

TOMKIEWICZ, Michał, TOMKIEWICZ, Julia, PALUCH, Michał, OLKO, Paweł, RYBKOWSKA, Agnieszka, ŻUCHNIK, Magda, RADULSKI, Jakub, SALATA, Piotr, SZCZURASZEK, Paulina & SZCZURASZEK, Hugo. CBD and THC - influence on insomnia, sleep apnea and restless leg syndrome - review based on recent advances. Journal of Education, Health and Sport. 2023;13(3):320-330. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.03.041>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/42155>
<https://zenodo.org/record/7637670>

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. Przypisane dyscypliny naukowe: 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: 23.01.2023. Revised: 26.01.2023. Accepted: 14.02.2023.

CBD and THC - influence on insomnia, sleep apnea and restless leg syndrome - review based on recent advances

Michał Tomkiewicz

ORCID: 0000-0002-0656-2392

<https://orcid.org/0000-0002-0656-2392>,

michal0114@gmail.com

**Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie
Fryderyka Szopena 2, 35-055 Rzeszów**

Julia Tomkiewicz

ORCID: 0000-0002-1443-1229

<https://orcid.org/0000-0002-1443-1229>,

julia21rr@gmail.com

**Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie
Fryderyka Szopena 2, 35-055 Rzeszów**

Michał Paluch

ORCID: 0000-0003-3077-9628

<https://orcid.org/0000-0003-3077-9628>,

michal.paluchx@gmail.com

**Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św Jadwigi Królowej w Rzeszowie
Lwowska 60, 35-301 Rzeszów**

Paweł Olko

ORCID: 0000-0002-7371-7286

<https://orcid.org/0000-0002-7371-7286>,

pawel11.olko@gmail.com

**Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie
Doktora Kazimierza Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin**

Agnieszka Rybkowska

ORCID: 0000-0003-0054-318X

<https://orcid.org/0000-0003-0054-318X>

agnieszka.r96@wp.pl

**Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie
Doktora Kazimierza Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin**

Magda Żuchnik

ORCID: 0000-0003-0767-5388

<https://orcid.org/0000-0003-0767-5388>

magdaaa120@gmail.com

**Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie
Doktora Kazimierza Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin**

Jakub Radulski
ORCID: 0000-0002-0551-9480
<https://orcid.org/0000-0002-0551-9480>,
radulski.jakub@gmail.com
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie
Stanisława Staszica 16, 20-400 Lublin

Piotr Salata
ORCID: 0000-0002-9585-3852
<https://orcid.org/0000-0002-9585-3852>,
piotrsalata92@gmail.com
Wojewódzki Szpital Zespolony im. Ludwika Perzyny w Kaliszu
Poznańska 79, 62-800 Kalisz

Paulina Szczuraszek
ORCID: 0000-0003-3176-9798
<https://orcid.org/0000-0003-3176-9798>,
paulina.szczuraszek@gmail.com
Wojewódzki Szpital Zespolony im. Ludwika Perzyny w Kaliszu
Poznańska 79, 62-800 Kalisz

Hugo Szczuraszek
ORCID: 0000-0002-2306-730X
<https://orcid.org/0000-0002-2306-730X>,
hugo.szczuraszek@gmail.com
Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej w Ostrowie Wielkopolskim
Bolesława Limanowskiego 20/22, 63-400 Ostrów Wielkopolski

Abstract

Purpose. This review of the latest work on the use of cannabinoids in the treatment of sleep disorders aims to collect, compare and systematize current knowledge. Materials were obtained from online databases - PubMed and Google Scholar. Proper and healthy sleep is an element of everyday life necessary for the proper functioning of the body. Unfortunately, a large part of humanity cannot experience proper rest, due to sleep disorders such as insomnia, restless leg syndrome, obstructive sleep apnea and other diseases that complicate sleep. There are not many ways to treat sleep disorders and their use is often associated with difficulties in everyday life and side effects of the used methods. Work on this subject is still ongoing, with time there are more and more new possibilities and different, unconventional applications of substances discovered long ago. Plants containing cannabinoids have been known to mankind since ancient times. And this cannabinoids can have huge importance and contribute to the treatment and prevention of sleep disorders. Studies on the impact of these substances on sleep and sleep disorders are limited, which leads to the fact that in many countries their use is still prohibited. And therefore undertaking research on this topic requires a lot of effort. However, the data that has been collected so far on the subject of the influence of cannabinoids on sleep disorders carry optimistic information. Cannabinoids in the correct doses and ratio as to the content of individual subgroups can bring relief to people suffering from lack of proper sleep. However, the negative effects of these substances should not be forgotten. Chronic use, too high doses or improper application can have a negative impact on the quality of sleep.

Key words: CBD, THC, sleep disorders, insomnia, lack of sleep, restless leg syndrome, obstructive sleep apnea, cannabinoids, parasomnia, marijuana.

Abstrakt

Prawidłowy i zdrowy sen jest elementem codziennego życia niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Niestety duża część ludzkości nie może zaznać prawidłowego odpoczynku przez zaburzenia snu oraz inne choroby, które ten sen wnikają. Sposobów na leczenie zaburzeń snu nie ma wiele, a zastosowanie ich często wiąże się z utrudnieniami w codziennym życiu i działaniami niepożądanymi zastosowanych metod. Prace w tym temacie cały czas trwają, a z czasem przybywa coraz więcej nowych możliwości i odmiennych, niekonwencjonalnych zastosowań już dawno odkrytych substancji. Rośliny zawierające kannabinoidy są znane ludzkości już od czasów starożytnych. I to właśnie kannabinoidy mogą mieć duże znaczenie oraz wkład w leczenie i zapobieganie chorobom snu. Badania wpływu tych substancji na sen i

jego zaburzenia są ograniczone, wynika to między innymi z tego, że nadal w wielu krajach użytkowanie jest zabronione, a przez to podjęcie badań w tym temacie wymaga wiele wysiłku. Jednak dane, które udało się zebrać na ten moment w temacie wpływu kannabinoidów na zaburzenia snu niosą optymistyczne informacje. Kannabinoidy w odpowiednich dawkach i stosunku co do zawartości poszczególnych podgrup, mogą przynieść ulgę osobom cierpiącym z powodu braku prawidłowego snu. Nie można zapominać jednak o skutkach negatywnych tych substancji. Przewlekłe stosowanie, zbyt duże dawki lub zła droga podania mogą mieć negatywny wpływ na jakość snu.

Słowa kluczowe : CBD, THC, zaburzenia snu, bezsenność, brak snu, zespół niespokojnych nóg, obturacyjny bezdech senny, kannabinoidy, parasomnia, marihuana.

Cel

Ten przegląd najnowszych prac dotyczących zastosowania kannabinoidów w leczeniu zaburzeń snu ma na celu zebranie, porównanie i usystematyzowanie aktualnej wiedzy. Materiały były pozyskiwane z baz danych online - PubMed i Google Scholar.

Wstęp

Zdrowy sen jest niezbędnym elementem codziennego życia, przekłada się on nie tylko na zdrowie psychiczne, ale także fizyczne i emocjonalne. Jedynie połowa społeczeństwa jest w stanie stwierdzić, że wysypia się prawidłowo i nie cierpi na zaburzenia związane ze snem. Jest wiele metod, aby przeciwdziałać zaburzeniom snu, lecz nie są one doskonałe i mają typowe dla siebie skutki uboczne, nieraz utrudniając życie pacjenta ze względu na ich stosowanie. Dlatego należy poszukiwać alternatywnych sposobów leczenia tej dolegliwości [1].

Kannabinoidy są substancjami psychoaktywnymi, które możemy znaleźć w roślinie konopii. Od czasów starożytnych rośliny te były kultywowane i używane w celach leczniczych oraz w przemyśle. Najczęściej występującym kannabinoidem jest delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), ma on właściwości psychoaktywne. Drugim co do częstości występowania jest kannabidiol (CBD) i nie jest on psychoaktywny. Te dwie najczęstsze substancje są jednocześnie dwoma najlepiej zbadanymi z spośród wszystkich kannabinoidów [2,3].

Niedawny wzrost legalizacji marihuany, skutkowałam zwiększającą się liczbą krajów, gdzie marihuana stała się legalna. Trend ten spowodował, że kannabinoidy stały się najczęściej stosowanymi substancjami psychoaktywnymi na świecie. Legalizacja marihuany leczniczej i produktów zawierających kannabinoidy, poprzez ich wpływ nasenny, doprowadził do wzrostu zainteresowania ich działaniem terapeutycznym w leczeniu zaburzeń snu takich jak: bezsenność, zaburzenia oddychania podczas snu, zespół niespokojnych nóg, narkolepsja i inne parasomnie. Leczenie złego snu i zaburzeń snu są obecnie dwoma najczęstszymi przyczynami stosowania medycznej marihuany [1,3].

Tabela nr 1. Terminy i definicje [4].

Termin	Definicja
Konopia / Cannabis	<ul style="list-style-type: none"> - Skrócona forma Cannabis sativa L., która obejmuje wszystkie odmiany konopi. - W zależności od odmiany rośliny, może być stosowana do produkcji włókien i tekstyliów lub wykorzystywana do działania leczniczego.
Kannabinoidy	<ul style="list-style-type: none"> - Cząsteczki chemiczne o podobnej strukturze, o których sądzi się, że wchodzi w interakcje z receptorami kannabinoidowymi. - Fitokannabinoidy (oparte na roślinach) mają przede wszystkim szkielet C21-terfenolowy. - Zidentyfikowano ich ponad 100 odmian. Ilość i zmienność fitokannabinoidów w roślinie determinuje fenotyp i późniejsze działanie leku.

Endokannabinoidy	<ul style="list-style-type: none"> - Cząsteczki chemiczne wytwarzane w endogennym (np. ludzkim ciele) układzie kannabinoidowym, które działają jako neuroprzekazniki. - Przykładami ludzkich endokannabinoidów są anandamid (AEA), 2-arachidonylogliceryna (2-AG), wirodhamina, palmitoiloetanolamid, oleoiloetanolamid (OEA) i eter noladyny.
Tetrahydrokannabinol	<ul style="list-style-type: none"> - Skrócona forma delta-9-tetrahydrokannabinolu (Δ^9-THC lub THC) - Fitokannabinoid, opisywany jako „psychoaktywny” i odpowiedzialny za euforyczny efekt związany z używaniem konopi indyjskich.
Kanabidiol	<ul style="list-style-type: none"> - Znany również jako CBD. Fitokannabinoid, nie wywołuje efektu euforycznego. - Potencjalne działania terapeutyczne obejmują działanie przeciwzapalne, przeciwlękowe i przeciwdrgawkowe. - Cel molekularny wciąż jest nieokreślony, ma słabe powinowactwo do receptorów kannabinoidowych. Może obniżać działanie THC w połączeniu z nim.

Tabela nr 2. Porównanie kannabidiolu (CBD) i tetrahydrokannabinolu (THC) [3].

	Kannabidiol (CBD)	Tetrahydrokannabinol (THC)
Mechanizm	<ul style="list-style-type: none"> - Odwrotny agonista CB2, nie kompetycyjny antagonist CB1, agonista 5HT1a 	<ul style="list-style-type: none"> - Wyższe powinowactwo do CB1
Efekt	<ul style="list-style-type: none"> - Brak składnika psychoaktywnego, potencjalne działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne, przeciwdepresyjne i przeciwlękowe. 	<ul style="list-style-type: none"> - Składnik psychoaktywny o działaniu uspokajającym w małych dawkach, pobudzającym w umiarkowanych dawkach i halucynogennym/psychotycznym w większych dawkach.
Skutki związane ze snem (ostra ekspozycja)	<ul style="list-style-type: none"> - Brakuje badań, - Ogólnie ma właściwości alarmujące, zwłaszcza w połączeniu z THC, - Związany z poprawą snu na podstawie subiektywnej oceny. 	<ul style="list-style-type: none"> - Zmniejsza opóźnienie zasypiania, - Wydłuża sen wolnofalowy (zgłaszano również przeciwne wyniki), - Zmniejsza sen REM i gęstość REM.
Zależność	<ul style="list-style-type: none"> - Mniejsza zależność 	<ul style="list-style-type: none"> - Większy potencjał nadużyć i większe ryzyko uzależnienia

Wpływ kannabinoidów na sen

Ocena wpływu kannabinoidów na sen jest stosunkowo trudnym zadaniem, wiele badań skupiało się na osobach stosujących te substancje przewlekłe lub w dużych ilościach, co oznacza, że badani mieli gorszy sen w porównaniu z osobami które nie stosowały wcześniej kannabinoidów. Problem z oceną polega także na trudnym wyizolowaniu i dawkowaniu konkretnych kannabinoidów, często można jedynie oceniać wpływ grupy tych substancji. W badaniach często uczestniczą osoby z dolegliwościami zakłócającymi sen (zeszółobłąkany bezdechu sennego, fibromialgia, przewlekły ból i stwardnienie rozsiane), może to oddziaływać na wiarygodność badań. Lecz pomimo to liczne badania dotyczące radzenia sobie z przewlekłym bólem, fibromialgią i stwardnieniem rozsianym wskazują jednak na poprawę snu u pacjentów [1,5].

Metaanalizy wykazały wyraźną poprawę jakości snu i wypoczynku po zastosowaniu kannabinoidów, a także wyraźne różnice w różnych podgrupach tej substancji. Stwierdzono nie tylko pozytywny wpływ na sen, ale również na zaburzenia snu i indeks bezdechu sennego. Efekt według badań jest głównie napędzany przez nabiksymole. CBD możliwe, że nie jest odpowiedzialne za poprawę snu, choć dowody na to są niewielkie [6,7]. Warto wspomnieć o badaniu prowadzonym przez Shannon Scott, gdzie w trakcie trzymiesięcznych badań związanych z lękiem i snem z zastosowaniem CBD. Większość pacjentów zgłosiła poprawę, głównie w zakresie spadku odczuwania lęku, a nieznacznie w zakresie poprawy snu [2].

Wpływ kannabinoidów na sen jest zależny od dawki. Niskie dawki zmniejszają opóźnianie zasypiania i wydłużają sen wolnofalowy oraz całkowity czas snu, natomiast wysokie dawki mogą prowadzić do pogorszenia jakości i zaburzeń snu [5].

Aby lepiej poznać istotę problemu zadanego w temacie należałoby przeprowadzić badania na szerszą skalę z większymi populacjami, modyfikując badania w taki sposób, aby metodyka badań nie ingerowała w jakość snu. Badanie snu powinno także trwać więcej niż jedną dobę. Uwagę należy również zwrócić na sposoby dostarczania substancji do organizmu ze względu na odmienność farmakokinetyki (palenie/ waporyzowanie/ spożycie doustne)[1].

Tabela nr 3. Drogi podania konopii indyjskich [8].

Palenie	<ul style="list-style-type: none">- Najczęstsza droga podania, ale nie zalecana,- Spalanie w temperaturze 600–900 °C powoduje powstanie toksycznych produktów ubocznych: smoły, WWA (wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne), tlenku węgla (CO), amoniaku (NH₃),- Przewlekłe stosowanie związane z objawami ze strony układu oddechowego (zapalenie oskrzeli, kaszel, flegma), ale nie z rakiem płuc ani POChP (jeśli tylko konopie indyjskie),- Pacjenci mogą mieszać z tytoniem, zwiększając ryzyko zachorowania na choroby układu oddechowego/raka 30–50% marihuany jest tracone w wyniku „bocznego strumienia” dymu.
Waporyzacja	<ul style="list-style-type: none">- Podgrzewa konopie do temperatury 160-230°C. Do tej pory wykazano zmniejszoną emisję CO, ale nie całkowitą eliminację WWA,- Waporyzacja wytwarza znacznie mniej szkodliwych produktów ubocznych niż palenie,- Zgłaszano zmniejszone objawy płucne w porównaniu z paleniem.

Doustny	<ul style="list-style-type: none"> - Olejki, kapsułki i inne preparaty cieszą się coraz większą popularnością ze względu na wygodę i dokładność dozowania, - Produkty spożywcze (brownie/ciasteczka) mogą być trudniejsze do dozowania, - Wyciskanie soków i herbaty z konopi indyjskich nie pozwalają na odpowiednią dekarboksylację surowej rośliny, - Spray z nabiksymolem do stosowania w jamie ustnej jest obecnie jedyną receptą opartą na konopiach indyjskich, która zapewnia standaryzowaną dawkę CBD/THC w stosunku 1:1, dzięki szeroko zakrojonym badaniom, - Nalewki i pastylki do ssania o pośrednim początku z ograniczonymi badaniami.
Inne drogi podania	<ul style="list-style-type: none"> - Leki miejscowe idealne w przypadku miejscowych objawów (stany dermatologiczne, zapalenie stawów), z ograniczonymi dowodami badawczymi, - Czopki prawdopodobnie wskazane dla określonych populacji (rak, objawy żołądkowo-jelitowe, osoby młode/starsze itp.) o zmiennym wchłanianiu. Hemibursztynian THC może pozwolić na najlepszą absorpcję przy ograniczonych badaniach, - Inne metody rekreacyjne - koncentraty ('shatter', 'dab'). Dostarcza bardzo wysokie dawki THC z wysokim ryzykiem euforii, toksycznej psychozy, hipotonii ortostatycznej. Nieodpowiednie do zastosowań medycznych.

Wpływ THC na sen

Większość badań koncentruje się na wpływie THC na sen. Nie jest to zadziwiające, dlatego że THC to główna komponenta psychotropowa konopii [1,9]. Wiele badań klinicznych sugeruje, że stosowanie THC i jego pochodnych, samodzielnie lub w połączeniu z CBD może poprawić subiektywną jakość snu [9,10]. Podczas stosowania THC można wyróżnić nieco odmienne działanie w zależności od czasu stosowania. Krótkie stosowanie objawia się polepszeniem konsolidacji snu, zostaje także zmniejszona latencja snu. Wydłuża się całkowity czas snu z mniejszą liczbą wybudzeń po zaśnięciu. Następuje wzrost ilości snu wolnofalowego i zmniejszenie czasu trwania fazy REM. Podczas długotrwałego stosowania efekt działania THC jest słabszy ze względu na zwiększenie się tolerancji organizmu. Występuje tu zwiększona latencja zasypiania oraz liczba wybudzeń po zaśnięciu. Całkowity czas snu ulega skróceniu. Zmniejsza się ilość snu wolnofalowego, natomiast wpływ na fazę REM jest niejednoznaczny [3].

Ryc.
[11].

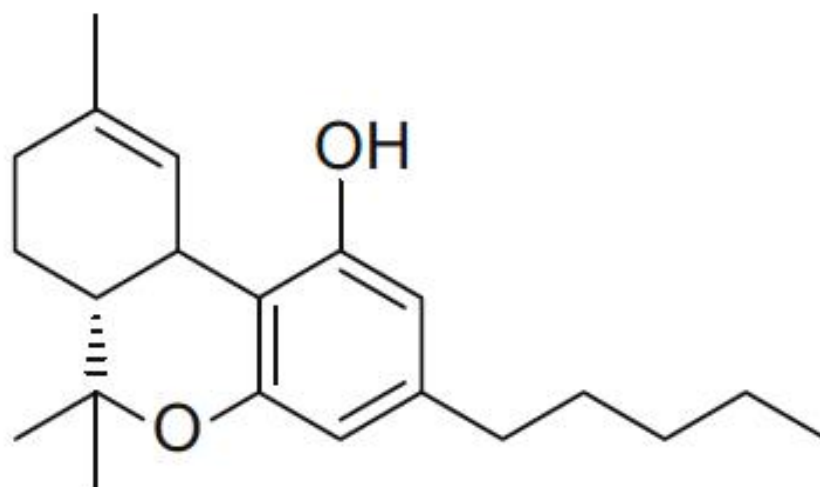
nr1.

Struktura

molekularna

cząsteczki

THC

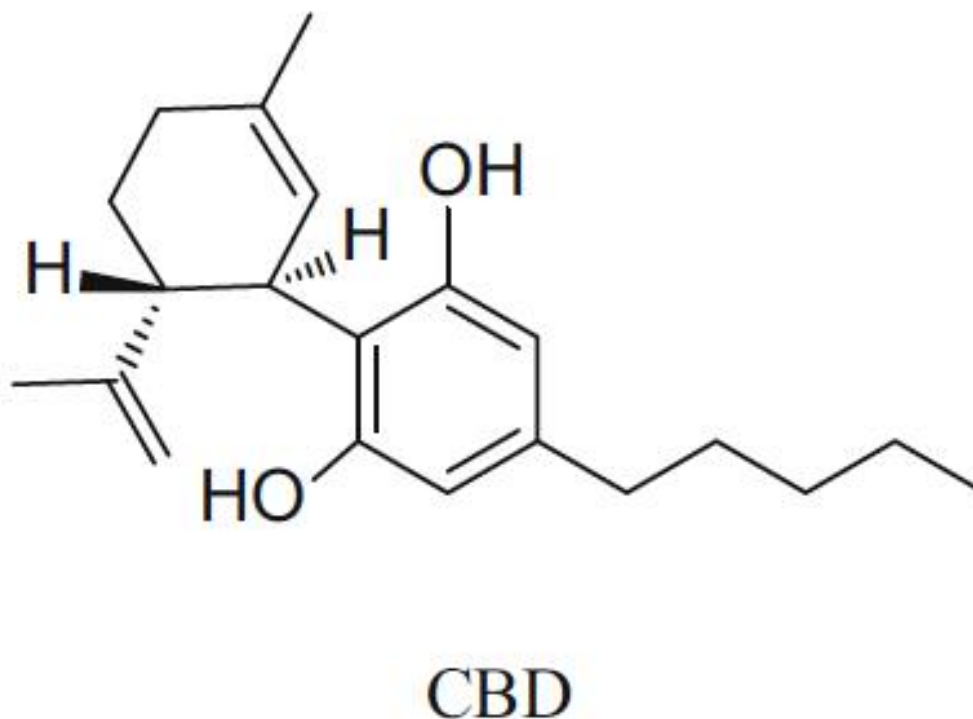


Δ^9 -THC

Wpływ CBD na sen

Obecny stan wiedzy na temat wpływu CBD na sen jest na dość wczesnym etapie. Badania w tym temacie są ograniczone, a szczególnie na temat snu i jego zaburzeń. Ten brak danych wymaga przeprowadzenia obszernych, randomizowanych i kontrolowanych badań z zatwierdzonymi obiektywnymi badaniami snu [3,9]. Warto podkreślić, iż badania na szczurach wykazały wzrost całkowitego czasu snu. Przy małych dawkach CBD latencja REM spadała, natomiast przy wyższych rosła. Ostatnie badania na ludziach z wykorzystaniem tej substancji, w której przeważało CBD w stosunku do THC, wykazała wzrost senności w oparciu o subiektywną ocenę badanych, lecz nie można wykluczyć, że było to spowodowane małą dawką THC. CBD ma działanie nasenne i hamuje wybudzenie się, lecz ze względu na małą ilość badań w tym temacie ciężko potwierdzić prawdziwość tego twierdzenia. W szczególności, że wiele badań pod uwagę bierze wspólne działanie THC i CBD [3,7].

Ryc. nr 2 Struktura molekularna cząsteczki CBD [11].



Wpływ wspólnego działania THC i CBD na sen.

Wiele badań wykorzystuje wspólne działanie THC i CBD w różnych stosunkach. Często jest tak, że w badaniach nie udaje się dokładnie wskazać która z substancji odpowiada za konkretny efekt [3,6]. Warty zauważenia jednak jest odmiennosc działania obu tych substancji zależnie od stosunku ich dawek [3,12,13].

Bezsennosc

Jest to powszechny problem populacji [3,13]. Obecnie w leczeniu bezsennosci można podkreślić dwa główne problemy: mało opcji leków i leczenia terapeutycznego oraz potencjalne szkodliwe skutki zdrowotne wynikające z zastosowanej farmakoterapii. Niektóre badania wskazują zmniejszenie nasilenia bezsennosci podczas stosowania kannabinoidów. Jednak większość wyników jest mieszana [3]. Dowody wskazujące na korzyści płynące z zastosowania kannabinoidów w leczeniu objawów bezsennosci są w dużej mierze oparte na badaniach klinicznych, w których stosowano kannabinoidy w celu leczenia innych dolegliwosci takich jak lęk, ból czy stwardnienie rozsiane [10]. Niewiele badań skupia się na bezsennosci jako głównej chorobie możliwej do leczenia za pomocą kannabinoidów [10,14]. W badaniu z 2018 r. z wykorzystaniem aplikacji mobilnej zbierającej dane, możliwa była ocena, zgłaszanie subiektywnych efektów pozytywnych i skutków ubocznych marihuany. Przebadano w nim 2332 uczestników. Wyniki wykazały znaczne zmniejszenie nasilenia objawów takich jak lęk, depresja, czy też ból. Ze szczególnym wskazaniem pierwszych dwóch zaburzeń. Należy podkreślić, że w tym szczególnym badaniu bezsennosc została zbadana jako objaw lęku i wykazała najlepszy wynik złagodzenia symptomów wśród wszystkich badanych objawów [10,14]. Wczesne randomizowane badanie kontrolowane z podwójną ślepą próbą wykazało, że 160 mg CBD u uczestników cierpiących na bezsennosc lepiej poprawiło ich czas snu niż placebo i miało nie gorsze wyniki niż leczenie przy pomocy 5mg nitrazepamu [13]. THC nie jest odpowiedni w przypadku przewlekłej bezsennosci z powodu przyzwyczajania się organizmu do długotrwałego stosowania tej substancji, co może pogorszyć sen.

Podsumowując THC jest skuteczne jedynie w działaniu krótkotrwałym [13,16]. Jak dotąd brakuje dowodów na skuteczność terapii u osób ze zdiagnozowaną klinicznie bezsennoscią. Badania, które będą wykonywane w przyszłości muszą w zwalidowany sposób oceniać stan chorego, a środki farmakologiczne oparte na kannabinoidach powinny być odpowiednio dobrane. Całosc wymaga zebrania wyników badań, zarówno w perspektywie krótko- jak i długoterminowej [17].

Obturacyjny bezdech senny

Obturacyjny bezdech senny (OBS) jest najczęstszym zaburzeniem oddychania związanym ze snem w USA [1,3]. Charakteryzuje się on epizodami częściowej lub całkowitej zapaści górnych dróg oddechowych. Można go leczyć mechanicznie za pomocą urządzenia wytwarzającego dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych, chirurgicznie - usuwając wady anatomiczne w obrębie górnych dróg oddechowych lub farmakologicznie jako uzupełnienie terapii. Stosowanie tych metod ma wady i ograniczenia, przykładowo mogą one wynikać ze względu na nieprzestrzeganie i niestosowanie się do zaleceń podczas stosowania aparatu wykorzystującego dodatnie ciśnienie. Nieleczony OBS może powodować zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, metabolicznych, depresji i wypadków związanych z sennością [1]. Skutkiem tego typu problemów jest dalsze poszukiwanie i inwestowanie w inne potencjalne alternatywy terapeutyczne [3]. Z tego powodu między innymi wzrosło zainteresowanie wpływem kannabinoidów ze względu na ich neuromodulacyjne działanie na zwój nerwu błędnego.

Mimo ograniczonej ilości badań, wstępne wyniki są dość obiecujące [3,16]. W badaniach na zwierzętach dowiedziono, że kannabinoidy zmniejszają bezdech podczas snu, ale też mogą ubocznie powodować zmniejszenie fazy REM i spadek wydajności snu [2,3,18,19]. Zastrzyki z syntetycznej postaci THC (dronabinol) podawane do zwojów guzowatych gryzoni, powodowały stłumienie odruchowych bezdechów wywoływanych przez serotynę i oddziaływały na mięśnie rozszerzające górne drogi oddechowe, zwiększając ich aktywność [20]. Dzięki badaniom na ludziach potwierdzono, że dronabinol (delta-9-tetra-hydrocannabinol) zmniejsza wskaźnik bezdechu i sypnięcia przepony oraz subiektywną senność. Wyniki badań wpływu kannabinoidów na OBS są obiecujące, lecz potrzebne są badania oceniające długoterminową skuteczność i potencjalne skutki uboczne [2,3,19].

Zespół niespokojnych nóg

Jest to zaburzenie ruchowe związane ze snem, objawia się potrzebą poruszania nogami w trakcie snu. Nasila się wraz z brakiem aktywności ruchowej, a łagodzone jest przez ruch. Objawia się szczególnie wieczorem. Wpływa to na jakość snu i życia [2,3,21]. Etiologia tej choroby jest niepewna, lecz uważa się że może być powiązana głównie z układem dopaminergicznym i niedoborem żelaza. Chorobę można także powiązać z neuroprekaźnikami takimi jak glutaminian, kwas gamma aminomasłowy i endogenne opioidy [2,3]. Obecne leczenie polega na stosowaniu leków zastępujących dopaminę, agonistów dopaminy i ligandy kanałów wapniowych alfa-2-delta [19]. Leczenie obejmujące środki dopaminergiczne, które jest standardem, wiąże się z poważnymi skutkami ubocznymi mogącymi wystąpić w trakcie terapii m.in. nasilenie objawów zespołu niespokojnych nóg po rozpoczęciu leczenia (t.j. zjawisko augmentacji), czy kontrola impulsów mająca związek z agonistami dopaminy. Działania te ograniczają długoterminową skuteczność tych leków [17].

Znajomość neuromodulacyjnego działania endokannabinoidów i potencjalnego wpływu na zespół niespokojnych nóg, spowodowały wzrost zainteresowania kannabinoidami egzogennymi [3]. Do tej pory powstała bardzo mała ilość badań skupiających się na wpływie kannabinoidów na zespół niespokojnych nóg. Dwa główne, w pierwszym przypadku opisywały sześciu pacjentów z czego pięciu paliło marihuanę, a szósty przyjmował podjęzykowo dawkę CBD. W badaniu tym opisano całkowite ustąpienie objawów u tych pacjentów. W drugim przypadku badano dwunastu pacjentów, gdzie całkowita remisja wystąpiła u ośmiu z nich, a pozostali zgłaszali znaczne złagodzenie objawów [1,3,21,22].

Brak obiektywnych miar oceny zespołu niespokojnych nóg niestety uniemożliwia ustalenie sztywnych zasad badania nakierowywujących na jednoznaczne wnioski. Jednak wyniki są bardzo obiecujące, warte projektowania i przeprowadzania nowych badań oceniających potencjał zastosowania kannabinoidów w leczeniu zespołu niespokojnych nóg [1,3].

Podsumowanie

Upowszechnianie się użycia konopi indyjskich w celach medycznych związanych z zaburzeniami snu powoduje, że coraz bardziej istotne jest poznanie mechanizmów i skutków wchodzenia w interakcje kannabinoidów egzogennych z układem endokannabinoidowym człowieka [23].

Prace z ostatnich pięciu lat wydają się optymistycznie patrzeć na wykorzystanie kannabinoidów w celu łagodzenia zaburzeń snu. Wiele wyników jest pozytywnych i dających dobre efekty, przy niewielkich skutkach ubocznych. Niestety część badań jest opisem subiektywnych odczuć badanych i ciężko jest je porównać do innych bardziej obiektywnych, w szczególności, że obu nie ma zbyt wiele. Większość prac podsumowujących

efekty i zebrane dane, podkreśla brak podobnych badań, trudności w przeprowadzeniu ich ze względu na sposób, metodologię, sposoby obiektywnej oceny, a także aspekt prawny zależny od kraju, w którym prowadzone są badania dotyczących zastosowania roślin konopnych zawierających kannabinoidy.

Pośrednio wpływ kannabinoidów na zaburzenia snu można oceniać dzięki badaniom skupiającym się na wpływie tych substancji na inne schorzenia ludzkie, których efektem mogą być zaburzenia związane ze snem. Niestety ciężko ocenić wartość takich badań pod kątem tego konkretnego obszaru, gdy jest on jedynie pobocznym wynikiem badań prowadzonych w innym celu.

Podsumowując, potrzebne są dalsze prace badające ten temat, należy zwiększyć liczbę uczestników oraz ujednolicić i maksymalnie zobiektywizować wyniki takich badań.

Bibliografia:

1. Maddison KJ, Kosky C, Walsh JH. Is There a Place for Medicinal Cannabis in Treating Patients with Sleep Disorders? What We Know so Far. *Nat Sci Sleep*. 2022 May 18;14:957-968. doi: 10.2147/NSS.S340949. PMID: 35611178; PMCID: PMC9124464.
2. 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. PMID: 30624194; PMCID: PMC6326553.
3. Kaul M, Zee PC, Sahni AS. Effects of Cannabinoids on Sleep and their Therapeutic Potential for Sleep Disorders. *Neurotherapeutics*. 2021 Jan;18(1):217-227. doi: 10.1007/s13311-021-01013-w. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33580483; PMCID: PMC8116407.
4. Bhagavan, C., Kung, S., Doppen, M., John, M., Vakalalabure, I., Oldfield, K., Braithwaite, I., & Newton-Howes, G. (2020). Cannabinoids in the Treatment of Insomnia Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs* 2020 34:12, 34(12), 1217–1228. <https://doi.org/10.1007/S40263-020-00773-X>
5. Graczyk M, Łukowicz M, Dzierzanowski T. Prospects for the Use of Cannabinoids in Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry*. 2021 Mar 12;12:620073. doi: 10.3389/fpsy.2021.620073. PMID: 33776815; PMCID: PMC7994770.
6. Bilbao, A., & Spanagel, R. (2022). Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. *BMC Medicine*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/S12916-022-02459-1>
7. Dzierzanowski, T. (2018). Cannabinoids – the possible use in palliative medicine. *Palliative Medicine*, 10(1), 1–11. <https://doi.org/10.5114/PM.2018.77198>
8. MacCallum, C. A., & Russo, E. B. (2018). Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *European Journal of Internal Medicine*, 49, 12–19. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.004>
9. Li, J., Carvajal, R., Bruner, L., & Kaminski, N. E. (2021). The current understanding of the benefits, safety, and regulation of cannabidiol in consumer products. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 157, 112600. <https://doi.org/10.1016/J.FCT.2021.112600>
10. Kuhathasan, N., Minuzzi, L., MacKillop, J., & Frey, B. N. (2021). The Use of Cannabinoids for Insomnia in Daily Life: Naturalistic Study. *Journal of Medical Internet Research*, 23(10). <https://doi.org/10.2196/25730>
11. Mondino, A., Cavelli, M., González, J., Murillo-Rodriguez, E., Torterolo, P., & Falconi, A. (2021). Effects of Cannabis Consumption on Sleep. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1297, 147–162. https://doi.org/10.1007/978-3-030-61663-2_11/COVER
12. Corroon, J. (2021). Cannabinol and Sleep: Separating Fact from Fiction. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 6(5), 366. <https://doi.org/10.1089/CAN.2021.0006>

13. Henson, J. D., Vitetta, L., & Hall, S. (2022). Tetrahydrocannabinol and cannabidiol medicines for chronic pain and mental health conditions. *Inflammopharmacology*, 30(4), 1167. <https://doi.org/10.1007/S10787-022-01020-Z>
14. Stith, S. S., Vigil, J. M., Brockelman, F., Keeling, K., & Hall, B. (2018). Patient-reported symptom relief following medical cannabis consumption. *Frontiers in Pharmacology*, 9(AUG). <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2018.00916/FULL>
15. Babson, K. A., Sottile, J., & Morabito, D. (2017). Cannabis, Cannabinoids, and Sleep: a Review of the Literature. *Current Psychiatry Reports*, 19(4). <https://doi.org/10.1007/S11920-017-0775-9>
16. Varga, A. W., & Mokhlesi, B. (2019). REM obstructive sleep apnea: risk for adverse health outcomes and novel treatments. *Sleep & Breathing = Schlaf & Atmung*, 23(2), 413–423. <https://doi.org/10.1007/S11325-018-1727-2>
17. Suraev, A. S., Marshall, N. S., Vandrey, R., McCartney, D., Benson, M. J., McGregor, I. S., Grunstein, R. R., & Hoyos, C. M. (2020). Cannabinoid therapies in the management of sleep disorders: A systematic review of preclinical and clinical studies. *Sleep Medicine Reviews*, 53. <https://doi.org/10.1016/J.SMRV.2020.101339>
18. Calik, M. W., & Carley, D. W. (2017). Effects of Cannabinoid Agonists and Antagonists on Sleep and Breathing in Sprague-Dawley Rats. *Sleep*, 40(9). <https://doi.org/10.1093/SLEEP/ZSX112>
19. Samaha, D., Kandiah, T., & Zimmerman, D. (2020). Cannabis Use for Restless Legs Syndrome and Uremic Pruritus in in patients treated with maintenance dialysis: A Survey. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*, 7. <https://doi.org/10.1177/2054358120954944>
20. Schütz, S. G., Dunn, A., Braley, T. J., Pitt, B., & Shelgikar, A. v. (2021). New frontiers in pharmacologic obstructive sleep apnea treatment: A narrative review. *Sleep Medicine Reviews*, 57, 101473. <https://doi.org/10.1016/J.SMRV.2021.101473>
21. Megelin, T., & Ghorayeb, I. (2017). Cannabis for restless legs syndrome: a report of six patients. *Sleep Medicine*, 36, 182–183. <https://doi.org/10.1016/J.SLEEP.2017.04.019>
22. Ghorayeb, I. (2020). More evidence of cannabis efficacy in restless legs syndrome. *Sleep & Breathing = Schlaf & Atmung*, 24(1), 277–279. <https://doi.org/10.1007/S11325-019-01978-1>
23. Kesner, A. J., & Lovinger, D. M. (2020). Cannabinoids, Endocannabinoids and Sleep. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 13, 125. <https://doi.org/10.3389/FNMOL.2020.00125>