

Kanapių vartojimas – galimas miokardo infarkto rizikos veiksnys: klinikinio atvejo aprašymas ir literatūros apžvalga

Aistė Meškėlaitė¹, Birutė Petrauskienė^{1,2}, Robertas Badaras¹, Jolita Badarienė^{1,2}

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
Faculty of Medicine, Vilnius University

²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto
Širdies ir kraujagyslių ligų klinika

Clinic of Cardiovascular Diseases, Institute of Clinical Medicine, Vilnius
University Faculty of Medicine

El. paštas: aiste.meskelaite@gmail.com

Santrauka

Įvadas. Pastaruoju metu pastebimos grėsmingos kanapių vartojimo tendencijos – augantis vartotojų skaičius, didėjanti $\Delta 9$ -tetrahidrokanabinolio koncentracija bei nekontroliuojamai plintantys labai stipraus poveikio sintetiniai kanabinoidai. Dėl šių priežasčių registruojamas padidėjęs kanapių sukeltų žalingų reiškinių sveikatai, tarp jų ir kardiovaskulinių ligų, skaičius. Klinikiniai ir epidemiologiniai tyrimai patvirtina galimą kanapių vartojimo įtaką ūminio miokardo infarkto išsivystymui.

Klinikinio atvejo aprašymas. Pristatome 44 metų vyro, kuriam diagnozuotas ūminis apatinės miokardo sienelės infarktas su ST segmento pakilimu, atvejį. Atlikus skubią koronarografiją, nustatyta dešinėsios vainikinės arterijos proksimalinės dalies okliuzija, todėl buvo taikyta perkutininė koronarinė intervencija ir implantuotas stentas. Stabilizavus būklę, renkant anamnezę išsiaiškinta, jog prieš atsirandant ūminio koronarinio sindromo simptomams pa-

cientas rūkė kanapes ir prisipažino jas vartojantis maždaug 1 kartą per savaitę jau penkerius metus.

Diskusija ir išvados. Klinikiniais tyrimais įrodyta, jog kanapių vartojimas veikia hemodinamiką sukeldamas laikiną tachikardiją ir hipertenziją, be to, rūkant kanapes padidėja karboksihemoglobino koncentracija kraujyje ir vystosi aterosklerozė. Dėl tokio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai gali įvykti miokardo infarktas, kurio rizika yra didžiausia per pirmą valandą nuo medžiagos suvartojimo. Epidemiologiniai duomenys rodo, jog infarktą patyrę kanapių vartotojai paprastai yra palyginti jaunesni ir rečiau turi kitus kardiovaskulinius rizikos veiksnius, nei kanapių nevartojantys infarktą patyrę pacientai. Netgi esant papildomų rizikos veiksnių, kanapių vartojimas turi būti vertinamas kaip galimas ūminio koronarinio sindromo predispozicinis veiksnys.

Reikšminiai žodžiai: kanapių vartojimas, $\Delta 9$ -tetrahidrokanabinolis, ūminis miokardo infarktas.

ĮVADAS

Kanapės yra dažniausiai vartojama narkotinė medžiaga pasaulyje. Jungtinių Tautų narkotikų ir nusiklastamumo biuro ataskaitoje nurodoma, jog 2020 m. 209 milijonai 15–64 metų amžiaus asmenų (t. y. daugiau nei 4 % pasaulio populiacijos) vartojo kanapes. Per pastarąjį dešimtmetį vartojimo paplitimas padidėjo 23 % [1]. Be to, visuomenės apklausos rodo, kad Europos Sąjungoje maždaug 1,8 % suaugusiųjų kanapes vartoja kasdien arba beveik kasdien [2]. Tai gali būti siejama su kanapių vartojimo mediciniais bei rekreaciniais tikslais dekriminalizavimu ar legalizavimu kai kuriose šalyse. Šiuo metu labiausiai nerimą kelia ne augantys vartojimo mastai ar dažnis, o didėjanti pagrindinės psichoaktyviosios medžiagos – $\Delta 9$ -tetrahidrokanabi-

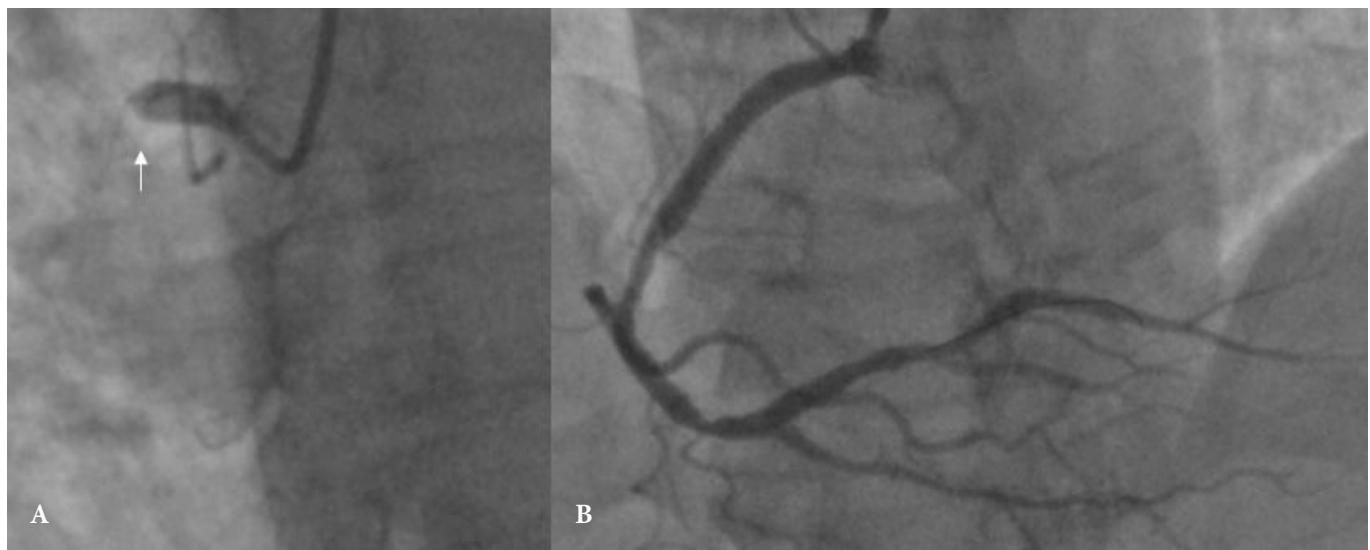
nolio (THC) – koncentracija kanapėse. Vertinant Europoje konfiskuotas džiovintas kanapes, nuo 2009 metų vidutinis THC kiekis produkte padidėjo beveik 40 % ir 2019 m. THC koncentracija siekė 10,6 %. [3]. Dar viena grėsminga tendencija – rinkoje beveik nekontroliuojamai plintantys sintetiniai kanabinoidai – labai galingi organizme esančių kanabinoidų receptorių agonistai, kurių poveikis gali būti 10–200 kartų stipresnis nei THC [4]. Dėl šių priežasčių registruojama vis daugiau kanapių sukeltų nepageidaujamų reiškinių, kurių spektras itin platus – nuo gerai žinomos įtakos kognityvinei funkcijai ir psichikos sutrikimams iki vis plačiau nagrinėjamo poveikio širdies bei kraujagyslių sistemai. Remiantis dar 2011 m. publikuoto Prancūzijoje atlikto daugiacentrio tyrimo duomenimis, 9,5 % hospitalizacijos

priežasčių sudarė kanapių vartojimo sukelti širdies ir kraujagyslių sutrikimai [5]. Literatūroje aprašomi ūminio koronarinio sindromo (ŪKS), aritmijų, kardiomiopatijų, širdies nepakankamumo bei arterito atvejai [6]. JAV mokslininkų grupė, išanalizavusi visus su kanapėmis siejamus patekimo į ligonines 2010–2014 m. atvejus, nustatė, kad 1,2 % pacientų (t. y. 26 664 asmenys) buvo gydyti būtent nuo miokardo infarkto (MI) [7]. Pastebėjus kanapių vartojimo ir ŪKS sąsają pasiūlyti keli galimi pataloginės fiziologijos mechanizmai. Šio straipsnio tikslas yra aprašyti klinikinį atvejį, iliustruojantį kanapių rūkymą kaip tikėtiną MI rizikos veiksnį, bei apžvelgti mokslinę literatūrą, siejančią kanapių vartojimą su ŪKS. Sveikatos priežiūros specialistai turi žinoti apie šį ryšį, kad galėtų tinkamai konsultuoti tokius pacientus.

KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

44 metų vyras naktį apie 2 val. 30 min. pajuto labai stiprų, spaudžiantį, niekur neplintantį skausmą krūtinėje. Pacientą išpylė šaltas prakaitas, atsirado bendras silpnumas, pykinimas ir dusulys. Skausmui užsitęsęs daugiau negu 10 min., išsikvietė greitąją medicinos pagalbą. Atlikus elektrokar-

diogramą fiksuotas ūminis apatinės sienelės MI su ST segmento pakilimu. Pacientui suleista heparino, morfino bei metoklopramido ir jis skubiai pervežtas į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų priėmimo skyrių. Apžiūrėjus ligonį, skirtos vienkartinės aspirino 300 mg bei tikagreloro 180 mg išotinosios dozės ir, aptarus su budinčiu intervciniu kardiologu, nuspręsta atlikti skubią koronarografiją. Tyrimas parodė ūminę dešinėsios vainikinės arterijos (DVA) proksimalinės dalies okliuziją ir kairiosios vainikinės arterijos priekinės nusileidžiančios šakos vidurinės dalies vidutinio dydžio susiaurėjimą (60 % stenozę). Atlikta DVA perkutaninė koronarinė intervencija ir implantuotas stentas (1 pav., 1 lentelė), vėliau stebėjimui pacientas buvo paguldytas į intensyviosios kardiologijos, reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrių. Dėl arterinio kraujo spaudimo (AKS) padidėjimo (153/96 mmHg) papildomai skirtas antihipertenzinis gydymas ramipiliu (2,5 mg 1 kartą per dieną). Pagal lipidogramą nustatyta dislipidemija (2 lentelė), todėl paskirtas atorvastatinas (80 mg 1 kartą per dieną). Stabilizavus būklę, pacientas kitą dieną perkeltas į kardiologijos skyrių, kur buvo gydomas toliau.



1 pav. Dešinėsios vainikinės arterijos proksimalinės dalies okliuzija (A) ir atkurta kraujotaka po perkutaninės koronarinės intervencijos (B)

Fig. 1. A proximal right coronary artery occlusion (A) and restored blood flow after successful percutaneous coronary intervention (B)

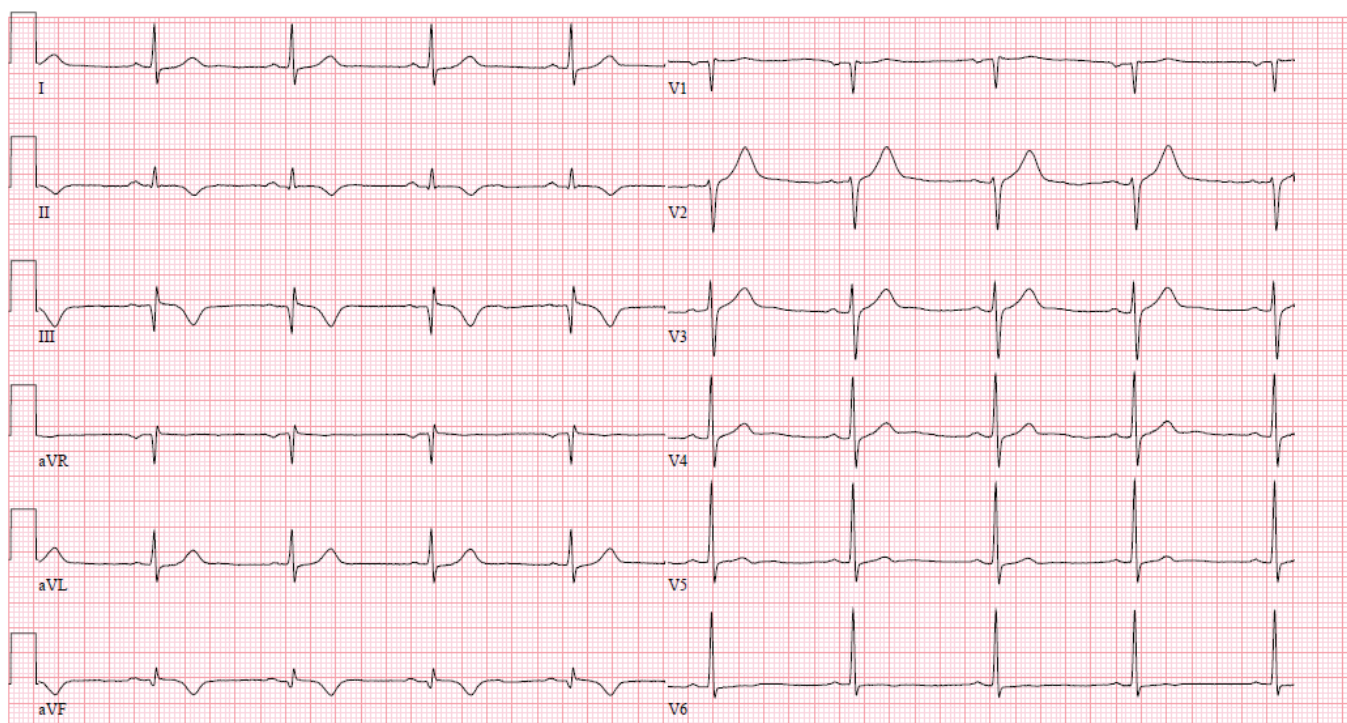
1 lentelė. Koronarografijos protokolai
Table 1. Coronarography report

ACD	%	ø, mm	↔, mm
Seg Nr 1	100		
Seg Nr 2			
Seg Nr 3			
Seg Nr 4			
KVA Kamienas			
Seg Nr 5			

RIA	%	ø, mm	↔, mm
Seg Nr 6			
Seg Nr 7	60		
Seg Nr 8			
Seg Nr 9			
Seg Nr 10			
RI			

CX	%	ø, mm	↔, mm
Seg Nr 11			
Seg Nr 12			
Seg Nr 13			
Seg Nr 14			
Seg Nr 15			

ACD – arteria coronaria dextra, KVA – kairioji vainikinė arterija, RIA – ramus interventricularis anterior, CX – ramus circumflexus



2 pav. Elektrokardiogramoje, atliktoje praėjus >24 val. po perkutaninės koronarinės intervencijos, matoma išlikusi T dantelio inversija II, III, aVF derivacijose

Fig. 2. Electrocardiogram completed >24 hours after percutaneous coronary intervention shows inverted T waves in II, III, aVF

2 lentelė. Paciento kraujo serumo lipoproteinų spektras

Table 2. Patient's blood serum lipoprotein spectrum

Tyrimas	Rezultatas	Pamatinų biologinių verčių intervalai ar klinikinų sprendimų vertės
Cholesterolis (mmol/l)	4,65	<5,2
Trigliceridai (mmol/l)	2,68	≤1,8
DTL-cholesterolis (mmol/l)	0,90	Vyr. >0,91
Ne DTL-cholesterolis (mmol/l)	3,75	<3,4 Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos grupė: Mažos rizikos grupė <3,4; Vidutinės rizikos grupė <3,4; Didelės rizikos grupė <2,6; Labai didelės rizikos grupė <2,2
MTL-cholesterolis (mmol/l)	2,52	<3,0 Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos grupė: Mažos rizikos grupė <3,0; Vidutinės rizikos grupė <2,6; Didelės rizikos grupė <1,8; Labai didelės rizikos grupė <1,4

DTL-cholesterolis – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, MTL-cholesterolis – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis.

Skyriuje per pirmą vizitaciją surinkta ligos ir gyvenimo anamnezė. Gretutines ligas ir alergijas pacientas neigė bei teigė jokių medikamentų nuolatos nevartojantis. Iki šio susirgimo nusiskundimų dėl sveikatos neturėjo. Išsiaiškinta, jog šeimoje tėvas sirgo aterosklerozine širdies kraujagyslių liga (AŠKL) ir būdamas 55 metų amžiaus patyrė MI, kiti pirmos eilės giminaičiai yra sveiki. Pacientas dirba sėdimą darbą, tačiau yra fiziškai aktyvus. Alkoholi vartoja saikingai, tabako nerūko, tačiau prisipažino, jog jau 5 metus maždaug 1 kartą per savaitę rūko kanapes. Vakare prieš įvykstant MI taip pat jas vartojo.

Pacientas yra atletiško kūno sudėjimo, jo kūno masės indeksas 26,4 kg/m² (svoris 80 kg, ūgis 174 cm). Apžiūros metu širdies veikla buvo ritmiška, širdies susitraukimų dažnis (ŠSD) normalus (70 k/min), registruotas AKS padidėjimas (146/90 mmHg).

Atlikti laboratoriniai tyrimai: bendrasis kraujo tyrimas – be kliniškai reikšmingų pokyčių. Biocheminio kraujo tyrimo duomenys: elektrolitai (K, Na, Cl), inkstų funkcijos rodikliai (kreatininas, glomerulų filtracijos greitis) – pamatinų biologinių verčių intervalų ribose, aspartato aminotransferazės (AST) ir alanino aminotransferazės (ALT) rodikliai buvo pa-

didėję, tačiau jų dinamika teigiama (08-01 dieną, kai įvyko MI, AST buvo 316 U/l, ALT 71 U/l, o 08-03 – AST 111 U/l, ALT 49 U/l). Jų padidėjimas gali būti siejamas su išeminiu širdies raumens pažeidimu. Širdies ultragarsiniu tyrimu nustatyta sutrikusi apatinės sienelės ir apatinės pertvarinės sienelės bazinio segmento kontrakcija, tačiau kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija gera (KS IF >55 %).

Pacientui pratešta medikamentinė dviguba antiagregacinė terapija (aspirinu ir tikagreloru) vieneriems metams. Atorvastatinas (80 mg × 1 k./d.) skirtas dėl dislipidemijos, nes labai didelės širdies ir kraujagyslių ligų rizikos grupės pacientams rekomenduojama sumažinti mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentraciją <1,4 mmol/l ir >50 % nuo pradinio lygio. Ramiprilis, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius, skirtas kaip kardioprotekcinis medikamentas, siekiant sistolinio AKS 120–129 mmHg, o diastolinio <80 mmHg. Suteiktos mitybos ir fizinio aktyvumo rekomendacijos bei informacija apie galimą kanapių vartojimo žalą širdies ir kraujagyslių sistemai. Praėjus 4 dienoms pacientas perkeltas į reabilitacijos centrą.

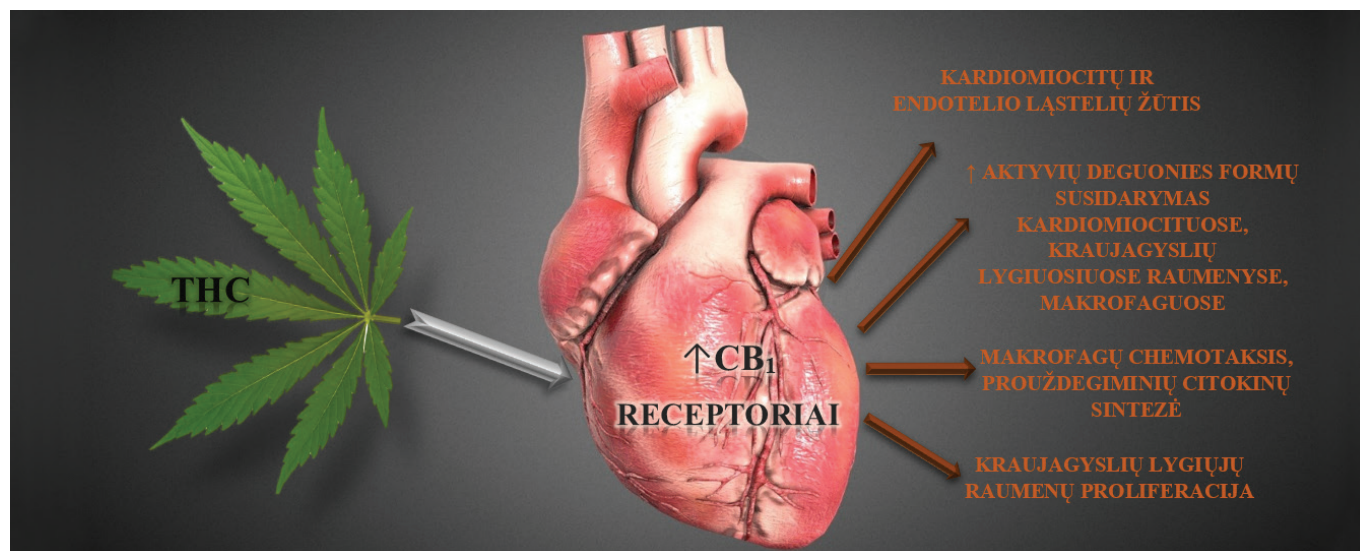
DISKUSIJA

Kanapių poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai

Kanapių įtaka širdies ir kraujagyslių sistemai pradėta tirti prieš 50 metų. Keli nedidelės apimties perspektyvieji kohortiniai tyrimai įrodė žymų ŠSD ir nedidelį AKS padidėjimą parūkius kanapių. Nustatyta, jog priklausomai nuo THC dozės ŠSD pakyla nuo 20 iki 100 %. Maksimali tachikardija pasiekama per 30 min. ir trunka apie 90 min. [8, 9]. Šis poveikis hemodinamikai siejamas su simpatinės nervų sistemos aktyvinimu, kurį rodo po THC suvartojimo šlapime ir plazmoje aptinkamas padidėjęs katecholaminų kiekis [10]. Paminėtinas 1974 m. atliktas tyrimas, kuris atskleidė, kad surūkius kanapių suktinę stabilia krūtinės angina sergantiems pacientams labai sumažėja anginos slenkstis. Įvertinta, kad fizinio aktyvumo laikas iki simptomų atsiradimo sutrumpėjo 48 % (palyginimui: nikoti-

no cigaretės laiką sutrumpino 23 %) [11, 12]. Taip dar kartą patvirtintas kanapių sukeltas reikšmingas širdies apkrovos padidėjimas. Be to, rūkant kanapes kraujyje susidaro karboksihemoglobinas (COHb). Įdomu, jog dėl gilesnio įkvėpimo ir ilgesnio kvėpavimo sulaikymo rūkant kanapes COHb kraujyje atsiranda 5 kartus daugiau, nei rūkant tabaką [13]. Taigi, esant kanapių sukeltai tachikardijai ir hipertenzijai bei didelei COHb koncentracijai, miokardo deguonies poreikis nėra patenkintas ir tai gali nulemti išemiją.

Kitas pasiūlytas mechanizmas, kaip kanapių vartojimas prisideda prie ŪKS išsivystymo, gali būti aiškinamas jų poveikiu endokanabinoidinei sistemai. Kanapėse randama apie 100 skirtingų fitokanabinoidų, bet du iš jų yra pagrindiniai – tai THC ir kanabidiolis (CBD). Šios medžiagos jungiasi prie įvairiuose audiniuose esančių kanabinoidinių receptorių (CB1 ir CB2). Įprastai organizme minėtų receptorių veikia endogeniniai kanabinoidai, iš jų geriausiai yra žinomi anandamidas bei 2-arachidonilglicerolis [14]. CB1 receptorių randama centriniuose bei periferiniuose nervų sistemoje, širdyje, kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelėse ir endotelyje. Jų aktyvinimas siejamas su oksidaciniu stresu ir jo sukelta endotelio disfunkcija, uždegimą, aterogenezę ir fibrozę skatinančiu poveikiu. CB2 receptorių gausiausia imuninės sistemos ląstelėse, bet jų yra ir kardiomiocituose bei kraujagyslėse. Jų stimuliavimas turi uždegimą slopinantį poveikį – slopinama endotelio aktyvacija, uždegimo ląstelių chemotaksis, adhezija ir transigracija. THC yra dalinis abiejų kanabinoidinių receptorių agonistas, pasižymintis stipresniu afinitetu nei endogeniniai kanabinoidai, todėl juos nukonkuruoja. THC poveikis priklauso nuo dozės – labai mažais kiekiais veikia per CB2 receptorių, tačiau įprastomis dozėmis pasireiškia žalingas CB1 receptorių medijuotas poveikis (3 pav.) [4]. Kanapių vartojimo ryšį su ateroskleroze 2022 m. patvirtino Stanfordo universiteto tyrėjų grupė. Ji nustatė, jog parūkius kanapių kraujo plazmoje padaugėja uždegiminių citokinų, siejamų su aterosklerozės išsivystymu (TGFB, CCL4, CCL19, CXCL6, CXCL10, CXCL11, IL-8, MCP2, MCP4, TNF, CCL11) [15]. Taigi kanapės gali turėti įtakos AŠKL išsivystyti.



3 pav. THC poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai per CB1 receptorių aktyvinimą
Fig. 3. Effects of THC on the cardiovascular system via CB1 receptor activation

Kanapių vartotojų, patyrusių miokardo infarktą, ypatumai

Epidemiologiniai tyrimai taip pat patvirtina, jog kanapių vartojimas susijęs su ŪKS. Viena svarbiausių šia tema 2001 m. atliktų analizių įrodė, kad MI rizika padidėja beveik 5 kartus per pirmą valandą po kanapių suvartojimo ir po to vis mažėja (antrą valandą reliatyvi rizika siekia 1,7) [16]. 2019 m. paskelbta sisteminė apžvalga apibendrino nuo 1980 iki 2018 m. publikuotus 62 MI klinikinius atvejus, kurie pasireiškė kanapių vartotojams. Apskaičiuota, kad vidutinis aprašytų pacientų amžius buvo 27,7 metai (14–52 m.), didžiąją dalį sudarė vyrai (95 %). Vertinant vainikinių arterijų (VA) angiografijos duomenis, dažniausiai pastebėta kairiosios VA priekinės nusileidžiančios šakos okliuzija (42,1 %), rečiau – dešinėsios VA (10,5 %). Dalies pacientų (36,8 %) vainikinės kraujagyslės buvo be pakeitimų, todėl manoma, jog kanapių vartojimas taip pat gali sukelti vazospazmą [17]. Kitas retrospektyvus tyrimas įvertino 2 097 pacientus, kurie būdami jaunesni nei 50 metų patyrė I tipo MI. Mokslininkai nustatė, jog tie asmenys, kurie vartojo kanapes ir patyrė MI, turėjo reikšmingai mažiau kitų kardiovaskulinių rizikos veiksnių (cukrinis diabetas, arterinė hipertenzija ar dislipidemija) [18]. Taigi, galima teigti, jog kanapių vartotojai MI patiria būdami palyginti jauno amžiaus ir dažniau neturėdami gretutinių ligų.

Trūkumai

Šia tema atliekami tyrimai turi trūkumų. Duomenų tikslumui kenkia tai, jog paprastai kanapių vartojimas įvertinamas tik renkant anamnezę, tačiau toksikologinis ištyrimas neatliekamas, todėl pacientai gali būti linkę

slėpti piktnaudžiavimo psichoaktyviosiomis medžiagomis faktą. Dėl to kai kurie MI atvejai gali būti nesusiejami su kanapių vartojimu. Be to, atvejų ir jų serijų aprašymuose bei kituose žemesnio įrodymų lygmens moksliniuose tyrimuose, kurie naudojami sudarant sistemines apžvalgas, dažnai nenurodoma dalis reikšmingų epidemiologinių ir klinikinių duomenų. Trūksta informacijos apie tikslų laiką, kada paskutinį kartą vartotos kanapės, kokia jų rūšis, kokia dozė, koku būdu, kaip dažnai ir kaip ilgai asmuo vartoja kanapes bei kokių kitų žalingų įpročių turi [16, 19]. Paminėti ypatumai sunkina tikslios kanapių vartojimo sukeltos rizikos vertinimą.

Mūsų aprašytu atveju sunku įrodyti, jog būtent kanapių vartojimas buvo pagrindinis veiksnys, sukėlęs MI. Pacientas anksčiau neturėjo skundų ir nebuvo tirtas dėl AŠKL, todėl nėra aišku, kiek reikšmingi gali būti kiti rizikos veiksniai. Nežinoma, kiek laiko ligonis turi saikingai padidėjusį AKS bei nedidelę dislipidemiją, tačiau galima daryti prielaidą, kad jeigu toks pacientas, nepaisant kanapių rūkymo fakto, dar iki MI būtų buvęs įvertintas pagal širdies ir kraujagyslių ligų pirminę prevencijos programą, rekomenduojamą vyrams nuo 40 metų, pagal SCORE2 lentelę jis jau priklausytų didelės rizikos grupei. Remiantis 2021 m. Europos kardiologų draugijos ŠKL prevencijos gairėmis, tokiu atveju gydymas atsižvelgiant į rizikos veiksnius jau turėtų būti svarstomas [20]. Be to, teigiama šeiminė ankstyvos AŠKL anamnezė savaime yra svarbus nekoreguojamas rizikos veiksnys. Tad sunku įvertinti, kas turėjo lemiamą poveikį MI išsivystyti. Visgi atmesti kanapių vartojimo įtakos negalima, nes įrodyta, kad jis prisideda prie aterosklerozės progresavimo bei neigiamai veikia hemodinamiką.

Gauta: 2023 01 03 **Priimta spaudai:** 2023 02 03

Summary

CANNABIS USE AS POSSIBLE RISK FACTOR FOR MYOCARDIAL INFARCTION: CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW

Aistė Meškėlaitė, Birutė Petrauskienė, Robertas Badaras, Jolita Badarienė

Introduction. Alarming trends concerning cannabis use have been noticed in recent years. Cannabis consumption is increasing, $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol content is rising and the number of highly potent synthetic cannabinoids is growing. As a result, there is the emergence of marijuana related serious adverse health effects, including cardiovascular events. Research confirms the possible influence of marijuana consumption on the development of myocardial infarction.

Case report. We describe a 44-year-old man with infe-

rior ST-segment elevation myocardial infarction. Urgently performed coronary angiography showed occlusion in the proximal right coronary artery. Patient was managed by percutaneous coronary intervention and stent placement. During the questioning, he confessed that was smoking cannabis a few hours before the onset of symptoms and use marijuana once a week for 5 years already.

Conclusions. Studies have shown that cannabis use affects hemodynamics by causing temporary tachycardia and hypertension. Smoking cannabis also increases blood carboxyhemoglobin levels and can induce atherosclerosis. These effects on the cardiovascular system can lead to myocardial infarction, the risk of which is highest within the first hour of consumption. Epidemiological data show that cannabis users who have suffered a heart attack tend to be young and less likely to have other cardiovascular risk factors. However, even in the presence of additional risk factors, marijuana use must be considered as a possible trigger for acute coronary syndrome.

Keywords: cannabis use, $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol, acute myocardial infarction.

LITERATŪRA

1. WDR22_Booklet_3.pdf [Internet]. [cited 2022 Oct 20]. Available from: https://www.unodc.org/res/wdr2022/MS/WDR22_Booklet_3.pdf
2. Observatoire européen des drogues et des toxicomanies - 2021 - European drug report trends and developments.pdf [Internet]. [cited 2022 Oct 20]. Available from: <https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/13838/TDAT21001ENN.pdf>
3. Manthey J, Freeman TP, Kilian C, López-Pelayo H, Rehm J. Public health monitoring of cannabis use in Europe: prevalence of use, cannabis potency, and treatment rates. *Lancet Reg Health Eur* 2021; 10: 100227.
4. Pacher P, Steffens S, Haskó G, Schindler TH, Kunos G. Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: the good, the bad, and the ugly. *Nat Rev Cardiol* 2018; 15(3): 151–66.
5. Jouanjus E, Leymarie F, Tubery M, Lapeyre-Mestre M. Cannabis-related hospitalizations: unexpected serious events identified through hospital databases. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71(5): 758–65.
6. Latif Z, Garg N. The Impact of Marijuana on the Cardiovascular System: A Review of the Most Common Cardiovascular Events Associated with Marijuana Use. *J Clin Med* 2020; 9(6): 1925.
7. Desai R, Shamim S, Patel K, Sadolikar A, Kaur VP, Bhivandkar S, et al. Primary Causes of Hospitalizations and Procedures, Predictors of In-hospital Mortality, and Trends in Cardiovascular and Cerebrovascular Events Among Recreational Marijuana Users: A Five-year Nationwide Inpatient Assessment in the United States. *Cureus* 2018; 10(8): e3195.
8. Beaconsfield P, Ginsburg J, Rainsbury R. Marihuana smoking. Cardiovascular effects in man and possible mechanisms. *N Engl J Med* 1972; 287: 209–12.
9. Johnson S, Domino EF. Some cardiovascular effects of marihuana smoking in normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 12: 762–68.
10. Weiss JL, Watanabe AM, Lemberger L, Tamarkin NR, Cardon PV. Cardiovascular effects of delta-9 tetrahydrocannabinol in man. *Clin Pharmacol Therapeut* 1972; 13: 671–84.
11. Aronow WS, Cassidy J. Effect of marihuana and placebo-marihuana smoking on angina pectoris. *N Engl J Med* 1974; 291(2): 65–7.
12. Aronow WS, Cassidy J. Effect of smoking marihuana and of a high-nicotine cigarette on angina pectoris. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 17(5): 549–54.
13. Wu TC, Tashkin DP, Djahed B, Rose JE. Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. *N Engl J Med* 1988; 318: 347–51.
14. Brown JD, Rivera Rivera KJ, Hernandez LYC, Doenges MR, Auchey I, Pham T, et al. Natural and Synthetic Cannabinoids: Pharmacology, Uses, Adverse Drug Events, and Drug Interactions. *J Clin Pharmacol* 2021; 61(2): 37–52.
15. Wei TT, Chandy M, Nishiga M, Zhang A, Kumar KK, Thomas D, et al. Cannabinoid receptor 1 antagonist genistein attenuates marijuana-induced vascular inflammation. *Cell* 2022; 185(10): 1676–93.
16. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001; 103(23): 2805–9.
17. Patel RS, Kamil SH, Bachu R, Adikey A, Ravat V, Kaur M, et al. Marijuana use and acute myocardial infarction: A systematic review of published cases in the literature. *Trends Cardiovasc Med* 2020; 30(5): 298–307.
18. DeFilippis EM, Singh A, Divakaran S, Gupta A, Collins BL, Biery D, et al. Cocaine and marijuana use among young adults with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(22): 2540–51.
19. Chetty K, Lavoie A, Deghani P. A Literature Review of Cannabis and Myocardial Infarction - What Clinicians May Not Be Aware Of. *CJC Open* 2020; 3(1): 12–21.
20. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42(34): 3227–337.