

Zastosowanie kannabinoidów u osób starszych

The use of cannabinoids in older people

Józef Muszyński¹, Anna Świejkowska², Oskar Matuszak³, Weronika Banach⁴, Maksymilian Ulewicz⁵, Mariola Pawlaczyk⁶

¹ Wojewódzki Szpital Wielospecjalistyczny im. dr. Jana Jonstona w Lesznie, Polska

² Szpital Uniwersytecki im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze, Polska

³ Szpital Wojewódzki w Opolu, Polska

⁴ Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu, Polska

⁵ Szpital Wojewódzki w Poznaniu, Polska

⁶ Katedra i Zakład Kosmetologii Praktycznej i Profilaktyki Chorób Skóry, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

Streszczenie

Kannabinoidy są coraz częściej stosowane przez osoby starsze w celach medycznych. Ze względu na mnogość potencjalnych korzystnych działań tych substancji, prognozuje się ich dalsze szerokie wykorzystanie w medycynie. W zależności od rodzaju substancje te mogą być pochodzenia roślinnego, zwierzęcego lub syntetycznego. Obecnie najczęstsze zastosowanie znajdują pozyskiwane z roślin fitokannabinoidy: delta-9-tetrahydrokannabinol (THC) oraz kannabidiol (CBD). Oba te związki różnią się mechanizmem działania. Osoby starsze stosują kannabinoidy najczęściej w leczeniu bólu, do poprawy zdrowia psychicznego czy w przypadku bezsenności. Istnieją przesłanki, że substancje te mogą znaleźć zastosowanie również w innych jednostkach chorobowych typowych dla populacji geriatrycznej. Należy jednak wziąć pod uwagę możliwość występowania działań niepożądanych, szczególnie niebezpiecznych w populacji seniorów. Liczba randomizowanych badań klinicznych poświęconych zastosowaniu kannabinoidów u osób starszych jest stosunkowo mała. Stwarza to konieczność kontynuowania badań poświęconych wpływowi tych substancji na organizm ludzi starszych i możliwościom ich leczniczego wykorzystania w tej grupie wiekowej. *Geriatrics 2025;19:38-47. doi: 10.53139/G.20251907*

Słowa kluczowe: osoby starsze, kannabinoidy, medyczna marihuana, fitoterapia, geriatrics

Summary

Cannabinoids are increasingly used by older people for medical purposes. Due to the multitude of potential beneficial effects of these substances, their further widespread use in medicine is forecast. Depending on the type, these substances can be of plant, animal or synthetic origin. Currently, the most commonly used phytocannabinoids obtained from plants are: delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD). Both of these compounds differ in their mechanism of action. Older people most often use cannabinoids to treat pain, insomnia, and improve mental health. There are indications that these substances may also be used in other diseases typical of the geriatric population. However, the possibility of adverse effects, particularly dangerous in the senior population, should be taken into account. The number of randomized clinical trials devoted to the use of cannabinoids by the elderly is relatively small. Therefore, this creates the need to continue research on the impact of these substances on the body of older people and the possibilities of their therapeutic use in this age group. *Geriatrics 2025;19:38-47. doi: 10.53139/G.20251907*

Keywords: elderly, cannabinoids, medical marijuana, phytotherapy, geriatrics

Skróty:

ALS – stwardnienie zanikowe boczne (ang. *amyotrophic lateral sclerosis*)

CBI – receptor kannabinoidowy typu 1 (ang. *cannabinoid-1 receptor*)

CB2 – receptor kannabinoidowy typu 2 (ang. *cannabinoid-2 receptor*)
 CBD – kannabidiol (ang. *cannabidiol*)
 CBDV – kannabidiwarin (ang. *cannabidivarin*)
 CBM CBDV – leki na bazie konopi (ang. *cannabis-based medicines*)
 CRPS – zespół wielobjawowego bólu miejscowego (ang. *complex regional pain syndrome*)
 DVRPS – skala bólu dla obrońców i weteranów (ang. *Defense and Veterans Pain Rating Scale*)
 ECS – układ endokannabinoidowy (ang. *endocannabinoid system*)
 HIV – wirus nabytego niedoboru odporności (ang. *Human Immunodeficiency Virus*)
 MS – stwardnienie rozsiane (ang. *multiple sclerosis*)
 NK – komórki naturalnej cytotoksyczności (ang. *natural killer cells*)
 NRS – numeryczna skala oceny bólu (ang. *Numeric Rating Scale*)
 OUN – ośrodkowy układ nerwowy
 SDLP – odchylenie standardowe położenia bocznego (ang. *Standard Deviation of Lateral Position*)
 THC – delta-9-tetrahydrokannabinol (ang. *tetrahydrocannabinol*)
 VAS – analogowa skala oceny bólu (ang. *Visual Analog Scale*)
 ZTL-101 – nazwa ekstraktu kannabinoidowego

Wstęp

Kannabinoidy, które pierwotnie zostały wyizolowane z konopi indyjskich stanowią grupę substancji oddziałujących na receptory kannabinoidowe. Przypisuje się im szerokie spektrum działania, w tym właściwości przeciwbólowe, przeciwzapalne i neuroprotektoryjne. Wykazują także działanie przeciwdrgawkowe, przeciwłękowe oraz przeciwdepresyjne. Dodatkowo mogą działać przeciwwymiotnie i przeciwnowotworowo, a także regulować apetyt i metabolizm. Wspierają funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego oraz wykazują właściwości przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze [1]. Przewiduje się, że wykorzystanie preparatów na bazie konopi indyjskich w populacji osób starszych będzie coraz częstsze. Ma się do tego przyczynić łatwiejszy dostęp do nich, wzrastające potrzeby medyczne starzejącej się populacji i określenie nowych wskazań do zastosowania terapeutycznego kannabinoidów, wynikające z poszerzenia wiedzy na ten temat. Jak wynika z dostępnych badań, osoby po 60. roku życia stosujące preparaty zawierające kannabinoidy najczęściej używają ich w celu leczenia bólu, bezsenności, niepokoju i depresji [2]. Problemy te są powszechne wśród starszych pacjentów i wymagają skutecznych metod terapeutycznych. Pomimo rosnącej liczby badań i zastosowań klinicznych, nadal brakuje precyzyjnych rekomendacji dotyczących optymalnego wykorzystania kannabinoidów w terapii pacjentów geriatrycznych [3]. Konieczne jest przeprowadzenie badań analizujących potencjalne korzyści i ryzyko związane z ich stosowaniem przez osoby starsze. Celem pracy był przegląd publikacji dotyczących potencjalnych zastosowań kannabinoidów w leczeniu chorób występujących u osób starszych oraz

określenie działań kannabiodów, które mogą determinować w przyszłości rekomendacje terapeutyczne w tej grupie wiekowej.

Materiały i metody

Przeprowadzono przegląd publikacji oryginalnych oraz przeglądowych w języku polskim i angielskim dotyczących stosowania kannabinoidów u osób starszych. Do wyszukiwania artykułów wykorzystano bazy danych Google Scholar i PubMed. Przegląd literatury prowadzono w okresie od kwietnia do października 2024 roku. Podczas wyszukiwania użyto haseł: cannabinoids AND older adult AND elderly AND old person, co zaowocowało 1528 wynikami. Aby zapewnić wysoką jakość przeglądu, przeprowadzono proces selekcji składający się z kilku etapów. Na początku odrzucono 432 duplikaty oraz 796 artykułów niezwiązanych z tematem przeglądu. Następnie dokonano analizy abstraktów 300 publikacji, z których 120 wybrano do szczegółowej oceny pełnych tekstów. Po szczegółowej analizie treści oraz ocenie pod kątem aktualności, metodologii badań i znaczenia w kontekście stosowania kannabinoidów u osób starszych – szczególnie w leczeniu bólu, psychiatrii i innych potencjalnych zastosowaniach – ostatecznie do przeglądu włączono 38 artykułów.

Budowa i mechanizm działania kannabinoidów

Kannabinoidy to grupa związków organicznych oddziałujących na receptory kannabinoidowe. Wśród nich można wyróżnić egzokannabinoidy, takie jak związki pochodzenia roślinnego (fitokannabinoidy),

uzyskane laboratoryjnie kannabinoidy syntetyczne, a także endokannabinoidy, które naturalnie występują w organizmach ludzi i zwierząt. [1]. Układ endokannabinoidowy składa się z receptorów kannabinoidowych oraz CB2, endogennych kannabinoidów, neuroprzebieżników oraz enzymów, które regulują ich syntezę i rozkład. Odgrywa on istotną rolę w reakcji obronnej organizmu, odpowiedzi na czynniki stresogenne, reguluje napięcie mięśniowe i rozszerza naczynia krwionośne [4]. Receptory CB1 występują przede wszystkim presynaptycznie na zakończeniach nerwowych, głównie w układzie limbicznym, korze mózgowej, hipokampie, rdzeniu kręgowym oraz ciele migdałowatym [1]. Oprócz ośrodkowego układu nerwowego (OUN) znajdują się również w obwodowym układzie nerwowym oraz w tkance tłuszczowej, jelitach, mięśniach, nerkach, płucach, wątrobie, a także w śródbłonku naczyń krwionośnych, jądrach, jajnikach i komórkach układu immunologicznego. Receptor kannabinoidowy CB2 występuje przede wszystkim obwodowo, na powierzchni komórek hemopoetycznych, komórek układu odpornościowego (limfocyty B i T, komórki NK, monocyty, makrofagi), keratocytów, a także w śledzionie i migdałkach [1,4]. W obrębie OUN można go wykryć także w astrocytach oraz komórkach mikrogleju, w przeciwieństwie do receptorów CB1. Receptory kannabinoidowe, zarówno CB1, jak i CB2, pełnią funkcję immunomodulacyjną, powodując redukcję syntezy cytokin prozapalnych i wzrost uwalniania cytokin przeciwzapalnych [1]. Porównanie lokalizacji i funkcji aktywacji receptorów kannabinoidowych zawarto w tabeli I.

Kannabinoidy to dominujące i najbardziej charakterystyczne związki występujące w różnych odmianach konopi indyjskiej (*Cannabis indica*) oraz konopi siewnych *Cannabis sativa L.* (*Cannabaceae*) [5]. Fitokannabinoidy, jako metabolity wtórne, odpowiadają za charakterystyczne dla tego gatunku działania farmakologiczne [6]. Można je znaleźć głównie w żeńskich

kwiatostanach oraz liściach [1]. Z tego względu, oprócz wyciągów roślinnych, najczęściej wykorzystywanym surowcem jest ziele konopi [6]. Potoczna nazwa kannabinoidów, które wykazują właściwości lecznicze, to marihuana lecznicza [1,6]. Spośród ponad 100 fitokannabinoidów zidentyfikowanych do tej pory, najistotniejszymi, najlepiej przebadanymi i obecnie stosowanymi w lecznictwie są delta-9-tetrahydrokannabinol (THC) oraz kannabidiol (CBD) [6]. Również w przypadku syntetycznych kannabinoidów, takich jak dronabinol oraz nabilon (syntetyczna pochodna THC), działanie farmakologiczne zostało naukowo udowodnione [5,6]. Egzogenne kannabinoidy naśladują endokannabinoidy, działając przez te same receptory. Jednak endogenne odpowiedniki są ograniczone do okolic aktywowanych neuronów działając jedynie przez ograniczony czas [1]. Poprzez receptory kannabinoidowe CB2 komórek mikrogleju, THC i CBD osłabiają reakcje zapalne i wykazują efekt przeciwbólowy [1,4]. Pobudzenie receptorów CB1 hamuje uwalnianie z zakończeń presynaptycznych kwasu gamma-aminomasłowego [1] powodując normalizację przewodnictwa glutaminergicznego oraz wzrost autofagii, co może hamować występowanie zjawisk neurodegeneracyjnych [4].

Niewielka różnica w strukturze THC i CBD jest przyczyną odmiennego sposobu ich działania [5]. THC jest częściowym agonistą receptorów CB1 i CB2, wykazuje więc działanie przeciwbólowe, spazmolityczne, przeciwwymiotne oraz neuroprotektoryjne [4,5]. Dzięki zdolności hamowania enzymu cyklooksygenazy, THC uniemożliwia syntezę prostaglandyn, redukując procesy zapalne. [5]. Wywołuje stan euforii i relaksacji i uznawany jest za środek uzależniający [1].

CBD natomiast jako antagonist receptorów kannabinoidowych wykazuje efekt przeciwbólowy, przeciwdrgawkowy oraz przeciwwymiotny [4]. Hamuje uwalnianie kwasu arachidonowego i wpływa na zmianę aktywności cyklooksygenazy oraz lipooksygenazy, dzia-

Tabela I. Porównanie lokalizacji i efektów pobudzenia receptorów kannabinoidowych

Table I. Comparison of the location and stimulation effects of cannabinoid receptors

Charakterystyka receptora	CB1	CB2
Lokalizacja	Powierzchnia neuronów ośrodkowego układu nerwowego (układ limbiczny, hipokamp, kora mózgowa, mózdzek, zwoje podstawy, rdzeń kręgowy, ciała migdałowate)	Mięsień sercowy, płuca, wątroba, nerki, jajniki, jądra, prostata, komórki śledziony, komórki migdałków, komórki hemopoetyczne, keratocyty, limfocyty B, makrofagi, monocyty, komórki NK
Efekt pobudzenia receptora	Wpływ na koncentrację, koordynację, poczucie czasu, wrażenia zmysłowe, procesy pamięciowe, działanie przeciwbólowe	Działanie prozapalne, immunosupresyjne, przeciwbólowe

łając przeciwwzpalnie [1]. Mechanizm działania CBD odpowiada za zmniejszenie ryzyka wystąpienia reakcji niepożądanych takich jak tachykardia czy lęk, nie powoduje pobudzenia psychoaktywnego, które można zaobserwować przy stosowaniu THC [4,5]. Potwierdzono także neuroprotektoryjną rolę CBD oraz jego zdolność do ograniczenia stresu oksydacyjnego [1]. Nowe potencjalne wskazania terapeutyczne dla kannabinoidów wynikają z obserwacji klinicznych poświęconych ocenie zagrożeń związanych z ich stosowaniem. Dotychczas przeprowadzone badania wskazują, że stosowanie kannabinoidów jest nie tylko skuteczne, ale także stosunkowo bezpieczne [1]. Dowiedziono ich korzystnego wpływu w leczeniu napadów drgawkowych, nudności i wymiotów, bezsenności czy bólu [6].

Leczenie bólu

Odczuwanie bólu jest subiektywne i ma indywidualny charakter dla każdego człowieka. Wyróżnia się trzy główne rodzaje bólu: nocycyptywny, neuropatyczny oraz ośrodkowy. Ból nocycyptywny związany jest z uszkodzeniem tkanek i opisuje się go jako ostry, kłujący bądź pulsujący. Uszkodzenie receptorów i nerwów rdzeniowych powoduje nieprawidłowe przesyłanie sygnałów do mózgu, co prowadzi do bólu neuropatycznego. Natomiast ból ośrodkowy wiąże się ze wzmocnieniem sygnałów obwodowych na skutek uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego [7]. Almong i wsp. przeprowadzili badanie mające na celu ustalenie bezpiecznego okna terapeutycznego wziewnego podawania THC oraz jego efektu przeciwbólowego u pacjentów w przedziale wiekowym 18-65 lat cierpiących z powodu przewlekłego bólu. Wykazano, że pojedyncza dawka 0,5 mg THC powoduje znaczną analgezję przy jednoczesnym ograniczeniu działań niepożądanych. Podwyższenie dawki do 1,0 mg THC spowodowało niemal dwukrotne zwiększenie efektu przeciwbólowego w porównaniu z dawką 0,5 mg. Przy zastosowaniu THC u chorych z przewlekłym bólem neuropatycznym i zespołem wieloobjawowego bólu miejscowego w dawkach 0,5 mg i 1,0 mg, odnotowano zmniejszenie intensywności bólu co najmniej o 2 punkty przy zastosowaniu wizualnej analogowej skali oceny bólu odpowiednio u 63,64% i 69,57% [8].

Eibach i wsp. zbadali wpływ fitokannabinoidu, kannabidiwarinu (CBDV), na redukcję bólu neuropatycznego u pacjentów HIV-pozytywnych w wieku od 18 do 65 lat. Z przeprowadzonych badań wynika, że CBDV nie obniża intensywności bólu w tej grupie [9].

Na świecie odnotowuje się rosnącą liczbę zachorowań na cukrzycę typu I i II oraz powikłań z nią związanych, w tym obwodowej neuropatii cukrzycowej (ang. *diabetic polyneuropathy*, DPN), występującej u połowy chorych, co stanowi około 366 milionów osób na całym świecie. Spośród tych chorych 15% odczuwa ból i skarży się na przeczulicę stóp, nasilającą się w nocy. Wallace i wsp. wykazali, że wziewne podanie konopi indyjskich prowadzi do zależnej od dawki redukcji natężenia bólu u pacjentów z DPN [10]. Ból związany z chorobą nowotworową występuje u około 60% pacjentów poddawanych leczeniu przeciwnowotworowemu i u 90% chorych z zaawansowaną chorobą. W ostatnim czasie obserwuje się wzrost zainteresowania terapią przeciwbólową z użyciem kannabinoidów [11]. Skuteczność konopi wydaje się ograniczona, a poprawa analgezji u pacjentów stosujących wysokie dawki opiatów i leków neuropatycznych jest trudna do osiągnięcia [12]. Badania o niskim ryzyku błędu systematycznego wykazały, że u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową dodanie kannabinoidów do opiatów nie spowodowało zmniejszenia intensywności bólu w porównaniu z placebo [11]. Podkreśla się konieczność przeprowadzenia randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo medycznej marihuany w porównaniu z placebo i standardowymi metodami leczenia przeciwbólowego pacjentów chorujących na nowotwór [12]. Sajdeya i wsp. ocenili wpływ używania konopi indyjskich u pacjentów geriatrycznych na wyniki leczenia bólu pooperacyjnego. Autorzy stwierdzili, że stosowanie marihuany przez osoby starsze wiązało się ze zwiększonym poziomem bólu i większym zapotrzebowaniem na opioidy [13]. Zestawienie badań dotyczących zastosowań kannabinoidów w leczeniu bólu przedstawiono w tabeli II.

Zastosowanie w psychiatrii

Warto podkreślić, że efekty działania różnych odmian marihuany mogą się znacząco różnić, co wynika z ich składu chemicznego. Kluczową rolę odgrywa tu stosunek CBD do THC: CBD łagodzi nasilenie lęku, natomiast THC, znane ze swoich właściwości psychoaktywnych i przeciwbólowych, może wywołać efekt odwrotny [14]. W 2020 roku w USA 15% populacji osób w wieku 65 lat i starszych deklarowało stosowanie konopi w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Sześćdziesiąt jeden procent osób sięgnęło po marihuanę po raz pierwszy w wieku podeszłym (w wieku 60 lat i więcej). Najczęściej używali oni konopi w celach medycznych, w tym 73%

Tabela II. Zestawienie badań dotyczących skuteczności kannabinoidów w łagodzeniu bólu

Table II. Summary of studies on the efficacy of cannabinoids in relieving pain

Autorzy	Metodologia	Wyniki
Among i wsp.[2]	Badano efekt przeciwbólowy THC oceniany skalą VAS u 27 pacjentów (średnia wieku 48,3 lat) z przewlekłym bólem.	W grupie otrzymującej dawkę 0,5 mg, 63,64% pacjentów wykazało co najmniej 2-punktową redukcję bólu w skali VAS, a w grupie otrzymującej dawkę 1,0 mg odsetek ten wyniósł 69,57%. Dla porównania, w grupie placebo jedynie 26,09% pacjentów osiągnęło podobną redukcję bólu.
Eibach i wsp. [3]	Za pomocą skali NRS oceniono skuteczność CBDV w leczeniu bólu neuropatycznego u 32 osób zakażonych HIV (średnia wieku 50,31 lat).	Średnia intensywność bólu w skali NRS na koniec leczenia CBDV była o 0,62 punktu wyższa w porównaniu z placebo; różnica ta nie była istotna statystycznie (P = 0,16).W grupie leczonej CBDV, 9 pacjentów doświadczyło redukcji bólu o co najmniej 20%, a w grupie placebo 19 pacjentów.
Wallace i wsp.[8]	Grupa 16 pacjentów (średnia wieku 56,9 lat), cierpiących na obwodową neuropatię cukrzycową. Oceniano przy pomocy skali VAS wpływ pojedynczej dawki placebo oraz dawek 1%, 4% i 7% THC na redukcję spontanicznego, wywołanego oraz poznawczego bólu VAS.	Stwierdzono istotnie zależny od dawki wpływ marihuany na ból spontaniczny i wywołany. Przy czym wpływ stosowania marihuany na ból spontaniczny był bardziej spójny niż wpływ na ból wywołany.
Boland i wsp.[11]	Metaanaliza 6 badań oceniających wpływ stosowania kannabinoidów w leczeniu bólu nowotworowego.	W porównaniu z placebo (p = 0,80) dodanie kannabinoidów do opioidów nie zmniejszyło bólu nowotworowego u dorosłych z zaawansowanym nowotworem.
Sajdeya i wsp.[13]	Retrospektywne badanie 504 pacjentów w wieku 65–72 lat, analizujące wpływ konopi indyjskich na wyniki leczenia bólu pooperacyjnego ocenianego według DVPRS.	Wyniki DVPRS były wyższe u użytkowników marihuany (mediana 4,68 vs. 3,88) w porównaniu do grupy nie stosującej marihuany, różnica 0,80 (95% CI: 0,19–1,36; p = 0,01). Pacjenci stosujący marihuane przyjmowali większe dawki opioidów w przeliczeniu na morfinę w ciągu 24 godzin po operacji (mediana 42,50 mg vs. 30,00 mg).

CBDV – kannabidiwarin, DVPRS, NRS, THC – delta-9-tetrahydrokannabinol, VAS, HIV

z powodu bólu, 29% w związku z zaburzeniem snu, 24% ze względu na lęk a 17% na depresję. Ponad trzy czwarte respondentów stwierdziła, że konopie są pomocne w jednym z wymienionych wskazań [15]. Gundugurti i wsp. wykazali, że stosowanie nanodyspersywalnego roztworu kannabinodolu wykazuje skuteczność w leczeniu łagodnych do umiarkowanych zaburzeń lękowych [16]. Z kolei badania Kaysera i współpracowników sugerują, że stosowanie nabilonu może wspomóc skuteczność terapii ekspozycji z powstrzymaniem reakcji u pacjentów z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi [17]. W Kanadzie przeprowadzono badanie z udziałem 9766 osób powyżej 65. roku życia, które stosowały olej z konopi. Wyniki wskazały na pozytywny wpływ tej substancji w kilku obszarach: 72,7% uczestników zgłosiło zmniejszenie dolegliwości bólowych, 64,5% odnotowało poprawę jakości snu, a 52,8% zauważyło lepszy nastrój. Ponadto, 35,6% badanych zredukowało dawki przyjmowanych opioidów, a 19,9% zmniejszyło

stosowanie benzodiazepin [2]. W badaniu przeprowadzonym na grupie 23 uczestników o średniej wieku 53 ± 9 lat zaobserwowano, że podawanie kannabinoidów przyczyniło się do szybszego zasypiania, dłuższego snu, poprawy jego jakości oraz większego poczucia wypoczęcia po przebudzeniu [18]. Stosowanie marihuany jako środka nasennego budzi obawy dotyczące potencjalnego upośledzenia funkcji następnego dnia, co ma kluczowe znaczenie dla bezpieczeństwa, zwłaszcza w kontekście prowadzenia pojazdów. Badanie z 2024 roku wykazało, że pojedyncza dawka doustna 10 mg THC (w połączeniu z 200 mg CBD) nie prowadzi do istotnego upośledzenia funkcji poznawczych u dorosłych w porównaniu z placebo i nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów [19]. Z kolei inne badanie wykazało, że średnia dawka 56,93 mg THC może znacząco pogorszyć sprawność prowadzenia pojazdów [20]. Należy zwrócić uwagę, że odstawienie regularnie stosowanych kannabinoidów może prowadzić do przerywanego snu, co tłumaczy

Tabela III. Zestawienie badań dotyczących skuteczności kannabinoidów w psychiatrii

Table III. Summary of studies on the efficacy of cannabinoids in psychiatry

Autorzy	Metodologia	Wyniki
Tumati i wsp. [2]	Ocena wpływu oleju konopnego stosowanego u 9766 pacjentów (średnia wieku 73,2 lat) na odczuwanie bólu, zaburzenia nastroju, snu oraz na redukcję dawek jednocześnie stosowanych leków.	Zmniejszenie bólu odnotowano u 72,7%, poprawę jakości snu u 64,5%, poprawę nastroju u 52,8%, redukcję dawek opioidów u 35,6%, ograniczenie dawek stosowanych benzodiazepin u 19,9%.
Yang i wsp. [15]	Badanie ankietowe w grupie 83 osób powyżej 65 lat którzy stosowali konopie w ciągu ostatnich 3 lat w celu: leczenia bólu, zaburzeń snu, lęku, wymiotów, migren, depresji, demencji, libido.	Ponad 75% respondentów zgłosiło, że konopie są „w pewnym stopniu” lub „bardzo” pomocne w łagodzeniu analizowanych objawów, przy niewielu skutkach ubocznych.
Gundugurti i wsp. [16]	Wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne porównujące wpływ doustnego nanodyspersyjnego roztworu CBD (150 mg/mL) do placebo u chorych od 18 do 64 lat, na leczenie łagodnego do umiarkowanego lęku.	CBD spowodował obniżenie lęku, towarzyszącej depresji, poprawił jakość snu i jakość życia chorych, był dobrze tolerowany, nie spowodował zdarzeń niepożądanych
Kayser i wsp. [17]	Badanie pilotażowe oceniające wpływu nabilonu (syntetycznej formy THC) u 11 chorych na zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne w wieku od 23 do 60 lat na efektywność psychoterapii poznawczo-behawioralno, metodą ekspozycji i powstrzymania reakcji	Lepsze wyniki uzyskano w grupie stosujących nabilon. Preparat był dobrze tolerowany przez chorych.
Walsh i wsp. [18]	Badanie randomizowane, które miało na celu ocenę dwutygodniowego podjęzykowego stosowania ekstraktu kannabinoidowego (ZTL-101) u 23 pacjentów w wieku od 25 do 70 lat, cierpiących na przewlekłą bezsenność (z objawami trwającymi co najmniej 3 miesiące).	Uczestnicy przyjmujący ZTL-101 w porównaniu z placebo zasypiali szybciej, spali dłużej, jakość ich snu była lepsza, czuli się bardziej wypoczęci po przebudzeniu.
Suraev i wsp. [19]	Randomizowane, krzyżowe badanie kliniczne w warunkach podwójnie ślepej próby, oceniające funkcje poznawcze następnego dnia po stosowaniu THC (10 mg) i CBD (200 mg), u 20 pacjentów w wieku od 25 do 65 lat, którzy cierpieli na bezsenność.	Testy poznawcze dotyczące uwagi, pamięci roboczej oraz szybkości przetwarzania informacji, a także zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych nie obniżyły się.
Di Ciano i wsp. [20]	Ocena równowagi i koordynacji ruchowej (SDLP) po spożyciu THC u 31 regularnych użytkowników konopi w wieku od 65 do 79 lat.	Palenie marihuany zwiększyło SDLP i zmniejszyło średnią prędkość po 30 minutach od zakończenia palenia. Średnia różnica w SDLP wynosząca około 2,0 do 2,5 cm jest podobna do tej obserwowanej w badaniach drogowych po odurzających dawkach alkoholu

CBD – kannabidiol, SDLP), ZTL-101 – nazwa ekstraktu kannabinoidowego

się wystąpieniem zespołu odstawiennego [21]. Palenie marihuany wiąże się ze zwiększonym ryzykiem psychozy i dysfunkcji neurokognitywnych, co jest najlepiej udokumentowane w grupie młodych dorosłych i nastolatków brak natomiast danych dotyczących populacji osób starszych, a ze względu na zmniejszoną rezerwę neuronalną w tej grupie wystąpienie tych efektów ubocznych wydaje się bardzo prawdopodobne [22]. Dane piśmiennictwa wskazują na zwiększoną częstość samobójstw, myśli i prób samobójczych u osób stosujących konopie indyjskie [23]. Te wnioski potwierdza australijskie badanie osób z zaburzeniami psychicznymi, które wykazało, że wśród starszych mężczyzn

zazwyczających konopie indyjskie, istniało wyższe ryzyko wystąpienia próby samobójczej niż w populacji ogólnej. Ryzyko to rosło wraz ze wzrostem częstości używania konopi indyjskich [24]. Zainteresowanie zastosowaniem kannabinoidów jako leków w starzejących się populacjach cały czas wzrasta, zarówno wśród personelu medycznego, jak i samych pacjentów [25]. Niestety brak dostatecznej liczby badań dotyczących ich działania, utrudnia postawienie jednoznacznych wniosków stosunku korzyści w wybranych sytuacjach klinicznych do ryzyka i wskazuje na dalszą potrzebę ich kontynuowania [26]. Zestawienie badań dotyczących zastosowań kannabinoidów w psychiatrii przedstawiono w tabeli III.

Inne potencjalne zastosowania kannabinoidów

Brown i wsp. przeprowadzili retrospektywną analizę efektów leczenia lekami na bazie konopii (CBM) w różnych wskazaniach u pacjentów powyżej 50. roku życia. Z danych wynika, że jest to najszybciej powiększająca się grupa wiekowa osób korzystających legalnie z preparatów zawierających kannabinoidy. Programy leczenia obejmowały takie schorzenia jak padaczka, jaskra, zaburzenia immunologiczne, stwardnienie rozsiane, nudności i wymioty wywołane chemioterapią, chorobę Parkinsona, stwardnienie zanikowe boczne oraz choroba Leśniowskiego-Crohna [3]. W izraelskim badaniu w grupie pacjentów w wieku od 28 do 79 lat, leczonych medyczną marihuaną z powodu przewlekłego bólu, zaobserwowano, że marihuana, według subiek-

tywnego odczucia chorych, przyczyniała się do relaksu, łagodziła ból, poprawiała sen i funkcjonowanie. Wnioski z badania były zbierane w formie wywiadu, a ujemną stroną była mała liczba uczestników, wynosząca 19 [27]. DeFrancesco i wsp. opisali przypadek 81-letniej pacjentki z chorobą Alzheimer, u której zastosowanie kannabinoidów doprowadziło do zmniejszenia zachowań destrukcyjnych, objawów lękowych oraz sedacji, co przekładało się na jej lepsze funkcjonowanie i łatwiejsze sprawowanie opieki nad chorą [28]. Kavia i wsp. wykazali, że stosowanie kannabinoidów w postaci aerozolu wpływa na zmniejszenie codziennych epizodów nietrzymania moczu, nykturii i pilnej potrzeby oddawania moczu u chorych na MS z nadreaktywnym pęcherzem. Pozytywne wyniki uzyskano u 84% osób z grupy stosującej kannabinoidy w porównaniu do 58%

Tabela IV. Publikacje dotyczące potencjalnych zastosowań kannabinoidów u osób starszych

Table IV. Publications on potential uses of cannabinoids in the elderly

Autorzy	Metodologia	Wyniki
Brown i wsp. [3]	Analiza kwestionariuszy samooceny w grupie 4447 pacjentów w wieku od 50 do 100 lat, z towarzyszącymi schorzeniami, takimi jak padaczka, jaskra, zaburzenia immunologiczne, MS, nudności i wymioty wywołane chemioterapią, choroba Parkinsona, ALS lub choroba Leśniowskiego-Crohna, którzy oceniali swój stan po rozpoczęciu stosowania marihuany leczniczej w porównaniu do stanu początkowego.	Stan pacjentów od rozpoczęcia leczenia w porównaniu ze stanem ocenianym początkowo: 10,8% zgłosiło, że ich stan bardzo znacznie poprawił się, 31,4%, że znacznie poprawił się, 30,5% odczuło minimalną poprawę, 24,7% nie zauważyło zmian. Pogorszenie stanu zdrowia minimalne zgłosiło 1,4% pacjentów, znaczne 0,9%, a bardzo znaczne 0,4%.
DeFrancesco i wsp. [28]	Przypadek 81-letniej pacjentki z chorobą Alzheimer, u której zastosowano dronabinol w celu łagodzenia objawów neuropsychiatrycznych w zaawansowanym stadium demencji związanej z tą chorobą.	Stwierdzono zmniejszenie poziomu agresji i lęku oraz poprawę stanu emocjonalnego chorej, przy zachowaniu dotychczasowej sprawności ruchowej i płynności mowy.
Lavie-Ajayi i wsp. [27]	Analiza subiektywnych odczuć cielesnych u 19 pacjentów kliniki leczenia bólu w wieku od 28 do 79 lat, którzy stosowali medyczną marihuanę. Oceniano: odczucie ulgi, powrót do normalnego funkcjonowania, występowaniu objawów ubocznych.	Analiza wykazała u badanych trzy główne tematy dotyczące odczuć cielesnych: 1) uczucia odprężenia 2) zwiększoną zdolność snu oraz 3) działania niepożądane w postaci bólu głowy, odurzenia i nieprzyjemnego zapachu marihuany. Respondenci wskazali, że palenie marihuany pozytywnie wpływało na apetyt i poprawiało samopoczucie.
Kavia i wsp. [29]	Badano wpływ aerozolu zawierającego 2,7 mg THC oraz 2,5 mg CBD na redukcję dziennej liczby epizodów nietrzymania moczu u 67 osób ze średnią wieku 48,6 lat chorujących na MS i nadreaktywny pęcherz.	Zmniejszenie liczby epizodów nykturii i codziennych epizodów nietrzymania moczu o 84% w porównaniu do grupy placebo (58%)
Ceolin i wsp. [31]	Przegląd sześciu badań oryginalnych, w których uczestniczyło 869 osób, analizujący użycie kannabinoidów w terapii anoreksji u osób starszych.	U pacjentów przyjmujących nabilon w dawce 1 mg dziennie zaobserwowano istotny wzrost spożycia kalorii w porównaniu do grupy placebo. Wśród osób stosujących THC stwierdzono, że 17,6% z nich przybrało na wadze o $\geq 10\%$ przy dawkach kapsułek wynoszących 5 mg lub 10 mg dziennie, bez znaczących skutków ubocznych.

ALS – stwardnienie zanikowe boczne), CBD – kannabidiol, MS – stwardnienie rozsiane, THC – tetrahydrokannabinol

z grupy placebo [29]. Grotetenhermen i wsp. w przeglądzie piśmiennictwa, zwrócili uwagę na badania potwierdzające pozytywny wpływ preparatów z marihuaną na osłabienie tików u osób z zespołem Tourette'a oraz dyskinez spowodowanych leczeniem lewodopą u pacjentów z chorobą Parkinsona. Ponadto badacze wskazują, że do najczęstszych pozarejestracyjnych zastosowań kannabinoidów należą zwiększenie apetytu, łagodzenie nudności oraz leczenie spastyczności niezwiązanej ze MS [30].

Innym wskazaniem jest anoreksja wieku podeszłego. Choroba może prowadzić do niedożywienia i zwiększonego ryzyka śmiertelności, gdyż zwiększa ryzyko upadków, ogranicza mobilność osób starszych prowadząc do depresji i pogorszenia funkcji poznawczych. Przegląd systematyczny opublikowany w 2024 roku wskazuje, że u starszych chorych onkologicznych istnieją dowody, chociaż niejednoznaczne, na poprawę apetytu i przyrost masy ciała. Nadal jednak brakuje danych dotyczących zastosowania kannabinoidów w niedożywieniu niezwiązanym z chorobą nowotworową [31]. Zestawienie badań dotyczących zastosowań kannabinoidów w potencjalnych wskazaniach u osób starszych przedstawiono w tabeli IV.

Działania niepożądane i interakcje lekowe kannabinoidów

Rosnąca dostępność kannabinoidów i próby ich terapeutycznego wykorzystania w licznych schorzeniach skłaniają do prowadzenia badań nad ich bezpiecznym stosowaniem. Jest to niezwykle istotne w przypadku pacjentów starszych, u których wielochorobowość, związana z nią wielolekowość i odmienna farmakokinetyka leków predysponują do występowania reakcji niepożądanych o znacznym nasileniu [32]. Wśród działań niepożądanych stosowania CBM wymienia się suchość w jamie ustnej, zawroty głowy, tachykardię, zmęczenie, hipotonię ortostatyczną, rozluźnienie mięśni, zwiększony apetyt, zmniejszone łzawienie, splątanie, senność, halucynacje oraz ostre epizody psychotyczne. Z drugiej strony, niektóre z tych działań mogą mieć zastosowanie terapeutyczne. Na przykład efekt rozluźnienia mięśni może być wykorzystany do redukcji sztywności mięśniowej w leczeniu spastyczności, co zostało zatwierdzone w takich krajach jak Niemcy czy Stanach Zjednoczonych [30,33]. Zwiększone łaknienie z kolei znajduje pozytywne zastosowanie w terapii anoreksji u osób starszych [31]. W przypadku stosowania wyłącznie THC obserwowano działanie uspokajające

i senność, ból głowy, euforię, suchość jamy ustnej, zawroty głowy, zaburzenia mobilności i równowagi. Ma to szczególne znaczenie dla osób starszych, ponieważ może przyczynić się do upadków, a tym samym niepełnosprawności i w konsekwencji obniżenia jakości życia. Z kolei łączne stosowanie THC i CBD znacząco zwiększa częstość występowania nudności, wymiotów, suchości w jamie ustnej, uczucia zmęczenia i znużenia, zawrotów głowy, senności i dezorientacji [34]. Badanie z 2024 roku pokazuje, że niska dawka 10 mg THC z 200 mg CBD nie wpływa na funkcje poznawcze ani zdolność prowadzenia pojazdów. W innym doniesieniu wykazano, że dawka 56,93 mg THC może znacząco pogorszyć sprawność prowadzenia pojazdów przez osoby starsze. Różnice te podkreślają znaczenie wpływu dawki THC na możliwość osłabienia reakcji psychomotorycznych w prowadzeniu pojazdów [19,20]. Kaskie i wsp. wskazują, że wraz ze wzrostem popularności konopi w populacji osób starszych, liczba osób uzależnionych będzie wzrastać, co stanowi realną obawę dla zdrowia publicznego [35]. W Kanadzie legalizacja marihuany spowodowała zwiększoną liczbę wizyt osób starszych w szpitalnych oddziałach ratunkowych z zatrucia marihuaną [36]. Oprócz działań niepożądanych związanych ze stosowaniem CBM, istotne jest zbadanie interakcji międzylekowych, które mogą prowadzić do wzmocnienia lub osłabienia efektów, zwłaszcza przy łączeniu CBM z lekami takimi jak benzodiazepiny, atropina, leki przeciwbólowe i beta-blokery. Metabolizm CBM zachodzi w wątrobie przy udziale izoenzymów cytochromu P450, co może wpływać na skuteczność leków takich jak warfaryna czy selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, często stosowane u pacjentów geriatrycznych. W związku z tym klinicytom zaleca się ostrożność przy dołączaniu CBM do farmakoterapii, zwłaszcza w kontekście możliwych interakcji lek-lek [37]. Metaanaliza przeprowadzona przez Velayudhana i wsp., dotycząca bezpieczeństwa stosowania naturalnych i syntetycznych kannabinoidów w populacji powyżej 50. roku życia, oparta na przeglądzie 46 badań klinicznych, wykazała, że preparaty zawierające THC, CBD lub ich kombinację są względnie bezpieczne. Zauważono jednak, że tolerancja mieszkanki THC była mniejsza u osób w wieku 65-75 lat, co podkreśla potrzebę dalszych badań w celu ustalenia skutecznych i bezpiecznych dawek oraz opracowania wytycznych dotyczących stosowania CBM w populacji geriatrycznej w praktyce klinicznej [38].

Wnioski

Istnieją badania wskazujące, że kannabinoidy mogą być przydatne w leczeniu chorób i objawów często występujących u osób starszych: przewlekłego bólu, bezsenności, zaburzeń lękowych czy nastroju. Wskazuje się na możliwość ich zastosowanie w leczeniu anoreksji osób starszych, spastyczności czy łagodzeniu objawów choroby Alzheimera. Należy jednak uwzględnić powszechny problem wielolekowości w populacji geriatrycznej oraz możliwy wpływ kannabinoidów na skuteczność innych leków stosowanych przez pacjentów. Jeżeli w kolejnych badaniach klinicznych potwierdzi się różnorodność korzystnych działań kannabinoidów, mogłyby one zostać włączone do praktyki klinicznej jako substytuty dla wielu leków i zminimalizować problem polipragmazji. Pomimo pojawiających się badań o skuteczności CBM w wielu schorzeniach należy zwrócić uwagę na fakt, iż część z nich prowadzona była w małych grupach pacjentów, często bez

wyodrębnienia tych powyżej 65 roku życia. Doniesienia dotyczące skuteczności terapii kannabinoidami w grupie pacjentów starszych nie są jednoznaczne. Wskazuje się na potrzebę przeprowadzenia kontrolowanych badań klinicznych w celu ustalenia faktycznej skuteczności, zakresów dawek terapeutycznych, pełnego spektrum działań niepożądanych, interakcji międzylekowych i bezpieczeństwa kannabinoidów w populacji seniorów.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Józef Muszyński

Wojewódzki Szpital Wielospecjalistyczny

im. dr. Jana Jonstona w Lesznie

ul. Jana Kiepur 45, 64-100 Leszno

☎ (+48 45) 310 43 76

✉ joozef.muszynski@gmail.com

Piśmiennictwo/References

- Paprocka J, Bacler-Żbikowska B. Kannabinoidy w neurologii dziecięcej. *Neurol Dziec* 2016;25(50):79-87.
- Tumati S, Lanctôt KL, Wang R, et al. Medical cannabis use among older adults in Canada: self-reported data on types and amount used, and perceived effects. *Drugs Aging* 2022;39:1-11.
- Brown JD, Costales B, van Boemmel-Wegmann S, et al. Characteristics of older adults who were early adopters of medical cannabis in the Florida Medical Marijuana Use Registry. *J Clin Med* 2020;9(4):1166.
- Kaszyńska AA: The role of the endocannabinoid system in the pathogenesis of degenerative diseases. *Neuropsychiatr Neuropsychol* 2023;17(3): 140-4.
- Siudem P, Wawer I, Paradowska KK. Konopie i kannabinoidy – Cannabis and cannabinoids. *Farm Współcz* 2015;8:1-8.
- Pietrosiuk A, Ochmańska K, Sygitowicz G. Znaczenie kannabinoidów we współczesnym leczeniu. *Lek w Pol* 2023;379(12):33-8.
- Hill KP, Palastro MD, Johnson B, Ditre JW. Cannabis and pain: A clinical review. *Cannabis Cannabinoid Res* 2017;2(1):31-9.
- Almog S, Aharon-Peretz J, Vulfsoms S, et al. The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Eur J Pain* 2020;24:1505-16.
- Eibach L, Scheffel S, Cardebring M, et al. Cannabidiol for HIV-associated neuropathic pain: A randomized, blinded, controlled clinical trial. *Clin Pharmacol Ther* 2021;109(4):732-40.
- Wallace MS, Marcotte TD, Umlauf A, et al. Efficacy of inhaled cannabis on painful diabetic neuropathy. *J Pain* 2015;16(7):616-27.
- Boland EG, Bennett MI, Allgar V, Boland JW. Cannabinoids for adult cancer-related pain: systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care* 2020;10(1):14-24.
- Menga H, Dai T, Hanlon JG, et al. Cannabis and cannabinoids in cancer pain management. *Curr Opin Support Palliat Care* 2020;14(2):87-93.
- Sajdeya R, Rouhizadeh M, Cook RL, et al. Cannabis use and acute postoperative pain outcomes in older adults: a propensity matched retrospective cohort study. *Reg Anesth Pain Med* Published Online First: 30 June 2024. doi: 10.1136/rapm-2024-105633.
- Department of Health: An introduction to the biochemistry & pharmacology of medical cannabis. Washington, DC: Gov of District of Columbia Dep of Health; 2019.
- Yang KH, Kaufmann CN, Nafsu R, et al. Cannabis: an emerging treatment for common symptoms in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2021;69(1):91-7.
- Gundugurti PR, Banda N, Yadlapalli SSR, et al. Evaluation of the efficacy, safety, and pharmacokinetics of nanodispersible cannabidiol oral solution (150 mg/mL) versus placebo in mild to moderate anxiety subjects: A double blind multicenter randomized clinical trial. *Asian J Psychiatry* 2024;97:104073.
- Kayser RR, Raskin M, Snorrason I, et al. Cannabinoid Augmentation of Exposure-Based Psychotherapy for Obsessive-Compulsive Disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2020;40(2):207-10.
- Walsh JH, Maddison KJ, Rankin T, et al. Treating insomnia symptoms with medicinal cannabis: a randomized, crossover trial of the efficacy of a cannabinoid medicine compared with placebo. *Sleep* 2021;44(11):zsab149.

19. Suraev A, McCartney D, Marshall NS, et al. Evaluating possible 'next day' impairment in insomnia patients administered an oral medicinal cannabis product by night: a pilot randomized controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2024;241(9):1815-25.
20. Di Ciano P, Rogers L, Johnson A, et al. Cannabis and driving in older adults. *JAMA Netw Open* 2024;7(1):e2352233.
21. Gates P, Albertella L, Copeland J: Cannabis withdrawal and sleep. A systematic review of human studies. *Subst Abus* 2016;37(1):255-69.
22. Ragazzi TCC, Shuhama R, Menezes PR, Del-Ben CM. Cannabis use as a risk factor for psychotic-like experiences: A systematic review of non-clinical populations evaluated with the Community Assessment of Psychic Experiences. *Early Interv Psychiatry* 2018;12(Suppl 1):21.
23. Borges G, Bagge CL, Orozco R. A literature review and meta-analyses of cannabis use and suicidality. *J Affect Disord* 2016;195:63-74.
24. Waterreus A, Di Prinzio P, Badcock JC, et al. Is cannabis a risk factor for suicide attempts in men and women with psychotic illness? *Psychopharmacology* 2018;235(5):16.
25. Pisani S, McGoohan K, Velayudhan L, Bhattacharyya S.: Safety and Tolerability of Natural and Synthetic Cannabinoids in Older Adults. A Systematic Review and Meta-Analysis of Open-Label Trials and Observational Studies. *Drugs Aging* 2021;38:887-910. <https://doi.org/10.1007/s40266-021-00882-2>.
26. Mincerbi A, Häuser W, Fitzcharles MA. Medical Cannabis for Older Patients. *Drugs Aging* 2019;36:39-51.
27. Lavie-Ajayi M, Shvartzman P. Restored Self: A phenomenological study of pain relief by cannabis. *Pain Med* 2019;20(11):2086-93.
28. Defrancesco M, Hofer A. Cannabinoid as beneficial replacement therapy for psychotropics to treat neuropsychiatric symptoms in severe Alzheimer's dementia: a clinical case report. *Front Psychiatry* 2020;11:413.
29. Kavia RB, De Ridder D, Constantinescu CS, et al. Randomized controlled trial of Sativex to treat detrusor overactivity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16(11):1349-59.
30. Grotenhermen F, Müller-Vahl K. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109(29-30):495-501.
31. Ceolin C, De Rui M, Ravelli A, et al. The potential of cannabinoids in managing cancer-related anorexia in older adults: a systematic review of the literature. *J Nutr Health Aging*. 2024;28(8):100299.
32. Beauchet O. Medical cannabis use in older patients: Update on medical knowledge. *Maturitas* 2018;118:56-9.
33. Velayudhan L, McGoohan KL, Bhattacharyya S: Evaluation of THC-related neuropsychiatric symptoms among adults aged 50 years and older: A systematic review and meta-regression analysis. *JAMA Netw Open* 2021; 4(2): e2035913.
34. Velayudhan L, Pisani S, Dugonjic M, et al. Adverse Events Caused by Natural and Synthetic Cannabinoids in Older Adults for All Indications: A Meta-Analysis of Incidence Rate Difference. Available at SSRN 4718224.
35. Kaskie B, Ayyagari P, Milavetz G, et al. The increasing use of cannabis among older Americans: A public health crisis or viable policy alternative? *The Gerontologist* 2017;57(6):1166-72.
36. Stall NM, Shi S, Malikov K, et al. Edible cannabis legalization and cannabis poisonings in older adults. *JAMA Intern Med* 2024.
37. Hollister LE, Nahas G, Sutin KM, et al. Interactions of marijuana and 9-THC with other drugs. W: Nahas G, Sutin KM, Harvey DJ, Agurell S, red.: *Marijuana and Medicine*. Humana Press, Totowa, NJ; 1999:273-7.
38. Velayudhan L, McGoohan K, Bhattacharyya S. Safety and tolerability of natural and synthetic cannabinoids in adults aged over 50 years: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2021;18(3):e100352.