

KONOPIE I KANNABINOIDY W OTOLARYNGOLOGII

lek. Albert Jeznach¹, lek. Marcin Lewicki², mgr farm. Angelika Talar-Śpionek³
dr med. Anna Błażucka¹

CANNABIS AND CANNABINOIS IN OTOLARYNGOLOGY

Research publications regarding medical marijuana use in clinical practice increased significantly in the last decade. Moreover, cannabinoids preparations have been recently introduced in the Polish pharmacopoeia. Consequently, physicians from different specialties should acquire basic knowledge regarding use of medical marijuana. Especially, considering popularity of cannabis preparations sold outside the medical prescription. The aim of the following article is to introduce to Polish otorhinolaryngologists the topic of pharmacology and evidence on use of medical marijuana in head and neck disorders.

(Mag. ORL, 2022, 83, XXI, 107–111)

Key words:

THC, delta-9-tetrahydrocannabinol, CBD, cannabidiol, CB1, CB2, endocannabinoid system, Cannabis sativa L, trigeminal neuralgia, obstructive sleep apnea, otolaryngology

W ostatniej dekadzie znacznie wzrosła liczba publikacji dotyczących zastosowania medycznej marihuany w praktyce lekarskiej. Ponadto od kilku lat w polskiej farmakopei pojawiły się pierwsze preparaty kannabinoidów. Wobec tego lekarze różnych specjalności powinni posiadać podstawową wiedzę dotyczącą ich stosowania, także w kontekście popularności preparatów nieobjętych preskrypcją lekarską. Artykuł ma na celu przybliżyć otorhinolaryngologom podstawowe zagadnienia dotyczące farmakologii marihuany medycznej oraz wskazać dowody naukowe na zastosowanie kannabinoidów w chorobach głowy i szyi.

FARMAKOLOGIA

W związku z kryzysem opioidowym trwającym w Stanach Zjednoczonych od lat 90. pojawiła się konieczność opracowania bezpieczniejszych metod leczenia bólu przewlekłego (Vyas i in. 2018). Uwzględniono wówczas komponentę neuropatyczną dolegliwości bólowych powstałych na skutek chronicznej bólu, co zmieniło obecne podejście do jego farmakoterapii. Aktualne schematy uznają za kluczowe rozpoznanie komponenty neuropatycznej bólu oraz wykorzystanie koanalgetyków – trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny oraz gabapentynoidów. Odkrycie w 1988 r. układu endokannabinoidowego dało natomiast naukowe podstawy do ponownego wykorzystania egzogennych kannabinoidów w celach medycznych (Hand i in. 2016), ponieważ reguluje on wiele układów i procesów: nocycepcję, funkcje poznawcze, apetyt, perystaltykę, metabolizm, termoregulację, cykl snu i czuwania, układ immunologiczny, a także oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (National Academies of Sciences, Engineering and Medicine 2017).

Obecnie w recepturze farmaceutycznej mamy do dyspozycji kannabinoidy pochodzenia naturalnego. Najszersze zastosowanie znalazły dwa związki THC (delta-9-tetrahydrocannabinol) i CBD (kannabidiol), które występują naturalnie w Cannabis sativa L. (McPartland 2018).

¹ Instytut Diagnostyki i Leczenia Bólu
SENSOR CLINIQ Sp. z o.o.
ul. Kacza 8, 01-013 Warszawa
albertjeznach@protonmail.com

² Futuremeds Sp. z o.o.
ul. Swobodna 8a, 50-088 Wrocław

³ GdziePoLek Sp. z o.o.
ul. Marszałkowska 126/134
00-008 Warszawa

Do wytwarzania produktów medycznych opartych na konopiach stosuje się wyselekcjonowane szczepy tej rośliny. Kannabinoidy pochodzenia roślinnego mogą występować w różnych postaciach:

- gotowego leku,
- surowców farmaceutycznych: suszonych kwiatów konopi lub ekstraktu,
- preparatów niebędących lekami: suszonych kwiatów, ekstraktów, destylatów, żelków, gumy do żucia, suplementów diety, czopków lub globulek.

Produkty lecznicze zawierające kannabinoidy są standaryzowane na zawartość THC i CBD (Whiting i in. 2015). Mogą jednak zawierać również inne kannabinoidy, np. CBG (kannabigerol) lub CBN (kannabinol), jednak informacja o ich procentowym udziale nie musi być udostępniona przez producenta. Na profil działania danej odmiany kwiatów konopi wpływają także terpenoidy: limonen, alfa-pinen, beta-mircen oraz flawonoidy (Radwan i in. 2021).

Jednak to właśnie THC i CBD warunkują działanie danego preparatu. Związki te oddziałują za pośrednictwem układu endokannabinoidowego, na który składają się receptory kannabinoidowe: CB1 i CB2 (pierwsze z nich dominują w ośrodkowym układzie nerwowym, a drugie w układzie immunologicznym). THC wykazuje agonizm wobec tych receptorów. Działanie CBD jest wielokierunkowe: wobec wskazanych receptorów przejawia odwrotny agonizm i negatywną modulację allosteryczną, jest także agonistą receptorów TRPV1 (ang. *transient receptor potential cation channel subfamily V member 1*), PPAR- γ (ang. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), 5-HT1A (ang. *serotonin 1A receptor*) oraz GPR55 (ang. *G protein-coupled receptor 55*), odwrotnym agonistą receptorów GPR3, GPR6 i GPR12, hamuje również FAAH (ang. *fatty acid amide hydrolase*), co powoduje zwiększenie stężenia anandamidu (odpowiadającego za aktywność receptorów CB1, CB2 i TRPV1), zwiększa również aktywność kompleksów mitochondrialnych (Peres i in. 2018).

Najnowsze wiarygodne badania przemawiające za stosowaniem kannabinoidów obejmują:

- konopie indyjskie w leczeniu przewlekłego bólu u dorosłych,
- doustne kannabinoidy jako leki przeciwwymiotne w leczeniu nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią,
- doustne kannabinoidy redukujące objawy spastyczności w stwardnieniu rozsianym (William i Brian 2019).

Wysoki profil bezpieczeństwa oraz umiarkowane ryzyko wytworzenia zależności lekowej określają kannabinoidy jako skuteczną alternatywę dla opioidów (Gable 2006). Efekt przeciwbólowy delta-9-THC porównywalny jest do leków z II stopnia drabiny analgetycznej (tj. słabych opioidów). Kannabinoidy mogą być również wykorzystywane w silnym bólu nowotworowym jako koanalgetyki. W ograniczonym zakresie możliwe jest również łączenie kannabinoidów z silnymi opioidami, np. wykazano synergizm z morfiną (Roberts i in. 2006). Niezalecane jest natomiast ich stosowanie łącznie z buprenorfiną i oksykodonem ze względu na interakcje lekowe (Vierke i in. 2021).

KANNABINOIDY W POLSCE

Początki medycznej marihuany w Polsce sięgają 2012 r., gdy do aptek trafił pierwszy syntetyczny wyciąg z konopi indyjskich zawierający kannabinoidy THC i CBD. Lek został zarejestrowany pod nazwą handlową Sativex i ma postać aerozolu do stosowania w jamie ustnej. Jednak rewolucję na rynku konopnym w Polsce przyniosła podpisana w listopadzie 2017 r. ustawa o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii. Wówczas wprowadzono m.in. art. 33a ust. 1, zgodnie z którym ziele konopi innych niż włókniste oraz wyciągi, nalewki farmaceutyczne, a także wszystkie inne wyciągi z konopi innych niż włókniste oraz żywica konopi innych niż włókniste mogą stanowić surowiec farmaceutyczny przeznaczony do sporządzania leków recepturowych po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dopiero wówczas susz marihuany medycznej stał się legalny w Polsce.

Mimo że ustawa została podpisana w 2017 r., pierwszy faktyczny surowiec z wysoką zawartością THC – *Cannabis sativa L., Red No 2* – pojawił się w aptekach dopiero w styczniu 2019 r. i do marca 2020 r. był jedynym na rynku surowcem farmaceutycznym zawierającym marihuanę medyczną. W marcu 2020 r. zarejestrowano kolejne dwa surowce z wysokim THC, czyli *Cannabis Flos THC 20% CBD 1%* oraz *Cannabis Flos THC 22% CBD 1%*. Następnie wypuszczono susz z przewagą CBD nad THC (*Cannabis Flos THC 1% CBD 12%*), a w 2022 r. również pierwszy ekstrakt (z THC 10%, CBD 1%). W planach są również dostawy do Polski kolejnych ekstraktów i suszu. Surowce te zostały zarejestrowane, ale nie są jeszcze dostępne na rynku polskim, np.

ekstrakt z THC 2,5%, ekstrakt z THC 5% czy dwa nowe rodzaje suszu z THC 18%.

BADANIA NAD ZASTOSOWANIEM PREPARATÓW KONOPI W CHOROBAH GŁOWY I SZYI

Kannabinoidy najczęściej wykorzystywane są w leczeniu bólu oraz schorzeń neurologicznych i psychiatrycznych. Obecny dynamiczny rozwój badań nad układem endokannabinoidowym wskazuje nowe potencjalne obszary terapeutyczne zarówno dla kannabinoidów syntetycznych, jak i produktów leczniczych opartych na *Cannabis sativa L.*

NEURALGIA TRÓJDZIELNA

Wyniki badań retrospektywnych programu stosowania marihuany medycznej w stanie Nowy Jork wskazują na redukcję objawów w neuralgii trójdzielnej na poziomie 81% przy działaniach niepożądanych, które pozwoliły utrzymać terapię i dotknęły 40% pacjentów. Dwoje z 42 pacjentów objętych badaniem zrezygnowało z terapii z powodu nasilonych działań niepożądanych. Do najczęstszych negatywnych skutków stosowania substancji należały: zmęczenie, senność, mdłości i zawroty głowy. W badaniu najlepiej tolerowane i najskuteczniejsze okazały się odmiany *Cannabis sativa L.* o stosunku THC/CBD = 1 (Mechtler i in. 2019). Na podstawie dostępnych badań można przypuszczać, że kannabinoidy mogą stanowić racjonalną alternatywę dla leków opioidowych jako trzecia linia leczenia tego schorzenia, jednak aby to udowodnić, potrzebne są randomizowane badania kontrolowane placebo.

ZABURZENIA NARZĄDU SŁUCHU

Receptory kannabinoidowe występują w układzie słuchowym zarówno na poziomie obwodowym, jak i centralnym. Neuroprotektoryjne i przeciwzapalne działanie kannabinoidów, w szczególności CBD, może przekładać się na redukcję szumów usznych (Brumbach i in. 2019). Badania na modelu zwierzęcym wykazały obecność receptorów CB2 w ślimaku szczura. W hodowli komórek narządu Cortiego ustalono, że badany selektywny agonista receptora CB2 (JWH015) chroni komórki przed apoptozą, która jest wywołana cisplatyną i nie ma wpływu na efekt przeciwnowotworowy cisplatyny. Ochronna rola systemu endokannabinoidowego w ślimaku może się przełożyć na nowe terapie zmniejszające ryzyko ototoksyczności tej substancji (Ghosh i in. 2018).

Rola układu endokannabinoidowego nie jest w pełni poznana, a jego zaburzenia występują również w rzadkich chorobach genetycznych. Mutacja w genie ABHD12 powoduje chorobę objawiającą się polineuropatią, utratą słuchu, ataksją, pigmentozą siatkówki i zaćmą. Enzym ABHD12 jest niezbędny do prawidłowej hydrolizy 2-arachidonoylglicerolu, głównego przekąznika lipidowego endokannabinoidów, który działa na receptory kannabinoidowe CB1 i CB2 (Fischerstrand i in. 2010). Wspomniane doniesienia wskazują na konieczność dalszych badań nad wpływem układu endokannabinoidowego na proces percepcji dźwięków.

DYSTONIA I SPASTYCZNOŚĆ

Niewielka dostępna liczba randomizowanych badań kontrolowanych dotyczących wpływu kannabinoidów na zaburzenia ruchowe umożliwia wyciągnięcie wartościowych wniosków i sformułowanie zaleceń (Oikonomou i Jost 2022). Najsilniejsze dowody przemawiają za zastosowaniem kannabinoidów w leczeniu spastyczności i bólu neuropatycznego w stwardnieniu rozsianym (Rice i Cameron 2018).

OBTURACYJNY BEZDECH SENNY

American Academy of Sleep Medicine wskazuje na brak zasadności stosowania leków opartych na konopiach oraz syntetycznych kannabinoidów w obturacyjnym bezdechu sennym (OBS) (American Academy of Sleep Medicine Board of Directors 2018). Jednocześnie Kevin Takakuwa przytacza za National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2017), że istnieją „umiarkowane dowody sugerujące, że kannabinoidy [...] poprawiają krótkoterminowe wyniki snu u pacjentów [...] z obturacyjnym bezdechem sennym” (Takakuwa 2018). Publikacja źródłowa przedstawia obiecujące wyniki badań nad zastosowaniem dronabinolu (*enanajomer delta-9-tetrahydrocannabinolu*) w OBS. W porównaniu z placebo stosowanie dronabinolu wiązało się ze zmniejszeniem liczby bezdechów i słyconych oddechów, poprawą samooceny, zmniejszeniem senności w ciągu dnia i większą ogólną satysfakcją z leczenia (Carley i in. 2018). Konieczne są dalsze badania nad wpływem kannabinoidów na OBS.

OTOLARYNGOLOGICZNE POWIKŁANIA ZWIĄZANE Z KONOPIAMI

Znaczna część badań dotyczących ryzyka zdrowotnego wynikającego ze stosowania suszonych kwiatów konopi dotyczy wykorzystania rekreacyjnego (Phulka i in. 2021). Należy

podkreślić, że konopie przyjmowane w tym celu nie są produktem leczniczym podlegającym walidacji. Medycznie akceptowalna forma przyjmowania tej rośliny to waporyzacja. W procesie waporyzacji dochodzi do odparowania substancji czynnych, które tworzą aerozol, bez procesu spalania. Wnioski wyciągnięte na podstawie obserwacji rekreacyjnego palenia nie mogą być zatem ekstrapolowane na zastosowanie medyczne połączone z innym sposobem zażywania.

INFEKCJE

U osób palących rekreacyjnie konopie wykazano zwiększone ryzyko infekcji, w tym infekcji wirusem brodawczaka (ang. *human papilloma virus*, HPV) w obrębie głowy i szyi. Immunomodulujący wpływ kannabinoidów może zwiększać ryzyko zakażeń wirusami HIV (ang. *human immunodeficiency virus*) i HTLV-I/II (ang. *human T-cell leukemia/lymphoma virus*) (Maggirwar i Khalsa 2021). Rekreacyjne wykorzystywanie suszonych kwiatów rośliny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem infekcji grzybiczych układu oddechowego (Benedict i in. 2020). Kwiaty konopi jako surowiec medyczny muszą być wolne od zanieczyszczeń zarówno chemicznych, jak i organicznych. Nieprawidłowe przechowywanie lub przyjmowanie tego produktu po upływie terminu ważności może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem infekcji grzybiczej, zwłaszcza u pacjentów onkologicznych oraz z zaburzeniami układu odpornościowego.

NOWOTWORY

Niejasny jest związek między korzystaniem z samych konopi a nowotworami. Wykazano jedynie zwiększenie ryzyka występowania raka gardła (Xie i in. 2018), ale nie stwierdzono wyraźnej korelacji między paleniem konopi a rakiem płuc (Ribeiro i in. 2016). Natomiast palenie tytoniu połączonego z konopiami zwiększa ryzyko chorób nowotworowych.

OTOLOGIA

Palenie konopi może negatywnie wpływać na funkcję komórek rzęsatych u młodych mężczyzn przy braku mierzalnych różnic audiometrycznych u osób palących i niepalących (Brumbach, Goodman i Baiduc 2019). Badania na modelu zwierzęcym wpływu kannabinoidów w proporcjach THC:CBD = 1 na szumy uszne indukowane urazem akustycznym wykazały znacząco zwiększoną liczbę myszy z szumami w grupie przyjmującej kannabinoidy (Zheng i in. 2016). Możliwe, że THC i CBD pomimo swojego działania przeciwpadaczkowego mogą doprowa-

dzić do nadaktywności w obszarach słuchowych mózgu i powodować nasilenie szumów usznych (Smith i Zheng 2015). Wyniki badań nad wpływem kannabinoidów na tę dolegliwość są niejednoznaczne oraz sprzeczne wobec dowiedzionej ekspresji receptorów kannabinoidowych w układzie słuchu. Konieczne są dalsze badania podstawowe.

ALERGOLOGIA

Wobec gwałtownego rozwoju upraw konopi siewnych w Polsce pojawił się istotny problem potencjalnych reakcji alergicznych na pyłki *Cannabis sativa L.* Reakcje alergiczne, w tym rozwój specyficznych przeciwciał w klasie IgE, może być wynikiem wdychania, palenia, jedzenia i kontaktu ze skórą alergenów konopi. Objawy alergii na konopie zależą od formy kontaktu z alergenem, najczęściej występują: alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy lub wstrząs anafilaktyczny. Pomimo miorelaksacyjnego działania kannabinoidów należy pamiętać, że alergeny konopi mogą nasilać astmę, a w konsekwencji powodować duszności. To działanie kannabinoidów doprowadza również do rozszerzenia małych naczyń oka, co powoduje charakterystyczne przekrwienie oczu, występujące po zażyciu kannabinoidów, którego nie należy mylić z reakcją alergiczną.

Rozpoznanie alergii na konopie opiera się na wywiadzie. Obecnie nie są dostępne standaryzowane testy skórne na konopie. Należy jednak zwrócić uwagę na możliwość przeprowadzenia tej formy diagnostyki z wykorzystaniem leków recepturowych z ekstraktu *Cannabis sativa L.* Szczyt pylenia tej rośliny przypada zazwyczaj na połowę lub koniec sierpnia, co pokrywa się z okresem pylenia chwastów. Związek między objawami alergicznymi i dodatnimi wynikami testów skórnych w tym czasie wskazuje na konieczność dalszych badań nad tym zagadnieniem (Stokes i in. 2000).

PODSUMOWANIE

W Polsce brakuje oficjalnych wytycznych organów państwowych w zakresie medycznego stosowania kannabinoidów. Podobne dokumenty zostały wydane przez ministerstwo zdrowia Kanady w 2018 r. (ang. *Information for health care professionals Cannabis* (marihuana, marijuana) *and the cannabinoids*) oraz ministerstwo zdrowia Izraela w 2017 r. (ang. *Medical Grade Cannabis Clinical Guide*). Brak jednoznacznych zasad może budzić obawy lekarzy przed stosowaniem produktów medycznych *Cannabis*

sativa L. w praktyce klinicznej. Jednocześnie modulacja receptorów kannabinoidów daje nowe możliwości terapeutyczne, w szczególności u pacjentów lekoopornych. W obecnej sytuacji decyzja lekarza o prowadzeniu terapii kannabinoidami zależy od indywidualnej kalkulacji możliwych korzyści i potencjalnego ryzyka zdrowotnego dla pacjenta. Niewątpliwie kolejne lata

dostarczą nowych danych, pozwalających wskazać obszary, w których stosowanie preparatów konopi ma uzasadnienie. ●

Podziękowania za korektę językową dla mgr. Łukasza Własiuka

PIŚMIENNICTWO

- American Academy of Sleep Medicine Board of Directors (2018) Medical cannabis and the treatment of obstructive sleep apnea. An American Academy of Sleep Medicine position statement. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 14(4), s. 50.
- William L. Valentino, Brian J. McKinnon, What is the evidence for cannabis use in otolaryngology?: A narrative review, *American Journal of Otolaryngology*, Volume 40, Issue 5, 2019, s. 770-775.
- Benedict K., Thompson G.R. 3rd, Jackson B.R. (2020) Cannabis use and fungal infections in a commercially insured population, United States, 2016. *Emerging Infectious Diseases* 26(6), s. 203-211.
- Brumbach S., Goodman S.S., Baiduc R.R. (2019) Behavioral hearing thresholds and distortion product otoacoustic emissions in cannabis smokers. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research* 62(9), s. 3500-3515.
- Carley D.W. i in. (2018) Pharmacotherapy of apnea by cannabimimetic enhancement, the PACE Clinical Trial. Effects of dronabinol in obstructive sleep apnea. *Sleep* 41(1), s. 184.
- Fiskerstrand T., H'mida-Ben Brahim D., Johansson S., M'zahem A., Haukanes B.I., Drouot N., Zimmermann J., Cole A.J., Vedeler C., Bredrup C., Assoum M., Tazir M., Klockgether T., Hamri A., Steen V.M., Boman H., Bindoff L.A., Koenig M., Knappskog P.M. (2010) Mutations in ABHD12 cause the neurodegenerative disease PHARC: An inborn error of endocannabinoid metabolism. *American Journal of Human Genetics* 87(3), s. 410-417.
- Gable R.S. (2006) Acute toxicity of drugs versus regulatory status. W: J.M. Fish (red.), *Drugs and society. U.S. public policy* (s. 149-161). Lanham: Rowman & Littlefield. str. 1-11.
- Ghosh S., Sheth S., Sheehan K., Mukherjea D., Dhukhwa A., Borse V., Rybak L.P., Ramkumar V. (2018) The endocannabinoid/cannabinoid receptor 2 system protects against cisplatin-induced hearing loss. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 12, s. 271.
- Hand A., Blake A., Kerrigan P., Samuel P., Friedberg J. (2016) History of medical cannabis. *Cannabis: Medical Aspects* 9, s. 387-394.
- Maggirwar S.B., Khalsa J.H. (2021) The link between cannabis use, immune system, and viral infections. *Viruses* 13(6), s. 1-13.
- McPartland J.M. (2018) Cannabis systematics at the levels of family, genus, and species. *Cannabis and Cannabinoid Research* 3(1), s. 203-212.
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2017) *The health effects of cannabis and cannabinoids. The current state of evidence and recommendations for research*. Washington: The National Academies Press.
- Oikonomou P., Jost W.H. (2022) Randomized controlled trials on the use of cannabis-based medicines in movement disorders: A systematic review. *Journal of Neural Transmission*. doi:10.1007/s00702-022-02529-x.
- Peres F.F., Lima A.C., Hallak J.E.C., Crippa J.A., Silva R.H., Abilio V. (2018) Cannabidiol as a promising strategy to treat and prevent movement disorders? *Frontiers in Pharmacology* 9, s. 482.
- Phulka J.S., Howlett J.W., Hu A. (2021) Cannabis related side effects in otolaryngology: A scoping review. *Journal of Otolaryngol – Head & Neck Surgery* 50(56), s. 1-14.
- Radwan M.M., Chandra S., Gul S., ElSohly M.A. (2021) Cannabinoids, phenolics, terpenes and alkaloids of cannabis. *Molecules* 26, s. 2-12.
- Ribeiro L.I., Ind P.W. (2016) Effect of cannabis smoking on lung function and respiratory symptoms: A structured literature review. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine* 26, s. 1-7.
- Rice J., Cameron M. (2018) Cannabinoids for treatment of MS symptoms. State of the evidence. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 18(8), s. 1-10.
- Roberts J.D., Gennings C., Shih M. (2006) Synergistic affective analgesic interaction between delta-9-tetrahydrocannabinol and morphine. *European Journal of Pharmacology* 13, s. 1-5.
- Smith P.F., Zheng Y. (2015) Cannabinoids, cannabinoid receptors and tinnitus. *Hearing Research* 332, s. 210-216.
- Stokes J.R., Hartel R., Ford L.B., Casale T.B. (2000) Cannabis (hemp) positive skin tests and respiratory symptoms. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 85(3), s. 1-3.
- Takakuwa K.M. (2018) Stop the attack on Minnesota's courageous stance to allow its residents to sleep safely. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 14(10), s. 1813.
- Valentino W.L., McKinnon B.J. (2019) What is the evidence for cannabis use in otolaryngology? A narrative review. *American Journal of Otolaryngology* 40(5), s. 1-6.
- Vierke C., Marxen B., Boettcher M., Hiemke Ch., Havemann-Reinecke U. (2021) Buprenorphine-cannabis interaction in patients undergoing opioid maintenance therapy. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 271(5), s. 847-856.
- Vyas M.B., LeBaron V.T., Gilson A.M. (2018) The use of cannabis in response to the opioid crisis. A review of the literature. *Nursing Outlook* 66(1), s. 1-21.
- Whiting P. i in. (2015) Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Association* 313(24), s. 2456-2473.
- Xie M., Gupta M.K., Archibald S.D., Stanley Jackson B., Young J.E.M., Zhang H. (2018) Marijuana and head and neck cancer: An epidemiological review. *Journal of Otolaryngol – Head & Neck Surgery* 47, s. 1-7.
- Zheng Y., Reid P., Smith P.F. (2015) Cannabinoid CB1 receptor agonists do not decrease, but may increase acoustic trauma-induced tinnitus in rats. *Frontiers in Neurology* 6, s. 60.