

## **ОСОБЛИВОСТІ АНЕСТЕЗІЇ У КОРИСТУВАЧІВ КАНАБІСУ**

**Кравець Ольга Вікторівна,**  
д.м.н., професор,

**Єхалов Василь Віталійович,**  
к.м.н., доцент,

**Миронов Денис Володимирович,**  
к.м.н., асистент,  
Дніпровський державний медичний університет  
м. Дніпро, Україна

Канабіс та канабіноїди потенційно здатні взаємодіяти з препаратами, які зазвичай використовуються для анестезії, що може бути небезпечним для життя пацієнта. Вирішальне значення для анестезіолога мають обставини, які виправдовують відстрокування операції. Перед операцією важливо оцінити ознаки симптоми та ознаки гострого отруєння канабісом, оскільки воно здатне значно збільшити ризик для застосування анестезії [1]. Пацієнти із симптомами гострого отруєння канабісом частіше виходять із наркозу насильницьким шляхом. В осіб які мають ХІХС в анамнезі, важливо дізнатися про функціональну здатність серця поза нападом стенокардії під час вживання канабісу [2]. Можуть знадобитися передопераційні тести функцій серця та консультація кардіолога. У пацієнтів із підвищеним ризиком ішемічної хвороби серця існує підвищений ризик інфаркту міокарду в першу годину після вживання канабісу, тому операції за можливості слід відкласти принаймні на одну годину. Наразі взагалі не існує стандартизованих рекомендацій щодо припинення вживання канабісу перед плановими процедурами. Загальний консенсус полягає в тому, щоб зачекати щонайменше 72 години від останнього вживання канабісу до лікування під свідомою седатією, щоб зменшити ймовірність взаємодії ліків, перш ніж почати анестезію [1,3].

Оскільки канабіс виводиться дуже повільно, його період напіврозпаду в тканинах становить приблизно 7 днів, тобто він може бути присутнім в організмі протягом багатьох тижнів після утримання від вживання та продовжувати кумулятивно реагувати на седативні агенти. Канабіноїди добре розчиняються в жирах. Це призводить до повільного вивільнення до кровотоку, до того ж одноразова доза не виводиться повністю протягом 30 днів. Це означає тільки те, що кумулятивна доза канабіноїдів внаслідок утримання від вживання може дещо зменшитися, але проблема залишиться, навіть якщо не брати до уваги можливий розвиток синдрому відміни канабісу [4,5].

Канабіс-залежні особи входять до групи ризику розвитку тромбозу глибоких вен, тромбоемболії легеневої артерії, інсульту, інфаркту міокарду та

періопераційної смертності. Але марихуана може мати й антигемостатичну дію. Вживання канабісу паралельно з непрямими антикоагулянтами (варфарином) та інгібіторами агрегації тромбоцитів (клопідогрелем) призводить до надтерапевтичного зростання міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) і важких кровотеч, тому призначення цих препаратів перед операцією треба припинити, а профілактику тромбоемболічних ускладнень проводити прямими антикоагулянтами під ретельним контролем коагулограми та МНС [1,6].

Виражену тахікардію через вживання марихуани перед операцією слід контролювати бета-адреноблокаторами (пропранололом, лабеталолом або есмололом). Марихуана може посилювати седативно-снодійну дію препаратів що пригнічують центральну нервову систему (ЦНС). Канабіс викликає відчуття спокою, розслаблення та ейфорії, однак у тих, хто наївно ставиться до цього, може спричинитися протилежна реакція у вигляді неконтрольованої тривоги, яка здатна перетворитися на панічну атаку. Коли канабіс поєднується зі снодійними або бензодіазепіни, спостерігається підвищений рівень втоми. При одночасному прийомі зі збудливими речовинами, такими як амфетамін або кокаїн, можливе посилення стимулюючої дії цих препаратів. Балакучість, тривожність та транзиторні психотичні епізоди можна лікувати за допомогою бензодіазепінів або антипсихотичних препаратів. Зниження імунітету та схильність даного контингенту до пневмоній роблять профілактику ранової інфекції обов'язковою [1,7].

При канабіноїдному сп'янінні під час ендоскопічних процедур спостерігається різке парадоксальне виділення слини, особливо коли пропофол використовують як загальний анестетик. Але бажано уникати введення атропіну для премедикації, оскільки у вживачів канабісу він може спричинити виражену тахікардію та парадоксальне збудження [8]. Слід уникати симпатоміметиків в пацієнтів із гострим вживанням марихуани в анамнезі, але небезпечні брадикардія та гіпотензія, які можуть бути результатом високих доз марихуани, ставлять під сумнів необхідну кількість атропіну та вазопресорів. Тому анестезіологам слід проявляти особливу обережність при застосуванні інтраопераційних симпатоміметиків і бета-блокаторів у тих, хто вживає канабіс, через потенційне пригнічення цитохрому P450. Крім того, пацієнти повинні перебувати під ретельним інтраопераційним наглядом щодо ознак нестабільності гемодинаміки, інфаркту міокарду або інсульту [1,9].

У випадку вживання наркотика менш ніж за добу до операції доцільно розглядати такого пацієнта як хворого з повним шлунком (уповільнене випорожнення шлунка). Тривалі споживачі марихуани також можуть страждати від синдрому гіперемезії. Протиблювотна терапія в них, як правило, малоефективна [1,10].

Споживання канабісу пов'язане з поганою гігієною порожнини рота, ксеростомою, карієсом і пародонтозом, що може мати негативні наслідки для дихальних шляхів. Тому треба бути готовим до важкої інтубації трахеї внаслідок гіперреактивності, іригації, гіперсалівації, гострого набряку і обструкції

дихальних шляхів та до вимушеної зміни режимів вентиляції. Преоксигенація є обов'язковою. Треба розглянути доцільність введення дексаметазону та додавання метилпреднізолону до сальбутамолу у пацієнтів із частково оборотною обструкцією дихальних шляхів з метою зменшити рефлекторну бронхоконстрикцію, яка може бути результатом інтубації трахеї [11].

Гіпотермія та дрижання досить часто спостерігаються у споживачів канабісу після прокидання від наркозного сну. Споживачі марихуани здебільшого мають нижчий рівень глюкози та інсуліну крові натще, ніж нарконезалежні особи. Збільшення частоти серцевих скорочень, гіпоксемія, доставка та споживання кисню, ішемія міокарду та ацидоз є добре відомими фізіологічними ефектами тремтіння. Збіг цих обставин може призвести до розвитку гіпоглікемічної коми. Запобіжним та лікувальним заходом може прислужити призначення сибазону та римонабанту (акомплія) [1].

У споживачів канабісу знижене сльозоутворення, мають місце ін'єкованість кон'юнктиви та зниження внутрішньоочного тиску, що в комплексі сприяє підсиханню рогівки. При загальному знеболенні у цієї категорії пацієнтів важливо покривати очі бавовняними серветками, що зволожені 0,9% розчином натрію хлориду.

Спільним механізмом дії для загальних анестетиків і канабіноїдів, є модуляція  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (ГАМК), отже, можна очікувати фармакологічної взаємодії. Пацієнтам із гострим сп'янінням можуть знадобитися менші дози препаратів для анестезії (але вихід з наркозу буде значно тривалішим, ніж поза гострою інтоксикацією) [1,12].

Для анестезіологічного забезпечення термінових оперативних втручань у пацієнтів з гострою канабіноїдною інтоксикацією рекомендується використання мультимодального періопераційного знеболюючого підходу з залученням ацетамінофену та нестероїдного протизапального препарату або специфічного інгібітора циклооксигенази 2 (ЦОГ-2) у поєднанні з місцевою або регіональною технікою знеболювання. Канабіноїди потенціюють дію целекоксибу та впливають на метаболізм ацетамінофену, описано кілька випадків пошкодження печінки при їх тривалому одночасному вживанні [13].

Додавання адреналіну до розчину локального анестетика в таких пацієнтів протипоказане, оскільки це може спричинити виражену тахікардію. На доступність і кліренс бупівакаїну та ропівакаїну впливає активність ферментів цитохрому *P450*, яка залежить від подразнення канабіноїдних рецепторів, вплив канабісу на ізофермент цитохрому *P450 3A4 (CYP3A4)* метаболізує лідокаїн, що вимагає корекції дози [1].

Кілька досліджень повідомляють про посилення ефектів інгаляційних агентів на тваринних моделях після введення синтетичних канабіноїдів. Так гостре вживання канабісу збільшує анестезуючий ефект та пролонгацію дії етилового ефіру. Експериментальні дослідження довели зниження мінімальної альвеолярної концентрації (МАК) галотану на 58%, севорану на 26% та циклопропану у шурів при попередньому введенні 2 мг/кг канабіноїдів. Відбувається зниження МАК для севофлурану за умови внутрішньочеревного

введення морфіну в дозі 5 мг/кг одночасно з канабіноїдами. Спостерігається висока толерантність до інгаляційних анестетиків, таких як ізофлуран і севофлуран. Деякі препарати для анестезії (опіоїди, пропофол, бензодіазепіни, лідокаїн і кетамін) також здатні впливати на МАК севофлурану, тому клініцистам необхідно відповідно коригувати його дозу для загальної анестезії [1]. У проспективному рандомізованому дослідженні було продемонстровано, що пацієнти, які отримували анестезію севофлураном, мали значно нижчий рівень ендоканабіноїдного нейротрансмітера анандаміду в крові, тоді як у пацієнтів, які отримували анестезію пропофолом, змін не було виявлено. Оскільки високий рівень канабісу знижує значення МАК для інгаляційних анестетиків в клінічних умовах, цей феномен може логічно спонукати практикуючих лікарів встановлювати нижчі рівні пари анестетика під час лікування тих, хто, ймовірно, знаходиться у стані канабіноїдного сп'яніння. Збільшення концентрації сильнодіючих інгаляційних агентів може призвести до вираженого пригнічення міокарду під час загальної анестезії.

Існує ефект антагонізму між канабіноїдами та пропофолом внаслідок блокади канабіноїдних рецепторів. Тривале вживання канабісу може призвести до більш швидкого катаболізму пропофолу, тому збільшується його доза для індукції. Дослідження, що було проведене Американською асоціацією остеопатів, показало, що споживачам марихуани під час ендоскопічних процедур потрібна на 200% більша доза пропофолу, а високі дози пропофолу пов'язані з втратою безпеки серцево-судинної системи та органів дихання, з артеріальною гіпотензією, брадикардією, пригніченням дихання та гіперемезисом. Високі дози пропофолу на тлі дії канабіноїдів стимулюють продукцію слини, що отримало назву «гіперсалівація, спричиненої канабісом після введення пропофолу» [1,14].

Клінічні дослідження повідомляють про адитивний посилюючий ефект канабіноїдів та барбітуратів, гальмування метаболізму та подовження дії барбітуратів. Синергізм між канабіноїдами та опіоїдами, обумовлений тим, що антиноцицептивні ефекти морфіну опосередковуються  $\mu$ -опіоїдними рецепторами та можуть бути посилені активацією  $\kappa$ - та  $\Delta$ -опіоїдних рецепторів. Рецептори опіоїдів і канабіноїдів зв'язуються з аналогічними внутрішньоклітинними сигнальними механізмами через G-білки, що призводить до зниження виробництва циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), а седативний ефект може посилюватися. Антагоністи канабіноїдів пригнічують здатність морфіну зменшувати біль. Канабіноїди здатні підвищувати знеболюючий ефект кодеїну, морфіну, метадону, гідрокодону та трамадолу [1].

Було визначено гострий адитивний пролонгований ефект гострого впливу канабіноїдів та кетаміну. Кетамін індукує й ендогенне вивільнення канабіноїдів, що може частково пояснити його антиноцицептивну роль, а психомоторні побічні ефекти кетаміну посилюються. Слід уникати тахікардії в пацієнтів із гострим вживанням марихуани в анамнезі, а кетамін підвищує частоту серцевих скорочень. Марихуана може адитивно посилювати та

продовжувати седативний та депресивний ефект бензодіазепінів. Клінічно спостерігалися адитивні ефекти канабісу з фенотіазинами та галоперидолом [13,15].

Клінічні спостереження продемонстрували подовження дії пропанідиду і альфаксолону/альфадолону (Althesin®) при попередньому вживанні канабіноїдів.

Активізація *CB*-рецепторів призводить до інгібування потенціалзалежних  $Ca^{2+}$  каналів, що призводить до синергічного ефекту між канабіноїдами та габапентином [1].

При передопераційному палінні марихуани відбувається посилене вивільнення ацетилхоліну та зростання постсинаптичного потенціалу дії, хоча клінічне значення нейром'язових блокторів і питання про скорочення періоду м'язової блокади у споживачів канабісу недостатньо вивчено. Не з'ясовано, чи пов'язані канабіноїди з розвитком злоякісної гіпертермії, але їх внутрішня активність  $\alpha 2$  не виключає такої можливості. Панкуронію броміду, який впливає на частоту серцевих скорочень, слід уникати у пацієнтів із гострим вживанням марихуани в анамнезі. Атракуріум в таких пацієнтів зазвичай не викликає жодних проблем, пов'язаних із усунення нервово-м'язового блоку.

Хронічний вплив канабіноїдів поза станом гострої інтоксикації призводить до зниження регуляції рецепторів, що може спричинити більшу толерантність до анестезії коли пацієнти утримуються від канабісу перед анестезією. Слід зазначити, що споживачі канабіноїдів у більшості випадків не знайомі інформацією про вплив зілля на перебіг анестезії та приховують свої особливі потреби, що змушує анестезіологів «працювати в темряві». Відомо кілька клінічних випадків, коли пацієнти, які вимагали високих доз препаратів для анестезії, згодом зізнавалися у вживанні канабісу [16].

Частота неефективності спинномозкової анестезії була вищою серед тих, хто зловживає канабісом, ніж серед тих, хто не вживає. Спостерігався повільніший початок і менша тривалість як сенсорного, так і моторного блоку у залежних пацієнтів, з потребою збільшення доз анестетиків і анальгетиків порівняно з пацієнтами без залежності.

Міжнародна експертна група (2021) вважає, що вживання канабісу пацієнтом у періопераційний період не є протипоказанням до використання кетаміну. Але побічні психіатричні й вегетативні реакції на канабіс можуть заважати післяопераційному відновленню.

Вживачі марихуани вимагали підвищених доз фентанілу (0,6 проти 0,4 мкг/кг,  $p < 0,025$ ) при однотипових хірургічних втручаннях [1].

Вживання канабісу може збільшити ризик періопераційної реактивності дихальних шляхів із зростанням частоти випадків ларингоспазму та бронхоспазму. Гострі серцево-судинні ефекти включають тахікардію та вазодилатацію, що може збільшити частоту коронарної ішемії в групі ризику.

Відсутність стандартизованих інструментів і сучасних знань впливає на здатність анестезіологів точно прогнозувати вплив канабіноїдів на перебіг анестезіологічного забезпечення оперативних втручань. Ефекти можуть бути

суттєвими, але нелінійними, додаючи ще один рівень складності. Плани анестезії слід виконувати ретельно та враховувати потенційні ефекти канабіноїдів. Під час лікування слід продовжувати прийом канабіноїдних сполук, схвалених *FDA* (*Food and Drug Administration*) [1].

Висновки: Порушення з боку різних органів і систем у вживачів канабісу дозволяє віднести їх до категорії пацієнтів підвищеного операційно-наркозного ризику. Регіонарним методам анестезії у канабіс-залежних осіб надається перевага. Гостра інтоксикація канабісом здебільшого спричиняє адитивний ефект з препаратами для загальної анестезії, за винятком пропофолу. Хронічне вживання канабісу здебільшого спричиняє прехресну толерантність до препаратів для загальної анестезії. Анестезіологи, хірурги та лікарі інтенсивної терапії повинні мати розуміння впливу канабісу на дію препаратів для загального знеболювання для реалізації безпечного періопераційного менеджменту.

### Список літератури

1. Kravets O., Klygunenko O., Yekhhhalov V., Kovryha O. Features of Anesthesia of patients with special needs. Part 2. Pain, Anaesthesia & Intensive Care. 2024;3(108):7-14. doi:10.25284/2519-2078.3(108).2024.310491
2. Gallagher JP, Twohig PA, Crnic A, et al. Illicit Drug Use and Endoscopy: When Do We Say No? Dig Dis Sci. 2022; 67:5371–5381. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-022-07619-0>
3. Asmar S, Nelson A, Anand T. et al. Marijuana and thromboembolic events in geriatric trauma patients: The cannabinoids clots correlation! The American Journal of Surgery. 2022; 223(4):798-803. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2021.07.036>.
4. Khayat W, Lehmann C. The Endocannabinoid System: A Potential Therapeutic Target for Coagulopathies. Metabolites. 2022 Jun 14;12(6):541. doi: 10.3390/metabo12060541.
5. Nielsen S, Picco L, Murnion B, et al. Opioid-sparing effect of cannabinoids for analgesia: an updated systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies. Neuropsychopharmacology. 2022 Jun;47(7):1315-1330. doi: 10.1038/s41386-022-01322-4.
6. Derise A, Ford C, Hafiz N, et al. Chronic Cannabis Intoxication and Propofol-Induced Salivation: Causes and Considerations. Pathophysiology. 2022 May 28;29(2):223-232. doi: 10.3390/pathophysiology29020018.
7. Laudanski K, Wain J. Considerations for Cannabinoids in Perioperative Care by Anesthesiologists. J Clin Med. 2022 Jan 22;11(3):558. doi: 10.3390/jcm11030558.
8. Razban M, Exadaktylos AK, Santa VD, Heymann EP. Cannabinoid hyperemesis syndrome and cannabis withdrawal syndrome: a review of the management of cannabis-related syndrome in the emergency department. Int J Emerg Med. 2022 Sep 8;15(1):45. doi: 10.1186/s12245-022-00446-0.
9. Rein JL, Zeng H, Faulkner GB, et al. Retrospective Cohort Study That Examined the Impact of Cannabis Consumption on Long-Term Kidney Outcomes. Cannabis. Cannabinoid Res. 2023 Feb 15. doi: 10.1089/can.2022.0141.

10. Stone K, Fischbach A, Heydinger G, Tobias JD. Implications of marijuana use prior to anesthetic care. *Pediatric Anesthesia and Critical Care Journal*. 2023;11(1):8-11. doi:10.14587/paccj.2023.2.
11. Connor JP, Stjepanović D, Budney AJ, et al. Clinical management of cannabis withdrawal. *Addiction*. 2022 Jul;117(7):2075-2095. doi: 10.1111/add.15743.
12. Farasatinasab M, Nasiripour S, Aghabiklooei A. Effect of cannabis use on propofol requirement for ICU sedation. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2022; 54(4): 344-345. doi: <https://doi.org/10.5114/ait.2022.121002>.
13. Кравець О.В., Єхалов В.В., Романюта І.А., Багуніна О.О. Стоматологічні проблеми користувачів канабісу. Proceedings of the I International Scientific and Practical Conference «Empirical and theoretical levels of scientific cognition», December 26 – 27, 2022, Stockholm, Sweden by the «InterSci», 2022. P. C. 41-46.
14. Pantoja-Ruiz C, Restrepo-Jimenez P, Castañeda-Cardona C, et al. Cannabis and pain: a scoping review. *Braz J Anesthesiol*. 2022 Jan-Feb;72(1):142-151. doi: 10.1016/j.bjane.2021.06.018.
15. Micallef J, Batisse A, Revol B. Pharmacologie du cannabidiol : points de vigilance, conséquences et risques chez l'homme. *Therapies*. 2022;77(5):585-590. doi: <https://doi.org/10.1016/j.therap.2022.02.001>. (in French).
16. Wolfe D, Corace K, Butler C, et al. Impacts of medical and non-medical cannabis on the health of older adults: Findings from a scoping review of the literature. *PLoS One*. 2023 Feb 17;18(2):e0281826. doi: 10.1371/journal.pone.0281826.