

Ciężka zatorowość płucna u młodego mężczyzny palącego regularnie marihuanę

Severe pulmonary embolism in a young marijuana smoker

Waldemar Elikowski¹, Małgorzata Małek¹, Jolanta Kurosz², Alina Podkowińska¹,
Magdalena Łukasik-Głębocka^{3, 4}, Krystyna Zawilska⁵

¹Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital im. J. Strusia, Poznań

²Pracownia Hemostazy, Szpital im. J. Strusia, Poznań

³Oddział Toksykologii, Szpital im. F. Raszei, Poznań

⁴Zakład Medycyny Ratunkowej, Uniwersytet Medyczny, Poznań

⁵Oddział Chorób Wewnętrznych i Hematologii, Szpital im. J. Strusia, Poznań

Abstract

It is a popular belief, that marijuana smoking is not harmful to health. Some publications, however, suggest its possible association with mental, respiratory and cardiovascular complications, but not with venous thromboembolism. The authors describe a case of severe pulmonary embolism in a mildly obese, 22 year-old marijuana and tobacco smoker. After thrombolysis, rapid haemodynamic improvement was observed, contrary to slow regression of concomitant deep vein thrombosis during anticoagulation with warfarin. Toxicologic assessment of urine cannabinoids was positive for two months. In thrombophilia screening only moderate hyperhomocysteinaemia (not related to MTHFR C667T polymorphism) was found.

Key words: pulmonary embolism, venous thromboembolism, marijuana, tetrahydrocannabinol

Kardiol Pol 2011; 69, 11: 1168–1170

WSTĘP

Marihuana jest najczęściej stosowanym na świecie środkiem odurzającym, a głównym sposobem jej zażywania jest palenie *Cannabis sativa* w postaci „skretów” lub tzw. fajki wodnej. Szacuje się, że w 2006 r. liczba osób używających marihuany wynosiła 166 mln. Polska należy do państw, w których odsetek palących ten „miękką” narkotyk mieści się prawdopodobnie w przedziale 1–5% populacji w wieku 15–64 lat [1]. Według potocznych opinii palenie marihuany jest nieszkodliwe dla zdrowia. Coraz więcej doniesień wskazuje jednak na możliwość wpływu zawartych w marihuanie kanabinoidów na występowanie zaburzeń osobowościowych oraz powikłań ze strony układu oddechowego i sercowo-naczyniowego [1, 2]. Najważniejszym aktywnym składnikiem marihuany jest czterowodorek kanabinolu (THC, *tetrahydrocannabinol*). Wyrazem doraźnego oddziaływania marihuany na układ sercowo-naczyniowy, niebezpiecznego dla osób z chorobą wieńcową, jest m.in.

przyspieszenie rytmu serca i zwiększenie zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen [2]. Zaobserwowano częstsze występowanie zawału serca w pierwszej godzinie działania specyfiku [3]. Wśród powikłań przewlekłego stosowania marihuany można znaleźć przykłady ostrej zakrzepicy wieńcowej [4], udaru mózgu [5] i zakrzepowego zapalenia tętnic obwodowych (*cannabis arteritis*) [6] u bardzo młodych osób. Żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) nie wymienia się w żadnym z przeglądowych opracowań poświęconych działaniom niepożądanym palenia marihuany [1–3, 7]. Pojedyncze opisy VTE to powikłania towarzyszące *cannabis arteritis* [6] i przypadek poruszający aspekty diagnostyki echokardiograficznej VTE, w którym autorzy wspominają o stosowaniu przez chorego marihuany [8].

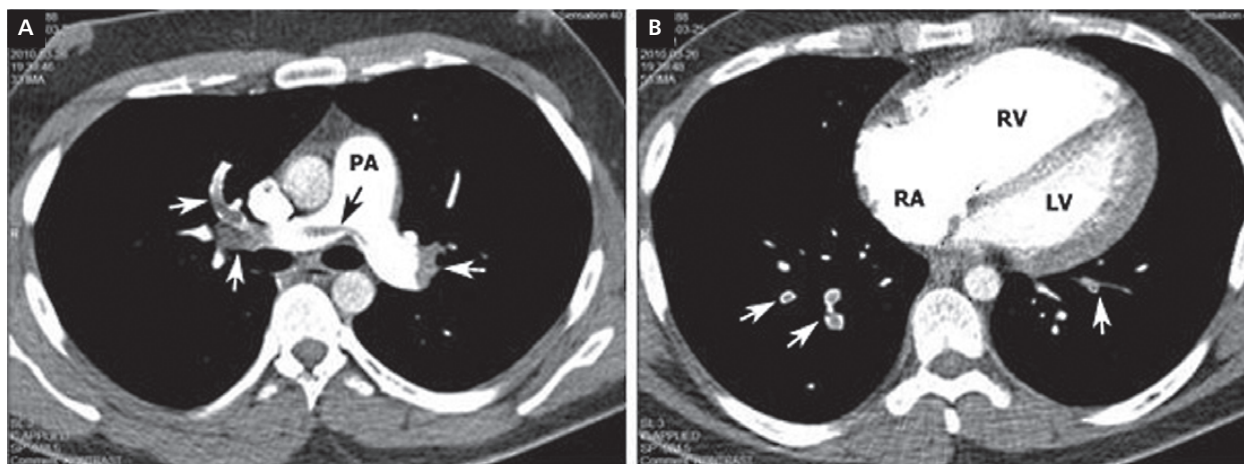
Celem niniejszego doniesienia jest przedstawienie przypadku młodego mężczyzny, u którego regularne palenie marihuany mogło być jednym z czynników sprzyjających wystąpieniu VTE.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Waldemar Elikowski, Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital im. J. Strusia, ul. Szwejcarska 3, 61–285 Poznań, tel. +48 61 873 91 58, 873 94 16, faks: +48 61 873 91 60, e-mail: welikowski@wp.pl

Praca wpłynęła: 17.08.2010 r. Zaakceptowana do druku: 19.08.2010 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne



Rycina 1A, B. Tomografia komputerowa klatki piersiowej. Materiał zatorowy (strzałki) w pniu tętnicy płucnej (PA) i jej gałęziach (głównych, płatowych i segmentalnych). Przeciążenie prawej komory serca (RV); LV — lewa komora; RA — prawy przedsionek

OPIS PRZYPADKU

Mężczyznę w wieku 22 lat, z łagodną otyłością (BMI 30), przyjęto do szpitala z powodu duszności spoczynkowej, tachykardii (HR 120/min) i hipotonii (RR 70/40 mm Hg). Dotąd poważnie nie chorował, a w okresie poprzedzającym powyższe objawy zachowywał normalną aktywność, nie przebył żadnego zabiegu, nie miał urazu i nie odbywał podróży. Od 5 lat palił marihuane (jak podawał — w celach rekreacyjnych) 1–2 razy dziennie, kilka razy w tygodniu oraz ok. 20 papierosów (z zawartością nikotyny 0,3–0,7 mg) dziennie. Innych środków odurzających nie stosował. Wywiad rodzinny w kierunku VTE był u mężczyzny niejednoznaczny.

W wykonanej niezwłocznie wielorządowej tomografii komputerowej uwidocznił duży ładunek skrzeplin w tętnicy płucnej i cechy znacznego przeciążenia prawej komory (ryc. 1). W ultrasonografii kończyn dolnych wykazano rozległą zakrzepicę żył głębokich (DVT) prawej kończyny dolnej. W związku z rozpoznaniem zatorowości płucnej (PE) wysokiego ryzyka wczesnego zgonu zastosowano leczenie trombolityczne tkankowym aktywatorem plazminogenu, uzyskując szybką stabilizację stanu hemodynamicznego. Przed wypisaniem do domu przeprowadzono z chorym wielokrotne rozmowy i zalecono przerwanie nałogu palenia marihuany i nikotyny oraz redukcję masy ciała. Dodatni wynik badania toksykologicznego na obecność kanabinoidów w moczu (> 135 ng/ml, wynik ujemny < 25) stwierdzano jeszcze po 2 miesiącach od epizodu PE i jednocześnie zaprzestania palenia marihuany. W kontrolnych badaniach ultrasonograficznych w okresie szpitalnym zaobserwowano powolną regresję DVT mimo terapeutycznych wartości INR podczas leczenia warfaryną. Nie stwierdzono laboratoryjnych wykładników wrodzonej trombofilii ani innych niż łagodna hiperhomocysteinemia (niezwiązana z polimorfizmem MTHFR C667T) nabytych nieprawidłowości hemostazy. Aktywność

antytrypsin i białka C, stężenie białka S i aktywność czynnika VIII były prawidłowe, nie wykazano mutacji Leiden genu czynnika V, mutacji G20210A genu protrombiny oraz obecności przeciwciał antyfosfolipidowych. Po stwierdzeniu podwyższonego stężenia homocysteininy w osoczu ($20 \mu\text{mol/l}$, norma wiekowa < 10) do leczenia dodano stosowne dawki kwasu foliowego oraz witamin B12 i B6. Stężenia tych witamin mieściły się w dolnej granicy normy.

OMÓWIENIE

Jedną z przyczyn częstszego niż w przeszłości odnotowywania przypadków toksycznego działania marihuany może być około 2-krotne zwiększenie zawartości THC w produktach sprzedawanych w niektórych krajach [9]. W piśmiennictwie dostępne są też opisy zgonów sercowych [10] przeczące nie rzadko spotykanemu poglądowi, że jeszcze nikt nie zmarł z powodu palenia marihuany (teoretyczna dawka śmiertelna marihuany jest ponad tysiąc razy większa od zwykle stosowanej), a jako grupę o zwiększonej śmiertelności wskazuje się chorych po przebyciu zawale serca [11]. Z kolei nie ma danych, by stosowanie syntetycznych pochodnych THC (np. dronabinolu, zalecanego m.in. w onkologii jako lek przeciwo wymiotny i pobudzający łaknienie) sprzyjało powikłaniom sercowo-naczyniowym lub VTE [7].

Mechanizm działania THC, podobnie jak endogennych kanabinoidów, wiąże się z agonistycznym wpływem na receptory kanabinoidowe (CB). Receptory CB1 są rozmieszczone głównie w mózgu, a CB2 m.in. w komórkach układu odpornościowego [12]; nowe doniesienia sugerują obecność obu typów receptora CB w ścianie naczyniowej, a nawet w płytkach krwi. Endogenne system kanabinoidowy jest powiązany z uwalnianiem neuroprzekaźników, układem endokrynnym, regulacją parametrów hemodynamicznych, funkcją śródbłonna i komórek immunokompetentnych. Egzogenne

kanabinoidy mogą modyfikować różne obszary homeostazy ustrojowej, np. przebieg procesu zapalno-miażdżycowego. Co ciekawe, w niektórych badaniach eksperymentalnych przeprowadzonych na zwierzętach podawanie THC skutkowało zwolnieniem progresji miażdżycy [11]. Przypuszczalnie zakłócenie równowagi receptorów CB nie jest pozbawione efektu prozakrzepowego [12], chociaż wpływ THC na płytki krwi i hemostazę osoczną jest słabo zbadany [13, 14].

Związek między paleniem marihuany a VTE u opisanego 22-letniego chorego wydaje się bardzo prawdopodobny, nie można jednak pominąć znaczenia innych czynników prozakrzepowych. Otyłość zalicza się zwykle do tzw. słabych czynników ryzyka VTE (iloraz ryzyka, OR < 2). W pracy Steina i wsp. [15] wskaźnik ten u osób otyłych w wieku < 40 lat wynosił ok. 5. Wyniki badań Severinsena i wsp. [16] sugerują, że palenie tytoniu zwiększa nieznacznie OR — do 1,5, dopiero gdy dobową dawkę nikotyny przekracza 25 g. Warto podkreślić, że nałóg ten stwierdza się u większości osób palących marihuanę [6], a stopień uzależnienia fizycznego od nikotyny jest wyraźnie większy niż od marihuany. Ekspozycja na dym nikotynowy, poza aktywacją płytek krwi i uszkodzeniem śródbłonna naczyniowego, prowadzi do nabytej dysfibrinogenemii [17]. Podobne działanie wywiera nadmiar homocysteiny w osoczu [18]. Zarówno nikotynizm, jak i otyłość należą do czynników sprzyjających hiperhomocysteinemii [19]. Chociaż istnieją przesłanki, że może jej towarzyszyć oporność na leczenie VTE, pozostaje dotąd kontrowersyjnym, nie przez wszystkich uznawanym czynnikiem ryzyka zakrzepowego. Wywiad rodzinny VTE zwiększa OR do ok. 2, niezależnie od obecności mutacji Leiden genu czynnika V lub mutacji G20210A genu protrombiny. Jeśli wywiad dotyczy co najmniej 2 krewnych, OR wzrasta do ok. 4 [20].

Podczas rutynowego zbierania wywiadów chorobowych fakt palenia marihuany może być pominięty lub zatajony. THC wykazuje dużą lipofilność i łatwo kumuluje się w tkance tłuszczowej; uwalniany do krwi podlega wydalaniu przez wątrobę i nerki. Dodatkowo wyniki badań toksykologicznych na obecność kanabinoidów w moczu u osób przewlekle palących marihuanę utrzymują się przez kilka tygodni od rzucenia nałogu, niekiedy nawet przez 2 miesiące [21], jak w prezentowanym przypadku. Powikłania zakrzepowo-zatorowe, głównie systemowe, obserwuje się również podczas stosowania innych niż marihuana środków odurzających, takich jak kokaina czy amfetamina.

WNIOSKI

Palenie marihuany, poza wpływem na ryzyko sercowo-naczyniowe, może sprzyjać wystąpieniu VTE u chorego z innymi czynnikami jej ryzyka. Zbierając wywiad u osób, zwłaszcza młodych, z żyłnymi lub tętniczymi powikłaniami zakrze-

powo-zatorowymi warto pytać o używanie środków odurzających. W wątpliwych przypadkach pomocne są badania toksykologiczne.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

- Hall W, Degenhardt L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet*, 2009; 374: 1383–1391.
- Aryana A, Williams MA. Marijuana as a trigger of cardiovascular events: speculation or scientific certainty? *Intern J Cardiol*, 2007; 118: 141–144.
- Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M et al. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation*, 2001; 103: 2805–2809.
- Tatli E, Yilmaztepe M, Altun G et al. Cannabis-induced coronary artery thrombosis and acute anterior myocardial infarction in a young man. *Int J Cardiol*, 2007; 120: 420–422.
- White D, Martin D, Geller T et al. Stroke associated with marijuana abuse. *Pediatric Neurosurg*, 2000; 32: 92–94.
- Disdier P, Granel B, Serratrice J et al. Cannabis arteritis revisited — ten new case reports. *Angiology*, 2001; 52: 1–5.
- Karch SB. Cannabis and cardiotoxicity. *Forensic Sci Med Pathol*, 2006; 2: 13–18.
- Chughtai H, Basora J, Khan K et al. Massive pulmonary embolism and paradoxical migration during surgical embolectomy: role of transesophageal echocardiogram. *Clin Cardiol*, 2010; 33: E20–E22.
- Pijlman FTA, Rigter SM, Hoek J et al. Strong increase in delta-THC in cannabis preparations sold in Dutch coffee shops. *Addiction Biol*, 2005; 10: 171–180.
- Bachs L, Mørland H. Acute cardiovascular fatalities following cannabis use. *Forensic Sci Int*, 2001; 124: 200–203.
- Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE et al. An exploratory prospective study of marijuana use following acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 2008; 155: 465–470.
- Mach F, Montecucco F, Steffens S. Cannabinoid receptors in acute and chronic complications of atherosclerosis. *Br J Pharmacol*, 2008; 153: 290–298.
- Deusch E, Kress HG, Kraft B et al. The procoagulatory effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in human platelets. *Anesth Analg*, 2004; 99: 1127–1130.
- Heiden D, Rodvien R, Jones R et al. Effect of oral delta-9-tetrahydrocannabinol on coagulation. *Thromb Res*, 1980; 17: 885–889.
- Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med*, 2005; 118: 978–980.
- Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP et al. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *J Thromb Haemostas*, 2009; 7: 1297–1303.
- Barua SR, Sy F, Srikanth S et al. Effects of cigarette smoke exposure on clots dynamics and fibrin structure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010; 30: 75–79.
- Undas A, Brożek J, Jankowski M et al. Plasma homocysteine affects fibrin clot permeability and resistance to lysis in human subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006; 26: 1397–1404.
- Jacques PF, Boston AG, Wilson PWF et al. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. *Am J Clin Nutr*, 2001; 73: 613–621.
- Bezemer ID, van der Meer FJM, Eikenboom JCJ et al. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med*, 2009; 169: 610–615.
- Dackis CA, Pottash AL, Annitto W et al. Persistence of urinary marijuana levels after supervised abstinence. *Am J Psychiatry*, 1982; 139: 1196–1198.