

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**ОСОБЕННОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕКСИКОРА С НЕКОТОРЫМИ АНТИАРИТМИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРИ ОСТРОЙ ОККЛЮЗИИ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Котляров А.А., Сернов Л.Н.

Мордовский госуниверситет им. Н.П. Огарева, кафедра госпитальной терапии, Саранск. Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ, Старая Купавна Московской области

Резюме

Цель исследования состояла в изучении влияния внутривенного введения мексикора (7 мг/кг) на электрофизиологические, гемодинамические эффекты и противоаритмическую активность нибентана (1 мг/кг), пропранолола (1,4 мг/кг), верапамила (0,4 мг/кг) при острой ишемии миокарда в эксперименте. Эксперименты проводили на кошках. Оценивали изменение автоматизма синусового узла, проводимости, рефрактерности и возбудимости миокарда. Определяли уровни внутрижелудочкового и артериального давления, анализировали противоаритмическую активность. Профилактическое применение мексикора в комбинации с антиаритмиками при острой окклюзии коронарной артерии не сопровождается ослаблением их влияния на электрофизиологические параметры сердца. Имелась тенденция к усилению антиоксидантом мембраностабилизирующего действия изученных препаратов. Мексикор не ослабляет антиаритмическую активность нибентана и пропранолола и усиливает защитное действие верапамила при окклюзионных аритмиях; как антиоксидант, он уменьшает кардиодепрессивное и гипотензивное действие антиаритмических препаратов при острой окклюзии коронарной артерии.

Ключевые слова: мексикор, нибентан, пропранолол, верапамил, электрофизиологические эффекты, антиаритмическая активность.

Фармакологическая коррекция метаболических нарушений при ишемии миокарда является одним из самых притягательных и запутанных разделов фармакологии. К сожалению, эффективность большинства препаратов с так называемой «метаболической активностью» невысока. Очередная серия недавно завершившихся исследований показала неэффективность витаминов с антиоксидантными свойствами в профилактике ИБС и ее осложнений [1, 3]. Однако интерес исследователей не ослабевает, более того, внедрение в клиническую практику таких препаратов, как триметазидин, димефосфон, эмоксипин, мексидол и др., обнадеживает [4, 2, 7].

Во Всероссийском научном центре по безопасности биологически активных веществ разработана лекарственная форма отечественного антиоксиданта — оксиэтилметилпиридинасукцината [6] под названием мексикор в капсулах, которая разрешена к клиническому применению в кардиологии. Представляло интерес оценить перспективы парентерального введения препарата при острой ишемии миокарда в эксперименте.

Цель исследования состояла в изучении влияния мексикора на электрофизиологические, гемодинамические эффекты нибентана, пропранолола, верапамила при острой ишемии миокарда в эксперименте, а также в оценке противоаритмической эффективнос-

ти профилактического введения антиоксиданта с антиаритмиками перед острой окклюзией коронарной артерии.

Материал и методы

Эксперименты проведены на кошках, наркотизированных этаминалом-натрия (40 мг/кг) внутривенно. В течение всего периода наблюдения (50 мин) животные находились на аппаратном дыхании.

Измерение электрофизиологических параметров. В эксперименте оценивали длительность РР и время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) (автоматизм синусового узла), длительность интервалов Р, PQ и QRS по чреспищеводной электрограмме (проводимость), продолжительность эффективных рефрактерных периодов предсердия (ЭРПП), атрио-вентрикулярного узла (ЭРПВУ) и желудочка (ЭРПЖ) (рефрактерность), величину порогов возбуждения предсердия (ПП) и желудочка (ПЖ) (возбудимость) [5].

Измерение гемодинамических параметров. Подопытным животным осуществляли катетеризацию полости левого желудочка через верхушку сердца и катетеризацию бедренной артерии. Уровень внутрижелудочкового и артериального давления определяли при помощи датчиков давления «Бентли» на самописце фирмы «Уго Базиль». При помощи дифференцирующего устройства регистрировали скорость сок-

Таблица 1

Влияние нибентана, пропранолола и верапамила на показатели автоматизма синусового узла и проводимости при окклюзии коронарной артерии (ОКА)

Регистрируемые параметры	Время, мин.	Контроль ОКА	Нибентан 1 мг/кг	Пропранолол 1,4 мг/кг	Верапамил 0,4 мг/кг
Интервал PP, %	10—20	117±2*	126±3*#	144±4*#	114±3*
	30—40	108±1*	136±3*#	155±10*#	117±4*#
	50—60	107±2*	138±3*#	160±11*#	121±1*#
ВВФСУ, %	10—20	114±3*	130±2*#	137±6*#	107±3
	30—40	108±3*	135±2*#	151±11*#	107±4
	50—60	108±7	137±2*#	144±14*#	107±4
Интервал P, %	10—20	98±3	139±3*#	115±2*#	115±6*#
	30—40	95±5	135±1*#	124±5*#	111±5*#
	50—60	95±5	134±2*#	111±4*#	109±6
Интервал PQ, %	10—20	107±4	126±7*#	140±6*#	105±3
	30—40	104±2	129±6*#	144±5*#	110±1*#
	50—60	100±0	128±3*#	149±9*#	104±3
Интервал QRS, %	10—20	94±3	123±5*#	113±8#	114±6*#
	30—40	94±3	134±5*#	116±9#	120±22
	50—60	88±2*	138±7*#	116±9#	100±0#

Примечание: * — отличия достоверны по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$; # — отличие от контроля достоверно при $p < 0,05$.

ращения (dp/dt max) левого желудочка [9]. Электрофизиологические и гемодинамические параметры определяли через 10, 30 и 50 минут после окклюзии коронарной артерии.

Изменения электрофизиологических и гемодинамических параметров оценивали в процентах по отношению к исходному уровню.

Противоаритмическую активность учитывали по уменьшению появления одиночных, парных, полиморфных желудочковых экстрасистол, спонтанной и индуцированной при электрофизиологическом исследовании (ЭФИ) желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков (ЖТ/ФЖ).

Достоверность различий полученных результатов определяли с использованием программы Microsoft Excel по критерию t-Стьюдента и χ^2 .

Результаты

В контрольной серии опытов ($n=7$) после окклюзии коронарной артерии наблюдалось улучшение внутрижелудочковой проводимости, укорочение эффективных рефрактерных периодов предсердий и желудочков, повышение возбудимости желудочков, то есть происходили изменения, увеличивающие аритмогенную готовность миокарда (табл. 1, 2).

Нибентан в дозе 1 мг/кг ($n=6$), пропранолол в до-

Таблица 2

Влияние нибентана, пропранолола и верапамила на показатели рефрактерности и возбудимости миокарда при окклюзии коронарной артерии (ОКА)

Регистрируемые параметры	Время, мин.	Контроль ОКА	Нибентан 1 мг/кг	Пропранолол 1,4 мг/кг	Верапамил 0,4 мг/кг
ЭРП предсердия, %	10-20	72±3*	143±6*#	130±3*#	113±4*#
	30-40	78±2*	154±6*#	136±4*#	134±7*#
	50-60	80±1*	159±5*#	159±12*#	134±9*#
ЭРП АВУ, %	10-20	97±7	145±13*#	124±4*#	115±5*
	30-40	101±6	164±14*#	126±3*#	107±6
	50-60	89±16	160±14*#	131±8*#	106±3
ЭРП желудочка, %	10-20	87±5*	138±4*#	107±1*#	84±4*
	30-40	79±4*	158±5*#	113±4*#	83±8*
	50-60	85±9*	149±6*#	110±5*#	95±7
Порог возбуждения предсердия, %	10-20	98±2	122±15	107±7	103±4
	30-40	98±2	115±13	100±0	103±4
	50-60	99±2	100±0	100±0	103±3
Порог возбуждения желудочка, %	10-20	93±2*	192±11*#	100±0#	112±8#
	30-40	93±3*	200±30*#	108±9	104±4#
	50-60	97±4	225±37*#	108±9	105±5

Примечание: * - отличия достоверны по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$; # - отличие от контроля достоверно при $p < 0,05$.

Таблица 3

Влияние комбинаций мексикора с антиаритмиками на показатели автоматизма синусового узла и проводимости при окклюзии коронарной артерии (ОКА)

Регистрируемые параметры	Время, мин.	Контроль ОКА	Нибентан + мексикор	Пропранолол + мексикор	Верапамил + мексикор
Интервал PP, %	10-20	117±2*	149±8*#	126±5*#	115±2*#
	30-40	108±1*	142±10*#	128±7*#	119±1*#
	50-60	107±2*	142±13*	129±8*#	121±2*#
ВВФСУ, %	10-20	114±3*	149±7*#	123±4*	117±4*
	30-40	108±3*	137±9*#	127±4*#	122±6*#
	50-60	108±7	132±8*#	129±6*	128±7*#
Интервал P, %	10-20	98±3	132±12*#	110±4*#	107±4#
	30-40	95±5	131±9*#	110±4*#	113±2*#
	50-60	95±5	122±7*#	114±5*#	113±2*#
Интервал PQ, %	10-20	107±4	135±9*#	111±3*	116±3*
	30-40	104±2	132±8*#	115±4*#	121±6*#
	50-60	100	125±7*#	118±4*#	122±6*#
Интервал QRS, %	10-20	94±3	151±13*#	107±4#	105±5
	30-40	94±3	156±14*#	107±3#	106±6
	50-60	88±2*	143±14*#	106±2#	106±6#

Примечание: * - отличия достоверны по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$; # - отличие от контроля достоверно при $p < 0,05$.

зе 1,4 мг/кг ($n=6$) и верапамил в дозе 0,4 мг/кг ($n=6$) вводили за 10 минут до окклюзии коронарной артерии (ОКА), величины электрофизиологических параметров оценивали через 10, 30 и 50 минут после ОКА.

Нибентан и пропранолол оказывали отрицательное хроно- и дромотропное действие, увеличивали продолжительность эффективных рефрактерных периодов (ЭРП) предсердий, атриовентрикулярного узла (АВУ) и желудочков. Нибентан в два раза увеличивал порог возбуждения желудочков, пропранолол лишь препятствовал увеличению возбудимости на фоне ишемии (табл. 1, 2).

Верапамил увеличивал продолжительность интервала PP по сравнению с исходным уровнем и аналогичными значениями в контрольной серии ($p < 0,05$), ВВФСУ препарат достоверно не изменял, замедлял проведение по предсердиям, АВУ и желудочкам. Препарат увеличивал продолжительность ЭРП предсердия, как по сравнению с контролем, так и по сравнению с исходным значением, не влияя на длительность ЭРП АВУ. Верапамил не препятствовал снижению порога возбуждения желудочка после окклюзии коронарной артерии (табл. 1, 2).

В следующих сериях исследования животным сначала вводили мексикор в дозе 7 мг/кг, затем через 10 минут — нибентан (1 мг/кг) ($n=6$), пропранолол (1,4 мг/кг) ($n=6$) или верапамил (0,4 мг/кг) ($n=6$), еще через 10 минут пережимали коронарную артерию. Величины электрофизиологических параметров оценивали через 10, 30 и 50 минут после ОКА.

Введение всех исследуемых препаратов с мексикором сопровождалось увеличением интервала PP и

ВВФСУ, замедлением скорости проведения по предсердиям, атриовентрикулярному узлу и желудочкам. Все изменения были достоверны, как по сравнению с исходным уровнем, так и по сравнению с контрольными значениями (табл. 3).

Применение мексикора с антиаритмиками сопровождалось также увеличением продолжительности эффективных рефрактерных периодов предсердий, атриовентрикулярного узла и желудочков (табл. 4).

Комбинация мексикора и нибентана увеличивает порог возбуждения предсердия и желудочка по сравнению с исходными и контрольными значениями. Применение мексикора с пропранололом сопровождалось увеличением порога возбуждения предсердия по сравнению с исходным уровнем и аналогичными показателями в контроле, порог возбуждения желудочков превышал контрольные значения, но достоверно не отличался от исходного уровня. Комбинация мексикора и верапамила увеличивала пороги возбуждения миокарда предсердия и желудочка по сравнению с аналогичными значениями в контрольной серии опытов (табл. 4).

Таким образом, применение мексикора приводит к выравниванию электрофизиологических эффектов нибентана, пропранолола и верапамила.

В ходе экспериментов нами оценивалась противоритмическая активность комбинаций мексикора (7 мг/кг) с нибентаном (1 мг/кг), пропранололом (1,4 мг/кг) и верапамилем (0,4 мг/кг) при острой окклюзии коронарной артерии.

В контрольной серии экспериментов после ОКА у всех животных были зафиксированы желудочко-

Таблица 4

**Влияние комбинаций мексикора с антиаритмиками на показатели рефрактерности
и возбудимости при окклюзии коронарной артерии (ОКА)**

Регистрируемые параметры	Время, мин.	ОКА	Нибентан + мексикор	Пропранолол + мексикор	Верапамил + мексикор
ЭРП предсердия, %	10-20	72±3*	171±13*#	143±4*#	137±10*#
	30-40	78±2*	184±14*#	141±4*#	139±10*#
	50-60	80±1*	192±16*#	147±7*#	146±16*#
ЭРП АВУ, %	10-20	97±7	178±9*#	122±5*#	112±4*
	30-40	101±6	159±11*#	126±3*#	120±6*#
	50-60	89±16	156±9*#	125±3*#	120±6*#
ЭРП желудочка, %	10-20	87±5*	135±7*#	111±5*#	108±2*#
	30-40	79±4*	145±5*#	112±5*#	110±1*#
	50-60	85±9*	150±6*#	110±8	109±1*#
Порог возбуждения предсердия, %	10-20	98±2	155±22*#	118±7*#	123±12#
	30-40	98±2	167±26*#	120±8*#	132±18#
	50-60	99±2	161±22#	114±6*	120±10#
Порог возбуждения желудочка, %	10-20	93±2*	215±25*#	103±4#	100±0#
	30-40	93±3*	217±7*#	105±4#	100±0#
	50-60	97±4	203±2*#	116±18	100±0

Обозначения: * - отличия достоверны по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$; # - отличия достоверны по сравнению с контролем при $p < 0,05$.

вые экстрасистолы различных градаций. Спонтанные пароксизмы желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков (ЖТ/ФЖ) отмечались у 4 животных, во всех экспериментах удалось спровоцировать пароксизмы ЖТ/ФЖ при проведении электрофизиологического исследования (ЭФИ) (табл. 5).

Профилактическое введение нибентана и его комбинации с мексикором перед ОКА практически полностью предупреждало появление желудочковых нарушений ритма после окклюзии коронарной артерии (табл. 5).

Противоаритмическая активность пропранолола при ОКА выражалась в уменьшении риска появления полиморфных желудочковых экстрасистол и пароксизмов индуцированной ЖТ/ФЖ. При комбинировании пропранолола с мексикором противоаритмическая активность оставалась прежней (табл. 5).

Профилактическое применение верапамила при острой окклюзии коронарной артерии уменьшало вероятность возникновения спонтанной ЖТ/ФЖ.

Использование в комбинации с антиаритмиком мексикора усиливало противоаритмическое действие верапамила, при этом уменьшался риск развития всех видов ЖЭС и полностью предупреждалось появление спонтанных ЖТ/ФЖ (табл. 5).

Таким образом, результаты проведенных экспериментов свидетельствуют о том, что мексикор не ослабляет противоаритмической активности нибентана, пропранолола и потенцирует действие верапамила.

При изучении влияния препаратов на гемодинамические параметры нами получены следующие результаты. В контрольной серии опытов после окклюзии коронарной артерии наблюдалось угнетение систолической функции левого желудочка, оцениваемой по амплитуде dp/dt , и снижение уровня системного АД (рис. 1, 2).

Нибентан (1 мг/кг) потенцировал угнетение параметров гемодинамики после ОКА. При применении антиаритмика с мексикором (7 мг/кг) значения dp/dt и АД после окклюзии коронарной артерии на

Таблица 5

Противоаритмическая активность препаратов и комбинаций при окклюзии коронарной артерии (ОКА)

Препарат	Всего животных	Погибших животных	Одиночные ЖЭС	Парные, групповые ЖЭС	Полиморфные ЖЭС	ЖТ/ФЖ спонтанные	ЖТ/ФЖ индуцированные
Контроль	7	4	7	7	7	4	7
Нибентан	6	0*	1*	0*	0*	0*	0*
Нибентан + мексикор	6	0*	1*	1*	1*	0*	0*
Пропранолол	6	1	4	4	2*	2	3*
Пропранолол + мексикор	6	1	4	4	3*	1	3*
Верапамил	6	3	6	4	4	2	6
Верапамил + мексикор	6	3	3*	2*	2*	0*	6

Обозначение: * - отличие от контрольной серии достоверно ($p < 0,05$).

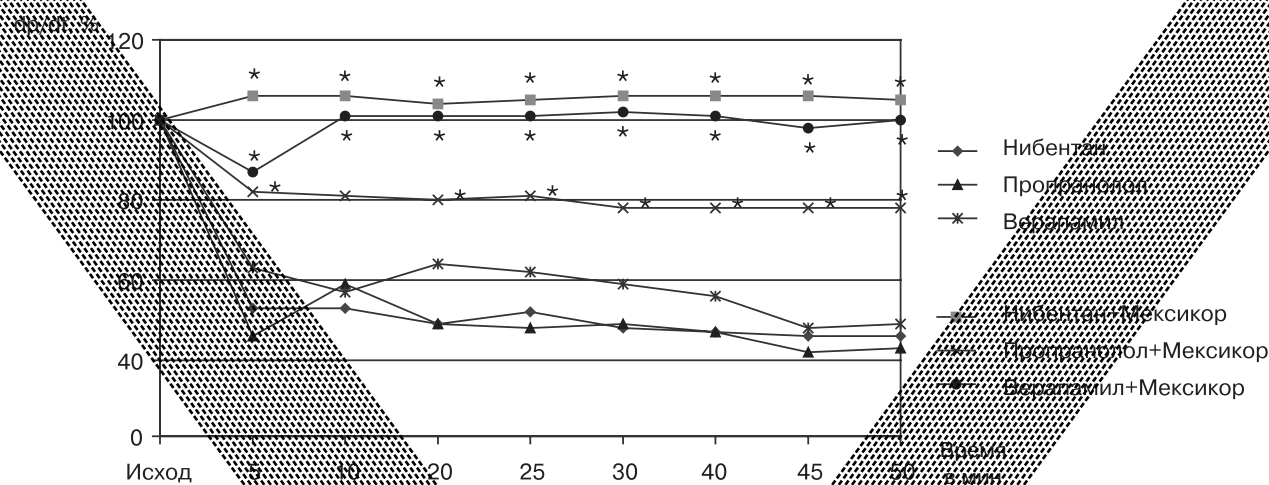


Рис. 1. Влияние антиаритмических препаратов и их комбинации с мексикором на систолическую функцию левого желудочка (показатель dp/dt) при острой окклюзии коронарной артерии.

Примечание: * - достоверное отличие эффекта препарата мексикор от его различных сочетаний с антиаритмическими препаратами ($p < 0,05$).

всем протяжении эксперимента препараты аналогичные показатели в контрольной серии и опытах, где животным вводился нибентан (рис. 1, 2).

Пропранолол (1,4 мг/кг) также уменьшал значения dp/dt и системное АД при острой ОКА. При использовании препарата в комбинации с мексикором (7 мг/кг) ($n=6$), кардиодепрессивное действие бета-блокатора было менее выраженным, а гипотензивный эффект бета-блокатора отсутствовал (рис. 1, 2).

После введения комбинации верапамила (4 мг/кг) с мексикором прирост значений dp/dt был выше аналогичных значений в контрольной серии и в опытах с антиаритмиком, однако уровень АД был ниже исходного на всем протяжении эксперимента. Через 5, 30 и 40 минут после ОКА он сохранял аналогичные параметры контрольной серии (рис. 1, 2).

Обсуждение результатов

Профилактическое применение мексикора в комбинации с нибентаном, пропранололом и верапамилом при острой окклюзии коронарной артерии не сопровождается ослаблением влияния противоарит-

мических средств на электрофизиологические параметры сердца. Более того, нами отмечена тенденция к усилению мембраностабилизирующего действия всех исследованных антиаритмиков за счет антиоксидантных свойств мексикора.

Нибентан и пропранолол оказывали выраженный кардиодепрессивный эффект после ОКА, сопровождающийся угнетением автоматизма синусового узла, замедлением проведения волны возбуждения по предсердиям, АВ узлу, желудочкам, увеличением рефрактерности предсердий, АВ узла, желудочков, снижением возбудимости желудочков. Указанные параметры изменялись не только по сравнению с аналогичными показателями в контрольной серии опытов, но и по сравнению с исходными значениями (табл. 1, 2).

Электрофизиологические эффекты верапамила были менее выражены: препарат уменьшал частоту сердечных сокращений, но не изменял ВВФСУ; замедлял проведение по предсердиям, АВ узлу, желудочкам; увеличивал рефрактерность предсердий, но не влиял на рефрактерность АВ узла и желудочков,

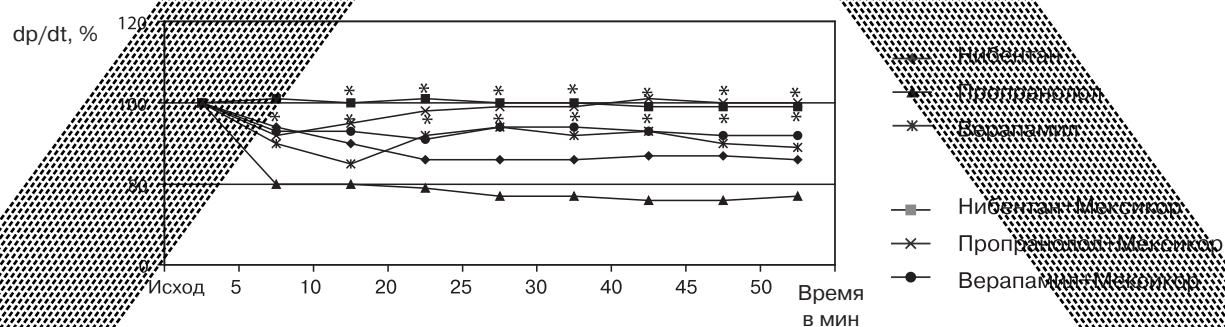


Рис. 2. Влияние антиаритмических препаратов и их комбинации с мексикором на уровень артериального давления при острой окклюзии коронарной артерии.

Примечание: * - достоверное отличие эффекта препарата мексикор от эффекта при его различных сочетаниях ($p < 0,05$).

уменьшая возбудимость желудочков. Кроме того, продолжительность действия верапамила была меньше, чем у нибентана и пропранолола (табл. 1, 2.).

Особенностями влияния на электрофизиологические параметры сердца объясняется и разная противоаритмическая активность изученных препаратов. Нибентан и пропранолол эффективнее предупреждали возникновение желудочковых нарушений ритма при ишемии миокарда, чем верапамил.

Мексикор потенцировал способность ААП угнетать электрофизиологические параметры сердца при ишемическом повреждении миокарда (табл. 3, 4).

Комбинированное использование антиаритмиков с мексикором сопровождалось увеличением продолжительности эффективного рефрактерного периода предсердий, АВУ и желудочков. Сочетание мексикора с пропранололом и верапамилом препятствовало повышению возбудимости миокарда желудочков на фоне ишемии, при комбинировании мексикора с нибентаном порог возбуждения желудочков увеличивался в два раза. Мексикор потенцировал способность антиаритмиков уменьшать возбудимость миокарда предсердия после окклюзии коронарной артерии. Величина порога возбуждения предсердия увеличивалась не только по сравнению с контрольными значениями, но и по сравнению с исходным уровнем. Этот антиоксидант не только усиливал мембраностабилизирующее действие верапамила, что выражалось в увеличении количества изменяемых электрофизиологических параметров, но и пролонгировал этот эффект антиаритмика.

Мексикор не ослаблял антиаритмической активности нибентана и пропранолола, а в отношении эф-

фекта верапамила даже оказывал потенцирующее действие, что проявлялось в уменьшении вероятности возникновения желудочковых экстрасистол различных градаций и появлении спонтанных пароксизмов желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков.

Мексикор полностью предупреждал кардиодепрессивное действие нибентана и верапамила, а также достоверно уменьшал способность пропранолола угнетать систолическую функцию левого желудочка. Профилактическое введение этого антиоксиданта с нибентаном и пропранололом предупреждало гипотензивное действие антиаритмиков.

Полученные данные имеют и практическое значение, так как, с одной стороны, доказывают безопасность совместного применения мексикора с противоаритмическими средствами, с другой стороны, имеется перспектива для совершенствования антиаритмической терапии не только в плане увеличения эффективности, но и в плане снижения риска развития побочных гемодинамических эффектов.

Выводы

1. Мексикор не ослабляет электрофизиологических эффектов нибентана, пропранолола и верапамила, обуславливающих их противоаритмическое действие при ишемии миокарда.

2. Антиоксидант мексикор не изменяет антиаритмическую активность нибентана и пропранолола, усиливает защитное действие верапамила при окклюзионных аритмиях и уменьшает кардиодепрессивное и гипотензивное действие антиаритмических препаратов при острой окклюзии коронарной артерии.

Литература

1. Арутюнов Г.П. Витамины С, Е и б-каротин в терапии больных ИБС. Крах иллюзий и формирование нового стандарта // Сердце 2002;3:135-137.
2. Балыкова Л.А., Маркелова И.А., Балашов В.П., Котляров А.А. Эффективность димефосфона при CCCY у детей // Казанский мед. ж., 2001;4:5-7.
3. Грацианский Н.А. Очередное (окончательное?) подтверждение неэффективности антиоксидантных витаминов в профилактике коронарной болезни сердца и ее осложнений // Кардиология 2002;2:85-86.
4. Жарова Е.А., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Триметазидин в комбинированной терапии стенокардии напряжения // Сердце 2002;4:204-207.
5. Котляров А.А. Изменение электрофизиологических параметров в условиях операции на открытом сердце в эксперименте // Российский кардиол. ж. 2002;1:53-55.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. Т.2. М.: ООО Издательство "Новая Волна" 2001:с186-187.
7. Суслина З.А., Верещагин Н.В., Пирадов М.А. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения: диагностика и лечение // Consilium medicum. 2001;5:218-221.

Abstract

The aim of the study was to assess the influence of intravenous administration of mexicor (7mg/kg) on electrophysiological, hemodynamic action and antiarrhythmic activity of nibentan (1 mg/kg), propranolol (1,4 mg/kg) and verapamil (0,4 mg/kg) in acute myocardial ischemia in experimental study. The cats were examined. Changes in automatism of sinus node, conductivity and myocardial reflex excitability were estimated. Levels of intraventricular and arterial pressure were determined, antiarrhythmic activity was analyzed. Preventive use of mexicor in combination with antiarrhythmic drugs in acute occlusion of coronary artery has not been followed by their influence abatement on electrophysiological parameters of heart. The tendency to enhancement of membrane-stabilizing action of studied medications by antioxidant was observed. Mexicor not only relieved antiarrhythmic activity of nibentan and propranolol and enhance protective activity of verapamil in occlusive arrhythmias, but as antioxidant reduces cardiodepressive and hypertension effect of antiarrhythmic drugs in acute occlusion of coronary artery.

Keywords: mexicor, nibentan, propranolol, verapamil, electrophysiological effects, antiarrhythmic activity

Поступила 03/07-2003