

L'utilisation des bêta-bloquants chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde relié à la prise de cocaïne

Mélanie Gilbert

Résumé

L'ingestion de cocaïne entraîne plusieurs effets délétères, autant aigus que chroniques. Au niveau des complications cardiovasculaires, le risque d'infarctus du myocarde est majoré de 24 fois dans les 60 minutes suivant l'ingestion de cocaïne, et ce, indépendamment de la quantité, de la voie d'administration ou de la fréquence. Dans ce contexte, l'utilisation de bêta-bloquants est controversée, puisque certains considèrent que cette classe pharmacologique provoque une augmentation paradoxale de la tension artérielle et une vasoconstriction coronarienne par stimulation non apposée des récepteurs alpha. Le présent article passe en revue et critique les données disponibles dans la littérature scientifique à ce sujet afin de préciser la conduite clinique à adopter.

Un homme de 37 ans est amené à l'urgence pour des douleurs rétro-sternales (DRS). L'histoire ne révèle aucun antécédent cardiaque. Toutefois, parmi ses habitudes de vie, on note un tabagisme actif et une consommation de cocaïne. Cette dernière est estimée à trois ou quatre prises par mois, la dernière étant deux heures auparavant. Les modifications à l'ECG et le dosage des troponines indiquent un dommage myocardique. Le patient présente également une hypertension artérielle (HTA) de 180/110 mmHg et une fréquence cardiaque (FC) de 145 battements par minute. L'équipe médicale est ambivalente face à la conduite à adopter. Ce patient bénéficierait de la protection cardiaque d'un β -bloquant, autant en contexte aigu que chronique. Par contre, on hésite à utiliser une molécule de cette classe pharmacologique chez ce patient, à cause de sa consommation de cocaïne. Cette crainte est-elle justifiée? La littérature scientifique appuie-t-elle cette attitude et quels sont les risques engendrés par cette association?

Mécanisme d'action et pharmacocinétique

La cocaïne est un alcaloïde extrait de la plante *Erythroxylon coca* et est bien absorbée par les muqueuses du tractus gastro-intestinal, respiratoire et génito-urinaire^{1,2}. La quantité usuelle de cocaïne contenue dans une « ligne » de 2,5 cm varie entre 25 mg et 100 mg. Le pic d'action, la durée d'action et la demi-vie de la cocaïne administrée par différentes voies sont présentés au tableau I.

Tableau I : Pharmacocinétique de la cocaïne²

Voie	Pic d'action (minutes)	Durée d'action (minutes)	T 1/2 (minutes)
Intraveineuse (IV)	3-5	15-30	40-60
Inhalation (crack)	1-5	15-30	40-60
Intranasale	15	45-90	60-90
Orale	60	60	60-90

Au niveau périphérique, la cocaïne inhibe la recapture de l'adrénaline ainsi que de la noradrénaline et stimule la libération présynaptique de noradrénaline². L'action de la cocaïne au niveau central n'est pas aussi précisément connue, mais pourrait être facilitée par une augmentation de la libération de noradrénaline et un blocage de la recapture de la dopamine au niveau du système limbique². Cette activité neuronale accrue, accompagnée d'un blocage de la recapture des neurotransmetteurs, produit une réponse sympathique exagérée².

Après une injection IV de cocaïne, 80 % de la dose est métabolisée par les cholinestérases plasmatiques et hépatiques en deux métabolites actifs (benzoylecgonine et ecgonine) excrétés au niveau urinaire^{1,2}. Ces derniers peuvent être détectés dans le sang et l'urine jusqu'à 24 à 36 heures après l'ingestion^{1,2}. Un processus de déméthylation transforme les derniers 20 % de la dose en norcocaïne, un métabolite actif pouvant occasionner des effets tardifs par recirculation entérohépatique³.

Complications

L'ingestion de cocaïne entraîne plusieurs effets délétères, autant aigus que chroniques. Les systèmes touchés ainsi que les complications associées sont énumérés au tableau II.

Les complications cardiovasculaires figurent parmi les principales causes de décès chez les consommateurs de cocaïne, tout juste derrière les traumatismes et les infections au VIH². L'ischémie myocardique induite par la cocaïne est consécutive à plusieurs facteurs. En premier lieu, on note une augmentation de la vasoconstriction et de la demande en oxygène². En effet, la cocaïne produit une augmentation liée à la dose de la tension

Mélanie Gilbert, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Hôpital Fleurimont.

artérielle (TA), de la FC et de la contractilité myocardique par une stimulation sympathique des récepteurs alpha α et β^2 . Au même moment, la cocaïne produit une vasoconstriction des artères coronaires^{1,2}. Ce phénomène se produit au niveau des artères tant saines qu'athéromateuses, mais est plus prononcé dans le cas des artères atteintes^{1,2}. Dans un deuxième temps, la cocaïne provoque une augmentation de l'agrégation des plaquettes en accroissant leur réponse à l'acide arachidonique et à l'ADP^{1,2}. De plus, la cocaïne augmente les concentrations de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène, de sorte que les consommateurs de cocaïne sont à risque de former des microthrombus, et ce, indépendamment de la présence d'une maladie athérosclérotique^{1,2}. Enfin, chez les animaux, on a démontré que la cocaïne amenait le développement précoce d'athérosclérose^{1,2}. Cette donnée a été corroborée par l'autopsie de jeunes consommateurs qui présentaient une fréquence accrue d'athérosclérose².

Tableau II : Complications²

Systèmes	Complications
Cardiaque	Vasospasme, ischémie, infarctus, arythmies, cardiomyopathie
Neurologique	Céphalée, hémorragie intracérébrale, convulsions
Vasculaire	Hypertension, vasculite, dissection aortique
Gastro-intestinal	Ischémie mésentérique, perforation intestinale
Pulmonaire	Dyspnée, hémoptysie, œdème pulmonaire
Musculosquelettique	Rhabdomyolyse

Le risque d'infarctus du myocarde est majoré de 24 fois dans les 60 minutes suivant l'ingestion de cocaïne, et ce, indépendamment de la quantité, de la voie d'administration et de la fréquence d'utilisation². Une vasoconstriction tardive peut également survenir lorsque la concentration des métabolites augmente¹. Ainsi, la plupart des patients présenteront leurs symptômes dans les 60 premières minutes, mais ceux-ci peuvent apparaître jusqu'à 24 heures suivant l'ingestion¹.

Selon deux études prospectives, seulement 6 % des consommateurs de cocaïne manifestant des douleurs angineuses ont une véritable évidence enzymatique d'infarctus aigu du myocarde¹. Cette sous-population est difficile à identifier sur la base de l'ECG, puisque ce dernier est anormal chez 56 % à 84 % de ces personnes¹. La littérature indique que 43 % des utilisateurs de cocaïne présentent des critères de thrombolyse à l'ECG sans manifester d'infarctus du myocarde¹. Chez cette clientèle, la sensibilité et la valeur prédictive positive de l'ECG ne sont que de 36 % et 18 %, respectivement¹. De

plus, la concentration de créatine kinase (CK et CK_{mb}) n'est pas un indicateur fiable du dommage myocardique, puisque cette valeur est élevée chez environ la moitié de ces sujets¹. Une activité motrice accrue, l'hyperthermie, des dommages musculaires et une rhabdomyolyse expliqueraient ce phénomène¹. La mesure des troponines est donc à privilégier¹. Enfin, peu de complications (arythmies ventriculaires malignes, insuffisance cardiaque) sont associées aux infarctus du myocarde reliés à la prise de cocaïne. Si elles se développent, 90 % d'entre elles surviendront dans les 12 heures suivant l'événement initial¹.

Traitement aigu

La vasoconstriction induite par la cocaïne semble facilitée par l'activation des récepteurs α -adrénergiques⁵. En effet, une étude menée auprès de 45 patients ayant reçu 2 mg/kg de cocaïne 10 % par voie intranasale a démontré que l'augmentation de la FC et de la TA ainsi que la diminution du diamètre de la coronaire gauche étaient renversées à leur niveau de base par la perfusion intracoronarienne d'un bloqueur α , la phentolamine, à raison de 0,4 mg/min⁵. Dans le groupe contrôle, ces valeurs n'étaient pas altérées par la perfusion intracoronarienne de salin physiologique⁵. L'utilisation de phentolamine par voie IV a par la suite été décrite chez un patient de 38 ans admis en raison de DRS consécutives à la cocaïne⁶. À la suite de l'administration de 20 mg de diazépam IV et de deux bolus IV de 1 mg de phentolamine, on nota la disparition des DRS et des modifications à l'ECG⁶. L'hypothèse véhiculée face aux β -bloquants est donc que leur utilisation amènerait une stimulation non opposée des récepteurs α et une augmentation paradoxale de la TA et de la vasoconstriction en présence de cocaïne. Des données contradictoires sont proposées dans la littérature.

Dans les années 70, le propranolol était considéré comme l'option thérapeutique de choix pour contrer les effets vasopresseurs de la cocaïne⁷. Une série de cas publiée en 1977 démontre que l'administration de propranolol IV à raison de 1 mg/min (dose maximum de 6 mg à 8 mg) renverse spécifiquement et sécuritairement l'HTA, la tachycardie et la tachypnée associées à l'utilisation intranasale de cocaïne⁷. Les valeurs de TA présentées par les auteurs ne témoignent pas d'hypertension artérielle paradoxale sur une période de suivi variant de 45 à 120 minutes après l'injection de propranolol⁷.

À l'opposé, un rapport de cas d'un homme de 53 ans ayant des antécédents d'abus de cocaïne témoigne du développement d'une HTA (de 170/118 à 180/140 mmHg) et d'une baisse de la FC (de 112 à 108 battements/minute) à la suite de l'administration de deux

bolus IV de 1 mg de propranolol⁸. Il est à noter que la dernière dose de cocaïne avait été prise par le patient de 30 à 40 minutes avant l'admission à la salle d'urgence⁸. Certains scientifiques ont remis en question la notion d'efficacité sur la FC proposée dans cet article, puisque cette dernière n'a diminué que de 4 battements par minute⁹. Selon eux, l'inefficacité du propranolol, au niveau tant de la TA que de la FC, serait due à une progression des concentrations sériques de cocaïne et à la faible dose de propranolol utilisée⁹. À l'opposé, les auteurs ont expliqué les résultats observés par le caractère non spécifique du propranolol au niveau des récepteurs β ⁸. Ainsi, l'inactivation des récepteurs β_1 aurait entraîné la baisse de la FC, et le blocage des récepteurs β_2 aurait contribué à la hausse de la TA, en laissant les récepteurs α non opposés⁸. En conclusion, les auteurs suggéraient de tester d'autres β -bloquants cardiosélectifs ou possédant la propriété de bloquer à la fois les récepteurs α et β ⁸.

Une étude randomisée à double insu a évalué l'effet de 2 mg de propranolol en injection intracoronarienne sur la vasoconstriction induite par une dose de 2 mg/kg de cocaïne par voie intranasale chez 30 patients¹⁰. Des mesures de TA, de FC et de débit sanguin du sinus coronarien étaient prises au début de l'étude, 15 minutes après l'administration de cocaïne et 5 minutes après l'injection de propranolol¹⁰. Les résultats révélaient une diminution du débit sanguin au niveau du sinus coronarien par suite de l'administration de cocaïne (139 ± 28 mL/min à 120 ± 20 mL/min)¹⁰. Cette valeur était à nouveau influencée à la baisse à la suite de l'utilisation de propranolol (100 ± 14 mL/min) ($p < 0,05$)¹⁰. Sur la base de ces résultats, les auteurs ont conclu que le propranolol potentialisait la vasoconstriction coronarienne consécutive à la cocaïne¹⁰.

La littérature rapporte l'utilisation de l'esmolol, un β -bloquant cardiosélectif à courte durée d'action, chez sept patients présentant des complications cardiovasculaires associées à la cocaïne¹¹. Le régime posologique utilisé était un bolus IV de 0,5 mg/kg sur une minute, suivi d'une perfusion IV de 0,05 mg/kg/min chez les patients ayant une FC supérieure à 130, une tension artérielle systolique (TAS) supérieure à 160 mmHg ou une tension artérielle diastolique (TAD) supérieure à 120 mmHg¹¹. Chez les patients ayant reçu du diazépam avant le début de l'administration de l'esmolol, on observa une persistance des complications cardiovasculaires¹¹. La perfusion d'esmolol était titrée jusqu'à l'atteinte des objectifs thérapeutiques (diminution de 20 % de la FC ou FC inférieure à 100 battements par minute, diminution de 15 % de la TAS, diminution de la TAD de 15 % ou TAD inférieure à 120 mmHg) ou l'atteinte d'une dose de 0,25 mg/kg/min¹¹.

En moyenne, on observa une chute de la TAS de 10 % (- 26 à + 15 %), une hausse de la TAD de 5 % (- 13 à + 50 %) et une baisse de la FC de 23 % (0 à + 35 %)¹¹. Des sept patients traités, trois ont présenté des effets indésirables, soit de l'hypotension, une hypertension marquée ou une détérioration de l'état ayant requis une intubation¹¹. Trois autres patients ont toutefois présenté des résultats positifs avec l'esmolol¹¹. Bien que les auteurs aient conclu à l'absence d'une réponse constante avec l'esmolol quant à la normalisation de la TA, on observa l'atteinte des objectifs thérapeutiques en ce qui concerne la FC¹¹.

Le β -bloquant ayant théoriquement les meilleures caractéristiques pharmacologiques afin de contrôler les complications cardiovasculaires induites par la cocaïne est le labétalol. Il bloque à la fois les récepteurs β et α , dans un rapport de 3 : 1 pour la voie orale et de 7 : 1 pour la voie IV. Le premier cas rapporté dans la littérature est celui d'un homme de 31 ans ayant ingéré 20 g de cocaïne¹². Un bolus IV de 10 mg de diazépam a été utilisé avec succès pour le traitement de ses convulsions tonico-cloniques à l'arrivée à la salle d'urgence¹². À l'ECG, on nota une tachycardie supraventriculaire variant entre 180 et 240 battements par minute¹². Les valeurs de TA étaient entre 220/110 et 280/140 mmHg¹². Un premier bolus IV de 20 mg de labétalol administré en 10 minutes diminua la FC à 96 battements par minute et la TA à 160/79 mmHg¹². Une perfusion IV de labétalol fut instaurée afin d'atteindre avec succès une FC inférieure à 100 battements par minute et une TAD inférieure à 90 mmHg¹². Des résultats similaires ont été obtenus chez un homme de 27 ans ayant reçu un bolus IV de 20 mg de labétalol¹³. Les paramètres hémodynamiques initiaux, qui indiquaient une TA de 220/110 mmHg et une FC de 180 battements par minute, ont été réduits à 180/110 mmHg et à 112 battements par minute en 30 minutes¹³.

Selon les données présentées, le labétalol semble efficace pour réduire la TA et la FC chez les patients intoxiqués à la cocaïne. Par contre, peu d'évidences scientifiques sont disponibles quant à son action sur la vasoconstriction coronarienne induite par la cocaïne. Une étude a été réalisée chez 15 patients âgés entre 40 et 79 ans ayant reçu 2 mg/kg de cocaïne par voie intranasale, afin de déterminer l'effet du labétalol (0,25 mg/kg IV sur 2 minutes) sur la FC, la tension artérielle moyenne (TAM) et la surface coronarienne mesurée par angiographie¹⁴. Ces mesures étaient prises au début de l'étude, 15 minutes après l'administration de cocaïne et 5 minutes après l'injection du labétalol¹⁴. Tous les anti-angineux étaient cessés 12 heures avant l'étude et une dose de 5 mg à 10 mg de diazépam était utilisée en prémédication¹⁴. L'administration de cocaïne a entraîné une diminution de 13 % de la surface corona-

rienne d'un segment proximal, moyen et distal de l'artère interventriculaire antérieure, aucune variation de la FC et une augmentation de la TAM de 10 mmHg ($p < 0,05$)¹⁴. L'injection de labétalol a produit une baisse de la TAM (117 ± 14 mm HG à 110 ± 11 mmHg) ($p < 0,05$), mais n'a amené aucun changement au niveau de la surface coronarienne ($3,47 \pm 1,37$ mm² à $3,37 \pm 1,32$ mm²) et de la FC ($p = \text{NS}$)¹⁴. Les auteurs expliquent ce résultat par le fait que l'activité du labétalol sur les récepteurs β prédomine sur son activité au niveau des récepteurs α aux doses normalement utilisées¹⁴. Il est à noter que, chez ces patients, un seul bolus a été utilisé et que l'effet d'une perfusion de labétalol au niveau de la vasoconstriction coronarienne demeure à éclaircir.

Sur la base des résultats présentés, les lignes directrices de l'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) suggèrent de limiter l'utilisation des β -bloquants aux patients présentant des DRS consécutives à la prise de cocaïne et chez qui on note une TAS supérieure à 150 mmHg ou une tachycardie à plus de 100 battements par minute¹⁵. Cette recommandation est de classe IIa, c'est-à-dire que le poids des évidences ou des opinions d'experts est en faveur de l'efficacité ou de l'utilité de ces agents¹⁵. Selon ces critères, notre patient aurait pu recevoir un β -bloquant. Le labétalol étant le seul β -bloquant ayant démontré qu'il n'aggravait pas la vasoconstriction coronarienne, il serait à privilégier.

Toutefois, les traitements de première ligne dans les situations d'ischémie cardiaque consécutive à la cocaïne demeurent les benzodiazépines, l'aspirine et la nitroglycérine^{1,2,4,15}. Il a été démontré que les effets anxiolytiques des benzodiazépines abaissent la TA et la FC^{1,2,4}. Les benzodiazépines sont donc particulièrement utiles chez les patients hypertendus, tachycardes et anxieux^{1,2,4}. De plus, elles procurent une protection contre les effets toxiques de la cocaïne au niveau du système nerveux central, notamment contre les convulsions^{1,2,4}. L'administration d'aspirine est recommandée pour des raisons théoriques, afin de prévenir la formation de thrombus^{1,2,4}. Par contre, aucune donnée dans la littérature n'appuie cette pratique. Enfin, la nitroglycérine peut être administrée afin de renverser la vasoconstriction coronarienne induite par la cocaïne^{1,2,4}. Il a été démontré que l'utilisation de 0,4 mg à 0,8 mg de nitroglycérine par voie sublinguale renversait la vasoconstriction induite par une dose de 2 mg/kg de cocaïne par voie intranasale et contribuait à diminuer les symptômes chez 23 patients¹⁶.

L'ACC/AHA place les bloqueurs des canaux calciques (BCC) par voie orale au même niveau de recommandation (classe I) que l'utilisation des nitrates¹⁵. En effet,

10 mg de vérapamil IV renversent l'HTA et la vasoconstriction coronarienne induite par la cocaïne¹⁷. Par contre, certains auteurs affirment que ces molécules ne devraient être utilisées qu'en cas d'échec aux nitrates⁴. On évoque le fait que les BCC ont démontré une augmentation de la mortalité et une diminution du délai d'apparition des convulsions reliées à une intoxication aiguë à la cocaïne chez les rats¹⁸. Si on doit les utiliser en contexte aigu, certains auteurs préconisent l'utilisation concomitante de benzodiazépines afin d'assurer une protection au niveau du système nerveux central⁴.

La phentolamine ne figure pas parmi les stratégies thérapeutiques suggérées par l'ACC/AHA. Par contre, certains auteurs la recommandent en faible dose (1 mg) lorsqu'il y a persistance de DRS malgré un nitrate ou un BCC^{1,2}. La thrombolyse est recommandée par l'ACC/AHA en cas de visualisation d'un thrombus à l'angiographie ou si l'ECG ne se normalise pas malgré l'utilisation de nitroglycérine ou d'un BCC¹⁵. Toutefois, on doit garder à l'esprit que la cocaïne augmente le risque d'hémorragie intracérébrale et que les fréquentes anomalies de l'ECG chez ces patients peuvent entraîner des thrombolyse non indiquées¹.

Prévention secondaire

La littérature rapporte que, parmi les patients ayant subi un infarctus du myocarde consécutif à la cocaïne, seulement 36 % présenteront des complications cardiovasculaires¹. Il existe donc peu d'écrits traitant de prévention secondaire chez ces jeunes patients. L'abandon de la cocaïne figure néanmoins en tête de liste, puisque ces patients sont à risque d'ischémie récurrente s'ils poursuivent leur consommation⁴. L'utilisation d'aspirine semblerait utile pour prévenir l'agrégation plaquettaire et la formation de thrombus⁴. Aucune donnée n'est disponible sur l'utilité des nitrates ou des BCC en prévention secondaire. Toutefois, leur profil de sécurité favorable en aigu ne semble pas contre-indiquer leur utilisation en prévention secondaire, si le développement précoce d'athérosclérose provoque des symptômes ischémiques. Enfin, le seul auteur traitant de l'utilisation des β -bloquants en prévention secondaire ne recommande pas leur utilisation, surtout si le patient a de forts risques de poursuivre sa consommation de cocaïne⁴. Il est à noter que 60 % des patients rapportent l'utilisation de cocaïne dans l'année suivant leur premier épisode ischémique⁴. Si le clinicien estime que les bénéfices surpassent les risques, les données présentées ci-haut semblent favoriser l'utilisation du labétalol, puisqu'il n'a pas été associé au développement d'hypertension paradoxale ni à une augmentation de la vasoconstriction coronarienne.

Conclusion

Les évidences disponibles sur l'utilisation des β -bloquants chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde relié à la prise de cocaïne sont peu abondantes. La littérature scientifique fait référence à des rapports de cas ou à de petites études randomisées. Comme dans bien des domaines, il faut estimer les risques associés à leur utilisation par rapport aux bénéfices potentiels que ces patients pourraient en retirer, et ce, dans un contexte où l'abandon d'une substance d'abus est difficile.

Pour toute correspondance :

Mélanie Gilbert

Département de pharmacie

CHUS, Hôpital Fleurimont

3001, 12^e avenue Nord, Sherbrooke (Québec) J1H 5N4

Tél. : (819) 346-1110, poste 13915

Télec. : (819) 820-6447

Abstract

Cocaine ingestion can cause several adverse effects, whether acute or chronic. In terms of cardiovascular complications, the risk of myocardial infarction increases by 24 times within 60 minutes after cocaine ingestion regardless of the quantity taken, the route of administration or the frequency of ingestion. The use of beta blockers to treat cocaine overdose remains controversial since it can cause a paradoxical increase in the blood pressure and coronary vasoconstriction by the stimulation of alpha receptors. This article will review the literature regarding the treatment of cocaine overdose.

Références

1. Lange R, Hillis D. Medical Progress: Cardiovascular Complications of Cocaine Use. *N Engl J Med* 2001;345: 357-8.
2. Morgan J. Cardiovascular complications of cocaine abuse. UpToDate Online 2002, version 10.3.
3. Lewis I, Castiglia M. Drugdex Drug evaluation: Cocaine. Micromedex Healthcare Series Vol. 115 Expires 03/2003.
4. Hollander J. The Management of Cocaine-Associated Myocardial Ischemia. *N Engl J Med* 1995;333:1267-72.
5. Lange R, Cigorroa R, Yancy C et coll. Cocaine-induced coronary-artery vasoconstriction. *N Engl J Med* 1989;321:1557-62.
6. Hollander J, Carter W, Hoffman R. Use of phentolamine for cocaine-induced myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1992;327:361.
7. Rappolt R, Gay G, Inaba D. Propranolol: A Specific Antagonist to cocaine. *Clin Tox* 1977;10:265-71.
8. Romoska E, Sacchetti A. Propranolol-Induced Hypertension in Treatment of Cocaine Intoxication. *Ann Emerg Med* 1985;14:1112-3.
9. Silverstein W, Lewin N, Goldfrank L. Management of the Cocaine-Intoxicated Patient. *Ann Emerg Med* 1987;16:234-5.
10. Lange R, Cigarria R, Flores E et coll. Potentiation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by beta-adrenergic blockade. *Ann Inter Med* 1990;113:993.
11. Sand C, Brody S, Wrenn K. Experience With Esmolol for the Treatment of Cocaine-Associated Cardiovascular Complications. *Am J Emerg Med* 1991;9:161-3.
12. Gay G, Loper K. The Use of Labetalol in the Management of Cocaine Crisis. *Ann Emerg Med* 1988;17:282-3.
13. Dusenberry S, Hicks M, Mariani P. Labetalol Treatment of Cocaine Toxicity. *Ann Emerg Med* 1987;16:235.
14. Boehrer J, Moliterno D, Willard J et coll. Influence of Labetalol on cocaine-Induced Coronary Vasoconstriction in Humans. *Am J Med* 1993;94:608-10.
15. Braunwald E, Antman E, Beasley J. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002;36:970.
16. Brogan W, Lange R, Kin A et coll. Alleviation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by nitroglycerin. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:581-6.
17. Negus B, Wilard J, Hillis D et coll. Alleviation of Cocaine-Induced Coronary Vasoconstriction with Intravenous Verapamil. *Am J Cardiol* 1994;73:510-3.
18. Derlet R, Albertson T. Potentiation of Cocaine Toxicity With Calcium Channel blockers. *Am J Emerg Med* 1989;7:464-8.