

Madde Bağımlılığı ve Kardiyovasküler Sistem

Ayşe Cennet Sarımehtetoğlu, Ayşen Helvacı

SB Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Kardiyoloji Bölümü

ÖZET

Madde bağımlılığı, tüm dünyada ve ülkemizde giderek yaygınlaşan bir toplum sağlığı sorunudur. Ülkemizde, bağımlılık yapan maddelerden sentetik bir kannabinoid olan bonzai, 2011 yılından beri yasa dışı narkotik sınıftan kabul edilmektedir. Günümüzde, bonzai, Türkiye için aktüel bir konudur. Ayrıca, kokain, amfetamin, eroin, uçucu maddeler gibi birçok ilaç ve madde kullanımı da mevcuttur. Bağımlılık yapan madde ve ilaçlar; kan basıncı değişikliği, supraventriküler ve ventriküler aritmiler, pulmoner hipertansiyon, bakteriyel endokardit, iskemik kalp hastalığı, dilate kardiyomiopati, kalp yetersizliği, miyokart enfarktüsü dâhil çok sayıda kardiyovasküler hastalığa ve kardiyovasküler nedenli ani ölüme yol açarlar.

Anahtar kelimeler: madde ve ilaç, bağımlılık, kardiyovasküler sistem

SUMMARY

Substance Addiction and Cardiovascular System

Drug addiction, which is becoming increasingly common all over the world and our country is a matter of public health. In our country, bonzai that is a synthetic cannabinoid and causes drug addiction is considered as an illegal narcotic class since 2011. Today, bonzai is an actual issue for Turkey. Furthermore, many drugs and substances such as cocaine, amphetamine, heroin and volatiles are being used. Using addictive substances and drugs may cause many cardiovascular disease such as blood pressure changes, supra ventricular and ventricular arrhythmias, pulmonary hypertension, bacterial endocarditis, ischemic heart disease, dilated cardiomyopathy, heart failure including myocardial infarction and sudden cardiac death.

Key words: substance and drug, addiction, cardiovascular system

Kardiyovasküler hastalıklar, 2011 yılında % 12.8'lik mortalite oranı ile tüm dünyada en sık ölüm nedenlerinden birisidir ⁽¹⁾. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde kardiyak nedenli ölümleri azaltmaya yönelik çalışmalar ve klinik pratikler geliştirilmektedir ^(2,3). Coğrafi farklılıklara bağlı olarak değişiklikler gösterse de yaş, obezite, kolesterol yüksekliği gibi metabolik faktörler ve sigara içiciliği gibi bilinen belli başlı nedenlerin artması nedeniyle kardiyovasküler hastalıkların insidansı tüm dünyada artmaktadır ⁽⁴⁻⁶⁾. Kardiyovasküler hastalıkların nedenlerine günümüzde madde bağımlılığı da eklenmiştir. Miyokardiyal enfarkta neden olan cannabis içiciliği, kardiyovasküler sistem üzerine çeşitli etkileri olan kokain kullanımı ve alkol tüketimi mortaliteye neden olabilen madde bağımlılıkları arasında sayılabilirler ⁽⁷⁾. Bağımlılık yapan ajanların tanımlanması akla ilk olarak esrar gibi uyuşturucu maddeleri getirirse de amfetamin gibi uyaranlar ile sigara ve alkol de bu tanımlamaya girmektedir.

Günümüzde bağımlılık yapıcı maddelerin kullanımı pek çok ülkede nispeten bir salgın hâlini almıştır ve toplumların ekonomik, sosyal ve sağlık sistemlerini tehdit eder hâle gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütüne göre uyuşturucu "sağlık nedenleriyle alınanların dışında, yaşayan organizmaya alındığında, organizmanın bir veya birden çok işlevini değiştirebilen herhangi bir uyuşturucu maddedir" ⁽⁸⁾. Gelişmiş ülkelerde her dört kişiden birinin yaşamının herhangi bir zamanında uyuşturucu madde kullandığı tahmin edilmektedir. Alkol ve sigara bağımlılığı ise daha yüksek oranlarda olabilmektedir. Sentetik ilaçlar da yıllardır süregelen bir sorun olmuştur. Uluslararası piyasalarda K2 ve Spice olarak bilinen, ülkemizde en sık bonzai olarak adlandırılan sentetik kannabinoidler ülkemizde şu an aktüel bir konudur. Etken maddesi 9-tetrahidrokannabinol olan esrarın sentetik bir türevi olan kannabinoid, özellikle gençler arasında diğer bağımlılık yapıcı maddelere kıyasla tercih edilmektedir. Bunun nedeni yeni olması, içeriğinde kurutulmuş bitkiler ihtiva etmesi nedeniyle doğal bir ürün olarak

Alındığı Tarih: 27.11.2014

Kabul Tarihi: 23.12.2014

Yazışma adresi: Dr. Ayşe Cennet Sarımehtetoğlu, S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul

e-posta: drcennet@hotmail.com

düşünülmesi ve nispeten daha az zararlı olarak değerlendirilmesidir. Hâlbuki bu ürünlerin, ilk kullanımda dahi kardiyovasküler hastalıklar kaynaklı ölümlere neden olduğunu gösteren raporlar bulunmaktadır.

Sigara, iskemik kalp hastalığı başta olmak üzere tüm kalp ve vasküler sistemi etkileyen ve bağımlılık yapan bir madde olduğu halde zararlı etkileri diğer maddelere oranla daha çok bilinen ve tartışılan bir madde olduğu için konu dışında tutuldu. Diğerleri etki benzerlikleri dikkate alınarak gruplandırıldı ve birlikte ele alınarak irdelendi (Tablo 1).

Tablo 1. Bağımlılık yapan madde ve ilaçların etki benzerliklerine göre gruplandırılarak sıralanması.

Bağımlılık yapan madde ve ilaçlar
1-Kokain, amfetamin, ekstazi
2-Liserjik Asit Dietilemid ve psilosibin
3-Narkotik analjezikler
4-Uçucu maddeler
5-Kanabinoidler
6-Alkol

BAĞIMLILIK YAPAN İLAÇ ve MADDELER

Kokain, amfetamin ve ekstazi

Kokain, amfetamin ve ekstazi genellikle sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ilişkili olarak, kardiyovasküler sistemde benzer advers etkileri paylaşırlar. Kokain ve serbest formu crack sempatik sinir terminalerinde norepinefrin ve dopamin re-uptake'ini inhibe ederek etki ederler. Kokain kullanıcılarında dolaşımdaki katekolamin konsantrasyonu 5 kata kadar artabilmektedir⁽⁹⁾. Yüksek dozlarda kokain miyositlerin elektriksel ileti ve kontraktilesini bozabilmektedir⁽⁹⁾. Amfetamin ve türevi olan ekstazi ise santral ve otonom sinir sisteminden norepinefrin, dopamin ve serotonin salınımına neden olarak dolaylı sempatik aktivasyonu sağlar.

Sempatik aktivasyon, alınan doza ve eşlik eden kardiyovasküler ek hastalık varlığına ve veya yokluğuna bağlı olarak değişebilen çeşitli derecelerde taşikardi, vazokonstriksiyon, öngörülemeyen kan basıncı etkileri ve aritmiye neden olur. Dolaşımda bulunan yüksek düzeyde katekolamin varlığı ve sempatik sistem aktivasyonu genellikle hipertansiyona yol açar. Ancak, hipotansiyon da görülebilen klinik bir tablodur. Kokain ve amfetamin koroner arter hastalığı olan ve

olmayan hastalarda miyokardiyal iskemi ve enfarktüse neden olabilir. Mekanizma bilinmemekle beraber miyokart oksijen ihtiyacı, koroner arter spazmını, platelet agregasyonunu ve trombüs formasyonunu arttıran yüksek katekolamin konsantrasyonu ile ilişkili olabilir⁽¹⁰⁻¹²⁾. Kokain, protein C ve antitrombin III konsantrasyonlarında azalmaya ve tromboksan üretiminde bir artışa neden olarak prokoagülan etki sağlıyor olabilir⁽¹⁰⁾. Kokain ve amfetaminin uzun dönem kullanımında tekrarlayan koroner spazm epizodları ve hipertansiyon atakları sonucunda endotelial hasar, koroner arter diseksiyonu ve ateroskleroz sürecinde hızlanma izlenebilir. Kan basıncının paroksizmal artışı aort diseksiyonu veya özellikle sol kalp yapıları başta olmak üzere endokardit riskinin artmasına neden olan valvüler zedelenmeye yol açabilir⁽⁹⁾. Endokardit genellikle Candida, Pseudomonas veya Klebsiella gibi sık rastlanmayan organizmalarla ilişkilidir ve sıklıkla kapak destrüksiyonu, apse oluşumu ve cerrahi girişim gerektiren agresif klinik seyirle kendini gösterir.

Kokain ve amfetaminin uzun süreli maruziyetleri ayrıca dilate kardiyomiopatiye de yol açabilmektedir⁽¹⁰⁾. Etiyolojik mekanizmaya bakıldığında yineleyen subendokardiyal iskemi ve fibrozis ile aşırı dozdaki katekolamin konsantrasyonunun, enfektif ajanların ve bazı kokain preparatlarının içinde bulunan mangan gibi ağır metallerin neden olduğu miyosit nekrozu görülebilir. Nonkardiyojenik pulmoner ödem ve pulmoner hipertansiyon, her ne kadar alta yatan mekanizmalar bilinmese de kokain ve amfetaminin kullanımında rastlanabilen diğer klinik tablolarıdır.

Kokain ve amfetamin alımı ile ilişkili olarak ortaya çıkan kardiyovasküler değişiklik ve sempatik stimülasyonlar içerisinde aritmiler de bulunmaktadır. Kokain ve amfetamin kullanımı ile miyokardiyal elektriksel instabilite gelişir ki bu durum öngörülemeyen ve geniş bir aralıkta supraventriküler ve ventriküler taşikardilere neden olmaktadır. Fibrotik skar, miyokardiyal iskemi ve sol ventrikül hipertrofisi varlığı da aritmojenik alt yapı olarak aritmilerin ortaya çıkmasında predispozan rol oynar. Kokain sınıf I antiaritmijeniklerin (sodyum kanal blokerleri) özelliğine sahiptir ve PR intervali, QRS kompleksi ve QT intervalinde uzamaya neden olarak kardiyak iletiyi bozar. Kokain ayrıca sinüs arresti ve atriyoventriküler bloku da içeren geniş bir bradiartimi yelpazesi de içerir (Tablo 2).

Tablo 2. Kokainin yol açtığı EKG bulguları.

EKG Bulguları
1-PR uzaması
2-QRS uzaması
3-QT uzaması
4-Bradikardi
5-Sinüs arresti
6-A-V Bloklar
7-SVT, VT

Güçlü Valsalva manevrası ile kokain inhalasyonu pozitif ventilatuvar basıncı artırır ve ilacın absorpsiyonunu ve böylece ilaç etkinliğini artırır. Ancak bu durum ender olarak pnömotoraks veya pnömoperikardiyum riskinin artmasına neden olur.

Liserjik Asit Dietilemid (LSD) ve psilosibin (“magic mushroom”)

Liserjik asit dietilamid (LSD) ve psilosibin genellikle halüsinojenik ajanlardır ve yapısal olarak da ilişkilidirler, benzer psikolojik, farmakolojik ve klinik etkilere sahiptirler. LSD, psilosibinden yaklaşık 100 kat daha potenttir. Etki mekanizmaları serotonerjik, dopaminerjik ve adrenerjik reseptörlerde çok sayıda agonist, parsiyel agonist ve antagonist etkileri nedeniyle komplikedir ⁽¹⁰⁾.

Bu ilaçların adrenerjik etkileri genellikle orta düzeydedir ve bu etki dilate pupiller, taşikardi, hipertansiyon ve hiperrefleksiye yol açan genel sempatik uyarımlara neden olabilir. Kardiyovasküler komplikasyonlarının nadiren ciddi olduğu bilinse de supraventriküler taşikardi ve myokart enfarktüsü şeklinde rapor edilmiş olgular mevcuttur ⁽¹³⁾. Serotonin ile indüklenen platelet agregasyonu ve sempatik olarak indüklenen arteriyel vazospazm miyokardiyal enfarktün gelişmesine yol açan faktörlere katkıda bulunuyor olabilir ⁽¹³⁾.

Narkotik analjezikler

Morfin ve semisentetik analogu olan eroin eğlence amaçlı en sık kullanılan narkotik ilaçlardır. Narkotik ajanlar esas olarak vazomotor merkeze etki ederek parasempatik aktiviteyi artırıp, sempatik aktiviteyi azaltırlar.

Bu otonomik ajanlar mast hücre degranülasyonundan histamin salınımı kombinasyonu ile bradikardi ve hi-

potansiyona neden olurlar. Bu ilaçları kullananlarda, prematür atriyal ve ventriküler ektojik aktiviteler de dâhil olmak üzere, atriyal fibrilasyon, idioventriküler ritim ve ventriküler taşiaritmileri de içeren pek çok kardiyak aritmi bildirilmiştir ⁽¹⁰⁾. İlacın intravenöz kullanımı nedeniyle, kullanım olmayan insanlarda ender görülen sağ kalp yapılarında tutulum gösteren bakteriyel endokardit bunlarda sık görülür. Triküspit kapak endokarditi intravenöz narkotik ilaç kötüye kullanımının iyi bilinen bir komplikasyonudur ve bazen pulmoner abse oluşumuyla da beraber izlenebilir. Eroin aşırı dozu, başlangıcı intravenöz uygulamadan 24 saat sonrasına kadar gecikebilen, nonkardiyojenik pulmoner ödeme de neden olabilir ⁽¹⁴⁾. Alveolar membran bütünlüğünün bozulması ödeme yol açan mekanizma olarak suçlanmaktadır.

Uçucu maddeler

Uçucu maddelerin kötüye kullanımı en sık adolesan erkeklerde rastlanır. Kullanılan ürünler yasaldır, ucuzdur ve kolaylıkla ulaşılabilirler ürünlerdir. İnhalasyonu takiben öfori hissi, heyecan ve yenilmezlik duygusu hızla ortaya çıkar ancak bu duygu kısa sürelidir.

Kardiyak aritmiler uçucu madde kötüye kullanımından kaynaklanan ölümlerin ana nedeni olarak sayılmaktadır. Uçucu maddeler, sempatik aktivasyon ile veya dolaşımdaki katekolaminlere miyakart hassasiyetini artırarak supraventriküler veya ventriküler taşikardileri indükleyebilirler ⁽¹⁵⁾. Bazı kullanıcılar bu ürünleri doğrudan ağıza sprey yoluyla uygulayarak kullanırlar ve bu uygulama yolu yoğun vagal stimülasyon ve refleks bradikardiye neden olur. Ciddi bradikardi, asistoliye veya sekonder ventriküler taşiaritmilere yol açabilir. Bazı uçucu bileşenler, sinoatriyal nod otomatisitesini azaltabilir, PR intervalini uzatabilir ve atriyoventriküler bloku indükleyebilirler ⁽¹⁰⁾. Miyokardiyal iskemi ve enfarkt olguları da rapor edilmiştir ve bu vakalara koroner vazospazm, karboksihemoglobin veya methemoglobinemi oluşumunun neden olduğu hipoksi veya aşırı sempatik stimülasyonun neden olduğuna inanılmaktadır ⁽¹⁰⁾. Uzun dönem kötüye kullanım kötü prognozla karakterize kardiyomiyopatiye de yol açabilir ⁽¹⁶⁾.

Kannabinoidler (marihuana, bonzai)

Kannabinoidler, otonomik sinir sistemi üzerinde absorbe edilirler ve doza bağımlı bifazik bir etkiye sahiptirler ⁽¹¹⁾. Düşük ve orta seviyelerdeki dozlarda sempatik aktiviteyi artırırken, parasempatik aktiviteyi azaltır, taşikardiye yol açar ve kardiyak debide artış sağlarlar. Yüksek dozlarda ise, tam tersine sempatik aktivite inhibe olurken, parasempatik aktivite artar dolayısıyla bradikardi ve hipotansiyon izlenir. Sentetik kannabinoidlerin (JWH-018, bonzai), doğal olan grupla (marihuana) yaklaşık aynı özellikleri gösterse de reseptörlere bağlanma afiniteleri 4-5 kat daha fazladır. Bu nedenle JWH-018'in neden olduğu taşiflaksilerin, yaklaşık 3 günlük kullanım sonrası gelişen reseptör down-regülasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir ⁽¹⁷⁾.

Her ne kadar supraventriküler ve ventriküler ektopik atımlar bildirilmişse de yaşamı tehdit edici taşiaritmi veya bradiaritmilere rastlanmamıştır. İskemik kalp hastalığı olan hastalarda kannabinoidler düşük düzeyde egzersizle anginal semptom sıklığını artırabilirler. Bu durum, ilaç kullanımına bağlı olarak kalp hızı ve miyokart kontraktilesi artışının neden olduğu oksijen gereksiniminin artışına bağlıdır ⁽¹⁰⁾. Hem doğal hem de sentetik kannabinoid kullanımında öforiye sık rastlansa da, sentetik türevlerin sigara tarzı içiminde sonra paranoya, anksiyete, yüksek kalp hızı, yarışma dürtüsü ve irritabilite gibi etkiler kullanıcılar tarafından bildirilmiştir ⁽¹⁸⁾. Çeşitli bildirimlere göre bu etkiler 30 dk. içerisinde azalır veya kaybolur ⁽¹⁹⁾. Bunlar dışında sentetik kannabinoid kullanımı ile rastlanan diğer kardiyak belirtiler, taşikardi, yüksek kan basıncı, kusma, göğüs ağrısı ve çarpıntı hissidir. Oluşabilen hiperkaliyemi de kalp için aritmeye neden olabilecek bir durumdur ⁽²⁰⁻²³⁾. Sentetik kannabinoidlere bağlı literatürde yayınlanmış ST-elevasyonlu miyokart iskemisi de bulunmaktadır ⁽²⁴⁾ (Tablo 3).

Tablo 3. Bağımlılık yapan madde ve ilaçların kardiyovasküler sisteme etkileri.

Kardiyovasküler etkiler

- Hipotansiyon, hipertansiyon
- Dilate kardiyomiyopati
- Kalp yetersizliği
- Bakteriyel endokardit
- Supraventriküler ve ventriküler aritmiler
- Bradikardiler, A-V bloklar
- Miyokart iskemisi ve enfarktüsü
- Kardiyak nedenli ani ölüm

Alkol

Fazla alkol alımı kanda trigliseritleri yükseltebilir. Bir gram alkol 7 kaloridir bu nedenle fazla kalori alımı obezite ve diyabete yol açabilir. Bunlar da iskemik kalp hastalığı için risk faktörleridir. Dolayısıyla alkol alanlarda iskemik kalp hastalığı ve miyokart enfarktüsü geçirme olasılığı artar. Alkol kan basıncını yükseltebilir ve kalp yetersizliğine neden olabilir. Alkole bağlı kardiyomiyopati, kardiyak aritmiler ve ani ölüm dâhil ciddi kardiyak sorunlar gelişir ⁽²⁵⁾. Alkolün kalp sağlığı için iyi olduğu konusunda araştırmalar vardır. Bu araştırmalar kırmızı şarabın kalp krizi riskini azalttığı yönündedir. Bu etki üzümde ve kırmızı üzüm suyunda bulunan flavonoidler ve antioksidanlardan kaynaklanmaktadır. O nedenle vücudun diğer organları için de toksik olan alkolün önerilmesi doğru değildir. Ayrıca bu çalışmaların çoğunda sonuçlar alkolden daha çok yaşam şekli değişikliğine bağlanmaktadır. Amerikan Kalp Birliği (AHA)'nin 2014 yılında güncellenen tavsiyesinde de "alkol almıyorsanız başlamayın" önerisinde bulunmaktadır. Alkol alıyor ve bırakamıyorsanız alkolün, kadınlar için günde 1 kez 12 oz (1 oz yaklaşık 30 ml) bira veya 4 oz şarap veya 1,5 oz % 40 alkollü içecek veya 1 oz % 50 alkollü içecek ile erkekler için ise aynı miktar veya bu miktarın en fazla 2 katı kadar miktarlarla sınırlanmasını önermektedir ⁽²⁵⁾.

SONUÇ

İnsanda bağımlılık yapan madde ve ilaçlar kardiyovasküler sistemi olumsuz etkilerler. Taşikardi, bradikardi, hipotansiyon, hipertansiyon, EKG değişiklikleri, dilate kardiyomiyopati, kalp yetersizliği, bakteriyel endokardit, yaşamı tehdit edici supraventriküler ve ventriküler aritmiler, miyokart iskemisi ve enfarktüsü dâhil çok sayıda kardiyovasküler semptom, belirti ve ölümlerle sonlanabilecek kardiyovasküler hastalığa yol açarlar (Tablo 3). Toplum sağlığı ve kamu düzenini korumak için hekimlerin dikkati bu konuya çekilmeli ve başta gençler olmak üzere tüm toplum bu konuda görsel medya ve yazılı basının da yardımıyla bilgilendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the Management of acute myocardial infarctions in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*

- 2012;33:2569-2619.
<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs215>
2. Rumsfeld JS, Alexander KP, Goff DC Jr et al. American Heart Association Council on Quality of Care and Outcomes Research, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, and Stroke Council. Cardiovascular health: the importance of measuring patient-reported health status: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;127:2233-2249.
<http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182949a2e>
 3. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00114-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00114-3)
 4. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38985.646481.55>
 5. Stevens J, Erber E, Truesdale KP, Wang CH, Cai J. Long and short-term weight change and incident coronary heart disease and ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 2013;178:239-248.
<http://dx.doi.org/10.1093/aje/kws461>
 6. Mallaina P, Lionis C, Rol H et al. Smoking cessation and the risk of cardiovascular disease outcomes predicted from established risk scores: results of the Cardiovascular Risk Assessment among Smokers in Primary Care in Europe (CV-ASPIRE) Study. *BMC Public Health* 2013;13:362.
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-13-362>
 7. Nawrot TS, Perez L, Künzli N, Munters E, Nemery B. Public health importance of triggers of myocardial infarction: a comparative risk assessment. *Lancet* 2011;377:732-740.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62296-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62296-9)
 8. World Health Organization Management of substance abuse The web site: <http://www.who.int/substanceabuse/terminology/whollexicon/en/>.
 9. Mouhaffet A, Madu E, Satmary W, Fraker T. Cardiovascular complications of cocaine. *Chest* 1995;107:1426-1434.
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.107.5.1426>
 10. Ghuran A, Nolan J. Recreational drug misuse: issues for the cardiologist. *Heart* 2000;83:627-633.
<http://dx.doi.org/10.1136/heart.83.6.627>
 11. Bashour T. Acute myocardial infarction resulting from amphetamine abuse: spasm thrombus interplay. *Am Heart J* 1994;128:1237-1238.
[http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703\(94\)90757-9](http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703(94)90757-9)
 12. Heesch CM, Wilhelm CR, Ristich J et al. Cocaine activates platelets and increases the formation of circulating platelet containing microaggregates in humans. *Heart* 2000;83:688-695.
<http://dx.doi.org/10.1136/heart.83.6.688>
 13. Borowiak KS, Ciechanowski K, Waloszczyk P. Psilocybin mushroom (*Psilocybe semilanceata*) intoxication with myocardial infarction. *Clin Toxicol* 1998;36:47-49.
<http://dx.doi.org/10.3109/15563659809162584>
 14. Osterwalder JJ. Patients intoxicated with heroin or heroin mixtures: how long should they be monitored? *Eur J Emerg Med* 1995;2:97-101.
<http://dx.doi.org/10.1097/00063110-199506000-00009>
 15. Flanagan RJ, Ives RJ. Volatile substance abuse. *Bull Narc* 1994;46:49-78.
 16. Wiseman MN, Banim S. "Glue sniffer's" heart? *BMJ* 1987;294:739.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.294.6574.739>
 17. Substance Information Network 2003-2009. Drugs-Forum. October 2, 2009. <http://www.drugs-forum.com/forum/printthread.php?t=117873/>
 18. Synchronium. JWH-018, Spice & me. February 14, 2009. The Web site: <http://www.synchronium.net/2009/02/14/jwh-018-spice-me/>.
 19. Substance Information Network 2003-2009. Drugs-Forum. October 2, 2009. The web site: <http://www.drugs-forum.com/forum/printthread.php?t=88133>
 20. Senate Committee on Public Health and Welfare. State of Kansas supplemental note on Senate Bill No. 348. Session of 2010. The web site: <http://kslegislature.org/supplemental/2010/SN0348>.
 21. St. James J. Doctors concerned over possible link of K2, heart damage. Health News. Khou. Houston. Texas. August 12, 2010. <http://www.khou.com/news/health/Doctors-concerned-over-possible-link-of-K2-heart-damage-100529464.html>
 22. Leiwand D. Places race to outlaw K2 'Spice' drug. USA Today. May 24, 2010. http://www.usatoday.com/news/nation/2010-05-24-k2_N.html
 23. Kehoe T. Prosecutor: K2 synthetic pot may already be illegal in Indiana. May 26, 2010. <http://www.wsbt.com/news/Local/94979744.html>.
 24. Mir A, Odafemi A, Young A, Kane C. Myocardial infarction associated with use of the synthetic cannabinoid K2. *Pediatrics* 2011; 128(6):1622-1627.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-3823>
 25. American Heart Association (2014) Alcohol and Heart Health AHA Recommendation The web site: <http://www.heart.org>.