



PISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA PRZYRODNIKÓW IM. KOPERNIKA
WYDAWANE PRZY WSPÓŁDZIAŁE: AKADEMII GÓRNICZO-HUTNICZEJ,
MINISTERSTWA NAUKI I SZKOLNICTWA WYŻSZEGO, POLSKIEJ AKADEMII UMIEJĘTNOŚCI

TOM 121
ROK 138

LIPIEC – SIERPIEŃ – WRZESIEŃ 2020

ZESZYT 7–9
2679–2681

ARTYKUŁY

KANNABIDIOL – POTENCJALNE REMEDYUM W TERAPII COVID-19

Cannabidiol – a potential remedy for COVID-19

Monika Pinkas, Aleksandra Kicman (Białystok)

Streszczenie

W 2019 roku odnotowano pierwsze przypadki nowej choroby COVID-19 wywoływanej przez wirusa SARS-CoV-2 z gatunku koronawirusów. Już w pierwszych miesiącach 2020 roku szybkie rozprzestrzenianie się wirusa po całym świecie doprowadziło do światowej pandemii. Choć w większości przypadków choroba ma przebieg łagodny, u części pacjentów może wywoływać burzę cytokinową oraz prowadzić do groźnych powikłań, jak zwłóknienie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) i niewydolność wielonarządowa (MODS), a nawet do zgonów. Na całym świecie trwają intensywne poszukiwania leków skutecznych w terapii COVID-19. Kannabidiol (CBD) może okazać się takim lekiem ze względu na swoje unikalne właściwości przeciwzapalne i antyoksydacyjne oraz możliwe działanie przeciwwirusowe i antyfibrotyczne. Wciąż jednak potrzebne są liczne badania nad potencjalnym zastosowaniem tego fitokannabinoidu w terapii zakażeń SARS-CoV-2.

Abstract

In 2019 first cases of a novel coronavirus disease (COVID-19) were reported. Rapid spread of the new virus led to a global pandemic in the first months of the year 2020. While the majority of COVID-19 cases are mild, a number of patients are at risk of developing dangerous complications. In severe and critical cases patients suffer from sequela such as pulmonary fibrosis, acute respiratory distress syndrome (ARDS), multiple organ dysfunction syndrome (MODS) and cytokine storm, which may result in death. Researchers around the world are still looking for an effective COVID-19 treatment. Due to its anti-inflammatory, antioxidant and possible antifibrotic and antiviral properties, cannabidiol (CBD) might be an effective drug against the new disease. However, the potential use of CBD in the treatment of COVID-19 requires further investigation.

Wprowadzenie

W listopadzie 2019 roku w chińskim mieście Wuhan do szpitali zaczęli się zgłaszać pacjenci z objawami nieznanej dotąd choroby wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), należącego do gatunku koronawirusów. Chorobę wywołaną przez SARS-CoV-2 nazwano COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). Początkowo przypadki zachorowania ograniczały się wyłącznie do Chin, jednak już w pierwszych miesiącach 2020 roku wirus rozprzestrzenił się na całym globie wywołując światową pandemię.

Koronawirusy należą do rodziny *Coronaviridae* w rzędzie *Nidovirales* i zawierają jednoniciowy RNA. Nazwa tego gatunku nawiązuje do specyficznych kolców znajdujących się na ich powierzchni (łac. *corona* – korona). Koronawirusy dzieli się na podgrupy alfa, beta, gamma oraz delta. SARS-CoV-2 (początkowo nazwany koronawirusem z Wuhan) należy do podgrupy beta, tej samej, co wirusy, które we wcześniejszych latach wywołały epidemię MERS (bliskowschodni zespół oddechowy, wirus: MERS-CoV) oraz SARS (ciężki ostry zespół oddechowy, wirus: SARS-CoV) [40]. Pod względem genetycznym SARS-CoV-2 jest do nich podobny i prawdopodobnie także wywodzi się od nietoperzy. Na podstawie sekwencjonowania genomu ustalono, że jest identyczny w 89% z SARS-like-CoVZXC21 występującego u nietoperzy, w 82% z ludzkim SARS-CoV i 50% z MERS-CoV. Ma on jednak wyższy od nich współczynnik reprodukcji, dłuższy okres inkubacji i niższy współczynnik śmiertelności [48].

Do transmisji SARS-CoV-2 dochodzi poprzez bezpośredni kontakt z osobą zarażoną lub drogą kropelkową przez kaszel i kichanie. Po dostaniu się do dróg oddechowych człowieka wirus wiąże się za pośrednictwem glikoprotein na jego powierzchni i wnika do komórek nabłonkowych języka, oskrzeli i płuc [11,39,40]. Domena wiążąca receptor wirusa SARS-CoV-2 wykazuje wysokie powinowactwo do receptora enzymu konwertazy angiotensyny 2 (ACE2), znajdującego się na powierzchni komórek nabłonkowych dróg oddechowych [3]. Zwiększone zagęszczenie tych receptorów obserwuje się u pacjentów starszych i palących, czyli w grupach bardziej podatnych na zakażenie koronawirusem [21]. Połączenie białka powierzchniowego SARS-CoV-2 z receptorem ACE2 hamuje aktywność enzymu konwertazy angiotensyny (ACE), co działa szkodliwie na tkanki płuc, zwężając naczynia krwionośne oraz wywołując stan zapalny, apoptozę, a także może prowadzić do powstawania zwłóknień i zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) [11].

Objawy, powikłania i aktualne metody leczenia COVID-19

Obraz kliniczny COVID-19 przypomina wirusowe zapalenie płuc SARS oraz MERS [48]. COVID-19 objawia się u 85% pacjentów gorączką i 67,7% kaszlem, a także dusznościami, bólem gardła i przekrwieniem błony śluzowej nosa (odpowiednio u 18,6%, 13,9% i 4,8% chorych). Dodatkowo w 10–15% potwierdzonych zakażeń występują bóle mięśni lub kości, dreszcze i bóle głowy, a w mniej niż 5% pojawiają się objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności lub wymioty i biegunka [21]. W większości przypadków choroba ta ma przebieg łagodny (ok. 80%), a jej objawy ustępują samoistnie w przeciągu dwóch tygodni. U części pacjentów (ok. 15% z ciężkimi objawami i ok. 5% z bardzo ciężkimi objawami) może dochodzić do ARDS, ostrego uszkodzenia nerek i serca, wstrząsu septycznego oraz niewydolności wielonarządowej (MODS), które są głównymi przyczynami zgonu w przebiegu COVID-19 [1,48]. Innym potencjalnie śmiertelnym powikłaniem jest zjawisko burzy cytokinowej, które obserwuje się u pacjentów z ciężkim przebiegiem zakażenia SARS-CoV-2. [49,51]. Burza cytokinowa jest gwałtowną i niekontrolowaną reakcją zapalną powstałą w odpowiedzi na infekcje oraz niektóre leki. Charakteryzuje się znacznym wzrostem uwalniania cytokin prozapalnych i jest uznawana za jedną z najważniejszych przyczyn powstawania ARDS i MODS [49,51]. Śmiertelność w wyniku ostrych powikłań jest dużo wyższa u osób powyżej 60. roku życia, z historią palenia oraz współistniejącymi chorobami, jak nadciśnienie i inne choroby sercowo-naczyniowe, mózgowo-naczyniowe, a także z cukrzycą [21]. Możliwe powikłania COVID-19 zostały przedstawione w Tab. 1. Współczynnik śmiertelności COVID-19 szacowany jest na 3,7% [30].

Jak do tej pory nie istnieje żaden specyficzny lek ani szczepionka na SARS-CoV-2. Dostępne metody terapeutyczne COVID-19 obejmują głównie leczenie objawowe oraz opiekę paliatywną. Obecnie oprócz leków immunomodulacyjnych stosuje się również leki przeciwwirusowe, jak interferon, a także pomocnicze pozaustrojowe oczyszczanie krwi [15,46]. Ze względów praktycznych skutecznych terapii poszukuje się przede wszystkim wśród znanych i przebadanych środków, które są stosowane w leczeniu innych chorób [2]. Jedną z grup leków wykorzystywanych w leczeniu COVID-19 są glikokortykosteroidy o działaniu przeciwzapalnym. Leki te mogą wywoływać jednak różnorodny efekt w zależności od czasu podania oraz dawki. Gdy zostaną użyte zbyt wcześnie

może dojść do zahamowania obronnych mechanizmów immunologicznych organizmu, prowadząc do zwiększenia miana wirusa. Z tego względu glikokortykosteroidy stosuje się głównie u krytycznie chorych pacjentów, u których doszło do rozwinięcia burzy

czowych [FAAH] oraz lipaza monoacyloglicerolu [MAGL]) oraz CB-Rs tworzą układ endokannabinoidowy [43].

Kannabinoidy syntetyczne służyły początkowo do analizy właściwości CB-Rs oraz były badane pod ką-

Tabela 1. Możliwe powikłania COVID-19. Opracowano na podstawie: [10,14,50,52]. ARDS – zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. *acute respiratory distress syndrome*); DIC - zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. *disseminated intravascular coagulation*); MODS - niewydolność wielonarządowa (ang. *multiple organ dysfunction syndrome*)

Układ oddechowy	Układ krążenia	Układ krwionośny	Układ pokarmowy	Układ wydalniczy	Układ nerwowy	Inne
- ARDS - zapalenie płuc (w tym atypowe i związane ze sztucznym oddychaniem) - aspergiloza - zwłóknienie płuc	- zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia - zaburzenia rytmu - tamponada serca - zawał serca - kardiomiopatia takotsubo	- zakrzepica - DIC - niedokrwistość autoimmunologiczna - trombocytopenia - wiremia	- ostre uszkodzenie wątroby - łagodne zapalenie trzustki	- ostre uszkodzenie nerek - zapalenie nerek	- udar mózgu - drgawki - zapalenie mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych - ataksja - encefalopatia - neuropatie	- burza cytokinowa - sepsa - wstrząs septyczny - MODS - infekcje wtórne (grzybicze i bakteryjne) - rozpad mięśni

cytokinowej [49]. Lekami, z którymi obecnie wiąże się dużo nadziei, biorąc pod uwagę ich skuteczność w walce z SARS-CoV-2, są tocilizumab i chlorochina. Pierwszy z nich to monoklonalne przeciwciało skierowane przeciwko ludzkiej Il-6 (interleukina-6) [49,51]. Drugi to zmniejszający produkcję i uwalnianie TNF- α (czynnik martwicy nowotworów-alfa) i Il-6, wykazujący działanie przeciwwirusowe lek stosowany w leczeniu malarii [2,46,49].

Kannabinoidy i receptory kannabinoidowe

Kannabinoidy są substancjami mającymi powinowactwo do receptorów kannabinoidowych (CB-Rs), wśród których wyróżnia się trzy grupy związków – fitokannabinoidy, endokannabinoidy i związki syntetyczne. Fitokannabinoidy to związki terpenofenolowe, produkowane i wydzielane przez trichromy znajdujące się w szczytowych częściach roślin konopi siewnych (*lac. Cannabis sativa*). Dwa najlepiej poznane fitokannabinoidy to psychoaktywny Δ^9 -tetrahydrokannabinol (Δ^9 -THC) oraz pozbawiony właściwości narkotycznych kannabidiol (CBD) [41,18].

Endokannabinoidy są endogennymi ligandami CB-Rs, produkowanymi w tkankach ludzi i zwierząt z fosfolipidów błonowych. Anandamid (AEA) oraz 2-arachidonyloglicerol (2-AG) są najbardziej znanymi związkami należącymi do tej grupy. Endokannabinoidy wraz z enzymami odpowiedzialnymi za ich rozkład (głównie hydrolaza amidowa kwasów tłuszcz-

tem potencjalnego zastosowania w medycynie. Niestety obecnie stosowane są także jako popularne narkotyki określane jako „dopalacze” [23,41]. Podział kannabinoidów wraz z przykładami przedstawiono na ryc. 1.

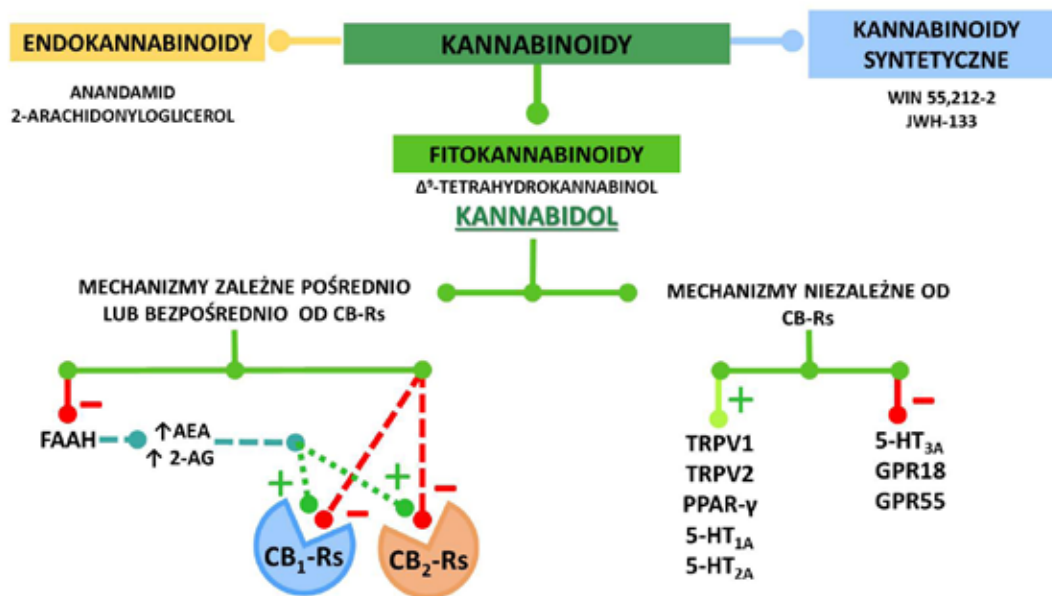
Kannabinoidy działają dzięki interakcji z różnymi typami receptorów – określonymi strukturami wielokształtnymi, które po związaniu się z inną cząsteczką (np. kannabinoidem lub cząsteczką leku) regulują procesy zachodzące w komórkach [5]. Do głównych receptorów, z którymi wiążą się kannabinoidy, należą receptory kannabinoidowe (CB-Rs), w obrębie których można wyróżnić dwa typy – receptor kannabinoidowy typu 1 (CB₁-Rs) oraz typu 2 (CB₂-Rs). Kannabinoidy w stosunku do CB-Rs mogą wykazywać działanie agonistyczne, polegające na aktywacji receptora lub antagonistyczne, skutkujące zahamowaniem jego aktywności [32].

CB₁-Rs są zlokalizowane w obrębie struktur centralnego układu nerwowego (OUN), a także w mniejszych ilościach w obwodowych narządach i tkankach. CB₁-Rs obecne w OUN odpowiedzialne są za ośrodkowe objawy występujące po zażywaniu marihuany czy dopalaczy. Ekspresja CB₂-Rs w OUN jest niewielka i ograniczona głównie do mózdzku. Większość CB₂-Rs zlokalizowana jest obwodowo na komórkach układu odpornościowego [22,53]. W tabeli 2 przedstawiono przykładowe fizjologiczne i patologiczne funkcje CB-Rs oraz efekty ich pobudzenia.

Potencjał terapeutyczny kannabidiolu w COVID-19

Jak wspomniano wcześniej, CBD jest fitokannabinoidem wyizolowanym w 1940 roku przez chemików z Uniwersytetu Harvarda. Związek ten jest pozba-

Obecnie na rynku istnieje kilka preparatów z CBD. Jednym z nich jest Sativex® (GW Pharmaceuticals), zawierający CBD i Δ^9 -THC w stosunku 1:1. Preparat ten wykorzystywany jest do łagodzenia stanów spastycznych u pacjentów ze stwardnieniem rozsia-



Ryc. 1. Podział kannabinoidów i mechanizm działania kannabidiolu. Opracowane na podstawie: [9,27,33,43]

(-) – hamowanie; (+) – pobudzanie; 2-AG – 2-arachidolylglicerol; 5-HT_{1A} – receptor serotoniny 5-HT_{1A}; 5-HT_{2A} – receptor serotoniny 5-HT_{2A}; 5-HT₃ – receptor serotoniny 5-HT₃; A₂-Rs – receptor adeniny A₂; AEA – anandamid; CB₁-Rs – receptor kannabinoidowy typu 1; CB₂-Rs – receptor kannabinoidowy typu 2; CB-Rs – receptory kannabinoidowe; FAAH – hydrolaza amidowa kwasów tłuszczowych; GPR18 – receptor sprzężony z białkiem G₁₈; GPR55 – receptor sprzężony z białkiem G₅₅; PPAR- γ – receptor aktywowany przez proliferatory peroksydomów gamma; TRPV₁ – receptor waniloidowy typu 1; TRPV₂ – receptor waniloidowy typu 2.

wiony właściwości narkotycznych, gdyż ma bardzo słabe powinowactwo do zlokalizowanych ośrodkowo CB₁-Rs. Ogólnie przyjmuje się, że jest nietoksyczny, przez co można go stosować przez dłuższy czas w dużych dawkach. CBD wykazuje złożony mechanizm działania (Ryc. 1), co przekłada się na jego niezwykle korzystne i szerokie właściwości biologiczne [9]. W licznych modelach badawczych udowodniono między innymi jego silne działanie przeciwzapalne, antyoksydacyjne, proapoptotyczne, neuroprotektoryjne, przeciwwymiotne, przeciwbólowe, antypsychotyczne i przeciwłękowe [27,33]. Należy podkreślić, że CBD jest o wiele silniejszym antyoksydantem niż popularnie stosowana witamina C (kwas askorbinowy), a jego efekt przeciwzapalny jest kilkaset razy mocniejszy w porównaniu do kwasu acetylosalicylowego (Aspiryna) [7,13]. Tak silne działanie antyoksydacyjne i przeciwzapalne CBD jest wynikiem aktywowania szeregu różnych typów receptorów, takich jak receptory aktywowane przez proliferatory peroksydomów (PPAR- γ), receptory waniloidowe (TRPV) oraz serotoniny 5-HT_{1A} (5-HT_{1A}).

Innym lekiem jest Epidiolex® (GW Pharmaceuticals), który zostanie dokładniej opisany w dalszej części pracy. Niewątpliwie na uwagę zasługuje fakt, że CBD obecny jest w medycznej marihuanie, której legalizacja wzbudzała w ostatnich latach emocjonalną publiczną dyskusję, a która została ostatecznie w 2017 roku dopuszczona do polskiego leczenia. Medyczna marihuana może być wykorzystywana w łagodzeniu bólu przewlekłego czy też uporczywych wymiotów i biegunek wywołanych chemioterapią [19]. Obecnie surowiec na Polski rynek dostarcza firma Spectrum Therapeutics, która ma w ofercie medyczną marihuanę o różnym stosunku CBD do Δ^9 -THC (<https://www.spectrumtherapeutics.com/poland/pl/products>; dostęp: 20.07.2020).

Już trzy miesiące po ogłoszeniu pandemii pojawiły się pierwsze prace oraz doniesienia medialne o potencjalnym zastosowaniu CBD, który charakteryzuje się niezwykle szerokim spektrum działania w terapii COVID-19. Jak przedstawiono na ryc. 2, hamowanie przez CBD szeregu objawów i powikłań występujących w COVID-19 wskazuje na jego wysoki poten-

cjał terapeutyczny w leczeniu tej choroby [16].

Dotychczas przeprowadzono liczne badania potwierdzające właściwości antyoksydacyjne i przeciwzapalne CBD, głównie w modelach chorób układu

towną reakcją zapalną związany jest również ARDS. Udowodniono szereg korzystnych oddziaływań CBD w modelu ostrego uszkodzenia płuc (ALI) o podobnym patomechanizmie do ARDS, jednak o łagod-

Tabela 2. Przykładowe efekty pobudzenia oraz funkcje receptorów kannabinoidowych. Efekty patologiczne zostały podkreślone. Opracowano na podstawie: [22,24,25, 34,53]. (-) – hamowanie; (+) – pobudzenie; CB₁-Rs – receptor kannabinoidowy typu 1; CB₂-Rs – receptor kannabinoidowy typu 2; CB-Rs – receptory kannabinoidowe

Funkcje i efekty pobudzenia ośrodkowych CB-Rs	
CB ₁ -Rs	CB ₂ -Rs
euforia, a po przejściowym pobudzeniu depresja centralnego układu nerwowego, objawiająca się sennością i apatycznością	niewielka ekspresja, funkcja w większości słabo określona
regulacja uwalniania hormonów oraz temperatury ciała, (+) apetytu	
procesy związane z pamięcią	
(-) reakcji bólowej	
koordynacja postawy ciała	
Lokalizacja	Funkcja i efekty pobudzenia
CB ₁ -Rs obwodowe	
serce	(-) siłę skurczu, (+) <u>stresu oksydacyjnego</u> , (+) <u>zapalenia</u> , (+) <u>włóknienia</u>
naczynia krwionośne	rozszerzenie naczyń
wątroba	(+) <u>włóknienia</u> , (+) <u>insuliooporności</u> , (+) <u>lipogenezy</u>
oskrzela	rozszerzenie oskrzeli
elementy układu odpornościowego	regulacja procesów związanych z odpornością immunologiczną swoistą i nieswoistą
układ pokarmowy	regulacja ruchów perystaltycznych i uwalniania hormonów
układ rozrodczy	regulacja płodności, implantacja i rozwój zarodka
nerki	(+) <u>włóknienia</u>
ciało rządkowe	kontrola ciśnienia wewnątrzgałkowego
CB ₂ -Rs obwodowe	
elementy układu odpornościowego	regulacja procesów związanych z odpornością immunologiczną swoistą i nieswoistą, (-) produkcji cytokin prozapalnych i (+) produkcji przeciwzapalnych

krążenia, metabolicznych (zwłaszcza cukrzycy), neurodegeneracyjnych oraz nowotworowych [4]. Niektóre badania dotyczyły również układu oddechowego. Vuolo i wsp., (2019) [44] wykazali, że CBD w modelu astmy u myszy spowodował spadek stężenia cytokin prozapalnych w tkance płuc oraz w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych. Stwierdzono również zmniejszenie oporu i akumulacji kolagenu w drogach oddechowych. W związku z powyższym w potencjalnej terapii COVID-19 CBD może okazać się pomocny w zwalczaniu burzy cytokinowej. Z gwał-

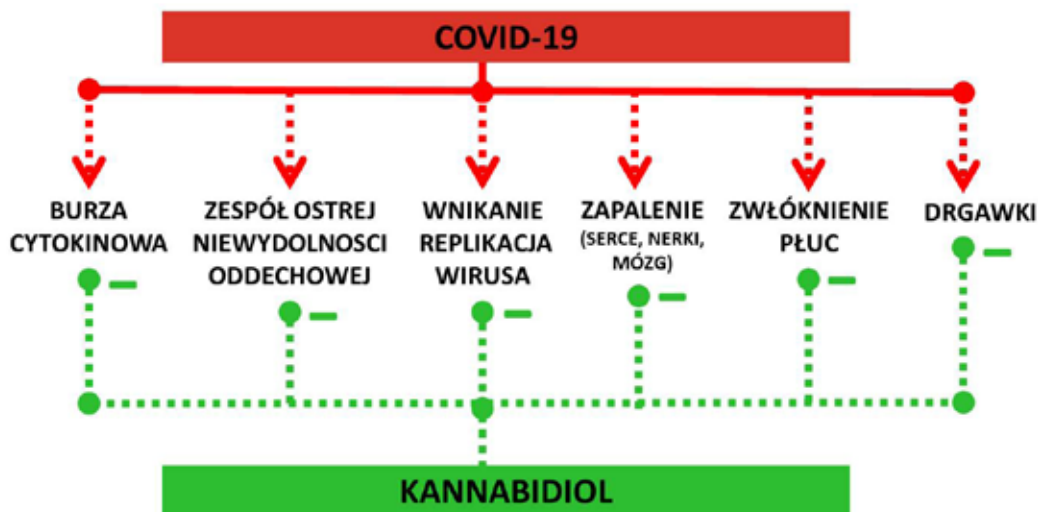
niejszym przebiegu [29]. U myszy z ALI terapia z wykorzystaniem CBD prowadziła do spadku oporu w drogach oddechowych i migracji leukocytów do tkanki płucnej, a także zmniejszała liczbę komórek układu odpornościowego, białek i cytokin prozapalnych w mięszu płucnym oraz w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych [36, 37]. Ze względu na opisane powyżej właściwości, wykorzystanie CBD należałoby rozważyć również w zapaleniach narządów będących powikłaniem COVID-19. Obecnie potwierdzono pozytywny wpływ tego związku

w modelach zapalenia mięśnia sercowego [26], zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych [6] oraz zawału serca [17].

Działanie CBD w chorobach wirusowych nie zostało dokładnie zbadane. Jak na razie sugeruje się, że jego potencjalne właściwości antywirusowe wynikają ze zdolności pobudzenia receptorów PPAR- γ , biorących udział m.in. w regulacji odpowiedzi immunologicznej w zakażeniach wirusowych [16]. W badaniach na myszach zakażonych różnymi wiru-

nej, oskrzeli, tchawicy oraz jelit) dwa powyższe fitokannabinoidy zmniejszały ekspresję transbłonowej proteazy serynowej 2 (TMPRSS2) oraz receptora ACE2, które ułatwiają wniknięcie wirusa SARS-CoV-2 do organizmu gospodarza [45].

Ponieważ pacjenci po zwalczeniu infekcji SARS-CoV-2 mają zwiększone ryzyko rozwoju zwłóknienia płuc [16], CBD jako związek o potencjalnych właściwościach antyfibrotycznych nadawałby się również do zapobiegania rozwojowi tego schorzenia.



Ryc. 2. Potencjał terapeutyczny kannabidiolu w COVID-19.

sami grypy typu A oraz syncytialnym wirusem oddechowym (RSV) wykazano, że stosowanie agonistów PPAR- γ zwiększało przeżywalność zwierząt. Ponadto agoniści PPAR- γ hamowali ekspresję wirusowego białka G, F oraz N i replikację RSV w komórkach nabłonka płuc *in vitro* [8]. Agoniści PPAR- γ , jak pioglitazon czy rozyglitazon, wykazują jednak szereg działań niepożądanych, w tym zwiększenie masy ciała, obrzęki, zastoinową niewydolność serca i łamliwość kości [47]. W przeciwieństwie do terapii z wykorzystaniem pełnych agonistów receptorów PPAR- γ , ewentualne stosowanie bezpiecznego i dobrze tolerowanego CBD nie powinno wiązać się z występowaniem niebezpiecznych efektów ubocznych, co jest niewątpliwą zaletą tego związku [16]. Nieliczne doniesienia na temat korzystnego działania CBD dotyczyły wirusowego zapalenia wątroby typu C, w których wykazano, że w warunkach *in vitro* CBD hamował replikację wirusa indukującego tę chorobę [28]. Jak dotąd przeprowadzono jedynie pojedyncze badanie dotyczące wpływu wyciągu z konopi siewnych, bogatego w CBD, z niewielką domieszką Δ^9 -THC, na przebieg COVID-19. Wykazano w nim, że w różnych modelach komórek nabłonka (jamy ust-

Należy jednak podkreślić, że jak dotąd działanie antyfibrotyczne CBD zostało wykazane jedynie w doświadczalnych modelach astmy [44], kardiomiopatii cukrzycowej [35] oraz autoimmunologicznego zapalenia mięśnia sercowego [26]. W przyszłości musi zatem zostać zbadane również w innych modelach eksperymentalnych, zwłaszcza dotyczących bezpośrednio zwłóknienia płuc.

CBD może być również wykorzystywany jako lek przeciwdrgawkowy u pacjentów chorujących na COVID-19 z uszkodzeniami ośrodkowego układu nerwowego, u których wystąpiły ataki padaczkowe. Warto zaznaczyć, że obecnie na rynku dostępny jest preparat Epidiolex® (GW Pharmaceuticals), w skład którego wchodzi CBD. Wskazaniem do stosowania leku są ciężkie lekooporne padaczki u dzieci, takie jak Zespół Dravet oraz Zespół Lennox-Gastauta [42].

Kwestią wartą przedyskutowania jest również ewentualny sposób podania CBD. Najbardziej popularną metodą zażywania kannabinoidów jest inhalacja (palenie, waporyzacja [podgrzewanie materiału do temperatury poniżej punktu spalania, w której uwalniają się aktywne postacie kannabinoidów] lub nebulizacja [podawanie związków rozpylonych

w postaci mgiełki, bezpośrednio do dróg oddechowych]) [18]. Ponieważ jednak nie wiadomo, w jaki sposób infekcja COVID-19 wpłynęłaby na skuteczność podawania CBD drogą inhalacyjną, w potencjalnej terapii tej choroby należy rozpatrzyć inne sposoby administracji tego związku. CBD może być wprowadzany do organizmu również poprzez iniekcje dożylnie, bezpośrednią aplikację na błony śluzowe oraz w postaci kapsułek, kropli lub roztworów doustnych [31]. Przykładowo Sativex® stosowany jest w postaci sprayu na błonę śluzową, natomiast Epidiolex® jest podawany doustnie w postaci roztworu [12].

Na całym świecie wszyscy z niecierpliwością oczekują na skuteczne remedium w walce z COVID-19. Biorąc pod uwagę zestawienie przedstawione na ryc. 2 wydaje się, że takim lekiem mógłby być CBD. Należy jednak pamiętać, że większość korzystnych efektów działania CBD uzyskano w doświadczeniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* lub na zwierzętach laboratoryjnych, co nie w pełni odzwierciedla reakcje zachodzące u człowieka. W celu rzetelnej oceny potencjału terapeutycznego CBD należałoby jak najszybciej przeprowadzić odpowiednie badania na ludziach. Mimo, że CBD zasadniczo jest związkiem nietoksycznym i dobrze tolerowanym, nie można wykluczyć, że mógłby wejść w szkodliwe interakcje z lekami stosowanymi w terapii COVID-19. Dlatego nie można zapominać o konieczności regularnego monitorowania pacjentów poddanych terapii CBD w połączeniu z innymi lekami, zwłaszcza metabolizowanymi przez cytochrom P450. Dodatkowo niektóre leki wykorzystywane w terapii tej choroby mogą zmniejszać biodostępność CBD, co przekładałoby się na spadek skuteczności ewentualnej terapii [12,16,31].

Należy także pamiętać, że wykorzystanie związków przeciwzapalnych (a takimi właściwościami charakteryzuje się CBD) w przebiegu infekcji wirusowych nie zawsze przynosi korzystne efekty zdrowotne. Tłumienie aktywności układu odpornościowego może prowadzić do nadmiernej replikacji wirusa, a w rezultacie do zaostrzenia przebiegu choroby, a nawet do zgonu. Ponadto infekcja SARS-CoV-2 powoduje uszkodzenie nabłonka dróg oddechowych, co zwiększa ryzyko infekcji bakteryjnej, która może zaostrzyć przebieg choroby, a w ciężkich przypadkach prowadzić do groźnej dla życia sepsy [20,38].

Podsumowanie

Wyniki badań przedklinicznych wskazują, że CBD może mieć wysoki potencjał terapeutyczny w przebiegu COVID-19 ze względu na swój złożony i wielokierunkowy mechanizm działania oraz brak ewentualnych działań niepożądanych. CBD mógłby być wykorzystywany zarówno w ostrej postaci choroby, jak i w terapii jej powikłań, takich jak zapalenie narządów lub napady drgawkowe. Należy zwrócić przy tym uwagę na wystąpienie potencjalnych działań niepożądanych, szczególnie wynikających z interakcji z innymi lekami. Niewątpliwie konieczne jest przeprowadzenie szeregu wnikliwych badań dotyczących CBD, zarówno przedklinicznych, jak i na ludziach, zanim uzyskamy jednoznaczną odpowiedź na pytanie, czy związek ten jest rzeczywiście skutecznym remedium w terapii COVID-19.

Bibliografia

1. Acter T., Uddin N., Das J., Akhter A., Choudhury R. T., Kim S. (2020) Evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) as coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a global health emergency. *Sci Total Environ*, 730: 138996.
2. Ahn D. G., Shin H. J., Kim M. H., Lee S., Kim H. S., Myoung J., Kim B. T., Kim S. J. (2020) Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol*, 30: 313-324.
3. Andersen K. G., Rambaut A., Lipkin I., Holmes E. C., Garry R. F. (2020) The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*, 26: 450-452.
4. Atalay S., Jarocka-Karpowicz J., Skrzydlewska E. (2020) Antioxidative and anti-inflammatory properties of cannabidiol. *Antioxidants*, 9: 21.

5. Barańska J. (2020). Receptory związane z białkami G: Nagroda Nobla 1971, 1994, 2012. *Wszechświat*, 121: 13-22.
 6. Barichello T., Ceretta R.A., Generoso J.S., Moreira A.P., Simões L.R., Comim C.M., Quevedo J., Vilela M.C., Zuardi A.W., Crippa J.A., Teixeira A.L. (2012) Cannabidiol reduces host immune response and prevents cognitive impairments in Wistar rats submitted to pneumococcal meningitis. *Eur J Pharmacol*, 697: 158-164.
 7. Baron E.P. (2018) Medicinal properties of cannabinoids, terpenes, and flavonoids in cannabis, and benefits in migraine, headache, and pain: an update on current evidence and cannabis science. *Headache*, 58: 1139-1186.
 8. Bassaganya-Riera J., Song R., Roberts P.C., Hontecillas R. (2010) PPAR-g activation as an anti-inflammatory therapy for respiratory virus infections. *Viral Immunol*, 23: 343–352.
 9. Bergamaschi M. M., Costa Queiroz R. H., Crippa J. A. S., Zuardi A. Z. (2011) Safety and side effects of cannabidiol, a cannabis sativa constituent. *Curr Drug Saf*, 6: 237-249.
 10. Berger J.R. (2020) COVID-19 and the nervous system. *J Neurovirol*, 23: 1–6.
 11. Bombardini T., Picano E. (2020) Angiotensin-Converting Enzyme 2 as the molecular bridge between epidemiologic and clinical features of COVID-19. *Can J Cardiol*, 36: 784.
 12. Brown J.D., Winterstein A.G (2019) Potential adverse drug events and drug–drug interactions with medical and consumer cannabidiol (CBD) use. *J Clin Med*, 8: 989.
 13. Campos A. S., Fogaça M. V., Sonogo A. B., Guimarães F. S. (2016) Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Res*, 112:119-127.
 14. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhana X., Zhana L. (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395: 507-513.
 15. Conti P., Ronconi G., Caraffa A., Gallenga C., Ross R., Frydas I., Kritas S. (2020) Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*, 34:1.
 16. Esposito G., Pesce M., Seguella L., Sanseverino W., Lu J., Corpetti C., Sarnelli G. (2020) The potential of cannabidiol in the COVID-19 pandemic: a hypothesis letter. *Br J Pharmacol*, 1- 4.
 17. Feng Y., Chen F., Yin T., Xia Q., Liu Y., Huang G., Zhang J., Oyen R., Ni Y. (2016) Pharmacologic effects of cannabidiol on acute reperfused myocardial infarction in rabbits: evaluated with 3.0T cardiac magnetic resonance imaging and histopathology. *J Cardiovasc Pharmacol*, 66: 354-363.
 18. Gonçalves J., Rosado T., Soares S., Simão A. Y., Caramelo D., Luís A., Fernández N., Barroso M., Gallardo E., Duarte A.P. (2019) Cannabis and its secondary metabolites: their use as therapeutic drugs, toxicological aspects and analytical determination. *Medicines Basel*, 6: 31.
 19. Gupta S., Phalen T., Gupta S. (2018) Medical marijuana: do the benefits outweigh the risks? *Current Psychiatry*, 17: 34-41.
 20. Hill K. P. (2020). Cannabinoids and the coronavirus. *Cannabis Cannabinoid Res*, 5: 118-120.
 21. Kakodkar P., Nagham K., Baig M. N. (2020) A comprehensive literature review on the clinical presentation, and management of the pandemic coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Cureus*, 12: 7560.
 22. Kaur R., Ambwani S. R., Singh S. (2016) Endocannabinoid system: a multi-facet therapeutic target. *Curr Clin Pharmacol*, 11: 110-117.
 23. Kemp A. M., Clark M. S., Dobbs T., Galli R., Sherman J., Cox R. (2016) Top 10 facts you need to know about synthetic cannabinoids: not so nice spice. *Am J Med*, 129: 240-244.
 24. Kwolek G., Zakrzeska A., Kozłowska H., Malinowska B. (2005) Wpływ anandamidu, endogennego agonisty receptorów kannabinoidowych na układ krążenia. *Postepy Hig Med Dosw*, 59: 208-218.
 25. Lecru L., Desterke C., Grassin-Delyle S., Chatziantoniou C., Vandermeersch S., Devocelle A., Vernochet A., Ivanovski N., Ledent C., Ferlicot S., Dalia M. (2015) Cannabinoid receptor 1 is a major mediator of renal fibrosis. *Kidney Int*, 88: 72-84.
-

26. Lee S-W., Erdelyi K., Matyas C., Mukhopadhyay P., Varga Z.V., Liaudet L., Haskó G., Čiháková D., Mechoulam R., Pal Pacher P. (2016) Cannabidiol limits T cell-mediated chronic autoimmune myocarditis: implications to autoimmune disorders and organ transplantation. *Mol Med*, 22: 136-146.
 27. Ligresti A., De Petrocellis L., Di Marzo V. (2016) From phytocannabinoids to cannabinoid receptors and endocannabinoids: pleiotropic physiological and pathological roles through complex pharmacology. *Physiol Rev*, 96: 1593-1659.
 28. Lowe H. I. C., Toyang N. J., McLaughlin W. (2017) Potential of cannabidiol for the treatment of viral hepatitis. *Pharmacognosy Res*, 9: 116-118.
 29. Mackay A., Al-Haddad M. (2009) Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *BJA Education*, 9: 152–156.
 30. Mehta P., McAuley D. F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R. S., Manson J. J., HLH Across Speciality Collaboration, UK. (2020) COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 395:1033-1034.
 31. Millar S.A., Stone N.L., Yates A.S., O’Sullivan S.E. (2018) A systematic review on the pharmacokinetics of cannabidiol in humans. *Front Pharmacol*, 9: 1365.
 32. Pertwee R.G. (2006) The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview. *Int J Obes (Lond)*, 1: 13-18.
 33. Pisanti S., Malfitano A. M., Ciaglia E., Lamberti A., Ranieri A., Cuomo G., Abate M., Faggiana G., Proto M. C., Fiore D., Laezza C., Bifulco M. (2017) Cannabidiol: state of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol Ther*, 175: 133-150.
 34. Rajesh M., Bátkai S., Kechrid M., Mukhopadhyay P., Lee W.S., Horváth B., Holovac E., Cinar R., Liaudet L., Mackie K., Haskó G. (2012) Cannabinoid 1 receptor promotes cardiac dysfunction, oxidative stress, inflammation, and fibrosis in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes*, 61:716-27.
 35. Rajesh M., Mukhopadhyay P., Bátkai S., Patel V., Saito K., Matsumoto S., Kashiwaya Y., Horváth B., Mukhopadhyay B., Becker L., Haskó G., Liaudet L., Wink D. A., Veves A., Mechoulam R., Pacher P. (2010) Cannabidiol attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, inflammatory and cell death signaling pathways in diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 56: 2115-2125.
 36. Ribeiro A., Almeida V. I., Costola-de-Souza C., Ferraz-de-Paula V., Pinheiro M. L., Vitoretti L. B., Gimenes-Junior J. A., Akamine A. T., Crippa J. A., Tavares-de-Lima W., Palermo-Neto J. (2014) Cannabidiol improves lung function and inflammation in mice submitted to LPS-induced acute lung injury. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 37: 1-7.
 37. Ribeiro A., Almeida V. I., Costola-de-Souza C., Ferraz-de-Paula V., Pinheiro M. L., Vitoretti L. B., Gimenes-Junior J. A., Akamine A. T., Crippa J. A., Tavares-de-Lima W., Palermo-Neto J. (2014) Cannabidiol improves lung function and inflammation in mice submitted to LPS-induced acute lung injury. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 37: 1-7.
 38. Rossi F., Tortora C., Argenziano M., Di Paola A., Punzo F. (2020) Cannabinoid receptor type 2: a possible target in SARS-CoV-2 (CoV-19) infection? *Int J Mol Sci*, 21: 3809.
 39. Rothan H. A., Byrereddy S. N. (2020) The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*, 109: 102433.
 40. Shereen M. A., Khan S., Kazmi A., Bashir N., Siddique R. (2020) COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res*, 24: 91-98.
 41. Shevyrin V. A., Morzherin Y. Y. (2015) Cannabinoids: structures, effects, and classification. *Russ Chem Bull*, 64: 1249-1266.
 42. Silvestro S., Mammana S., Cavalli E., Bramanti P., Mazzon E. (2019) Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: efficacy and security in clinical trials. *Molecules*, 24: 1459.
 43. Toczek M., Malinowska M. (2018) Enhanced endocannabinoid tone as a potential target of pharmacotherapy. *Life Sci*, 204: 20-45.
-

44. Vuolo F., Abreu S. C., Michels M., Xisto D. G., Blanco N. G., Hallak J. E., Zuardi A. W., Crippa J. A., Reis C., Bahl M., Pizzichinni E., Maurici R., Pizzichinni M., Rocco P., & Dal-Pizzol F. (2019) Cannabidiol reduces airway inflammation and fibrosis in experimental allergic asthma. *Eur J Pharmacol*, 843: 251–259.
45. Wang B., Kovalchuk A., Dongping L., Ilnytsky Y., Kovalchuk I., Kovalchuk O. (2020) In search of preventative strategies: novel anti-inflammatory high-CBD cannabis sativa extracts modulate ACE2 expression in COVID-19 gateway tissues. Preprints: 2020040315.
46. Wang L., Wang Y., Ye D., Liu Q. (2020) Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents*, 55: 105948.
47. Wright B.M., Bortolini M., Tadayyon M., Bopst M. (2014) Minireview: challenges and opportunities in development of PPAR agonists. *Mol Endocrinol*, 28: 1756-1768.
48. Xie M., Chen Q. (2020) Insight into 2019 novel coronavirus - an updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. *Int J Infect Dis*, 94:119-124.
49. Ye Q., Wang B., Mao J. (2020) The pathogenesis and treatment of the 'cytokine storm' in COVID-19. *J Infect*, 80: 607-613.
50. Zaim S., Chong J. H., Sankaranarayanan V., Harky A. (2020) COVID-19 and multiorgan response. *Curr Probl Cardiol*, 45: 100618.
51. Zhang C., Wu Z., Li I. W., Zhao H., Wang Q. G. (2020) Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents*, 55: 105954.
52. Zheng K.I., Feng G., Liu, W-Y., Targher G., Byrne C.D., Ming-Hua Zheng M-H. (2020) Extrapulmonary complications of COVID-19: a multisystem disease? *J Med Virol*, 22: 10.1002/jmv.26294.
53. Zou S., Kumar U. (2018) Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. *Int J Mol Sci*, 19: 833.

Monika Pinkas, Zakład Fizjologii i Patofizjologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku.
E-mail: mon.pinkas@gmail.com

Aleksandra Kicman, Zakład Fizjologii i Patofizjologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku.
E-mail: aleksandra.kicman@umb.edu.pl