

# FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA

# DEFINIZIONE

La cardiopatia ischemica comprende uno spettro di condizioni patologiche conseguenti ad ischemia, condizione di squilibrio tra fabbisogno di sangue ossigenato del miocardio e reale possibilità di apporto ematico mediante la circolazione coronarica.

INSUFFICIENTE  
APPORTO DI O<sub>2</sub>

RIDOTTA  
DISPONIBILITÀ DI  
SUBSTRATI NUTRITIZI

INADEGUATA  
ELIMINAZIONE  
DEI METABOLITI



Alterazione dell'attività elettrica  
e della capacità contrattile delle zone colpite

# EPIDEMIOLOGIA

- Malattie Cardiovascolari come più importante causa di morte: 44.7% morti totali
- Infarto miocardico acuto causa del 7.4% morti totali e del 26% delle morti nella fascia d'età dai 25 ai 64 anni
  - 160.000 nuovi eventi coronarici acuti/anno

Nonostante la mortalità sia calata del 30% negli ultimi 10 anni, è ancora causa di morte in circa 1/3 dei pazienti

# ETIOPATOGENESI

- ATEROSCLEROSI
- TROMBOEMBOLIA CORONARICA DA TROMBOSI INTRACARDIACA ( ENDOCARDITE, ANEURISMA CARDIACO, ECC..)
- SPASMO CORONARICO
- ANOMALIE CONGENITE
- VASCULITI
- ALTRE



**Occlusione arterie coronariche**

**Ischemia**

**Necrosi**

**Assenza di  
sintomi**

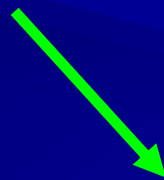
**Angina  
stabile**

**Infarto Miocardico  
Acuto**

**Morte improvvisa**

**Angina  
instabile**

**Sindrome coronariche  
Acute**



# CLINICA

In genere le manifestazioni cliniche della CI si possono dividere in 2 forme

SINDROMI  
CORONARICHE  
CRONICHE



ANGINA STABILE  
o DA SFORZO

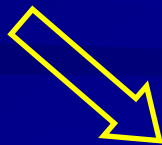
SINDROMI  
CORONARICHE ACUTE



INFARTO MIOCARDICO  
ACUTO



- ANGINA INSTABILE
- ISCHEMIA SILENTE
- ANGINA VARIANTE DI PRINZMETAL



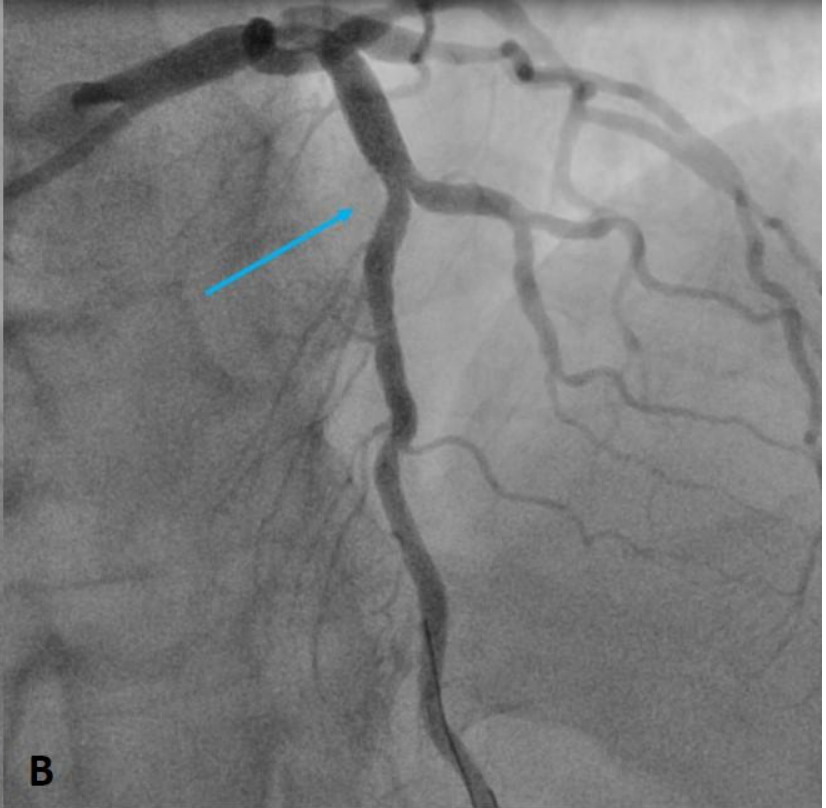
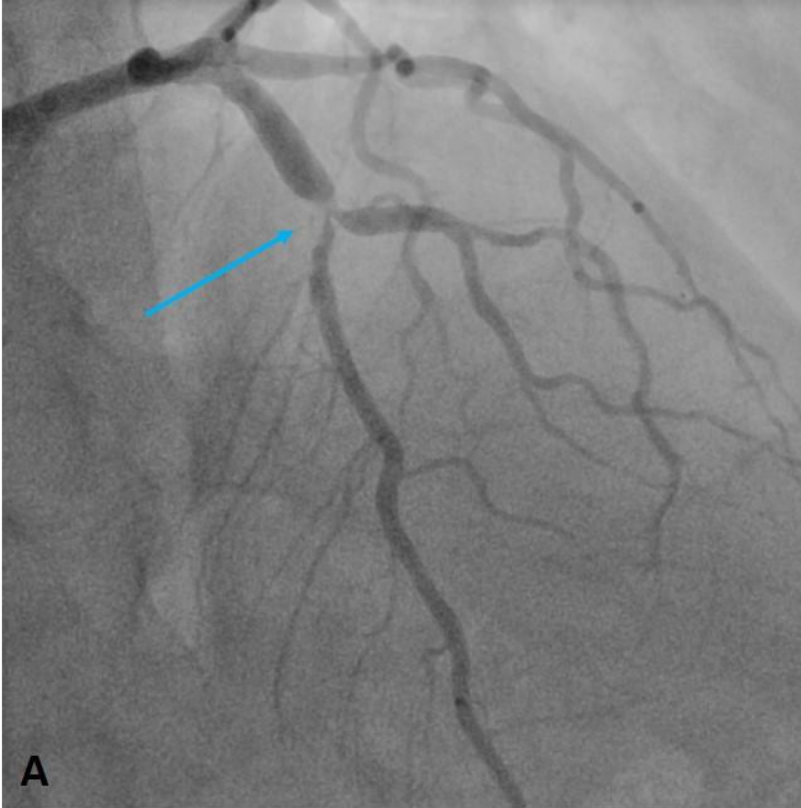
MORTE CARDIACA  
IMPROVVISA

Prima dell'angioplastica



Dopo l'angioplastica







# FATTORI DI RISCHIO CORONARICO

<b>FATTORI DI RISCHIO NON MODIFICABILI</b>	<b>FATTORI DI RISCHIO PARZIALMENTE MODIFICABILI</b>	<b>FATTORI DI RISCHIO MODIFICABILI</b>
Età	Ipertensione arteriosa	Fumo
Sesso	Diabete Mellito	Abuso di alcool
Fattori genetici e familiarità per C.I.	Ipercolesterolemia Basso colesterolo HDL	
Storia personale di malattie cardiovascolari	Obesità	

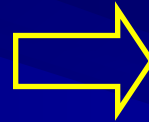
# PREVENZIONE PRIMARIA

Soggetti sani ad alto rischio di sviluppare malattia coronarica o altre malattie aterosclerotiche maggiori.



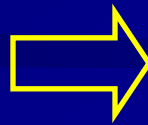
POTENZIAMENTO DI FATTORI UTILI ALLA SALUTE  
ELIMINAZIONE DEI FATTORI DI RISCHIO

INTERVENTI SULLO  
STILE DI VITA



- abitudine al fumo
- dieta
- esercizio fisico

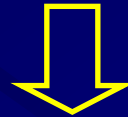
INTERVENTI  
FARMACOLOGICI



- FARMACI IPOLIPIDEMIZZANTI
- FARMACI ANTIPERTENSIVI
- cardioASPIRINA
- TERAPIA ESTROGENICA SOSTITUTIVA  
NELLE DONNE IN MENOPAUSA

# PREVENZIONE SECONDARIA

Pazienti con malattia coronarica o con altra malattia aterosclerotica.



## RIDUZIONE:

- PROGRESSIONE DELLA MALATTIA ATEROSCLEROTICA CORONARICA E DEL RISCHIO DI FENOMENI TROMBOTICI SOVRAPPOSTI
- DEL RISCHIO DI UN ULTERIORE EVENTO ISCHEMICO NON FATALE E LA MORTE CORONARICA

MODIFICA  
DELLO STILE  
DI VITA DEL  
PAZIENTE

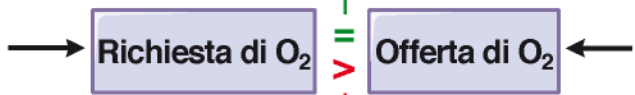
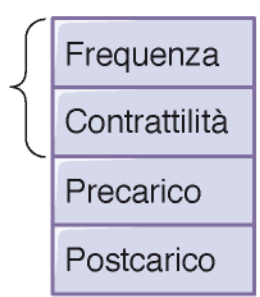
TERAPIE  
FARMACOLOGICHE  
PROFILATTICHE:  
*cardio*ASPIRINA (ALMENO  
75MG)  
BETA-BLOCCANTI  
ACE-INIBITORI  
ANTICOAGULANTI

MODIFICA  
DEI FATTORI DI  
RISCHIO DEL  
PAZIENTE

**Farmaci che riducono la richiesta di O<sub>2</sub>**

β-bloccanti e alcuni calcio-antagonisti

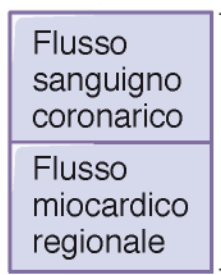
Nitrati organici e calcio-antagonisti



BILANCIO

ISCHEMIA

**Farmaci che aumentano l'offerta di O<sub>2</sub>**



Vasodilatatori (spec. calcio-antagonisti)

Anche: statine, antitrombotici

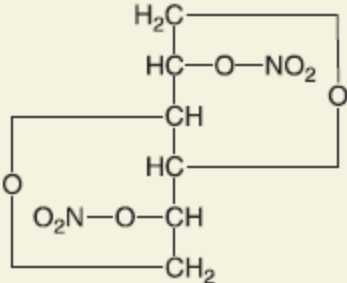
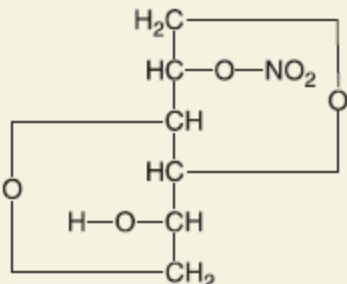
# NITRODERIVATI

Polialcoli esterificati con gli acidi nitrico e nitroso che rilasciano ossido nitrico

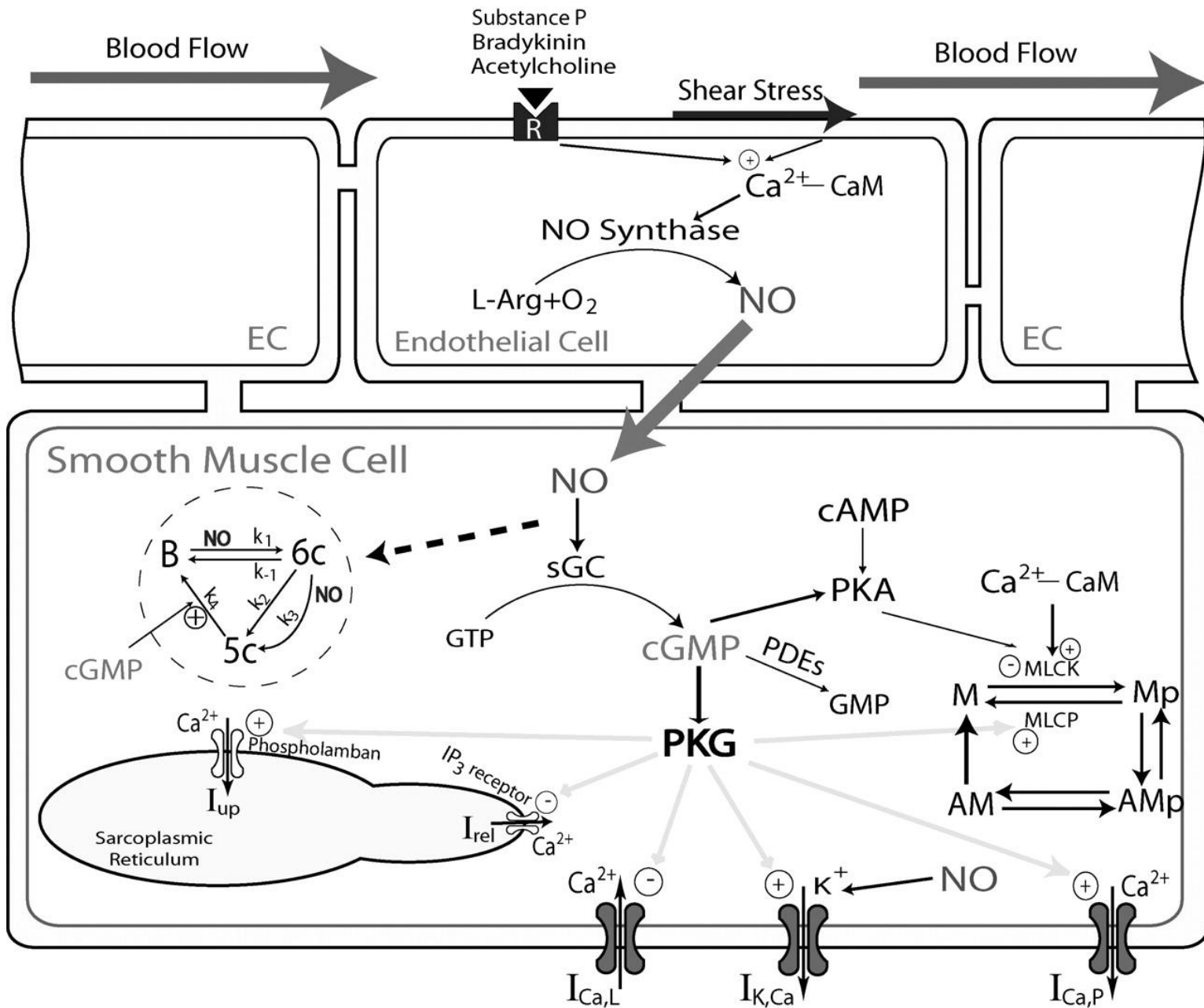
- GLICERILTRINITRATO (NITROGLICERINA)
  - ISOSORBIDE DINITRATO
  - ISOSORBIDE MONONITRATO
  - ERITRITILE TETRANITRATO

Azione prevalente sui vasi di capacitanza, provocano vasodilatazione venosa ed arteriosa

**Table 27-1**
**Organic Nitrates Available for Clinical Use**

NONPROPRIETARY NAMES AND TRADE NAMES	CHEMICAL STRUCTURE	PREPARATIONS, USUAL DOSES, AND ROUTES OF ADMINISTRATION <sup>a</sup>
Nitroglycerin (glyceryl trinitrate; NITRO-BID, NITROSTAT, NITROL, NITRO-DUR, others)	$  \begin{array}{c}  \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{NO}_2 \\    \\  \text{HC}-\text{O}-\text{NO}_2 \\    \\  \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{NO}_2  \end{array}  $	T: 0.3-0.6 mg as needed S: 0.4 mg per spray as needed C: 2.5-9 mg 2-4 times daily B: 1 mg every 3-5 h O: 2.5-5 cm, topically to skin every 4-8 h D: 1 disc (2.5-15 mg) for 12-16 h per day IV: 10-20 $\mu\text{g}/\text{min}$ ; increments of 10 $\mu\text{g}/\text{min}$ to a maximum of 400 $\mu\text{g}/\text{min}$
Isosorbide dinitrate (ISORDIL, SORBITRATE, DILATRATE-SR, others)		T: 2.5-10 mg every 2-3 h T(C): 5-10 mg every 2-3 h T(O): 5-40 mg every 8 h C: 40-80 mg every 12 h
Isosorbide-5-mononitrate (IMDUR, ISMO, others)		T: 10-40 mg twice daily C: 60-120 mg daily

<sup>a</sup>B, buccal (transmucosal) tablet; C, sustained-release capsule or tablet; D, transdermal disc or patch; IV, intravenous injection; O, ointment; S, lingual spray; T, tablet for sublingual use; T(C), chewable tablet; T(O), oral tablet or capsule.



# NITRATI

Inibizione  
Aggregazione  
Piastrinica

Inibizione  
Proliferazione  
Cellule Muscolari  
Parete Vascolare  
E miociti

**NO<sup>•</sup>**

**NO<sup>•</sup>**

**DILATAZIONE vasi polmonari e  
Vasi venosi a capacitanza**

**VASODILATAZIONE  
ARTERIE**

**DIMINUZIONE  
PRE-CARICO**

**AUMENTO PERFUSIONE  
CORONARICA**

**DIMINUZIONE  
PRESSIONE  
ARTERIOSA**

**DIMINUZIONE  
POST-CARICO**

**LAVORO MIOCARDIO  
RICHIESTA OSSIGENO**



# FARMACOCINETICA

## ✓ NITROGLICERINA

Rapidamente metabolizzata, a livello epatico, renale ed eritrocitario. I metaboliti formati sono dinitrati (1,2-dinitroglicerina e 1,3-dinitroglicerina) e mononitrati.

Eliminata con le urine sotto forma di metaboliti (20-30%) e in parte come anidride carbonica

## ✓ ISOSORBIDE DINITRATO

20-50% della dose somministrata biologicamente disponibile

## ✓ ISOSORBIDE-5-MONOTRITATO

ottima biodisponibilità e metabolismo più lento

# FORMULAZIONI ED INDICAZIONI

## NITRATI AD AZIONE RAPIDA

Efficace per l'episodio acuto di angina e per la profilassi prima dell'esercizio

### NITROGLICERINA SUBLINGUALE

Marcata riduzione del dolore entro 1,5-3 min  
Che scompare dopo circa 5 min  
L'azione persiste fino a 30 min

## NITRATI AD AZIONE PROLUNGATA

- Preparazioni orali o transcutanee
- Migliorano la tolleranza all'esercizio per diverse ore nel paziente anginoso

Per OS o preparazioni a rilascio prolungato

### ISOSORBIDE DINITRATO

Efficace entro 1-2 ore dall'assunzione  
L'effetto persiste per 4-6 h

## **ISOSORBIDE MONONITRATO**



Metabolita attivo del dinitrato  
Per OS ogni 7 h  
Compresse a lento rilascio  
efficaci tutto il giorno  
senza evidenza di tolleranza

## **UNGUENTO DI NITROGLICERINA**



Preparazione al 2%  
Buon assorbimento transcutaneo  
Applicato ogni 6-8 h  
Rimosso per diverse ore ogni giorno  
per evitare tolleranza

## **CEROTTI DI NITROGLICERINA**



Applicazione cutanea  
Lenta liberazione del farmaco  
Migliora la capacità di esercizio  
Circa 4 ore dopo l'applicazione  
Non si evidenzia persistenza dell'effetto  
Dopo 18-24 h  
Rimuovere dopo 14-18 h per evitare tolleranza

# TOLLERANZA

- Perdita di efficacia per i nitrati a lunga durata d'azione, e ad elevato dosaggio e il cui tasso plasmatico rimane costante
- Il fenomeno della TOLLERANZA ai nitrati è di origine multi-fattoriale (deplezione di gruppi –SH, ormonale, desensibilizzazione della sGC, ..)
- Si verifica con tutti i nitroderivati ed è dose-dipendente; regredisce dopo sospensione del trattamento per almeno 24h.
- Si può ridurre significativamente adottando un schema terapeutico intermittente (intervallo di 8-12 ore senza nitrati) e usando i dosaggi minimi efficaci.

# EFFETTI COLLATERALI

- ✓ IPOTENSIONE POSTURALE CON TACHICARDIA RIFLESSA
- ✓ MAL DI TESTA (CEFALEA PULSANTE DA NITRATI), CONFUSIONE MENTALE
- ✓ NAUSEA
- ✓ IRREQUIETEZZA
- ✓ CONTROINDICAZIONE USO INIBITORI PDE5!

# EFFETTI BENEFICI E DANNOSI DEI NITRATI NEL TRATTAMENTO DELL'ANGINA

EFFETTI BENEFICI	RISULTATO
↓ Pressione arteriosa	↓ Richiesta ossigeno
Vasodilatazione coronarie epicardiche	Scomparsa spasma arterioso coronarico
↑ flusso collaterale	Migliorata perfusione del miocardio ischemico
EFFETTI DANNOSI	RISULTATO
Tachicardia riflessa	↑ Richiesta ossigeno
↑ Contrattilità riflessa	
↓ Tempo di perfusione diastolica indotto dalla tachicardia	↓ Perfusione miocardica

# IVABRADINA



PRIMO INIBITORE SELETTIVO DELLA CORRENTE  $I_F$   
O CORRENTE PACEMAKER



Selettività e specificità su tale corrente :

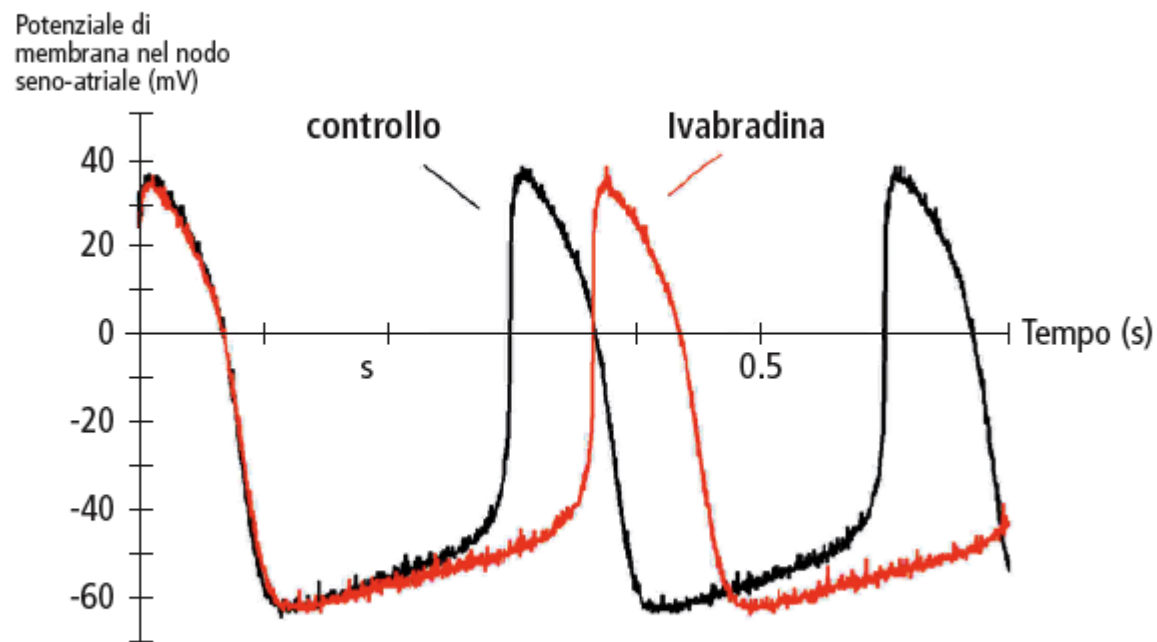


Frequenza cardiaca

Assenza modificazioni della:

- Contrattilità
- Conduzione atrio-ventricolare
- Ripolarizzazione ventricolare
- Pressione arteriosa

## IVABRADINA RIDUCE LA PENDENZA DELLA DEPOLARIZZAZIONE DIASTOLICA



*Di Francesco D et al. Drugs 2004;64(16):1757-1765*

*Figura 2. Ivabradina riduce la pendenza della depolarizzazione diastolica, ciò aumenta l'intervallo di tempo tra due potenziali d'azione e quindi riduce la frequenza cardiaca.*



## Effectiveness of Ivabradine in Treating Stable Angina Pectoris

Many studies show that ivabradine is effective for stable angina.

This meta-analysis was performed to determine the effect of treatment duration and control group type on ivabradine efficacy in stable angina pectoris.

Relevant articles in the English language in the PUBMED and EMBASE databases and related websites were identified by using the search terms “ivabradine,” “angina,” “randomized controlled trials,” and “Iva.” The final search date was November 2, 2015.

Articles were included if they were published randomized controlled trials that related to ivabradine treatment of stable angina pectoris.

Patients with stable angina pectoris were included.

The patients were classified according to treatment duration (<3 vs ≥3 months) or type of control group (placebo vs beta-receptor blocker). Angina outcomes were heart rate at rest or peak, exercise duration, and time to angina onset.

Seven articles were selected. There were 3747 patients: 2100 and 1647 were in the ivabradine and control groups, respectively. The ivabradine group had significantly longer exercise duration when they had been treated for at least 3 months, but not when treatment time was less than 3 months. Ivabradine significantly improved time to angina onset regardless of treatment duration. Control group type did not influence the effect of exercise duration (significant) or time to angina onset (significant).

Compared with beta-blocker and placebo, ivabradine improved exercise duration and time to onset of angina in patients with stable angina. However, its ability to improve exercise duration only became significant after at least 3 months of treatment.

Table 27-3

## Recommended Drug Therapy for Angina in Patients with Other Medical Conditions

CONDITION	RECOMMENDED TREATMENT (AND ALTERNATIVES) FOR ANGINA	DRUGS TO AVOID
<b>Medical Conditions</b>		
Systemic hypertension	$\beta$ receptor antagonists ( $\text{Ca}^{2+}$ channel antagonists)	
Migraine or vascular headaches	$\beta$ receptor antagonists ( $\text{Ca}^{2+}$ channel antagonists)	
Asthma or chronic obstructive pulmonary disease with bronchospasm	Verapamil or diltiazem	$\beta$ receptor antagonists
Hyperthyroidism	$\beta$ receptor antagonists	
Raynaud's syndrome	Long-acting, slow-release $\text{Ca}^{2+}$ antagonists	$\beta$ receptor antagonists
Insulin-dependent diabetes mellitus	$\beta$ receptor antagonists (particularly if prior MI) or long-acting, slow-release $\text{Ca}^{2+}$ channel antagonists	
Non-insulin-dependent diabetes mellitus	$\beta$ receptor antagonists or long-acting, slow-release $\text{Ca}^{2+}$ channel antagonists	
Depression	Long-acting, slow-release $\text{Ca}^{2+}$ channel antagonists	$\beta$ receptor antagonists
Mild peripheral vascular disease	$\beta$ receptor antagonists or $\text{Ca}^{2+}$ channel antagonists	
Severe peripheral vascular disease with rest ischemia	$\text{Ca}^{2+}$ channel antagonists	$\beta$ receptor antagonists

## Cardiac Arrhythmias and Conduction Abnormalities

Sinus bradycardia	Dihydropyridine Ca <sup>2+</sup> channel antagonists	$\beta$ receptor antagonists, diltiazem, verapamil
Sinus tachycardia (not due to heart failure)	$\beta$ receptor antagonists	
Supraventricular tachycardia	Verapamil, diltiazem, or $\beta$ receptor antagonists	
Atrioventricular block	Dihydropyridine Ca <sup>2+</sup> channel antagonists	$\beta$ receptor antagonists, diltiazem, verapamil
Rapid atrial fibrillation (with digitalis)	Verapamil, diltiazem, or $\beta$ receptor antagonists	
Ventricular arrhythmias	$\beta$ receptor antagonists	

## Left Ventricular Dysfunction

Congestive heart failure		
Mild (LVEF $\geq$ 40%)	$\beta$ receptor antagonists	
Moderate to severe (LVEF <40%)	Amlodipine or felodipine (nitrates)	
Left-sided valvular heart disease		
Mild aortic stenosis	$\beta$ receptor antagonists	
Aortic insufficiency	Long-acting, slow-release dihydropyridines	
Mitral regurgitation	Long-acting, slow-release dihydropyridines	
Mitral stenosis	$\beta$ receptor antagonists	
Hypertrophic cardiomyopathy	$\beta$ receptor antagonists, non-dihydropyridine Ca <sup>2+</sup> channel antagonists	Nitrates, dihydropyridine Ca <sup>2+</sup> channel antagonists

MI, myocardial infarction; LVEF, left ventricular ejection fraction. (Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, Grunwald MA, Levy D, Lytle BW, O'Rourke RA, Schafer WP, Williams SV. ACC/AHA/ACP-ASIM. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:2092–197. Copyright © 1999 by the American College of Cardiology Foundation.)

# TERAPIA COMBINATA

## Nitrati e $\beta$ -bloccanti



Angina da sforzo

## Calcio-antagonisti e $\beta$ -bloccanti



Quando l'angina non è controllata dalla precedente combinazione, specie se vi è una componente di vasospasmo coronarico

## Calcio-antagonisti e nitrati



Forme gravi di angina  
Effetto additivo per riduzione post e pre-carico

## Calcio-antagonisti, $\beta$ -bloccanti, nitrati



Angina da sforzo non controllata dalla somministrazione di 2 farmaci

# ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

- ACIDO ACETIL SALICILICO  
(ASA)

- TICLOPIDINA
- CLOPIDOGREL

- INIBITORI DEL RECETTORE  
PIASTRINIO GP IIB/IIIA

# INDICAZIONI

- Prevenzione secondaria degli eventi in pazienti che hanno superato un episodio di infarto miocardico

Aspirina



- Angina instabile
- Angina cronica stabile

Associazione  
clopidogrel/aspirina



- Sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST

Inibitori del recettore  
piastrinico GPIIb/IIIa



- Prevenzione complicanze angioplastica percutanea

- Prevenzione dell'occlusione dei by-pass aorto-coronarici

- Protesi valvolari

# CONTROINDICAZIONI

## ASPIRINA

- Ipersensibilità all'acido acetilsalicilico e ai salicilati,
  - Malattie emorragiche,
- Gastropatie (es. malattia ulcerosa gastroduodenale),
  - Asma,
- Insufficienza renale ed epatica,
  - Ipofofosfatemia.
- Ultimo trimestre della gravidanza.

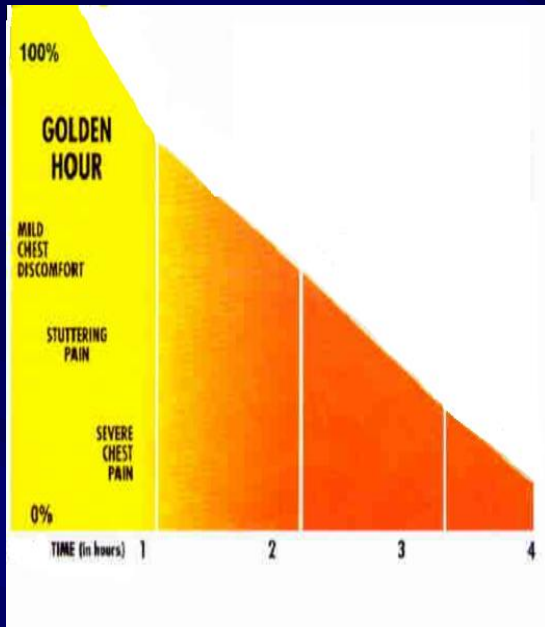
## CLOPIDOGREL

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Insufficienza epatica grave.
- Sanguinamento patologico in atto (ulcera peptica, emorragia intracranica)



## “L'ORA PREZIOSA” O GOLDEN HOUR.

Percentuale di muscolo cardiaco che può essere salvato da un intervento precoce in terapia intensiva in base alla rapidità dell'intervento



- La trombolisi praticata entro le prime 4 ore dall'inizio dei sintomi fornisce benefici maggiori rispetto ad un trattamento tardivo. L'effetto terapeutico ottimale avviene entro le prime due ore.
- A causa di vari ritardi, solo pochi pazienti con infarto ricevono la **terapia** trombolitica entro le prime 2-4 ore. Il tempo, quindi, tra l'esordio dei sintomi e l'inizio della ricanalizzazione coronarica è il maggior determinante del salvataggio del **miocardio** e della riduzione della mortalità

# FIBRINOLITICI

- STREPTOCHINASI
- ATTIVATORE TISSUTALE DEL PLASMINOGENO  
(TENECTEPLASI, ALTEPLASI, RETEPLASI)
- ATTIVATORE URINARIO DEL PLASMINOGENO  
(UROCHINASI)

# STREPTOCHINASI

Proteina prodotta dallo streptococco  $\beta$ -emolitico  
Non ha attività enzimatica intrinseca.

## MECCANISMO D'AZIONE

Formazione di un complesso stabile con il plasminogeno (1:1)



Modificazione conformazionale che espone il sito attivo del plasminogeno.



Scissione dell' Arginina 560



Formazione di plasmina libera

Non più usata in clinica

# ATTIVATORI TISSUTALE DEL PLASMINOGENO

ALTEPLASI  prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante  
RETEPLASE, TENECTEPLASE  altre varianti ricombinanti

Serina proteasi  
Attivatori del plasminogeno deboli in assenza di fibrina

## MECCANISMO D'AZIONE

Legame con la fibrina attraverso siti di legame lisinici all'estremità amino-terminale



Attivazione plasminogeno legato  
( rapidità di molto superiore all'attivazione del plasminogeno in circolo)

# ATTIVATORE URINARIO DEL PLASMINOGENO (UROCHINASI)

Serina proteasi appartenente alla classe delle idrolasi

Catalizza il taglio specifico del legame Arginina-Valina del Plasminogeno



Formazione plasmina

## ANISTREPLASI

Complesso plasminogeno (umano purificato)-streptochinasi (batterica acilata)

Reso attivo nel sangue in circa 2 h

# INDICAZIONI

- Pazienti con presenza di dolore toracico da non oltre 12 ore o con evidenza di ischemia durante 24 ore dopo la prima osservazione con assenza di controindicazioni maggiori alla terapia trombolitica e presenza di criteri ECG compatibili con diagnosi di IMA



Sempre in associazione all'aspirina e seguita da infusione di eparina,  
Efficace nel prevenire la ri-occlusione.

Migliori risultati se la somministrazione avviene entro 6 ore  
dall'insorgenza dei sintomi

# CONTROINDICAZIONI

- Stroke nei precedenti 6 mesi
- Patologie del sistema nervoso centrale (neoplasie, aneurismi e interventi chirurgici)
  - Diatesi emorragica nota
    - Dissezione aortica
- Emorragia gastro-intestinale nell'ultimo mese
- Interventi chirurgici maggiori o traumi significativi nelle 3 settimane precedenti

# EFFETTI COLLATERALI

- EMORRAGIE

( soprattutto intracranica)

( più elevata per i t-PA rispetto agli altri trombolitici)

- IPOTENSIONE E ANAFILASSI

(streptochinasi e anistreplasi)



# ANTICOAGULANTI

## EPARINA

Mucopolisaccaride (glucosaminoglicano) presente nella maggior parte delle cellule e tessuti animali.

Polimero a struttura lineare formato da unità esasaccaridiche alternate con glucosamina unite con legami glucosidici.

## MECCANISMO D'AZIONE

Aumenta l'affinità dell'antitrombina per i fattori II, IX, X, XI, XII

# INDICAZIONI

## EPARINA

- Sindromi coronariche acute
  - Angina instabile

(per prevenire la progressione del trombo e l'occlusione coronarica)

- Infarto acuto usata successivamente a t-PA e aspirina
- per migliorare pervietà coronarica e prevenire la ri-occlusione (rischio emorragico)

# REAZIONE AVVERSE

## EPARINA

### EMORRAGIE:

- cerebrali,
- gastrointestinali,
- emottisi



Interruzione della terapia  
o infusione endovenosa lenta  
di solfato di protamina

- TROMBOCITOPENIA REVERSIBILE  
(complicanza precoce)
  - TROMBOEMBOLIA  
(complicanza tardiva)
- ANOMALIE FUNZIONE EPATICA  
(aumento transaminasi)
  - IPERKALEMIA  
(inibizione sintesi aldosterone)
- ALOPECIA TRANSITORIA REVERSIBILE
- IPERSENSIBILITÀ LOCALI O SISTEMICHE (rare)

# PROSPETTIVE FUTURE

Cellule stromali mesenchimali sono una promettente fonte di cellule staminali per la terapia rigenerativa



Future Cardiol.

***“Mesenchymal stromal cells for cardiovascular repair: current status and future challenges”***

Mathiasen AB, Haack-Sørensen M, Kastrup J.

2009 Nov

Farmaci in grado di bloccare o limitare permeabilizzazione della membrana mitocondriale possono essere citoprotettivi durante la riperfusione-ischemica



Curr Med Chem.

***“Inhibition of mitochondrial membrane permeability as a putative pharmacological target for cardioprotection”***

Morin D, Assaly R, Paradis S, Berdeaux A.

2009