súčasnosti je CBD predmetom rozsiahleho klinického výskumu jeho potenciálneho medicínskeho využitia, vrátane liečby závislosti na návykových látkach, ale zostáva veľa otvorených otázok, ktoré je potrebné zväziť, kým bude CBD dostupnejšie. Napríklad, aká je maximálna dávka CBD, ktorú je bezpečné denne konzumovať? Ako závisí bezpečnosť CBD od spôsobu podávania? Aké sú riziká dlhodobej expozície? Existujú liekové interakcie? Ako CBD ovplyvňuje špeciálne populácie (ako sú dospelávajúci alebo tehotné ženy) a ľudí s chronickými chorobami? Okrem bezpečnostných problémov nebola doteraz preukázaná účinnosť CBD pri liečbe závislosti od psychostimulačných liekov. Nedostatok predklinických zistení a nedostatok výsledkov získaných z klinických skúšok značne bráni schváleniu CBD zo strany FDA na liečbu závislosti od kokaínu alebo METH. V prípade Epidiolex FDA podporuje schválenie lieku iba po dôkladnom preskúmaní dôkazov získaných vo vedecky podložených výskumoch a závere, že CBD je bezpečné a účinné na zamýšľané použitie. teda prioritou výskumu je preukázať užitočnosť CBD ako novej farmakoterapie závislosti od psychostimulantov v klinických štúdiách. Tieto budúce klinické štúdie by mali zahŕňať randomizované kontrolované vzorky jedincov s diagnózou závislosti od kokaínu alebo METH (bez alebo s komorbidnými neuropsychiatrickými stavmi), aby sa preskúmali špecifické účinky CBD na tieto poruchy, špecifický mechanizmus účinku CBD a bezpečný a ideálny terapeutické dávky tejto zlúčeniny. Do týchto klinických skúšok musia byť zahrnuté aj biologické opatrenia, aby sa terapeutické účinky CBD dali do súvislosti so zmenami v neurotransmiteroch, intracelulárnej signalizácii, neurozápalových markeroch a štrukturálnych a funkčných cerebrálnych zmenách [Tieto budúce klinické štúdie by mali zahŕňať randomizované kontrolované vzorky jedincov s diagnózou závislosti od kokaínu alebo METH (bez alebo s komorbidnými neuropsychiatrickými stavmi), aby sa preskúmali špecifické účinky CBD na tieto poruchy, špecifický mechanizmus účinku CBD a bezpečný a ideálny terapeutické dávky tejto zlúčeniny. Do týchto klinických skúšok musia byť zahrnuté aj biologické opatrenia, aby sa terapeutické účinky CBD dali do súvislosti so zmenami v neurotransmiteroch, intracelulárnej signalizácii, neurozápalových markeroch a štrukturálnych a funkčných cerebrálnych zmenách [Tieto budúce klinické štúdie by mali zahŕňať randomizované kontrolované vzorky jedincov s diagnózou závislosti od kokaínu alebo METH (bez alebo s komorbidnými neuropsychiatrickými stavmi), aby sa preskúmali špecifické účinky CBD na tieto poruchy, špecifický mechanizmus účinku CBD a bezpečný a ideálny terapeutické dávky tejto zlúčeniny. Do týchto klinických skúšok musia byť zahrnuté aj biologické opatrenia, aby sa terapeutické účinky CBD dali do súvislosti so zmenami v neurotransmiteroch, intracelulárnej signalizácii, neurozápalových markeroch a štrukturálnych a funkčných cerebrálnych zmenách [špecifický mechanizmus účinku CBD a bezpečné a ideálne terapeutické dávky tejto zlúčeniny. Do týchto klinických skúšok musia byť zahrnuté aj biologické opatrenia, aby sa terapeutické účinky CBD dali do súvislosti so zmenami v neurotransmiteroch, intracelulárnej signalizácii, neurozápalových markeroch a štrukturálnych a funkčných cerebrálnych zmenách [120].

Je potrebné získať klinické dôkazy o bezpečnosti a účinnosti CBD prostredníctvom primeraných a dobre kontrolovaných klinických skúšok na preklad CBD pri liečbe zneužívania psychostimulancií a závislosti.

Na záver, v súčasnosti existujú obmedzené dôkazy o potenciálnych terapeutických prínosoch CBD pre poruchy užívania kokaínu a METH a bežne súvisiace nepriaznivé symptómy. Jasným obmedzením literatúry je nedostatok ľudského výskumu a nedostatok klinických štúdií. Vzhľadom na absenciu náchylnosti CBD na zneužívanie a jeho všeobecnú znášateľnosť sa táto zlúčenina javí ako sľubný kandidát na farmakoterapiu porúch spojených s užívaním psychostimulačných drog. Ďalšie predklinické štúdie a budúce klinické štúdie sú jednoznačne potrebné na úplné vyhodnotenie potenciálu CBD ako intervencie pri návykových poruchách od kokaínu a METH. Overenie bezpečnosti a účinnosti CBD pri znižovaní túžby a relapsu v predklinických a klinických skúškach bude potrebné na prenos výsledkov výskumu do klinických prostredí.

Referencie

1. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, European Drug Report 2018: Trends and Developments, Publications Office of the European Union, Luxembourg. [(accessed on 5 April 2019)]; Available online: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/8585/20181816_TDAT18001ENN_PDF.pdf.
2. World Drug Report 2018 (United Nations publication, Sales No. E.18.XI.9) [(accessed on 5 April 2019)]; Available online: https://www.unodc.org/wdr2018/prelaunch/WDR18_Booklet_4_YOUTH.pdf.
3. Cao D.N., Shi J.J., Hao W., Wu N., Li J. Advances and challenges in pharmacotherapeutics for amphetamine-type stimulants addiction. *Eur. J. Pharmacol.* 2016;780:129–135. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.03.040. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Morley K.C., Cornish J.L., Faingold A., Wood K., Haber P.S. Pharmacotherapeutic agents in the treatment of methamphetamine dependence. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2017;26:563–578. doi: 10.1080/13543784.2017.1313229. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Buchholz J., Saxon A.J. Medications to treat cocaine use disorders: Current options. *Curr. Opin. Psychiatry.* 2019;32:275–281. doi: 10.1097/YCO.0000000000000518. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Mechoulam R., Hanus L. Cannabidiol: An overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: Chemical aspects. *Chem. Phys. Lipids.* 2002;121:35–43. doi: 10.1016/S0009-3084(02)00144-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Mechoulam R., Parker L.A., Gallily R. Cannabidiol: An overview of some pharmacological aspects. *J. Clin. Pharmacol.* 2002;42:11S–19S. doi: 10.1002/j.1552-4604.2002.tb05998.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Pertwee R.G. Cannabinoid pharmacology: The first 66 years. *Br. J. Pharmacol.* 2006;147:S163–S171. doi: 10.1038/sj.bjp.0706406. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Pertwee R.G. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br. J. Pharmacol.*

- 2008;153:199–215. doi: 10.1038/sj.bjp.0707442. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Izzo A., Borrelli F., Capasso R., Di Marzo V., Mechoulam R. Non-psychotropic plant cannabinoids: New therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends Pharmacol. Sci.* 2009;30:515–527. doi: 10.1016/j.tips.2009.07.006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. 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]
12. Laprairie R.B., Bagher A.M., Kelly M.E.M., Denovan-Wright E.M. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB 1 receptor. *Br. J. Pharmacol.* 2015;172:4790–4805. doi: 10.1111/bph.13250. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Tham M., Yilmaz O., Alaverdashvili M., Kelly M.E.M., Denovan-wright E.M., Laprairie R.B. Allosteric and orthosteric pharmacology of cannabidiol and cannabidiol-dimethylheptyl at the type 1 and type 2 cannabinoid receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2019;176:1455–1469. doi: 10.1111/bph.14440. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. Campos A.C., Ortega Z., Palazuelos J., Fogaça M.V., Aguiar D.C. 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]
15. Leweke F.M., Piomelli D., Pahlisch F., Muhl D., Gerth C.W., Hoyer C., Koethe D. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl. Psychiatry.* 2012;2:e94. doi: 10.1038/tp.2012.15. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Zlebnik N.E., Cheer J.F. Beyond the CB1 receptor: Is cannabidiol the answer for disorders of motivation? *Annu. Rev. Neurosci.* 2016;39:1–17. doi: 10.1146/annurev-neuro-070815-014038. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Straiker A., Dvorakova M., Zimmowitch A., Mackie K. Cannabidiol inhibits endocannabinoid signaling in autaptic hippocampal neurons. *Mol. Pharmacol.* 2018;94:743–748. doi: 10.1124/mol.118.111864. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Bergamaschi M.M., Queiroz R.H.C., Zuardi A.W., Crippa J.A.S. Safety and side effects of cannabidiol, a *Cannabis sativa* constituent. *Curr. Drug Saf.* 2011;6:237–249. doi: 10.2174/157488611798280924. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Pisanti S., Malfitano A.M., Ciaglia E., Lamberti A., Ranieri R., Cuomo G., Abate M., Faggiana G., Proto M.C., Fiore D., et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol. Ther.* 2017;175:133–150. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.041. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Russo E.B., Burnett A., Hall B., Parker K.K. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT_{1a} receptors. *Neurochem. Res.* 2005;30:1037–1043. doi: 10.1007/s11064-005-6978-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

21. Campos A.C., Guimarães F.S. Involvement of 5HT_{1A} receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. *Psychopharmacology*. 2008;199:223. doi: 10.1007/s00213-008-1168-x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Yang K.H., Galadari S., Isaev D., Petroianu G., Shippenberg T.S., Oz M. The nonpsychoactive cannabinoid cannabidiol inhibits 5-hydroxytryptamine_{3A} receptor-mediated currents in *Xenopus laevis* oocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010;333:547–554. doi: 10.1124/jpet.109.162594. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Al Kury L.T., Mahgoub M., Howarth F.C., Oz M. Natural Negative Allosteric Modulators of 5-HT₃ Receptors. *Molecules*. 2018;23:3186. doi: 10.3390/molecules23123186. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Mahgoub M., Keun-Hang S.Y., Sydorenko V., Ashoor A., Kabbani N., Al Kury L. Effects of cannabidiol on the function of alpha₇-nicotinic acetylcholine receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 2013;720:310–319. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.10.011. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Kathmann M., Flau K., Redmer A., Tränkle C., Schlicker E. Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and delta-opioid receptors. *Arch. Pharmacol.* 2006;372:354–361. doi: 10.1007/s00210-006-0033-x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Seeman P. Cannabidiol is a partial agonist at dopamine D₂ receptors, predicting its antipsychotic clinical dose. *Transl. Psychiatry*. 2016;6:e920. doi: 10.1038/tp.2016.195. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Bisogno T., Hanuš L., De Petrocellis L., Tchilibon S., Ponde D.E., Brandi I., Moriello A.S., Davis J.B., Mechoulam R., Di Marzo V. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: Effect on vanilloid VR₁ receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br. J. Pharmacol.* 2011;134:845–852. doi: 10.1038/sj.bjp.0704327. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Qin N., Neeper M.P., Liu Y., Hutchinson T.L., Lubin M.L., Flores C.M. TRPV₂ Is Activated by Cannabidiol and Mediates CGRP Release in Cultured Rat Dorsal Root Ganglion Neurons. *J. Neurosci.* 2008;28:6231–6238. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0504-08.2008. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29. Muller C., Morales P., Reggio P.H. Cannabinoid Ligands Targeting TRP Channels. *Front. Mol. Neurosci.* 2019;11:487. doi: 10.3389/fnmol.2018.00487. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Ahrens J., Demir R., Leuwer M., de la Roche J., Krampfl K., Foadi N., Karst M., Haeseler G. The nonpsychotropic cannabinoid cannabidiol modulates and directly activates alpha-1 and alpha-1-Beta glycine receptor function. *Pharmacology*. 2009;83:217–222. doi: 10.1159/000201556. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Ryberg E., Sims N.A., Ridge S.A., Mackie K., Greasley P.J., Rogers M.J. The putative cannabinoid receptor GPR55 affects osteoclast function in vitro and bone mass in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009;106:16511–16516. doi: 10.1073/pnas.0902743106. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. Laun A.S., Song Z.H. GPR3 and GPR6, novel molecular targets for cannabidiol. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017;490:17–21. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.05.165. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

33. 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]
34. 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]
35. Taylor L., Gidal B., Blakey G., Tayo B., Morrison G. A phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose, multiple dose, and food effect trial of the safety, tolerability and pharmacokinetics of highly purified cannabidiol in healthy subjects. *CNS Drugs.* 2018;32:1053–1067. doi: 10.1007/s40263-018-0578-5. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
36. Katsidoni V., Anagnostou I., Panagis G. Cannabidiol inhibits the reward-facilitating effect of morphine: Involvement of 5-HT1A receptors in the dorsal raphe nucleus. *Addict. Biol.* 2013;2:286–296. doi: 10.1111/j.1369-1600.2012.00483.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. Babalonis S., Haney M., Malcolm R.J., Lofwall M.R., Votaw V.R., Sparenborg S. Oral cannabidiol does not produce a signal for abuse liability in frequent marijuana smokers. *Drug Alcohol Depend.* 2017;172:9–13. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.11.030. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
38. Parker L.A., Burton P., Sorge R.E., Yakiwchuk C., Mechoulam R. Effect of low doses of delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on the extinction of cocaine-induced and amphetamine-induced conditioned place preference learning in rats. *Psychopharmacology.* 2004;175:360–366. doi: 10.1007/s00213-004-1825-7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. Viudez-Martínez A., García-Gutiérrez M.S., Medrano-Relinque J., Navarrón C.M., Navarrete F., Manzanares J. Cannabidiol does not display drug abuse potential in mice behavior. *Acta Pharmacol. Sin.* 2019;40:358–364. doi: 10.1038/s41401-018-0032-8. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
40. Corroon J., Phillips J.A. A Cross-Sectional Study of Cannabidiol Users. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2018;3:152–161. doi: 10.1089/can.2018.0006. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
41. Crippa J.A., Guimarães F.S., Campos A.C., Zuardi A.W. Translational Investigation of the therapeutic potential of cannabidiol (CBD): Toward a new age. *Front. Immunol.* 2018;9:2009. doi: 10.3389/fimmu.2018.02009. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
42. Prud'homme M., Cata R., Jutras-Aswad D. Cannabidiol as an Intervention for Addictive Behaviors: A Systematic Review of the Evidence. *Subst. Abuse.* 2015;9:33–38. doi: 10.4137/SART.S25081. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
43. dos Santos R.G., Hallak J.E.C., Zuardi A.W., de Souza Crippa J.A. Cannabidiol for the treatment of drug use disorders. In: Preedy V.P., editor. *Handbook of Cannabis and Related Pathologies.* Elsevier; London, UK: 2017. pp. 939–946. [Google Scholar]
44. Hurd Y.L. Cannabidiol: Swinging the marijuana pendulum from 'weed' to medication to treat the opioid epidemic. *Trends Neurosci.* 2017;40:124–127. doi: 10.1016/j.tins.2016.12.006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

45. Chye Y., Christensen E., Solowij N., Yücel M. The Endocannabinoid System and Cannabidiol's Promise for the Treatment of Substance Use Disorder. *Front. Psychiatry*. 2019;10:63. doi: 10.3389/fpsy.2019.00063. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
46. Turna J., Syan S.K., Frey B.N., Rush B., Costello M.J., Weiss M., MacKillop J. Cannabidiol as a Novel Candidate Alcohol Use Disorder Pharmacotherapy: A Systematic Review. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2019;43:550–563. doi: 10.1111/acer.13964. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
47. Pellinen P., Honkakoski P., Stenbäck F., Niemitz M., Alhava E., Pelkonen O., Lang M.A., Pasanen M. Cocaine N-demethylation and the metabolism-related hepatotoxicity can be prevented by cytochrome P450 3A inhibitors. *Eur. J. Pharmacol.* 1994;270:35–43. doi: 10.1016/0926-6917(94)90078-7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
48. Bornheim L.M. Effect of cytochrome P450 inducers on cocaine-mediated hepatotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1998;150:158–165. doi: 10.1006/taap.1998.8403. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
49. Reid M.J., Bornheim L.M. Cannabinoid-induced alterations in brain disposition of drugs of abuse. *Biochem. Pharmacol.* 2001;61:1357–1367. doi: 10.1016/S0006-2952(01)00616-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
50. Leibman D., Smolen A., Smolen T.N. Strain, sex and developmental profiles of cocaine metabolizing enzymes in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1990;37:161–165. doi: 10.1016/0091-3057(90)90057-O. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
51. Vilela L.R., Gomides L.F., David B.A., Antunes M.M., Diniz A.B., Moreira Fde A., Menezes G.B. Cannabidiol rescues acute hepatic toxicity and seizure induced by cocaine. *Mediat. Inflamm.* 2015;2015:523418. doi: 10.1155/2015/523418. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
52. Gobira P.H., Vilela L.R., Gonçalves B.D., Santos R.P., de Oliveira A.C., Vieira L.B., Aguiar D.C., Crippa J.A., Moreira F.A. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, inhibits cocaine-induced seizures in mice: Possible role of the mTOR pathway and reduction in glutamate release. *Neurotoxicology*. 2015;50:116–121. doi: 10.1016/j.neuro.2015.08.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
53. Gerdeman G.L., Schechter J.B., French E.D. Context-specific reversal of cocaine sensitization by the CB1 cannabinoid receptor antagonist rimonabant. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:2747–2759. doi: 10.1038/sj.npp.1301648. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
54. Luján M.Á., Castro-Zavala A., Alegre-Zurano L., Valverde O. Repeated Cannabidiol treatment reduces cocaine intake and modulates neural proliferation and CB1R expression in the mouse hippocampus. *Neuropharmacology*. 2018;143:163–175. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.09.043. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
55. Filev R., Engelke D.S., Da Silveira D.X., Mello L.E., Santos-Junior J.G. THC inhibits the expression of ethanol-induced locomotor sensitization in mice. *Alcohol*. 2017;65:31–35. doi: 10.1016/j.alcohol.2017.06.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
56. Renard J., Loureiro M., Rosen L.G., Zunder J., de Oliveira C., Schmid S. Cannabidiol counteracts amphetamine-induced neuronal and behavioral sensitization of the mesolimbic dopamine pathway through a novel mTOR/p70S6 kinase signaling pathway. *J. Neurosci.* 2016;36:5160–5169. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3387-15.2016. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

57. Mahmud A., Gallant S., Sedki F., D’Cunha T., Shalev U. Effects of an acute cannabidiol treatment on cocaine self-administration and cue-induced cocaine seeking in male rats. *J. Psychopharmacol.* 2017;31:96–104. doi: 10.1177/0269881116667706. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
58. Hay G.L., Baracz S.J., Everett N.A., Roberts J., Costa P.A., Arnold J.C., McGregor I.S., Cornish J.L. Cannabidiol treatment reduces the motivation to self-administer methamphetamine and methamphetamine-primed relapse in rats. *J. Psychopharmacol.* 2018;32:1369–1378. doi: 10.1177/0269881118799954. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
59. Gonzalez-Cuevas G., Martin-Fardon R., Kerr T.M., Stouffer D.G., Parsons L.H., Hammell D.C., Banks S.L., Stinchcomb A.L., Weiss F. Unique treatment potential of cannabidiol for the prevention of relapse to drug use: Preclinical proof of principle. *Neuropsychopharmacology.* 2018;43:2036–2045. doi: 10.1038/s41386-018-0050-8. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
60. de Carvalho C.R., Takahashi R.N. Cannabidiol disrupts the reconsolidation of contextual drug-associated memories in Wistar rats. *Addict. Biol.* 2017;22:742–751. doi: 10.1111/adb.12366. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
61. Karimi-Haghighi S., Haghparast A. Cannabidiol inhibits priming-induced reinstatement of methamphetamine in REM sleep deprived rats. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2018;82:307–313. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.08.022. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
62. Fischer B., Kuganesan S., Gallassi A., Malcher-Lopes R., van den Brink W., Wood E6 Addressing the stimulant treatment gap: A call to investigate the therapeutic benefits potential of cannabinoids for crack-cocaine use. *Int. J. Drug Policy.* 2015;26:1177–1182. doi: 10.1016/j.drugpo.2015.09.005. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
63. Socías M.E., Kerr T., Wood E., Dong H., Lake S., Hayashi K. Intentional cannabis use to reduce crack cocaine use in a Canadian setting: A longitudinal analysis. *Addict. Behav.* 2017;72:138–143. doi: 10.1016/j.addbeh.2017.04.006. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
64. Giasson-Gariépy K., Potvin S., Ghabrash M., Bruneau J., Jutras-Aswad D. Cannabis and cue-induced craving in cocaine-dependent individuals: A pilot study. *Addict. Behav.* 2017;73:4–8. doi: 10.1016/j.addbeh.2017.03.025. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
65. Murillo-Rodríguez E., Palomero-Rivero M., Millán-Aldaco D., Mechoulam R., Drucker-Colín R. Effects on sleep and dopamine levels of microdialysis perfusion of cannabidiol into the lateral hypothalamus of rats. *Life Sci.* 2011;88:504–511. doi: 10.1016/j.lfs.2011.01.013. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
66. Mijangos-Moreno S., Poot-Aké A., Arankowsky-Sandoval G., Murillo-Rodríguez E. Intrahypothalamic injection of cannabidiol increases the extracellular levels of adenosine in nucleus accumbens in rats. *Neurosci. Res.* 2014;84:60–63. doi: 10.1016/j.neures.2014.04.006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
67. Guimarães V.M., Zuairi A.W., Del Bel E.A., Guimarães F.S. Cannabidiol increases Fos expression in the nucleus accumbens but not in the dorsal striatum. *Life Sci.* 2004;75:633–638. doi: 10.1016/j.lfs.2004.01.015. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
68. Viudez-Martínez A., García-Gutiérrez M.S., Fraguas-Sánchez A.I., Torres-Suárez A.I., Manzanares J. Effects of cannabidiol plus naltrexone on motivation and ethanol consumption. *Br. J. Pharmacol.* 2018;75:3369–3378. doi: 10.1111/bph.14380. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

69. Pedrazzi J.F.C., Issy A.C., Gomes F.V. Cannabidiol effects in the prepulse inhibition disruption induced by amphetamine. *Psychopharmacology*. 2015;232:3057. doi: 10.1007/s00213-015-3945-7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
70. Renard J., Norris C., Rushlow W., Laviolette S.R. Neuronal and molecular effects of cannabidiol on the mesolimbic dopamine system: Implications for novel schizophrenia treatments. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017;75:157–165. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.02.006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
71. Valvassori S.S., Elias G., de Souza B., Petronilho F., Dal-Pizzol F., Kapczinski F., Crippa J.A. Effects of cannabidiol on amphetamine-induced oxidative stress generation in an animal model of mania. *J. Psychopharmacol.* 2011;25:274–280. doi: 10.1177/0269881109106925. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
72. Ren Y., Whittard J., Higuera-Matas A., Morris C.V., Hurd Y.L. Cannabidiol, a nonpsychotropic component of cannabis, inhibits cue-induced heroin seeking and normalizes discrete mesolimbic neuronal disturbances. *J. Neurosci.* 2009;29:14764–14769. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4291-09.2009. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
73. 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]
74. Adamczyk P., Miszkil J., McCreary A.C., Filip M., Papp M., Przegalinski E. The effects of cannabinoid CB1, CB2 and vanilloid TRPV1 receptor antagonists on cocaine addictive behavior in rats. *Brain Res.* 2012;1444:45–54. doi: 10.1016/j.brainres.2012.01.030. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
75. Linge R., Jiménez-Sánchez L., Campa L., Pilar-Cuéllar F., Vidal R., Pazos A., Adell A., Díaz Á. Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: Role of 5-HT1A receptors. *Neuropharmacology*. 2016;103:16–26. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.12.017. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
76. Müller C.P., Homberg J.R. The role of serotonin in drug use and addiction. *Behav. Brain Res.* 2015;277:146–192. doi: 10.1016/j.bbr.2014.04.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
77. Shelton K.L., Hendrick E.S., Beardsley P.M. Efficacy of buspirone for attenuating cocaine and methamphetamine reinstatement in rats. *Drug Alcohol Depend.* 2013;129:210–216. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.01.003. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
78. Ago Y., Nakamura S., Uda M., Kajii Y., Abe M., Baba A., Matsuda T. Attenuation by the 5-HT1A receptor agonist osetozotan of the behavioral effects of single and repeated methamphetamine in mice. *Neuropharmacology*. 2006;51:914–922. doi: 10.1016/j.neuropharm.2006.06.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
79. Picard M., Morisset S., Cloix J.F., Bizot J.C., Guerin M., Beneteau V., Guillaumet G., Hevor T.K. Pharmacological, neurochemical, and behavioral profile of JB-788, a new 5-HT1A agonist. *Neuroscience*. 2010;169:1337–1346. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.05.040. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

80. Müller C.P., Carey R.J., Huston J.P., De Souza Silva M.A. Serotonin and psychostimulant addiction: Focus on 5-HT_{1A}-receptors. *Prog. Neurobiol.* 2007;81:133–178. doi: 10.1016/j.pneurobio.2007.01.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
81. Feltenstein M.W., Altar C.A., See R.E. Aripiprazole blocks reinstatement of cocaine seeking in an animal model of relapse. *Biol. Psychiatry.* 2007;61:582–590. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.04.010. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
82. Feltenstein M.W., Do P.H., See R.E. Repeated aripiprazole administration attenuates cocaine seeking in a rat model of relapse. *Psychopharmacology.* 2009;207:401–411. doi: 10.1007/s00213-009-1671-8. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
83. Sørensen G., Sager T.N., Petersen J.H., Brennum L.T., Thøgersen P., Hee Bengtsen C., Thomsen M., Wörtwein G., Fink-Jensen A., Woldbye D.P. Aripiprazole blocks acute self-administration of cocaine and is not self-administered in mice. *Psychopharmacology.* 2008;199:37–46. doi: 10.1007/s00213-008-1069-z. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
84. Pulvirenti L., Balducci C., Piercy M., Koob G.F. Characterization of the effects of the partial dopamine agonist terguride on cocaine self-administration in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998;286:1231–1238. [PubMed] [Google Scholar]
85. Bäckström P., Etelälahti T.J., Hyytiä P. Attenuation of reinforcing and psychomotor stimulant effects of amphetamine by aripiprazole. *Addict. Biol.* 2011;16:55–63. doi: 10.1111/j.1369-1600.2010.00223.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
86. Wee S., Wang Z., Woolverton W.L., Pulvirenti L., Koob G.F. Effect of aripiprazole, a partial dopamine D₂ receptor agonist, on increased rate of methamphetamine self-administration in rats with prolonged session duration. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32:2238–2247. doi: 10.1038/sj.npp.1301353. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
87. Panagis G., Kastellakis A., Spyraiki C., Nomikos G. Effects of methyllycaconitine (MLA), an alpha 7 nicotinic receptor antagonist, on nicotine- and cocaine-induced potentiation of brain stimulation reward. *Psychopharmacology.* 2000;149:388–396. doi: 10.1007/s002130000384. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
88. Zanetti L., de Kerchove D'Exaerde A., Zanardi A., Changeux J.P., Picciotto M.R., Zoli M. Inhibition of both alpha7* and beta2* nicotinic acetylcholine receptors is necessary to prevent development of sensitization to cocaine-elicited increases in extracellular dopamine levels in the ventral striatum. *Psychopharmacology.* 2006;187:181–188. doi: 10.1007/s00213-006-0419-y. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
89. Escubedo E., Chipana C., Pérez-Sánchez M., Camarasa J., Pubill D. Methyllycaconitine prevents methamphetamine-induced effects in mouse striatum: Involvement of alpha7 nicotinic receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005;315:658–667. doi: 10.1124/jpet.105.089748. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
90. Tourino C., Valjent E., Ruiz-Medina J., Herve D., Ledent C., Valverde O. The orphan receptor GPR3 modulates the early phases of cocaine reinforcement. *Br. J. Pharmacol.* 2012;167:892–904. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02043.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
91. O'Sullivan S.E., Kendall D.A. Cannabinoid activation of peroxisome proliferator-activated receptors: Potential for modulation of inflammatory disease. *Immunobiology.* 2010;215:611–666. doi: 10.1016/j.imbio.2009.09.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

92. O'Sullivan S.E. An update on PPAR activation by cannabinoids. *Br. J. Pharmacol.* 2016;173:1899–1910. doi: 10.1111/bph.13497. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
93. Maeda T., Kiguchi N., Fukazawa Y., Yamamoto A., Ozaki M., Kishioka S. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation relieves expression of behavioral sensitization to methamphetamine in mice. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32:1133–1140. doi: 10.1038/sj.npp.1301213. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
94. Schmitz J.M., Green C.E., Hasan K.M., Vincent J., Suchting R., Weaver M.F., Moeller F.G., Narayana P.A., Cunningham K.A., Dineley K.T., et al. PPAR-gamma agonist pioglitazone modifies craving intensity and brain white matter integrity in patients with primary cocaine use disorder: A double-blind randomized controlled pilot trial. *Addiction.* 2017;112:1861–1868. doi: 10.1111/add.13868. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
95. Bachtell R.K., Jones J.D., Heinzerling K.G., Beardsley P.M., Comer S.D. Glial and neuroinflammatory targets for treating substance use disorders. *Drug Alcohol. Depend.* 2017;180:156–170. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.08.003. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
96. Crews F.T., Zou J., Qin L. Induction of innate immune genes in brain create the neurobiology of addiction. *Brain Behav. Immun.* 2011;25:S4–S12. doi: 10.1016/j.bbi.2011.03.003. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
97. Brown K., Levis S., O'Neill C., Northcutt A., Fabisiak T., Watkins L., Bachtell R. Innate immune signaling in the ventral tegmental area contributes to drug-primed reinstatement of cocaine seeking. *Brain Behav. Immun.* 2018;67:130–138. doi: 10.1016/j.bbi.2017.08.012. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
98. Karimi-Haghighi S., Dargahi L., Haghparast A. Cannabidiol modulates the expression of neuroinflammatory factors in stress -and drug- induced reinstatement of methamphetamine in extinguished rats. *Addict. Biol.* 2019 doi: 10.1111/adb.12740. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
99. Kozela E., Juknat A., Vogel Z. Modulation of Astrocyte Activity by Cannabidiol, a Nonpsychoactive Cannabinoid. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:8. doi: 10.3390/ijms18081669. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
100. Saravia R., Ten-Blanco M., Grande M.T., Maldonado R., Berrendero F. Anti-inflammatory agents for smoking cessation? Focus on cognitive deficits associated with nicotine withdrawal in male mice. *Brain Behav. Immun.* 2019;75:228–239. doi: 10.1016/j.bbi.2018.11.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
101. Lee J.L.C., Bertoglio L.J., Guimarães F.S., Stevenson C.W. Cannabidiol regulation of emotion and emotional memory processing: Relevance for treating anxiety-related and substance abuse disorders. *Br. J. Pharmacol.* 2017;174:3242–3256. doi: 10.1111/bph.13724. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
102. Stern C.A.J., de Carvalho C.R., Bertoglio L.J., Takahashi R.N. Effects of Cannabinoid Drugs on Aversive or Rewarding Drug-Associated Memory Extinction and Reconsolidation. *Neuroscience.* 2018;370:62–80. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.07.018. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
103. Milton A.L. Drink, drugs and disruption: Memory manipulation for the treatment of addiction. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2013;23:706–712. doi: 10.1016/j.conb.2012.11.008. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

104. Bitencourt R.M., Takahashi R.N. Cannabidiol as a Therapeutic Alternative for Post-traumatic Stress Disorder: From Bench Research to Confirmation in Human Trials. *Front. Neurosci.* 2018;12:502. doi: 10.3389/fnins.2018.00502. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
105. Stern C.A., Gazarini L., Takahashi R.N., Guimarães F.S., Bertoglio L.J. On disruption of fear memory by reconsolidation blockade: Evidence from cannabidiol treatment. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37:2132–2142. doi: 10.1038/npp.2012.63. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
106. Song C., Stevenson C.W., Guimaraes F.S., Lee J.L. Bidirectional Effects of Cannabidiol on Contextual Fear Memory Extinction. *Front. Pharmacol.* 2016;7:493. doi: 10.3389/fphar.2016.00493. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
107. Jurkus R., Day H.L., Guimarães F.S., Lee J.L., Bertoglio L.J., Stevenson C.W. Cannabidiol Regulation of Learned Fear: Implications for Treating Anxiety-Related Disorders. *Front. Pharmacol.* 2016;7:454. doi: 10.3389/fphar.2016.00454. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
108. Gazarini L., Stern C.A., Piornedo R.R., Takahashi R.N., Bertoglio L.J. PTSD-like memory generated through enhanced noradrenergic activity is mitigated by a dual step pharmacological intervention targeting its reconsolidation. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014;18. doi: 10.1093/ijnp/pyu026. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
109. Potvin S., Stavro K., Rizkallah E., Pelletier J. Cocaine and cognition: A systematic quantitative review. *J. Addict. Med.* 2014;8:368–376. doi: 10.1097/ADM.0000000000000066. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
110. Sabrini S., Wang G.Y., Lin J.C., Ian J.K., Curley L.E. Methamphetamine use and cognitive function: A systematic review of neuroimaging research. *Drug Alcohol Depend.* 2019;194:75–87. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.08.041. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
111. Sofuoglu M., DeVito E.E., Waters A.J., Carroll K.M. Cognitive Function as a Transdiagnostic Treatment Target in Stimulant Use Disorders. *J. Dual Diagn.* 2016;12:90–106. doi: 10.1080/15504263.2016.1146383. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
112. Rezapour T., DeVito E.E., Sofuoglu M., Ekhtiari H. Perspectives on neurocognitive rehabilitation as an adjunct treatment for addictive disorders: From cognitive improvement to relapse prevention. *Prog. Brain Res.* 2016;224:345–369. doi: 10.1016/bs.pbr.2015.07.022. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
113. Aso E., Fernández-Dueñas V., López-Cano M., Taura J., Watanabe M., Ferrer I., Luján R., Ciruela F. Adenosine A2A-Cannabinoid CB1 Receptor Heteromers in the Hippocampus: Cannabidiol Blunts Δ 9-Tetrahydrocannabinol-Induced Cognitive Impairment. *Mol. Neurobiol.* 2019 doi: 10.1007/s12035-018-1456-3. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
114. Solowij N., Broyd S.J., Beale C., Prick J.A., Greenwood L., van Hell H. Therapeutic effects of prolonged cannabidiol treatment on psychological symptoms and cognitive function in regular cannabis users: A pragmatic open-label clinical trial. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2018;3:21–34. doi: 10.1089/can.2017.0043. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
115. Hindocha C., Freeman T.P., Grabski M., Crudgington H., Davies A.C., Stroud J.B., Das R.K., Lawn W., Morgan C.J.A., Curran H.V. The effects of cannabidiol on impulsivity and memory during abstinence in cigarette dependent smokers. *Sci. Rep.* 2018;8:7568. doi: 10.1038/s41598-018-25846-2. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

116. Bhattacharyya S., Morrison P.D., Fusar-Poli P., Martin-Santos R., Borgwardt S., Winton-Brown T. Opposite effects of 1-9-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]
117. Greenwald M.K. Anti-stress neuropharmacological mechanisms and targets for addiction treatment: A translational framework. *Neurobiol. Stress*. 2018;9:84–104. doi: 10.1016/j.ynstr.2018.08.003. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
118. Blessing E.M., Steenkamp M.M., Manzanares J., Marmar C.R. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics*. 2015;12:825–836. doi: 10.1007/s13311-015-0387-1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
119. Soares V.P., Campos A.C. Evidences for the Anti-panic Actions of Cannabidiol. *Curr. Neuropharmacol*. 2017;15:291–299. doi: 10.2174/1570159X14666160509123955. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
120. Mandolini G.M., Lazzaretti M., Pigoni A., Oldani L., Delvecchio G., Brambilla P. Pharmacological properties of cannabidiol in the treatment of psychiatric disorders: A critical overview. *Epidemiol. Psychiatr. Sci*. 2018;27:327–335. doi: 10.1017/S2045796018000239. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
121. Campos A.C., Moreira F.A., Gomes F.V., Del Bel E.A., Guimarães F.S. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci*. 2012;367:3364–3378. doi: 10.1098/rstb.2011.0389. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
122. Lisboa S.F., Vila-Verde C., Rosa J., Uliana D.L., Stern C.A., Bertoglio L.J., Resstel L.B., Guimaraes F.S. Tempering aversive/traumatic memories with cannabinoids: A review of evidence from animal and human studies. *Psychopharmacology*. 2019;236:201–226. doi: 10.1007/s00213-018-5127-x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
123. Deiana S., Watanabe A., Yamasaki Y., Amada N., Arthur M., Fleming S., Woodcock H., Dorward P., Pigliacampo B., Close S., et al. Plasma and brain pharmacokinetic profile of cannabidiol (CBD), cannabidivarin (CBDV), Δ^9 -tetrahydrocannabivarin (THCV) and cannabigerol (CBG) in rats and mice following oral and intraperitoneal administration and CBD action on obsessive-compulsive behaviour. *Psychopharmacology*. 2012;219:859–873. doi: 10.1007/s00213-011-2415-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
124. Martín-González E., Prados-Pardo Á., Mora S., Flores P., Moreno M. Do psychoactive drugs have a therapeutic role in compulsivity? Studies on schedule-induced polydipsia. *Psychopharmacology*. 2018;235:419–432. doi: 10.1007/s00213-017-4819-y. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
125. Alexander P.D., Gicas K.M., Willi T.S., Kim C.N., Boyeva V., Procyshyn R.M., Smith G.N., Thornton A.E., Panenka W.J., Jones A.A., et al. A comparison of psychotic symptoms in subjects with methamphetamine versus cocaine dependence. *Psychopharmacology*. 2017;234:1535–1547. doi: 10.1007/s00213-017-4551-7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
126. Rohleder C., Müller J.K., Lange B., Leweke F.M. Cannabidiol as a potential new type of an antipsychotic. A critical review of the evidence. *Front. Pharmacol*. 2016;7:422. doi: 10.3389/fphar.2016.00422. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

127. Gomes F.V., Llorente R., Del Bel E.A., Viveros M.P., López-Gallardo M., Guimarães F.S. Decreased glial reactivity could be involved in the antipsychotic-like effect of cannabidiol. *Schizophr. Res.* 2015;164:155–163. doi: 10.1016/j.schres.2015.01.015. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
128. Hudson R., Rushlow W., Laviolette S.R. Phytocannabinoids modulate emotional memory processing through interactions with the ventral hippocampus and mesolimbic dopamine system: Implications for neuropsychiatric pathology. *Psychopharmacology.* 2018;235:447–458. doi: 10.1007/s00213-017-4766-7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
129. Saletti P.G., Tomaz C. Cannabidiol effects on prepulse inhibition in nonhuman primates. *Rev. Neurosci.* 2018;30:95–105. doi: 10.1515/revneuro-2017-0101. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
130. Long L.E., Malone D.T., Taylor D.A. Cannabidiol reverses MK-801-induced disruption of prepulse inhibition in mice. *Neuropsychopharmacology.* 2006;31:795–803. doi: 10.1038/sj.npp.1300838. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
131. El-Alfy A.T., Ivey K., Robinson K., Ahmed S., Radwan M., Slade D., Khan I., ElSohly M., Ross S. Antidepressant-like effect of delta9-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids isolated from *Cannabis sativa* L. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2010;95:434–442. doi: 10.1016/j.pbb.2010.03.004. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
132. Sales A.J., Crestani C.C., Guimarães F.S., Joca S.R.L. Antidepressant-like effect induced by Cannabidiol is dependent on brain serotonin levels. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2018;86:255–261. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.06.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
133. Sales A.J., Fogaça M.V., Sartim A.G., Pereira V.S., Wegener G., Guimarães F.S., Joca S.R.L. Cannabidiol Induces Rapid and Sustained Antidepressant-Like Effects Through Increased BDNF Signaling and Synaptogenesis in the Prefrontal Cortex. *Mol. Neurobiol.* 2019;56:1070–1081. doi: 10.1007/s12035-018-1143-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
134. Sartim A.G., Sales A.J., Guimarães F.S., Joca S.R. Hippocampal mammalian target of rapamycin is implicated in stress-coping behavior induced by cannabidiol in the forced swim test. *J. Psychopharmacol.* 2018;32:922–931. doi: 10.1177/0269881118784877. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
135. Zanelati T.V., Biojone C., Moreira F.A., Guimarães F.S., Joca S.R. Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: Possible involvement of 5-HT_{1A} receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2010;159:122–128. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00521.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
136. Réus G.Z., Stringari R.B., Ribeiro K.F., Luft T., Abelaira H.M., Fries G.R., Aguiar B.W., Kapczinski F., Hallak J.E., Zuardi A.W., et al. Administration of cannabidiol and imipramine induces antidepressant-like effects in the forced swimming test and increases brain-derived neurotrophic factor levels in the rat amygdala. *Acta Neuropsychiatr.* 2011;23:241–248. doi: 10.1111/j.1601-5215.2011.00579.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
137. Sartim A.G., Guimarães F.S., Joca S.R. Antidepressant-like effect of cannabidiol injection into the ventral medial prefrontal cortex-Possible involvement of 5-HT_{1A} and CB₁ receptors. *Behav. Brain Res.* 2016;303:218–227. doi: 10.1016/j.bbr.2016.01.033. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
138. Schiavon A.P., Bonato J.M., Milani H., Guimarães F.S., Weffort de Oliveira R.M. Influence of single and repeated cannabidiol administration on emotional behavior and markers of cell proliferation and neurogenesis in non-stressed mice. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2016;64:27–34. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.06.017. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

139. Shbiro L., Hen-Shoval D., Hazut N., Rapps K., Dar S., Zalsman G., Mechoulam R., Weller A., Shoval G. Effects of cannabidiol in males and females in two different rat models of depression. *Physiol. Behav.* 2019;201:59–63. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.12.019. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
140. de Mello Schier A.R., de Oliveira Ribeiro N.P., Coutinho D.S., Machado S., Arias-Carrión O., Crippa J.A., Zuardi A.W., Nardi A.E., Silva A.C. Antidepressant-like and anxiolytic-like effects of cannabidiol: A chemical compound of *Cannabis sativa*. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2014;13:953–960. doi: 10.2174/1871527313666140612114838. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
141. Augustin S.M., Lovinger D.M. Functional Relevance of Endocannabinoid-Dependent Synaptic Plasticity in the Central Nervous System. *ACS Chem. Neurosci.* 2018;9:2146–2161. doi: 10.1021/acchemneuro.7b00508. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
142. Bobadilla A.C., Heinsbroek J.A., Gipson C.D., Griffin W.C., Fowler C.D., Kenny P.J., Kalivas P.W. Corticostriatal plasticity, neuronal ensembles, and regulation of drug-seeking behavior. *Prog. Brain Res.* 2017;235:93–112. doi: 10.1016/bs.pbr.2017.07.013. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]