

اثرات قلبی عروقی آدنوزین

دکتر عباس پوستی

گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

وریدی آدنوزین در حیوان باعث کاهش ریتم
سینوسی در حدود ۵۰٪ می‌شود و سپس در
سال ۱۹۲۰ دانشمند دیگری بنام Honey و

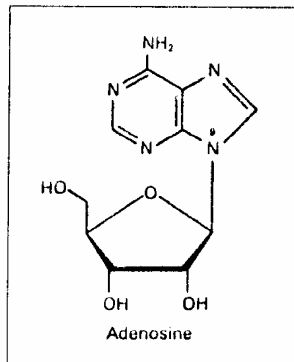
مقدمه

حدود ۶۰ سال قبل یعنی سال ۱۹۲۹ محقق
بنام Drury و همکارانش نشان دادند که تزریق

اسفند ۷۴، شماره ۲، سال هفتم، رازی / ۷

حلقه آدنین متصل شود میتواند یک باند استر با ۱، ۲ یا ۳ ملکول فسفات تشکیل دهد که در نتیجه آدنوزین مونوفسفات (AMP)، آدنوزین دی فسفات (ADP) و آدنوزین تری فسفات (ATP) بوجود آید.

آدنوزین در بدن از دواره تشکیل می شود: ۱- از راه عمل کاتالیتیک 5- نوکلئوتیداز که باعث دفسفوریلایسیون AMP به آدنوزین و فسفات می شود.



۲- شکسته شدن S- آدنوزیل هوموسیستئین که به آدنوزین و هوموسیستئین تبدیل می شود (۳).

مکانیسم عمل آدنوزین

۱- گیرنده های آدنوزینی که به دو گروه A1, A2 (و اخیراً A3 پیدا کرده اند) تقسیم می شوند.

گیرنده های A1 آدنوزینی

هم در CNS و هم در محیط از جمله در قلب وجود دارد.

آدنوزین از راه گیرنده های A1 روی گره های سینوسی - دهلیزی (SA) و دهلیزی بطنی (AV) موجب کاهش ضربانات قلب میشود که این عمل

همکارانش گزارش کردند که تجویز وریدی آدنوزین در انسان سالم، بطور موقت برادیکاردی سینوسی و بلوک هدایتی گره دهلیزی بطنی می دهد و در بیمار مبتلا به لرزش دهلیزی مزمن تجویز آدنوزین بطور موقت باعث کند شدن ضربانات بطنی می شود ولی آریتمی را از بین نمی برد که Honey و همکارانش نتیجه گرفتند که آدنوزین یک داروی مفید برای درمان بیماریهای قلبی نیست. این مفهوم را در آن زمان می توان درک کرد، زیرا هنوز آریتمی reentrant شامل آریتمی گره دهلیزی بطنی شناسائی نشده بود. (۱)

۹۹ آتروپین عمل آدنوزین را بلوک نمی کند و این موضوع می رساند که محل های گیرنده های آدنوزینی وابسته به فعالیت کولینرژیک هم نمی باشد و مستقل از آن عمل میکند. ۶۶

مدتی بعد در گزارشی دیگر خاطر نشان ساختند در بیماری که دچار تاکیکاردی فوق بطنی پاروکسیسمال بود با تجویز آدنوزین این تاکیکاردی ختم گردید که البته چند ثانیه بعد دو مرتبه شروع شد و نتیجه رضایت بخش نبود. (۳)

شیمیایی

آدنوزین یک ماده طبیعی است که در تمام سلولهای بدن یافت می شود. این ماده از یک باز پورین آدنین و قند د-ریبوز (یک پنتوز) تشکیل شده است. وقتی گروه هیدروکسیل به C5 در

با جفت شدن پروتئین‌های مهارى متصل به گوانین نوکلئوتید (Gi) انجام می‌گیرد و در نتیجه باعث فعال شدن خروج جریان پتاسیم و هیپرپولاریزاسیون سلولهای فوق بطنی و کوتاه شدن مدت پتانسیل عمل می‌گردد. (۲) در گره سینوسی این اثرات منجر به آهسته شدن و وقفه سینوسی می‌شود. در حالی که در دهلیزها اثر هیپرپولاریزاسیون حداقل است و موجب کوتاه شدن مدت پتانسیل عمل شده و ممکن است لرزش دهلیزی را تشدید کند. گیرنده‌های A₁ باعث مهار آدنیلات سیکلاز شده و CAMP را کم می‌کند.

گیرنده‌های A2

مسئول تحریک آدنیلات سیکلاز و افزایش CAMP از راه پرتئین‌های تحریکی (Gs) می‌باشد. همچنین باعث انقباض عروق (کاهش مقاومت عروقی)، گشادى شریان کورونر که در نتیجه اکسیژن بیشتری در دسترس سلولهای قلب قرار می‌گیرد، ولى عروق کلیه‌ها و جفت تنگ می‌شوند. گیرنده‌های A₂ باعث مهار تجمع پلاکت‌ها نیز می‌شوند. (۴)

گیرنده‌های A3

پیشنهاد شده است که این گیرنده‌ها Influx کلسیم را (ورود کلسیم بدخل سلول) از راه یک پروتئین انجام می‌دهند (۴).

گیرنده‌های A₁ و A₂ به گیرنده‌های β آدرنرژیک وابستگی ندارند. مطالعات دیگر نشان می‌دهد که وقتی آدنوزین به سلولهای قلب اضافه می‌شود با یا بدون تحریک گیرنده‌های β تغییری در محتویات CAMP پیدا نمی‌شود و بنابراین

پیشنهاد می‌شود که گیرنده‌های آدنوزین به CAMP نیز بستگی ندارند. کانالهای پتاسیم در سطح خود دارای گیرنده‌های کولینرژیک می‌باشند. آتروپین عمل آدنوزین را بلوک نمی‌کند و این موضوع می‌رساند که محل‌های گیرنده‌های آدنوزینی وابسته به فعالیت کولینرژیک هم نمی‌باشد و مستقل از آن عمل می‌کند. هیپرپولاریزاسیون غشا سلول باعث افزایش آستانه پتانسیل عمل شده و فعالیت سلول را بطور نسبی مهار می‌کند.

در یک فرد هوشیار، انفوزیون مداوم آدنوزین با مقادیر کم در غیبت سایر تغییرات همودینامیک، باعث کاهش مقاومت عروق ریوی می‌شود. ۶۶

مکانیسم ثانوی عمل آدنوزین عبارت از بلوک جریان آهسته ورودی کلسیم موجود در مرحله Upstroke پتانسیل عمل می‌باشد (۱۲-۱۸٪). می‌توان فکر کرد وقتی تحریک بتا آدرنرژیک اتفاق می‌افتد این عمل وجود دارد. بتا آگونست‌ها باعث افزایش جریان ورود کلسیم می‌شوند. وقتی آدنوزین در غیبت بتا آگونست به قلب اضافه شود تغییری در جریان آهسته ورودی کلسیم رخ نمی‌دهد بنابراین عمل مسدودکننده آدنوزین یک عمل غیر مستقیم است زیرا برای این عمل خود احتیاج به حضور بتا آگونست دارد.

همچنین نشان داده‌اند که آدنوزین

موجب کاهش آزاد شدن نوراپی نفرین از انتهای پرسیناپتیک می‌شود و این ممکن است یکی دیگر از عواملی باشد که با آن آدنوزین اثر آنتی آدرنرژیک خود را اعمال می‌کند.

اثرات الکتروفیزیولوژی سلولی آدنوزین

اعمال اصلی الکتروفیزیولوژی آدنوزین روی نسوج فوق بطنی (گره سینوسی - دهلیزی و دهلیز) با واسطه تحریک جریان خروج پتاسیم است که وابسته به زمان نبوده و اختصاصی می‌باشد و بسنظر میرسد بطور مشخص بتوسط استیل کولین تحریک شده است. تحریک این جریان غشائی همراه با هیپرپولاریزاسیون میوسیت‌های دهلیز می‌باشد که منجر به کاهش مدت پتانسیل عمل سلولهای دهلیزی شده و دیپولاریزاسیون دیاستولیک (فاز ۴) سلولهای پیس‌میکرگره سینوسی دهلیزی را کم می‌کند، برعکس، داروهای مسدودکننده کانال کلسیم روی Upstroke (فاز O) پتانسیل عمل سلولهای گره سینوسی اثر تضعیفی ندارند. آدنوزین روی مرحله Upstroke (فاز O) پتانسیل عمل سلولهای گره دهلیزی بطنی اثر دپرسیو دارد که بنظر می‌رسد زمینه را برای انسداد گره دهلیزی فراهم می‌کند. مکانیسم یونیک برای این عمل آدنوزین ناشناخته است. میوسیت‌های بطنی دارای کانال پتاسیم حساس به آدنوزین نمی‌باشند. بنابراین آدنوزین اثری روی مرحله صفر، دامنه و مدت پتانسیل عمل بطن‌ها در غیبت تحریک کاتکولامین‌ها ندارد. میوکارد بطنی تنها در حضور جریان ورودی

کلسیم ناشی از کاتکولامین‌ها به آدنوزین حساس بوده و آدنوزین این جریان را مهار می‌کند که احتمالاً همراه با مهار تولید AMP حلقوی است. تمام اثرات الکتروفیزیولوژی سلولی آدنوزین بطور رقابتی و قابل برگشت با متیل گزانتین‌ها مخالفت می‌شود (نه با آتروپین) که احتمالاً فکر می‌شود از راه تحریک گیرنده‌های A1 آدنوزین است. (۱)

❖ اخیراً آدنوزین را برای تشخیص بیماری شریان کرونر به همراه تالیوم بکار می‌برند. ❖

نقش فیزیولوژیک آدنوزین

در طول ایسکمی میوکارد، تولید آدنوزین زیاد شده که احتمالاً ناشی از افزایش شکسته شدن ATP به AMP و در نتیجه تبدیل AMP به آدنوزین است. آدنوزین بعنوان یک ماده محافظ قلب در طول ایسکمی عمل می‌کند که این کار از راه مکانیسم‌های زیر است:

- ۱- انقباض شریان کرونر که اکسیژن بیشتری برای میوکارد فراهم می‌کند.
- ۲- کاهش ضربانات قلب از راه عمل روی گره SA و دپرسیون نیروی انقباضی دهلیز و بطن.
- ۳- کاهش کار قلب و پائین آوردن مصرف اکسیژن یا نیاز قلب به اکسیژن
- ۴- آدنوزین از راه کاهش آزاد شدن نوراپی نفرین نیاز میوکارد را به اکسیژن کم می‌کند. چنانچه آدنوزین بتدریج زیاد شود سیکل سینوس طولانیتر و فاصله AH (انتروال دهلیز-

تأخیری تشدید پیدا می‌کند. اثرات همودینامیک یک تزریق یکباره آدنوزین مدت‌ش کوتاه است (کمتر از یک دقیقه) زیرا نیمه عمر این ماده کوتاه است.

در یک فرد هوشیار انفوزیون مداوم آدنوزین با مقادیر کم در غیبت سایر تغییرات همودینامیک باعث کاهش مقاومت عروق ریوی می‌شود. وقتی با حداکثر مقدار قابل تحمل تجویز شود، مقاومت عروق سیستمیک را کم کرده که در این موقع ضربانات و بازده قلبی زیاد می‌شود. با این مقدار زیاد آدنوزین فشار شریان ریوی و فشار انتهای دیاستولیک بطنی افزایش می‌یابد ولی متوسط فشار خون سیستمیک تغییر زیادی پیدا نمی‌کند. در وضعیت طبیعی سیستم اتونوم، انفوزیون مداوم آدنوزین با مقادیر زیاد، فشار سیستمیک و دیاستولیک را کاهش می‌دهد که پیشنهاد می‌شود این عمل آدنوزین ناشی از اثر مستقیم گشادکننده عروقی آنست (۱).

● تئوفیلین یا هر نوع متیل گزانتین دیگر باعث مهار عمل آدنوزین می‌شوند که این عمل از راه مهار رقابتی تئوفیلین با گیرنده‌های آدنوزین است. ۶۶

عمل تشخیصی آدنوزین

بتازگی آدنوزین را برای تشخیص بیماری شریان کرونر به همراه تالیوم بکار می‌برند. سابقاً برای بیمارانی که قادر به تحمل تست استرس تالیوم نبودند دی‌پیریدامول را به همراه تالیوم به کار می‌بردند. دی‌پیریدامول از راه

هیس) نیز زیاده‌تر شده و منجر به بلوک AV می‌شود. وقتی تاکیکاردی فوق بطنی شامل گره AV نیز شود آدنوزین باعث ختم این آریتمی بطور ۱۰۰٪ می‌شود و در ۵۰٪ موارد باعث آهسته شدن نظم سینوسی یا بلوک AV با مقداری ۲ برابر مقدار لازم برای ختم تاکیکاردی فوق بطنی (SVT) می‌شود. عمل بلوک AV یا آهسته شدن نظم سینوسی ۴-۶ ثانیه طول می‌کشد که این فنومن نادر است. بنظر می‌رسد نقش فیزیولوژیک آدنوزین تنظیم تقاضای انرژی یک بافت متناسب با عرضه موضعی اکسیژن باشد باینصورت که در حالت فعالیت و کاهش اکسیژن، غلظت آدنوزین در خارج سلول بالا می‌رود که عمدتاً از راه تجزیه ATP می‌باشد که این غلظت زیاد آدنوزین یک اثر تضعیف کننده روی قلب یا عضو دارد تا فعالیت بیش از حد معمول آنرا کنترل کند.

اثرات همودینامیک آدنوزین

تزریق یکباره مقادیری از آدنوزین باعث جواب دو مرحله‌ای روی فشارخون می‌شود. ابتدا فشار سیستمیک و دیاستولیک بالا می‌رود و این در زمانی است که هدایت دهلیزی-بطنی به تأخیر افتاده است و سپس در تعقیب آن فشارخون پائین می‌افتد که بدنبال آن تاکیکاردی ثانوی اتفاق می‌افتد. موقعی فشارخون بالا می‌رود که آدنوزین در آئورت بالارونده تزریق شود که علت آن ممکن است فعالیت کمورسپتورها باشد. در بیمار با نارسائی سیستم اتونومیک، افزایش فشارخون ابتدائی شدیداً تخفیف می‌یابد و کاهش فشار خون

انسداد متابولیسم آدنوزین و در نتیجه افزایش غلظت خارج سلولی آن عمل می‌کند. آدنوزین هم با گشادگردن شریان کورونر و از راه یک فنومن مخصوص باعث میشود که نواحی ایسکمیک در قلب تشخیص داده شود. (از راه تصویر با تالیوم). طبق گزارشات بالینی این آزمایش از حساسیت ۹۰٪ و اختصاصی بودن ۱۰۰٪ برخوردار است. همچنین نشان دادند که یک اسکن آدنوزین - تالیوم حساستر از آدنوزین و اکوکاردیوگرافی در تشخیص بیماری شریان کورونر می‌باشد.

تجویز آدنوزین با تالیوم مزیت بیشتری را نسبت به دی‌پیریدامول با تالیوم ارائه می‌دهد زیرا مدت عمل تالیوم ۲۰ - ۴۰ دقیقه است در حالی که نیمه عمر آدنوزین ۱۰ ثانیه است که وقوع و مدت اثرات جانبی را کاهش می‌دهد. از طرفی چون تشخیص غلط آریتمی‌ها شایع است که در نتیجه منجر به تصمیم درمان نامناسب و نهایتاً وخیمتر شدن وضع بالینی و حتی مرگ بیمار را بدنبال دارد. اگر چه الکتروکاردیوگرافی (ECG) با درجه اختصاصی بالائی در تشخیص آریتمی‌ها بکار می‌رود ولی برای تشخیص آریتمی‌هایی که با ECG مشخص نشده‌اند از این ماده استفاده می‌شود مانند تاکیکاردی Wide - Complex، زیرا آدنوزین می‌تواند باعث ختم بسیاری از تاکیکاردیهای جانکشینال شود. ولی روی تاکیکاردیهای Reentrant داخل دهلیزی، فلوترولرزش دهلیزی بی‌اثر است (۱ و ۳).

متابولیسم آدنوزین

آدنوزین بعنوان یک محصول آنزیماتیک از

ATP یا S-آدنوزیل هوموسیستئین بدست می‌آید. آدنوزین یک فرآورده متابولیکی است که بطور ثابت در هر سلولی به عنوان قسمتی از انرژی قابل دسترس و انرژی مورد درخواست موجود است. آدنوزین دارای شروع اثری حدود ۲۰ - ۳۰ ثانیه بعد از تزریق وریدی است. مدت عمل آن ۱۰ ثانیه می‌باشد زیرا سریعاً متابولیزه می‌شود. این ماده بسرعت به داخل سیتوپلاسم سلولها (مثل گلبولهای قرمز) وارد شده و شکسته می‌شود. آدنوزین براحتهی بتوسط یک سیستم حامل نوکلئوزید بداخل سیتوپلاسم سلولها دیفوز می‌شود و در داخل سلول از دو راه متابولیزه می‌شود:

۱- آدنوزین کیناز که آدنوزین را فسفوریله کرده و به AMP تبدیل می‌کند.

۲- آدنوزین به توسط آدنوزین د - آمیناز به اینوزین تبدیل می‌شود.

ضمناً آدنوزین بتوسط گلبولهای قرمز و آندوتلیوم سریعاً برداشت و جذب می‌شود. مهمترین تداخل دارویی آدنوزین با تیوفیلین و دی‌پیریدامول است.

در بیمارانی که دی‌پیریدامول

دریافت می‌کنند، تجویز آدنوزین باید

با احتیاط کامل صورت گیرد، زیرا

ممکن است باعث وقفه سینوسی یا

بلوک کامل قلبی شود. ۶۶

تیوفیلین یا هر نوع متیل گزاننتین دیگر باعث مهار عمل آدنوزین می‌شوند که این عمل از راه مهار رقابتی تیوفیلین با گیرنده‌های آدنوزین است.

دی-پیریدامول می‌تواند با سیستم حامل نوکلئوزید (مسئول انتقال آدنوزین بداخل سیتوپلاسم سلولی) باند شده و باعث مهار فونکسیون آن سیستم بشود و در نتیجه بساعت افزایش غلظت خارج سلولی آدنوزین گشته و عمل آنرا تقویت کند.

موارد استعمال بالینی آدنوزین

تاکیکاردی فوق بطنی با تعداد ضربانات بطنی بیش از ۱۵۰ / دقیقه شامل Reentry در گره دهلیزی بطنی بخوبی به آدنوزین جواب داده و کنترل می‌شود. آدنوزین از راه اتصال به گیرنده‌هایش در گره AV می‌تواند موجب آهسته شدن جریان دوار موجد تاکیکاردی شود.

در سالهای اخیر و راپامیل بعنوان درمان انتخاب اول برای تاکیکاردیهای فوق بطنی بکار رفته است. وقتی این دارو از راه ورید مصرف شود نیمه عمر آن ۲-۵ ساعت است. از آنجائیکه این ماده عروق محیطی را گشاد می‌کند بنابراین فشارخون را بطور مشخص پائین می‌آورد. بعلاوه دارای اثر اینوتروپیسیم منفی نیز می‌باشد که اگر بیمار دچار اختلال در فونکسیون بطن چپ باشد و یا در افرادی که بتابلوکر مصرف می‌کنند می‌تواند مسئله ساز باشد. چندین مقایسه بالینی بین آدنوزین و راپامیل بعمل آمده است که برای درمان تاکیکاردیهای فوق بطنی مصرف شده‌اند. هر دو ماده بطور موفقیت آمیزی باعث ختم بیش از ۹۰٪ موارد این نوع آریتمی شده‌اند و در ۲۳٪ بیمارانی که آدنوزین دریافت می‌کردند

و ۲۷٪ بیمار اینکه و راپامیل مصرف کرده بودند بعد از ختم تاکیکاردی فوق بطنی، ضربانات اکتوپیک بطنی پیش‌رس پدید آمد. عود بیماری در ۸/۶٪ بیمارانی آدنوزینی و ۳/۴٪ بیمارانی که و راپامیل گرفته بودند مشاهده شد. ۳ بیمار از ۷۷ بیماری که آدنوزین مصرف کرده بودند دچار لرزش دهلیزی شدند که ۲ نفر آنها پس از ۲ دقیقه خود بخود به ریتم سینوسی برگشتند ولی هیچکدام از بیمارانی که و راپامیل گرفته بودند به فیبریلاسیون دهلیزی مبتلا نگردیدند. بیمارانی که دچار اختلال کار بطنی بودند از این مطالعه خارج شدند زیرا تجویز و راپامیل در این بیمارانی ممنوع است.

مواردی را که آدنوزین باعث ختم تاکیکاردیهای جاکنشیونال می‌شوند عبارتند از:

تاکیکاردیهای Reentrant دهلیزی بطنی

(Atrioventricular Reentrant Tachy, AVRT)

تاکیکاردی گره دهلیزی بطنی Reentrant

(Atrioventricular Nodal Reentrant Tachy, AVNRT)

و تاکیکاردی خارج جریان راه بطن راست

(Right ventricular outflow Tract, RVOTT)

و تاکیکاردی Reentrant گره سینوسی

(Sinus Nodal Reentrant Tachy, SNRT)

می‌باشد. ولی روی تاکیکاردیهای Reentrant داخل دهلیزی، فلوتر و لرزش دهلیزی و تاکیکاردی Reentrant سینوسی دهلیزی بی‌اثر است (۲)

عوارض آدنوزین

تجویز آدنوزین بصورت یکباره از راه

وریدی علائمی را ایجاد میکند که با مقدار دارو بستگی دارد و عبارتند از تنگی نفس، سرخی پوست و صورت، درد سینه که ممکن است از جهات مختلف انتشار پیدا کند (بطرف گوش، شانه‌ها، بازوها و یا پشت) و علائمی شبیه درد ایسکمی قلبی در بیماران با آنژین پایدار مزمن را تولید نماید و یا ممکن است علائم زخم دوازدهه را تقلید کند که این نشانه‌ها بستگی شدید با مقادیر مختلف دارو در افراد متفاوت دارد. ناراحتی سینه همزمان با تأخیر در هدایت دهلیزی بطنی رخ می‌دهد که بلافاصله بتوسط یک افزایش در جریان خون سینوسی کورونر اتفاق می‌افتد و پیشنهاده می‌شود که این درد ناشی از میوکارد است. این اثرات آدنوزین بتوسط مقادیر درمانی متوپرولول، آتروپین و یا نالوکسون تغییری نمی‌کند و این موضوع پیشنهاده می‌کند که گیرنده‌های آدرنرژیک، کولینرژیک یا ایپوئیدها در این کار درگیر نیستند. در حالیکه این درد با حضور دی‌پیریدامول تشدید و بتوسط آمینوفیلین بطور واضح تخفیف پیدا می‌کند و بنابراین مداخله گیرنده‌های آدنوزینی را تقویت می‌کند. برخی شواهد نشان می‌دهد که علائم تنفسی ناشی از آدنوزین بعلت فعالیت کمورسپتورها است زیرا تجویز مقادیر یکباره آدنوزین در انسان ممکن است تنگی نفس ایجاد نماید و بعلاوه هیپروانتیلیسیون، آلکالوز تنفسی و کاهش فشار CO₂ شریانی در انفوزیون مداوم آن دیده می‌شود. استنشاق آدنوزین در آسماتیک‌ها برنکواسپاسم می‌دهد ولی در افراد معمولی چنین عارضه‌ای نمی‌دهد.

عارضه دیگر سردرد است که در

۲۵٪ بیماران عارض می‌شود، کوتاهی پتانسیل عمل در میوسیت‌های دهلیزی همراه با کاهش دوره تحریک‌ناپذیری می‌تواند لرزش دهلیزی را بجلو اندازد. تمام این آریتمی‌ها حدود ۹۰ ثانیه اتفاق می‌افتد و بعد از چند ثانیه خود بخود بهبود می‌یابند. کاهش فشار خون نیز بعلت اتساع عروق محیطی با این دارو ممکن است رخ دهد که عملاً نادر است. (۳،۱)

موارد عدم استعمال آدنوزین

در بیمارانی که دی‌پیریدامول دریافت می‌کنند، تجویز آدنوزین باید با احتیاط کامل صورت گیرد زیرا ممکن است باعث وقفه سینوسی یا بلوک کامل قلبی شود.

در بیماران با سابقه آستم، بیماری ریوی انسدادی مزمن، تجویز آدنوزین ممکن است ممنوع باشد زیرا امکان دارد برنکواسپاسم در این بیماران تشدید شود. بالاخره در بیمارانی که سابقه نقص گره AV یا گره سینوسی دارند مقادیر خیلی کم آدنوزین باید تجویز شود زیرا این ماده خاصیت کرونو تروپیک و درو موتروپیک منفی دارد و می‌تواند وضع را بدتر کند (۲).

منابع:

1. Camm, AJ; & Garratt, CJ. Adenosine and Supraventricular Tachycardia. The New Engl J Med 325: 1621 - 29 1991
2. Engelstein, ED. et al. Mechanism - Specific Effects of Adenosine on Atrial Tachycardia. Circulation 89: 2645 - 2654 1994
3. Frelich, A; and Tepper, D. Adenosine and its cardiovascular effects. Amer. Heart J. 123: 1324 - 1328 1992
4. Daval, J; Nehlig, A; and Nicllas, F. Physiological and Pharmacological Properties of adenosine. Therapeutic implications. Life Science 49: 1435 - 1453 1991