مطالعه اثر تجویز خوراکی طولانی مدت وراپامیل بر روی کمیت های خونی در موشهای صحرایی نر

محمد شعبانی M.Sc. ☆، صالح زاهدی اصل Ph.D. ❀❖، هما مناهجی Ph.D. ❀

☆دانشگاه علوم پزشکی کرمان، بیمارستان افضلی‌پور

❀ دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات غدد

❀ دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

❖آدرس مکاتبه: تهران صندوق پستی: ۴۷۶۳-۱۹۳۹۵، مرکز تحقیقات غدد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

پست الکترونیک: Email: zahedis@hotmail.com

چکیده

دریافت مقاله: ۸۲/۱۰/۲۲، پذیرش مقاله: ۸۳/۵/۱۲

* **هدف:** بررسی اثر مصرف طولانی مدت وراپامیل با دوزهای مختلف روی عناصر خونی در موش صحرایی نر

* **مواد و روشها:** این تحقیق بر روی موش های صحرایی نر که مدت دو ماه دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن، وراپامیل را به صورت خوراکی دریافت کردند، انجام شد. شمارش گلبولهای خونی توسط لام نئوبار و میکروسکوپ نوری انجام شد و برای رنگ آمیزی جهت تعین درصد انواع گلبولهای سفید از محلول گیمسا استفاده شد.

* **یافته ها:** در شمارش گلبولهای سفید و قرمز تغییرات معنی داری نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد. درصد لنفوسیتهای در گردش در گروه ۲۰ و ۵۰ نسبت به گروه شم و کنترل کاهش معنی دار و درصد منوسیتهای در گردش در گروه ۱۰، ۲۰ و ۵۰ نسبت به گروه شم و کنترل افزایش معنی داری($P<0/05$) نشان داد. درصد نوتروفیلها، ائوزینوفیلها و بازوفیلهای در گردش بین گروههای مختلف تفاوت معنی داری نشان نداد.

* **نتیجه گیری:** نتایج حاصل به خصوص کاهش درصد لنفوسیتها در دوزهای متوسط و بالای وراپامیل اثر احتمالی وراپامیل در تضعیف سیستم ایمنی را تایید می کند که توجه به این مسأله را در بیمارانی که از وراپامیل به مدت طولانی استفاده می کنند مطرح می نماید.

گل واژگان: وراپامیل، گلبولهای سفید، گلبولهای قرمز، لنفوسیت

نشریه پزشکی یاخته، سال ششم، تابستان ۸۳، شمارهٔ ۲۲، صفحات ۶۸-۶۵

مقدمه

مسدود کننده های کانالهای کلسیمی دارای طیف وسیعی از عملکرد هستند. استفاده ازداروهای بلوک کننده کانالهای کلسیمی به عنوان ترکیبات پایین آورنده فشار خون و متسع کننده عروق کرونر در درمان آنژین وبه عنوان ضد آریتمی در درمان بیماریهای قلب وعروق مصرف روز افزون دارد. در بین داروهای مورد استفاده از این دسته وراپامیل ، نیفدیپین و دیلتیازم اولین داروهایی هستند که شناخته و سنتز شدند و استفاده کلینیکی وسیع‌تری نسبت به بقیه داروهای این گروه دارند (۱). این داروها به صورت خوراکی فعال هستند و به راحتی با پروتئینهای پلاسما باند می شوند. با اولین عبور حدود ۹۰-۸۰ درصد متابولیسم کبدی برای وراپامیل ودیلتیازم صورت می گیرد. وراپامیل پس از تجویز خوراکی حدود ۹۰ درصد آن جذب می‌شود و شروع اثر آن تقریبا" ۳۰ دقیقه پس از تجویز است (۲). اغلب داروهای مورداستفاده در کلینیک در کنار اثرات شفا بخشی، دارای یک سری عوارض جانبی نیز هستند، مخصوصا" اگر به صورت دراز مدت مصرف شوند.

وراپامیل نیز از این قاعده مستثنی نیست. بیمارانی که به مدت طولانی از وراپامیل خوراکی استفاده می کنندممکن است دچار عوارضی چون بلوک دهلیزی- بطنی، نارسائی قلبی، تهوع، یبوست، افت فشار خون، گیجی، گرگرفتگی، سردرد و خستگی، عوارض پوستی، اختلالات کبدی و سمیت کبدی شوند (۱، ۲، ۳، ۴). همچنین گزارشات متناقضی مبنی براثر وراپامیل بر روی سلولهای خونی وجود دارد و در چند دهه اخیر وراپامیل به عنوان یک داروی سرکوب کننده سیستم ایمنی مطرح شده که در درمان سرطان به همراه سیکلوسپورین A می‌تواند موثر باشد (۵). این نقش احتمالا از طریق بلوک یون کلسیم -که جهت حیات سلولهای T در تیموس ضروری است - (۶) و یا از طریق مهار P-gp ۱۷۰ ایفاء می‌شود (۵، ۷). وراپامیل باعث کاهش تکثیر لنفوسیتها می‌شود که این اثر را می تواند از طریق کاهش PKC و یا کاهش بیان ژنی که در کدگذاری mRNA برای IL-2 و سرین استراز اختصاصی جهت تکثیر لنفوسیتهای T لازم است اعمال کند (۱۰- ۶). با توجه به مصرف روز افزون این دارو و عدم آگاهی کافی از اثرات آن در بعضی پدیده‌های فیزیولوژیک از جمله در روند خونسازی و با در نظر گرفتن نقش قابل توجه یون کلسیم در پدیده تکثیر سلولی

Archive of SID

www.SID.ir

(۳) تا کنون عمدتا" اثر وراپامیل را به صورت حاد و در کوتاه مدت بررسی کرده‌اند در این مطالعه اثرمصرف طولانی مدت وراپامیل با دوزهای مختلف بر تعداد سلولهای خونی بررسی شده است.

مواد و روشها

در این مطالعه از تعداد ۵۰ سر موش صحرایی (Rat از نژاد Wistarبالغ از جنس نر با وزن ۲۰۰-۱۰۰ گرم تهیه شده از مؤسسه تحقیقاتی پاستور ایران) استفاده شد. حیوانها در شرایط ۱۲ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با حرارت ۳±۲۲ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند و محدودیتی از نظر دسترسی به آب و غذا نداشتند. وزن اولیه هر یک از حیوانات تعیین و نمونه‌ها به‌طور تصادفی به ۵ گروه ده تایی تقسیم شد.

گروه اول (شم) به مدت دو ماه در شرایط یکسان آب وهوایی وتغذیه با گروه های دیگر نگهداری شدند بدون اینکه هیچ دارویی دریافت کنند.

گروه دوم (کنترل) به مدت دو ماه آب مقطر به صورت خوراکی دریافت کردند. گروه سوم تا پنجم به مدت دو ماه وراپامیل را با دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن به صورت خوراکی دریافت کردند.

وراپامیل (اهدائی شرکت روز دارو- ایران) با دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن به صورت خوراکی(داخل معدی) و در حجم ۱تا ۱/۵ میلی لیتر مورد استفاده قرار گرفت. محلول وراپامیل هر بار قبل از تجویز در آب مقطر حل ودر روز آزمایش تجویز می‌شد. آب مقطر و وراپامیل با استفاده از لوله مخصوص (oral tube) روزانه ساعت ۱۰-۸ صبح از راه دهان تجویز می‌گردید و در طول دو ماه حیوانات به صورت هفتگی توزین می‌شدند.

برای تهیه خون ابتدا حیوانات وزن شده وسپس با استفاده از کتامین با دوز ۱۱۰ mg/kg بیهوش شدند. خون گیری پس از باز کردن شکم و از راه آئورت شکمی حیوان صورت گرفت که در شیشه های حاوی EDTA جهت انجام آزمایشات خون شناسی جمع آوری شد. جهت شمارش گلبولهای قرمزو سفید از لام هماسیتومتر ولامل سنگی و برای تهیه رقت لازم از محلول ایزوتونیک نرمال سالین ۰/۹ درصد ومحلول رقیق کننده مارگانو (Margano Solution) استفاده شد. از نمونه‌های خون لام تهیه و با استفاده از متانول فیکس و با رنگ گیمسا تازه رقیق شده (۱ حجم گیمسا با ۱۵ الی ۲۰ حجم از بافر آبی) رنگ‌آمیزی شدند (۱۱). اطلاعات به وسیله نرم افزار SPSS 10 و Excell آنالیز شد. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار بیان شدند و جهت مقایسه بین گروهها از آزمون t، آنالیز واریانس و Post testهای مربوطه استفاده گردید. نتایج با P<۰/۰۵ به عنوان نتایج معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

در شروع آزمایشات، بین وزن موشهای گروه کنترل (۱۲۹±۰/۵) با گروه ۱۰(۳/۴± ۱۳۴/۱)، گروه ۲۰ (۱۳۱/۲±۵/۱) وگروه ۵۰ (۱۲۵/۸±۴) تفاوت معنی‌داری وجود نداشت . پس از اتمام دوره آزمایش نیز مقایسه وزن بین گروههای مختلف، اختلاف معنی داری را نشان نداد. نتایج به دست آمده از شمارش گلبولهای قرمز موجود در یک میلی متر مکعب خون نشان می دهد که بین تعداد گلبولهای قرمز گروه شم و کنترل با گروههای تحت درمان با وراپامیل اختلاف معنی داری وجود ندارد. نتایج حاصل از شمارش گلبولهای سفید افزایش معنی داری (P<۰/۰۵) در گروه کنترل و دریافت کننده وراپامیل ۱۰ نسبت به گروه شم نشان داد اما بین گروه شم وگروه وراپامیل ۲۰ و ۵۰ اختلاف معنی داری وجود نداشت. در شمارش گلبولهای سفید بین گروه کنترل و گروههای دریافت کننده وراپامیل اختلاف معنی داری مشاهده نشد (جدول ۱). نتایج حاصل از تعیین درصد لنفوسیت در بین گروههای مختلف حاکی از آن است که بین گروه شم و گروه کنترل با گروه وراپامیل ۱۰ اختلاف معنی داری وجود ندارد اما درصد لنفوسیتها در گروههای ۲۰ و ۵۰ کاهش معنی داری نسبت به گروه شم و گروه کنترل نشان داد (P<۰/۰۵). در نتایج حاصل از تعیین درصد نوتروفیلها، ائوزینوفیلها و بازوفیلهای در گردش بین گروههای مختلف اختلاف معنی داری مشاهده نشد. درصد مونوسیتها در گروههای ۱۰، ۲۰ و ۵۰ با P کمتر از ۰/۰۵ نسبت به گروه شم افزایش یافت (جدول ۲).

جدول شماره۱: مقایسه عناصر خونی بین گروه های شم ،کنترل و دریافت کننده دوزهای۱۰،۲۰ و ۵۰ میلی گرم وراپامیل به ازای کیلو گرم وزن بدن

متغیرها	گروه شم	گروه کنترل	گروه ۱۰ وراپامیل	گروه ۲۰ وراپامیل	گروه ۵۰ وراپامیل
گلبول قرمز (10^{12}/L)	۷/۹±۰/۱۴	۸/۲۵±۰/۳۴	۸/۱۴±۰/۴۳	۸/۸۹±۰/۴۲	۸/۹۶±۰/۴۸
گلبول سفید (10^{6}/L)	۵۷۵۳±۶۲۳	۸۴۴۵±۷۸۲✠	۹۲۸۵±۱۲۲۹✠	۷۵۶۰±۶۵۲	۷۹۶۹±۱۱۸۰
لنفوسیت (10^{6}/L)	۵۲۵۲±۷۳۰	۶۱۰۷±۶۱۵	۵۹۸۰±۱۰۰۲	۵۳۷۷±۲۱۸*	۴۵۸۹±۶۷۳ *
نوتروفیل (10^{6}/L)	۱۰۱۲±۵۱۱	۱۲۹۹±۴۷۴	۱۱۸۰±۵۴۳	۱۴۵۶±۱۳۸۲	۱۳۸۸±۲۸۵
مونوسیت (10^{6}/L)	۲۴۸±۱۱۴	۳۵۸±۱۲۷	۶۵۱±۲۰۲*✠	۵۸۲±۱۲۹*✠	۶۰۶±۱۸۰*✠

✠ نشان معنی دار بودن اختلاف با گروه شم و* نشان معنی دار بودن اختلاف با گروه کنترل می باشد

Archive of SID
www.SID.ir

جدول شماره ۲: مقایسه عناصر خونی بین گروه های شم، کنترل و دریافت کننده دوزهای۱۰،۲۰ و ۵۰ میلی گرم وراپامیل به ازای کیلو گرم وزن بدن

متغیرها	گروه شم	گروه کنترل	گروه ۱۰ وراپامیل	گروه ۲۰ وراپامیل	گروه ۵۰ وراپامیل
لنفوسیت (درصد)	۸۲/۴±۱/۹	۷۹/۵۵±۱/۱۵	۷۸/۴±۱/۲	۲۷/۱±۲/۶✠*	۷۲/۶±۱/۹✠*
نوتروفیل (درصد)	۱۳/۶±۱/۶	۱۵/۹±۱	۱۴±۱/۲	۱۸/۷±۲/۲	۱۹±۲
مونوسیت (درصد)	۳/۶±۰/۴	۴/۴۴±۰/۶	۷±۰/۸۶✠*	۸/۸±۱✠*	۸/۱۲±۱/۱✠*
ائوزینوفیل (درصد)	۰/۴۴±۰/۱	۰/۱۱±۰/۱۱	۰/۳۷±۰/۱۸	۰/۳±۰/۱۳	۰/۲۵±۰/۱۶
بازوفیل (درصد)	۰/۱۱±۰/۱	۰	۰	۰/۱±۰/۱	۰

نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار نشان داده شده‌اند.

✠ نشان معنی‌دار بودن اختلاف با گروه شم و* نشان معنی دار بودن اختلاف با گروه کنترل است.

بحث

نتایج حاصل از شمارش گلبولهای سفید، در گروه کنترل و ۱۰ وراپامیل افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه شم نشان داد در حالی که بین گروه کنترل وگروههای دریافت کننده وراپامیل اختلاف معنی داری مشاهده نشد.

دلیل آن ممکن است استرس حاصل از نحوه تجویز دارو باشد. به این صورت که گروه کنترل وگروه های تحت درمان با وراپامیل هر روز با استفاده از لوله مخصوص گاواژ دارو یا آب مقطر دریافت می‌کردند که باعث افزایش گلبولهای سفید در گروه کنترل شده است اما به دلیل اثر ضد التهابی و نقشی که وراپامیل در جلوگیری از مهاجرت لوکوسیتها و در تضعیف سیستم ایمنی می تواند ایفا کند (۵، ۶، ۱۲، ۱۳، ۱۴، ۱۵) و یا به علت اثر وراپامیل در مواجه با استرس (۱۶) در دوزهای متوسط و بالا از افزایش گلبولهای سفید جلوگیری کرده است، در حالی که دوز ۱۰ وراپامیل نتوانسته این اثر را اعمال کند. عدم معنی‌داری اختلاف بین گروههای دریافت کننده وراپامیل با گروه کنترل که به یک روش وراپامیل و آب مقطر را دریافت کرده اند، این نکته را تایید می کند. در شمارش لنفوسیتها، گروههای ۲۰و۵۰ نسبت به گروههای شم و کنترل ($P<0/05$) حدود ۱۰-۸ درصد کاهش نشان داد. یون کلسیم جهت حیات لنفوسیتها در تیموس ضروری است (۶). وراپامیل به عنوان یک مسدود کننده کانالهای کلسیمی و به دلیل اثر مهار کنندگی آن بر روی P-gpو کاهش IL-2 می‌تواند از تکثیر لنفوسیتهای Tجلوگیری کند (۶، ۷، ۸، ۹). Bonhomme-Faivre و همکاران مشاهده کردند که مصرف طولانی مدت خوراکی وراپامیل با دوز ۰/۶ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم ۱۸-۱۰درصد لنفوسیتهای موش سوری را کاهش می‌دهد.

Martinez و همکارانش گزارش کردند که تجویزداخل صفاقی وراپامیل ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم در موش صحرایی به تنهایی یا همراه دیکلوفناک تاثیری روی تعداد لنفوسیتها ندارد، اما نقش ضد التهابی آن از طریق کاهش در مهاجرت سلولی ایفا می‌شود (۵، ۶، ۷، ۱۴).

این یافته‌ها شبیه یافته‌های این تحقیق در دوز ۱۰ وراپامیل است. با توجه به یافته های ما و Martinez دوز ۱۰میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وراپامیل از راه خوراکی و داخل صفاقی احتمالاً تاثیری بر روی لنفوسیتها ندارد. درتحقیقی دیگر Balakumaran و همکارانش مشاهده کردند که تجویزداخل صفاقی وراپامیل با دوز ۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلو گرم باعث مرگ سلولی در تیموس می‌شود(۶).

با توجه به یافته های این پژوهش و دیگران شاید بتوان بیان کرد که مصرف طولانی مدت وراپامیل باعث کاهش درصد لنفوسیتهای در گردش می شود. در شمارش نوتروفیل ، بازوفیل و ائوزینوفیل بین گروه شم وکنترل با گروههای دریافت کننده وراپامیل اختلاف معنی داری مشاهده نشد. این یافته ها با یافته های Martinezو Balakumaran در یک سو است، و نشان می‌دهد که وراپامیل در دوزهای پایین، متوسط و بالا اثری روی تعداد نوتروفیلها، بازوفیلها وائوزینوفیلها ندارد. درصد مونوسیتهای در گردش در گروه های تحت درمان با دوزهای ۱۰و۲۰و۵۰ وراپامیل نسبت به گروه شم وکنترل افزایش یافت.

Martinez و همکارانش با تجویز داخل صفاقی وراپامیل در موش صحرایی هیچ تاثیری را بر روی تعداد مونوسیتها مشاهده نکردند. دلیل این موضوع به احتمال زیاد تجویز دوز پایین و کوتاه مدت وراپامیل بوده است. در تحقیقی دیگر که Bonhomme-Faivre و همکارانش بر روی موش سوری انجام دادند مشاهده کردند که مصرف کوتاه مدت وراپامیل با دوز ۰/۱۲ میلی گرم در هر موش سوری تاثیری بر روی مونوسیتها نداشت، اما مصرف طولانی مدت خوراکی وراپامیل با دوز ۰/۶میلی گرم باعث کاهش تعداد مونوسیتها شد.

با توجه به اینکه تعداد کل گلبولهای سفید در گروههای ۱۰، ۲۰ و ۵۰ وراپامیل و کنترل – که به یک روش دارو یا آب مقطر را دریافت می‌کردند – افزایش پیدا کرده است، اما تنها در گروه های دریافت کننده وراپامیل کاهش لنفوسیتها دیده می شود ،بنابراین افزایش مهاجرت سلولی در پاسخ به استرس وارد شده به علت نحوه تجویز دارو به مقدار بیشتری به افزایش مونوسیتهای در گردش مربوط می شود نتایج توزین حیوانات نشان می دهد که اختلاف معنی داری در وزن اولیه و ثانویه حیوانات گروه کنترل وگروه های دریافت کننده وراپامیل وجود ندارد. لذا می توان نتیجه گرفت که گروه ها یکسان تغذیه شده و مصرف خوراکی وراپامیل تاثیری بر روی وزن حیوانات نداشته است وحیوانات در طول بررسی از وضع جسمی نسبتاً خوبی برخوردار بوده‌اند. نتایج حاصل از شمارش گلبولهای قرمز در هر میلی متر مکعب خون اختلاف معنی داری را بین گروه های مختلف نشان نداد.

مشابه یافته هایی که ما در توزین وزن و شمارش گلبولهای قرمز داشتیم، Bonhomme-Faivre و همکارانش پس از ۱۱ هفته تجویز خوراکی وراپامیل در موش سوری گزارش کردند (۷).

در مجموع می توان گفت که داروی وراپامیل

Archive of SID
www.SID.ir

می توانند فاکتورهای ایمونولوژیکال وهماتولوژیکال را تحت تاثیر قرار دهد بنابراین در بیمارانی که به صورت مزمن از این دارو استفاده می کنند از اهمیت خاصی برخوردار است و پیشنهاد می شود که در چنین اشخاصی پارامترهای ایمنی تحت کنترل باشد.

تقدیر و تشکر

در اجرای این تحقیق از حمایت مالی مرکز تحقیقات غدد و بخش فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و مساعدتهای کارکنان آزمایشگاه فیزیولوژی مرکز تحقیقات غدد، خانم فرزانه فرجی و آقای حسین صفاخواه بهره مند شدیم که بدین وسیله تشکر و قدردانی می شود.

References

1. Lee KS, Tsien RW: Mechanism of calcium – channel blockade by verapamil, D 600, diltiazem and nitrendipine in single dialyzed heart cells. Nature. 1983; 302: 790-794

2. Katzung BG: Basic and clinical pharmacology, Appleton & Lange medical book Stamford Connecticut 1995; 301-305

3. Stryer L: Biochemistry, 14ed. W H freeman and company New york. 1995; 325- 374

4. Semple CG: Calcium channel antagonist and endocrin statue: Lack of effect of oral verapamil on pituitry and testicular function. Br J Clin Pharmacol. 1984; 17: 179-182

5. Larsson R, Nygren P: Verapamil and cyclosporine A potentiate the effects of chemotherapeutic drugs in the human medullary thyroid carcinoma TT cell line not expressing the 17o kDa p – glygoprotein. Cancer Letters. 1990; 54: 125-131

6. Balakumaran A, Campbell GA, Moslen MT: Calcium channel blockers induce thymic apoptosis in vivo in rats. Toxicol Appl Pharmacol. 1996; 139(1): 122-127

7. Bonhomme-Faivre L, Forestier F, Auchere D, Soursac M, Orbach-Arbouys S, Farinotti R. Chronic administration of verapamil, ketoconazole and carbamazepine: impact on immunological parameters. Int J Pharm. 2002; 238(1-2): 133-137

8. DePetrillo PB, Abernethy DR, Wainer IW, Andrawis NS: Verapamil decreases lymphocyte protein kinase C activity in humans. Clin Pharmacol Ther. 1994; 55(1): 44-49

9. Zanker B, Marx S, Strom TB, Kohler H: The immunosuppressive effects of verapamil upon mitogen upon mitogen activated and alloantigen inducible human cytotoxic T-lymphocytes. Int J Immunopharmacol. 1994; 16(7): 507-517

10. Zanker B, Walz G, Wieder KJ, Moscovitch-Lopatin M, Smith BR, Strom TB, Verapaml selectively inhibitis expression of interleukin-2 messenger RNA in mitogen activated mononuclear blood cells. Transplant Proc. 1989; 21(1 Pt 1): 85-87

11. Bernard Henry J: Hematology Coagulation Transfusion Medicine.19th Edition, Syracuse, New York 1996; 20-60

12. Martinez LL: Aparecida De Oliveira M, Fortes ZB. Influence of verapamil and diclofenac on leukocyte migration in rats. Hypertension. 1999; 34(4 Pt 2): 997-1001

13. Mix E, Correale J, Olsson T, Solders G, Link H: Calcium antagonists suppress experimental allergic neuritis (EAN). J Autoimmun. 1992; 5(1): 69-82

14. Rosales C, Brown EJ: Calcium channel blockers nifedipine and diltiazem inhibit Ca2+ release from intracellular stores in neutrophils. J Biol Chem. 1992; 267(3): 1443-1448

15. Mix E, Olsson T, Solders G, Link H: Effect of ion channel blockers on immune response and course of experimental allergic neuritis. Brain. 1989; 112 (Pt 6): 1405-1418

16. Bergey JL, Much DR: Direct effects of diltiazem, nifedipine and verapamil on peripheral sympathetic nerve function, cardiac impulse conduction and cardiovascular function in anesthetized dogs subjected to ganglionic blockade. Eur J Pharmacol. 1986; 22: 128(1-2): 109-118

Archive of SID

www.SID.ir