

Editorial

Perioperative care of the cocaine-abusing patient

Davy Cheng MD MSc FRCPC

When is the last time you have asked your patient if he or she had been using recreational drugs prior to this operation? Surprisingly, the answer "yes" may be increasing in our urban practice because of the escalating illicit abuse of cocaine in our society¹ and also of a renewed interest in cocaine on pain modulation for chronic pain management.^{2,3} Between 1983 and 1988, the incidence of patients seeking treatment at the Addiction Research Foundation of Ontario for cocaine abuse increased five-fold from 4.4% to 21.3%. The highest rate of current usage is among respondents aged 25 to 35 yr, single, white or blue collar workers or students.⁴ This editorial serves to heighten awareness about this growing problem and to examine the perioperative anaesthetic management of these patients.^{5,6}

Pharmacology

Cocaine, an alkaloid drug found in the leaves of the coca plant, was first used medically in 1884 by Carl Koller, an Austrian ophthalmologist. Historically, its chief medical use has been as a local anaesthetic, especially for the nose, throat, and cornea, because of its effectiveness in depressing nerve endings. It has been largely replaced by less toxic, synthetic local anaesthetics. Those who abuse cocaine because of its stimulating effects frequently do so by sniffing its fine white powder, often called "snow." In the mid-1980s, however, the use of "crack," a new, relatively inexpensive form of cocaine, surged. Crack is highly concentrated, chemically reconstituted, cocaine, in a pebble-like shape, that users smoke. By 1990, the use of highly addictive crack became the most widely abused illicit drug in the United States.

Topical intranasal cocaine ($1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) is rapidly absorbed with peak plasma concentrations ($120\text{--}474 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$) occurring within 30–60 min and is still detectable in plasma for up to six hours.⁷ Cocaine has a biological half-life of 0.5–1.5 hr, a volume of distribution

of $2 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, and a systemic clearance of $2 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$. Only 1–5% of cocaine is cleared unmetabolized in urine where it may be detected for 3–6 hr after use. However, its two major metabolites (80%), ecgonine methyl ester and benzoylecgonine, can be detected in urine for 14–60 hr after cocaine administration.⁸ Metabolically, cocaine is hydrolyzed by plasma cholinesterase.⁹

Signs and symptoms of cocaine toxicity

In evaluating and treating these apparently young healthy patients, a high degree of suspicion is required as the profile of the cocaine abuser has changed to a poorer, less educated, younger population. The presenting symptoms are mainly cardiopulmonary (40%), psychiatric (22%), and neurological (13%).¹⁰ It is important to remember that these patients usually abuse multiple drugs. Cocaine produces central and peripheral adrenergic stimulation by increasing the postsynaptic concentration of norepinephrine and dopamine by blocking their presynaptic re-uptake.

In preoperative assessment, these patients may manifest feelings of excitation, elation, well-being, enhanced physical strength and mental capacity, and a lessened sense of fatigue. The chronic user can develop a full toxic paranoid psychosis which can lead to violent antisocial behaviour. Long-term use can also result in weight loss, deterioration of the nervous system, and digestive problems. Cocaine is psychologically habit-forming. Abrupt withdrawal is followed by hunger, fatigue, and depression.⁵

Cardiopulmonary examination may reveal tachycardia, severe hypertension, acute aortic dissection,¹¹ cardiac arrhythmia, ventricular fibrillation, myocardial ischaemia, infarction, and sudden death. Cocaine can cause accelerated coronary artery disease, induce coronary spasm, and reduce coronary blood flow.¹² Alveolar haemorrhage or pulmonary oedema can also result from cocaine inhalation.^{13,14} Neurologically, patients may present with cerebral vasospasm, ischaemia or stroke,¹⁵ seizure, hyperpyrexia, and muscle rigidity.⁶ During general anaesthesia, hyperpyrexia (to 41°C) and sympathomimetic ac-

From the Department of Anaesthesia, University of Toronto, The Toronto Hospital, 200 Elizabeth St., Toronto, Ontario M5G 2C4.

tivity of a cocaine overdose can mimic malignant hyperthermia. In reviewing the renal system, these patients may suffer from acute renal failure with rhabdomyolysis¹⁶ or renal infarction.¹⁷ In assessing pregnant patients, be alert of cocaine-induced uterine vasoconstriction with impaired placental function or placental abruption.¹⁸

Drug interactions

The acute fatal cocaine toxicity of cardiac arrhythmia, pulmonary oedema, coronary spasm, myocardial ischaemia, and sudden death may never reach our operating rooms. It is the sublethal cocaine toxicity cases that we are concerned with. Medical examiner reports involving cocaine suggest that drug interactions may be a prominent cause of perioperative morbidity and mortality.¹⁹

The case report by Singh *et al.* in this issue highlights the association of cocaine use with the intraoperative development of systemic hypertension, acute pulmonary oedema, and transient reduced left ventricular function in a young man undergoing eye surgery. Although the authors attributed this cardiac morbidity to the toxic effect of cocaine usage, it is more likely that the cardiac morbidity was precipitated by the interaction of phenylephrine with cocaine.²⁰ There are a number of these adverse reports in surgical ENT and anaesthesia literature regarding the interaction of cocaine and vasoconstrictors.⁶ Vasoconstrictors like phenylephrine hydrochloride (neosynephrine)²¹ and felypressin²² can precipitate hypertensive crises, ventricular tachycardia, and myocardial ischaemia during acute cocaine toxicity.

The precipitous systemic toxicity of cocaine and general anaesthesia is mostly reported anecdotally. It is rarely a simple straightforward case of cause and effect, but usually involves an interaction of potent vasoactive drugs with cocaine. Cocaine markedly potentiates both direct-acting sympathomimetics and other vasoactive substrates for neuronal amine re-uptake. Topically, 1.5 mg · kg⁻¹ cocaine or plasma concentration doses of 330 ng · ml⁻¹ do not exert any clinically important sympathomimetic effects in anaesthetized patients with coronary artery disease.²³ The overwhelming sympathetic stimulation from cocaine overdose is able to be suppressed by a deep plane of general anaesthesia. It appears that the influence of stimuli increasing endogenous circulating epinephrine and norepinephrine levels are more prone to cocaine-induced complications. Therefore, it is the interaction of vasoactive drugs with cocaine that warrants caution during general anaesthesia.

Halothane may, potentially, lower the minimal dysrhythmic dose of epinephrine. Ketamine also markedly potentiates the cardiovascular toxicity of cocaine.^{24,25} In an acute swine model of sublethal toxic levels of cocaine, 0.75 MAC isoflurane was associated with cardiac arrhyth-

mias and elevated systemic vascular resistance which was attenuated at 1.5 MAC isoflurane. An apparent transmural redistribution of blood flow unaffected by anaesthetic depth was observed during cocaine administration; possibly related to an interaction between demand-mediated increases in global myocardial perfusion and cocaine-induced epicardial coronary vasoconstriction.²⁶ Other major organ blood flows were preserved during isoflurane anaesthesia and cocaine toxicity, with the exception of reduced splenic blood flow.²⁷ The cardiovascular and neurological toxicity of cocaine may relate to its high affinity and accumulation in these vessel-rich organs.

Interaction with psychotropic drugs is unpredictable.²⁸ Tricyclic antidepressant which blocks monoamine re-uptake, e.g., amitriptyline, has been shown to have a protective effect on mortality only when administered either ten days or one day before a lethal dose of cocaine was given to experimental animals.²⁹ Phenelzine (monoamine oxidase inhibitor) has been implicated in causing a delayed excitatory reaction of convulsion and hyperpyrexia.³⁰

Management

During adverse reaction, the primary efforts should be directed toward airway protection, maintenance of adequate ventilation, control of cardiac rhythm and haemodynamic function, suppression of seizures and temperature regulation.³¹ Propranolol has been used to treat the β -adrenergic cardiac effects of cocaine,³² but may potentiate coronary vasoconstriction. Labetalol offers better hypertension control with α - and β -blockade.³³ Esmolol has allowed titratable control of hypertension without the α -mediated coronary and peripheral vasoconstriction.³⁴ Experimental studies have suggested that calcium channel blockers may be useful for cocaine cardiotoxicity.³⁵ Benzodiazepines, which have an effect on the limbic system, appear to be the most appropriate therapy for cocaine-induced convulsion. Chlorpromazine has been used to treat hyperthermia, but may lower seizure threshold.³⁶ Furthermore, naloxone may potentiate the action of cocaine.³⁷

In conclusion, a careful history and physical examination with a high index of suspicion are essential to determine the differential diagnosis of cocaine toxicity. Continuous electrocardiographic and arterial blood pressure monitoring is vital because fatal cocaine cardiotoxicity is unpredictable and rapid in onset. Halothane and ketamine should be avoided. Direct-acting sympathomimetics and vasoconstrictors that are substrate for neuronal amine re-uptake should also be avoided. Adequate depth of anaesthesia must be achieved if administered. Postoperative recovery and monitoring of these patients should also not be overlooked.

La prise en charge du cocaïneomane à la période périopératoire

Quand avez-vous demandé la dernière fois à un patient ou une patiente s'il ou si elle faisait usage de stupéfiants? En pratique urbaine, la fréquence des réponses positives pourrait vous surprendre à cause de l'augmentation de l'abus de la cocaïne dans notre société,¹ et aussi à cause du renouveau d'intérêt suscité par la notion de modulation de la douleur chronique par la cocaïne.^{2,3} Entre 1983 et 1988, le nombre des cocaïnomanes en quête d'assistance à l'Addiction Research Foundation de l'Ontario a quintuplé, passant de 4,4% à 21,3%. Le groupe le plus important des usagers de la cocaïne comprend des sujets âgés de 25 à 35 ans, célibataires, employés de bureau, travailleurs manuel ou étudiants.⁴ Cet éditorial vise à attirer l'attention sur ce problème grandissant et à discuter la conduite à suivre à la période chirurgicale.^{5,6}

Pharmacologie

La cocaïne est extraite de la feuille de coca et a d'abord été utilisée en médecine en 1884 par l'ophtalmologiste autrichien Carl Koller. Sa capacité d'inhiber les terminaisons nerveuses la rendait particulièrement utile comme anesthésique local nasal, pharyngé et cornéen. Depuis, la cocaïne a cédé sa place à des anesthésiques locaux de synthèse beaucoup moins toxiques. Ceux qui en abusent pour ses propriétés stimulantes la reniflent sous forme de poudre blanche, « la neige ». Cependant, au milieu des années 1980, une nouvelle forme, relativement moins chère, « le crack » a fait son apparition. Le crack est une forme très concentrée de cocaïne reconstituée, « la roche », qui est inhalée en fumée. Le crack qui provoque une pharmacodépendance extrême est maintenant devenu depuis 1990 la drogue illicite la plus utilisée aux E.U.A.

La cocaïne topique par la voie intranasale ($1,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) est rapidement absorbée avec des concentrations maximales ($120\text{--}474 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1}$) en 30–60 min et on peut encore la détecter dans le plasma après six heures.⁷ La demi-vie biologique de la cocaïne est de 0,5–1,5 h, son volume de distribution de $2 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, et sa clairance systémique de $2 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$. Seulement 1–5% de la cocaïne est excrétée inchangée dans l'urine où on peut la détecter de 3 à 6 h après son absorption. Cependant, ses deux principaux métabolites (80%), le méthyle ester d'ecgonine et la benzoylecgonine, peuvent être décelés dans l'urine de 14–60 h après la prise de cocaïne.⁸ La cocaïne est hydrolysée par la cholinestérase plasmaticque.⁹

Les signes et symptômes de la toxicité à la cocaïne

Comme son profil a évolué vers un sujet plus jeune, plus pauvre et moins éduqué, l'évaluation et le traitement du cocaïnomanes en bonne santé apparente requière un haut degré de perspicacité. Les symptômes sont surtout cardiopulmonaires (40%), psychiatriques (22%) et neurologiques (13%).¹⁰ Il est important de se rappeler que ces personnes utilisent généralement plusieurs drogues. La cocaïne provoque une stimulation adrénergique périphérique et centrale en augmentant la concentration post-synaptique de la norépinéphrine et de la dopamine par blocage du recaptage présynaptique.

Lors de l'évaluation préopératoire, ces malades manifesteront souvent de l'excitation, de l'exultation, une sensation de bien-être, de force physique et de capacité mentale augmentées avec perte de la sensation de fatigue. L'utilisateur chronique peut développer une psychose paranoïde complète qui peut conduire à un comportement antisocial violent. L'utilisation de longue durée peut aussi produire une perte de poids, une détérioration nerveuse et des problèmes digestifs. La cocaïne crée de l'accoutumance psychologique. La fatigue, la faim et la dépression suivent un retrait subit.⁵

A l'examen cardio-pulmonaire, on sera souvent confronté avec de la tachycardie, de l'hypertension grave, un anévrisme disséquant aigu de l'aorte,¹¹ des arythmies, de la fibrillation ventriculaire et la mort subite. La cocaïne accélère l'insuffisance coronarienne, provoque le spasme coronarien et diminue le flux coronaire.¹² L'inhalation de cocaïne peut provoquer l'hémorragie alvéolaire ou l'oedème pulmonaire.^{13,14} Sur le plan neurologique, ces malades sont sujets au vasospasme cérébral, à l'ischémie cérébrale ou à l'accident vasculaire cérébral,¹⁵ au convulsions, à l'hyperpyrexie et à la rigidité musculaire.⁶ Pendant l'anesthésie générale, l'hyperpyrexie (jusqu'à 41°C) et les effets sympathomimétiques d'une dose excessive de cocaïne peuvent simuler l'hyperthermie maligne. Sur le plan rénal, ces malades manifesteront souvent de l'insuffisance rénale aiguë par rhabdomyolyse¹⁶ ou un infarctus rénal.¹⁷ Chez la femme enceinte. Il faut craindre la vasoconstriction utérine induite par la cocaïne avec insuffisance placentaire ou hématome rétroplacentaire.¹⁸

Les interactions pharmacologiques

A cause de l'extrême toxicité de la cocaïne, il est possible qu'avant même d'atteindre la salle d'opération, le patient décède d'arythmies, d'oedème pulmonaire, de spasme coronarien, d'ischémie myocardique ou de mort subite. Nous devons donc porter notre attention sur les cas de toxicité sublétales. Les rapports du coroner sur la cocaïne suggèrent que l'interaction pharmacologique pourrait être la cause principale de la morbidité et de la mortalité périopératoires.¹⁹

L'observation de Singh *et al.* publiée dans le Journal-

met en lumière l'association de la cocaïne avec l'apparition de l'hypertension systémique, l'œdème pulmonaire aigu et l'insuffisance ventriculaire gauche transitoire chez un jeune homme soumis à une chirurgie oculaire. Bien que les auteurs attribuent cette morbidité cardiaque aux effets toxiques de la prise de cocaïne, il est plus plausible que cet incident ait été précipité par l'interaction de la cocaïne avec la phényléphrine.²⁰ On trouve bon nombre d'observations en chirurgie O.R.L. et dans la littérature anesthésique qui rapportent l'interaction de la cocaïne avec des vasoconstricteurs.⁶ Au cours de l'intoxication aiguë à la cocaïne, des vasoconstricteurs comme l'hydrochlorure de phényléphrine, (néo-synéphrine)²¹ et la félypressine²² peuvent précipiter des crises hypertensives, de la tachycardie ventriculaire et l'infarctus du myocarde.

Jusqu'à maintenant, la toxicité fulgurante de la cocaïne pendant l'anesthésie générale a été rapportée sous forme d'anecdotes. Il s'agit rarement d'observations simple relation de cause à effet mais implique ordinairement une interaction de substance vasoactives puissantes avec la cocaïne. La cocaïne potentialise fortement autant les sympathomimétiques directs que les substrats vasoactifs aminés dont la régulation est influencée par le recaptage par le neurone. En application topique, 1,5 mg · kg⁻¹ de cocaïne (ou une concentration plasmatique de 330 ng · ml⁻¹ ne produit pas d'effets sympathomimétiques cliniques chez le cor anesthésié.²³ On peut supprimer la stimulation sympathique catastrophique de la cocaïne par un plan d'anesthésie profond. Il semble que les stimuli qui augmentent les concentrations de l'épinéphrine et de la norépinéphrine circulantes produisent cette disposition aux complications induites par la cocaïne. C'est donc l'interaction des drogues vasoactives avec la cocaïne qui présente le plus grand danger de l'anesthésie générale.

Potentiellement, l'halothane pourrait abaisser le seuil arythmogène de l'épinéphrine. La kétamine potentialise fortement la toxicité cardio-vasculaire de la cocaïne.^{24,25} Sur le porc utilisé comme modèle, avec des doses sub-létales de cocaïne, l'isoflurane 0,75 MAC est associé à des arythmies et à une élévation de la résistance vasculaire systémique qui s'atténuent lorsque le MAC atteint 1,5. Pendant l'administration de cocaïne, on observe une redistribution transmurale du débit sanguin indépendante de la profondeur de l'anesthésie; ce phénomène pourrait s'expliquer par l'interaction entre l'augmentation de la perfusion myocardique globale provoquée par la demande et la vasoconstriction coronarienne épicaudique induite par la cocaïne.²⁶ Tous les autres débits importants sont préservés pendant l'anesthésie à l'isoflurane associée à des taux toxiques de cocaïne, à l'exception du débit splénique qui est réduit.²⁷ La toxicité cardio-vasculaire et neurologique de la cocaïne pourrait donc résulter de sa grande

affinité et de son accumulation dans ces organes hautement vascularisés.

L'interaction avec les psychotropes est imprévisible.²⁸ Il a été démontré que les antidépresseurs tricycliques qui inhibent la désamination oxydative comme l'amyltriptyline n'ont un effet protecteur que lorsqu'ils sont administrés soit dix jours avant ou la journée qui précède une dose létale de cocaïne à des animaux.²⁹ On croit que la phénelzine (un autre inhibiteur de l'amine oxydase) produit une réaction excitatrice tardive sous la forme de convulsions et d'hyperpyrexie.³⁰

Conduite à suivre

Pendant une réaction défavorable, il faut d'abord s'efforcer de protéger la liberté de la filière respiratoire, de maintenir une ventilation suffisante, de contrôler le rythme cardiaque et l'hémodynamique, de supprimer les convulsions et de contrôler la température.³¹ Le propranolol a été utilisé pour traiter les effets β-adrénergiques de la cocaïne,³² mais est susceptible d'exagérer la vasoconstriction des coronaires. Le labétalol procure un meilleur contrôle de l'hypertension par inhibition α et β.³³ L'esmolol permet par titrage de limiter l'hypertension sans vasoconstriction coronarienne et périphérique à médiation α.³⁴ Des études suggèrent que les inhibiteurs calciques pourraient être utiles contre la cardiotoxicité de la cocaïne.³⁵ Les benzodiazépines par leur action sur le système limbique semblent les anti-convulsivants les plus appropriés. la chlorpromazine a été utilisée pour traiter l'hyperthermie, mais pourrait aussi abaisser le seuil des convulsions.³⁶ La naloxone potentialiserait les effets de la cocaïne.

Pour conclure, l'histoire, l'examen physique rigoureux et la perspicacité sont essentiels pour établir le diagnostic différentiel de l'intoxication par la cocaïne. L'enregistrement continu de l'ECG et de la pression artérielle sont vitaux parce que la cardiotoxicité potentiellement fatale est imprévisible et foudroyante. L'halothane et la kétamine, devrait être évité. Les sympathicomimétiques à action directe et les vasoconstricteurs aminés dont la régulation dépend du recaptage nerveux devraient aussi être évités. Si on doit administrer une anesthésie générale, elle doit être suffisamment profonde. Le réveil et le monitoring de ces patients ne doivent pas être négligés.

References

- 1 Adams EH, Kozel NJ. Cocaine use in America: introduction and overview. NIDA Res Monogr 1985; 61: 1-7.
- 2 Kauppila T, Mecke E, Pertovaara A. Enhancement of morphine-induced analgesia and attenuation of morphine-induced side-effects by cocaine in rats. Pharmacol Toxicol 1992; 71: 173-8.

- 3 *Kaiko RF, Kanner R, Foley KM, et al.* Cocaine and morphine interaction in acute and chronic cancer pain. *Pain* 1987; 31: 35-45.
- 4 *Adlaf EM, Smart RG.* The Ontario adult alcohol and other drug use survey 1977-1989. Addiction Research Foundation of Ontario 1989.
- 5 *Gawin FH, Ellinwood EH Jr.* Cocaine and other stimulants. Action, abuse, and treatment. *N Engl J Med* 1988; 318: 1173-82.
- 6 *Fleming JA, Byck R, Barash PG.* Pharmacology and therapeutic applications of cocaine. *Anesthesiology* 1990; 73: 518-31.
- 7 *Van Dyke C, Barash PG, Jatlow P, Byck R.* Cocaine: plasma concentrations after intranasal application in man. *Science* 1976; 191: 859-61.
- 8 *Jatlow PI.* Drug abuse profile: cocaine. *Clin Chem* 1987; 33: 66B-71B.
- 9 *Inaba T, Stewart DJ, Kalow W.* Metabolism of cocaine in man. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 23: 547-52.
- 10 *Brody SL, Slovits CM, Wrenn KD.* Cocaine-related medical problems: consecutive series of 233 patients. *Am J Med* 1990; 88: 325-31.
- 11 *Grannis FW Jr, Bryant C, Caffaratti JD, Turner AF.* Acute aortic dissection associated with cocaine abuse. *Clin Cardiol* 1988; 11: 572-4.
- 12 *Lange RA, Cigarroa RG, Yancy CW Jr, et al.* Cocaine-induced coronary-artery vasoconstriction. *N Engl J Med* 1989; 321: 1557-62.
- 13 *Kissner D, Lawrence W, Selis J, et al.* Crack lung: pulmonary disease caused by cocaine abuse. *Am Rev Respir Dis* 1976; 136: 1250-2.
- 14 *Hoffman CK, Goodman PC.* Pulmonary edema in cocaine smokers. *Radiology* 1989; 172: 463-5.
- 15 *Levine SR, Welch KMA.* Cocaine and stroke. Current concepts of cerebrovascular disease. *Stroke* 1987; 22: 25-9.
- 16 *Merigian KS, Roberts JR.* Cocaine intoxication: hyperpyrexia, rhabdomyolysis and acute renal failure. *Clin Toxicol* 1987; 25: 135-48.
- 17 *Sharff JA.* Renal infarction associated with intravenous cocaine use. *Ann Emerg Med* 1984; 13: 1145-7.
- 18 *Levy M, Koren G.* Obstetric and neonatal effects of drug abuse. *Emerg Med Clin North Amer* 1990; 8: 633-52.
- 19 *Finkle BS, McCloskey KL.* The forensic toxicology of cocaine. *NIDA Res Monogr* 1977; 13: 153-92.
- 20 *Singh PP, Dimich I, Shamsi A.* Intraoperative pulmonary oedema in a young cocaine smoker. *Can J Anaesth* 1994; 41: 961-4.
- 21 *Meyers EF.* Cocaine toxicity during dacryocystorhinostomy. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 842-3.
- 22 *el-Din AS, Mostafa SM.* Severe hypertension during anaesthesia for dacryocystorhinostomy. *Anaesthesia* 1985; 40: 787-9.
- 23 *Barash PG, Kopriva CJ, Langou R, et al.* Is cocaine a sympathetic stimulant during general anesthesia? *JAMA* 1980; 243: 1437-9.
- 24 *Koehntop DE, Liao JC, Van Bergen FH.* Effects of pharmacologic alterations of adrenergic mechanisms by cocaine, tropolone, aminophylline, and ketamine on epinephrine-induced arrhythmias during halothane-nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1977; 46: 83-93.
- 25 *Chiu YC, Brecht K, Das Gupta DS, Mhoon E.* Myocardial infarction with topical cocaine anesthesia for nasal surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 112: 988-90.
- 26 *Boylan J, Cheng D, Feindel C, Sandler A, Boylen P.* Cocaine toxicity and isoflurane anaesthesia - haemodynamics and myocardial metabolism. *Can J Anaesth* 1992; 39: A27.
- 27 *Boylan J, Cheng DCH, Sandler AN, Feindel C, Carmichael F, Boylan P.* Cocaine-Isoflurane interaction in swine: regional blood flow effects. *Anesth Analg* 1993; 76: S26.
- 28 *Jones TR.* Cocaine and other drug interactions. Strategies for research on the interactions of drugs abuse. *NIDA Res Monogr* 1986; 68: 142-53.
- 29 *Antelman SM, Kocan D, Rowland N, de Giovanni L, Chioda LA.* Amitriptyline provides long-lasting immunization against sudden cardiac death from cocaine. *Eur J Pharmacol* 1981; 69: 119-20.
- 30 *Tordoff SG, Stubbing JF, Linter SPK.* Delayed excitatory reaction following interaction of cocaine and monoamine oxidase inhibitor (phenelzine). *Br J Anaesth* 1991; 66: 516-8.
- 31 *Gay GR.* Clinical management of acute and chronic cocaine poisoning. *Ann Emerg Med* 1982; 11: 562-72.
- 32 *Rappolt RT, Gay GR, Inaba SD.* Propranolol: a specific antagonist to cocaine. *Clin Toxicol* 1977; 10: 265-71.
- 33 *Gay GR, Loper KA.* The use of labetalol in the management of cocaine crisis. *Ann Emerg Med* 1988; 17: 282-3.
- 34 *Pollan S, Tadjiechy M.* Esmolol in the management of epinephrine- and cocaine-induced cardiovascular toxicity. *Anesth Analg* 1989; 69: 663-4.
- 35 *Hale SL, Alkes KJ, Rezkalla SH, Eisenhauer AC, Kloner RA.* Nifedipine protects the heart from the acute deleterious effects of cocaine if administered before but not after cocaine. *Circulation* 1991; 83: 1437-43.
- 36 *Fekete M, Borsej J.* Chlorpromazine-cocaine antagonism: its relation to changes of dopamine metabolism in the brain. *Eur J Pharmacol* 1971; 16: 171-5.
- 37 *Byck R, Ruskis A, Ungerer J, Jatlow P.* Naloxone potentiates cocaine effect in man. *Psychopharmacol Bull* 1982; 18: 214-5.