

Получена: 14 июнь / Принята: 10 августа / Опубликовано онлайн: 25 октября 2022  
УДК 615.214-038  
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2022.96.83.002

А.М. ШУКИМБАЕВА<sup>1</sup>, М.В. ПРИЛУЦКАЯ<sup>1</sup>, В.Г. СЕНЦОВ<sup>2</sup>, Д.А. МАНСУРОВА<sup>3</sup>, Б.Е. КЕНЕНБАЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей», кафедра персонализированной медицины  
г. Павлодар, Казахстан;

<sup>2</sup>Уральский государственный медицинский университет, кафедра анестезиологии, реаниматологии и токсикологии  
г. Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>3</sup>НАО «Медицинский университет Семей» кафедра кардиологии и интервенционной аритмологии, г. Семей, Казахстан

## КАРДИАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ УПОТРЕБЛЕНИЯ НОВЫХ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Введение.** В настоящее время новые психоактивные вещества (НПВ), синонимами которых являются «синтетические», «дизайнерские», «легальные», представляют угрозу системам здравоохранения, образования и правоохранительных органов во всем мире. Высокая распространенность НПВ, частота токсических осложнений и даже летальных исходов оценивается, как «эпидемия всего земного шара». Кроме стремительного роста распространения новых химических соединений, не контролируемые законодательно, существует обеспокоенность медицинской общественности разнообразием токсических влияний на различные системы организма. Одним из таких эффектов является патологическое воздействие на сердечно-сосудистую систему (ССС).

**Целью** данной работы стало структурирование информации о кардиотоксических эффектах двух наиболее трендовых категорий НПВ: синтетических катинонов (СК) и каннабиноидов (СКБ).

**Материалы и методы.** Нами был проведен обзор литературы на английском и русском языках. Анализ публикаций осуществлялся с баз данных PubMed, e-library. Критериями включения были все оригинальные полнотекстовые публикации случаев, серий случаев, описывающих кардиотоксические проявления, а также летальности, связанные с ССС за 10-летний период. К критериям включения относились аннотации, публикации с экспериментальными исследованиями на животных, случаи или серии случаев без клинических проявлений кардиопатологии и без идентификации основного вещества.

**Результаты.** Мы попытались структурировать в своем обзоре литературы клинические аспекты кардиотоксических проявлений в следствие употребления СКБ и СК, основываясь на симптоме и частоте встречаемости.

**Выводы.** Проведя анализ публикаций, посвященных кардиотоксическим эффектам двух наиболее часто встречающихся психоактивных веществ (СКБ и СК), мы пришли к выводу, что в структуре клинических симптомов преобладают тахикардия, гипертензия, а причинами летальных исходов является внезапная остановка сердечной деятельности на фоне фатальных нарушений ритма.

**Ключевые слова:** новые психоактивные вещества, кардиальные симптомы, летальность.

А.М. Шүкімбаева<sup>1</sup>, М.В. Прилуцкая<sup>1</sup>, В.Г. Сенцов<sup>2</sup>,  
Д.А. Мансурова<sup>3</sup>, Б.Е. Кененбаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>"Семей медицина университеті" КЕАҚ Павлодар филиалы,  
жеке медицина кафедрасы Павлодар қ., ҚР;

<sup>2</sup>Орал мемлекеттік медицина университеті,  
анестезиология, реаниматология және токсикология  
кафедрасы Екатеринбург қ., РФ;

<sup>3</sup>"Семей медицина университеті" КЕАҚ  
Кардиология және интервенциялық аритмология кафедрасы,  
Семей қ., ҚР

Ainur M. Shukimbayeva<sup>1</sup>, Maria V. Prilutskaya<sup>1</sup>, Valentin G.  
Sentsov<sup>2</sup>, Jamilya A. Mansurova<sup>3</sup>, Bakhytzhn Y. Kenenbayeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pavlodar branch of Semey Medical University,  
Department of personalised medicine Pavlodar,  
Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>Ural State Medical University, Department of anesthesiology,  
resuscitation and toxicology Ekaterinburg, Russian Federation;

<sup>3</sup>Medical University of Semey  
Department of Cardiology and Interventional Arrhythmology,  
Semey, Republic of Kazakhstan

ЖАҢА ПСИХОАКТИВТІ ЗАТТАРДЫ ҚОЛДАНУДЫҢ  
КАРДИАЛЬДЫ САЛДАРЛАРЫ (ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ)

THE CARDIAC CONSEQUENCES OF NEW PSYCHOACTIVE  
SUBSTANCES USING (LITERATURE REVIEW)

**Түйін:** Қазіргі уақытта «синтетикалық», «дизайнерлік», «заңды» сөздері синоним болатын жаңа психоактивті заттар (ЖПАЗ) бүкіл әлем бойынша денсаулық сақтау, білім беру және құқық қорғау органдарының жүйелеріне қауіп төндіруде. ЖПАЗ – дың кең таралуы, токсикалық асқынулардың және тіпті өлім-жітімнің жиілігі «бүкіл жер шарының індеті» ретінде бағаланады. Заңмен бақыланбайтын жаңа химиялық қосылыстардың таралуының жылдам өсуінен басқа, медициналық қоғамдастықта организмнің әртүрлі жүйелеріне токсикалық әсерлердің әртүрлілігі туралы алаңдаушылық бар. Осындай әсерлердің бірі - жүрек-қантамыр жүйесіне (ЖҚЖ) патологиялық әсер ету болып табылады. Бұл жұмыстың **мақсаты** жаңа психоактивті заттардың екі ең тренді категориясының кардиоуытты әсерлері туралы ақпаратты құрылымдау болды: синтетикалық катинондар (СК) және каннабиноидтар (СКБ).

**Материалдар мен тәсілдер.** Ағылшын және орыс тілдерінде әдебиеттерге шолу жасалды. Жарияланымдарға талдау PubMed, e-library деректер қорынан жүргізілді. Қосылу критерийлері жағдайлардың барлық түпнұсқалық толық мәтінді жарияланымдары, кардиотоксикалық көріністерді сипаттайтын жағдайлар сериясы және 10 жылдық кезеңдегі ЖҚЖ-не байланысты өлім болды. Алып тастау критерийлеріне аннотациялар, жануарларға эксперименттік зерттеулері бар жарияланымдар, кардиопатологияның клиникалық көріністері жоқ және негізгі затты анықтаусыз жағдайлар немесе жағдайлар сериялары кірді.

**Нәтижелер.** Әдеби шолуымызда біз симптом мен кездесу жиілігіне негізделген СКБ және СК қолданылуына байланысты кардиотоксикалық көріністердің клиникалық аспектілерін құрылымдауға тырыстық.

**Қорытынды.** Ең көп таралған екі психоактивті заттардың (СКБ және СК) кардиотоксикалық әсері туралы жарияланымдарды талдай келе, біз клиникалық симптомдардың құрылымында тахикардия мен гипертензия басым, ал өлімнің себептері ритмнің фатальды бұзылыстары фонында кенеттен жүректің тоқтауы деген қорытындыға келдік.

**Түйінді сөздер:** жаңа психоактивті заттар, кардиальды белгілер, өлім

**Введение.** В настоящее время новые психоактивные вещества (НПВ), синонимами которых являются «синтетические», «дизайнерские», «легальные», представляют угрозу системе здравоохранения, образования и правоохранительных органов во всем мире. Частота появления НПВ на рынке химических соединений не имеет аналога. Так, в 2015 году, отмечалось появление нового вещества каждую неделю [1]. Высокая распространенность НПВ, частота токсических осложнений и даже летальных исходов оценивается, как «эпидемия всего земного шара» [2-4]. НПВ – это большая группа химических соединений, в одних случаях имеющая сходство с известными наркотическими препаратами, в других – специально синтезированная для фальсификации психоактивного эффекта запрещенных веществ [5-7]. Условно НПВ делят на четыре категории с учетом химического состава и фармакологических эффектов: син-

**Introduction.** Currently, new psychoactive substances (NPS), synonyms of which are "synthetic", "designer", "legal", pose a threat to health, education and law enforcement systems around the world. The high prevalence of NPSs, the frequency of toxic complications and even deaths is estimated as an "epidemic of the whole globe". In addition to the rapid increase in the spread of new chemical compounds that are not controlled by law, there is concern among the medical community about the variety of toxic effects on various body systems. One of these effects is a pathological effect on the cardiovascular system (CVS).

The **purpose** of this work was to structure information about the cardio toxic effects of the two most trending categories of NPSs: synthetic cathinones (SC) and cannabinoids (SCB).

**Materials and methods.** We conducted a literature review in English and Russian. The analysis of publications was carried out from PubMed, e-library databases. The inclusion criteria were all original full-text publications of cases, series of cases describing cardio toxic manifestations, as well as deaths associated with CVS over a 10-year period. The exclusion criteria included annotations, publications with experimental animal studies, cases or series of cases without clinical manifestations of cardio pathology and without identification of the main substance.

**Results.** We tried to structure in our literature review the clinical aspects of cardio toxic manifestations because of the use of SCB and SC, based on the symptom and frequency of occurrence

**Conclusions.** After analyzing the publications devoted to the cardiotoxic effects of the two most common psychoactive substances (SCB and SC), we came to the conclusion that tachycardia and hypertension predominate in the structure of clinical symptoms, and the causes of death are sudden cardiac arrest against the background of fatal rhythm disturbances.

**Keywords:** new psychoactive substances, cardiac symptoms, mortality.

тетические стимуляторы, синтетические каннабиноиды, галлюциногены и депрессанты [8,9].

Кроме стремительного роста распространения новых химических соединений, не контролируемые законодательно, существует обеспокоенность медицинской общестственности разнообразием токсических влияний на различные системы организма. Одним из таких эффектов является патологическое воздействие на сердечно-сосудистую систему (ССС) [10-14].

Однако, большинство литературных данных о токсическом влиянии НПВ на ССС представлено в виде описания случаев или серии случаев. Отсутствие структурирования клинических симптомов и причин смерти вследствие употребления НПВ создают сложности врачам в их практической деятельности.

Возможность собрать основные клинические симптомы и причины смерти у пациентов в результате токсическо-

го воздействия НПВ на ССС окажет помощь практическому здравоохранению.

Целью данной работы стало структурирование информации о кардиотоксических эффектах двух наиболее трендовых категорий НПВ: синтетических катинонов (СК) и каннабиноидов (СКБ).

**Материалы и методы.** Нами проведен обзор литературы на английском и русском языках. Анализ публикаций осуществлялся с баз данных PubMed, e-library. Критериями включения были все оригинальные полнотекстовые публикации случаев, серий случаев, описывающих кардиотоксические проявления, а также летальности, связанные с ССС за 10-летний период. К критериям исключения относились аннотации, публикации с экспериментальными исследованиями на животных, случаи или серии случаев без клинических проявлений кардиопатологии и без идентификации вещества. При поиске публикаций в базах данных использовались следующие ключевые слова: «new psychoactive substances», «synthetic cannabinoids», «synthetic cathinone», «spice», «bath salts», «новые психоактивные вещества», «синтетические каннабиноиды», «синтетические катиноны», «спайсы», «соли для ванн», «дизайнерские наркотики». На рисунке 1 изображена последовательность поиска публикаций.

Результаты. Мы попытались структурировать в своем обзоре литературы клинические аспекты кардиотоксических проявлений в следствие употребления СКБ и СК, основываясь на симптоме и частоте встречаемости. (таблица 1)

**Синтетические каннабиноиды**

СКБ, так же известные как «K2», «Spice», «Cloud 9» [15-17], являются одной из наиболее распространенных групп НПВ [16,18-21]. Впервые были экспериментально синтезированы еще в далекие 1960-1970 годы. С те-

рапевтической целью начали использоваться в 1990 годы [22-24]. В 2000 году СКБ начинают обращать на себя особое внимание ввиду их психоактивных свойств и средства к контролируемому законом каннабису и только в 2008 году официально были идентифицированы [19]. Существует различная форма выпуска веществ: порошки (наиболее распространенная форма), таблетки, капсулы, жидкости для вейпинга [25]. Основным путем введения вещества остаются курение и вдыхание [26]. Механизм действия заключается в связывании с каннобиноидными рецепторами CB1 и CB2 с помощью G-белка [27,28]. Наибольшее содержание рецепторов CB1 наблюдается преимущественно в сердце, сосудах, гипоталамусе и мозговых ядрах ствола мозга, где расположен центр сердечно-сосудистой системы [29]. По данным D. Haspula рецепторы CB2 располагаются преимущественно в клетках иммунной системы и лимфоидной ткани, в поджелудочной железе, скелетных мышцах, кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках [30].

**Влияние СКБ на ССС.** Болезни системы кровообращения, особенно среди лиц среднего возраста, вызывает у медицинской общественности обеспокоенность. А когда диагностируют ишемическую болезнь сердца среди лиц молодого возраста, тревожность увеличивается значительно. Согласно данным медицинской литературы описываются случаи или серии случаев болезней системы кровообращения в молодом возрасте после употребления СКБ K2. Khan S. и другие авторы представили случай ишемической кардиомиопатии и ишемического инсульта у мужчины 25 лет после употребления СКБ K2. У пациента отсутствовали явные традиционные факторы риска ишемической болезни сердца. По анализам крови признаков дислипидемии не обнаружено. На электрокардиографии (ЭКГ) патологические зубцы Q в отведениях II, III, AVF, а также плохой рост зубца R. На компьютер-

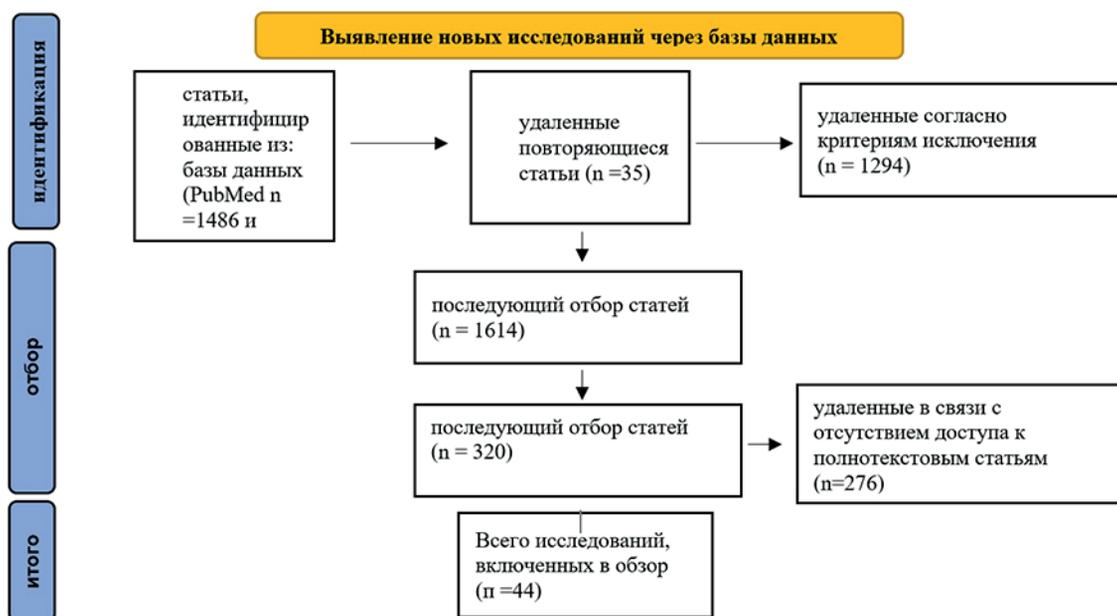


Рисунок 1 - Последовательность поиска публикаций

Таблица 1 - Острые кардиотоксические эффекты и причины летальности от НПВ

| ref                     | возраст                  | Кардиальные симптомы | Летальный исход/<br>причина смерти              | Обнаруженное вещество   |
|-------------------------|--------------------------|----------------------|---|---|
| 16<br>39<br>37,45<br>18 | 19<br>31<br>17, 25<br>25 | тахикардия           | -<br>-<br>-<br>+полиорганная недостаточность    | <b>СКБ:</b><br>5FAKB-48 and 5F-PB-22;<br>MAM-2201;<br>K2<br>MDMB-CHMICA                   |
| 52                      | 19                       |                      | -   | UR-144  |
| 59<br>60,62             | 34<br>32,27              |                      | -<br>-  | СК:<br>α-PBP,<br>α-PVP,   |
| 63                      | 27                       |                      | +остановка сердца                               | мефедрон / MDPV   |
| 65                      | 40                       |                      | -   | MDPV  |
| 79                      | 25                       |                      | +несчастный случай                              |   |
| 72                      | 29                       |                      |   | N-Ethylpentylone  |
| 41<br>45                | 16<br>25                 | брадикардия          | -<br>-  | <b>СКБ:</b><br>Bonzai<br>K2   |
| 16<br>39<br>37          | 19<br>31<br>15           | гипертензия          | -<br>-<br>-                                     | <b>СКБ:</b><br>5FAKB-48 and 5F-PB-22<br>MAM-2201;<br>K2;<br><b>СК:</b><br>α-PBP,<br>α-PVP |
| 59<br>60,62             | 34<br>32, 27             |                      | -<br>-  |   |
| 41<br>45                | 16<br>25                 | гипотензия           | -<br>-  | <b>СКБ:</b><br>Bonzai<br>K2,<br><b>СК:</b><br>мефедрон / MDPV<br>N-Ethylpentylone         |
| 63<br>72                | 27<br>29                 |                      | -<br>+ несчастный случай                        |   |
| 32,33,51<br>50          | 16,16,15<br>39           | ангинозные боли      | -<br>-  | <b>СКБ:</b><br>K2 (Spice)<br>adamantyl  |
| 38                      | 24                       | ПНЖТ                 | -   | <b>СКБ:</b><br>AB-FUBINACA,<br>ADB-FUBINACA   |
| 34                      | 56                       | ФЖ                   | -   | K2  |
| 67                      | 19                       | ФЖ                   | +внезапная коронарная смерть                    | <b>СК:</b><br>метилон   |
| 64,66<br>58             | 39,39<br>28              | ЖТ<br>ФП             | +остановка сердца<br>+остановка сердца          | MDPV<br>α-PVP   |
| 47                      | 41                       | -                    | +коронарный артериальный тромбоз                | <b>СКБ:</b><br>ADB-FUBINACA   |
| 69,7                    | 30, 29                   | -                    | +острая сердечная и дыхательная недостаточность | <b>СК:</b> PV8, PV9, and 4-methoxy PV9, N-PP  |

**Примечание:** MAM 2201 - [1-(5-Fluoropentyl)-1H-indol-3-yl](4-methyl-1-naphthalenyl-methanone)

5F-AKB-48 - N-(adamantan-1-yl)-1-(5-fluoropentyl)-1H-indazole-3-carboxamide

5F-PB-22 - 1-(5-Fluoropentyl)-1H-indole-3-carboxylic acid 8-quinolinyl ester

α-PVP - α-Pyrrolidinoverphenone

α-PBP - α-Pyrrolidinobutiophenone

MDPV - Methylenedioxypropylvalerone

Methylone - 3,4-MethylenedioxyN-methylcathinonmethylone

N-PP - α-Propylaminopentiophenone

ПНЖТ - Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия

ФЖ - Фибрилляция желудочков

ЖТ - Желудочковая тахикардия

ФП - Фибрилляция предсердий

ной томограмме головы диагностирован ишемический инфаркт левой средней мозговой артерии. На эхокардиографии (ЭХО КГ) значительно снижена фракция выброса до 20-30% с зоной гипокинеза. Кроме того, был диагностирован острый тромбоз глубоких вен в левой ноге. [31] Mir A. вместе с другими исследователями сообщили о 3-х случаях инфаркта миокарда с подъемами сегмента ST среди подростков. [32] Mckeever RG. и соавторы описали случай 16-летнего мужчины с длительным ангинозным приступом через 2 часа после приема K2. В анамнезе Бронхиальная астма и синдром дефицита внимания с гиперактивностью. На ЭКГ: подъем сегмента ST в нижнебоковых отведениях [33]. Ibrahim S. и соавторы отобрали случай, произошедший с 56-летним мужчиной, который потерял сознание в связи с фибрилляцией желудочков после употребления СКБ K2. В анамнезе: ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, состояние после аортокоронарного шунтирования, артериальная гипертензия, дислипидемия. Пациенту была проведена сердечно-легочная реанимация. На диагностической катетеризации сердца, острой окклюзии обнаружено не было, пациенту был имплантирован дефибриллятор [34]. Kougouni I. и другие ретроспективно изучили 42 истории болезни пациентов, находящихся в отделении неотложной терапии, злоупотребляющих СКБ (в основном, это был K2). Со стороны ССС: двоим пациентам (6%) в связи с ангинозным приступом была проведена катетеризация сердца. Диагностировано 2 случая (6%) острого коронарного синдрома с подъемом и без подъема сегмента ST. Остановка сердца была у одного пациента (3%). Брадикардия отмечалась в 16% случаев, удлинение интервала QT в 30%. Гипертонический криз был в 6% случаев [35]. На фоне приема СКБ одним из частых клинических симптомов является тахикардия и гипертензия. [35,36] Heath TS. и соавторы изложили 2 случая выраженной тахикардии среди лиц 17 и 15 лет после употребления K2. В одном случае тахикардия сопровождалась гипертензией [37]. Abouchedid R. описал клинический случай молодой 19-летней женщины после употребления психоактивных веществ, в том числе СКБ 5FAKB-48 и 5F-PB-22, со зрительными галлюцинациями, судорогами, тахикардией и незначительной диастолической гипертензией. Симптомы были купированы через 13 часов после употребления [16]. Lam R. и другие в своей рукописи продемонстрировали клинический случай 24-х летнего мужчины, доставленного в отделение неотложной помощи с кратковременным эпизодом пароксизмальной наджелудочковой тахикардии после употребления АВ-FUBINACA и ADB-FUBINACA [38]. Degungs A. и коллеги дали характеристику случая 31-летнего мужчины японского происхождения. После курения СКБ MAM-2201 в виду резкого ухудшения самочувствия был доставлен скорой помощью в отделение неотложной терапии с тахикардией, гипертензией, удлинением интервала QT на ЭКГ [39]. В работе L. Martínez была дана сравнительная динамическая оценка острых проявлений при потреблении СКБ

JWH-122 и JWH-210 в течение 4-х часов. Проводили подсчет числа сердечных сокращений (ЧСС), уровень систолического и диастолического артериального давления (АД). При сравнении двух веществ систолического и диастолическое АД, ЧСС были значительно выше при приеме JWH-122L [40].

Tait RJ. и соавторы изучили приблизительно 4000 случаев, среди которых 26 летальных исходов. Основными причинами смерти являлись также и сердечно-сосудистые осложнения в виде инфаркта миокарда, ишемического инсульта и эмболии. Частой жалобой со стороны ССС при обращении в медицинское учреждение была тахикардия  $\approx 37-77\%$  [35,41]. Kasper, AM. и другие исследователи описали токсические осложнения у пациентов после употребления СКБ в 2015 году в Миссисипи из-за высокой обращаемости и даже летальных случаев. Средний возраст был 31 год, 85% - мужского пола. Со стороны ССС у 42% была тахикардия, 30% - гипертензия [42]. Law, R. и другие изучили случаи обращения в токсикологические центры США с января по май 2015 года. Было выяснено, что за тот период было 3 572 обращений пациентов после употребления СКБ. Также преобладали (80,7%) мужчины. Средний возраст был 26 лет. Тахикардия, как один из основных симптомов при обращении пациентов, встречался в 1035 случае (29%) [43].

AA, Monte и другие провели анализ группы пациентов, употребляющих СКБ, обратившихся за медицинской помощью в течение 5 лет. Проанализировав данные, исследователи получили следующие результаты. 84% были мужчины. Средний возраст 25 лет. Со стороны ССС основным симптомом в 12,5% случаев была тахикардия с ЧСС более 140 ударов в минуту, брадикардия с ЧСС менее 50 ударов в минуту и артериальная гипотензия в 4,2% [44]. ZD Coorer в своей исследовательской работе описали результаты, полученные от пациентов в течение 3,5 лет, злоупотребляющих СКБ. В работе исследователи обратили внимание на частоту употребления и на наличие побочных эффектов. Со стороны ССС такой симптом как тахикардия встречалась у пациентов даже при однократном применении в 6,5% случаев [45]. В выше изложенных работах одними из ведущих симптомов со стороны ССС были тахикардия и гипертензия. А в научном труде о серии случаев каннабиноидной интоксикации "Bonzai" среди подростков напротив в клинической картине наблюдались, в большинстве случаев, (50%) гипотензия и (31,3%) брадикардия. [46] В литературе встречаются работы с описанием случаев смерти пациентов после употребления СКБ. Shanks KG. в своей статье повествовал об летальном исходе 41 летней женщины, употреблявшей СКБ ADB-FUBINACA. По результатам вскрытия у умершей был тромбоз левой передней нисходящей коронарной артерии, отек легких [47]. Adamowicz P. в своей статье описал фатальный случай, произошедший с 25-летним мужчиной, который после употребления СКБ MDMB-CHMICA и пива через 6 часов потерял сознание. Был госпитализирован в отде-

ление интенсивной терапии, где спустя 4 дня была зафиксирована смерть. На вскрытии: полиорганная недостаточность [18].

Небольшая часть исследований посвящена инструментальным методам обследования пациентов, злоупотребляющих СКБ. Встречаются работы, где исследователями замечено удлинение интервала QT на ЭКГ у пациентов, длительно употребляющих СКБ. [37,40] НМ. Ozturk и другие соавторы провели проспективное исследование, в которое вошло 35 человек, употребляющих СКБ, и 35 здоровых добровольцев в контрольную группу. Всем была сделана ЭКГ в 12 стандартных отведениях. В результате было обнаружено, что QT интервал и скорректированный QT интервал были более продолжительными в основной группе ( $380,3 \pm 25$ ,  $365,6 \pm 22,8$ ,  $p = 0,01$  и  $415 \pm 36,8$ ,  $392 \pm 15,5$ ,  $p = 0,001$ ) [48]. Еще одна работа, посвященная инструментальному исследованию, была у Demirkıran A. Они провели двойное слепое исследование, включавшее 31 потребителя героина, 30 - СКБ и 32 здоровых добровольца. Всем участникам исследования проводилась Speckle-tracking эхокардиография (ЭХОКГ). Проведя данное исследование, специалисты пришли к выводу, что у потребителей СКБ вероятнее развитие дисфункции левого желудочка, чем у пациентов, злоупотребляющих опиоидами [49].

В медицинской литературе мало встречается информации о СКБ из адамантильной группы. Так, например McIlroy G. с другими соавторами в своей работе информировали о 39-летнем мужчине с острым инфарктом миокарда, осложнившимся остановкой сердца после употребления СКБ из группы adamantyl. Кровоток в коронарной артерии был восстановлен после стентирования [50]. Проводя поиск литературы, нам встретились интересные случаи не ишемической кардиомиопатии и с клиническими симптомами сердечной недостаточности после употребления СКБ. Mohammed D. описал историю болезни пациента 15 лет с продолжительным ангинозным приступом, сопровождающийся синкопальным эпизодом и различными галлюцинациями. Данные жалобы появились после употребления СКБ. Объективно со стороны ССС наблюдались тахикардия, гипертония. На ЭКГ: инверсия зубца Т и подъем сегмента ST. Коронарные сосуды при обследовании были интактными. Выставлен диагноз стрессовой кардиомиопатии Такоцубо. [51] Еще один случай сердечной недостаточности описали Fawaz SAl. и другие. 19-летняя женщина после употребления СКБ UR-144 поступила в отделение неотложной помощи с приступом эпилепсии. Через 4 дня госпитализации возникло явление бивентрикулярной недостаточности со сниженной фракцией выброса [52].

В литературных источниках встречается информация о клинических проявлениях со стороны ССС в интоксикационный период. Мало изученным вопросом остается кардиальное проявление в абстинентный период. Насса N и другие авторы описали два клинических случая острого абстинентного синдрома после продолжительного употребления СКБ. Тревога и тахикардия бы-

ли основными симптомами отмены [53].

В связи со стремительным ростом употребления СКБ работ, посвященных описанию клинических проявлений в абстинентный и постабстинентный периоды станет больше.

**Синтетические катиноны.** СК («соли для ванн») в последнее десятилетие приобрели огромную популярность среди наркопотребителей в странах Европы, Центральной Азии, Соединенных штатах Америки. [54,55] Хотя синтез данных веществ был известен еще в начале XX столетия. Но свое название они получили 40 лет назад. [56] Эти соединения производятся из алколоида листьев вечнозеленого растения *Catha edulis*, происхождение которого связывают с Эфиопией и Йеменом. Некоторые синтетические катиноны были изучены в качестве антидепрессанта, но так и не применялись с терапевтической целью. [3]

В 2009 году в Великобритании были проанализированы 188 обращений пациентов, 157 из которых были связаны с употреблением СК Мефедрон. В последующие годы обращения за помощью после употребления мефедрона значительно увеличилось. [57] Спустя несколько лет появились данные о летальных исходах в результате употребления  $\alpha$ -PVP. [58] СК схожи с амфетаминами. Путем ингибирования дофамина, серотонина воздействуют на центральную нервную систему. Но отличаются взаимодействием с транспортерами моноаминов. [3]

**Влияние СК на ССС.** При поиске информации в литературных источниках было обнаружено, что при употреблении СК, также как и СКБ, ведущими кардиальными симптомами в острый интоксикационный период являются тахикардия и артериальная гипертензия. L, Franzén и другие в своей работе привели результаты проекта STRIDA. В течение 2-х лет была собрана информация о 43 пациентах, употреблявших СК  $\alpha$ -PVP. Средний возраст пациентов был 34 года. В 73% случаев было ранее известно о наркозависимости исследуемых. Преобладали люди мужского пола. Тахикардия – один из основных клинических симптомов острой интоксикации составляла 54%, а артериальная гипертензия - 37% [59]. Beck O. и соавторы в ходе 4-х летнего периода исследовали в том же STRIDA проекте 42 пациента с подтвержденным в крови наркотическим веществом  $\alpha$ -PVP. Средний возраст 32 года, 79% мужчин. В 33% случаях  $\alpha$ -PVP был единственным наркотическим веществом в крови. В 67% в крови были обнаружены опиоиды, бензодиазепины и этанол. Одним из основных симптомов также была тахикардия (80%) и артериальная гипертензия (33%). [60] Forrester MB. описал в своей работе клинические симптомы 362 пациентов, обратившихся за медицинской помощью в результате употребления СК. Тахикардия встречалась в 45,9%, гипертония – в 21% [61]. Utebachi R. и другие исследователи изучили 8 случаев пациентов, обратившихся в отделение неотложной помощи с марта 2012 г. по ноябрь 2014 г. У всех было подтверждено наличие в крови СК  $\alpha$ -PVP. Средний возраст был 27 лет, 75% мужчины.

Способ введения ингаляционный и ректальный. Время между употреблением и обращением в отделение неотложной помощи в среднем составило 8,5 часов, дозировка была от 1,0 до 52,5 нг/мл. Основными симптомами были: гипертермия (3/8), тахикардия (5/8), артериальная гипертензия (3/8), коагулопатия (4/6), повышение креатининфосфокиназы крови >190 ЕД/л (6/8). Летальных исходов не было. [62] Также Sivagnanam K. и другие авторы описали клинический случай 27-летнего мужчины, доставленного в отделение неотложной терапии. Пациент обратился за помощью после внутривенного введения и вдыхания мефедрона (СК). У пациента при поступлении отмечалась тахикардия, незначительная гипотензия. На ЭКГ: синусовая тахикардия. На ЭХО КГ: дилатация полостей, сниженная фракция выброса 15-20%, диффузная гипокинезия. Систолическое АД через 2 дня после госпитализации стало снижаться до 60 мм рт.ст. Во время катетеризации сердца данных за ишемическую болезнь сердца не было. Состояние пациента улучшилось, был выписан на амбулаторное лечение с рекомендацией об отказе употребления наркотических средств. На контрольной ЭХО КГ фракция выброса стала в пределах 52% со значительным улучшением в зоне гипокинеза [63].

Немало источников посвящено изложению случаев смерти среди потребителей СК. Kesha K. и другие авторы описали летальным исход, произошедший с мужчиной, вызвавший машину скорой помощи после употребления «соли для ванн». У него развилась желудочковая тахикардия и гипертермия, затем пациент скончался. В крови обнаружено 1,0 мг/л MDPV (methylenedioxyurоvalerone) [64]. Murray Bl. и другие описали клинический случай с летальным исходом у 40-летнего мужчины, у которого после употребления «соли для ванн» MDPV появилось агрессивное, неадекватное поведение. При объективном обследовании на догоспитальном этапе отмечались тахикардия, незначительное тахипноэ. На ЭКГ: синусовая тахикардия с высокими зубцами Т и удлинненным интервалом QT. В больнице у пациента развилась брадикардия с последующей остановкой сердца. Были проведены реанимационные мероприятия, эффективность которых была достигнута через 30 минут. В анализах крови были гиперкалиемия, высокое содержание печеночных трансаминаз, креатининкиназы, ацидоз, коагулопатия. На ЭКГ в динамике отмечены изменения, связанные с гиперкалиемией. Развилась острая почечная недостаточность, рабдомиолиз. Пациент впал в кому. Через 42 часа после обращения была констатирована клиническая смерть [65]. Wуman JF. описал летальный случай 39-летнего мужчины, употреблявшего MDPV. Смерть возникла в результате токсического воздействия СК, осложнившееся сердечной аритмией [66]. Carbone PN. со своими соавторами дали характеристику случая внезапной сердечной смерти у 19-летнего молодого человека на фоне употребления СК метиллона (3,4-метилendioкси-N-метилкатинонметилон) [67]. Loi B. и другие авторы проанализировали 30 смертей

среди подростков от 16 до 24 лет после употребления мефедрона, произошедшие в Великобритании с 2009 по 2013 годы. 73% были лица мужского пола. В 87% случаев мефедрон употреблялся в сочетании с другими веществами. Авторы сделали выводы, что употребление мефедрона с другими веществами может быть причиной летального исхода [68]. Kudo K. и другие авторы в своей работе описали летальный случай, произошедший с женщиной 30 лет. Вскрытие показало застой в легких и отек. В результате исследования с помощью масс-спектрометрии обнаружены СК 4-метокси PV8 (4-метокси PHPP), PV9 ( $\alpha$ -POP) и 4-метокси PV9 (4-метокси  $\alpha$ -POP), а также дифенидин. Смерть наступила в результате отравления тремя видами СК, дифенидином, бензотиазепинами и алкоголем. [69] Majchrzak M. и другие изложили случай смерти 29-летней женщины, страдавшей алкоголизмом, неоднократно проходившей лечение, ранее отмечались попытки суицида. Со слов молодого человека женщина пришла домой в алкогольном опьянении, употребила две чайные ложки порошка неизвестного происхождения. Через некоторое время она упала, потеряв сознание. Реанимационные мероприятия оказались неэффективными, наступила смерть. На вскрытии констатированы отек мозга и легких. В крови обнаружен синтетический катинон  $\alpha$ -propylaminopentiofenone. [70] Zaami S. с коллегами провели анализ 20 работ с летальными случаями в результате употребления СК, подтвержденных в биологических средах. Все случаи сопровождались гипертермией, гипертонией, остановкой сердца, серотониновым синдромом. [71] Thirakul P. и другие исследователи описали летальный случай, произошедший с абсолютно здоровым 29-летним молодым человеком. После употребления СК N-Ethylpentylone. Была констатирована остановка смерти, после реанимационных мероприятий удалось восстановить сердечную деятельность. В отделении неотложной помощи наблюдалось тахикардия, тахипноэ, гипотония. Изменения сегмента ST в нижних отведениях, удлинение интервала QT на ЭКГ. В анализах повышение уровня глюкозы, креатининкиназы, тропонинов. В результате прогрессирования почечной недостаточности и глубокой дисфункции других органов смерть наступила через 72 часа после госпитализации. [72] Potocka-Banas B. с другими авторами в своей статье представили случай смерти молодого мужчины. Причиной послужила остановка сердца в результате употребления  $\alpha$ -PVP. [60]

Многие авторы в своих работах делают выводы, что сочетание употребления нескольких видов СК и СКБ повышает вероятность развития кардиотоксического поражения. [68,73,74] Ezaki J. и другие авторы изучили результаты судебно-медицинских вскрытий в Токио с 2011-2015 годы. Среди всех изученных заключений основной причиной смерти среди лиц, употреблявших СКБ и СК были острая интоксикация и ишемия миокарда [73]. Fujita Y. и другие авторы провели анализ 6 пациентов с острой интоксикацией СКБ и СК. Пришли к выводу, что

при одновременном употреблении двух психоактивных веществ увеличивается вероятность развития сердечной недостаточности и летального исхода [74].

**Обсуждение.** Жалобы со стороны ССС занимают одну из лидирующих позиций в интоксикационный и абстинентный периоды. [75] Хотя информации о клинических особенностях при синдроме отмены НПВ очень мало. [53]

Синтетические каннабиноиды – это разнообразная группа химических соединений, изначально синтезированная с целью создания подобия дельта-9-тетрагидроканнабинола ( $\Delta^9$ -ТГК) – марихуаны. Уже доказано, что основным отличием СКБ от  $\Delta^9$ -ТГК является их полный стимулирующий эффект на каннабиноидные рецепторы CB1 и CB2, тогда как  $\Delta^9$ -ТГК оказывает частичное влияние. Изначально считалось, что новая копия марихуаны будет безопасным для здоровья аналогом, но со временем стало понятно, что СКБ обладают более высокой токсичностью на все системы организма, в том числе ССС. Со стороны сердца основными побочными проявлениями при употреблении СКБ отмечают тахикардию, реже брадикардию. [76] По результатам нашего обзора литературы тахикардия встречалась в большей степени при употреблении СКБ. [16,18,37,39,45]

Эндоканнабиноидная система активно участвует во многих патофизиологических процессах, в том числе и в ССС. Рецепторы CB1 находятся в центральной и вегетативной нервных системах, отвечают за когнитивные изменения, процессы сна, бодрствования, памяти, мыслительную функцию, а CB2 – за иммунный ответ. В ССС присутствуют и CB1, и CB2 рецепторы. Эффекты СКБ возникают при взаимодействии ТГК с эндоканнабиноидной системой. Сердечно-сосудистые проявления при употреблении СКБ связаны с возбуждением симпатической нервной системы и торможением парасимпатической. Чем и объясняется учащение сердцебиения в первый час после употребления. Это было доказано эффективностью  $\beta$ -адреноблокаторов при тахикардии после употребления СКБ. А факт наличия торможения парасимпатической нервной системы, злоупотребляющих СКБ, был продемонстрирован учащением сердцебиения при назначении М-холиноблокатора. Кроме тахикардии и артериальной гипертензии за счет активации симпатической нервной системы отмечается снижение толерантности к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией после курения каннабиноидов, в результате повышения потребности миокарда в кислороде. [77] Анализируя обзор литературы, боли ангинозного характера встречались в случаях только употребления СКБ у лиц молодого возраста. [32,33,50,51] В литературе встречается противоречивая информация о сердечно-сосудистых эффектах при употреблении каннабиноидов. Считается, что сначала наступает фаза, когда резко снижается АД и ЧСС. Затем следует кратковременный период вазоконстрикции с повышением АД и следует следующий этап, характеризующийся брадикардией и гипотонией. [78] По результатам наше-

го исследования брадикардия как симптом со стороны ССС встречался только при употреблении СКБ. [41,45] Вопрос о воздействии каннабиноидов на сосудистый кровоток остается еще не до конца изученным. Предполагается, что эффект зависит от дозы, вида, продолжительности употребления вещества. Вазодилатирующий эффект каннабиноидов срабатывает не для всех сосудистых бассейнов, так как случаи инфаркта миокарда, инсульта, заболевания периферических сосудов в следствие употребления каннабиноидов говорят об избирательной вазоконстрикции в коронарных, периферических и церебральных артериях. Кроме того, стало известно, что каннабис является отправной точкой в патогенезе образования активных форм кислорода, способствующие эндотелиальной дисфункции в последующем. [78] В нашем исследовании одной из причин смерти после употребления СКБ был коронарный артериальный тромбоз. [47] В современных данных не редко встречается гипотеза о дозозависимом прокоагулянтном эффекте каннабиноидов. Это стало очевидно после описаний случаев тромбозов коронарных артерий у лиц молодого возраста без наличия атеросклеротического повреждения сосудов. Причем, данный эффект связан как с рецепторами CB1 и CB2, находящихся также на поверхности тромбоцитов, так и через другие пути воздействия на форменные элементы крови, участвующие в процессе свертывания. [78]

В результате поиска литературы основной жалобой на фоне приема СК были: тахикардия и гипертензия. [59,60,62,63,65,72,79] СК обладают амфетамино-эфедрино- и кокаиноподобными свойствами, но в отличие от амфетаминов имеют высокую гидрофильность за счет кетогруппы в химической формуле. СК, являясь непрямыми симпатомиметиками, обладают как сходствами, так и значительными различиями в механизмах действия и эффектах на дофамин и серотонин. Симпатомиметический эффект опосредован за счет действия как на  $\alpha 1$  – адренорецепторы, так и на  $\beta 1$  – адренорецепторы. Чем и объясняется повышение уровня АД и ЧСС у пациентов. За счет активации симпатoadреналовой системы возникает повышенная потребность миокарда в кислороде, возрастает риск развития острого коронарного синдрома на фоне интакных сосудов, инсульта, а при длительном употреблении – дилатационной кардиомиопатии. [80] Кроме этого, есть высокая вероятность повышенной агрегации тромбоцитов и развития различных тромбозэмболических осложнений. [81]

В результате активации симпатической нервной системы без внешнего токсического воздействия происходит высвобождение норадреналина в синаптическую щель, активируются  $\beta 1$ -адренорецепторы (клинически это проявляется тахикардией). Эффект норадреналина кратковременный за счет обратного захвата транспортером норадреналина. В дальнейшем он транспортируется обратно в синаптические волокна или преобразуется в моноаминоксидазу (МАО). Под действием кокаина происходит блокировка транспортера норадре-

налина, в следствие чего норадреналин задерживается в синаптической щели, эффект его становится более долговременным. Это приводит к дисбалансу в системе Na-K-канала. Поэтому у пациентов могут наблюдаться различные аритмии. Начиная от синусовой тахикардии до жизнеугрожающих нарушений ритма и удлинению интервала QT на ЭКГ. [82] Именно такие кардиотоксические эффекты мы и наблюдали в результате поиска литературы с описанием случаев и серии случаев пациентов, употребляющих СК. [64,66,67] Эффект амфетамина характеризуется блокировкой обратной транспортировки норадреналина в синаптические волокна и преобразования в MAO. Кроме этого, транзиттер норадреналина начинает работать в обратном направлении и норадреналин задерживается в синаптической щели, что приводит к увеличению времени его действия. [81] Эфедрин также, как и амфетамин, обладает свойствами ингибирования MAO. Способствует высвобождению норадреналина, дофамина и серотонина. В отличие от других не прямых симпатомиметиков обладает прямым стимулирующим действием на  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы, а некоторые алколоиды обладают небольшим антагонистическим эффектом на  $\alpha_2$ -адренорецепторы. [81] Липофильность и скорость связывания с белком определяет токсические характеристики веществ. Липофильность зависит от наличия или отсутствия гидроксильной группы в структуре химического соединения. Чем больше вещество обладает липофильностью, тем оно более токсичное, в связи с усилением скорости проникновения через гематоэнцефалический барьер. Соответственно, наступление эффекта бывает быстрым и продолжительным. [80,83]

СК вызывают изменения в сердце путем прямого или косвенного воздействия. В результате употребления СК происходит гиперпродукция свободных радикалов, развитие апоптоза, изменения внутриклеточного кальциевого обмена. Эти механизмы приводят к сократительной дисфункции, усугубляющаяся воспалением и последующим замещением фиброзной тканью. В результате такой последовательности патофизиологических процессов возникает ремоделирование миокарда, дилатация полостей с клиническими проявлениями сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. [80] Данное влияние усугубляется явлениями симпатикотонии, механизм которой изложен выше.

Кроме токсического влияния в литературе встречаются сведения об остром инфаркте миокарда на фоне употребления амфетаминов в сочетании с кокаином, алкоголем и никотином. Также отмечается высокая вероятность развития острого инфаркта миокарда на фоне приема амфетаминов у коморбидных пациентов с сахарным диабетом, ожирением в анамнезе. [80]

При злоупотреблении амфетаминами проявлениями со стороны ССС являются также стенокардитические боли, чувство нехватки воздуха. Это происходит в результате вазоконстрикции, воспаления и, вероятно, снижения активности вазодилатирующего эффекта оксид азота. [80]

В литературе находят связь между развитием атеросклероза и употреблением амфетаминов. Считается, что употребление психоактивных веществ устраняет такие факторы риска ишемической болезни сердца, как ожирение, гиперлипидемия в результате снижения аппетита. Но атеросклероз – это многофакторное заболевание, в развитии которого одну из ключевых ролей играет эндотелиальная дисфункция. Метаамфетамин – предшественник амфетаминов, обладающий наибольшей липофильностью, способствует развитию эндотелиальной активации путем увеличения проницаемости стенки сосудов, усиления провоспалительных реакций в макрофагах, изменения активности митохондрий, гиперпродукции активных форм азота и кислорода, что еще больше усиливает атерогенез. При гистологическом исследовании у животных и людей обнаруживаются гипертрофия волокон кардиомиоцитов, некроз, фиброз, мелкие кровоизлияния и отек. [84]

Причинами летальных исходов при употреблении не прямых симпатомиметиков являются жизнеугрожающие аритмии, острый коронарный синдром, внезапная остановка сердца, расслоение аорты. [81] При поиске литературы в нашем исследовании с описанием случаев или серий случаев причина смерти в следствие употребления СК были также острая сердечная недостаточность и несчастные случаи. [58,64-66,69,70,72]

В связи со стремительным ростом появления новых формул НПВ возникает сложность в идентификации наркотического вещества. Зачастую диагноз выставляется на основании сбора анамнеза пациентов, которые сами порой затрудняются сказать, что употребляли, а многие скрывают эту информацию. Отсутствие тестов на определение НПВ, достаточно трудоемкая и дорогостоящая процедура проведения масс-спектрометрии, объясняют причину нашего исключения публикаций на русском языке. Так как не всегда можно связать клинический симптом с определенным веществом.

Мы в своей исследовательской работе сделали попытку структурирования кардиотоксических проявлений и причин смерти в следствие употребления СКБ и СК. Это поможет практическому здравоохранению (нарколога, токсиколога) вовремя оценить тяжесть состояния и предпринять превентивные методы диагностики и лечения с подключением специалистов кардиологии. Недостатком нашего труда, во-первых, является использование описаний случаев и серий случаев, что со стороны методологии занимает не самый высокий уровень. Во-вторых, включение в анализ только полнотекстовых публикаций значительно сократило количество статей. В-третьих, в виду установления временных рамок в поиске литературы не все статьи вошли в исследование. В-четвертых, нами не оценивалось качество проведения исследования в отдельной статье.

**Выводы.** Проведя анализ публикаций, посвященных кардиотоксическим эффектам двух наиболее часто встречающихся психоактивных веществ (СКБ и СК), мы пришли к выводу, что в структуре клинических сим-

птомов преобладают тахикардия, гипертензия, а при- новка сердечной деятельности на фоне фатальных на-  
чинами летальных исходов является внезапная оста- рушений ритма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Chung H, Lee J, Kim E. Trends of novel psychoactive substances (NPSs) and their fatal cases. *Forensic Toxicol* 2016;34:1-11.
- 2 Zawilska JB, Andrzejczak D. Next generation of novel psychoactive substances on the horizon - a complex problem to face. *Drug Alcohol Depend* 2015;157:1-17.
- 3 Luethi D, Liechti ME. Designer drugs: mechanism of action and adverse effects. *Arch Toxicol*. 2020;94(4):1085. doi:10.1007/S00204-020-02693-7
- 4 Peacock A, Bruno R, Gisev N, Degenhardt L, Hall W, Sedefov R, White J, Thomas KV, Farrell M, Griffiths P. New psychoactive substances: challenges for drug surveillance, control, and public health responses. *Lancet* 2019;394:1668-1684.
- 5 Soussan C, Kjellgren A. The users of novel psychoactive substances: online survey about their characteristics, attitudes and motivations. *Int J Drug Policy* 2016;32:77-84.
- 6 O'Hagan A, McCormack S. To what extent has the United Kingdom law on psychoactive substances been successful? *Forensic Res Criminol* 2019;7:176-183.
- 7 Batisse A, Eiden C, Peyriere H, Djezzar S. Use of new psychoactive substances to mimic prescription drugs: the trend in France. *Neurotoxicology* 2020;79:20-24.
- 8 Tracy DK, Wood DM, Baumeister D. Novel psychoactive substances: types, mechanisms of action, and effects. *BMJ* 2017;356:i6848.
- 9 Miliano C, Serpelloni G, Rimondo C, Mereu M, Marti M, De Luca MA. Neuropharmacology of new psychoactive substances (NPS): focus on the rewarding and reinforcing properties of cannabimimetics and amphetamine-like stimulants. *Front Neurosci* 2016;10:153.
- 10 Majchrzak M, Celiński R, Kowalska T, Sajewicz M. Fatal case of poisoning with a new cathinone derivative:  $\alpha$ -propylaminopentiophenone (N-PP). *Forensic Toxicol* 2018;36:525-533.
- 11 Cherry SV, Rodriguez YF. Synthetic stimulant reaching epidemic proportions: flakka-induced ST-elevation myocardial infarction with intracardiac thrombi. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 2017; 31:e13-e14.
- 12 Davis C, Boddington D. Teenage cardiac arrest following abuse of synthetic cannabis. *Heart Lung Circ* 2015;24:e162-e163.
- 13 Ozturk HM, Yetkin E, Ozturk S. Synthetic cannabinoids and cardiac arrhythmia risk: review of the literature. *Cardiovasc Toxicol* 2019;19:191-197.
- 14 Yirgin G, Ateş İ, Katipoğlu B, Demir BF, Yılmaz N. Pulmonary embolism due to synthetic cannabinoid use: case report. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2018;46:411-413.
- 15 Shanks KG, Clark W, Behonick G. Death associated with the use of the synthetic cannabinoid ADB-FUBINACA. *J Anal Toxicol*. 2016;40(3):236-9. doi: 10.1093/jat/bkv142. 26755539
- 16 Abouchedd R, Ho JH, Hudson S, Dines A, Archer JRH, Wood DM, Dargan PI. Acute toxicity associated with use of 5F-derivations of synthetic cannabinoid receptor agonists with analytical confirmation. *J Med Toxicol*. 2016;12(4):396-401. doi: 10.1007/s13181-016-0571-7. 27456262
- 17 Mills B, Yepes A, Nugent K. Synthetic cannabinoids. *Am J Med Sci*. 2015;350(1):59-62.
- 18 Adamowicz P. Fatal intoxication with synthetic cannabinoid MDMB-CHMICA. *Forensic Sci Int*. 2016;261:e5-e10. doi:10.1016/j.forsciint.2016.02.024. 26934903
- 19 Micolini L, Protti M. Biosampling strategies for emerging drugs of abuse: towards the future of toxicological and forensic analysis. *J Pharm Biomed Analysis*. 2016;130:202-219. doi: 10.1016/j.jpba.2016.06.046. 27424495
- 20 Riederer AM, Campleman SL, Carlson RG, Boyer EW, Manini AF, Wax PM, Brent JA. Acute poisonings from synthetic cannabinoids: 50 U.S. Toxicology Investigators Consortium Registry Sites, 2010-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(27):692-695. doi:10.15585/mmwr.mm6527a2
- 21 Law R, Schier J, Martin C, Chang A, Wolk A. Notes from the field: increase in reported adverse health effects related to synthetic cannabinoid use-United States, January-May. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(22):618-619.
- 22 Alipour A, Patel PB, Shabbir Z, Gabrielson S. Review of the many faces of synthetic cannabinoid toxicities. *Ment Heal Clin*. 2019;9(2):93. doi:10.9740/MHC.2019.03.093
- 23 Seely KA, Prather PL, James LP, Moran JH. Marijuana-based drugs: innovative therapeutics or designer drugs of abuse? *Mol Interv*. 2011;11:36-51. doi: 10.1124/mi.11.1.6.
- 24 Seely KA, Lapoint J, Moran JH, Fattore L. Spice drugs are more than harmless herbal blends: a review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;39(2):234-243. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.04.017.
- 25 Lefever TW, Marusich JA, Thomas BF, Barrus DG, Peiper NC, Kevin RC, Wiley JL. Vaping synthetic cannabinoids: a novel preclinical model of e-cigarette use in mice. *Subst Abuse*. 2017;11:1-8.
- 26 Banister SD, Connor M. The chemistry and pharmacology of synthetic cannabinoid receptor agonists as new psychoactive substances: origins. In: *New psychoactive substances*. *Handb Exp Pharmacol*. 2018; 252:165-190.
- 27 Banister SD, Moir M, Stuart J, Kevin RC, Wood KE, Longworth M, Wilkinson SM, Beinat C, Buchanan AS, Glass M, Connor M, McGregor IS, Kassiou M. Pharmacology of indole and indazole synthetic cannabinoid designer drugs AB-FUBINACA, ADB-FUBINACA, AB-PINACA, ADBPINACA, 5F-AB-PINACA, 5F-ADB-PINACA, ADBICA, and 5F-ADBICA. *ACS Chem Neurosci* 2015;6:1546-1559.
- 28 Banister SD, Stuart J, Kevin RC, Edington A, Longworth M, Wilkinson SM, Beinat C, Buchanan AS, Hibbs DE, Glass M, Connor M, McGregor IS, Kassiou M. Effects of bioisosteric fluorine in synthetic cannabinoid designer drugs JWH-018, AM-2201, UR-144, XLR-11, PB-22, 5F-PB-22, APICA, and STS-135. *ACS Chem Neurosci* 2015;6:1445-1458.
- 29 Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: A quantitative in vitro autoradiographic study. *J. Neurosci*. 1991;11:563-583. doi: 10.1523/JNEUROSCI.11-02-00563.1991.
- 30 Haspula D, Clark MA. Cannabinoid Receptors: An Update on Cell Signaling, Pathophysiological Roles and Therapeutic Opportunities in Neurological, Cardiovascular, and Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):1-65. doi:10.3390/IJMS21207693
- 31 Khan S, Hanif A, Wilson MF. Case Report: Ischaemic cardiomyopathy and embolic stroke in a young adult with suspected synthetic cannabinoid use. *BMJ Case Rep*. 2018;2018. doi:10.1136/BCR-2018-224755
- 32 Mir A, Obafemi A, Young A, Kane C. Myocardial infarction associated with use of the synthetic cannabinoid K2. *Pediatrics*. 2011;128:1-6.
- 33 Mckeever RG, Vearrier D, Jacobs D, LaSala G, Okaneku J, Greenberg MI. K2-not the spice of life, synthetic cannabinoids and ST elevation myocardial infarction: a case report. *J Med Toxicol*. 2015;11:129-131.
- 34 Ibrahim S, Al-Saffar F, Wannenburg T. A unique case of cardiac arrest following K2 abuse. *Case Rep Cardiol*. 2014;2014:1-4.
- 35 Caldicott D, Mountain D, Hill SL, Lenton S. A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment. *Clin Toxicol*. 2016;54(1):1-13. doi: 10.3109/15563650.2015.1110590. 26567470
- 36 Kourouni I, Mourad B, Khoulil H, Shapiro JM, Mathew JP. Critical Illness Secondary to Synthetic Cannabinoid Ingestion. *JAMA Netw Open*. 2020;3(7). doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2020.8516
- 37 Heath TS, Burroughs Z, Thompson AJ, Tecklenburg FW. Acute intoxication caused by asynthetic cannabinoid in two adolescents. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012;17:177-181.
- 38 Lam RPK, Tang MHY, Leung SC, Chong YK, Tsui MSH, Mak TWL. Supraventricular tachycardia and acute confusion following ingestion of e-cigarette fluid containing AB-FUBINACA and ADB-FUBINACA: a case report with quantitative analysis of serum FUBINACA concentrations. *Clin Toxicol*. 2017;55(7):662-7. doi: 10.1080/15563650.2017.1307385. 28393558

- 39 Derungs A, Schwaninger AE, Mansella G, Bingisser R, Kraemer T, Liechti ME. Symptoms, toxicities, and analytical results for a patient after smoking herbs containing the novel synthetic cannabinoid MAM-2201. *Forensic Toxicol.* 2013;31:164-171.
- 40 Martínez L, La Maida N, Papaseit E, Pérez-Mañá C, Poyatos L, Pellegrini M, Pichini S, Ventura M, Galindo L, Busardó FP, Farré M. Acute Pharmacological Effects and Oral Fluid Concentrations of the Synthetic Cannabinoids JWH-122 and JWH-210 in Humans After Self-Administration: An Observational Study. *Front Pharmacol.* 2021;12:705643 doi:10.3389/FPHAR.2021.705643
- 41 Tait RJ, Caldicott D, Mountain D, Hill SL, Lenton S. A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment. *Clin Toxicol.* 2016;54(1):1-13. doi: 10.3109/15563650.2015.1110590. 26567470
- 42 Kasper AM, Ridpath AD, Arnold JK, Chatham-Stephens K, Morrison M, Olayinka O, Parker C, Galli R, Cox R, Precely N, Anderson Jannifer, Kyle PB, Gerona R, Martin C, Schier J, Wolkin A, Dobbs T. Severe illness associated with reported use of synthetic cannabinoids - Mississippi, April 2015. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2015;64:1121-1122
- 43 Law R, Schier J, Martin C, Chang A, Wolkin A. Notes from the field: increase in reported adverse health effects related to synthetic cannabinoid use - United States, January-May 2015. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2015;64:618-619
- 44 Monte AA, Calello DP, Gerona RR, Hamad E, Campleman SL, Brent J, Wax P, Carlson RG. Characteristics and Treatment of Patients with Clinical Illness Due to Synthetic Cannabinoid Inhalation Reported by Medical Toxicologists: A ToxC Database Study. *J Med Toxicol.* 2017;13(2):146-152. doi:10.1007/S13181-017-0605-9
- 45 Cooper ZD. Adverse Effects of Synthetic Cannabinoids: Management of Acute Toxicity and Withdrawal. *Curr Psychiatry Rep.* 2016;18(5):52. doi:10.1007/S11920-016-0694-1
- 46 Besli GE, Ikiz MA, Yildirim S, Saltik S. Synthetic cannabinoid abuse in adolescents: a case series. *J Emerg Med.* 2015;49:644-650
- 47 Shanks KG, Clark W, Behonick G. Death associated with the use of the synthetic cannabinoid ADB-FUBINACA. *J Anal Toxicol.* 2016;40(3):236-9. doi: 10.1093/jat/bkv142. 26755539
- 48 Ozturk HM, Erdogan M, Alsancak Y, Yarlioglu M, Duran M, Boztas MH, Murat SN, Ozturk S. Electrocardiographic alterations in patients consuming synthetic cannabinoids. *J Psychopharmacol.* 2018;32(3):296-301. doi:10.1177/0269881117736918
- 49 Demirkiran A, Albayrak N, Albayrak Y, Zorkun CS. Speckle-tracking strain assessment of left ventricular dysfunction in synthetic cannabinoid and heroin users. *Anatol J Cardiol.* 2018;19(6):388. doi:10.14744/ANATOLJCARDIOL.2018.76429
- 50 McIlroy G, Ford L, Khan JM. Acute myocardial infarction, associated with the use of a synthetic adamantyl-cannabinoid: a case report. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2016;17:2. doi: 10.1186/s40360-016-0045-1. 26772803
- 51 Mohammed D. Occurrence of Takotsubo Cardiomyopathy after Synthetic Cannabinoid Consumption. *Addict Heal.* 2019;11(3):202. doi:10.22122/AHJ.V11I3.239
- 52 Fawaz S Al, Deeb M Al, Huffman JL, Kholaf NA Al, Garlich F, Chuang R. A Case of Status Epilepticus and Transient Stress Cardiomyopathy Associated with Smoking the Synthetic Psychoactive Cannabinoid, UR-144. *Am J Case Rep.* 2019;20:1902. doi:10.12659/AJCR.918918
- 53 Nacca N, Vatti D, Sullivan R, Sud P, Su M, Marraffa J. The synthetic cannabinoid withdrawal syndrome. *J Addict Med.* 2013;7:296-8. doi: 10.1097/ADM.0b013e31828e1881
- 54 Prosser JM, Nelson LS. The toxicology of bath salts: A review of synthetic cathinones. *J. Med. Toxicol.* 2012;8:33-42. doi: 10.1007/s13181-011-0193-z.
- 55 Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Green JL, Rumack BH, Dart RC. 2010 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 28th Annual Report. *Clin. Toxicol.* 2011;49:910-941. doi: 10.3109/15563650.2011.635149.
- 56 Glennon RA. Bath salts, mephedrone, and methylenedioxypropylvalerone as emerging illicit drugs that will need targeted therapeutic intervention. *Adv. Pharmacol.* 2014;69:581-620.
- 57 James D, Adams RD, Spears R, Cooper G, Lupton DJ, Thompson JP, Thomas SHL. Clinical characteristics of mephedrone toxicity reported to the U.K. National Poisons Information Service. *Emerg. Med. J.* 2011;28:686-689. doi: 10.1136/emj.2010.096636.
- 58 Potocka-Banas B, Janus T, Majdanik S, Banas T, Dembinska T, Borowiak K. Fatal intoxication with  $\alpha$ -PVP, a synthetic cathinone derivative. *J Forensic Sci.* 2017;62(2):553-556. doi: 10.1111/1556-4029.13326.
- 59 Franzén L, Bäckberg M, Beck O, Helander A. Acute Intoxications Involving  $\alpha$ -Pyrrolidinobutophenone ( $\alpha$ -PBP): Results from the Swedish STRIDA Project. *J Med Toxicol.* 2018;14(4):265-271. doi:10.1007/S13181-018-0668-2
- 60 Beck O, Franzén L, Bäckberg M, Signell P, Helander A. Toxicity evaluation of  $\alpha$ -pyrrolidinoverphenone ( $\alpha$ -PVP): results from intoxication cases within the STRIDA project. *Clin Toxicol (Phila)* 2016;54(7):568-575. doi: 10.1080/15563650.2016.1190979.
- 61 Forrester MB. Synthetic cathinone exposures reported to Texas poison centers. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2012;38(6):609-15. doi:10.3109/00952990.2012.677890
- 62 Umehachi R, Aoki H, Sugita M, Taira T, Wakai S, Saito T, Inokuchi S. Clinical characteristics of  $\alpha$ -pyrrolidinoverphenone ( $\alpha$ -PVP) poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2016;54(7):563-567. doi: 10.3109/15563650.2016.1166508.
- 63 Sivagnanam K, Chaudari D, Lopez P, Sutherland ME, Ramu VK. "Bath salts" induced severe reversible cardiomyopathy. *Am J Case Rep.* 2013;14:288-91. doi:10.12659/AJCR.889381
- 64 Kesha K, Boggs CI, Ripple MG, Allan Ch, Levine B, Jufer-Phipps R, Doyon S, Chi P, Fowler DR. Methylenedioxypropylvalerone ("bath salts"), related death: case report and review of the literature. *J Forensic Sci.* 2013;58:1654-1659
- 65 Murray BI, MurPhy CM, Beuhler MC. Death following recreational use of designer drug "bath salts" containing 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV). *J Med Toxicol* 2012;8:69-75.
- 66 Wyman JF, Lavins ES, Engelhart D, Armstrong EJ, Snell KD, Boggs PD, Taylor SM, Norris RN, Miller FP. Postmortem tissue distribution of MDPV following lethal intoxication by "bath salts". *J Anal Toxicol.* 2013;37:182-185
- 67 Carbone PN, Carbone DL, Carstairs SD, Luzi SA. Sudden cardiac death associated with methylone use. *Am J Forensic Med Pathol.* 2013;34:26-28
- 68 Loi B, Corkery JM, Claridge H, Goodair C, Chiappini S, Gimeno Clemente C, Schifano Fabrizio. Deaths of individuals aged 16-24 years in the UK after using mephedrone. *Hum. Psychopharmacol.* 2015;30:225-232. doi: 10.1002/hup.2423
- 69 Kudo K, Usumoto Y, Kikura-Hanajiri R, Sameshima N, Tsuji A, Ikeda N. A fatal case of poisoning related to new cathinone designer drugs, 4-methoxy PV8, PV9, and 4-methoxy PV9, and a dissociative agent, diphenidine. *Leg Med (Tokyo).* 2015;17(5):421-426. doi: 10.1016/j.legalmed.2015.06.005.
- 70 Majchrzak M, Celinski R, Kowalska T, Sajewicz M. Fatal case of poisoning with a new cathinone derivative:  $\alpha$ -propylaminopentiphenone (NPP). *Forensic Toxicol.* 2018;36(2):525-533. doi: 10.1007/s11419-018-0417-x.
- 71 Zaami S, Giorgetti R, Pichini S, Pantano F, Marinelli E, Busardó FP. Synthetic cathinones related fatalities: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(1):268-274. doi: 10.26355/eurrev\_201801\_14129.
- 72 Thirakul P, Hair LS, Bergen KL, Pearson JM. Clinical presentation, autopsy results and toxicology findings in an acute N-ethylpentylone fatality. *J Anal Toxicol.* 2017;41(4):342-346. doi: 10.1093/jat/bkx004.
- 73 Ezaki J, Ro A, Hasegawa M, Kibayashi K. Fatal over-dose from synthetic cannabinoids and cathinones in Japan: demographics and autopsy findings. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2016;42:520-529
- 74 Fujita Y, Koeda A, Fujino Y, Onodera M, Kikuchi S, Niitsu H, Iwasaki Y, Usui K, Inoue Y. Clinical and toxicological findings of acute intoxication with synthetic cannabinoids and cathinones. *Acute Med Surg.* 2015;3:230-236
- 75 Priluckaya MV, Molchanov SN. Ostrye efekty novyh psihoaktivnyh veshchestv v klinicheskoy praktike. *Obzor literatury. Nauka i zdravoohraneni.* 2018;1:131-152.
- 76 Giorgetti A, Busardó FP, Tittarelli R, Auwärter V, Giorgetti R. Post-Mortem Toxicology: A Systematic Review of Death Cases Involving Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists. *Front Psychiatry.* 2020;11:1-22. doi:10.3389/FPSYT.2020.00464
- 77 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;7(1):45. doi:10.1007/S40119-017-0102-X

- 78 Martín Giménez VM, Noriega SE, Kassuha DE, Fuentes LB, Manucha W. Anandamide and endocannabinoid system: an attractive therapeutic approach for cardiovascular disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2018;12(7):177. doi:10.1177/1753944718773690
- 79 Borek HA, Holstege CP. Hyperthermia and multiorgan failure after abuse of "bath salts" containing 3,4-methylenedioxypropylamphetamine. *Ann Emerg Med.* 2012;60(1):103-105. doi: 10.1016/j.annemergmed.2012.01.005.
- 80 Reddy PKV, Ng Tien MH, Oh EE, Moady G, Elkayam U. Clinical Characteristics and Management of Methamphetamine Associated Cardiomyopathy: State of the Art Review. *J Am Hear Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis.* 2020;9(11):16704. doi:10.1161/JAHA.120.016704
- 81 Mladěnka P, Aplová L, Patočka J, Costa VM, Remiao F, Pourová J, Mladěnka A, Karličková J, Jahodář L, Vopršalová M, Varner Kurt J, Štěrba M. Comprehensive review of cardiovascular toxicity of drugs and related agents. *Medicinal research reviews.* 2018;38(4):1332-1403. doi:10.1002/med.21476
- 82 Bazmi E, Mousavi F, Giahchin L, Mokhtari T, Behnoush B. Cardiovascular complications of acute amphetamine abuse: cross sectional study. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2017;17:e31-e37.
- 83 Mack F, Bonisch H. Dissociation constants and lipophilicity of catecholamines and related compounds. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1979;310:1-9.
- 84 Kevil CG, Goeders NE, Woolard MD, Bhuiyan MdS, Dominic P, Kolluru GK, Arnold CL, Traylor JG, Orr AW. Methamphetamine Use and Cardiovascular Disease: in search of answers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(9):1739. doi:10.1161/ATVBAHA.119.312461

**Авторлардың үлесі.** Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

**Мүдделер қақтығысы** – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

**Қаржыландыру** жүргізілмеді.

**Вклад авторов.** Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

**Конфликт интересов** – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

**Финансирование** – не проводилось.

**Authors' Contributions.** All authors participated equally in the writing of this article.

**No conflicts of interest** have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

**Funding** - no funding was provided.

*Сведения об авторах*

**Шукимбаева Айнур Маратовна**, магистр медицинских наук, ассистент кафедры персонализированной медицины Павлодарского филиала НАО «Медицинский университет Семей», ainur.shukimbayeva@nao-mus.kz, г. Павлодар, РК, +7(701)9376085 ORCID: 0000-0002-4240-3663

**Прилуцкая Мария Валерьевна**, PhD, и.о. ассоциированного профессора кафедры персонализированной медицины Павлодарского филиала НАО «Медицинский университет Семей», г. Павлодар, РК. ORCID: 0000-0002-9099-316X

**Сенцов Валентин Геннадьевич**, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии Уральского государственного медицинского университета, г. Екатеринбург, РФ.

**Мансурова Джамиля Анваровна**, PhD, заведующая кафедрой кардиологии и интервенционной аритмологии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, РК. ORCID: 0000-0003-2439-2056

**Кененбаева Бахытжан Еркеновна**, к.м.н., заведующая кафедрой персонализированной медицины Павлодарского филиала НАО «Медицинский университет Семей», г. Павлодар, РК.

Ответственная за переписку **Шукимбаева А.М.** 87019376085, ainur.shukimbayeva@nao-mus.kz