

Received: 2007.10.23
Accepted: 2008.04.02
Published: 2008.05.08

Znaczenie kannabinoidów w niewydolności serca*

Function of cannabinoids in heart failure

Radosław Rudź, Urszula Baranowska, Barbara Malinowska

Zakład Fizjologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Streszczenie

Kannabinoidy – substancje pochodzące z konopii indyjskich, od tysięcy lat stosowane były przez człowieka w leczeniu wielu schorzeń. Związki te działają za pośrednictwem sklonowanych receptorów kannabinoidowych CB₁ i CB₂, waniloidowego TRPV1 oraz wciąż hipotetycznego śródbłonkowego receptora kannabinoidowego. Intensywny rozwój badań nad znaczeniem kannabinoidów w regulacji układu krążenia, datowany na ostatnią dekadę XX w., spowodowany został odkryciem, że endogenne kannabinoidy są odpowiedzialne za hipotensję towarzyszącą wstrząsowi septycznemu, kardiogennemu oraz krwotocznemu. Obecnie nie można wykluczyć, iż wiedza o kannabinoidach pozwoli na opracowanie nowych strategii leczenia chorób układu krążenia.

W pracy opisano mechanizmy działania kannabinoidów w warunkach niewydolności mięśnia sercowego. Jak wykazano w ostrej fazie zawału serca pełnią one funkcję ochronną w stosunku do śródbłonka naczyń wieńcowych, prowadzą do zmniejszenia obszaru martwicy mięśnia sercowego oraz ryzyka wystąpienia arytmii. Ponadto, uczestniczą również w procesie pozawałowej przebudowy mięśnia sercowego, czyli remodelingu. Jednak obecna wiedza na temat funkcji kannabinoidów w tym procesie, podobnie jak i potencjalnego zastosowania tych substancji w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego, jest wciąż niewystarczająca.

Słowa kluczowe:

kannabinoidy • receptor CB₁ • receptor CB₂ • niewydolność serca • wstrząs kardiogeny

Summary

Cannabinoids, substances derived from *Cannabis sativa*, have been used by humans as therapeutic agents for thousands of years. They act through the cannabinoid CB₁, CB₂, vanilloid TRPV₁, and the as yet undefined putative endothelial cannabinoid receptors. Intensive research on the influence of cannabinoids on the cardiovascular system has been conducted since the 1990s after the discovery that cannabinoids are involved in hypotension connected with septic, cardiogenic, and hemorrhagic shock. One cannot exclude the future possibility of using cannabinoids as new therapeutic agents in diseases of the cardiovascular system. In the present paper the mechanisms of cannabinoids on heart failure are described. In the acute phase of myocardial infarction, cannabinoids protect the endothelium of coronary vessels and decrease the heart's necrotic area and the risk of arrhythmia. Cannabinoids also act in the chronic phase of myocardial infarction in the process of the heart remodeling. However, the present knowledge of the effects of cannabinoids on the acute and chronic phases of myocardial infarction and the possibility of using these agents in cardiovascular disease therapy is still insufficient.

Key words:

cannabinoids • CB₁ receptor • CB₂ receptor • heart failure • cardiogenic shock

* Praca była finansowana przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (program numer 1339/P01/2006/30).

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_62/11576.pdf

Word count: 5096

Tables: –

Figures: 2

References: 85

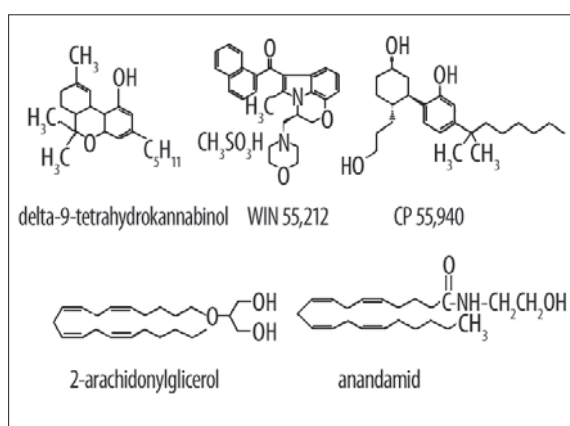
Adres autora: mgr Radosław Rudź, Zakład Fizjologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, ul. Mickiewicza 2a, 15-222 Białystok; e-mail: rrudz@mail.amb.edu.pl

Wykaz skrótów: **2-AG** – 2-arachidonylglicerol; **ACPA** – arachidonylocyklopropyl; **ACEA** – 2-arachidonylochloroetylamid; **cAMP** – cykliczny adenozyńomofosforan; **CGRP** – peptyd pochodny genu kalcytoninowego; **EDHF** – śródbłonkowy czynnik hiperpolaryzujący; **FAAH** – hydrolaza amidowa kwasów tłuszczowych; **L-NAME** – inhibitor syntazy tlenu azotu; **LPS** – lipopolisacharyd (endotoksyna bakteryjna); **NNLA** – N-nitro-L-arginina; **NO** – tlenek azotu; **PEA** – palmitoyletanoamid; **Δ⁹-THC** – tetrahydrokannabinol.

WSTĘP

Kannabinoidy są związkami pochodzącymi z konopii indyjskich (*Cannabis sativa*). Już od wielu wieków znane były jako substancje o działaniu nie tylko narkotycznym, lecz również i leczniczym. Używano ich w leczeniu takich schorzeń jak: malaria, jaskra, nadciśnienie, zaparcia, astma oskrzelowa oraz do uśmierzenia różnego rodzaju bólów. Przez wiele lat jedynym źródłem kannabinoidów była marihuana, której głównym składnikiem psychoaktywnym jest Δ⁹-tetrahydrokannabinol (Δ⁹-THC), po raz pierwszy wyizolowany i zidentyfikowany w 1964 roku [20]. Początkowo sądzono, że kannabinoidy są domeną wyłącznie świata roślinnego. Jednak stosunkowo niedawno stwierdzono istnienie endokannabinoidów, czyli kannabinoidów syntetyzowanych przez człowieka i zwierzęta. Ich pierwszy przedstawiciel – anandamid, został odkryty w 1992 roku [14]. Wkrótce zidentyfikowano kolejny związek tej grupy – 2-arachidonylglicerol (2-AG) (ryc. 1; [70]).

Biologiczne właściwości anandamidu i 2-AG są bardzo zbliżone do tych, które wykazują kannabinoidy syntetyczne oraz pochodzenia roślinnego [29]. Związki te działają za pośrednictwem receptorów kannabinoidowych. Dotąd odkryto ich dwa podtypy. Receptory CB₁ są umiejscowione głównie presynaptycznie na powierzchni komórek nerwowych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, a ich pobudzenie prowadzi do zahamowania uwalniania wielu neuroprzekazników [68]. W ośrodkowym układzie nerwowym pod wpływem ich pobudzenia dochodzi do zmniejszenia uwalniania z odpowiednich obszarów mózgu acetylocholino, kwasu glutaminowego, dopaminy czy serotoniny. Dużą ich gęstość stwierdzono zwłaszcza w układzie limbicznym, hipokampie i korze mózgowej, strukturach odpowiedzialnych za funkcje poznawcze, co tłumaczy właściwości narkotyczne kannabinoidów. Z kolei na obwodzie receptory te są umiejscowione na zakończeniach włókien współczulnych bądź przywspółczulnych unerwiających elementy układu krążenia (szczegółowe omówienie w dalszej części) oraz jelit, pęcherza moczowego czy nasieniowodów, a ich pobudzenie prowadzi do zahamowania uwalniania odpowiednio noradrenaliny bądź acetylocholino [65]. Natomiast receptory CB₂ są umiejscowione głównie na komórkach układu immunologicznego [65,82]. Obydwa typy receptorów są sprzężone z białkiem G_i pro-



Ryc. 1. Struktura chemiczna wybranych kannabinoidów

wadząc do zahamowania aktywności cykazy adenylanowej, a przez to powstawania cyklicznego AMP (cAMP). Wykazano również, iż kannabinoidy modulują aktywność kinaz białkowych [48]. W ostatnich 10 latach udowodniono, że anandamid jest także endogennym receptorem receptorów TRPV1 (poprzednia nazwa – receptory waniloidowe VR1; [85]).

Badania nad rolą układu kannabinergicznego stały się znacznie łatwiejsze dzięki zsyntetyzowaniu licznych selektywnych ligandów receptorów kannabinoidowych. Wśród syntetycznych kannabinoidów można wyróżnić m.in. WIN 55,212, CP 55,940 czy HU 210 (ryc. 1); związki naturalne omówiono wyżej. Z kolei najczęściej używanymi antagonistami receptorów CB₁ są rimonabant (poprzednia nazwa SR 141716A) oraz AM 251, a receptorów CB₂ – SR 144528 oraz AM 630. W badaniach bardzo pomocne są również substancje hamujące metabolizm (czyli inhibitory FAAH – hydrolazy amidowej kwasów tłuszczowych, rozkładającej anandamid do kwasu arachidonowego, do których należy np. URB 597) i transport kannabinoidów (np. AM 404) [4]. Jest to o tyle ważne, iż ocenę działania kannabinoidów komplikuje ich szybki transport do komórek, gdzie dochodzi do ich enzymatycznego rozpadu prowadzącego do uwalniania substancji pochodnych [16]. Badania nad funkcją poszczególnych receptorów kannabinoidowych wydatnie usprawniło również wprowadzenie my-

szy transgenicznych pozbawionych tych receptorów [63]. Dokładniejsze informacje na temat układu endokannabinoidowego przedstawiono w pracy [36].

Wprowadzenie swoistych narzędzi farmakologicznych do badań nad układem kannabinergicznym z jednej strony, a złożoność i niejednoznaczność wniosków z nich płynących z drugiej, dostarczają coraz poważniejszych dowodów na istnienie jeszcze przynajmniej jednego typu receptora kannabinoidowego. Jednak dotychczas nie został on sklonowany [33,37,42,43,81]. O istnieniu hipotetycznego kannabinoidowego receptora śródbłonkowego świadczy to, że do rozkurczu izolowanej tętnicy krezkowej lub do spadku ciśnienia krwi pod wpływem anandamidu oraz atypowego kannabidiolu (ale nie innych syntetycznych kannabinoidów) dochodziło także u myszy transgenicznych $CB1^{-}/CB2^{-}$. Powyższe działanie było osłabiane po zniszczeniu śródbłonka naczyniowego oraz w obecności jedynie dużego stężenia (wyższego niż wymagane do zablokowania naczyniorozszerzającego efektu „klasycznego” receptora kannabinoidowego CB_1) antagonisty receptorów CB_1 – rimonabantu. Nie podlegało natomiast modyfikacji przy zastosowaniu bardziej swoistego antagonisty receptorów CB_1 – AM 251 [28,33]. Możliwe, że istnieją jeszcze inne podtypy receptora kannabinoidowego. Wykazano również, iż kannabinoidy hamują wydzielanie neuropeptydu glutaminergicznego w hipokampie myszy niezależnie od receptorów CB_1 i CB_2 [27]. Także w hodowlach mysich astrocytów odkryto miejsce wrażliwe na pobudzenie syntetycznym kannabinoidem WIN 55,212 a niewrażliwe na rimonabant, które w sposób niezależny od receptorów CB_1 i CB_2 hamowało wytwarzanie cyklicznego AMP [67].

Mimo niewątpliwych, opisanych powyżej osiągnięć, wiedza na temat funkcji i właściwości systemu kannabinergicznego wciąż jest dalece niewystarczająca. Konieczność dalszych prac w tej dziedzinie uzasadniają nadzieje pokładane w związkach kannabinoidowych przy opracowaniu nowych terapii leczenia wielu chorób w tym m.in. stanów lękowych i zaburzeń nastroju, chorób objawiających się zaburzeniami ruchu (np. choroba Parkinsona czy Huntingtona), bólu neuropatycznego, stwardnienia rozsianego, urazów rdzenia kręgowego, nowotworów, miażdżycy, jaskry, otyłości, osteoporozy, a także nadciśnienia, marskości wątroby, wstrząsu krwotocznego i septycznego [63]. Badania nad wpływem kannabinoidów na układ sercowo-naczyniowy rozpoczęły się stosunkowo niedawno, bo w ostatniej dekadzie XX wieku, ale już teraz nie wyklucza się ich potencjalnego zastosowania w leczeniu zawału mięśnia sercowego.

ZAWAŁ MIĘŚNIA SERCOWEGO

Jedną z przyczyn niewydolności serca jest zawał mięśnia sercowego. Ze względu na wielkość obciążeń i wykonywanej pracy, najczęściej obejmuje on lewą komorę serca. Jest to nieodwracalna martwica mięśnia sercowego spowodowana długo trwającym niedokrwieniem, zwykle na tle choroby wieńcowej ze znacznym zwężeniem jednej z głównych tętnic wieńcowych. Najczęściej do zablokowania przepływu krwi w krążeniu wieńcowym dochodzi w wyniku zaawansowanej miażdżycy naczyń krwionośnych, skutkującej odkładaniem blaszek miażdżycowych w świe-

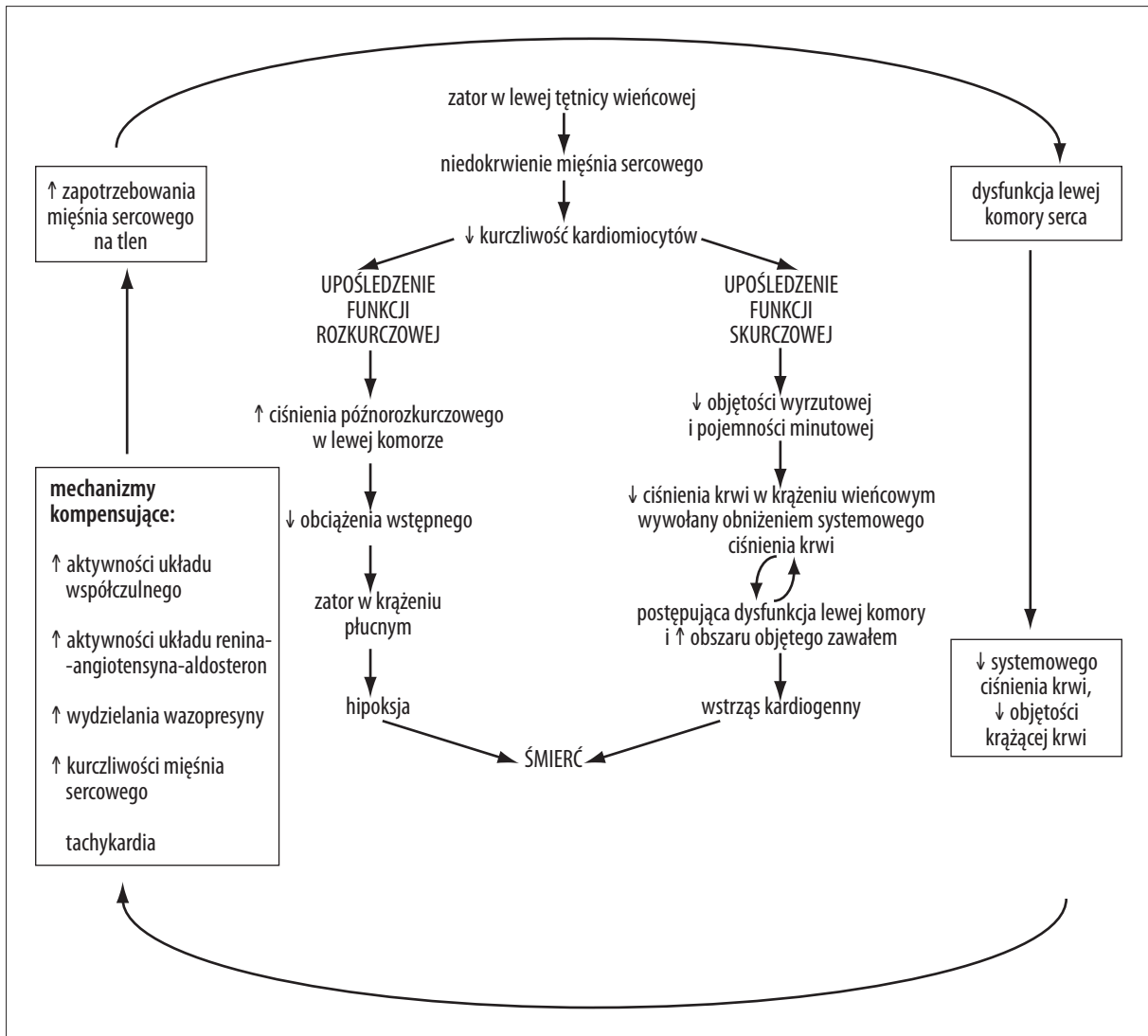
tle naczyń. Innymi przyczynami zawału serca może być m.in. stan zapalny naczyń krwionośnych, zator wywołany obecnością sztucznych zastawek lub zapaleniem wsierdza, wrodzone lub nabyte wady krążenia wieńcowego, choroby zwiększające lepkość krwi czy też znaczny wzrost zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen (np. w wyniku zwiększenia obciążenia następczego).

O wielkości zawału, i co za tym idzie również szansach przeżycia, w największym stopniu decyduje wielkość obszaru odżywianego przez zamknięte naczynie wieńcowe oraz szybkość i rodzaj podjętego leczenia. Jednak mimo bardzo intensywnych, wieloletnich prac badawczych i istnienia wielu zaawansowanych strategii leczenia, zawał mięśnia sercowego jest wciąż jedną z najczęstszych przyczyn zgonów.

O ile w przypadku niewielkiego obszaru zawału (do 20% mięśnia lewej komory) można stwierdzić cechy niewydolności lewokomorowej, a śmiertelność wśród pacjentów poddanych leczeniu klinicznemu utrzymuje się na poziomie 6–15%, to w przypadku zawałów obejmujących większą powierzchnię mięśnia sercowego, śmiertelność gwałtownie wzrasta i sięga nawet 50–80% ogółu pacjentów [30,77]. Dotyczy to przede wszystkim zawałów lewej komory serca, w której ze względu na największe zapotrzebowanie kardiomiocytów na tlen, zamknięcie światła tętnicy wieńcowej prowadzi do powstania największej różnicy między podażą tlenu a jego zapotrzebowaniem.

Najpoważniejszym czynnikiem decydującym o zdecydowanym pogorszeniu rokowań jest wystąpienie wstrząsu kardiogenego ze śmiertelnością ponad 90%. Szacuje się, iż rozwija się on przy zawale obejmującym ponad 40% mięśnia komory serca, przy czym najczęściej pojawia się przy zawale przedniej i dolnej ściany komór serca [31]. Wśród innych przyczyn powstania wstrząsu kardiogenego można wymienić powikłania mechaniczne, takie jak ostra niedomykalność zastawki mitralnej wywołana pęknięciem mięśnia brodawkowatego, uszkodzenie przegrody międzykomorowej, pęknięcie wolnej ściany mięśnia komory, tamponada serca, zaawansowana kardiomiopatia, zapalenie lub stłuczenie mięśnia sercowego, krążenie pozaustrojowe, wstrząs septyczny, zablokowanie ujścia z lewej komory do aorty, zakłócenia wypełniania lewej komory serca bądź ostra niedomykalność zastawki aorty [31].

We wstrząsie kardiogenym w krótkim czasie dochodzi do pogłębienia dysfunkcji parametrów hemodynamicznych serca. Gwałtowne obniżenie systemowego ciśnienia krwi skutkuje również spadkiem ciśnienia krwi w krążeniu wieńcowym. Prowadzi to do dalszego pogłębienia się niedotlenienia nie tylko obszaru zaopatrywanego przez zablokowaną tętnicę wieńcową, ale również i obszaru nieobjętego zmianami patologicznymi. Wykazano, iż przylegające do niedotlenionego obszaru komórki, są szczególnie podatne na postępujące niedokrwienie [31]. Odżywiany w niewystarczającym stopniu mięsień sercowy w dalszym ciągu obniża swą wydolność, a tym samym również i ciśnienie panujące w aorcie (w przypadku zawału lewej komory) lub pniu płucnym (przy zawale prawej komory serca). Proces ten określany jest terminem „błędnego koła” i w przypadku braku jakiegokolwiek interwencji, w krótkim czasie prowadzi do śmierci (ryc. 2; [12]).



Ryc. 2. Kaskada reakcji w wyniku powstania zatoru w lewej tętnicy wieńcowej (↑ – wzrost lub aktywacja, ↓ – obniżenie)

Oprócz pogorszenia skurczowych parametrów hemodynamicznych serca, we wstrząsie kardiogenym ulega upośledzeniu również funkcja rozkurczowa mięśnia sercowego. Wspólnym punktem wyjścia jest tu obniżenie kurczliwości kardiomiocytów. W czasie rozkurczu nie następuje pełna relaksacja obszaru objętego zawałem, co podwyższa późnorozkurczowe ciśnienie krwi w komorze. W przypadku zawału lewej komory serca w krótkim czasie dochodzi do zatoru płucnego. Upośledzenie wymiany krwi w płucach, pogłębia niedokrwienie serca i jest elementem „błędnego koła” [31].

Organizm w bardzo krótkim czasie aktywuje mechanizmy kompensujące pogorszoną funkcję skurczowo-rozkurczową serca. Jednak w rzeczywistości mechanizmy te, zamiast poprawiać sytuację, działają odwrotnie. W celu podtrzymania obniżającej się objętości wyrzutowej i pojemności minutowej serca oraz zwiększenia systemowego ciśnienia krwi, pobudzana jest część współczulna autonomicznego układu nerwowego. Skutkuje to wzrostem kurczliwości i częstości akcji serca oraz zwężeniem naczyń krwionośnych. Jednak działania te wzmagają zapo-

trzebowanie mięśnia sercowego na tlen. W warunkach zawału, gdy ilość dostarczanego do kardiomiocytów tlenu jest niewystarczająca, bardziej celowym wydawałoby się zmniejszenie zapotrzebowania serca na tlen. Na zaopatrzenie mięśnia sercowego w tlen niekorzystnie wpływa również skrócenie czasu pomiędzy poszczególnymi skurczami serca. Niewydolne serce zmuszone jest też do pokonywania zwiększonego oporu obwodowego wynikającego ze zwężenia naczyń krwionośnych [31].

Wskutek obniżonego ciśnienia krwi pobudzany jest także układ renina-angiotensyna-aldosteron oraz zwiększa się wydzielanie wazopresyny. Powoduje to dalsze obkurczanie naczyń krwionośnych oraz zwiększenie objętości płynów krążących w łożysku naczyniowym, co jest kolejnym, zwiększającym obciążenie niewydolnego serca, elementem „błędnego koła” (ryc. 2; [12]).

FUNKCJA KANNABINOIDÓW W ZAWALE MIĘŚNIA SERCOWEGO

W 1997 r. opublikowano w *Nature* pracę, w której wykazano, iż u szczurów uśpionych uretanem, pod wpływem

wstrząsu krwotocznego, doszło do uwolnienia anandamidu, który działając na receptory kannabinoidowe CB₁ w naczyniach prowadził do długotrwałego obniżenia ciśnienia krwi [80]. Ta obiecująca, nowatorska publikacja została poparta kolejnymi doniesieniami, w których udowodniono, iż długotrwała hipotensja towarzysząca wstrząsowi septycznemu [3,23,74] oraz marskości wątroby jest związana z uwalnianiem endogennego anandamidu i/lub 2-AG. Związki te działając na receptory kannabinoidowe CB₁ umiejscowione postsynaptycznie w naczyniach krwionośnych [74] lub presynaptycznie na zakończeniach włókien współczulnych unerwiających naczynia [23], bądź też za pośrednictwem jeszcze niezidentyfikowanego receptora występującego w sercu [3] silnie i długotrwanie obniżają ciśnienie krwi.

W 2001 r. okazało się, że do podobnej reakcji dochodzi także w doświadczalnym, ostrym wstrząsie kardiogenym u szczurów uśpionych uretanem. Podwiązanie lewej tętnicy wieńcowej prowadziło bowiem do wyraźnej, długotrwałej hipotensji i słabiej zaznaczonej tachykardii. Natomiast wcześniejsza dożylna iniekcja antagonisty receptorów CB₁, rimonabantu, całkowicie zapobiegała spadkowi ciśnienia krwi i nasilała tachykardię. Do wzmożonej syntezy endokannabinoidów we wstrząsie kardiogenym, podobnie jak we wstrząsie septycznym i w marskości wątroby, dochodziło w monocytach i płytkach krwi. Obecność anandamidu i 2-AG wykazano bowiem w tych elementach morfotycznych pochodzących z krwi pobranej od szczurów, u których doświadczalnie wywołano zawał serca. Synteza anandamidu i 2-AG była przy tym najbardziej intensywna odpowiednio 30 i 60 min po podwiązaniu lewej tętnicy wieńcowej. Następnie zaktywowane w wyniku zawału serca monocyty i płytki krwi podano szczurom kontrolnym, co wywołało, charakterystyczne dla kannabinoidów, obniżenie ciśnienia krwi, zależne od receptorów CB₁, gdyż blokowane przez rimonabant [77]. Niezwykle ciekawą i istotną przy tym obserwacją okazało się to, że rimonabant podany przed, a nie po wywołaniu wstrząsu kardiogenego (podobnie jak we wstrząsie krwotocznym [80], ale nie septycznym [74]) zwiększał śmiertelność zwierząt. Wskazuje to na kardioprotekcyjne działanie endokannabinoidów. Może ono wynikać m.in. z ich relaksującego wpływu na naczynia wieńcowe, gdyż rimonabant upośledzał zależny od śródbłonna, a stymulowany acetylocholiną rozkurcz aorty izolowanej od szczurów, którym 2 godz. wcześniej podwiązano lewą tętnicę wieńcową [77].

Działanie protekcyjne endokannabinoidów podczas zawału może rzeczywiście wiązać się z ich bezpośrednim wpływem na śródbłonek lub mięśniówkę naczyń krwionośnych, w tym naczyń wieńcowych. Jak bowiem wykazano w doświadczeniach na szczurach, anandamid rozszerza izolowane tętnice wieńcowe [84], bądź nasila przepływ wieńcowy zarówno w modelu izolowanego serca Langendorffa [18,76], jak i w warunkach *in vivo* [79]. Podobne działanie zaobserwowano w przypadku tętnic wieńcowych owiec [26]; świnki morskiej lub świni [13]. Z wyjątkiem jednej pracy [84] okazało się, że działanie to jest zależne od śródbłonna. Brak jest natomiast jedności, jeżeli chodzi o określenie typu receptorów kannabinoidowych zaangażowanych w tym procesie, gdyż sugerowany jest udział receptorów CB₁ [13,75,78], receptorów kannabinoidowych innych niż CB₁ czy CB₂ [18,84], bądź kanałów potasowych [26].

Endokannabinoidy powodują też rozkurcz wielu innych naczyń krwionośnych, co jest niezwykle istotne w niewydolności mięśnia sercowego, gdyż decyduje o oporze obwodowym, a ten zaś o obciążeniu następczym serca. Działanie relaksujące anandamidu stwierdzono m.in. na izolowanej aorticie, tętnicy nerkowej, kręzkowej i wątrobowej szczura, głównej świnki morskiej, aorticie królika lub tętnicy kręzkowej myszy [56,62,65]. W warunkach *in vivo* jest to widoczne w postaci wydłużonej hipotensji [46,53]. Powyższe działanie może być zależne od receptorów CB₁, gdyż było znoszone przez rimonabant zarówno w warunkach *in vivo* [46,53], jak i *in vitro* [81], a ponadto nie stwierdzono go u myszy transgenicznych pozbawionych receptorów CB₁ [47]. Receptory CB₁ mogą być przy tym umiejscowione postsynaptycznie w naczyniach [62,66,82] lub presynaptycznie na zakończeniach włókien współczulnych unerwiających naczynia oporowe i serce [32,52,54,59]. Znaczenie receptorów presynaptycznych zostało przy tym zbadane i udowodnione znacznie dokładniej. Ich pobudzenie prowadzi do zahamowania wydzielania noradrenaliny, a w związku z tym do osłabienia neurogennej odpowiedzi presyjnej i tachykardii.

Kannabinoidy wykazują niezwykle szeroki zakres działania. Sugeruje się bowiem, że w efekcie relaksującym endokannabinoidów zaangażowane są receptory TRPV1 umiejscowione na zakończeniach włókien czuciowych unerwiających naczynia krwionośne, co wykazano na izolowanej tętnicy kręzkowej i wątrobowej szczura oraz podstawnej świnki morskiej [85]. Ich pobudzenie przez anandamid prowadzi do uwolnienia CGRP działającego naczyniorozszerzająco. Rozkurcz naczyń krwionośnych pod wpływem anandamidu może być także wynikiem pobudzenia, omówionego w części wstępnej, śródbłonkowego receptora kannabinoidowego, co zaobserwowano na tętnicach kręzkowych izolowanych od myszy transgenicznych pozbawionych receptorów CB₁/CB₂ [33]. W działaniu endokannabinoidów na naczynia krwionośne stwierdza się najczęściej 2 komponenty – zależną od śródbłonna i od mięśniówki [56]. Wśród innych mechanizmów, za pośrednictwem których endokannabinoidy rozkurczają naczynia krwionośne należy wymienić uwalnianie tlenu azotu (NO) bądź EDHF (śródbłonkowego czynnika hiperpolaryzującego) ze śródbłonna naczyniowego, pobudzenie kanałów potasowych i zahamowanie wapniowych umiejscowionych w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych oraz metabolizowanie kannabinoidów do wazoaktywnych substancji pochodnych (głównie prostaglandyn) [56,62,66]. Należy przy tym pamiętać, że wpływ kannabinoidów na komponentę naczyniową układu krążenia jest także zależny od zastosowanego kannabinoidu i od badanego łożyska naczyniowego. Na przykład anandamid, CP 55,940 i HU 210 rozkurczały izolowaną tętnicę kręzkową szczura w sposób zależny od receptorów CB₁, a podobne działanie palmitoiletanoloamidu (PEA) i WIN 55,212-2 nie powodowało blokady tego receptora [83]. Natomiast silniejsze działanie rozkurczowe anandamidu stwierdza się w małych naczyniach oporowych niż np. w aorticie [66].

Na początku XXI w. pojawiły się informacje na temat kolejnego, niezwykle istotnego, działania endogennych i syntetycznych kannabinoidów w warunkach zawału mięśnia sercowego jakim jest kardioprotekcja. Zostało to udowodnione zarówno w warunkach *in vitro* na izolowanych kardiomi-

cytach oraz izolowanych sercach z zastosowaniem metody Langendorfa, a także w doświadczeniach *in vivo*. Sugeruje się przy tym zaangażowanie obydwu typów receptorów kannabinoidowych (z przewagą CB₂). Co ważne, w mięśniu sercowym szczura zidentyfikowano charakterystyczne dla receptorów CB₁ i CB₂ mRNA oraz białka, tym samym dostarczając dowodów na ich obecność w sercu [11,49].

W izolowanych kardiomiocytach pobranych od 2–3-dniowych noworodków szczurzych i poddanych 1–2-godzinemu niedotlenieniu dochodziło do uwalniania dehydrogenazy mleczanowej (enzymu będącego markerem zawału serca), a także zmian w strukturze jąder komórkowych, obniżenia gęstości włókien mięśniowych oraz zniszczenia struktury miofibrilli [69]. Jak wykazano, wcześniejsza 24-godzinna premedykacja Δ⁹-THC znacznie zmniejszała uwalnianie dehydrogenazy mleczanowej z uszkodzonych kardiomiocytów oraz ograniczała zmiany patomorfologiczne w obrębie tych komórek. Użycie antagonistów receptorów kannabinoidowych wykazało, iż w protekcyjnym działaniu Δ⁹-THC pośredniczą receptory CB₂. Jednak udziału receptorów CB₁ w kardioprotekcji w niniejszych badaniach nie można wykluczyć, gdyż wykazano ich brak w tak wcześniejszej fazie rozwoju mięśnia sercowego szczura [69].

Działanie ochronne kannabinoidów wykazano także na modelu izolowanego serca szczura poddanego okresowemu niedokrwieniu i reperfuzji. Udowodniono działanie samych endokannabinoidów. Podawane w infuzji 2-AG lub PEA zmniejszały bowiem obszar objęty zawałem [50,75], zapobiegały uwalnianiu dehydrogenazy mleczanowej i kinazy kreatynowej [50] oraz przywracały prawidłowe działanie rozkurczające serotoniny w krążeniu wieńcowym [11]. Okazało się przy tym, że zmniejszenie obszaru objętego zawałem pod wpływem eteru noladyny – stabilnego analogu 2-AG było mimo zastosowania mniejszego stężenia, wyraźniejsze niż samego 2-AG. Może to sugerować, iż enzymatyczny rozkład tego endokannabinoidu osłabia jego protekcyjne działanie [75]. Z kolei anandamid, podobnie jak i jego stabilny analog metanandamid, zmniejszał obszar objęty zawałem [73], ale nie modyfikował wzrostu poziomu dehydrogenazy mleczanowej i kinazy kreatynowej [50]. Na udział endokannabinoidów wskazuje także to, że antagonistą receptorów CB₂ blokował kardioprotekcyjne działanie tzw. hartowania przez niedokrwienie, czyli zastosowania krótkiego, 5–10-minutowego niedokrwienia przed właściwym 30-minutowym zmniejszeniem przepływu wieńcowego [11].

Wydaje się, iż endokannabinoidy są zaangażowane również w protekcyjne działanie kinin zmniejszające obszar mięśnia sercowego objęty zawałem. Okazało się bowiem, iż antagonistą receptora CB₁ – rimonabant (ale nie antagonistą receptora CB₂ – SR 144528) blokował korzystne działanie bradykininy i jej aktywnego metabolitu des-Arg⁹-bradykininy na izolowane serce szczura poddane 90-minutowemu niedotlenieniu [44].

Co ciekawe, na modelu izolowanego serca nie stwierdzono korzystnego działania kannabinoidów egzogennych w tym ACPA (arachidonocyklopropyl) i JWH 133, odpowiednio agonistów receptorów CB₁ i CB₂ [73]. Natomiast w przypadku innego syntetycznego agonisty – HU 210 uzyskano dwa sprzeczne wyniki, tj. brak wpływu [73] oraz niewielką redukcję obszaru objętego zawałem [72].

Jak dotąd nie uzyskano jednoznacznych wyników, jeżeli chodzi o typ receptorów kannabinoidowych zaangażowanych w kardioprotekcyjne działanie kannabinoidów. Antagonista receptorów CB₂ SR 144528, ale nie rimonabant blokował bowiem korzystny wpływ 2-AG przywracający prawidłowe działanie rozkurczające serotoniny w krążeniu wieńcowym. Takie samo działanie PEA było jednak antagonizowane zarówno przez SR 144528, jak i przez rimonabant [11]. Odwrotne wyniki uzyskano w badaniach Lépiciera i wsp. [50]. W tym przypadku zmniejszenie obszaru zawału oraz poziomu uwalnianych markerów zawału – kinazy kreatynowej i dehydrogenazy mleczanowej pod wpływem 2-AG było hamowane przez wymienionych wyżej antagonistów receptorów CB₁ i CB₂, a analogiczne działanie PEA tylko przez SR 144528. Wyniki powyższych badań wskazują na potencjalne zaangażowanie receptorów CB₁ i CB₂. Z kolei Underdown i wsp. [73], na podstawie obserwacji, że z jednej strony spadek obszaru zawału pod wpływem anandamidu blokowany był zarówno przez SR 144528, jak i rimonabant, z drugiej zaś, iż swoiści agoniści zarówno receptorów CB₁ jak i CB₂ – odpowiednio ACPA i JWH 133 nie wykazały działania kardioprotekcyjnego, postulują udział innego, nieznanego dotąd miejsca uchwytu dla anandamidu [73]. Oczywiście nie można wykluczyć, że otrzymanie odmiennych wyników związane jest z różnicami metodologicznymi. Należy do nich m.in. użycie odmiennych rozpuszczalników bądź stężenia agonistów receptorów kannabinoidowych. Efekty zastosowania kannabinoidów są bowiem w dużym stopniu zależne od warunków, w jakich zostały użyte [66].

Jednymi z pierwszych, którzy dowiedli korzystnej roli endokannabinoidów w niedokrwieniu mięśnia sercowego w warunkach *in vivo* byli Lagneux i Lamontagne [45]. Wykazali oni, że w izolowanych sercach szczurów, którym 24 godziny wcześniej podano wywołujący wstrząs septyczny, lipopolisacharyd (LPS), a następnie poddano 90-minutowemu okresowi niedokrwienia i 60-minutowej reperfuzji, dochodziło do zmniejszenia obszaru objętego martwicą oraz do poprawy wydolności lewej komory serca. Korzystne działanie LPS było blokowane przez antagonistę receptorów CB₂ SR 144528, ale nie przez rimonabant, który podawano 5 min przed wywołaniem doświadczonego niedokrwienia mięśnia sercowego. Analogiczne wyniki uzyskano w doświadczeniach, w których szczury poddano krótkotrwałemu szokowi termicznemu (15-minutowy pobyt w temperaturze 42°C), co również po 24 godz. prowadziło do zmniejszenia obszaru objętego zawałem w izolowanych sercach poddanych okresowemu niedokrwieniu i reperfuzji. I w tym przypadku działanie kardioprotekcyjne szoku termicznego było blokowane przez SR 144528, lecz nie przez rimonabant [34]. Obydwie prace wskazują, że pod wpływem wcześniejszej premedykacji dochodzi do uwolnienia endokannabinoidów, które korzystnie wpływają na serce za pośrednictwem receptorów CB₂. Nieco inne wyniki otrzymano w doświadczeniach przeprowadzonych na sercach izolowanych od szczurów, poddanych 2 dni wcześniej 24-godzinnej premedykacji przez podawanie przezskórnie nitrogliceryny, a następnie 20-minutowemu niedokrwieniu obejmującemu lewą komorę i 2-godzinnej reperfuzji [75]. Okazało się, że wyraźne działanie kardioprotekcyjne nitrogliceryny, widoczne w postaci redukcji obszaru objętego zawałem było zablokowane przez zastosowanie antagonisty receptorów CB₁ – AM 251, a zachowane po podaniu antagonisty receptorów CB₂ – AM 630.

Hamujący wpływ antagonisty receptorów CB_1 na opisane wyżej korzystne działanie egzogenego źródła tlenu azotu nitrogliceryny [75], a także blokowanie ochronnego wpływu LPS na serce nie tylko za pomocą antagonisty receptorów CB_2 , ale także za pośrednictwem inhibitora syntazy tlenu azotu N-nitro-L-argininy (NNLA; [45]), może wskazywać na zaangażowanie NO w działaniu endokannabinoidów. Bezpośredniego dowodu na udział endokannabinoidów w działaniu nitrogliceryny dostarczyły wyniki badań, w których wykazano, że jej zastosowanie prowadzi do 3-krotnego wzrostu stężenia 2-AG w kardiomiocytach lewej komory serca. Poziom anandamidu pozostawał przy tym niezmienny. Na potencjalne zaangażowanie NO w kardioprotekcyjnym działaniu endokannabinoidów wskazują także wyniki doświadczeń *in vitro* na izolowanych sercach szczura poddanych okresowemu niedokrwieniu i reperfuzji. Wykazano w nich, że SR 144528, ale nie rimonabant, blokuje korzystny wpływ perfuzji nitroprusydem sodu (będącego egzogenym donorem tlenu azotu) na serce, w tym na zmniejszenie obszaru objętego zawałem i spadek oporu w naczyniach wieńcowych [45]. Na zaangażowanie tlenu azotu w kardioprotekcyjnym działaniu Δ^9 -THC wskazują również wyniki uzyskane w omówionych uprzednio badaniach na izolowanych szczurzych kardiomiocytach poddanych okresowemu niedotlenieniu [69]. Okazało się bowiem, że pod wpływem Δ^9 -THC dochodziło do ponad trzykrotnego zwiększenia poziomu tlenu azotu w kardiomiocytach, czego nie stwierdzono po zablokowaniu receptora CB_2 z użyciem SR 144528. Mogłoby to sugerować, iż w kardioprotekcyjnym działaniu kannabinoidów pośredniczy tlenek azotu, którego synteza zachodzi z udziałem receptorów CB_2 . Przypuszczenie to potwierdzono dzięki zastosowaniu inhibitora syntazy tlenu azotu – L-NAME, który analogicznie do SR 144528, blokował kardioprotekcyjne działanie Δ^9 -THC [69].

W zachodzącym za pośrednictwem receptorów CB_2 działaniu kardioprotekcyjnym kannabinoidów może być także zaangażowany szlak kinazy białkowej C i kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (tzw. szlak MAP), gdyż jak wykazano na modelu izolowanego serca szczura poddanego okresowemu niedokrwieniu i reperfuzji, ochronny wpływ PEA na serce był zależny i wyraźnie osłabiony w obecności inhibitorów p38/ERK1/2 i kinazy białkowej C [50].

Działanie kardioprotekcyjne kannabinoidów może być także związane z ich wpływem na migrację leukocytów. W doświadczeniach *in vivo* przeprowadzanych na uspijonych myszach wykazano bowiem, że WIN 55,212-2 podany 30 min przed wywołaniem niedokrwienia mięśnia sercowego wykazuje wyraźne, zależne od receptorów CB_2 , działanie kardioprotekcyjne, ograniczając obszar dotknięty zawałem aż o 52%. Jednocześnie stwierdzono, że pobudzenie receptorów CB_2 powoduje zmniejszenie liczby leukocytów migrujących do obszaru niedokrwienia, co najprawdopodobniej leży u podłoża mechanizmów ograniczających obszar martwicy serca. Co ważne, antagonisty receptorów CB_2 podany 30 min przed WIN 55,212-2 zwiększał obszar serca objęty zawałem, co jednoznacznie potwierdza kardioprotekcyjny wpływ endokannabinoidów [15].

Oprócz licznych, omówionych wyżej, artykułów wskazujących na kardioprotekcyjne działanie kannabinoidów, pojawiła się ostatnio praca podważająca te doniesienia [60].

Stwierdzono w niej, iż kardiotoksyczne działanie doksorubicyny, leku stosowanego w terapii przeciwnowotworowej, blokowane było dzięki wcześniejszemu zastosowaniu antagonistów receptorów CB_1 – rimonabantu i AM 281. Związki te oprócz zapobiegania śmierci komórek serca myszy, poprawiały również hemodynamiczne parametry jego pracy, a także hamowały, zachodzący pod wpływem doksorubicyny, wzrost poziomu anandamidu w sercu. Takiego działania nie stwierdzono natomiast w przypadku agonistów receptorów kannabinoidowych oraz antagonistów receptorów CB_2 – SR 144528. Warto przy tym dodać, iż kardioprotekcyjne działanie antagonistów receptorów CB_1 uzyskano zarówno w warunkach *in vivo*, jak i *in vitro*. Obserwowane działanie jest sprzeczne z uzyskanymi w omówionych wyżej pracach, w których wykazano kardioprotekcyjne działanie agonistów receptorów kannabinoidowych (ze szczególnym uwzględnieniem receptora CB_2). Należy przy tym zwrócić uwagę na różnice w metodologii badań, mogące być przynajmniej częściowym wytłumaczeniem istniejących rozbieżności. W badaniach tych bowiem, w przeciwieństwie do prac, w których wykazano kardioprotekcyjne działanie kannabinoidów, nie podwiązywano tętnicy wieńcowej, a jedynie podawano kardiotoksyczną doksorubicynę.

Niezwykle ciekawą i cenną obserwacją jest stwierdzenie, iż pobudzenie układu kannabinergicznego zmniejsza ryzyko wystąpienia arytmii będącej częstym powikłaniem zawału mięśnia sercowego. Takie właściwości wykazują zarówno endokannabinoidy jak i kannabinoidy syntetyczne. Okazało się bowiem, że podanie endogenego anandamidu (oraz jego stabilnego analogu – metanandamidu) [39,40], a także syntetycznego HU 210 [38] przed podwiązaniem tętnicy wieńcowej zmniejsza częstość występowania arytmii. Wykazano ponadto, że działanie wymienionych agonistów zależy od pobudzenia receptorów CB_2 . Wykluczono natomiast udział receptorów CB_1 , tlenu azotu oraz kanałów potasowych w mechanizmach zapobiegających wystąpieniu arytmii.

Układ kannabinergiczny, oprócz niewątpliwie istotnej roli w pierwszych godzinach po zawale mięśnia sercowego, jest również aktywny w procesie pozawałowej przebudowy mięśnia sercowego, czyli remodelingu, co opisano jak dotąd zaledwie w jednej publikacji [78]. Wykazano w niej, że chroniczne, 12-tygodniowe stosowanie antagonisty receptorów CB_1 AM 251 u szczurów, podanego po raz pierwszy 24 godziny po wywołaniu zawału serca, nie prowadziło do zmiany ekspresji receptorów CB_1 , ale przyspieszało proces remodelingu i pogarszało wydajność pracy mięśnia sercowego. Jednak w przeciwieństwie do wpływu rimonabantu, który podany jednorazowo przed podwiązaniem lewej tętnicy wieńcowej nasilał śmiertelność szczurów [77] (dokładny opis wyżej), nie stwierdzono takiego działania w przypadku chronicznego podawania AM 251. Z kolei stosowanie przez 12 tygodni po podwiązaniu lewej tętnicy wieńcowej syntetycznego agonisty receptorów kannabinoidowych HU 210 poprawiało parametry hemodynamiczne pracy serca szczura i zmniejszało opór obwodowy. Dotyczyło to tylko przypadków, w których obszar martwicy nie przekraczał 40% powierzchni lewej komory serca, co może sugerować ograniczenie korzystnego wpływu kannabinoidów jedynie do zawałów serca o niewielkiej rozległości. Jednak zahamowanie aktywności receptorów CB_1

prowadziło do pogorszenia, a ich aktywacja do polepszenia wydajności skurczowej serca również u szczurów z zawalem serca obejmującym ponad 40% objętości lewej komory serca. Jednocześnie, pobudzenie tych receptorów zwiększało późnorozkurczowe ciśnienie w lewej komorze serca, co jest zjawiskiem niekorzystnym.

UKŁAD KANNABINERGICZNY U CZŁOWIEKA

Marihuana znana jest z tego, że wpływa na psychikę człowieka wywołując przede wszystkim euforię, ale oprócz tego zaburzenia percepcji i nastroju, utratę orientacji w czasie i przestrzeni, amnezję, depersonalizację, wzmożoną wrażliwość na bodźce zewnętrzne czy też skłonność do ulegania sugestiom. Poza tym zawarte w niej kannabinoidy wywołują niepokój, reakcje paranoidalne a nawet schizofreniczne [41]. Mniej osób słyszało natomiast o tym, że palenie marihuany przez człowieka wywołuje także odpowiedź układu krążenia. Dochodzi do przyspieszenia częstości akcji serca, a w pozycji stojącej umiarkowanego podwyższenia ciśnienia krwi. Obserwuje się także przypadki hipotensji ortostatycznej. Chroniczne stosowanie kannabinoidów u ludzi wywołuje natomiast reakcję odwrotną, prowadząc do długotrwałego obniżenia częstości akcji serca i ciśnienia krwi [6]. Z czasem jednak organizm reaguje wykształceniem tolerancji na działanie kannabinoidów i do wywołania jakiegokolwiek reakcji konieczne są coraz większe dawki tych substancji.

Charakterystyczny wpływ marihuany na organizm człowieka wskazuje na istnienie w naszych organizmach układu endokannabinergicznego. Pierwsze informacje na ten temat pojawiły się w 1990 r., a więc w tym samym czasie, w którym odkryto pierwsze elementy tego układu w świecie zwierząt. W tym roku Gerard i wsp. [22] zidentyfikowali w ludzkim pniu mózgu nukleotydową sekwencję receptora kannabinoidowego, znanego obecnie jako receptor CB_1 . Niedługo potem ten sam zespół [21] stwierdził jego obecność również w ludzkich jądrach. Dwa lata później po raz pierwszy doniesiono o obecności receptora kannabinoidowego w komórkach układu immunologicznego (śledzionie, migdałkach i leukocytach), obecnie znanego jako receptor CB_2 [10]. Dalsze intensywne badania nad układem kannabinergicznym doprowadziły do wyizolowania endogennego kannabinoidu – anandamidu w ludzkich tkankach. Wykazano jego obecność w strukturach mózgu, takich jak hipokamp, mózdzek, ciało prądkowate czy też wzgórze, a także w mniejszych ilościach w śledzionie [17] oraz – co ciekawe – w komórkach raka piersi [8]. W organizmie człowieka stwierdzono również obecność innych kannabinoidów endogennych. W komórkach śródbłonna żyły pępowinowej stwierdzono obecność 2-AG [71], a w hipokampie wykryto inny endogenne kannabinoid – virodaminę [64].

Obecność elementów układu endokannabinergicznego wykazano także w układzie krążenia człowieka. W sercu stwierdzono występowanie mRNA receptorów CB_1 , a także anandamidu i FAAH [7,9,17,19]. Brak jest natomiast dowodów na obecność receptorów CB_2 w tej tkance [19]. Z kolei biorąc pod uwagę naczynia krwionośne, obecność receptorów CB_1 wykazano w ludzkiej tętnicy piersiowej wewnętrznej i żyły odpiszczelowej [7], aortie [71], tętnicy wątrobowej [51], piersiowej wewnętrznej i żyły odpiszczelowej [7]. Natomiast w naczyniach mikro-

krążenia mózgowego zidentyfikowano receptory CB_1 i CB_2 oraz TRPV1 [24].

Również wyniki badań funkcjonalnych potwierdzają zaangażowanie układu kannabinergicznego w regulacji układu krążenia u człowieka. Świadczy o tym m.in. to, iż antagonisty receptorów CB_1 rimonabant, w dużych dawkach (30–90 mg/kg m.c.; mniejsze dawki były nieskuteczne), blokował hipotensję występującą u osób palących marihuanę [25].

Praca serca modulowana jest przy tym przez receptory kannabinoidowe umiejscowione pre- i postsynaptycznie. Jak wykazano bowiem, stymulowane elektrycznie wydzielanie noradrenaliny z zakończeń nerwów współczulnych unerwiających przedsionki serca człowieka, hamowane jest przez agonistów receptorów kannabinoidowych – CP 55,940 i anandamid [59]. Proces ten był blokowany przez antagonistów receptorów CB_1 – rimonabant i LY 320135, co analogicznie jak w przypadku serca szczura [32], wskazuje na udział presynaptycznie położonych receptorów CB_1 . Z kolei pobudzenie postsynaptycznych receptorów CB_1 zmniejsza kurczliwość serca. Jak bowiem wykazano, agonisci receptorów kannabinoidowych – anandamid, metanandamid oraz HU 210, w sposób zależny od dawki zmniejszyły siłę skurczu izolowanych fragmentów przedsionka serca człowieka, a ich działanie było osłabiane przez antagonistę receptorów CB_1 AM 251, a nie CB_2 AM 630 [10].

Uwzględniając wpływ kannabinoidów na komponentę naczyniową układu krążenia to z jednej strony wykazano, że podanie anandamidu przez skórę (ale nie dożylnie) zwiększa przepływy skórny [58], z drugiej jednak strony związek ten nie rozkurczał tętnic izolowanych z macicy ciężarnych kobiet [35]. Z kolei u ludzi palących marihuanę stwierdzono wzrost mózgowego przepływu krwi, którego wartości wzrastały maksymalnie 30 min po zapaleniu papierosa [55]. W ostatnich latach pojawiło się również przypuszczenie, iż u człowieka endokannabinoidy rozkurczają naczynia krwionośne za pośrednictwem hipotetycznego śródbłonkowego receptora kannabinoidowego. Hipotezę tę potwierdzają wyniki badań prowadzonych z użyciem kolonii komórek śródbłonna ludzkiej żyły pępowinowej (HUVEC), w których stwierdzono, iż agonista tych receptorów atypowy kannabidiol, ale nie agonista receptorów CB_1/CB_2 HU 210, wzmagal aktywowany jonami Ca^{2+} , odkomórkowy prąd jonów K^+ . Działanie to było hamowane przez antagonistę receptora śródbłonkowego O-1918, a nie przez antagonistów receptorów CB_1 i CB_2 , odpowiednio rimonabant i SR 144528 [5]. Obecność śródbłonkowego receptora kannabinoidowego wykazano także niedawno w krążeniu płucnym człowieka, w którym anandamid i atypowy kannabidiol, w sposób zależny od stężenia i śródbłonna, a także wrażliwy na O-1918 rozkurczały izolowaną tętnicę płucną [37]. Działanie to nie było natomiast modyfikowane przez L-NAME i indometacynę, co wskazuje, że jest ono niezależny od tlenu azotu i szlaku cyklooksygenazy. Inne wyniki uzyskano natomiast w tętnicy piersiowej wewnętrznej i żyły odpiszczelowej człowieka, w których wykazano, że anandamid za pośrednictwem receptorów CB_1 stymulował uwalnianie tlenu azotu [7].

Jak opisano wyżej w doświadczeniach na zwierzętach wykazano korzystne działanie kannabinoidów w zawale mię-

śnia sercowego. Jednak u ludzi palących marihuanę występuje paradoksalnie zwiększone ryzyko wystąpienia zawału serca. Mittleman i wsp. [57] w badaniach na 3882 pacjentach z zawałem serca wykazali, iż u osób palących marihuanę, w ciągu godziny (ale nie dłużej) od zapalenia „skręta”, wzrasta niebezpieczeństwo wystąpienia zawału. Również i inne prace wskazują na to, iż w krótkim czasie po zażyciu Δ^9 -THC występuje zwiększone zagrożenie wystąpieniem dusznicy bolesnej [1] i zawału serca [2]. Czas wystąpienia poważnych zaburzeń pracy serca powiązany jest ze zwiększonym stężeniem Δ^9 -THC we krwi, które osiąga jeszcze przed zakończeniem palenia marihuany, po czym szybko maleje [2]. Najbardziej prawdopodobnym wytłumaczeniem tego zjawiska może być, z jednej strony zwiększenie zapotrzebowania na tlen, wynikające ze zwiększonej aktywności układu współczulnego skutkującego wyrzutem katecholamin i tachykardią, z drugiej zaś może być spowodowane zmniejszeniem podaży tlenu do mięśnia sercowego. Wykazano bowiem, iż palenie marihuany zwiększa stężenie karboksyhemoglobiny we krwi, ograniczając jednocześnie jej zdolność do transportowania tlenu [1]. Warto przy tym nadmienić, iż większość przypadków wystąpienia zawału serca bądź dusznicy bolesnej niedługo po paleniu marihuany występuje u osób starszych, u których stwierdzono choroby serca bądź też naczyń wieńcowych, takie jak miażdżycza czy zakrzepica. Zwiększenie ryzyka wystąpienia zawału serca pod wpły-

wem marihuany u osób z chorobą naczyń wieńcowych znajduje też potwierdzenie w badaniach patomorfologicznych serca, w których stwierdzono, iż w zdecydowanej większości przypadków za wystąpienie ostrego zespołu wieńcowego prowadzącego do zawału serca odpowiedzialne były miejsca z pękniętą blaszką miażdżycową, co prowadziło do aktywacji trombocytów i powstania zakrzepu [61].

PODSUMOWANIE

Kannabinoidy są związkami, które po raz pierwszy uzyskano z konopi indyjskich. Obecnie znane są także kannabinoidy pochodzenia syntetycznego oraz endokannabinoidy. Wywołują one wiele kompleksowych zmian w układzie krążenia zwierząt i człowieka, u którego wykazano obecność wielu elementów układu kannabinergicznego. Uzyskane dotąd wyniki badań sugerują ich udział w patologii wielu chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym zawału serca. Szczególną uwagę należy zwrócić na ich działanie kardioprotekcyjne oraz rozkurczające naczynia wieńcowe. Biorąc to pod uwagę, nie można wykluczyć, iż w przyszłości kannabinoidy znajdą zastosowanie w terapii zawału mięśnia sercowego. Nie należy jednak zapominać, iż ewentualne nowe leki, przy zachowanym korzystnym działaniu na serce, powinny być pozbawione negatywnego działania ośrodkowego.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Aronow W.S., Cassidy J.: Effects of marijuana and placebo-marijuana smoking on angina pectoris. *N. Engl. J. Med.*, 1974; 291: 65–67
- [2] Bachs L., Morland H.: Acute cardiovascular fatalities following cannabis use. *Forensic Sci. Int.*, 2001; 124: 200–203
- [3] Batkai S., Pacher P., Jarai Z., Wagner J.A., Kunos G.: Cannabinoid antagonist SR-141716 inhibits endotoxic hypotension by cardiac mechanism not involving CB₁ or CB₂ receptors. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2004; 287: H595–H600
- [4] Batkai S., Pacher P., Osei-Hyiaman D., Radaeva S., Liu J., Harvey-White J., Offertaler L., Mackie K., Rudd M.A., Bukoski R.D., Kunos G.: Endocannabinoids acting at cannabinoid-1 receptors regulate cardiovascular function in hypertension. *Circulation*, 2004; 110: 1996–2002
- [5] Begg M., Mo F.M., Offertaler L., Batkai S., Pacher P., Razdan R.K., Lovinger D.M., Kunos G.: G protein-coupled endothelial receptor for atypical cannabinoid ligands modulates a Ca²⁺-dependent K⁺ current. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 46188–46194
- [6] Benowitz N.L., Jones R.T.: Cardiovascular effects of prolonged delta-9-tetrahydrocannabinol ingestion. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1975; 18: 287–297
- [7] Bilfinger T.V., Salzet M., Fimiani C., Deutsch D.G., Stefano G.B.: Pharmacological evidence for anandamide amidase in human cardiac and vascular tissues. *Int. J. Cardiol.*, 1998; 64(Suppl.1): S15–S22
- [8] Bisogno T., Katayama K., Melck D., Ueda N., De Petrocellis L., Yamamoto S., Di Marzo V.: Biosynthesis and degradation of bioactive fatty acid amides in human breast cancer and rat pheochromocytoma cell. Implications for cell proliferation and differentiation. *Eur. J. Biochem.*, 1998; 254: 634–642
- [9] Bonz A., Laser M., Kullmer S., Kniesch S., Babin-Ebell J., Popp V., Ertl G., Wagner J.A.: Cannabinoids acting on CB₁ receptors decrease contractile performance in human atrial muscle. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2003; 41: 657–664
- [10] Bouaboula M., Rinaldi M., Carayon P., Carillon C., Delpech B., Shire D., Le Fur G., Casellas P.: Cannabinoid-receptor expression in human leukocytes. *Eur. J. Biochem.*, 1993; 214: 173–180
- [11] Bouchard J.F., Lepicier P., Lamontagne D.: Contribution of endocannabinoids in the endothelial protection afforded by ischemic preconditioning in the isolated rat heart. *Life Sci.*, 2003; 72: 1859–1870
- [12] Califf R.M., Bengtson J.R.: Cardiogenic shock. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1724–1730
- [13] Chataigneau T., Feletou M., Thollon C., Villeneuve N., Vilaine J.P., Duhault J., Vanhoutte P.M.: Cannabinoid CB₁ receptor and endothelium-dependent hyperpolarization in guinea-pig carotid, rat mesenteric and porcine coronary arteries. *Br. J. Pharmacol.*, 1998; 123: 968–974
- [14] Devane W.A., Hanus L., Breuer A., Pertwee R.G., Stevenson L.A., Griffin G., Gibson D., Mendelbaum A., Etinger A., Mechoulam R.: Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 1992; 258: 1946–1949
- [15] Di Filippo C., Rossi F., Rossi S., D'Amico M.: Cannabinoid CB₂ receptor activation reduces mouse myocardial ischemia-reperfusion injury: involvement of cytokine/chemokines and PMN. *J. Leukoc. Biol.*, 2004; 75: 453–459
- [16] Di Marzo V.: Biosynthesis and inactivation of endocannabinoids: relevance to their proposed role as neuromodulators. *Life Sci.*, 1999; 65: 645–655
- [17] Felder C.C., Nielsen A., Briley E.M., Palkovits M., Priller J., Axelrod J., Nguyen D.N., Richardson J.M., Riggin R.M., Koppel G.A., Paul S.M., Becker G.W.: Isolation and measurement of the endogenous cannabinoid receptor agonist, anandamide, in the brain and peripheral tissues of human and rat. *FEBS Lett.*, 1996; 393: 231–235
- [18] Ford W.R., Honan S.A., White R., Hiley C.R.: Evidence of a novel site mediating anandamide-induced negative inotropic and coronary vasodilator responses in rat isolated hearts. *Br. J. Pharmacol.*, 2002; 135: 1191–1198
- [19] Galiègue S., Mary S., Marchand J., Dussosoy D., Carrière D., Carayon P., Bouaboula M., Shire D., Le Fur G., Casellas P.: Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur. J. Biochem.*, 1995; 232: 54–61
- [20] Gaoni Y., Mechoulam R.: Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J. Am. Chem. Soc.*, 1964; 86: 1646–1647
- [21] Gérard C.M., Mollereau C., Vassart G., Parmentier M.: Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressed in testis. *Biochem. J.*, 1991; 279: 129–134
- [22] Gérard C.M., Mollereau C., Vassart G., Parmentier M.: Nucleotide sequence of a human cannabinoid receptor cDNA. *Nucleic Acids Res.*, 1990; 18: 7142

- [23] Godlewski G., Malinowska B., Schlicker E.: Presynaptic cannabinoid CB1 receptors are involved in the inhibition of the neurogenic vasopressor response during septic shock in pithed rats. *Br. J. Pharmacol.*, 2004; 142: 701–708
- [24] Golech S.A., McCarron R.M., Chen Y., Bembry J., Lenz F., Mechoulam R., Shohami E., Spatz M.: Human brain endothelium: coexpression and function of vanilloid and endocannabinoid receptors. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 2004; 132: 87–92
- [25] Gorelick DA, Heishman SJ, Preston KL, Nelson RA, Moolchan ET, Huestis MA.: The cannabinoid CB1 receptor antagonist rimonabant attenuates the hypotensive effect of smoked marijuana in male smokers. *Am. Heart J.*, 2006; 151: 754.e1–754.e5
- [26] Grainger J., Boachie-Ansah G.: Anandamide-induced relaxation of sheep coronary arteries: the role of the vascular endothelium, arachidonic acid metabolites and potassium channels. *Br. J. Pharmacol.*, 2001; 134: 1003–1012
- [27] Hajos N., Ledent C., Freund T.F.: Novel cannabinoid-sensitive receptor mediates inhibition of glutamatergic synaptic transmission in the hippocampus. *Neuroscience*, 2001; 106: 1–4
- [28] Harris D., McCulloch A.I., Kendall D.A., Randall M.D.: Characterization of vasorelaxant responses to anandamide in the rat mesenteric arterial bed. *J. Physiol.*, 2002; 539: 893–902
- [29] Hiley C.R., Ford W.R.: Cannabinoid pharmacology in the cardiovascular system: potential protective mechanisms through lipid signaling. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.*, 2004; 79: 187–205
- [30] Hollenberg S.M.: Recognition and treatment of cardiogenic shock. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2004; 25: 661–671
- [31] Hollenberg S.M., Kavinsky C.J., Parrillo J.E.: Cardiogenic shock. *Ann. Intern. Med.*, 1999; 131: 47–59
- [32] Ishac E.J.N., Jiang L., Lake K.D., Varga K., Abood M.E., Kunos G.: Inhibition of exocytotic noradrenaline release by presynaptic cannabinoid CB1 receptors on peripheral sympathetic nerves. *Br. J. Pharmacol.*, 1996; 118: 2023–2028
- [33] Jarai Z., Wagner J.A., Varga K., Lake K.D., Compton D.R., Martin B.R., Zimmer A.M., Bonner T.I., Buckley N.E., Mezey E., Razdan R.K., Zimmer A., Kunos G.: Cannabinoid-induced mesenteric vasodilation through an endothelial site distinct from CB1 or CB2 receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999; 96: 14136–14141
- [34] Joyeux M., Arnaud C., Godin-Ribuot D., Demenge P., Lamontagne D., Ribuot C.: Endocannabinoids are implicated in the infarct size-reducing effect conferred by a heat stress preconditioning in isolated rat hearts. *Cardiovasc. Res.*, 2002; 55: 619–625
- [35] Kenny L.C., Baker P.N., Kendall D.A., Randall M.D., Dunn W.R.: The role of gap junctions in mediating endothelium-dependent responses to bradykinin in myometrial small arteries isolated from pregnant women. *Br. J. Pharmacol.*, 2002; 136: 1085–1088
- [36] Komorowski J., Stepien H.: Rola układu endokannabinoidowego w regulacji czynności dokrewnej i kontroli równowagi energetycznej człowieka. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2007; 61: 99–105
- [37] Kozłowska H., Baranowska M., Schlicker E., Kozłowski M., Malinowska B.: Identification of the vasodilatory endothelial cannabinoid receptor in the human pulmonary artery. *J. Hypertens.*, 2007; 25: 2240–2248
- [38] Krylatov A.V., Ugdyzhkova D.S., Bernatskaya N.A., Maslov L.N., Mechoulam R., Pertwee R., Stefano G.B.: Activation of type II cannabinoid receptors improves myocardial tolerance to arrhythmogenic effects of coronary occlusion and reperfusion. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2001; 131: 523–525
- [39] Krylatov A.V., Uzhachenko R.V., Maslov L.N., Bernatskaya N.A., Makriyannis A., Mechoulam R., Pertwee R.G., Salnikova O.M., Stefano J.B., Lishmanov Y.: Endogenous cannabinoids improve myocardial resistance to arrhythmogenic effects of coronary occlusion and reperfusion: a possible mechanism. *Bull. Exp. Biol.*, 2002; 133: 122–124
- [40] Krylatov A.V., Uzhachenko R.V., Maslov L.N., Ugdyzhkova D.S., Bernatskaia N.A., Pertwee R., Stefano G.B., Makriyannis A.: Anandamide and R-(+)-methanandamide prevent development of ischemic and reperfusion arrhythmia in rats by stimulation of CB2 receptors. *Eksp. Klin. Farmakol.*, 2002; 65: 6–9
- [41] Kumar R.N., Chambers W.A., Pertwee R.G.: Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. *Anaesthesia*, 2001; 56: 1059–1068
- [42] Kunos G., Batkai S.: Novel physiologic functions of endocannabinoids as revealed through the use of mutant mice. *Neurochem. Res.*, 2001; 26: 1015–1021
- [43] Kunos G., Batkai S., Offertaler L., Mo F., Liu J., Karcher J., Harvey-White J.: The quest for a vascular endothelial cannabinoid receptor. *Chem. Phys. Lipids.*, 2002; 121: 45–56
- [44] Lagneux C., Adam A., Lamontagne D.: A study of the mediators involved in the protection induced by exogenous kinins in the isolated rat heart. *Int. Immunopharmacol.*, 2003; 3: 1511–1518
- [45] Lagneux C., Lamontagne D.: Involvement of cannabinoids in the cardioprotection induced by lipopolysaccharide. *Br. J. Pharmacol.*, 2001; 132: 793–796
- [46] Lake K.D., Martin B.R., Kunos G., Varga K.: Cardiovascular effects of anandamide in anesthetized and conscious normotensive and hypertensive rats. *Hypertension*, 1997; 29: 1204–1210
- [47] Ledent C., Valverde O., Cossu G., Petitet F., Aubert J.F., Beslot F., Böhme G.A., Imperato A., Pedrazzini T., Roques B.P., Vassart G., Fratta W., Parmentier M.: Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science*, 1999; 283: 401–404
- [48] Lepicier P., Bibeau-Poirier A., Lagneux C., Servant M.J., Lamontagne D.: Signaling pathways involved in the cardioprotective effects of cannabinoids. *J. Pharmacol. Sci.*, 2006; 102: 155–166
- [49] Lepicier P., Bibeau-Poirier A., Lagneux C., Sirois M.G., Servant M., Lamontagne D.: Endothelial CB1 receptors confer cardiac protection through nitric oxide production. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2004; 37: 197–198
- [50] Lepicier P., Bouchard J.F., Lagneux C., Lamontagne D.: Endocannabinoids protect the rat isolated heart against ischaemia. *Br. J. Pharmacol.*, 2003; 139: 805–815
- [51] Liu J., Gao B., Mirshahi F., Sanyal A.J., Khanolkar A.D., Makriyannis A., Kunos G.: Functional CB1 cannabinoid receptors in human vascular endothelial cells. *Biochem. J.*, 2000; 346: 835–840
- [52] Malinowska B., Godlewski G., Bucher B., Schlicker E.: Cannabinoid CB1 receptor-mediated inhibition of the neurogenic vasopressor response in the pithed rat. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1997; 356: 197–202
- [53] Malinowska B., Kwolek G., Gothert M.: Anandamide and methanandamide induce both vanilloid VR1 and cannabinoid CB1 receptor-mediated changes in heart rate and blood pressure in anaesthetized rats. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 2001; 364: 562–569
- [54] Malinowska B., Piszcz J., Koneczny B., Hryniewicz A., Schlicker E.: Modulation of the cardiac autonomic transmission of pithed rats by presynaptic opioid OP4 and cannabinoid CB1 receptors. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 2001; 364: 233–241
- [55] Mathew R.J., Wilson W.H., Humphreys D.F., Lowe J.V., Wiethe K.E.: Regional cerebral blood flow after marijuana smoking. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1992; 12: 750–758
- [56] Mendizabal V.E., Adler-Graschinsky E.: Cannabinoids as therapeutic agents in cardiovascular disease: a tale of passions and illusions. *Br. J. Pharmacol.*, 2007; 151: 427–440
- [57] Mittleman M.A., Lewis R.A., Maclure M., Sherwood J.B., Muller J.E.: Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation*, 2001; 103: 2805–2809
- [58] Mohaved P., Evilevitch V., Andersson T.L., Jonsson B.A., Wollmer P., Zymunt P.M., Hogestatt E.D.: Vascular effects of anandamide and N-acylvanylaminines in the human and skin microcirculation. *Br. J. Pharmacol.*, 2005; 146: 171–179
- [59] Molderings G.J., Likungu J., Gothert M.: Presynaptic cannabinoid and imidazole receptors in the human heart and their potential relationship. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1999; 360: 157–164
- [60] Mukhopadhyay P., Batkai S., Rajesh M., Czifra N., Harvey-White J., Hasko G., Zsengeller Z., Gerard N., Liaudet L., Kunos G., Pacher P.: Pharmacological inhibition of CB1 cannabinoid receptor protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007; 50: 528–536
- [61] Muller J.E., Tofler G.H., Nesto R.W.: Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: the lexicon of a new frontier. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1994; 23: 809–813
- [62] Pacher P., Batkai S., Kunos G.: Cardiovascular pharmacology of cannabinoids. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2005; 168: 599–625
- [63] Pacher P., Batkai S., Kunos G.: The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol. Rev.*, 2006; 58: 389–462
- [64] Porter A.C., Sauer J.M., Knierman M.D., Becker G.W., Berna M.J., Bao J., Nomikos G.G., Carter P., Bymaster F.P., Leese A.B., Felder C.C.: Characterization of a novel cannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB1 receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2002; 301: 1020–1024
- [65] Ralevic V.: Cannabinoid modulation of peripheral autonomic and sensory neurotransmission. *Eur. J. Pharmacol.*, 2003; 472: 1–21

- [66] Randall M.D., Kendall D.A., O'Sullivan S.: The complexities of the cardiovascular actions of cannabinoids. *Br. J. Pharmacol.*, 2004; 142: 20–26
- [67] Sagan S., Venance L., Torrens Y., Cordier J., Glowinski J., Giaume C.: Anandamide and WIN 55,212-2 inhibit cyclic AMP-formation through G-protein-coupled receptors distinct from CB₁ cannabinoid receptors in cultured astrocytes. *Eur. J. Neurosci.*, 1999; 11: 691–699
- [68] Schlicker E., Kathmann M.: Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2001; 22: 565–572
- [69] Shmist Y.A., Goncharov I., Eichler M., Shneyvays V., Isaac A., Vogel Z., Shainberg A.: Delta-9-tetrahydrocannabinol protects cardiac cells from hypoxia via CB₁ receptor activation and nitric oxide production. *Mol. Cell. Biochem.*, 2006; 283: 75–83
- [70] Stella N., Schweitzer P., Piomelli D.: A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. *Nature*. 1997; 388: 773–778
- [71] Sugiura T, Kodaka T, Nakane S, Kishimoto S, Kondo S, Waku K.: Detection of an endogenous cannabimimetic molecule, 2-arachidonoylglycerol, and cannabinoid CB₁ receptor mRNA in human vascular cells: is 2-arachidonoylglycerol a possible vasomodulator? *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1998; 243: 838–843
- [72] Ugdyzhekova D.S., Krylatov A.V., Bernatskaya N.A., Maslow L.N., Mechoulam R., Pertwee R.G.: Activation of cannabinoid receptors decreases the area of ischemic myocardial necrosis. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2002; 133: 125–126
- [73] Underdown N.J., Hiley C.R., Ford W.R.: Anandamide reduces infarct size in rat isolated hearts subjected to ischaemia-reperfusion by a novel cannabinoid mechanism. *Br. J. Pharmacol.*, 2005; 146: 809–816
- [74] Varga K., Wagner J.A., Bridgen D.T., Kunos G.: Platelet- and macrophage-derived endogenous cannabinoids are involved in endotoxin-induced hypotension. *FASEB J.* 1998; 12: 1035–1044
- [75] Wagner J.A., Abesser M., Harvey-White J., Ertl G.: 2-arachidonoylglycerol acting on CB₁ cannabinoid receptors mediates delayed cardioprotection induced by nitric oxide in rat isolated hearts. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2006; 47: 650–655
- [76] Wagner J.A., Abesser M., Karcher J., Laser M., Kunos G.: Coronary vasodilator effects of endogenous cannabinoids in vasopressin-precontracted upaced rat isolated hearts. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2005; 46: 348–355
- [77] Wagner J.A., Hu K., Bauersachs J., Karcher J., Wiesler M., Goparaju S.K., Kunos G., Ertl G.: Endogenous cannabinoids mediate hypotension after experimental myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001; 38: 2048–2054
- [78] Wagner J.A., Hu K., Karcher J., Bauersachs J., Schafer A., Laser M., Han H., Ertl G.: CB₁ cannabinoid receptor antagonism promotes remodeling and cannabinoid treatment prevents endothelial dysfunction and hypotension in the rats with myocardial infarction. *Br. J. Pharmacol.*, 2003; 138: 1251–1258
- [79] Wagner J.A., Jarai Z., Batkai S., Kunos G.: Hemodynamic effects of cannabinoids: coronary and cerebral vasodilation mediated by cannabinoid CB₁ receptors. *Eur. J. Pharmacol.*, 2001; 423: 203–210
- [80] Wagner J.A., Varga K., Ellis E.F., Rzigalinski B.A., Martin B.R., Kunos G.: Activation of peripheral CB₁ receptors in haemorrhagic shock. *Nature*, 1997; 390: 518–521
- [81] Wagner J.A., Varga K., Jarai Z., Kunos G.: Mesenteric vasodilation mediation by endothelial anandamide receptors. *Hypertension*, 1999; 33: 429–434
- [82] Wagner J.A., Varga K., Kunos G.: Cardiovascular actions of cannabinoids and their generation during shock. *J. Mol. Med.*, 1998; 76: 824–836
- [83] White R., Hiley C.R.: The actions of some cannabinoid receptor ligands in the rat isolated mesenteric artery. *Br. J. Pharmacol.*, 1998; 125: 533–541
- [84] White R., Ho W.S., Bottrill F.E., Ford W.R., Hiley C.R.: Mechanisms of anandamide induced vasorelaxation in rat isolated coronary arteries. *Br. J. Pharmacol.*, 2001; 134: 921–929
- [85] Zygmunt P.M., Petersson J., Andersson D.A., Chuang H., Sorgard M., Di Marzo V., Julius D., Högestätt E.D.: Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. *Nature*, 1999; 400: 452–457