

# KARDIOVASKULÁRNE A CEREBROVASKULÁRNE ÚČINKY MARIHUANY (CANNABISU)

## Cardiovascular and cerebrovascular effects of Marijuana (Cannabis)

Andrej DUKÁT<sup>1</sup>, Ján KYSELOVIČ<sup>1</sup>, Alexandra BRAŽINOVÁ<sup>2</sup>, Lucia MISTRÍKOVÁ<sup>3</sup>, Štefan DURDÍK<sup>4</sup>, Marián BERNADIČ<sup>5</sup>,  
Juraj PAYER<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V. interná klinika LF UK a UNB v Bratislave, prednosta prof. MUDr. J. Payer, PhD., MPH, FEFIM

<sup>2</sup>Ústav epidemiológie LF UK v Bratislave, prednosta prof. MUDr. A. Bražinová, PhD.

<sup>3</sup>Oddelenie srdcovej chirurgie, Klinika srdcovej chirurgie VÚSCH v Košiciach

<sup>4</sup>Klinika onkologickej chirurgie LF UK a OÚSA v Bratislave, prednosta Dr.h.c. prof. MUDr. Š. Durdík, PhD., MPH

<sup>5</sup>Ústav patologickej fyziológie LF UK, Bratislava, prednosta prof. MUDr. F. Šimko, PhD., FESC

### Abstrakt

Cannabis (marihuana) má opisované potenciálne liečebné účinky, ktorého vlastnosti sú dané vplyvmi viacerých látok. Počas posledného štvrtoročia dochádza k rýchlym zmenám prístupu k tejto látke: legalizácia na lekárske použitie a „rekreačné“ používanie. Používanie produktov cannabisu sa významne zvyšuje predovšetkým v mladších populáciách vo svete, našu krajinu nevynímajúc. Tento významný posun si vyžaduje od klinikov nielen znalosti o možných liečebných účinkoch, ale aj nežiaducich účinkoch ovplyvňujúcich zdravie. Problém sa však dostáva nielen do oblasti klinickej praxe, ale aj verejnej politiky. Predkladaný príspevok sa preto zaoberá bezpečnostným profilom, obzvlášť na oblasť kardiovaskulárneho a cerebrovaskulárneho systému a zdravia (tab. 2, obr. 2, lit. 52).

**KLÚČOVÉ SLOVÁ:** cannabis, kardiovaskulárny systém, bezpečnostný profil a účinky.

Lek Obz 2024, 73 (9): 333-341

### Abstract

Cannabis (marijuana) has its potential therapeutical effects, related to multiple compounds. During the last quarter of the century rapid changes happened to this approach: legalization for medical purposes and for recreational use. Cannabis using is increasing mainly in the world's young populations, our country as well. This significant change brings the necessity for the clinicians to know about possible medicinal effects, as well possible side effects for the health. This problem affects not only the clinical practice, but also the public health and politics. This overview brings safety concerns, mainly for cardiovascular and cerebrovascular systems and for the health (Tab. 2, Fig. 2, Ref. 52).

**KEY WORDS:** cannabis, cardiovascular system, safety and efficacy profile.

Lek Obz 2024, 73 (9): 333-341

### Úvod

V noci z 31. 3. 2024 na 1. 4. 2024 sa pred Brandenburskou bránou v Berlíne zišlo približne 1500 ľudí a začali fajčiť marihuanu, pričom polícia sa na nich mohla už len pozerať. Vtedy o polnoci vošiel v Nemecku do platnosti zákon, ktorý to povoľuje, a plnoleté osoby tak môžu mať menšie množstvo drogy pri sebe (25 gramov) a aj ju pestovať (tri konopné rastliny). Od 1. júla 2024 sa bude dať dostať k marihuane aj legálnou cestou (cez tzv. kanabisové kluby), kde bude povolené distribuovať do 50 gramov na osobu a mesiac. Proti sú policajti (nemožnosť reálnej kontroly a vymožiteľnosti práva) aj lekári... K. Seidelová (terapeutka z centra pre drogovú závislosť v Berlíne) vyhlásila, že zákon je v znení, ako je napísaný, „z nášho pohľadu katastrofou“. Nemecko je treťou krajinou EÚ, ktorá legalizovala marihuanu na rekreačné účely (Malta 2021 a Luxembursko 2023). Proces dekriminalizácie menšieho množstva ma-

rihuany prebehol aj v ďalších šiestich krajinách: Belgicko, Rakúsko, Španielsko, Portugalsko, Taliansko aj Česko. Je zaujímavé, že Holandsko (najmä jeho najväčšie mesto Amsterdam) je marihuanou známe, aj keď predaj drogy na rekreačné účely tam nie je povolený. Konzumáciu marihuany v ich známych „coffee shops“, kam majú vstup povolené osoby vo veku nad 18 rokov, však úrady tolerujú. Je to veľmi výnosný obchod. Napríklad v USA tvorí 23 miliónov dolárov, pričom najčastejší užívatelia sú vo vekových kategóriách 18 – 25 rokov (1). Cieľom našej práce nie je zaoberať sa liberalizáciou užívania marihuany na rekreačné užívanie, ale lekáorskými dopadmi na zdravie, predovšetkým na kardiovaskulárne zdravie. Zmena politiky prístupu k užívaniu marihuany si bude vyžadovať od zdravotníckych pracovníkov kritické prehodnotenie bezpečnosti a účinnosti tejto substancie z hľadiska zneužívania a vedľajších nežiaducich účinkov (2, 3).

## Epidemiologické údaje

Posledné údaje z USA uvádzajú, že v roku 2020 vyhledalo marihuanu (cannabis, alebo niektorú z jeho foriem) približne 3 milióny osôb, čo je viac ako štvornásobok oproti roku 2016. Ako dôvod pre použitie marihuany bola najčastejšie chronická bolesť, posttraumatická stresová porucha, onkologické ochorenie, artritída, epilepsia a skleróza multiplex. V niektorých prípadoch sa pri liečbe bolesti využíva cannabis ako náhrada za opioidy (napr. fentanyl).

V literatúre sú prevažne údaje z epidemiologických štúdií, ktoré nie sú presne definované. Iné sú krátkodobé, takže hodnotenia nie sú signifikantné. Vzťah ku kardiovaskulárnemu riziku sa z dostupných dát nedá exaktne vyhodnotiť. Keďže koncentrácie THC cannabisu sa v posledných rokoch oproti minulosti významne zvyšujú, staršie observačné štúdie sú menej relevantné.

## Cannabisové zložky

Počas dlhého časového obdobia, odkedy sa používa táto látka na liečebné a medicínske účely, boli identifikované jej viaceré účinné zložky. Marihuana a konopné rastliny sú kultivary z čelade Cannabis. Fyziologické účinky sú primárne odvodené od ich kanabinoidov. Z nich sa najviac sledovali CBD a kyselina tetrahydrokanabinoidová, ktorá sa dekarboxyláciou v pečeni mení na THC (4). Dosiaľ bolo identifikovaných viac ako 100 rôznych fyto-kanabinoidov, medzi ktoré patria aj cannabigerol, cannabichromen, cannabinol a tetrahydrocannabinol. Na rekreačné a medicínske účely sa využívajú tri druhy: Cannabis sativa (najčastejšia s najvyšším obsahom THC), Cannabis indica a Cannabis ruderalis (s najvyšším obsahom CBD) (4). Ukazuje sa, že sativa má najvyššie stimulačné a energizujúce vlastnosti, kým indica má viac relaxačné, sedatívne a bolesť uvoľňujúce vlastnosti. Ani toto rozdelenie však nie je presné (5, 6). Rastliny možno klasifikovať do troch skupín na základe ich pomeru THC ku CBD. Pri vysokom pomere THC/CBD (> 1,0) ide o chemotyp I, pri pomere blízko 1,0 ide o chemotyp II a pri nízkom pomere (< 1,0) ide o chemotyp III, kde je percento THC < 30 % (5).

Zo spoločenského hľadiska (právo, politika) sa cannabis rozdeľuje podľa účelu používania na medicínsky a rekreačný. S legalizáciou rekreačného sa do používania dostali viaceré možnosti – perorálne, sublingválne, rektálne, inhalačné (sprej, fajčenie cigariet, bongo) (6, 7). Oproti prvej generácii cannabisových produktov (pred rokom 1996) sa komerčne dostupné produkty líšia zvýšením obsahu THC. V roku 1990 to bolo približne 3,8 %, v roku 2014 približne už 12,2 % (8, 9).

Syntetické kanabinoidy (ako molekulová trieda) boli vyvinuté ako farmakologiká ovplyvňujúce endogénny kanabinoidový systém. Dnes sa klasifikujú ako nové psychoaktívne drogy. Na čiernom trhu majú rôzne názvy, ako napr. K2, alebo Spice (10). Súčasný marketing ponúka štyri syntetické kanabinoidy: Marinol (dronabinol), Cesamet (nabilon), Epidolex (CBD) a Sativex (CBD+THC) (10, 11).

## Farmakologické vlastnosti

Endogénny endokanabinoidový systém je veľmi komplexný a rozsiahly. Tvoria ho dva prirodzene tvorené kanabinoidy – anandamid a 2-arachidonoylglycerol – a dva CBD receptory (CB1 a CB2). Tieto receptory sú viazané na G-proteín ovplyvňujúci premenu AMP na cAMP. CB1 receptory sú primárne v CNS spolu s presynaptickými neurónmi v mozgu, predĺženej mieche a v periférnom nervovom systéme. CB2 receptory sú primárne v imunitných bunkách a ich tkanivách. Vzájomnou interakciou s receptormi endokanabinoidový systém reguluje celkovú homeostázu, ako je schematicky znázornené na obrázku 1 (4).

**Obrázok 1. Vplyvy endogénnych kanabinoidov na jednotlivé systémy.** CNS – centrálny nervový systém, GIT – gastrointestinálny systém, ES – ezofágový sfinkter, IL – interleukín, CB – kanabinoidové receptory.

Endogénne kanabinoidy	Receptory	Systémy	Účinky
anandamid →	aktivácia CB1	kardiovaskulárny systém	↓ frekvencie akcie srdca ↓ krvného tlaku ↓ kontraktility myokardu ↑ koronárnej vazodilatácie
		CNS	↑ chuti do jedla ↑ cerebrálnej vazodilatácie ↓ telesnej teploty
		pečeň/tuk/sval	↑ lipogenéza ↑ inzulínová/leptínová rezistencia ↓ adiponektínu ↓ HDL-cholesterolu ↓ glukózovej tolerancie
		koža	↑ antioxidačných enzýmov ↓ proliferácie keratinocytov
2-arachidonoylglycerol →	aktivácia CB2	GIT	↓ relaxácie dolného ES ↓ žalúdočnej sekrécie ↓ motility žalúdka ↓ viscerálnej bolesti
		leukocyty/imunitné bunky	↓ aktivita mastocytov ↑/↓ aktivita makrofágov/Ne ↓ IL-2, IFN, TNFα ↑ IL-5, IL-10
		periférne imunitné tkanivá	↑ hematopoézy ↑ mobilizácie kmeňových buniek ↑ imunomodulácia

Endokanabinoidový systém má rôznu afinitu k CB1 a CB2 receptorom. Tetrahydrocannabinol je parciálnym agonistom s rovnakou afinitou na oba CB receptory. Syntetické kanabinoidy sú vysokoselektívne agonisty alebo antagonisty podľa typu receptorov. CBD v bežných koncentráciách sa neviažu na CB1 a CB2 receptory, ale sú modulátormi CB1 receptorov (ovplyvňujú tak afinitu endogénnych kanabinoidov na receptorovej úrovni) (6, 12). Farmakokinetika cannabisu a jeho zložiek veľmi závisí od cesty podania. Tieto ich vlastnosti sú uvedené v tabuľke 1. Topické (miestne) produkty sú voľnopredajné (nemajú účinky v prevencii, diagnostike, ani liečbe ochorení), takže nepodliehajú schváleniu regulátorom FDA (The US Food and Drug Administration). Pre zaujímavosť: táto inštitúcia sledovala obsah látok

v topických produktoch a nezistila v nich proklamované koncentrácie CBD. Nie sú dosiaľ známe kardiovaskulárne benefity cannabisu na kardiovaskulárny systém, práve naopak (4). V tabuľke 1 sú uvedené potenciálne účinky cannabisu a možná modulácia. V tabuľke 2 je ich prehľad (4).

**Tabuľka 1. Formy a spôsoby podania cannabinoidov.**

Forma	Podanie
rezíny, cannabis na rastlinnom základe, hašiš, kief	→ inhalácia (fajčenie, vaporizácia) topické, rektálne
extrakt, koncentrát, vosk, rozomletie destilát, kryštaloid, kolofónia	→ inhalácia (fajčenie, vaporizácia) topické, rektálne
požívatiny, tinktúry	→ orálne
pastilky, lízanky	→ sublingválne/orálno-mukóзовé
syntetické cannabinoidy	→ orálne
Epidiolex	→ orálne
Marinol	→ orálne
Cesamet	→ orálne
Sativex	→ sublingválne/orálno-mukóзовé
syntetické zakázané cannabinoidy K2, Spice	→ inhalácia (fajčenie, vaporizácia)

**Tabuľka 2. Prehľad syntetických a polosyntetických cannabinoidov.**

<b>Cesamet</b>	Nabilone (syntetický analóg THC)
<b>Marinol (tabl)</b>	Dronabinol (syntetický THC)
<b>Syndros (roztok)</b>	Dronabinol (syntetický THC)
<b>Epidiolex</b>	Purifikovaný CBD
<b>Sativex</b>	Nabiximoly extrakt THC, CBD a ostatných cannabinoidov a flavonoidov

### Bezpečnostné riziká

Krátkodobé účinky cannabisu sú spojené s pocitom eufórie, kardiovaskulárnymi príznakmi (tachykardia, komorová extrasystólia, fibrilácia predsiení aj komorové arytmie), pľúcnyimi (bronchitída), očnými (rozmazané videnie), psychologickými/psychiatrickými (zmenené konanie, dysfória a strach, paranoia až po psychózu pri vysokých dávkach) a psychomorickými prejavmi (zhoršená motorická koordinácia) (4). V porovnaní s fajčením cannabisu perorálna konzumácia vedie skôr k výskytu nežiaducich účinkov (obzvlášť kardiovaskulárnych a psychiatrických), nezriedka vyžadujúcich až akútnu lekársku pomoc. Je to pre zvýšenú systémovú absorpciu, pomalší čas do začiatku symptomatológie a vrcholový pík účinku (6).

U užívateľov, ktorí fajčia marihuanu, sa približne u 9 % vyvinie závislosť. Príznaky závislosti sú rast tolerancie, túžba, zanedbávanie iných oblastí života atď. Po vysadení vyšších dávok kanabisových drog sa môžu vyskytnúť abstinenčné príznaky, ktoré zahŕňajú úzkosť, podráždenosť, depresiu, zmeny nálady, agresiu, bolesť svalov, poruchy spánku, nočné hrôzy, videnie, poruchy koncentrácie, abstinenčné od ľudí, bolesti hlavy, nočné

potenie, hlien, stratu chuti do jedla, kŕče v bruchu po jedle, tras a závraty.

**Obrázok 2. Vplyvy exogénnych cannabinoidov na kardiovaskulárny systém.** THC – Δ-9-tetrahydrocannabinol, CBD – cannabidiol, CBR – kanabinoidné receptory, JNK – c-Jun N-terminálna kináza, MAPK – mitogén-aktivovaná proteínkináza, ERK – extracelulárna signál-regulujúca kináza, NFκB – nukleárny faktor kappaB, AT1 – angiotenzín II receptor typu 1, TNFβ – tumor nekrotizujúci faktor β

Látka	Receptor	Miesto pôsobenia	Kardiovaskulárne účinky
THC	→ CB1R	myocyty	JNK mitogén.- aktivácie MAPK, apoptóza ERK1/2 aktivácia, kardiálna hypertrofia ↓ kontraktility
		endotel	JNK MAPK aktivácia, apoptóza prozápalová odpoveď (aktivácia NFκB) a ↑ expresia adhezívnych molekúl chronická endotelová dysfunkcia akútna od endotelu závislá cievna relaxácia
		neuróny	aktivácia sympatického nervového systému inhibícia parasympatického nervového systému
↗	↗	hladké svalstvo ciev	proliferácia a migrácia hladkého svalstva ciev a proliferácia neointímy AT1-NADPH-oxidázy-závislá tvorba kyslíkových radikálov cievna dysfunkcia
		fibroblasty /myofibroblasty	profibrotické, urýchlená signalizácia TGFβ sekundárny následok oxidačného stresu a prozápalovej odpovede
CBD	→ CB2R	leukocyty a imunitné bunky	oslabenie aktivácie endotelu ↓ zápalové odpovede a proliferácie hladkého svalstva na TNFα ↓ expresie intracelulárnych adhezívnych molekúl

Zdravotné riziká kanabisu budú pravdepodobne podstatne závažnejšie, ako sa očakávalo. Je to spôsobené tým, že laici si často neuvedomujú súvislosť medzi určitými ťažkosťami a zneužívaním drog. Dokonca ani tí, ktorí si uvedomujú takéto spojenie, o tom radšej nehovoria. Hladiny THC sa za 30 rokov od roku 1970 zvýšili 15-násobne.

Marihuana je návyková a veľká časť pacientov alebo klientov zariadených na liečbu závislostí hľadá pomoc pri „čistej“ závislosti od marihuany alebo závislosti od marihuany a iných drog. Relapsy metamfetamínu alebo závislých od heroínu sa častejšie vyskytujú po tom, čo začali opäť fajčiť marihuanu.

Povedať, že marihuana vyvoláva slabú psychologickú závislosť, je veľmi nepresné. THC sa počas chronického používania ukladá v tukovom tkanive a odtiaľ sa počas abstinencie uvoľňuje len pomaly. Ak by sa podal antagonistu THC, rýchlo by nastal závažný abstinenčný stav s fyzickými prejavmi. Či je závislosť silná alebo slabá, ak sa tieto pojmy vôbec dajú použiť, závisí od dávok, trvania podávania, veku a ďalších faktorov.

Napríklad v prípade tínedžera, ktorý mnoho rokov zneužíval kanabis, môže byť závislosť mimoriadne silná a pretrvávajúca. Marihuana je návyková aj podľa kritérií Medzinárodnej klasifikácie chorôb (ICD-10), podľa ktorých je fyzický abstinenčný stav možným, ale určite nie nevyhnutným znakom závislosti. Podľa Národného inštitútu pre zneužívanie drog (NIDA) sa približne u 17 % užívateľov, ktorí sa stretnú s drogou v ranom veku, vyvinie závislosť. Návykový potenciál drogy je dnes nepochybný.

### Účinky cannabisu na kardiovaskulárny systém

Tetrahydrocannabinol stimuluje sympatikový nervový systém, zvyšuje frekvenciu akcie srdca, zvyšuje požiadavky myokardu na kyslík, krvný tlak, aktivuje trombocyty a má priamu asociáciu s endotelovou dysfunkciou a oxidačný stres. CBD naopak môže viesť k zníženiu frekvencie akcie srdca a krvného tlaku, pri modeloch diabetu zvyšuje vazodilatáciu, znižuje zápal a cievnú hyperpermeabilitu (13, 14).

V porovnaní s fajčením tabaku zvyšuje fajčenie cannabisu (bez ohľadu na obsah THC) koncentrácie karboxyhemoglobínu 5-násobne a dechtu 3-násobne (15). Intoxikácia CO (oxidu uhoľnatého) sa mení v závislosti od druhu, hĺbky inspirácie a dĺžky zadržania dychu. Asociuje sa s endotelovou dysfunkciou, zvýšenou oxidáciou lipoproteínov a zhoršenou väzbou kyslíka, čo sa následne klinicky môže prejaviť pri rôznych ochoreniach (napr. kardiomyopatia, angina pectoris, akútny infarkt myokardu, arytmia, srdcové zlyhanie, pľúcny edém, kardiogénny šok a náhla srdcová smrť) (16).

Kľúčovou je otázka, či cannabis spúšťa alebo potenciuje závažné kardiovaskulárne príhody, ako aj to, či má impakt na kardiovaskulárne rizikové faktory? Údaje, ktoré máme k dispozícii, sú väčšinou krátkodobé, observačné a retrospektívne. V štúdií CARDIA (Coronary Risk Development in Young Adults) sa sledovala kohorta 18 - 30-ročných po dobu viac ako 25 rokov, kde 84 % malo v anamnéze používanie cannabisu (17). Nenašla sa tu asociácia s incidenciou kardiovaskulárneho ochorenia alebo kardiovaskulárnou mortalitou. Táto však vystúpila do popredia, ak sa sledovali nežiaduce účinky u pacientov, ktorí potrebovali hospitalizáciu (17).

V analýze 2 459 856 hospitalizovaných pacientov užívajúcich cannabis z databázy National Inpatient Sample (z rokov 2010 - 2014) 66 179 (2,7 %) malo arytmiu, najčastejšie predsieňovú fibriláciu (18). Ak pacienti boli aj fajčiari tabaku, cannabis asocioval aj s prítomnosťou abdominálnych a koronárnych kalcifikácií (19, 20).

Asociácia je prítomná aj v kontexte zvýšeného rizika cannabisu a cerebrovaskulárnych príhod (21, 22). V retrospektívnej analýze štúdie Total Health Through Life u sledovaných 20- až 24-ročných ( $n = 2404$ ), 40 - 44-ročných ( $n = 2530$ ), 60- až 64-ročných ( $n = 2551$ ) v rokoch 1999 - 2000, 2000 - 2001 a 2001 - 2002 bolo 3,3-krát vyššie riziko mozgovocievnej príhody a TIA (tranzitórnej ischemickej príhody) u užívajúcich cannabis počas posledného roka (23).

Asociácia je aj pri periférnom artériovom ochorení (PAO) a pri cannabisovej arteritíde. Viac ako pätinu (20 %) prípadov artériopatie u mladých pacientov spôsobuje tento typ vaskulitídy.

Pritom treba uviesť, že až 97 % sú to fajčiari cannabisu aj tabaku (24). Synergizmus sa v patogenéze zrejme uplatňuje, ale u niektorých pacientov ide aj o neateromatóznu artériopatiu (25). Napriek tomu, ak ide o pacienta do veku 50 rokov s prítomnou PAO, je potrebné v diferenciálnej diagnostike uvažovať aj o cannabisovej arteritíde (26). Novou informáciou pre klinickú prax je to, že sa potvrdila významná asociácia s nežiaducimi kardiovaskulárnymi príhodami pri používaní cannabisu - a to nezávisle od používania tabaku. Pritom ide o rizikový faktor predčasného kardiovaskulárneho ochorenia a zároveň modifikovateľný rizikový faktor (27). Aj keď sa cannabis na verejnosti prezentuje ako bezpečné terapeutikum, nie je to tak - užívanie cannabisu predstavuje závažný rizikový faktor. Publikovaná štúdia spred necelých dvoch mesiacov, keď sa analyzovali údaje z Behavioral Risk Factor Surveillance System a Centers for Disease Control and Prevention u 434 104 osôb 18- až 74-ročných (priemerný vek 45 rokov) v rokoch 2016 - 2020 (28). (Išlo o populáciu z 28 amerických štátov a 2 oblastí u respondentov užívajúcich cannabis v období posledných 30 dní). Sledované boli koronárna choroba srdca, infarkt myokardu, mozgovocievna príhoda a kompozitný ukazovateľ všetkých troch. 4 % respondentov užívalo cannabis denne a 7,1 % občas (medián 5 dní/mesiac). Najčastejšou formou užívania cannabisu bolo fajčenie (73,8 %). Prevalencia koronárnej choroby srdca bola 3,5 %, infarktu myokardu 3,6 % a mozgovocievnej príhody 2,8 %. Po adjustácii na vek, pohlavie, alkohol, BMI, diabetes mellitus a fyzickú aktivitu sa našli významné asociácie s denným užívaním cannabisu. S koronárnou chorobou srdca OR: 1,16 (95%CI 0,98 - 1,38), infarktom myokardu OR: 1,25 (95%CI 1,07 - 1,46), mozgovocievnu príhodou OR: 1,42 (95%CI 1,20 - 1,68) a kompozitným ukazovateľom OR: 1,28 (95%CI: 1,13 - 1,44). Preukázala sa aj závislosť od dávky, ktorá bola podobná u mužov do veku 55 rokov aj u žien do veku 65 rokov. Endokannabinoidové receptory sú v celom kardiovaskulárnom systéme a THC má teda zrejme aj hemodynamické účinky (27). Ako každá štúdia - aj táto - má svoje limitácie, ale bezpečnostné riziko cannabisu je preukázateľné. Neplatí teda len pre sledovanú americkú populáciu, ale platí aj pre našu populáciu.

Na kongrese AHA (American Heart Association) v sekcii MDP250 Bene-Alhasan z Balimoru prezentoval program „All of Us“, kde dokázal asociáciu marihuany so srdcovým zlyhávaním v prospektívnom sledovaní kohorty populácie 156 999, sledovaných 45 mesiacov, kde sa vyskytlo 2958 závažných príhod - novovzniknutého srdcového zlyhania. V porovnaní s kontrolami mali denní užívatelia marihuany zvýšené riziko srdcového zlyhania HR: 1,34 (95%CI 1,04 - 1,72) (28).

V inej prezentovanej štúdií na kongrese AHA v sekcii MDP249 Mondal z Filadelfie, ukázal, že aj starší ne-

fajčiari (vo veku nad 65 rokov) užívajúci cannabis majú zvýšené kardiovaskulárne riziko a o 20 % vyšší výskyt závažných kardiovaskulárnych príhod. Z populačnej vzorky 28 535 z National Inpatient Sample výskyt závažných kardiovaskulárnych príhod bol v 13,9 % (29).

### Účinky na cerebrovaskulárny systém

K expresii cannabinodových receptorov dochádza aj vo vysokodenzitných miestach v mozgu. Tieto majú úlohy pri koordinácii a pamäti, sú lokalizované v hipokampe, amygdale, prefrontálnom kortexe, ktorých význam je predovšetkým v období aktívneho vývoja mozgu (30). Ide o dôležité vývojové obdobia, ktoré sú vitálne dôležité z hľadiska mozgovej činnosti. V týchto vývojových obdobiach je expozícia na cannabis najcitlivejšia a najviac poškodzuje kognitívnu výkonnosť dospelávajúceho jedinca.

V posledných odporúčaniach AHA sa obzvlášť zdôvodňuje včasná expozícia THC na mladý a dospelávajúci organizmus (31). Toto obdobie je vulnerabilné na stres (abnormálna odpoveď), aktivácia buniek glie, desynchronizácia neuronálnej siete v prefrontálnom kortexe, dysfunkcia excitačnej/inhibičnej rovnováhy, nadmerné skrátenie synapsí, dysregulácia monoaminoergickej cesty. Na rozdiel od expozície cannabisu v neskoršom období života, vedie včasná expozícia k nenapraviteľnému poškodeniu mladého a dospelávajúceho organizmu. Odporúčania pritom uvádzajú celý rad látok (schválených aj FDA v USA a Health Products and Food Branch of Health v Kanade), ktoré sú k dispozícii aj z medicínskych dôvodov (31).

Akútna intoxikácia marihuanou zhoršuje pracovnú a epizodickú pamäť, inhibíciu správania (behaviorálnu disinhibíciu) a impulzivitu (faktory výkonnosti). Napríklad štúdia z roku 2013 ukázala, že riziko nehôd motorových vozidiel zapríčinených užívateľmi cannabisu je o 36 % vyššie v porovnaní s neužívateľmi (32). Iné sledovania ukázali zhoršenie ich kognitívnych funkcií a krátkodobých reakcií pri vedení osobného vozidla aj pri testoch. Ukázalo sa však, že účinky cannabinoidov sú prechodné a sú ovplyvnené stupňom tolerancie a užívaním iných látok.

Na rozdiel od krátkodobých účinkov, ktoré poznáme, sú dlhodobé účinky na kognitívne funkcie menej známe. To, čo poznáme, zhrnuli výsledky metaanalýzy účinkov cannabisu na neurokognitívne funkcie (33, 34). Denné užívanie cannabisu po dobu viac ako 2 rokov zhoršuje neurokognitívne vlastnosti o 25 % v porovnaní s neužívateľmi (35). Dlhodobé sledovania neurokognitívnych funkcií u osoby, ktorá užívala cannabinoidy od dospievania, však nie sú k dispozícii (36).

Podobne, ako je to pri prítomnosti kardiovaskulárnych, tak aj pri cerebrovaskulárnych rizikových faktoroch používanie marihuany významne zvyšuje dané riziko a zhoršuje prognózu danej osoby. Spomedzi nežiaducich účinkov užívania cannabinoidov môžeme uviesť stimuláciu sympatikového nervového systému, zmeny krvného tlaku (hypertenzia), aktiváciu trombocytov a vyvolanie elektrickej instability myokardu (13). Pri

užívaní marihuany je častou reakciou pokles krvného tlaku, ako následok cannabinoidového vplyvu na vaskulatúru a autonómny nervový systém (37). Napriek tomu National Health and Nutrition Examination Survey uvádza asociáciu so zvýšeným systolickým krvným tlakom a vyššou prevalenciou hypertenzie u osôb užívajúcich marihuanu obzvlášť pri vyšších dávkach (38). Toto riziko je obzvlášť vyznačené u osôb s už prítomným kardiovaskulárnym ochorením. Pritom riziko vzniku nového infarktu myokardu je až 4,8-krát vyššie v priebehu prvej hodiny po užití marihuany než v obdobiach bez užitia marihuany (39). Marihuana je teda spúšťačom akútneho kardiálneho ochorenia (často aj fibrilácie predsiení) (40). Simultánne používanie aj iných stimulantov (napr. kokaínu) riziko fibrilácie predsiení významne zvyšuje.

Nationwide Inpatient Sample štúdia publikovala, že užívanie cannabisu (u mužov aj žien) je spojené so 17 % zvýšením rizika akútnej mozgovocievnej príhody a toto riziko sa zvyšuje až na 31 %, ak je spojené aj s fajčením tabaku OR: 1,24 (95%CI 1,14 - 1,34) (22). Údaje zo sledovania kohorty viac ako jedného milióna v Kanade uvádzajú zdvojnásobenie rizika hemoragickej mozgovocievnej príhody HR: 2,08 (95%CI 1,07 - 4,05) (6).

V experimente aktivácia cannabinoidových receptorov CB1 zvyšuje zápal, „up-reguluje“ tvorbu reaktívnych kyslíkových radikálov a aktivuje proapoptotické cesty v endotelových bunkách a kardiomyocytoch. Podobne vedie k zvýšeniu endotelovej dysfunkcie, proliferácii a migrácii hladkých svalových buniek, čo následne vedie ku kardiálnej dysfunkcii, a tak urýchľuje rozvoj aterosklerózy (41). To je kontrast oproti funkcii CB2-receptorov, ktoré majú ateroprotektívne vlastnosti. Akútne kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne komplikácie sú významne viac vyznačené pri užívaní syntetických cannabinoidov (37).

V tejto časti ešte chceme pripomenúť **syndróm cannabinoidovej hyperemézy** (42). Panel gastroenterológov AGA (Americkéj gastroenterologickej spoločnosti) pod vedením A. Rubio Tapia upozornil na syndróm, ktorý sa stále častejšie objavuje v lekárskej praxi pri chronickom užívaní cannabisu (43). CHS (Cannabinoid Hyperemesis Syndrome) sa manifestuje gastrointestinálnymi a autonómnyymi symptómami. Typickými pacientmi sú muži s anamnézou denného užívania cannabisu. Paradoxne cannabis potláča tento stav. Je podtypom syndrómu CVS (Cyclical Vomiting Syndrome) – cyklického vracania. Klinickými črtami sú stereotypné epizodické vracanie s frekvenciou trikrát, alebo viackrát ročne, pričom pacient užíva cannabis viac ako rok pred začiatkom symptómov priemerne viac ako štyrikrát týždenne. Ustup symptómov po abstinencii cannabisu najmenej 6 mesiacov, alebo najmenej troch typických cyklov vracania. Stav je charakterizovaný štyrmi fázami: interepizodické, prodromálne, emetické a fáza zotavenia. Počas prvej fázy pacienti majú iba minimum symptómov (niekedy je aj asymptomatické), ale takmer tretina opisuje dyspepsiu a nauzeu. Profylaktickou liečbou v tejto fáze môžu byť tricyklické antidepresíva, koenzým Q10 a vi-

tamín B12, NK1 antagonisty a antikonvulzíva. Prodrómna fáza je charakteristická abdominálnou bolesťou a nauzeou (dĺžka trvania 30 – 90 minút). Počas tohto obdobia má pacient prítomné autonómne symptómy, ako potenie, či pocity chladu, horúčavy a psychologické symptómy panické pocity a cíti sa celkovo nevoľno. Preto sú tu indikované antiemetiká a triptany. Potom nasleduje emetická fáza neustupujúceho vracania, abdominálnej bolesti, neurologických symptómov a extrémny pocit smädu. Keďže prázdny žalúdok môže priniesť pacientovi úľavu, vyvolanie vracania spolu s pokojom v tmavej/zatemnenej miestnosti sú podpornou liečbou. Nakoniec vracanie odznieva počas zotavovacej fázy, kedy sa možno znovu vrátiť k perorálnemu príjmu a normálnym aktivitám. K manažmentu CHS patrí prerušenie užívania cannabisu. Pri jeho okamžitom vnechaní bývajú abstinenčné symptómy a je vysoká pravdepodobnosť recidívy. Preto z hľadiska ukončenia užívania marihuany sa odporúčajú okrem liečby psychologom/psychiatrom tricyklické antidepresíva, ako napr. amitriptylín. Anxieta a depresia sú totiž veľmi časté (43).

### **Chronická bolesť**

Posledných päť rokov stále viac osôb vyhľadáva cannabis ako medicínsku látku pri liečbe chronickej bolesti. Epidemiologické údaje z USA ukazujú, že až 90 % Američanov verí, že cannabis by mal byť legálny z medicínskych dôvodov, v 35 štátoch je z tohto dôvodu medicínska indikácia legalizovaná. Chronická bolesť je vedúcou indikáciou na jeho použitie, hoci vedomosti v medicínskej praxi sú veľmi slabé (44). V tejto indikácii sa zdá, že pomáha užívateľom s chronickou bolesťou nahradiť opioidy, ale znovu je potrebné pripomenúť častý výskyt vracania (CHS syndróm), ale aj výskyt psychiatrických porúch (ako schizofrénia a psychózy). Nezriedka je prítomné aj predávkovanie (44, 45). Treba poznamenať, že liečba opioidmi pri bolesti má svoje opodstatnenie a manažment takejto liečby sa opiera o medicínu dôkazov.

### **Akútna migréna**

Aerosól cannabisu (vaporizácia), ktorý obsahuje THC a CBD, môže pomôcť rýchlemu a trvalému uvoľneniu akútnej migrenózne bolesti, bez významnejších vedľajších účinkov. Tento mesiac boli výsledky liečby v tejto skupine pacientov zverejnené na AAN 2004 kongrese (Abstrakt S22.010 – American Academy of Neurology). Keďže randomizovaná kontrolovaná štúdia dosiaľ nebola realizovaná, prezentovali sa predklinické a retrospektívne sledovania v kontexte antimigrenózných účinkov cannabisu v inhalovanom aerosóle u 92 pacientov (priemerný vek bol 41 rokov, 83 % tvorili ženy, pri 247 migrenózných záchvatoch v ročnom sledovaní). Inhalácia zmesi THC-CBD bola lepšia než placebo v uvoľnení bolesti: (67,2 % oproti 46,6 %,  $p = 0,016$ ) a celkom odznení bolesti (34,5 % oproti 15,5 %,  $p = 0,017$ ). Mala aj dlhší interval trvania stavu bez bolesti počas 2 hodín, čo bol sekundárny ukazovateľ (60,3 % oproti 34,5 %,  $p = 0,005$ ). Zmes THC-CBD sa

lepšie tolerovala než samotný THC a bol aj nižší výskyt eufórie a kognitívneho zhoršenia. Tento terapeutický účinok je však potrebné brať s opatrnosťou. THC má veľmi úzke terapeutické okno pre analgéziu, teda dávku treba kontrolovať veľmi pozorne. Aerosól (vaporizér) je však lepšie dávkovať, než je to pri fajčení a aj účinok môže byť rýchlejší. Keďže však kauzalitu s bolesťou hlavy zatiaľ nepoznáme, nemožno v súčasnosti povedať, že tento spôsob liečby je úplne bez rizika. Navaše máme dôkazy o podstatne lepšej prevencii epizodické migrény atogepantom (46). V štúdií ELEVATE (3b štúdia) preventívna liečba atogepantom (Qulipta) významne znížila mesačnú migrénu, kde v dvoch zo štyroch tried perorálna preventívna medikácia zlyhala. Štúdia ELEVATE je prvou s perorálnym CGRP antagonistom (kalcitonín génovo regulovaný peptid). Perorálny CGRP receptorový antagonist je v USA už schválený ako účinný a bezpečný preventívny liek na epizodickú aj chronickú migrénu. Aj výsledky štúdie ELEVATE boli prezentované na uvedenom kongrese AAN. Štúdia bola realizovaná v 13 krajinách (multicentrická v 73 centrách) u 18- až 80-ročných pacientov, ktorí mali epizodickú migrénu (4 – 14 dní s migrénou mesačne). Ateropant v dávke 60 mg denne u 315 pacientov preukázal významné zlepšenie a aj predchádzajúce štúdie preukázali jeho účinnosť a bezpečnosť (47). Ide teda o úplne nový model liečby v tejto skupine pacientov. Je podstatne účinnejší než doterajšia liečba topiramátom (zlyhanie v 74 %) a amitriptylínom (zlyhanie v 53 %) a bude zrejme bezpečnejší než liečba cannabisom v tejto skupine pacientov.

32. kongres EPA (European Congress of Psychiatry) sa pred mesiacom zaoberal problematikou tzv. opioidovej krízy, ktorá sa týka posledného obdobia vo svete. Retrospektívne sledovania 15 z 19 európskych krajín európskej psychiatrie poukázali na problém Spojeného kráľovstva, (Škótska, severného Írska a Anglicka/Walesu), kde je tento vývoj zjavný. Dosiaľ trend s miernym vzostupom preskripcie opioidov sa nepremietol do zvýšenia mortality vo väčšine krajín Európy, hoci zdravotné systémy uvedených krajín sa veľmi líšia. Syntetické opiáty (ako napr. fentanyl a nitazeníny) vytlačili látky ako morfín. Pobaltské štáty, kde je tento trend výraznejší, zaznamenali zvýšené riziká tejto liečby v tom, že liečba uvedenými látkami je rizikovejšia pre addikciu, komplikácie a predávkovania. Údaje z krajín severnej Európy zaznamenávajú trend zvýšeného používania oxycodonu na liečbu chronickej bolesti (hoci u nás a okolitých krajinách táto situácia nie je, je však problémom preskripcia benzodiazepínmi). Kľúčom prevencie bude edukácia: psychiatrické poruchy, bolesť a opioidy totiž spolu navzájom súvisia a adekvátna analgézia je medicínskym problémom súčasnosti. Súčasný stav facilituje okrem psychoedukácie a psychologickéj podpornej liečby ešte buprenorfín. Tento stav sa často začína už na oddeleniach emergentnej medicíny na OUD (opioid use disorders), čo má následne vplyv na sociálne faktory a klinickú prax. Máme k dispozícii výsledky aj sekundárnej analýzy štúdie EMBED (48). Sledovali 7831 pacientov,

kde v emergentných oddeleniach bola v 9,3 % začatá liečba buprenorfínom. 14,6 % malo začatú liečbu liekom najmenej raz. Na konci štúdie 22 % klinikov iniciovalo buprenorfín aspoň raz. Uvedené interakcie predstavovali riziko: HR: 1,31 (95%CI 1,16 – 1,48) pri jednej expozícii lieku a HR: 3,55 (95% CI 1,47 – 8,58) pri desiatich expozíciách lieku. Je teda dokázaná závislosť od použitej dávky a riziko so zvyšovaním počtu expozícií (48).

### Predoperačné vyšetrenia

Akékoľvek používanie cannabisu (fajčenie, inhalácia, ingescia) je obzvlášť potrebné analyzovať v anamnestickom vyšetrení pred každým operačným výkonom. Vlni boli publikované odporúčania ASRA (American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine), kde sa zdôrazňuje užívanie cannabisu zistiť, ako často, tak aj jeho formu (49). Je to podstatná zmena oproti našim predchádzajúcim odporúčaniam (50, 51). Príčinou je, že pacienti s pravidelným užívaním cannabisu horšie vnímajú pooperačnú bolesť a nauzeu a potrebujú vyššie dávky opioidov na analgéziu. Ďalším faktorom sú možné liekové interakcie v predoperačnej i pooperačnej starostlivosti (obzvlášť warfarín). Na túto možnosť je potrebné zamerať sa aj v anesteziologickej predoperačnej príprave pacientov, pretože užívanie cannabisu na zmiernenie bolesti mení situáciu pacienta aj pooperačne. Majú totiž vyššiu percepciu bolesti a nauzey a potrebujú viac liekov pooperačne, vrátane opioidov. Uvedené odporúčania uvádzajú, že užívanie cannabisu je asociované s 20 % zvýšením incidencie nauzey a vracania pooperačne. Ak pacient fajčil marihuanu pred operáciou, je potrebné posunúť operačný výkon o 2 hodiny neskôr, pretože je významne vyššie riziko peroperačného infarktu myokardu, ako aj komplikácie pri ventilácii (riziko zápalu dýchacích ciest) počas operácie a po operácii (49).

### Záver

Dostupné epidemiologické údaje z populácie USA ukazujú na zrejme zvyšovanie užívania cannabisu (roku 2002 – 2019) sa prevalencia zvýšila z 10,4 % na 18 %, denného užívania z 1,3 % na 3,9 % (51). Je ilúziou si myslieť, že našu krajinu tento trend obišiel. Percepcia rizika cannabisu je preto aj v súčasnej našej klinickej praxi dôležitá. Napriek málo realizovaných štúdií v tejto oblasti je dnes známe jej kardiovaskulárne riziko. Asociácia zvýšeného rizika infarktu myokardu a mozgovocievnej príhody je v uvedených sledovaniach prítomná a riziko stúpa s frekvenciou užívania a jej dávkou. Je zrejme asociovaná s predčasnou manifestáciou aterosklerotickej koronárnej choroby srdca, pričom ide o preventabilný rizikový faktor. V našej klinickej praxi preto odporúčame anamnézu aj v tomto kontexte zamerať na otázky na marihuanu, jej častosť, či ju osoba berie z medicínskych dôvodov, a otázky na príčiny užívania cannabisu a jeho foriem.

Sociálne médiá uvádzajú benefity marihuany, akoby ju celková populácia vnímala ako bezpečnú látku. Pritom nemáme stále dostatok relevantných informácií

o rozdieloch medzi rekreačným, pokútnym a medicínskym používaním marihuany, podobne ani o typoch cannabisových produktov v našej nedostatočne informovanej spoločnosti. A už vôbec nie o sprevádzajúcich faktoroch vzájomných interakcií (fajčenie, látky, lieky, atď), ani o ďalšom vplyve na zdravie po abstinencii cannabisu (mesiace, roky).

Pre našu klinickú prax je dôležitých niekoľko aspektov. Je ich zaiste viac ako nasledovných: 1. počas dlhého obdobia používania marihuany chýbajú informácie o jej používaní, častosti expozície, a ak aj sú, údaje sú jednoznačne podhodnotené, 2. je asociácia užívania fajčenia a tabaku (aj alkoholu) spolu, čo má jasný vplyv na kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne riziko, 3. čas expozície, častosť užívania, dostupnosť drogy ovplyvňujú cesty použitia, faktory diéty a sprievodné lieky významne ovplyvňujú metabolizmus, 4. THC a CBD majú rôzne farmakologické účinky; kým THC je spojená s významne negatívnymi účinkami, CBD môže mať určitý liečebný potenciál vo vybraných špecifických stavoch, 5. postupne narastajúca sila marihuany môže presahovať limity jej rekreačného používania, 6. psychotropný účinok THC nie je zanedbateľný a vplyv na mozog a zdravie pri jej dlhšom používaní zatiaľ nepoznáme, 7. celkom iste nenájdeme zhodu v tejto otázke so sociálnymi médiami, potrebujeme však nielen edukáciu medicínskej komunity, ale aj pedagogickej komunity vo výchove už vo včasných fázach školskej výučby mladej generácie. Iba tak možno dosiahnuť potrebný tlak na to, aby sa edukácia a vedomosti premietli aj do dnes proklamovaného „public health“.

Napokon celkom aktuálna správa, ktorú priniesla agentúra Reuters 30. 4. 2024, kde oznámili, že agentúra DEA (The US Drug Enforcement Agency) plánuje preradenie marihuany z Programu I do Programu III kontrolovaných látok CSA (Controlled Substance Act, US Department of Justice). Agentúra (aj legislatívne) definuje program I ako zakázané látky na medicínske použitie pre veľmi vysoký potenciál zneužitia a návyku. (Táto trieda obsahuje také látky, ako napríklad heroín, LSD, extázu). Preradenie do triedy III znamená, že sa ocitne medzi látkami s miernym potenciálom psychologických a fyzických závislostí (ako sú napríklad ketamín, acetaminofén s kodeínom, buprenorfín a Tylenol). Pre zaujímavosť: podľa údajov FDA (Food and Drug Administration) dostala od roku 1970 dosiaľ viac než 800 návrhov nových liekov, ktoré boli vo vzťahu ku cannabisu a jeho odvodených látok. Dodnes FDA neschválila na marketing ani jednu z nich. Predpokladá sa, že ide o politickú situáciu, ktorá súvisí aj s predvolebnou kampaňou preklasifikácie látok. (J. Biden ju mal napr. vo svojej agende už v roku 2022. Podobne K. Harris o epidemiológii: černošská populácia v krajine má 3,6-násobne vyššiu pravdepodobnosť závislosti pri marihuane než belošská populácia pri podobnej častosti použitia. Závislosť u černochovej je až u 39 % trestne stíhaných oproti 12 % belochovej.) Podľa ACP (American College of Physicians Internal Medicine) sú možné iba tri stavy s potenciálnou indikáciou cannabinoidov: neuropatická

bolesť, spasticita pri skleróze multiplex a chemoterapiou navodená nauzea a vracanie. Uvedené klinické odporúčania a doterajšie realizované štúdie neprinesli dosiaľ dôkaz benefitu pri kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych ochoreniach.\*

## Literatúra

1. SUBSTANCE ABUSE and Mental Health Services Administration. The National Survey on Drug Use and Health. 2018: <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/cbhsq-reports/>.
2. ADRIAN M. What the history of drugs can teach us about the current cannabis legalization process: unfinished business. *Subst Use Misuse* 2015, 50: 990–1004.
3. HAFFAJEE RL, MACCOUN RJ, MELLO MM. Behind Schedule: reconciling federal and state marijuana policy. *N Engl J Med* 2018, 379: 501–504.
4. PAGE RL, ALLEN LA, KLONER RA, et al. Medical Marijuana, Recreational Cannabis, and Cardiovascular Health. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2020,142: e131–e152.
5. HILLIG KW, MAHLBERG PG. A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in cannabis (Cannabaceae). *Am J Bot* 2004, 91: 966–975.
6. HEALTH CANADA. Information for health care professionals: cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. 2018. <https://canada.ca/practitioners/information>. Assesed December 20, 2019.
7. FOSTER BC, ABRAMOVICI H, HARRIS CS. Cannabis and cannabinoids: kinetics and interactions. *Am J Med* 2019, 132: 1266–1270.
8. MILLAR SA, STONE NL, YATES AS, O'SULLIVAN SE. A systematic review on the pharmacokinetics of cannabidiol in humans. *Front Pharmacol* 2018, 9: 1365. DOI: 10.3389/fpharm.2018.01365.
9. VOLKOW ND, BALER RD, COMPTON WM, WEISS SR. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med* 2014, 370: 2219–2227.
10. Le BOISSELIER R, ALEXANDRE J, LELONG-BOULOUARD V, DEBRUYNE D. Focus on cannabinoids and synthetic cannabinoids. *Clin Pharmacol Ther* 2017, 101: 220–229.
11. EBBERT JO, SCHARF EL, HURT RT. Medical cannabis. *Mayo Clin Proc* 2018, 93: 1842–1847.
12. Van DOLAH HJ, BAUER BA. Mayo Clinicians' guide to cannabidiol and hemp oils. *Mayo Clin Proc* 2019, 94: 1840–1851.
13. DeFILIPPIS EM, BAJA NS, SINGH A, et al. Marijuana use in patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2020, 75: 320–332.
14. REZKALA S, KLONER RA. Cardiovascular effects of marijuana. *Trends Cardiovasc Med* 2019, 29: 403–407.
15. KAYA H, COSKUN A, BETON O, et al. COHb levels predict long-term development of acute myocardial infarction in CO poisoning. *Am J Emerg Med* 2016, 34: 840–844.
16. CHAMI T, KIM CH. Cannabis abuse and elevated risk of myocardial infarction in the young: a population-based study. *Mayo Clin Proc* 2019, 94: 1647–1649.
17. BANCKS MP, FLETCHER MJ, KERTESZ SG, et al. Marijuana use and risk of prediabetes and diabetes by middle adulthood: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults. (CARDIA) study. *Diabetologia* 2015, 58: 2735–2744.
18. DESAI R, PATEL U, DESHMUKH A, et al. Burden of arrhythmia in recreational marijuana users. *Int J Cardiol* 2018, 264: 91–92.
19. FROST L, MOSTOFSKY E, ROSENBLOOM JI, et al. Marijuana use and long-term mortality among survivors of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2013, 165: 170–175.
20. JEFFERS AM, GLANTZ S, BYERS S, et al. Association of Cannabis Use With Cardiovascular Outcomes Among US Adults. *J Am Heart Assoc* 2024,13: e030178. DOI: 10.1161/JAHA.123.030178.
21. PAREKH T, PEMMASANI S, DESAI R. Marijuana use among young adults (18–44 years of age) and risk of stroke: a Behaviour Risk Factor Surveillance System Survey Analysis. *Stroke* 2020, 51: 308–310.
22. DESAI R, SHAMIM S, PATEL K, et al. Primary causes of hospitalizations and procedures, predictors on 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: e3195. DOI:10.7759/cureus.3195.
23. HEMACHANDRA D, MCKETIN R, CHERBUIN N, ANSTEY KJ. Heavy cannabis users at elevated risk of stroke: evidence from a general population survey. *Aust N Z J Public Health* 2016: 40: 226–230.
24. COTTENSIN O, KARILA L, LAMBERT M, et al. Cannabis arteritis: review of the literature. *J Addict Med* 2010, 4: 191–196.
25. SANTOS RP, RESENDE CIP, VIERA AP, BRITO C. Cannabis arteritis: ever more important to consider. *BMJ Case Rep* 2017, 2017: bcr2016219111. DOI: 10.1136/bcr-2016.219111.
26. JEFFERS AM, GLANTZ S, BYERS AL, KEYHANI S. Association of Cannabis Use with Cardiovascular Outcomes Among US Adults. *J Amer Heart Assoc* 2024, 13: e030178, Doi.org/10.1161/JAHA.123.030178.
27. PRAKASH R, ARONOW WS, WARREN M, et al. Effects of marijuana and placebo marijuana smoking on hemodynamic in coronary disease. *Clin Pharmacol Ther* 1975, 18: 90–95.
28. BENE-ALHASEN Y, OSEI AD, TAMMARA A, et al. MDP250-Daily Marijuana Use is Associated With Incident Heart Failure: „All of Us“ Research Program. Scientific Session LF. MDP45, AHA 2023: <https://files.abstractsonline.com>.
29. MONDAL A, DONG Q, BOLLU B, et al. MDP249-Increased Risk of Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events in Elderly Non-Smokers With Cannabis Use Disorder: A Population-Based Analysis. Scientific Session LF. MDP45, AHA 2023: <https://files.abstractsonline.com>.
30. CURRAN HV, FREEMAN TP, MOKRYSZ C, et al. Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. *Nat Rev Neurosci* 2016, 17: 293–306.
31. TESTAI FD, GORELICK PB, APARICIO HJ, et al. AHA Scientific Statement. Use of Marijuana: Effect on Brain Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke* 2022, 53: e176–e187.
32. HARTMAN RL, HUESTIS MA. Cannabis effects on driving skills. *Clin Chem* 2013, 59: 478–492.
33. NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, Engineering, and Medicine: Health Practice, Committee on the Health Effects of Marijuana: An Evidence Review and Research Agenda. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids. National Academies Press 2017.
34. LOVELL ME, AKHURST J, PADGETT C, et al. Cognitive outcomes associated with long-term, regular, recreational cannabis use in adults: a meta-analysis. *Exp Clin Psychopharmacol* 2020, 28: 471–494.
35. SCOTT JC, SLOMIAK ST, JONES JD, et al. Association of cannabis with cognitive functioning in adolescents and young adults: a sys-

- 
- tematic review and meta-analysis, *JAMA Psychiatry* 2018, 75: 585–595.
36. RAVI D, GHASEMIEFSE M, KORENSTEIN D, et al. Associations between marijuana use and cardiovascular risk factors and outcomes: a systematic review. *Ann Intern Med* 2018: 168–194.
37. PACHER P, STEFFENS S, HASKO G, et al. Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: the good, the bad, and the ugly. *Nat Rev Cardiol* 2018, 15: 151–166.
38. ALSHAARAWY O, ELBAZ HA. Cannabis use and blood pressure levels: United States National Health and Nutrition Examination Survey. 2005–2012. *J Hypertens* 2016, 34: 1507–1512.
39. MITTLEMAN MA, LEWIS RA, MACLURE M, et al. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001, 103: 2805–2809.
40. CHETTY K, LAVOIE A, DEGHANI P. A literature review of cannabis and myocardial infarction: what clinicians may not be aware of. *CJC Open* 2021, 3: 12–21.
41. RANA JS, AUER R, REIS JP, et al. Risk of cardiovascular disease among young adults: marijuana use or the company it keeps. *J Am Coll Cardiol* 2018, 72: 1559–1560.
42. LEU N, Routsolias JC. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: A Review of the Presentation and Treatment. *J Emerg Nurs* 2021, 47: 483–486.
43. RUBIO-TAPIA A, McCallum, Cammilleri M. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Management of Cannabinoid Hyperemesis Syndrome. *Clin Pract Update* 2024, 166: 930–934.
44. PIERCE M, van Amsterdam J, Kalkman GA, et al. Is Europe facing an opioid crisis like the United States? An Analysis of opioid use and related adverse effects in 19 European countries between 2010 and 2018. *Eur Psychiatry* 2021, 64 (e47): 1–18.
45. NATIONAL ACADEMY of Sciences Engineering and Medicine: The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids. The Current State of Evidence and Recommendations for Research. National Academies Press 2017.
46. LATTANZI S, TRINKA E, ALTAMURA C, et al. Atogepant for the Prevention of Episodic Migraine in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *Neurol Ther* 2022, 11: 1235–1252.
47. TASSORELLI C, NAGY K, POZO-ROSICH P, et al. Safety and efficacy of atogepant for the preventive treatment of episodic migraine in adults for whom conventional oral preventive treatments have failed (ELEVATE): a randomised, placebo-controlled, phase 3b trial. *The Lancet Neurology* 2024, 23: 382–392.
48. GAO E, MELNICK ER, PAEK H, et al. Adoption of Emergency Department-Initiated Buprenorphine for Patients With Opioid Use Disorder. Secondary Analysis of a Cluster Randomized Trial. *JAMA Network Open* 2023. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.42786.
49. DUKÁT A, GAVORNÍK P, MISTRÍKOVÁ L, et al. Predoperačné vyšetrenie kardiaka pred nekardiálnou chirurgickou operáciou. *Interná Med* 2012, 12: 289–295.
50. DUKÁT A, GAVORNÍK P, MISTRÍKOVÁ L, et al. Predoperačná príprava pacienta s kardiálnym ochorením: farmakologické stratégie na zníženie rizika. *Interná Med* 2012, 12: 441–448.
51. THE GLOBAL BURDEN of disease attributable to alcohol and drug use in 195 countries and territories. 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Psychiatry* 2018, 5: 987–1012.
52. NEŠPOR K, CSÉMY L, ZIMA T. Škodlivé účinky marihuany s intervalom niekoľkých rokov. *Čas Lék čes* 2004, 143: 490.
- Do redakcie došlo 9. 5. 2024.
- Adresa pre korešpondenciu:**  
**Prof. MUDr. A. Dukát, PhD.**  
V. interná klinika LF UK a UNB  
Ružinovská 26  
Bratislava  
E-mail: [andrej.dukat@fmed.uniba.sk](mailto:andrej.dukat@fmed.uniba.sk)