



Kannabinoidy w leczeniu zespołu obturacyjnych bezdechów podczas snu

Cannabinoids in treatment of obstructive sleep apnea syndrome

Paulina Maria Szot^{1,A-D}, Antoni Krzeski^{1,A,D-F}

¹ *Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska*

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych, D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Szot PM, Krzeski A. Kannabinoidy w leczeniu zespołu obturacyjnych bezdechów podczas snu. *Med Og Nauk Zdr.* 2022; 28(2): 137–141. doi: 10.26444/monz/149729

■ Streszczenie

Wprowadzenie i cel pracy. Zespół obturacyjnych bezdechów podczas snu (OBPS) jest spotykany u coraz większej liczby pacjentów. Jego negatywny wpływ na układ sercowo-naczyniowy oraz nieprzestrzeganie przez pacjentów zaleceń leczniczych zmuszają do badań nad nowoczesnymi rodzajami terapii, także tej farmakologicznej. Celem niniejszego przeglądu piśmiennictwa jest przedstawienie możliwości stosowania substancji z grupy kannabinoidów – kannabidiolu (CBD), delta 9-tetrahydrokannabinolu (THC) oraz ich syntetycznych analogów w leczeniu zespołu OBPS.

Metody przeglądu. Użycie elektronicznej bazy danych Pubmed oraz rejestrów badań klinicznych pozwoliło znaleźć przeglądy piśmiennictwa, badania przedkliniczne oraz kliniczne dotyczące farmakoterapii zespołu OBPS substancjami z grupy kannabinoidów. Użyto słów kluczowych „OSAS pharmacotherapy”, „cannabinoid”, „sleep apnea” oraz ich kombinacji. Wybrane prace oryginalne zostały opublikowane w latach 2010–2021 oraz dotyczyły wpływu syntetycznego odpowiednika THC, dronabinolu, na ilościowe i jakościowe parametry snu.

Opis stanu wiedzy. Badania nad kannabinoidami w leczeniu zespołu OBPS, mimo małej ilości danych, dają obiecujące wyniki, które wykazują ich skuteczność. Syntetyczny analog THC, dronabinol, jest lekiem zmniejszającym liczbę bezdechów podczas snu, poprawiającym jego jakość oraz zwiększającym udział snu wolnofalowego. Podczas badań został uznany za lek bezpieczny i dobrze tolerowany.

Podsumowanie. Mimo iż aktualne wyniki badań dowodzą skuteczności leków z grupy kannabinoidów w leczeniu zespołu OBPS, konieczne jest przeprowadzenie badań wielośrodkowych, aby określić ich profil bezpieczeństwa, długoterminowe skutki ich stosowania, odpowiednie dawkowanie oraz ustalić, pacjenci o którym fenotypie mogą zyskać najwięcej ze stosowania takiej terapii.

Słowa kluczowe

kannabinoidy, obturacyjne bezdechy podczas snu, dronabinol

■ Abstract

Introduction and Objective. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is becoming increasingly more prevalent in the general population. Its negative impact on the cardiovascular system and patients' non-compliance to validated treatment options is a stimulus for research on novel OSAS therapies, including pharmacotherapy. The aim of the study was to discuss the possibility of using cannabinoids, such as cannabidiol (CBD), delta – 9 tetrahydrocannabinol (THC) and their synthetic analogues, as a form of OSAS treatment.

Review methods. The Pubmed database and Clinical Trial Registries were searched and reviewed for pilot studies, review articles, preclinical and clinical trials concerning using cannabinoids as an OSAS treatment option. The following key words and their combinations were used: „OSAS pharmacotherapy”, „cannabinoids”, and „sleep apnea”. The selected original articles were published between 2010 – 2021, and focused on the effect of dronabinol and synthetic THC analogue on qualitative and quantitative sleep quality parameters.

Brief description of the state of knowledge. Data concerning cannabinoids as an OSAS treatment option are scarce; however, show promising results confirming their effectiveness. Synthetic analogue of THC (dronabinol) was confirmed to reduce the number of apnoea episodes during sleep, improve the quality of sleep, and increase slow-wave sleep time in clinical trials. During trials the drug was considered safe and well-tolerated.

Summary. Despite the fact that current results of research show that cannabinoids are effective in the treatment of OSAS, there is a substantial need for a multi-centre, long-term study on a large sample of patients, safety, long-term effects and dosing. The phenotype of patients who would benefit most by complying to such therapy should be determined.

Key words

sleep, obstructive sleep apnea syndrome, cannabinoids, dronabinol

Użyte skróty

AHI – apnoea/hypopnoea index; **BMI** – body mass index; **CBD** – kannabidiol; **CPAP** – continuous positive airway pressure; **FDA** – food and drug administration; **OBPS** – obturacyjne bezdechy podczas snu; **RDI** – respiratory distress index; **THC** – delta 9-tetrahydrokannabinol

Adres do korespondencji: Paulina Maria Szot, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Stępińska 19/25, 00-739 Warszawa, Polska
E-mail: paulinaszotszkolny@gmail.com

Nadesłano: 23.03.2022; zaakceptowano do publikacji: 4.05.2022; publikacja online: 07.06.2022

WPROWADZENIE

Zespół obturacyjnych bezdechów podczas snu (OBPS) jest spotykany u coraz większej liczby pacjentów – według aktualnych badań zespołu OBPS o umiarkowanym i ciężkim przebiegu doświadcza do 20% mężczyzn oraz do 10% kobiet po menopauzie [1]. Jego wpływ na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego oraz nieprzestrzeganie przez pacjentów zaleceń leczniczych zmuszają do badań nad nowoczesnymi rodzajami terapii, także tej farmakologicznej. Stosowanie leczenia z użyciem CPAP (ang. *continuous positive airway pressure*), terapii pozycyjnej czy leczenia chirurgicznego nie jest możliwe do zdołania u każdego pacjenta, a fakt, że metody te nie są skuteczne u wszystkich, zniechęca pacjentów i prowadzi do wybiórczego przestrzegania zaleceń specjalisty. Aktualnie na rynku nie są dostępne leki, które zmniejszyłyby liczbę bezdechów podczas snu. Trwają jednak nad nimi badania, których rezultaty są obiecujące. Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie na podstawie literatury możliwości leczenia zachowawczego przy pomocy substancji z grupy kannabinoidów, ich mechanizmu działania na układ oddechowy oraz potencjalnego stosowania w przypadku leczenia zespołu OBPS.

1. TYPY KANNABINOIDÓW, ICH MECHANIZM DZIAŁANIA ORAZ WPŁYW NA FUNKCJONOWANIE I KONTROLĘ UKŁADU ODDECHOWEGO

Kannabinoidy, w tym roślina *Cannabis sativa*, używane są przez ludzi z powodu swoich usypiających, psychoaktywnych, uspakajających, przeciwzapalnych oraz uśmierzających ból właściwości [2]. Najprościej kannabinoidy możemy podzielić na dwie grupy: grupę endogenną, czyli produkowaną przez nasz organizm, oraz grupę egzogenną. Grupa

endogenna to anandamid oraz 2-arachidonoliglicerol [3]. Do drugiej grupy zaliczamy ponad 160 związków, jednak najlepiej poznane są delta 9-tetrahydrokannabinol (THC) oraz kannabidiol (CBD), które badane są pod kątem ich działania na wielorakie zaburzenia snu [3]. Kannabinoidy są ligandami dla receptorów – CB1 oraz CB2, których charakterystyka została przedstawiona w tab. 1. Receptory CB1 położone są ośrodkowo (opuszka węchowa, hipokamp, jądra podstawy), natomiast receptory CB2 umieszczone są obwodowo (komórki i narządy układu immunologicznego, układ sercowo-naczyniowy). Przypuszcza się, że receptory CB1 odgrywają rolę w indukcji snu [3] oraz regulacji objętości oddechowej, częstości oddechowej, bronchokonstrykcji [4]. Receptory CB1 aktywują także układ serotonergiczny, co przekłada się na ich rolę regulacyjną cyklu snu [3].

Należące do grupy egzogennej kannabinoidów delta 9-tetrahydrokannabinol (THC) oraz kannabidiol (CBD) mają odmienne działanie, przedstawione w tab. 2.

Potencjalne działanie lecznicze kannabinoidów w różnych dziedzinach medycyny poskutkowało produkcją ich syntetycznych odpowiedników – syntetycznego THC (np. dronabinol, nabilon), syntetycznego CBD czy też syntetycznej mieszanki THC i CBD w różnych proporcjach (np. Sativex). Jedynym dostępnym w Polsce lekiem jest Sativex, który stosowany jest w łagodzeniu umiarkowanych/ciężkich objawów spastyczności u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, sprzedawany w postaci aerozolu do stosowania w jamie ustnej, wypisywany na receptę Rpw – lek narkotyczny [5]. Możliwe jest również wypisanie recepty na marihuanę medyczną, która w stanie Minnesota (USA) jest zarejestrowana jako lek do leczenia zespołu OBPS [15]. Na szczególną uwagę zasługuje wspomniany dronabinol, stosowany doustnie, nioselektywny agonista receptorów CB1 oraz CB2, który jako jedyny jest badany pod kątem leczenia zespołu OBPS wśród ludzi. W Stanach Zjednoczonych jest

Tabela 1. Charakterystyka receptorów kannabinoidowych

	Receptor CB1	Receptor CB2
Lokalizacja – od najbliższej lokalizacji	Opuszka węchowa, hipokamp, jądra podstawy, mózdzek, kora mózgu, przegroda, jądro migdałowe, podwzgórze, części pnia mózgu, róg tylny rdzenia kręgowego, wzgórze, róg przedni rdzenia kręgowego, jądra nerwów z włóknami przywspółczulnymi, neurony jelitowego układu nerwowego, jądro ruchowe nerwu podjęzykowego [18]	Komórki i narządy układu immunologicznego (np. makrofagi), układ sercowo-naczyniowy, przewód pokarmowy, wątroba, tkanka tłuszczowa, kości, układ rozrodczy
Działanie	Receptor związany z białkiem G; inhibicja powstawania cyklicznego AMP oraz uwalniania jonów wapnia	Receptor związany z białkiem G; inhibicja powstawania cyklicznego AMP

Źródło: [2]

Tabela 2. Charakterystyka działania CBD i THC

	CBD	THC
Mechanizm działania	Odwrotny agonista receptora CB2, niekompetycyjny antagonist receptoru CB1, agonista receptora serotoniny 5HT1a	Agonista receptora CB1 o większym powinowactwie niż CBD
Efekt działania	Przeciwzapalne, potencjalne przeciwbólowe, przeciwdepresyjne, przeciwłękowe, brak działania psychotycznego	Dawki małe: działanie psychoaktywne, przeciwbólowe. Dawki umiarkowane: derealizacja, depersonalizacja, zaburzenia myślenia, efekt przeciwbólowy. Dawki duże: sedacja
Wpływ na sen	Ograniczona liczba badań, prawdopodobne działanie wzmacniające czujność	Stosowanie przez krótki czas: opóźnienie początku snu, wzmocnienie snu, dłuższy sen*, zmniejszenie liczby faz snu REM, zmniejszenie czujności po początku snu, zwiększenie liczby faz snu wolnofalowego*. Stosowanie przez długi czas: spadek liczby faz snu wolnofalowego, zwiększenie czujności po początku snu, sen przerywany * wyniki rozbieżne w różnych badaniach
	Stosowanie razem: CBD przeciwdziała działaniu sedacyjnemu spowodowanemu THC	
Rozwinięcie zależności	Mniejsza zależność	Większe ryzyko objawów odstawiennych, ryzyko nadużywania

Źródło: [3]

zaakceptowany przez Agencję Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration) do leczenia wyniszczenia/jadłowstrętu u chorujących na AIDS oraz wymiotów i/lub mdłości u osób w trakcie chemioterapii [6]. Przepuszczalnie może być stosowany w leczeniu zespołu OBPS, o czym świadczą badania kliniczne [11–13]. Nie jest on dopuszczony do użytku w Polsce. Najczęstsze działania niepożądane występujące podczas stosowania dronabinolu to bóle brzucha, zawroty głowy, euforia, nudności, reakcje paranoidalne, bezsenność, wymioty oraz zaburzenia myślenia [7]. Uwagę zwraca również możliwość upośledzenia zdolności prowadzenia pojazdów oraz nadmierna senność w czasie dnia [6].

Działanie kannabinoidów, polegające na łagodzeniu przebiegu zespołu OBPS, uwarunkowane jest obecnością receptorów CB1 oraz CB2 w obrębie dolnego zwoju nerwu błędnego, nazywanego także zwojem węzłowym [4]. Nerwy błędne przewodzą z płuc do pnia mózgu informacje dotyczące objętości oddechowej, częstości oddechowej, bronchokonstrykcji [4]. Aferentna aktywacja nerwu błędnego podnosi ryzyko wystąpienia bezdechu podczas snu przez aktywację receptorów serotoninowych 5-HT₃, które obecne są na zwoju węzłowym. Ich aktywacja prowadzi do zmniejszenia napięcia mięśni dróg oddechowych oraz zaburzenia ich rytmogeny [8]. Badania [8–10, 18] wskazują, że dożylnie podanie serotoniny wywołuje wystąpienie bezdechu u szczurów. Stwierdza się, że kannabinoidy, działając przez receptor CB1, hamują aktywność receptorów 5-HT₃ [8]. Zatem regulacja pobudzenia nerwowego przez agonisty/antagonisty receptorów kannabinoidowych ma potencjalne skutki neuromodulujące [8], które mogą wpływać na występowanie bezdechów.

Zbadano rolę układu endogennych kannabinoidów u pacjentów ze stwierdzonym zespołem OBPS. R. Jumpert i wsp. (2010) porównali stężenia 2-arachidonoglicerolu, oleiloetanolidu oraz anandamidu u pacjentów zdrowych (n = 57) oraz ze stwierdzonym na podstawie polisomnografii zespołem OBPS (n = 20). U pacjentów z zespołem OBPS stwierdzono istotnie wyższą ilość oleiloetanolidu, która była proporcjonalna do nasilenia przebiegu choroby (mierzone na podstawie wskaźnika RDI, ang. *respiratory distress index*) oraz proporcjonalna do wartości wskaźnika BMI (ang. *body mass index*). Wśród zdrowych pacjentów stężenie oleiloetanolidu nie było proporcjonalne do wartości wskaźnika BMI, co według badaczy może wskazywać, że stężenie endogennych kannabinoidów jest silniej skorelowane z nasileniem przebiegu zespołu OBPS. Autorzy dochodzą do konkluzji, że endogenne kannabinoidy (głównie oleiloetanolid) odgrywają rolę u chorych z zespołem OBPS – prawdopodobnie jest to działanie neuroprotekcyjne chroniące przed przewlekłą hipoksją oraz utrzymanie czujności (mechanizm kompensacyjny w stanie ograniczonego snu oraz senności w czasie dnia) [17].

2. BADANIA DZIAŁANIA KANNABINOIDÓW PRZEPROWADZONE NA ZWIERZĘTACH

Potencjalne zmniejszanie ilości bezdechów przez substancje z grupy kannabinoidów, zostało przebadane podczas eksperymentów z udziałem zwierząt, w szczególności szczurów. Przedstawione zostaną cztery z nich.

D. Carley i wsp. (2002) przeprowadzili badanie mające na celu poznanie wpływu endogennych (oleamid) i egzogennych (THC) kannabinoidów na stabilność oddechową

podczas snu u szczurów Sprague-Dawley (szczury albinosy, szczep wsobny). Podając zwierzętom dożylnie serotoninę, wywołano u nich bezdech przez aktywację obwodowych receptorów serotoninowych (5-HT₃). Badanie wykazało, że podanie zarówno endo-, jak i egzogennych kannabinoidów zmniejszyło liczbę bezdechów u szczurów, a także przyczyniło się do stabilizacji oddechu [9].

M. Calik i wsp. (2014) zbadali efektywność nastrzykiwania dronabinolu do zwoju węzłowego nerwu błędnego u szczurów Sprague-Dawley w zmniejszaniu liczby bezdechów wywołanych dożylnym podaniem serotoniny. Badanie wykazało, że taki zabieg redukuje występowanie bezdechów u szczurów. Dowiedziono również, że użycie dronabinolu zwiększyło fazową aktywację mięśnia bródkowo-językowego. Nie miało natomiast wpływu na jego aktywność toniczną [10].

Calik i Carley (2014) zbadali, który z receptorów kannabinoidowych, CB1 czy CB2, poprzez swoją aktywację ma działanie polegające na zmniejszeniu liczby bezdechów u szczurów. Szczurom Sprague-Dawley podano dootrzewnowo antagonistę receptora CB1 (AM251) i/lub antagonistę receptora CB2 (AM630). Zwierzętom podano dożylnie serotoninę oraz nastrzyknięto dronabinolem zwoj węzłowy. Wyniki wykazały, że działanie polegające na zmniejszeniu liczby bezdechów dronabinolu jest uwarunkowane działaniem na receptory CB1, ponieważ jedynie antagonisty receptorów kannabinoidowych CB1 skutecznie hamowały działanie dronabinolu. Za takim mechanizmem przemawia również fakt, iż u myszy, u których zablokowano ekspresję genu dla CB1, stwierdzono większą liczbę bezdechów podczas snu [8, 19]. Calik i Carley zwracają jednak uwagę, że nie możemy całkowicie wykluczyć roli receptora CB2 w oddziaływaniu na receptory niekannabinoidowe, a mające wpływ na występowanie bezdechów [19]. Badacze stwierdzili również, że dronabinol redukuje czas snu spędzony w fazie REM, a efekt ten nie jest odwracalny przez zastosowanie antagonistów receptorów CB [8]. Redukcja czasu snu spędzonego w fazie REM może powodować upośledzenie funkcji poznawczych [20] oraz senność w czasie dnia [16].

Calik i Carley (2016) zbadali, czy dronabinol ma działanie ośrodkowe. Szczurom Sprague-Dawley podano dożylnie serotoninę. Następnie do komór bocznych układu komorowego mózgu podano dronabinol oraz powtórzono podane serotoniny dożylnie. Przez cały czas trwania badania przeprowadzono elektromiografię mięśnia bródkowo-językowego oraz monitorowano tor oddychania przy użyciu tensometru. Dronabinol podany ośrodkowo nie zmniejszył liczby oraz czasu trwania bezdechów wywołanych podaniem serotoniny ani nie wypłynął na aktywność mięśnia bródkowo-językowego. Autorzy dochodzą do konkluzji, że dronabinol zmniejsza liczbę bezdechów jedynie przez działanie obwodowe – supresję aktywności nerwu błędnego [18].

3. BADANIA KLINICZNE

Obiecujące wyniki badań przeprowadzonych z udziałem zwierząt pozwoliły na badania kliniczne dotyczące skuteczności dronabinolu w leczeniu zespołu OBPS wśród ludzi.

Pierwsze takie badanie zostało przeprowadzone w 2013 roku przez B. Prasad i wsp. Autorzy zbadali trzy czynniki: bezpieczeństwo stosowania dronabinolu u ludzi, jego wpływ na redukcję liczby bezdechów (użyto wskaźnika AHI) oraz wpływ na wskaźniki saturacji krwi tlenem (użyto SpO₂

nadir [najniższa odnotowana saturacja krwi tlenem] oraz czas snu, kiedy saturacja była mniejsza lub równa 85%). Do badania zakwalifikowano 17 pacjentów (6 mężczyzn i 11 kobiet) o średniej wieku 51,6 roku, średniej wartości wskaźnika BMI 36,1 oraz średniej wartości wskaźnika AHI 48,8. Siedem dni przed rozpoczęciem terapii dronabinolem pacjenci zaprzestali stosowania terapii CPAP. Samo badanie trwało 21 dni – pacjenci przyjmowali dronabinol doustnie 30 min przed snem – zaczynając od dawki 2,5 mg przez pierwszy tydzień, a następnie przyjmując 5 mg podczas drugiego tygodnia oraz 10 mg podczas ostatniego tygodnia badania. Dawki były zwiększane tylko przy dobrej tolerancji leku przez pacjenta. Przed rozpoczęciem terapii dronabinolem oraz w 7., 14. oraz 21. dniu badania wykonano polisomnografię. W czasie stosowania dronabinolu przez pacjentów nie odnotowano poważnych reakcji niepożądanych. Zgłaszali oni jednak wzmożoną senność (29% badanych przy dawce 2,5 mg, 14% przy dawce 5 mg oraz 50% przy dawce 10 mg) oraz wzmożony apetyt (23% pacjentów przyjmujących dawkę 2,5 mg, efekt ustąpił po zwiększeniu dawki do 5 i 10 mg). Nie odnotowano zmian masy ciała w przeciągu 21 dni badania. Dwoch pacjentów odstąpiło od kontynuacji badania – u jednego wystąpiły palpacje serca, natomiast u drugiego poziom nasycenia krwi tlenem spadł poniżej 75% przez więcej niż 5% czasu snu. Wśród 15 pacjentów, którzy ukończyli badanie, odnotowano istotne średnie obniżenia wartości wskaźnika AHI o $14,1 \pm 17,5$ ($p = 0,003$). Stwierdzono istotne średnie obniżenie wartości wskaźnika AHI podczas snu w fazie NREM ($-16,31 \pm 18,0$; $p = 0,003$) oraz w pozycji na plecach ($-15,23 \pm 23,0$; $p = 0,02$). Efekt działania dronabinolu nie był zależny od jego dawki oraz utrzymywał się przez cały czas snu. Badanie nie wykazało istotnych różnic w wartościach wskaźników oksymetrycznych. Autorzy zwracają uwagę na bardzo heterogenną odpowiedź pacjentów na dronabinol. Statystycznie istotna różnica w wartości wskaźnika AHI w pozycji leżącej na plecach wskazuje na działanie modulujące dronabinolu na nerw podjęzykowy, który odpowiedzialny jest za przeciwdziałanie zapadaniu się części ustnej gardła podczas bezdechu [11].

Carley i wsp. (2018) przeprowadzili podwójnie zaślepienie randomizowane badanie oceniające skuteczność dronabinolu w leczeniu zespołu OBPS wśród ludzi. Do badania zakwalifikowano 73 uczestników z potwierdzonym zespołem OBPS (średnia wartość wskaźnika AHI $25,9 \pm 11,3$; średnia wartość wskaźnika BMI $33,4 \pm 5,5$ oraz średnia wieku $53,6 \pm 9$ lat). Pacjenci przyjmowali dronabinol doustnie 1 godzinę przed snem przez 6 tygodni. Przed rozpoczęciem badania uczestnicy zaniechali stosowania terapii CPAP. Osoby badane zostały podzielone na 3 grupy: 1) 21 pacjentów przyjmujących dawkę 2,5 mg; 2) 27 pacjentów przyjmujących dawkę 10 mg (cotygodniowe zwiększanie dawki jak w powyższym badaniu); 3) 25 pacjentów przyjmujących placebo. Przeprowadzono badanie polisomnograficzne przed rozpoczęciem terapii dronabinolem oraz po jej zakończeniu. W grupie badanej przyjmującej dawkę 2,5 mg dronabinolu dziennie wartość wskaźnika AHI spadła średnio o $10,7 \pm 4,4$ ($p = 0,02$). W grupie badanej przyjmującej dawkę 10 mg dronabinolu dziennie wartość wskaźnika AHI spadła średnio o $12,9 \pm 4,3$ ($p = 0,003$). Pacjenci przyjmujący dawkę 10 mg dziennie byli najbardziej zadowoleni z wyników leczenia dronabinolem oraz odnotowano u nich istotny statystycznie spadek wartości Epworth Sleepiness Scale ($-3,8 \pm 0,8$ pkt ($p < 0,0001$) w porównaniu do rozpoczęcia badania oraz $-2,3$

$\pm 1,2$ pkt ($p = 0,05$) w porównaniu do grupy żyjącej placebo). 88% badanych zgłosiło skutki uboczne stosowania dronabinolu – 25,8% z nich doświadczyło nadmiernej senności, 8% – bólów głowy, 8% – wymiotów i nudności, 4% – zawrotów głowy. Większość pacjentów (73%) oceniła skutki uboczne jako łagodne. U dwóch pacjentów wystąpiły poważne skutki uboczne – wypadek samochodowy u osoby żyjącej placebo oraz u osoby leczonej dronabinolem – silne wymioty i biegunka, które wymagały hospitalizacji z powodu odwodnienia. Grupy badane nie różniły się znacząco od grup kontrolnych pod względem liczby zgłaszanych działań niepożądanych. Autorzy stwierdzili, że wyniki ich badania potwierdzają możliwość stosowania dronabinolu w leczeniu zespołu OBPS, a sam lek uznali za bezpieczny i dobrze tolerowany [12].

S. Farabi i wsp. (2014) przeprowadzili badanie oceniające efekt dronabinolu na obiektywne parametry jakości snu ocenione przy użyciu elektroencefalogramu. Badaniem objęto 15 pacjentów z rozpoznaniem zespołem OBPS, którzy przez 3 tygodnie żyli doustnie dronabinol w dawkach 2,5; 5 oraz 10 mg, zależnie od zgłaszanych przez nich działań niepożądanych. Stwierdzono statystycznie istotną zmianę w udziale snu wolnofalowego (fale delta i theta), który odpowiedzialny jest za głęboki wypoczynek, w czasie snu osób badanych oraz wzmocnienie cykli ultradobowych. Ten efekt dronabinolu był zależny od podanej dawki. Autorzy stwierdzają, że powodem ww. wyników może być zmniejszenie liczby bezdechów podczas snu, co przekłada się na zredukowaną fragmentację snu [13].

Aktualnie prowadzone jest jedno badanie kliniczne oceniające wpływ dronabinolu na leczenie zespołu OBPS, jednak jego wyniki nie zostały jeszcze opublikowane [14].

4. STANOWISKA ORGANIZACJI ZAJMUJĄCYCH SIĘ MEDYCYNĄ SNU

Amerykańska Akademia Medycyny Snu przedstawiła swoje stanowisko dotyczące stosowania medycznej marihuany i różnych jej pochodnych (THC czy CBD oraz ich syntetycznych odpowiedników) w leczeniu zespołu OBPS. Mimo iż badania przeprowadzone na zwierzętach oraz dwa badania, którymi objęto ludzi, dają obiecujące wyniki, stowarzyszenie to nie zaleca stosowania leków z tej grupy [15]. Nie znamy długoterminowych efektów ich działania – długofalowej jakości snu, tolerancji leku przez organizm oraz bezpieczeństwa [3]. B. Kolla i wsp. (2018) zauważają, że w każdym badaniu przeprowadzonym wśród ludzi większość badanych odczuwała subiektywne oraz obiektywne efekty uboczne stosowania medycznej marihuany i jej pochodnych, takie jak senność w czasie dnia (którą przecież próbuje się zredukować, lecząc zespół OBPS), za co prawdopodobnie odpowiada zmniejszenie liczby cykli REM w czasie snu [16], a także upośledzenie zdolności prowadzenia pojazdów. Autorzy poruszają także kwestię możliwego zwiększenia się masy ciała przy stosowaniu dronabinolu, który przecież jest lekiem leczącym jadłowstręt u chorych na AIDS [16]. Wzrost masy ciała nie jest pożądanym wśród osób chorujących na zespół OBPS, ponieważ często on sam jest przyczyną choroby [16]. Co ciekawe, w przytoczonych badaniach nie odnotowano różnic w hipoksemii mimo mniejszej liczby bezdechów podczas snu. Stosując leki z grupy kannabinoidów, poprawiamy jakość snu pacjenta, ale nie zmniejszamy ryzyka

Tabela 3. Zalety i wady leczenia zespołu OBPS z zastosowaniem kannabinoidów

Zalety	Wady
<ul style="list-style-type: none"> • stosunkowo niewiele osób odczuwa skutki uboczne zażywania kannabinoidów, które ustępują przy dłuższym czasie ich stosowania • spadek AHI • poprawa subiektywnej oceny efektywności snu • zwiększony udział snu wolnofalowego, odpowiedzialnego za głęboki wypoczynek • wzmocnienie cyklu ultradobowych • brak efektu „końca dawki” 	<ul style="list-style-type: none"> • możliwy wzrost masy ciała • zmęczenie w czasie dnia • upośledzenie zdolności prowadzenia pojazdów • brak poprawy wartości wskaźników oksymetrycznych • zmniejszenie liczby cykli REM snu • heterogenna odpowiedź na lek

chorób sercowo-naczyniowych związanych z przewlekłą hipoksemią [3]. Należy zatem zadać pytanie, czy nie lepsze jest ciągłe udoskonalanie leczenia, stosując CPAP czy terapię pozycjonalną zamiast leczenia objawowego. Należy również zdawać sobie sprawę, że syntetyczne mieszanki (np. Sativex) mają działanie miorelaksacyjne – nadmierna relaksacja mięśni utrzymujących drożność dróg oddechowych może prowadzić do pogorszenia przebiegu zespołu OBPS. Autorzy ww. artykułów zwracają także uwagę na niedokładność i przedwczesną zgodę na stosowanie medycznej marihuany u osób chorych na zespół OBPS, co miało miejsce w stanie Minnesota w USA. Nie można mylić kannabidiolu, THC i medycznej marihuany z jedynym dokładnie zbadanym lekiem – dronabinolem, ponieważ każde z nich ma inne działanie. Pacjenci w stanie Minnesota mogą otrzymać od farmaceuty THC bądź CBD, które nie były rzetelnie zbadane pod kątem skuteczności w leczeniu objawowym zespołu OBPS. Przy stosowaniu i przepisywaniu kannabinoidów należy pamiętać, że odpowiedź każdej osoby na ich zażywanie jest heterogenna [3]. Potrzeba większej liczby badań, aby ustalić, pacjenci o którym fenotypie mogą zyskać najwięcej ze stosowania takiej terapii.

W tab. 3 przedstawiono zalety i wady terapii kannabinoidami w leczeniu zespołu OBPS na podstawie wniosków z badań przed- i klinicznych.

PODSUMOWANIE

Aktualnie badania kliniczne przeprowadzone wśród ludzi wskazują, że substancja z grupy kannabinoidów, dronabinol, zmniejsza liczbę bezdechów podczas snu, poprawia efektywność snu oraz zwiększa udział snu wolnofalowego. Jest uważana za lek bezpieczny oraz dobrze tolerowany. Konieczne jest przeprowadzenie badań wielośrodkowych, aby określić profil bezpieczeństwa takich leków w przypadku terapii zespołu OBPS, długoterminowe skutki ich stosowania oraz odpowiednie dawkowanie.

PIŚMIENNICTWO

1. Akashiba T, Inoue Y, Uchimura N, et al. Sleep Apnea Syndrome (SAS) Clinical Practice Guidelines 2020. *Sleep and Biological Rhythms*. 2022; 20(1): 5–37. doi: 10.1016/j.resinv.2021.08.010
2. Zou S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System.

- International Journal of Molecular Sciences. 2018; 19(3): 833. doi: 10.3390/ijms19030833
3. Kaul M, Zee P, Sahni A. Effects of Cannabinoids on Sleep and their Therapeutic Potential for Sleep Disorders. *Neurotherapeutics*. 2021; 18(1): 217–227. doi: 10.1007/s13311-021-01013-w
4. Calik M, Carley D. Intracerebroventricular injections of dronabinol, a cannabinoid receptor agonist, does not attenuate serotonin-induced apnea in Sprague-Dawley rats. *Journal of Negative Results in Biomedicine*. 2016; 15(8). doi: 10.1186/s12952-016-0052-1
5. Sativex (kannabidiol + delta-9-tetrahydrokannabinol) aerozol do stosowania w jamie ustnej – działanie, dawkowanie, cena, refundacja. *Medycyna Praktyczna online*. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/88409,Sativex-aerozol-do-stosowania-w-jamie-ustnej> (access: 2022.01.17)
6. Ward S, Lichtman A, Piomelli D, et al. Cannabinoids and Cancer Chemotherapy-Associated Adverse Effects. *JNCI Monographs*. 2021; 58: 78–85. DOI: 10.1093/jncimonographs/lgab007
7. O'Donnell B, Meissner H, Gupta V. Dronabinol. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
8. Calik M, Carley D. Cannabinoid Type 1 and Type 2 Receptor Antagonists Prevent Attenuation of Serotonin-Induced Reflex Apneas by Dronabinol in Sprague-Dawley Rats. *PLoS ONE*. 2014; 9(10). doi: 10.1371/journal.pone.0111412
9. Carley D, Pavlovic S, Janelidze M, et al. Functional Role for Cannabinoids in Respiratory Stability During Sleep. *Sleep*. 2002; 25(4): 388–395.
10. Calik M, Radulovacki M, Carley D. Intranodose ganglion injections of dronabinol attenuate serotonin-induced apnea in Sprague-Dawley rat. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2014; 190: 20–24. doi: 10.1016/j.resp.2013.10.001
11. Prasad B, Radulovacki M, Carley D. Proof of Concept Trial of Dronabinol in Obstructive Sleep Apnea. *Frontiers in Psychiatry*. 2013; 4: 1–5. doi: 10.3389/fpsy.2013.00001
12. Carley D, Prasad B, Reid K, et al. Pharmacotherapy of Apnea by Cannabinoid Mimetic Enhancement, the PACE Clinical Trial: Effects of Dronabinol in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. 2017; 41(1). doi: 10.1093/sleep/zsx184
13. Farabi S, Prasad B, Quinn L, et al. Impact of Dronabinol on Quantitative Electroencephalogram (qEEG) Measures of Sleep in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2014; 10(01): 49–56. doi: 10.5664/jcsm.3358
14. ANZCTR – Registration. <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=378058&isReview=true> (access: 2022.01.17).
15. Ramar K, Rosen I, Kirsch D, et al. Medical Cannabis and the Treatment of Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Position Statement. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2018; 14(04): 679–681. doi: 10.5664/jcsm.7070
16. Kolla B, Mansukhani M, Olson E, et al. Medical Cannabis for Obstructive Sleep Apnea: Premature and Potentially Harmful. *Mayo Clinic Proceedings*. 2018; 93(6): 689–692. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.04.011
17. Jumpertz R, Wiesner T, Blüher M, et al. Circulating Endocannabinoids and N-acyl-ethanolamides in Patients with Sleep Apnea – Specific Role of Oleylethanolamide. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2010; 118(09): 591–595. doi: 10.1055/s-0030-1253344
18. Calik M, Carley D. Effects of Cannabinoid Agonists and Antagonists on Sleep and Breathing in Sprague-Dawley Rats. *Sleep*. 2017; 40(9). doi: 10.1093/sleep/zsx112
19. Kuiken D. Dream Function. Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology. 2017.