

Марков Ю.І., Лоскутов О.А., Поліщук В.О.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Поширеність психоактивних речовин як анестезіологічна проблема

Резюме. Проблема зловживання наркотиками постає надзвичайно гостро перед сучасним суспільством і є великим викликом для системи охорони здоров'я. За інформацією ООН, близько 275 мільйонів людей по всьому світу, що становить 5,6 % глобальної популяції людей віком 15–64 роки, приймали наркотики хоча б один раз за 2016 рік. Згідно з даними ВООЗ, у 2015 році 450 000 людей померло внаслідок вживання наркотиків, у тому числі від СНІДу та гепатиту С. Останні тенденції вказують, що досягнуто рекордного рівня виробництва наркотиків рослинного походження. Найпоширенішим наркотиком є марихуана, на другому місці — амфетаміни. Останніми роками сотні нових наркотиків було синтезовано і виведено на ринки синтетичних наркотиків, основну їх частину становлять стимулятори, за ними слідують агоністи канабіоїдних рецепторів та класичні галюциногени. Останнім часом особливо характерне вживання молоддю так званих новітніх синтетичних наркотиків, які є синтетичними похідними тетрагідроканабінолу та катінону. Велика кількість свіжих досліджень присвячена фармакодинаміці та механізму дії нових наркотиків на організм людини. Спостерігається високий рівень коморбідності при розладі вживання речовин, зокрема молоддю. Особливе місце займають ускладнення з боку серцево-судинної системи. Амфетамін чинить кардіотоксичну дію, викликає дилатаційну кардіоміопатію, геморагічний інсульт. Мефедрон, який часто вживають разом з алкоголем, характеризується типовим симптоміметичним токсиндромом. У звіті ВООЗ 2014 року щодо мефедрону була наведена інформація про виникнення у споживачів оборотної дилатаційної кардіоміопатії, пневмомедіастинуму, підшкірної емфіземи, гострого ушкодження нирок, заднього оборотного енцефалопатичного синдрому. Гостра мефедронова інтоксикація викликає серцебиття, біль у грудній клітці, судоми, головний біль; є повідомлення про летальні випадки. Синтетичні канабіоїди порівняно з марихуаною мають більшу кардіотоксичність у зв'язку з більшою вибірковістю до канабіоїдних рецепторів типу 2. Є численні повідомлення про розвиток інфаркту міокарда в молодих людей, пов'язаний із вживанням спайсу, при цьому змін на коронарограмі виявлено не було, а інфаркт міокарда був пов'язаний із коронарним вазоспазмом. Найчастішим кардіальним ускладненням вживання канабісу був гострий коронарний синдром, маємо повідомлення про виникнення аритмії, в тому числі фібриляції передсердь, шлуночків, інсульту, периферичної артеріопатії, кардіоміопатії Такоубо. Споживачі канабісу показали варіабельну відповідь на індукцію анестезії пропофолом порівняно з особами, які не вживали канабіс. Високі дози пропофолу були необхідні для втрати свідомості, адекватної релаксації щелепи і пригнічення рефлексів із дихальних шляхів. Було повідомлено, що тетрагідроканабінол пролонгує седативні ефекти загальної анестезії на експериментальних моделях і сприяє розвитку періопераційних ускладнень, таких як бронхоспазм, тахікардія, набряк язичка. Паління канабісу, так само як і тютюну, викликає прямиий іритативний ефект на дихальні шляхи. Вживання канабісу, як було відзначено, пов'язане з розвитком дифузної легеневої геморагії в післяопераційний період. Седативні гіпнотики можуть викликати надмірне пригнічення центральної нервової системи в осіб, які вживали канабіс. Бажано уникати застосування барбітуратів, опіоїдів, бензодіазепінів, дози опіоїдів для знеболювання у післяопераційному періоді можуть бути вищими.

Ключові слова: психоактивні речовини, амфетамін, мефедрон, канабіс, тетрагідроканабіол, загальна анестезія; огляд

Словосполучення «психоактивні речовини» узагальнює такі поняття, як наркотичні та психотропні речовини (чи їх аналоги) і прекурсори. Воно неодмінно асоціюється з такими хворобами, як наркоманія чи токсикоманія, а також із деякими розладами, а саме адитивною поведінкою й деліквентністю.

Зловживання подібними речовинами має негативні медичні, соціальні та юридичні наслідки: медичні — у випадку специфічних проявів (стимулювальна, седативна, ейфоризуюча, галюциногена дія тощо) щодо ЦНС, що спричинює немедичне вживання; соціальні — якщо немедичне вживання стає більш масштабним і набуває соціальної значущості; юридичні — якщо речовину у встановленому порядку визнано як наркотичну та внесено до Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, затвердженого МОЗ України [1].

У звіті Групи Помпідю (група зі співробітництва у боротьбі проти зловживання та незаконного транспортування наркотиків) Ради Європи під назвою «Довідник нічного життя», в якому зібрані дослідження багатьох країн Європи, зазначається, що основна маса людей, які починають вживати наркотики як атрибути певних субкультур, роблять це в нічних клубах. Найчастіше використовуються: марихуана, кокаїн, героїн, ЛСД, екстазі, гаммагідроксibuтират і деякі інші речовини й заборонені препарати, що вживаються неін'єкційним шляхом [2].

Згідно з даними доповіді за 2018 рік про наркотики, підготовленої Управлінням ООН з наркотиків і злочинності (UNODC), близько 275 мільйонів людей по всьому світу (5,6 % від популяції людей віком 15–64 роки) приймали наркотики хоча б один раз у 2016 р.; 31 мільйон людей серед тих, хто приймали наркотики, страждає від наркозалежності, що становить 5,6 % [3]. Згідно з даними ВООЗ, у 2015 р. 450 000 осіб померло внаслідок вживання наркотиків. Серед цих смертей 167 750 були прямо пов'язані з вживанням наркотиків (в основному передозування), інші випадки були опосередковано пов'язані з вживанням наркотиків. Протягом лише 2000–2015 рр. смертність, що прямо пов'язана з вживанням наркотиків, зросла на 60 % [3, 4]. До їх числа входить і смертність, пов'язана з ВІЛ і гепатитом С. Найбільшу шкоду чинили опіоїди: на них припадало 76 % випадків смертей, пов'язаних із наслідками зловживання наркотиками [5].

Останніми роками ключові показники вживання наркотиків майже не змінилися, але така стабільність приховує серйозні зміни на ринках наркотиків; окрім давно існуючих, таких як героїн і кокаїн, поширюється вживання нових синтезованих наркотичних речовин та вживання в немедичних цілях рецептурних препаратів (які або з'являються в результаті просочування із законного ринку, або виготовляються нелегально). Також зростають темпи вживання речовин невідомого походження, що поставляються через незаконні канали. Вони продаються під виглядом ліків чи біодобавок, але призначені для немедичного вживання. Спектр до-

ступних споживачам речовин та їх комбінацій на сьогодні безпрецедентно широкий. Набуло рекордного рівня виробництво наркотиків рослинного походження.

Вживання рецептурних препаратів у немедичних цілях стає серйозною загрозою по всьому світі. В Європі домінують опіати, такі як героїн і морфін, хоча також почали траплятися випадки смертей, пов'язаних із вживанням аналогів фентанілу.

Збільшуються ризики, пов'язані з уживанням седативних засобів і стимуляторів. Сьогодні чимало країн повідомляють про вживання бензодіазепінів як про одну з основних проблем вживання наркотиків. Незаконне вживання бензодіазепінів пов'язане із серйозними ризиками, не в останню чергу — з ризиком передозування у разі використання разом із героїном. Про вживання бензодіазепінів нерідко повідомляється у зв'язку з випадками летального передозування опіоїдами, такими як метадон. У деяких західних країнах починає формуватися ринок неконтрольованих речовин бензодіазепінового ряду, що вживаються самостійно або разом із контрольованими бензодіазепінами. Ці речовини пропонуються на ринку легально як транквілізатори й називаються законними бензодіазепінами чи дизайнськими бензодіазепінами. В окремих випадках велика частка смертей, пов'язаних з уживанням наркотиків, має відношення до нових синтетичних наркотиків бензодіазепінового ряду.

Останніми роками сотні нових наркотиків було синтезовано й доправлено на ринки синтетичних наркотиків, де продаються речовини амфетамінового ряду. Основну їх частину становлять стимулятори, далі за ними йдуть агоністи канабіоїдних рецепторів і класичні галюциногени. Багато країн повідомляють про зниження кількості вилучених нових синтетичних наркотиків, однак це зумовлює стурбованість із приводу тієї шкоди, яку ці препарати привносять. У деяких країнах синтетичні наркотики опіоїдного походження, яких усе більше з'являється на ринку, пов'язані з випадками смерті. Також насторожує поширене вживання синтетичних наркотичних стимуляторів в ін'єкційній формі.

Субрегіонами, де спостерігався найбільший відсоток вживання наркотиків в ін'єкційній формі, були Східна та Південно-Східна Європа; цей відсоток становить 17 % від загального числа ін'єкційних споживачів наркотиків і більший у 3,8 раза за середній глобальний рівень [3]. Половина від світового рівня ін'єкційних споживачів наркотиків була зосереджена в Китаї, Росії та США. Сполучені Штати знаходяться в розпалі епідемії опіоїдних зловживань, що призводить до понад 33 000 смертельних випадків у рік від прийому наркотичних препаратів і незаконних опіоїдів. Приблизно половина цих смертей зумовлена вживанням опіоїдів, отриманих за рецептом. Федеральні та державні уряди лише нещодавно почали розуміти масштаби цієї кризи охорони здоров'я. У 2016 р. центри контролю та профілактики захворювань опублікували свої

рекомендації щодо призначення опіоїдів для усунення хронічного болю. Хоча ці рекомендації не є всеосяжними, однак вони спрямовані на контроль та регулювання призначення опіоїдів. Інші федеральні агентства, що беруть участь у федеральних регуляторних зусиллях, включають Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими препаратами (FDA), Управління щодо боротьби з наркотиками (DEA) та Міністерство юстиції [6].

З даними Управління ООН із наркотиків і злочинності (UNODC) Світового банку на 2016 рік, захворюваність на ВІЛ серед споживачів ін'єкційних наркотиків становила 11,8 %, тобто 1,3 млн споживачів ін'єкційних наркотиків живе з ВІЛ [3]. Ці дані надійшли з 119 країн і враховують 94 % приблизної кількості ін'єкційних споживачів наркотиків по всьому світу. Приблизно 53 % ін'єкційних наркоманів, які хворіють на ВІЛ, проживає у трьох країнах: Китай, Пакистан, Росія. Коінфекція ВІЛ і гепатиту С спостерігалася в 82,4 % осіб [3]. Захворюваність і смертність, пов'язані з інфікуванням вірусом гепатиту С, вищі, ніж такі, що пов'язані з ВІЛ, серед осіб, які споживають ін'єкційні наркотики [7]. Кожен другий ін'єкційний наркоман живе з гепатитом С. Серед усіх смертей, які спричинив вірусний гепатит С внаслідок цирозу, раку печінки, 31,5 відсотка припадає на осіб, які вживали наркотики ін'єкційно; 0,8 % — на ін'єкційних наркоманів, які жили з вірусним гепатитом В [3].

У медичній літературі використовується такий термін, як «адиктивна поведінка», що означає зловживання психоактивними речовинами до того як від них сформувалася залежність. Цей термін особливо актуальний для підлітків, коли йдеться не про хворобу (нарко- чи алкозалежність), а про порушення поведінки. В США термін «адиктивність» означає зростання толерантності до речовини, якою зловживають, постійне намагання її роздобути і вжити, незважаючи на усвідомлювані негативні наслідки, а також на повторні зусилля покинути зловживання без помітного успіху. Виділяють два шляхи розвитку адиктивної поведінки: полісубстратний, коли перші спроби включають багато різноманітних речовин і підліток згодом зупиняється на одній, до якої розвивається потяг, і моносубстратний. Згодом така поведінка переростає в залежність [8].

Як показали дослідження з проблем вживання наркотиків серед населення в цілому, серед молоді відсоток більший, за деяким винятком, пов'язаним із традиційним уживанням таких наркотиків, як опій і кат. Згідно з більшістю досліджень, критичним періодом початку вживання психоактивних речовин є ранній (12–14 років) і пізній (15–17) підлітковий вік. Найбільш популярним серед молоді є канабіс, що пов'язано з доступністю та уявленнями про низький ризик [3].

Існує два крайні типи вживання наркотиків серед молоді: вживання клубних наркотиків заможними прошарками суспільства та вживання інгалянтів безпритульними дітьми. Інтенсивне вживання

інгалянтів (навіть одноразове) може призвести до гострого порушення серцевого ритму, до смерті за хвилини, цей синдром відомий як «sudden sniffin death» (раптова смерть).

2012 р. 310 100 госпіталізованих у США підлітків віком 13–19 років із психічним відхиленням або розладом вживання речовин становили понад четвертину госпіталізацій у цій віковій категорії (28,1 %). Серед тих, хто знаходився на лікуванні з приводу розладу вживання речовин, найбільша кількість були підлітки, які вживали канабіс (54 100 осіб), далі йшли ті, хто вживав алкоголь (27 500 осіб) та опіоїди (14 500 осіб). Більше ніж один із чотирьох підлітків, які надійшли до лікарні у зв'язку з психічним розладом, так само мали розлад вживання речовин [9].

При хронічній інтоксикації інгалянтами виникає токсична енцефалопатія з подальшими проявами: нестійкістю в позі Ромберга, ністагмом, м'язовим тремором, зниженими черевними, підвищеними сухожилковими рефлексами, спостерігається червоний дермографізм, підлітки скаржаться на головний біль, зниження інтелекту, уваги, короткочасної пам'яті, затримку психомоторного розвитку. Для хронічної інтоксикації бензином характерне ураження печінки і легень, також розвивається анемія та лейкопенія. При зловживанні розчинниками часто зустрічається хронічний бронхіт. Віддалені катамнези свідчать, що дуже часто в осіб, які в дитинстві зловживали інгалянтами, виникає хронічний алкоголізм із злоякісним перебігом.

Ефедронова наркоманія проявляється міокардіодистрофією (з клінічними проявами у вигляді болю в ділянці серця, хронічним гастритом і спастичним ентероколітом; на ЕКГ — гіпертрофія лівого шлуночка, дифузні зміни міокарда, порушення внутрішньошлуночкової провідності). При зловживанні ефедроном кустарного походження розвивається хореоформні гіперкінези, парез м'язів м'якого піднебіння, язика, лицевих м'язів як наслідки хронічної інтоксикації марганцем.

При хронічному вживанні амфетаміну підлітки худнуть, визначається схильність до гноєтворних інфекцій; вони страждають на фурункульоз, нагноєння ран, у чоловіків розвивається імпотенція. При передозуванні кокаїном нерідко трапляються серцеві аритмії, біль за грудиною, що нагадує приступ стенокардії; смерть настає внаслідок зупинки серцевої діяльності чи пригнічення дихального центра [8].

Амфетамінова залежність пов'язана з депресією, тривогою, психотичними розладами, гіперактивним розладом дефіциту уваги, антисоціальним розладом особистості. Високий рівень коморбідностей ускладнює процес лікування цих пацієнтів. І на додаток, зловживання амфетаміном пов'язане з розладами сексуальної поведінки, що тягне за собою підвищений ризик інфікування ВІЛ.

Амфетамін був відкритий 100 років тому і пройшов стрімкий шлях від легального препарату, практично «панацеї від багатьох хвороб», до наркотику,

що знаходиться під особливо жорстким контролем. Амфетаміни — речовини, структурно подібні до норадреналіну, мають сильну стимулюючу дію на ЦНС, вивільняють ендogenous катехоламіни, сповільнюють їх розпад (інгібування моноаміноксидази), а також їх зворотне захоплення у синапсах; спричинюють спазм дрібних артерій і артеріол та ішемію органів; викликають психічну залежність без значної фізичної залежності.

До стимуляторів типу амфетаміну відносять понад 200 речовин, у тому числі засоби з галюциногенною дією, такі як метилендіоксіамфетамін, параметоксіамфетамін, метилендіоксиметамфетамін (МДМА) або метилендіоксіетамфетамін. Похідні амфетаміну — синтетичні речовини: метамфетамін, первітин, фенетилін (phenethylamine і fenetylline, амфетаміноетилтеофілін, амфетилін (хімічна сполука амфетаміну та теофіліну, що випускалась як психостимулятор під торговими назвами каптагон (Captopan), біокаптон (Bioscapton) та фіттон (Fitton)). В Україні препарати заборонені [1].

Катехоламінові нейротрансмітери, дофамін структурно схожі з ізомерами амфетаміну, його просторова конфігурація та молекулярний розмір подібні до моноамінів і, завдяки хімічній структурі, має властивості конкурентного субстрату для переносників зворотного захвату моноамінів, норадреналін-транспортера, переносника дофаміну та серотоніну. Амфетамін викликає клінічні симптоми — анорексію, втрату маси тіла, безсоння, нудоту, блювання, спазми в животі, підвищення артеріального тиску та ЧСС [10].

Відомо про доволі грізне ускладнення вживання амфетаміну з боку серцево-судинної системи. Метамфетамін-асоційована кардіоміопатія являє собою неішемічну дилатаційну кардіоміопатію [11].

Із 2000 по 2003 рік проведено велике дослідження, предметом якого був розвиток інсульту в молодих людей — споживачів амфетаміну чи кокаїну. Дослідження показало, що зросла кількість інсультів, асоційованих з уживанням амфетаміну. Вживання амфетаміну пов'язане з розвитком геморагічного інсульту, тоді як кокаїну — геморагічного та ішемічного. Саме амфетамін, а не кокаїн був пов'язаний із вищою смертністю внаслідок геморагічного інсульту [12].

На сьогодні синтетичний опіоїд метадон набув широкого застосування у лікуванні опіоїдної залежності. Метадон, як і багато інших медикаментів, здатний викликати подовження інтервалу Q-T, що є маркером розвитку пірует-тахікардії. Окрім метадонових програм лікування опіоїдної залежності, метадон також призначається з метою знеболювання. Останніми роками зросли випадки передозування метадоном, що проявляється пригніченням дихання. Пірует-тахікардія, яку викликає метадон, спричинює епізоди судом, синкопе, запаморочення, а також може перейти в шлуночкову фібриляцію і раптову серцеву смерть [13].

Протягом останнього десятиліття спостерігається швидке і постійне зростання доступності та використання нових психоактивних речовин по всьому світу. Хоча різні продукти позначені попередженнями «не для споживання людиною», саме люди є споживачами цих речовин [14].

Синтетичні наркотики створені так, що їх молекулярна структура нагадує вже відомі наркотичні речовини, такі як канабіс, кокаїн, МДМА, бензодіазепіни й опіоїди. В своїй більшості нові наркотики — це синтетичні канабіоїди чи синтетичні катіони. Синтетичні канабіоїди мають схожу молекулярну структуру до канабісу, синтетичні катіони — до катінону, який був знайдений у рослині кат (лат. *Catha edulis*). Синтетичні катіони мають схожі ефекти до деяких наркотиків-стимуляторів, таких як амфетамін, кокаїн і МДМА.

Значне число синтетичних катіонів, також відомих як «сіль для ванни» були виявлені за наших часів. Найбільш поширеними є: мефедрон, пентедрон, метилон, меткатінон та ін.

Структура мефедрону схожа до амфетаміну та МДМА. Мефедрон має більшу тривалість дії, ніж ці наркотики, і викликає схожі стимулятивні ефекти, такі як піднесений настрій, підвищена сексуальна активність, а також побічні дії з боку серцево-судинної системи та психіки. Виявлено, що мефедрон здатний викликати гостре когнітивне ушкодження. Є повідомлення про фатальні випадки вживання мефедрону.

Було опубліковано дослідження, проведене в Україні (Chitanova-Dallas, Case, Kitsenko & Lazzarini, 2009) [15]. Повідомлено про так звану бовтанку — виготовлений у домашніх умовах наркотик — амфетаміновий стимулятор, який містить в собі катінон. Про користування цим наркотиком було повідомлено в Одесі 2005 року. Речовину вживали ін'єкційно, користувачі були переважно з контингенту осіб, які мають високий рівень ризиків, пов'язаних з ін'єкційним вживанням наркотиків. Цей контингент представлений молодими, бідними і в більшості ВІЛ-позитивними користувачами, які вживають наркотик ін'єкційно [15].

Мефедрон — синтетичне похідне катінону — віднесений до класу «новітні синтетичні психоактивні речовини». Синтетичні катіони отримали поширення на ринку як «сіль для ванни» та «добрива для хатніх рослин» і набули значної популярності завдяки схожим ефектам до 4-МДМА (екстазі) та амфетаміну [1, 16]. Мефедрон зазвичай вживають разом з алкоголем.

2016 р. у часописі «European psychiatry» було опубліковане дослідження, в якому вивчалася взаємодія алкоголю та мефедрону і вплив на серцево-судинну систему та загальний стан. В результаті отримано дані про те, що комбінація цих речовин викликає сильніший вплив на серцево-судинну систему і більш виражене відчуття ейфорії, проте мефедрон знижує сп'яніння та седацію, зумовлену алкоголем. Такі самі ефекти спосте-

рігали і раніше при дослідженні амфетаміну та МДМА [17].

Дослідження показали, що катіони та фенілетиламіни інтенсивно метаболізуються. Багато катіонів і фенілетиламінів метаболізуються за допомогою ферменту CYP2D6. Це означає, що ці наркотики можуть широко взаємодіяти з іншими речовинами та препаратами, що веде до токсикологічного поліморфізму. Але також було виявлено, що й інші ензими можуть брати участь у метаболізмі. Отже, провідними синдромами є симпатоміметичний, галюциногенний, із ризиком життєвонебезпечних серцево-судинних станів [18].

2016 р. у часописі *Neuropharmacology* було опубліковане подвійно-засліплене плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження, проведене в Іспанії, предметом якого була клінічна фармакологія мефедрону порівняно з МДМА [16]. Мефедрон викликає ейфорію, приплив енергії, емпатію, покращення соціальних навичок, балакучість, посилення сенсорних відчуттів, сексуальну розгальмованість [19, 20].

Через його розповсюджене використання в Об'єднаному Королівстві й інших країнах Європи та залучення в певній кількості клінічно несприятливих випадків і нез'язованих смертей він був заборонений у Великобританії (2010), а згодом і в Європейському Союзі.

Ефекти від вживання мефедрону представлені типово симпатоміметичним токсиндромом: скрегіт зубів, тахікардія, біль у грудній клітці, посилене потовиділення, нечіткість зору, ажитація, гострі психози і гіпертензія [21]. Мефедрон відноситься до так званих клубних наркотиків, його виявляють у 13,8–35,2 % серед цих речовин. Приймають переважно інтраназально, у вигляді таблеток; останнім часом у деяких країнах Європи зріс відсоток внутрішньовенного вживання. Фармакологічно мефедрон відрізняється від МДМА та інших амфетамінів, хоча структурно до них подібний. Дослідження на тваринах показали, що мефедрон веде себе як моноаміновивільнювач і інгібітор зворотного захоплення [22]. Було виявлено, що мефедрон підвищує рівень дофаміну (такою самою мірою, як і амфетамін) та вироблення серотоніну більшою мірою, ніж МДМА [22, 23].

Як наслідок вживання мефедрону 200 мг та МДМА 100 мг були виявлені такі ефекти: зростання систолічного та діастолічного артеріального тиску, ЧСС, діаметра зіниці [24]. На відміну від МДМА мефедрон викликає значні, але короткотривалі ефекти на серцево-судинну систему. Ці результати підтверджували раніше проведені дослідження на тваринах, де повідомлялось про суттєве збільшення артеріального тиску, ЧСС і скорочуваності серця на додаток до гострої кардіоваскулярної токсичності, яка характеризувалася гіпертензією і тахікардією. Хоча такі захворювання, як артеріальна гіпертензія, тахікардія та мідріаз, є спільним симпатоміметичним ефектом для наркотиків-стимулянтів, але

для мефедрону характерний більш виражений та короткотривалий ефект. Мефедрон має коротший період напівжиття, від чого швидше настає пікова концентрація, тому він є більш небезпечним, адже в реальному житті споживачі приймають цей наркотик частіше, щоб подовжити його дію, тим самим підвищуючи ризик токсичності [24].

Перше повідомлення про фатальну інтоксикацію мефедроном надійшло зі Швеції [25]. У 18-річної жінки, яка вживала мефедрон разом із канабісом, виникла зупинка серцевої діяльності та дихання на вулиці. Після реанімаційних заходів у відділенні невідкладної допомоги протягом 36 годин констатована смерть мозку. В її крові був знайдений лише мефедрон [26].

Починаючи з раннях 2000-х років синтетичні канабіоїди, також відомі як К2, спайс, моджо, хмара-9, трав'яне кадило, почали відвойовувати популярність у марихуани. Синтетичні канабіоїди пов'язані із серцево-судинною токсичністю. Найбільш частим ефектом є синусова тахікардія, нерідко поєднана з гіпертензією. Прийом цих нелегальних речовин пов'язаний із розвитком гострого інфаркту міокарда. 2011 р. було повідомлено про 4 випадки розвитку інфаркту міокарда з підйомом сегмента S-T у 16-річних хлопчиків після вживання К2 [27, 28]. Суб'єкти повідомлень були підлітками без інших серцево-судинних чинників ризику в анамнезі. Ці клінічні випадки продемонстрували відсутність коронарного ураження за даними коронарографії, а інфаркти були зумовлені коронарним вазоспазмом у відповідь на прийом синтетичних канабіоїдів, а не коронарною оклюзією [27, 28]. Механізм, за допомогою якого наркотики уражають міокард, досі не до кінця зрозумілий. Синтетичні канабіоїди та тетрагідроканабінол (ТГК) діють на канабіноїдні рецептори типу 1 та 2, ці рецептори при їх стимуляції викликають зниження рівня циклічного аденозинмонофосфату. Синтетичний канабіоїд є прямим агоністом канабіноїдного рецептора типу 1, тоді як тетрагідроканабінол є парціальним агоністом. Синтетичний канабіоїд має вищу афінність до цього рецептора і вищий ризик токсичності, ніж тетрагідроканабінол. Хоча ці рецептори знаходяться переважно в печінці, мозку, нирках, легенях, однак існують дослідження, що повідомляють про високу активність канабіноїдного рецептора типу 1 у серці та судинах.

Продовжують синтезуватися у значній кількості синтетичні канабіоїди і нові речовини. Непередбачуваність комбінацій цих наркотиків і невиявлення цього наркотику в рутинному скринінгу сечі на наркотики робить синтетичні канабіоїди актуальною проблемою для охорони здоров'я. Одне з останніх повідомлень 2018 р. описувало розвиток гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента S-T і оклюзією тромбом лівої передньої низхідної артерії в 30-річної жінки [29].

Синтетичні канабіоїди здатні викликати субклінічну дисфункцію лівого шлуночка [30], гіпотензію та брадикардію, інфаркт міокарда, передсердну фі-

бриляцію, подовження інтервалу Q-T, атріовентрикулярну блокаду Mobitz-2. Також було повідомлено про випадок кардіогенного шоку внаслідок фібриляції шлуночків, пацієнт потребував пролонгованої ресусцитації [31]. Ризик розвитку раптової серцевої смерті зростає в п'ятикратному розмірі при споживанні канабісу навіть протягом години, ніж у пацієнтів, які не вживали канабіс. Зростаючі темпи вживання канабісу та поширеність і доступність синтетичних канабіоїдів призводять до все більшої частоти виникнення гострого коронарного синдрому на тлі зловживання канабіоїдами [32].

Існують численні повідомлення про розвиток порушень ритму серед споживачів канабісу від синусової тахікардії до ектопічних передсердних або шлуночкових ритмів і передсердних чи шлуночкових фібриляцій [33–36]. Ці порушення ритму можна пояснити наявністю гіперадренергічного стану. Було описано канабіоїдну васкулопатію у вигляді облітеруючого тромбоангіїту, проте виникла вона в молодих людей, хто вживає як канабіс, так і нікотин. Інші рідкісні судинні ускладнення включали мігруючий тромбофлебіт, розшарування ниркової артерії і навіть оклюзію центральної вени сітківки. Випадки гострого порушення мозкового кровообігу внаслідок вживання канабісу відомі з 1964 року [37]. Хоча давно відомо про серцево-судинні захворювання, що виникли внаслідок вживання канабісу, однак повідомлення про інфаркт міокарда більш переконливі.

В Японії протягом 2014 р. спостерігалось підвищення частоти звернень у відділення невідкладної допомоги з приводу інтоксикації новітніми психоактивними речовинами. У пацієнтів виявляли гострі психотичні реакції, спрямовані на вчинення шкоди собі чи оточуючим; окрім нейропсихіатричних розладів, у них виявляли рабдоміоліз (17,5 %), ураження печінки (12,4 %), гостре ушкодження нирок (9 %), травми (1,9 %). Із 256 госпіталізованих пацієнтів 5,9 % перебували на тривалому, понад 7 днів, стаціонарному лікуванні, а 1,45 % осіб померло [38].

Споживачі канабісу, як і інших психоактивних речовин, можуть потребувати оперативних втручань внаслідок нещасних випадків, які сталися через інтоксикацію. Канабіс викликав зміни при спірометрії навіть при короткотривалому епізоді паління, призводив до запалення та змін у бронхіальній слизовій оболонці; ці ефекти значніші при сумісному вживанні з тютюном. Вдихання канабісу зумовлює розвиток хронічного бронхіту, хронічного кашлю та задишки. Всі ці симптоми мають викликати особливе настороження в анестезіолога, адже вони можуть бути ознакою вживання канабісу.

Взаємодія канабісу та засобів для наркозу ще досі погано зрозуміла. У проспективному рандомізованому одинарному засліпленому дослідженні споживачі канабісу показали варіабельну відповідь на індукцію анестезії пропофолом порівняно з особами, які не вживали канабіс [39]. Високі дози пропофолу були необхідні для втрати свідомості, адекватної ре-

лаксації щелепи і пригнічення рефлексів із дихальних шляхів. Було повідомлено, що ТГК пролонгує седативні ефекти загальної анестезії на експериментальних моделях і сприяв розвитку періопераційних ускладнень — бронхоспазму, тахікардії та ін. [40–41]. Паління канабісу так само, як і тютюну, викликає прямий іритаційний ефект на дихальні шляхи. Надмірне навантаження на дихальні шляхи монооксиду вуглецю та смоли теж пов'язане з курінням канабісу. Вживання канабісу було відзначено як пов'язане з розвитком дифузної легеневої геморагії в післяопераційний період у пацієнтів, які піддалися негативному тиску набряку легеневої тканини та можливому пригніченню тромбін-залежного утворення білого тромбу.

На особливу увагу заслуговує питання про здійснення анестезії в осіб, які вживають наркотичні речовини. При цьому має надзвичайне значення правильний підбір загального анестетика. Седативні гіпнотики можуть викликати надмірне пригнічення ЦНС у осіб, які вживали канабіс, відповідно барбітуратів, опіоїдів, бензодіазепінів бажано уникати. Недавнє вживання канабісу може призвести до зниження артеріального тиску та зростання ЧСС, що, в свою чергу, призводить до підвищеної потреби міокарда в кисні; препаратів, які здатні підвищувати ЧСС (кетамін, атропін, епінефрин), також потрібно уникати. Слід пам'ятати, що дози опіоїдів для знеболювання в післяопераційному періоді можуть бути вищими в осіб, які вживають канабіс. Отже, дуже важливим для анестезіолога є діагностичні заходи та вміння запідозрити вживання канабісу [42].

Поширеність психоактивних речовин має негативні медичні, соціальні та юридичні наслідки. Пацієнти, які у повсякденному житті вживають наркотичні речовини, є хворими з високим ризиком анестезіологічного забезпечення оперативних втручань. Анестезіологу слід приділяти особливу увагу на всіх етапах ведення таких пацієнтів, а саме при передопераційному обстеженні, здійсненні анестезії та післяопераційному знеболюванні.

Висновки

1. Зловживання психоактивними речовинами є поширеним явищем у світі й має негативні медичні, соціальні та юридичні наслідки.
2. Поширеність психоактивних речовин має важливе значення в анестезіології, оскільки неодмінно асоціюється з такими хворобами, як наркоманія чи токсикоманія, з ураженням життєво важливих органів.
3. Своєчасна констатація прийому психоактивної речовини пацієнтом дозволяє здійснити раціональний підбір анестетика для загальної анестезії, уникнути ускладнень як під час неї, так після операції.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Марков Ю.І., Недашківський С.М., Лоскутов О.А. Глумачний словник з клінічної токсикології. — К.: ФОП Коляда О.П., 2018. — 152 с.
2. Інструкція про порядок перевірки точності результатів вимірювань у вимірювальних лабораторіях, затверджена МОЗ України, зареєстрована у Міністерстві юстиції України 02.12.1999 за № 33/4126.
3. United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2018. (United Nations publication, Sales No. E.18.XI.9). ISBN: 978-92-1-148304-8. eISBN: 978-92-1-045058-4. <https://www.unodc.org/wdr2018/en/exsum.html>.
4. Global Health Estimates 2015: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2015. Geneva, World Health Organization, 2016.
5. WHO, Disease burden and mortality estimates, Global Health Estimates 2015: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2015. Available at www.who.int.
6. Soelberg C.D., Brown R.E., Du Vivier D., Meyer J.E., Ramachandran B.K. The US Opioid Crisis: Current Federal and State Legal Issues // *Anesth. Analg.* 2017 Nov; 125(5): 1675-1681.
7. Degenhardt L. et al. Estimating the burden of disease attributable to injecting drug use as a risk factor for HIV, hepatitis C, and hepatitis B: findings from the Global Burden of Disease Study 2013 // *The Lancet Infectious Diseases.* 2016; 16(12): 1385-1398.
8. Личко А.Е. Подростковая наркология. Руководство для врачей / А.Е. Личко, В.С. Битенский. — СПб.: Медицина, 1991. — 304 с.
9. Heslin K.C. (AHRQ), Elixhauser A. (AHRQ). Mental and Substance Use Disorders Among Hospitalized Teenagers, 2012. HCUP Statistical Brief #202. March 2016. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. Available at <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb202-Mental-Substance-Use-Teenagers.pdf>.
10. David J. Heal, Sharon L. Smith, Jane Gosden, David J. Nutt. Amphetamine, past and present — a pharmacological and clinical perspective // *J. Psychopharmacol.* 2013 Jun; 27(6): 479-496.
11. David Kinan, Michael Dalley, Kayla Guidry, Mark A. Newberry, David A. Farcy. Point-of-Care Ultrasound Identifies Decompensated Heart Failure in a Young Male with Methamphetamine-Associated Cardiomyopathy Presenting in Severe Sepsis to the Emergency Department // *Case reports in emergency medicine*, 2018. doi: [10.1155/2018/2859676 available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6198549>].
12. Westover A.N., McBride S., Haley R.W. Stroke in young adults who abuse amphetamines or cocaine: a population-based study of hospitalized patients // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2007 Apr; 64(4): 495-502. doi: 10.1001/archpsyc.64.4.495 PMID: 17404126. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17404126>
13. Pani P.P., Trogu E., Maremmi I., Pacini M. QTc interval screening for cardiac risk in methadone treatment of opioid dependence // *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 20; (6): CD008939.
14. Zawilska J.B., Andrzejczak D. Next generation of novel psychoactive substances on the horizon — A complex problem to face // *Drug Alcohol Depend.* 2015 Dec 1; 157: 1-17.
15. Chintalova-Dallas R., Case P., Kitsenko N., Lazzarini Z. Boltushka: a homemade amphetamine-type stimulant and HIV risk in Odessa, Ukraine // *Int. J. Drug. Policy.* 2009 Jul; 20(4): 347-51.
16. United Nations Office on Drugs and Crime. Systematic Literature Review on HIV and Stimulant Drugs Use (A) Part 4/5. NPS and HIV Risk and Transmission. UNODC; Vienna, 2017.
17. Farré M., Perez-Mañá C., de Souza E., Mateus J., Theunissen E., Kuypers K., Ramaekers J., Fonseca F., Torrens M., Olesti E., de la Torre R., Papaseit E. Interactions between mephedrone and alcohol in humans: Cardiovascular and subjective effects // *European. Psychiatry.* 2016; 33: 115.
18. Tyrkkö E., Andersson M., Kronstrand R. The Toxicology of New Psychoactive Substances: Synthetic Cathinones and Phenylethylamines // *Therapeutic drug. monitoring.* 2016 Apr; 38(2): 190-216.
19. Carhart-Harris R.L., King L.A., Nutt D.J. A web-based survey on mephedrone // *Drug Alcohol Depend.* 2011; 118: 19-22.
20. Vardakou I., Pistos C., Spiliopoulou Ch. Drugs for youth via Internet and the example of mephedrone // *Toxicol. Lett.* 2011; 201: 191-195.
21. Wood D.M., Greene S.L., Dargan P.I. Clinical pattern of toxicity associated with the novel synthetic cathinone mephedrone // *Emerg. Med. J.* 2011; 28: 280-282.
22. Baumann M.H., Ayestas M.A. Jr., Partilla J.S., Sink J.R., Shulgin A.T., Daley P.F. et al. The designer methcathinone analogs, mephedrone and methylone, are substrates for monoamine transporters in brain tissue // *Neuropsychopharmacology.* 2012; 37: 1192-1203.
23. Kehr J., Ichinose F., Yoshitake S., Gojny M., Sievertson T., Nyberg F. et al. Mephedrone, compared with MDMA (ecstasy) and amphetamine, rapidly increases both dopamine and 5-HT levels in nucleus accumbens of awake rats // *Br. J. Pharmacol.* 2011; 164: 1949-1958.
24. Esther Papaseit, Clara Pérez-Mañá, Julián-Andrés Mateus, Mítona Pujadas, Francina Fonseca, Marta Torrens, Eulàlia Olesti, Rafael de la Torre, Magí Farré. Human Pharmacology of Mephedrone in Comparison with MDMA // *Neuropsychopharmacology.* 2016; 41(11): 2704-2713.
25. Gustavsson D., Escher C. Mephedrone — Internet drug which seems to have come and stayed. Fatal cases in Sweden have drawn attention to previously unknown substance // *Lakartidningen.* 2009; 106: 2769-2771.
26. WHO, 2014. Mephedrone Critical Review Report Expert Committee on Drug Dependence. Thirty-sixth Meeting. Geneva, 16–20 June 2014 Agenda item 4.12. Available at https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/4_12_review.pdf.
27. McKeever R.G., Vearrier D., Jacobs D., LaSala G., Okaneku J., Greenberg M.I. K2 — not the spice of life; synthetic cannabinoids and ST elevation myocardial infarction: a case report // *J. Med. Toxicol.* 2015; 11: 129-131.
28. Mir A., Obafemi A., Young A., Kane C. Myocardial infarction associated with use of the synthetic cannabinoid K2 // *Pediatrics.* 2011; 128: 1622-1627.
29. Brooke Mills, Emma Dishner and Carlos E. Velasco. Acute myocardial infarction triggered by use of synthetic cannabis // *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.)*. 2018 Apr; 31(2): 200-202.
30. Demirkıran A., Albayrak N., Albayrak Y., Zorkun C.S. Speckle-tracking strain assessment of left ventricular dysfunction

in synthetic cannabinoid and heroin users // *Anatol. J. Cardiol.* 2018 Jun; 19(6): 388-393.

31. Yamanoglu A., Celebi Yamanoglu N.G., Evran T., Sogut O.J. How much can synthetic cannabinoid damage the heart? A case of cardiogenic shock following resistant ventricular fibrillation after synthetic cannabinoid use // *Clinical Ultrasound.* 2018; 46(9): 605-609.

32. Singh A., Saluja S., Kumar A., Agrawal S., Thind M., Nanda S., Shirani J. Cardiovascular Complications of Marijuana and Related Substances: A Review // *Cardiol. Ther.* 2018 Jun; 7(1): 45-59.

33. Charbonney E., Sztajzel J.M., Poletti P.A., Rutschmann O. Paroxysmal atrial fibrillation after recreational marijuana smoking: another "holiday heart"? // *Swiss Med. Wkly.* 2005; 135: 412-414.

34. Kosior D.A., Filipiak K.J., Stolarz P., Opolski G. Paroxysmal atrial fibrillation following marijuana intoxication: a two-case report of possible association // *Int. J. Cardiol.* 2001; 78: 183-184.

35. Singh G.K. Atrial fibrillation associated with marijuana use // *Pediatr. Cardiol.* 2000; 21: 284.

36. Fernández-Fernández F.J., Caínzos-Romero T., Mesías Prego A., Sesma P. Ectopic atrial rhythm associated with cannabis use // *Minerva Cardioangiol.* 2011; 59: 119-120.

37. Mohan H., Sood G.C. Conjugate deviation of the eyes after *Cannabis indica* intoxication // *Br. J. Ophthalmol.* 1964; 48: 160-161.

38. Kamijo Y., Takai M., Fujita Y., Sakamoto T.. A multicenter retrospective survey of poisoning after consumption of products containing novel psychoactive substances from 2013 to 2014 in Japan // *Am. J. Drug Alcohol Abuse.* 2016 Sep; 42(5): 513-519.

39. Flisberg P., Paech M.J., Shah T. et al. Induction dose of propofol in patients using cannabis // *Eur. J. Anaesthesiol.* 2009; 26: 192-195.

40. Chesher G.B., Jackson D.M., Starmer G.A. Interaction of cannabis and general anaesthetic agents in mice // *Br. J. Pharmacol.* 1974; 50: 593-599.

41. Mallat A., Roberson J., Brock-Utne J.G. Preoperative marijuana inhalation — an airway concern // *Can. J. Anaesth.* 1996; 43: 691-693.

42. Hemant Goyal, Hamza H. Awad, Jalal K. Ghali. Role of cannabis in cardiovascular disorders // *J. Thorac. Dis.* 2017 Jul; 9(7): 2079-2092.

Отримано 13.01.2019 ■

Марков Ю.И., Лоскутов О.А., Полищук Н.Е.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Распространенность психоактивных веществ как анестезиологическая проблема

Резюме. Проблема злоупотребления наркотиками встает все чаще остро для современного общества и является большим вызовом для системы здравоохранения. По информации ООН, около 275 миллионов человек по всему миру, что составляет около 5,6 % глобальной популяции людей в возрасте 15–64 лет, принимали наркотики хотя бы один раз за 2016 год. Согласно данным ВОЗ, в 2015 году 450 000 человек умерло в результате употребления наркотиков, в том числе от СПИДа и гепатита С. Последние тенденции указывают на то, что достигнут рекордный уровень производства наркотиков растительного происхождения. Наиболее распространенным наркотиком является марихуана, на втором месте — амфетамины. В последние годы сотни новых наркотиков были синтезированы и выведены на рынки синтетических наркотиков, основную их часть составляют стимуляторы, за ними идут агонисты каннабионидных рецепторов и классические галлюциногены. В последнее время особо характерно употребление молодежи так называемых новых синтетических наркотиков, являющихся синтетическими производными тетрагидроканнабинола и катинона. Большое количество новых исследований посвящено фармакодинамике и механизму действия новых наркотиков на человеческий организм. Наблюдается высокий уровень коморбидности при расстройстве употребления, в том числе молодыми людьми. Особое место занимают осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Амфетамин обладает кардиотоксическим действием, вызывает дилатационную кардиомиопатию, геморрагический инсульт. Мефедрон, который часто употребляют вместе с алкоголем, характеризуется типичным симпатомиметическим токсиндромом. В докладе ВОЗ 2014 года относительно мефедрона была приведена информация о возникновении у потребителей обратимой дилатационной кардиомиопатии, пневмомедиастинума, подкожной эмфиземы, острого поражения почек, заднего обратимого энцефалопатического синдрома. Острая ме-

федроновая интоксикация вызывает сердцебиение, боль в грудной клетке, судороги, головную боль; есть сообщения о летальных случаях. Синтетические каннабиониды в сравнении с марихуаной имеют большую кардиотоксичность в связи с большей выборочностью относительно каннабионидных рецепторов типа 2; есть много сообщений о развитии инфаркта миокарда у молодых людей, связанном с употреблением спайса, при этом изменений на коронарограмме не было, а инфаркт миокарда был связан с коронарным вазоспазмом. Наиболее частым кардиальным осложнением употребления каннабиса был острый коронарный синдром, имелись сообщения о возникновении аритмии, в том числе фибрилляции предсердий, желудочков, инсульта, периферической артериопатии, кардиомиопатии Такоубо. Потребители каннабиса показали переменный ответ на индукцию анестезии пропофолом в сравнении с индивидами, которые не употребляли каннабис. Высокие дозы пропофола были необходимы для выключения сознания, адекватной релаксации челюсти и угнетения рефлексов из дыхательных путей. Сообщено, что тетрагидроканнабинол пролонгирует седативные эффекты общей анестезии на экспериментальных моделях и влечет за собой развитие периоперационных осложнений, таких как бронхоспазм, тахикардия, отек языка. Курение каннабиса, так же как и табака, вызывает прямой раздражающий эффект на дыхательные пути. Употребление каннабиса, что было отмечено, связано с развитием диффузной легочной геморрагии в послеоперационный период. Седативные гипнотики могут вызвать чрезмерное угнетение ЦНС у индивидов, которые употребляли каннабис; соответственно приема барбитуратов, опиоидов, бензодиазепинов желательнее избегать, дозы опиоидов для обезболивания в послеоперационном периоде могут быть выше.

Ключевые слова: психоактивные вещества; амфетамин; мефедрон; каннабис; тетрагидроканнабинол; общая анестезия; обзор

Yu.I. Markov, O.A. Loskutov, V.O. Polishchuk
Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Prevalence of psychoactive substances as an anesthesiological problem

Abstract. The problem of drug abuse is extremely actual these days; it is a big challenge for health care system. According to the UN data, about 275 million people around the world aged 15–64 years, which is about 5.6 % of the world's population, has used illicit drugs at least once in 2016. According to WHO, 45,000 people died because of drug use in 2015, including cases related to AIDS and hepatitis C. Last trend shows that a record level of herbal drug production was reached. The most popular drug is cannabis; amphetamines are on the second place. During the last few years, hundreds of novel synthetic drugs were synthesized and brought to market, the main amount of them are stimulants, cannabinoid receptor agonists, and classic hallucinogens. Last time there is a trend to increased use of novel synthetic drugs (derivatives of tetrahydrocannabinol and cations) by young adults. A large amount of new researches are dedicated to pharmacology and mechanism of action of novel synthetic drugs on human organism. A high rate of comorbid disorders associated with substance abuse, including those among youngs is observed. Cardiovascular complications hold a special place. Amphetamin has a cardiotoxic effect, induces dilatation cardiomyopathy, hemorrhagic stroke. Mephedrone, frequently used with alcohol, is characterized by typical sympathomimetic toxic syndrome. According to WHO report on mephedrone, users of this drug can have related regressive dilatation cardiomyopathy, pneumomediastinum, subcutaneous emphysema, acute kidney disorders and recurrent posterior encephalopathic syndrome. Acute mephedrone intoxication leads to tachycardia, chest pain, seizures, headache; there are reported death cases. Synthetic cannabinoids compared to

cannabis has stronger affinity to cannabinoid receptors type 2, due to their more pronounced toxicity. There are numbers of reported cases regarding acute myocardial infarction related to using spice among young people. Despite no angiogram signs of coronary pathology, myocardial infarction was induced by vasospasm. The most often cardiac complication of using cannabis was myocardial infarction, as well as reported cases of arrhythmia, including atrial and ventricular fibrillation, stroke, peripheral arteriopathy, Takotsubo cardiomyopathy. Cannabis users showed variable response to propofol anesthesia compared to individuals who haven't used cannabis. Propofol high doses were needed for conscious loss, adequate relaxation and depression of respiratory reflexes. Tetrahydrocannabinol was reported to prolong a sedative effect of general anesthesia on experimental models and was involved in development of perioperative complications, such as bronchospasm, tachycardia, uvula oedema. Either cannabis and tobacco smoking causes direct airway irritation. Cannabis use was also reported to be likely associated with diffuse alveolar haemorrhage in post-operative period. If sedative hypnotic drugs are used in cannabis users, excessive depression of the central nervous system may occur; therefore, barbiturates, opioids, and benzodiazepines are preferably avoided. Intraoperative and immediate postoperative doses of opiates for analgesia in patients with history of recent or chronic cannabis consumption may be significantly increased.

Keywords: psychoactive substances; amphetamine; mephedrone; cannabis; tetrahydrocannabinol; general anesthesia; review