

LUCHOWSKA, Anna, SROCZYŃSKA, Monika & ŻACZEK, Aleksandra. Cannabis and Sleep: A Systematic Review of the Effects of Cannabinoids on Sleep Disorders. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(3):24-30. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.03.003> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/41566> <https://zenodo.org/record/7534186>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2023; This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 27.12.2022. Revised: 27.12.2022. Accepted: 13.01.2023.

Cannabis and Sleep: A Systematic Review of the Effects of Cannabinoids on Sleep Disorders Konopie indyjskie i sen: systematyczny przegląd wpływu kannabinoidów na zaburzenia snu

Anna Luchowska

Studenckie Koło Naukowe Ortopedii Szczękowej i Ortodoncji, Uniwersytet Medyczny im. Karola

Marcinkowskiego w Poznaniu

ORCID 0000-0002-5207-3936

<https://orcid.org/0000-0002-5207-3936>

E-mail: aswatowska@gmail.com

Monika Sroczyńska

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów, ul.

Żeromskiego 113, 90-549 Łódź

ORCID 0000-0002-8888-9056

<https://orcid.org/0000-0002-8888-9056>

E-mail: monika.sroczyńska@gmail.com

Aleksandra Żaczek

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie, Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

ORCID 0000-0002-7104-1454

<https://orcid.org/0000-0002-7104-1454>

E-mail: zaczekaleksandra1@gmail.com

Abstract

Introduction: Sleep disorders are a common problem in society in the modern world. Patients are increasingly seeking alternative treatments for insomnia in order to reduce the side effects of prescription drugs. A new trend is the use of cannabinoids contained in cannabis plants to treat sleep disorders, making patients looking for a solution to their problem more and more eager.

Aim of the study: The purpose of this paper is to present contemporary knowledge of the therapeutic benefits of cannabis compounds in treating sleep disorders and improving sleep parameters.

Materials and methods: The National Center for Biotechnology Information/PubMed and Google Scholar medical databases were comprehensively analyzed by entering the keywords: cannabis, sleep disorders, insomnia, cannabinoids, THC, CBD in their respective configurations. Analyzing the searched literature, data from 18 scientific articles from the last five years (2017-2022) were evaluated.

Results: Cannabinoids may have benefits in sleep-related disorders. The literature does not agree on the effectiveness of their use in treating sleep disorders. The highly variable availability of cannabinoid formulations on the market makes it difficult to develop appropriate dosages for the treatment of insomnia.

Conclusions: Research on cannabis and sleep is in its early stages and needs to be continued in order to improve knowledge. There is a need for further long-term studies that are rigorously controlled and use larger study groups.

Key words: cannabis; sleep disorders; insomnia; cannabinoids; THC; CBD

Abstrakt

Wprowadzenie: Zaburzenia snu są powszechnym problemem w społeczeństwie we współczesnym świecie. Pacjenci coraz częściej poszukują alternatywnych metod leczenia bezsenności w celu ograniczenia działań niepożądanych wynikających z przyjmowania leków na receptę. Nowym nurtem jest wykorzystanie kannabinoidów zawartych w roślinach konopi indyjskich w leczeniu zaburzeń snu, co sprawia że pacjenci szukający rozwiązania ich problemu coraz chętniej sięgają po te rozwiązania.

Cel pracy: Celem pracy jest przedstawienie współczesnej wiedzy na temat korzyści terapeutycznych związków zawartych w konopiach indyjskich w leczeniu zaburzeń snu oraz poprawie jego parametrów.

Materiały i metodyka: Przeanalizowano kompleksowo bazy medyczne National Center for Biotechnology Information/PubMed oraz Google Scholar wpisując hasła: konopie indyjskie, zaburzenia snu, bezsenność, kannabinoidy, THC, CBD w odpowiednich konfiguracjach. Analizując wyszukane piśmiennictwo oceniono dane zawarte w 18 artykułach naukowych z ostatnich pięciu lat (2017-2022).

Wyniki: Kannabinoidy mogą przynosić korzyści w zaburzeniach związanych ze snem. Literatura nie jest zgodna co do skuteczności ich stosowania w leczeniu zaburzeń snu. Wysoce różnorodna dostępność preparatów zawierających kannabinoidy na rynku utrudnia opracowanie odpowiednich dawek w leczeniu bezsenności.

Wnioski: Badania nad konopiami indyjskimi oraz snem są na początkowym etapie i wymagają kontynuacji w celu pogłębienia wiedzy. Istnieje potrzeba dalszych długoterminowych badań, które byłyby rygorystycznie kontrolowane i wykorzystywałyby większe grupy badawcze.

Słowa kluczowe: konopie indyjskie; zaburzenia snu; bezsenność; kannabinoidy; THC; CBD

Wprowadzenie

Konopie indyjskie oraz zawarte w nich fitokannabinoidy od czasów starożytnych wykazują niezliczone korzyści lecznicze. W Stanach Zjednoczonych w latach 70-tych XX wieku wprowadzono ograniczenia w jej ich dostępności z powodu umieszczenia marihuany na liście substancji zabronionych. Obecnie CBD jest legalne w 33 stanach, które zalegalizowały rekreacyjne, bądź medyczne wykorzystanie marihuany, lecz każdy kraj wdrożył własne regulacje dotyczące wykorzystywania konopi i zawartych w nich substancji [1,2,3]. Cannabis sativa i Cannabis indica są dwoma głównymi gatunkami konopi. Konopie, które są wykorzystywane do produkcji włókien i oleju zawierającego CBD mają niższe stężenie THC (mniej niż 0,3%) w porównaniu z roślinami marihuany uprawianymi do użytku rekreacyjnego. Ich użytkownicy często zgłaszają ogólne uspokojenie oraz subiektywną poprawę jakości snu. Literatura skupia się w głównej mierze na zastosowaniu tetrahydrokannabinolu (THC) posiadającym właściwości psychoaktywne lub kannabidiolu (CBD) niebędącym substancją psychoaktywną w leczeniu chorób przewlekłych takich jak stwardnienie rozsiane, zespół stresu pourazowego (PTSD), przewlekły ból, padaczka, lęk, schizofrenia. Poszczególne szczepy konopi różnią się między sobą ilością THC i CBD. Większość badań skupia się na wykorzystywaniu substancji zawartych w konopiach w leczeniu chorób przewlekłych, a sen jest zwykle drugorzędną kwestią. Wiele badań wskazuje, iż kannabinoidy mogą ograniczyć zaburzenia snu, poprawić jego jakość oraz skrócić czas zasypiania, jednakże istnieje cały szereg czynników ograniczających, między innymi badanie snu jako drugorzędnej kwestii w kontekście choroby podstawowej, niewielkie liczebności grup oraz częsty brak w badaniach pomiarów subiektywnych lub obiektywnych [1,2,4-9]. CBD stał się popularnym tematem badań przedklinicznych oraz klinicznych ze względu na znaczną ilość potencjalnych korzyści zdrowotnych, między innymi CBD wykazuje działanie uspokajające na ośrodkowy układ nerwowy [1,2]. Sen jest bardzo istotnym procesem fizjologicznym i niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania w ciągu dnia. Parametry snu opierają się na jego długości, poczuciu regeneracji oraz jakości [7,9]. W przybliżeniu około 50% dorosłej populacji w USA zgłasza problemy ze snem. Bezsenność przyczynia się do zmniejszonej produktywności w ciągu dnia i może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń psychicznych wśród osób na nią cierpiących. Część pacjentów przyjmuje z tego tytułu leki wspomagające zasypianie dostępne na receptę, takie jak leki przeciwdepresyjne, benzodiazepiny, leki przeciwpyschotyczne lub leki z grupy kwasu gamma-aminomasłowego (GABA). Jednakże ich spożywanie wiąże się z istotnymi działaniami niepożądanymi oraz możliwością ich interakcji z innymi lekami. Leki, które są dostępne bez recepty (przeciwhistaminowe, waleriana, melatonina) zwykle niosą mniejsze konsekwencje zdrowotne, ale jednocześnie są mniej skuteczne. Te czynniki sprawiają, że osoby cierpiące na bezsenność są skłonne eksperymentować z niestereotypowymi metodami polepszającymi ich sen, w tym z medyczną lub rekreacyjną marihuaną [6,8-12]. Zarówno THC i CBD oddziałują na układ endokannabinoidowy poprzez receptory kannabinoidowe 1 (CB1) i 2 (CB2), endogenne dla nich ligandy (anandamid – AEA i 2% arachidonyloglikol – 2-AG) jak również enzymy odpowiedzialne za biosyntezę i inaktywację tych ligandów. Receptory CB1 znajdują się przede wszystkim ośrodkowo (występują we wzgórzu, podwzgórzu, korze mózgowej, hipokampie, układzie limbicznym i zwojach podstawy), natomiast CB2 są przede wszystkim obwodowe (w układzie immunologicznym, płucach, wątrobie) z wyjątkiem tych, które znajdują się w pniu mózgu. THC jest częściowym agonistą CB1 w układzie ośrodkowym oraz CB2 w układzie odpornościowym i narządach obwodowych, dzięki czemu wywiera działanie uspokajające i modulujące procesy fizjologiczne, w

tym sen i w niższych dawkach może zmniejszyć opóźnienie zasypiania, ułatwić je oraz zwiększyć długość snu wolnofalalowego oraz długość całkowitego czasu trwania snu, natomiast w wyższych dawkach dochodzi do zmniejszenia całkowitej długości snu z szybkimi ruchami gałek ocznych (REM). CBD jest agonistą receptorów CB1 i CB2 i negatywnym allosterycznym modulatorem receptora CB140, co sprawia że może zmniejszać wpływ THC i anandamidu na mózg [3,7,8,13], a jednocześnie w niższych dawkach może mieć efekt stymulujący na przyspieszenie zasypiania, a w wyższych może być czynnikiem bardziej uspokajającym i wydłużającym całkowity czas spania ze zmniejszeniem ilości przebudzeń w nocy [9]. Jednakże nie wszystkie opisane dotychczas badania potwierdzają użyteczność zastosowania kannabinoidów w problemach związanych ze snem dlatego dalsze, randomizowane, duże badania oceniające skuteczność, dawkę i bezpieczeństwo kannabinoidów w związku z wpływem na poprawę zaburzeń snu są niezbędne. Powyższy przegląd ma na celu przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat związku pomiędzy wykorzystaniem konopi indyjskich, a snem i jego parametrami. Rozpoczniemy od charakterystyki konopi, by następnie przejść do opisu badań opierających się na ich wykorzystaniu w leczeniu bezsenności.

Material i metodyka

Przeprowadzono selekcję piśmiennictwa mającą na celu znalezienie artykułów związanych z kannabinoidami i ich wpływem na problemy ze snem ze szczególnym zwróceniem uwagi na bezsenność jako powszechność problemu. Przeprowadzono analizę 18 artykułów z ostatnich pięciu lat (2017-2022) znajdujących się w bazach medycznych National Center for Biotechnology Information (NCBI) i Google Scholar. Wyszukiwarki zostały przeszukane przy użyciu terminów i synonimów związanych ze snem i kannabinidami, takimi jak: konopie indyjskie, zaburzenia snu, bezsenność, kannabinoidy, THC, CBD, łącząc je w wielu wyrażeniach przy użyciu spójników. Przeszukiwanie artykułów odbyło się w opraciu o filtry na randomizowane badania kontrolowane, badania z udziałem ludzi i zwierząt, badania typu open label oraz opisy przypadków. Analizowane piśmiennictwo było w języku angielskim. Wykluczone zostały badania niekompletne oraz nieopublikowane.

Kannabinoidy oraz ich działania niepożądane

Kannabinoidy to substancje aktywne zawarte w konopiach indyjskich, które są meroterpenami. Najważniejszym psychoaktywnym związkiem jest tetrahydrokannabinol (w tym izomer Δ^9 -THC), drugim co do ilości jest kannabidol (CBD) który nie ma właściwości odurzających [13,14]. Pozostałe związki to kannabigerol (CBG), kannabinol (CBN), kannabichromen (CBC) oraz olivetol (ich prekursor). Konopie w swoim składzie zawierają również wiele innych związków, między innymi flawonoidy, które mogą modulować działanie pozostałych składników. Mechanizm działania kannabinoidów oraz ich wpływu na układ endokannabinoidowy składający się z serii neuromodulacyjnych lipidów i receptorów zlokalizowanych w całym mózgu oraz centralnym i obwodowego układu nerwowego, jest w dalszym ciągu słabo poznany [13-15]. CBD wpływa na poziom THC w mózgu, choć jego działanie nie jest psychoaktywne sam w sobie ma znaczący efekt przeciwwzapalny i przeciwbólowy wykorzystując podwójną inhibicję cyklooksygenazy i lipooksygenazy. CBD, THC oraz CBN pobudzają uwalnianie prostaglandyn PGE2 z komórek synowialnych, a CBD i THC hamują syntezę leukotrienów B4 w ludzkich komórkach in vitro. CBN wykazuje działanie ośrodkowe, jednak znacznie słabsze niż THC, CBG hamuje lipooksygenazę bez aktywności cyklooksygenazy, natomiast olivetol odwrotnie [13,14]. Stosowanie kannabinoidów w wielu przypadkach wykazuje brak toksyczności [1,4,14]. Potencjalne korzyści terapeutyczne kannabinoidów wiążą się również z występowaniem działań niepożądanych wśród których obserwowane są napady lęku, bądź paniki, zwiększona senność, bóle głowy, euforia, dezorientacja, suchość oczu i ust lub polifagia. Powolna eliminacja kannabinoidów niesie za sobą konsekwencje upośledzenia prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn w stopniu umiarkowanym. Obserwuje się również tachykardię oraz zaburzenia ortostatyczne. Rekreacyjne stosowanie konopi skutkuje zmniejszeniem płodności oraz odpowiedzi immunologicznej, ginekomastią oraz upośledzeniem wzrostu płodu [2,3,7,9,14,16]. Kontrowersje budzi długotrwałe stosowanie marihuany skutkujące pojawieniem się uzależnienia, wzrostem masy ciała oraz nasileniem zaburzeń nastroju [3]. Na bazie konopi zostały opracowane ekstrakty lecznicze, takie jak syntetyczne THC (dronabinol, nabilon), CBD (Charlotte's web) oraz Sativex (1:1 CBD/THC) [13]. Przyjmowanie doustne kannabinoidów ma niższą biodostępność z powodu efektu pierwszego przejścia, natomiast drogi wziewne cechują się znacznie wyższą biodostępnością. Podjęzykowe przyjmowanie preparatów CBD wykazuje lepsze efekty niż w przypadku podania doustnego, dlatego wywiera korzystne efekty już przy znacznie niższych dawkach[2].

Medyczne zastosowanie konopi indyjskich

Przeciwbólowe, przeciwwzapalne i rozluźniające działanie marihuany przyczyniło się do bardzo szerokiego ich zastosowania w medycynie. Kannabinoidy są stosowane przez pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w

przypadku bólu i skurczów. Wykorzystanie nabilonu u pacjentów z bólem neurogennym wiązało się z niższym efektem terapeutycznym niż w przypadku zastosowania ziela konopi, które nie tylko łagodziło ból, ale również lęk. Nabilon jest również od kilku lat licencjonowanym środkiem zmniejszającym nudności w trakcie leczenia chemioterapią. Obecnie istnieją nieliczne opisy przypadków zastosowania marihuany w leczeniu migreny, zespołu Tourette'a, astmy oraz jaskry. Trudno jest określić przydatność stosowania kannabinoidów w chorobach psychicznych, ponieważ konopie mogą nasilać zaburzenia psychiczne zamiast je złagodzić [14]. Ostatnie doniesienia mogą sugerować, iż kannabidiol może mieć potencjał terapeutyczny w leczeniu bezsenności. THC może skracać czas zasypiania, ale w dłuższej perspektywie może wpływać na pogorszenie jakości snu. Syntetyczne kannabinoidy znalazły również zastosowanie w leczeniu obturacyjnego bezdechu sennego, wpływając na serotoninę, oraz koszmarów sennych związanych z zespołem stresu pourazowego [13].

Wpływ konopi na sen

Sen jest niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania stanem fizjologicznym występującym na przemian z czuwaniem. Zachowanie równowagi pomiędzy okresami czuwania, a odpoczynku jest niezwykle istotne dla organizmu. Wyróżnia się dwie naprzemienne fazy snu: sen wolnofalowy (sen non-REM; NREM) oraz sen z szybkimi ruchami gałek ocznych (REM). Sen REM regulują neurony występujące w móście i podwzgórzu, a sen NREM jest regulowany przez neurony w polach przedwzrokowych, które hamują wstępujące systemy pobudzenia. Przejście z czuwania do snu następuje w fazie NREM, w której wyróżnia się 3 rodzaje: N1, N2, N3. N2 stanowi około 50% całkowitego czasu snu, podczas gdy N3 12-20%. Faza REM jest etapem snu głębokiego nazywanym „snem paradoksalnym” i jest zawsze poprzedzona fazą NREM, występuje ona okresowo stanowiąc 20-25% całego snu [3,12]. Bezsenność jest określana jako niezadowolenie z jakości i ilości snu, jest związana z trudnościami w zasypianiu, zwiększoną ilością wybudzeń oraz niemożnością ponownego zaśnięcia po wczesnej pobudce, jest powszechnym problemem w społeczeństwie. Wielu pacjentów jest sfrustrowanych z tego powodu, ponieważ mają problem z codziennym funkcjonowaniem. Brak snu oddziałuje na cały organizm, w tym zwiększa poziom kortyzolu, niepokój, a wraz z nim pojawiają się zaburzenia nastroju pacjenta. Niektórzy twierdzą, iż czas trwania snu jest jednym z czynników prognostycznych śmierci [2,3,10,13]. Trudności ze snem sprawiają, że wielu pacjentów szuka alternatywnych do leków metod przyspieszania tego procesu, ponieważ leki mają ograniczone możliwości terapeutyczne oraz możliwe potencjalne szkodliwe skutki ich stosowania. Jedną z nich jest stosowanie konopi indyjskich wykorzystujące różne zawarte w nich związki oraz odmienne drogi podania, nad którymi badania rozpoczęły się w XX wieku. Ze względu na swoje działanie anksjolityczne, kannabinoidy były historycznie stosowane jako środki nasenne. Wielu autorów twierdzi, iż układ endokannabinoidowy jest zaangażowany w regulację okołodobowego cyklu sen-budzenie opierając się na tym, że brak normalnego snu powoduje rozregulowanie w obrębie ECS, a podwyższenie poziomu ECS na poziomie receptorów jest zaangażowane w homeostatyczną regenerację snu po jego braku. Powyższe stwierdzenia przyczyniają się do zasadności badania wpływu konopi na sen [10,13]. Krótkotrwała ekspozycja na związki zawarte w konopiach, szczególnie THC sugeruje skrócenie czasu usypiania, wydłużenie całkowitego czasu snu oraz mniejszą częstotliwość wybudzania tuż po zaśnięciu, jednocześnie zmniejszając ilość fazy REM i zwiększając NREM. Długotrwałe stosowanie powoduje zmniejszenie ilości fazy NREM, nasilenie wybudzania oraz opóźnienie procesu zasypiania, co w ocenie pacjentów skutkuje niską efektywnością snu. Dane dotyczące stosowania kannabiniolu lub CBD i ich wpływu na sen są zawężone i w większości mają dualistyczne wyniki. Podawanie CBD wykazuje zmienny wpływ na sen w zależności od spożytej dawki. Niskie dawki mają działanie stymulujące, jednocześnie wysokie działają uspokajająco. W subiektywnej ocenie pacjentów przyjmowanie CBD zwiększało całkowity czas trwania snu oraz zmniejszało ilość przebudzeń, jednakże inne przeprowadzane badania nie potwierdzają wpływu CBD na żadne parametry snu. Możliwość zastosowania jest również ograniczona ze względu na brak oceny efektów związanych z dawką. Istnieje również zależny od dawki wpływ na opóźnienie fazy REM - wyższe dawki powodują wydłużenie zasypiania, w czasie gdy średnie dawki powodują skrócenie. Wykazano również, że CBD w połączeniu z THC skraca czas snu w fazie N3. W piśmiennictwie przeprowadzono badania na zwierzętach, których wyniki nie zostały jednoznacznie potwierdzone z powodu braku badań na populacji ludzkiej. Badania donoszą, iż konopie mogą mieć krótkotrwały korzystny wpływ na sen szczególnie w przypadku skrócenia czasu usypiania, jednakże nagminne stosowanie kannabinoidów może przyczyniać się do przyzwyczajenia do działania substancji indukujących. Warto zwrócić uwagę na fakt, że odstawienie użytkowania konopi wiąże się z pojawiającymi się zaburzeniami snu. Niejednoznaczne wyniki badań sugerują, iż rola kannabinoidów w procesie zasypiania i snu powinna być dalszym przedmiotem badań, które powinny skupić się na stosowaniu różnych kombinacji CBD, THC i CBN [2,3,7,13]. Wpływ kannabinoidów na jakość snu oraz bezsenność jest zależny od dawki, jak również od rodzaju, drogi podania i stosowanych kombinacji związków w nich zawartych [3,15].

Dyskusja

Leczenie zaburzeń snu wykorzystujące preparaty zawierające związki występujące w konopiach stale budzi kontrowersje odnośnie ich legalności. Stosowanie preparatów z CBD jest ogólnie dobrze akceptowane przez pacjentów. Duża część respondentów zwraca uwagę na fakt wypróbowania czegoś naturalnego i możliwość uniknięcia stosowania leków psychotropowych. Pacjenci przyjmujący preparaty CBD zgłaszają jedynie zmęczenie jako uciążliwy dla nich skutek uboczny, co może mieć związek z dawkowaniem. Wielu autorów sugeruje, że kontrowersje społeczne związane z konopiami indyjskimi mogą przyczyniać się do zwiększonego efektu placebo wśród pacjentów, co dodatkowo może utrudniać rzeczywisty wpływ preparatów CBD na jakość i ilość snu [1,11,14]. Układ ECS regulujący cykl snu i czuwania ma również związek z innymi procesami fizjologicznymi, na przykład regulacją apetytu. Stosowanie produktów z konopi roślinnych oraz syntetycznych kannabinoidów wpływa na sen oraz apetyt. Obecnie istnieją umiarkowane dowody potwierdzające, że kannabinoidy mogą zmniejszać apetyt, co jest związane z CBD, ale nie z produktami zawierającymi THC [5]. THC i CBD wykazują odmienny wpływ na receptory CB1 i CB2. THC wywiera wpływ głównie na receptory CB1, niskie dawki działają uspokajająco, umiarkowane pobudzająco, duże dawki halucynogennie, natomiast bardzo duże psychotycznie. Zależność dawka-efekt wpływa na nadużywanie preparatów z konopi. CBD jest pośrednim antagonistą receptorów CB1 i działa przeciwnie do THC zmniejszając jego działanie [3,10]. Sposób przyjmowania preparatów z kannabinoidów znacząco wpływa na subiektywną ocenę pacjentów, stosowanie fajek i waporyzatorów niesie za sobą większe złagodzenie objawów oraz mniejszą liczbę skutków ubocznych w porównaniu z używaniem jointów. Porównując konwencjonalne preparaty i środki nasenne na receptę oraz CBD, CBD jest oceniany jako wysoce bezpieczny oraz niepsychoaktywny. Jedno z badań donosi, że wielu pacjentów, którzy rozpoczęli stosowanie kannabinoidów, odstawiło leki na receptę stosowane w leczeniu bezsenności i lęku, co wpłynęło na poprawę ich stanu zdrowia poprzez zniesienie ich działań niepożądanych [9,10]. Z terapeutycznego punktu widzenia stosowanie kannabinoidów wykazuje działanie łagodzące ból i lęk, które pośrednio wpływają na jakość i ilość snu [10]. Powody dla których pacjenci sięgają po preparaty z konopi są różne w zależności od płci. Mężczyźni częściej stosowali CBD dla ogólnego zdrowia i lepszego samopoczucia, natomiast kobiety z powodu lęków i bezsenności, co może sugerować zwiększoną częstość występowania zaburzeń ze snem wśród kobiet. Różnice w farmakokinetyce marihuany prawdopodobnie są związane z wiekiem, ponieważ młodzi dorośli mają szybszy metabolizm. Warto również zwrócić uwagę na fakt, że wraz z procesem starzenia coraz więcej osób zgłaszało obniżenie jakości snu, skrócenie jego czasu trwania oraz wcześniejsze wstawanie. W przyszłości konopie mogą być jedną ze skutecznych możliwości leczenia bezsenności, jednakże istnieje potrzeba długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa w celu ustalenia jego profilu [2,3,11]. Zaskakujący jest fakt, iż dotąd nie opublikowano żadnych randomizowanych kontrolowanych badań oceniających wpływ kannabinoidów u pacjentów ze stwierdzoną przez lekarza bezsennością. Dalsze badania powinny opierać się na ocenie wpływu leczenia kannabinoidami u osób ze zdiagnozowaną bezsennością z obserwacją krótko i długoterminowych konsekwencji stosowania [3,7].

Wyniki

Potrzebne są dalsze formalne badania mające na celu ustalenie skuteczności oraz bezpiecznych dawek preparatów zawierających związki konopi w leczeniu zaburzeń snu. CBD wydaje się być lepiej tolerowane przez pacjentów, aniżeli leki psychotropowe, lecz nie stanowi to o tym, iż dalsze badania kliniczne nie są potrzebne [1]. Wstępne analizy sugerują, iż potencjalny efekt terapeutyczny na zaburzenia snu jest obserwowany przy wysokiej dawce CBD i niskiej dawce THC [13]. Problemy ze snem niosą ryzyko częstego stosowania konopi indyjskich, ale nie można zapomnieć o fakcie, że zaprzestanie ich stosowania może przyczyniać się do zaburzeń snu wiele miesięcy po próbie zaprzestania ich użytkowania, choć jedno z badań nie wskazuje istnienia dowodów na występowanie zespołu abstynencyjnego po nagłym przerwaniu krótkotrwałego stosowania CBD [17]. Badania dotyczące wpływu konopi na sen przedstawiają zróżnicowane wyniki. Niektóre donoszą, że stosowanie kannabinoidów skraca czas usypiania oraz zmniejsza ilość wybudzeń w czasie snu, podczas gdy inne nie widzą tej zależności, a w zamian zauważono wydłużenie fazy NREM i zmniejszenie długości fazy REM [1,12,16,18]. Powyższe jest możliwe, ponieważ natura konopi indyjskich jest niejednorodna. Krótkoterminowe stosowanie THC może przynosić korzyści, jednakże przewlekłe spożycie powoduje przyzwyczajenie się do nich przy jednoczesnym zwiększeniu senności w ciągu dnia. Średnie i wysokie dawki CBD wydłużają całkowitą ilość snu. Podsumowując, badania nad wpływem konopi indyjskich na zaburzenia snu są niekompletne z powodu małej liczebności prób, zbyt krótkie obserwacje oraz brak kontroli. Jednakże rola układu endokannabinoidowego w systemie regulacji okołodobowej pokazuje teoretyczny związek między kannabinoidami a snem, więc konieczne są dodatkowe badania mające na celu określenie mechanizmów ich działania [7,12,13,16]. CBD oraz THC są inhibitorami szlaków enzymatycznych cytochromu P450 biorącego udział w metabolizmie wielu leków, dlatego niezbędne są badania oceniające interakcje kannabinoidów z przyjmowanymi lekami oraz ich wpływ na funkcjonowanie wątroby [7].

Podsumowanie

Podsumowując, znacząca ilość autorów podkreśla konieczność długoterminowych oraz rygorystycznie kontrolowanych badań z wykorzystaniem większych grup badawczych nad konopiami indyjskimi jako substytut środków stosowanych w leczeniu zaburzeń snu. Część badań sugeruje, że krótkotrwałe stosowanie kannabinoidów może pozytywnie wpływać na zaburzenia związane ze snem, w szczególności skracać czas zasypiania, inne natomiast nie popierają tego stanowiska. CBD oraz THC wywierają różny wpływ na sen, dlatego potrzeba dalszych badań wydaje się być uzasadniona i konieczna w celu określenia konkretnych dawek, bezpieczeństwa, drogi i czasu podania, ponieważ współczesne prace wskazują, że te czynniki powodują zróżnicowane wyniki.

Disclosures: no disclosures

Financial support: No financial support was received

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

References:

1. Shannon S, Lewis N, Lee H, Hughes S. Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. *Perm J*. 2019;23:18-041. doi: 10.7812/TPP/18-041.
2. Moltke J, Hindocha C. Reasons for cannabidiol use: a cross-sectional study of CBD users, focusing on self-perceived stress, anxiety, and sleep problems. *J Cannabis Res*. 2021 Feb 18;3(1):5. doi: 10.1186/s42238-021-00061-5.
3. Kaul M, Zee PC, Shani AS. Effects of Cannabinoids on Sleep and their Therapeutic Potential for Sleep Disorders. *Neurotherapeutics* 2021 Feb 18:217-227. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01013-w>.
4. Kuhathasan N, Dufort A, MacKillop J, Gottschalk R, Minuzzi L, Frey BN. The use of cannabinoids for sleep: A critical review on clinical trials. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2019 Aug;27(4):383-401. doi: 10.1037/pha0000285.
5. Spanagel R, Bilbao A. Approved cannabinoids for medical purposes - Comparative systematic review and meta-analysis for sleep and appetite. *Neuropharmacology*. 2021 Sep 15;196:108680. doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108680.
6. Palmieri G, Vadala M, Corazzari V, Palmieri B. Insomnia treatment: a new multitasking natural compound based on melatonin and cannabis extracts. *Clin Ter*. 2022 Feb 7;173(1):91-96. doi: 10.7417/CT.2022.2399.
7. Suraev AS, Marshall NS, Vandrey R, McCartney D, Benson MJ, McGregor IS, Grunstein RR, Hoyos CM. Cannabinoid therapies in the management of sleep disorders: A systematic review of preclinical and clinical studies. *Sleep Med Rev*. 2020 Oct;53:101339. doi: 10.1016/j.smrv.2020.101339.
8. Suraev A, Grunstein RR, Marshall NS, D'Rozario AL, Gordon CJ, Bartlett DJ, Wong K, Yee BJ, Vandrey R, Irwin C, Arnold JC, McGregor IS, Hoyos CM. Cannabidiol (CBD) and Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) for chronic insomnia disorder ('CANSLEEP' trial): protocol for a randomised, placebo-controlled, double-blinded, proof-of-concept trial. *BMJ Open*. 2020 May 18;10(5):e034421. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034421.
9. Vaillancourt R, Gallagher S, Cameron JD, Dhalla R. Cannabis use in patients with insomnia and sleep disorders: Retrospective chart review. *Can Pharm J (Ott)*. 2022 Apr 15;155(3):175-180. doi: 10.1177/17151635221089617.
10. Vigil JM, Stith SS, Diviant JP, Brockelman F, Keeling K, Hall B. Effectiveness of Raw, Natural Medical Cannabis Flower for Treating Insomnia under Naturalistic Conditions. *Medicines (Basel)*. 2018 Jul 11;5(3):75. doi: 10.3390/medicines5030075.
11. Kuhathasan N, Minuzzi L, MacKillop J, Frey BN. An investigation of cannabis use for insomnia in depression and anxiety in a naturalistic sample. *BMC Psychiatry*. 2022 Apr 28;22(1):303. doi: 10.1186/s12888-022-03948-6.
12. Kuhathasan N, Minuzzi L, MacKillop J, Frey BN. The Use of Cannabinoids for Insomnia in Daily Life: Naturalistic Study. *J Med Internet Res*. 2021 Oct 27;23(10):e25730. doi: 10.2196/25730.
13. Babson KA, Sottile J, Morabito D. Cannabis, Cannabinoids, and Sleep: a Review of the Literature. *Curr Psychiatry Rep*. 2017 Apr;19(4):23 doi: 10.1007/s11920-017-0775-9.
14. Williamson EM, Evans FJ. Cannabinoids in clinical practice. *Drugs*. 2000 Dec;60(6):1303-14. doi: 10.2165/00003495-200060060-00005.
15. Mondino A, Cavelli M, González J, Murillo-Rodríguez E, Tortorolo P, Falconi A. Effects of Cannabis Consumption on Sleep. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1297:147-162. doi: 10.1007/978-3-030-61663-2_11.

16. Velzeboer R, Malas A, Boerkoel P, Cullen K, Hawkins M, Roesler J, Lai WW. Cannabis dosing and administration for sleep: a systematic review. *Sleep*. 2022 Nov 9;45(11):zsac218. doi: 10.1093/sleep/zsac218.
17. Higuera TG, Cortes FC, Severin Lopez ED, Arjona LM. Cannabidiol (CBD) and Insomnia: Literature review. *European Psychiatry* 2022 Sep 65;809. doi:10.1192/j.eurpsy.2022.2092.
18. Ranum RM, Whipple MO, Croghan I, Bauer B, Toussaint LL, Vincent A. Use of Cannabidiol in the Management of Insomnia: A Systematic Review. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2022 Sep 23. doi: 10.1089/can.2022.0122.