

Yeni Anti-İskemik Ajan Olarak Potasyum Kanal Açıcıları ve Nicorandil

Dr. Levent ALTINTOP, Dr. Özcan YILMAZ

O.M.Ü. Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

✓ Son yıllarda iskemik kalb hastalığının patoloji ve fizyopatolojisi ile ilgili bilgilerin artmış olmasına rağmen tedavi önemli bir tıbbi problem olarak yerini korumaktadır. Bu hastalığın tedavisi için yeni ajanlara gerek olduğu açıktır. Nicorandil ve diğer potasyum kanal açıcılar özellikle potansiyel kardiyoprotektif etkileri nedeni ile bu boşluğu doldurabilecek özellikte bir grup ajan olarak görülmektedir. Potasyum kanal açıcılar yalnız angina pectoris semptomlarını tedavi etmez aynı zamanda myokardial iskemi sonucu oluşan hasarın azalmasında da rol oynarlar. Gelecek yıllarda yapılacak çalışmalar bu ilaçların klinik kullanımında yer alıp alamayacağını daha açık bir şekilde ortaya koyacaktır.

Anahtar Kelimeler: İskemik kalb hastalığı, potasyum kanal açıcılar.

✓ Despite significant advances in our understanding of the basic pathology, pathophysiology and morbidity risk associated with ischaemic heart disease, the management of this disease remains a major medical issue.

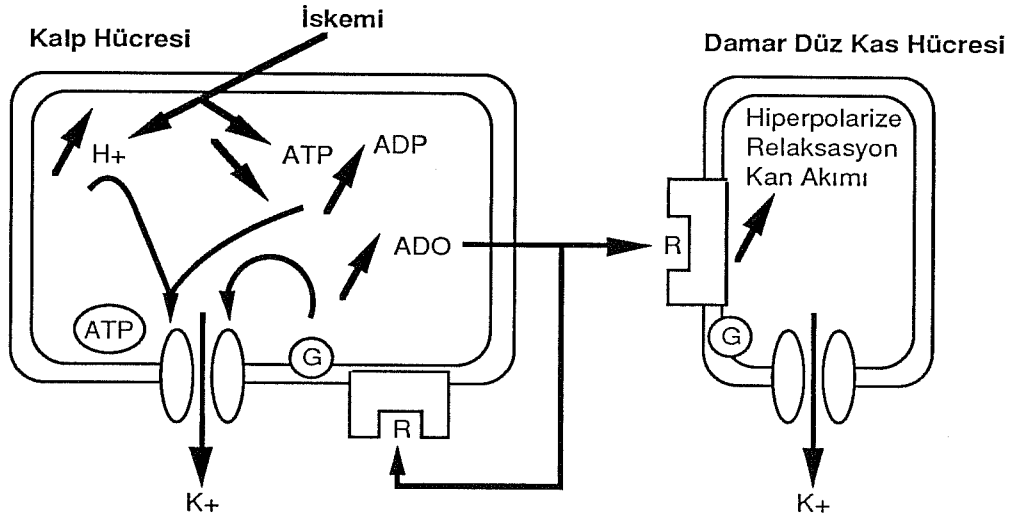
There is clearly a need for novel therapeutic agents designed to treat patients with ischemic heart disease. Nicorandil and other potassium channel openers are prime candidates to fill this need because of their potential cardioprotective effects. These drugs may have the potential not only to treat the symptoms of angina pectoris, but also to reduce the consequences of myocardial ischaemia. Research carried out in the next decade should determine more clearly whether this exciting new advance will indeed be a significant clinical development.

Key words: Ischemic heart disease, potassium channel openers.

Hücre membranından iyon geçişi spesifik protein yapısındaki kanallar vasıtasıyla olur. Bu kanallar hücre fizyolojisinde önemli rol oynarlar ve genellikle her kanal tek bir iyon için geçirdir. Bunlar Na, K, Ca ve Cl kanallarıdır. Potasyum kanallarının çok farklı yapısal biyofizik ve farmakolojik özellikleri vardır. Bunlar sıklıkla kalb ve vasküler düz kaslarda bulunurlar. Potasyum kanallarının en az 8 subtipi ortaya konmuştur⁽¹⁾ ve her tip kanal farklı şartlarda aktive olmaktadır. Her subtipi karşı spesifik farmakolojik ajanlar tarif edilebilir.

Potasyum kanalları ile ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular bu kanalların bir subtipi olan ATP duyarlı potasyum kanallarının iskemi anında bir adaptif mekanizmaya hizmet ettiğini düşün-

dürmüştür^(2,3). Birçok fizyolojik durumda hücre içi ATP düzeyleri yüksek ve ATP duyarlı potasyum kanalları kapalıdır^(1,2). Fakat iskemi sırasında intrasellüler ATP azalır, ADP ve hidrojen iyonu birikir. Ayrıca ekstrasellüler ortama adenozin salınır. Hücre içi ATP azalışı ve ADP artışı potasyum kanallarının duyarlılığını artırır. Sonuçta potasyum kanalları açılır⁽¹⁾. Ekstrasellüler ortama salınan adenozin ise G protein yoluyla potasyum kanallarının aktivasyonunu uyarır (Şekil 1). Açılan kanallarından potasyumun çok miktarda hücre dışına çıkışı aksiyon potansiyel plato fazını kısaltır⁽⁴⁾. Kısalmış plato fazı hücre içine kalsiyum girişini azaltır. Neticede iskemik zonda kontratiltede hızlı bir azalma ortaya çıkar. Potasyumun hücre dışında birikmesi nedeniyle is-



Şekil-1: Myokardial iskemi esnasında K⁺ kanallarının açılışına götüren hüresel olaylar şematik olarak gösterilmiştir. (ADO: Adenozin)

kemik hücrenin elektriksel ve mekanik aktivitesi bozulur. Bütün bunların sonucunda myokarda oluşan hipokinezi veya akinezi myositin korunma mekanizmasıdır. Bu sayede hücre canlılığını sürdürmek için sahip olduğu minimal enerjiyi korumaya çalışır.

Potasyum kanal açıcılar 1980'li yılların başlarında deneysel olarak ortaya konmuş ve bu tarihten itibaren birçok farmakolojik ajan keşfedilmiştir. Tablo 1'de potasyum kanal açıcılar topluca gösterilmiştir. İlk kullanılan ilaçlar diazoksit ve minoksidil sülfattır. İlk çalışmalar bu ilaçların hipotansif etkileri üzerinde yapılmış olmasına rağmen, taşikardi, su ve tuz tutulumu gibi önemli yan etkilerinin bulunması nedeniyle önemini kaybetmiştir. Daha sonraki çalışmalarda hipotansif etkili dozların çok altında dozlarda antiiskemik etkilerinin ortaya konması ile dikkatler bu konu üzerine yoğunlaşmıştır. İlk olarak nicorandil'in antiiskemik özellikleri gösterilmiştir⁽⁵⁾ daha sonra ise diğer potasyum kanal açıcıları ile çalışmalar sürdürülmüştür.

Vasküler düz kaslarda potasyum kanallarının hangi subtipin potasyum kanal

açıcıları tarafından etkilendiği hâlâ tartışmalı olmakla birlikte kalp hücresinde ATP duyarlı potasyum kanallarının etkilendiği kabul edilmektedir⁽⁶⁾. Potasyum kanallarının aktivasyonu sonucunda:

- 1- Hücre hiperpolarize olur,
- 2- Hiperpolarizasyon kalsiyum kanallarını kapatır,
- 3- Hücre içi kalsiyumu azalır,
- 4- Kontraksiyon azalır ve düz kas hücreleri gevşer.

Tablo-1: K-ATP kanallarını aktive edici farmakolojik ajanlar

Benzopyrans deriveleri

cromakalin (BRL 34915)
lemakalim (BRL 38227)
bimakalim (SR 44866; EMD 52692)
celikalim (WAY 120,491)
BRL 3826
HOE 234

Cyanoguanidin deriveleri

pinacidil
P 1075; P 1188
LY 222675

Nicotinamid deriveleri

nicorandil (SG 75)
KRN 2391

Thioformamid deriveleri

aprikalim (RP 52891)

RP 49356

Diğerleri

diazoxide

minoxidil

Bu etkiler kalsiyum kanal blokörlerinin etkilerine benzer olmasına rağmen, potasyum kanala açıcılarının etkileri indirektir. Kalsiyum kanallarının önemli bir subtipi vardır: 1- Voltaj ile uyarılan kalsiyum kanalları (L tipi), 2- Reseptörler ile aktive olan kalsiyum kanalları. Kalsiyum kanal blokörleri sadece L tipi kanalları bloke ederken potasyum kanal açıcılar her iki tip kanalı da bloke ederler.

POTASYUM KANAL AÇICILARININ ANTI-İSKEMİK ETKİLERİ

İnvitro olarak yapılan son çalışmalar, bu ajanların myokardial iskemide reperfüzyon injürisi sırasında koruyucu olduğunu düşündürmektedir^(4,7). İlk defa Grover ve arkadaşları, potasyum kanal açıcılarının antiiskemik özelliklerini açıkladılar^(7,8). Bu araştırmacılar toplam 25 dakika iskemide tutulan fare kalplerinde kromakolin, pinacidil, aprikalim ve nicorandil'in myokardial kontraksiyon bozukluğunda düzelme ve reperfüzyonu takiben laktat dehidrogenaz salınımında belirgin azalmaya yol açtığını gösterdiler. İlginç olan gözlem, bu ajanların yararlı etkilerinin negatif inotropik etki oluşturmayan dozlarda meydana gelmesi ve iskemiye özel ATP ye bağlı potasyum kanal antagonisti sodyum 5-hydroxydecanoate ve ATP ye bağımlı potasyum kanal blokleri Glibenclamid'in verilmesiyle bu etkilerin bloke edilmesiydi. Yakın zamanlarda Cole ve arkadaşları, domuzdan hazırlanan izole sağ ventrikül duvarında benzer neticeler gözlediler⁽⁴⁾. Bu çalışmada pinacidil'in reperfüzyon sırasında mekanik ve elektriksel

fonksiyonlarda düzelme oluşturduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar, potasyum kanal açıcılarının invitro olarak K-ATP kanal aktivasyonu yolu ile kardiyoprotektif özellikleri olduğunu açıkça göstermiştir.

Yapılan bir başka çalışmada potasyum kanal açıcılarının invivo antiiskemik özelliklerinin varlığı gösterilmiştir⁽⁹⁾. Bu çalışmada oluşturulan reversibil iskemide reperfüzyon injürisi (stunning) modelinde, hem nicorandil hem de aprikalim'in 15 dakika süre ile oluşturulan bölgesel iskeminin sonucunda ortaya çıkan stunningde azalmaya yol açtığı gösterilmiş, irreversibil iskemide reperfüzyon injury (infarktüs) modelinde ise nicorandil, bimakalim ve aprikalim koroner arter oklüzyonunun uzayan periyodlarını takiben infarktüsün yaygınlık derecesinde belirgin azalma yol açtığı gözlenmiştir. Fakat aprikalim'in oklüzyon süresince yani iskemik periyod boyunca verilmeyip sadece reperfüzyon sırasında verildiğinde efektif olmadığı gösterilmiş, ayrıca intrakoroner cromakalim ile yapılan bir başka çalışmada köpeklerde benzer sonuçlar alınmıştır⁽⁹⁾. Bu bulgulardan potasyum kanal aktive edici ilaçların, iskemi süresince meydana gelen zararı azalttığı, ama reperfüzyon injürisini azaltmadığı anlaşılmaktadır.

Potasyum kanal açıcılarının iskemik injuriyi azaltıcı en muhtemel mekanizması, iskemik myokardiumda K-ATP kanal aktivasyonu sonucunda oluşan direkt kardiyoprotektif etki ile açıklanabilir. Bu hipotezi destekleyen delil, infarkt alan çalışmalarında aprikalimin ve stunned myokardium çalışmalarında ise aprikalim ve nicorandilin belirgin etkilerinin glibenclamide ile blokajının gösterilmesi esasına dayanmaktadır. K-ATP kanal aktivasyonu potasyumun dışı akımında artma ve aksiyon potansiyel süresinde kısalma ile

hücre içine giren kalsiyumunda azalmaya yol açar^(2,3,4). Bütün bunların sonucunda iskemi süresince hücre hasarında önemli rol oynayan aşırı derecede artmış kalsiyumda azalma hücre hasarındaki azalmada önemli rol oynar.

Yapılan çalışmalarda, tam ispatlanmamış olmasına rağmen potasyum kanal açıcılarının iskemi/reperfüzyon injuriyi azaltabilecek ek bir mekanizması, onların anti-nötrofilik yapılarla ilişkisinden kaynaklanabilir. Nicorandil'in zymosan-activated serum ile stimüle edilmiş insan nötrofillerini ve köpeklerde superoxide anyon oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir⁽⁹⁾. Saf potasyum kanal açıcısı olan bimakalimin de böyle bir etkisi gözlenmiştir⁽¹⁰⁾. İskemi-reperfüzyon injurisinin oluşumunda nötrofillerin rolü bilinmektedir⁽⁹⁾. Potasyum kanal açıcıları hasarlı myokardiuma nötrofillerin göçünü veya aktivasyonunu önleyerek etkili olabilirler.

NİCORANDİL

Nicorandil, angina pectoris tedavisinde kullanılan yeni geliştirilmiş bir ajan olup, nicotinamid'in bir nitrat esteridir ve cGMP oluşumunu nitratlara benzer şekilde sitimüle eder ve potasyum kanallarının açılmasını uyararak etki gösterir^(5,11). Periferik damarlar üzerine etkisi, hem arteriyel hem de venöz sistemde birbirine eşit derecede olup bu şekilde preload ve afterload'ın her ikisinde azaltır^(5,12). Aynı zamanda nicorandil hem epikardial koroner arterlerde hem de küçük rezistans arterlerde güçlü vazodilatatör etki gösterir⁽¹³⁾. Bir anjiyografik çalışmada normal vazospastik ve stenotik damarların hepsinde dilatasyona neden olduğu^(14,15), koroner steal fenomenine sebep olmadığı gösterildi. Ayrıca myokardium üzerinde direkt sitoprotektif etkisinin olduğunu gösteren güçlü deneysel deliller vardır^(16,17). C-GMP artışı yanısıra

nicorandilin prostoglandin I-2 salınımını artırdığını ileri süren yazarlar mevcuttur⁽⁸⁾. Diğer bir etki mekanizması olarak ise kalsiyum-magnezyum ATP, az enziminin inhibisyonudur^(19,20,21). Bu etkinin oluşum mekanizması halen tartışılmaktadır.

Çalışmaların birçoğunda birkaç haftadan fazla verilen nicorandilin hastalarda anginal atakların sayısında azalma^(22,23) ve egzersiz toleransında artma yapabildiği^(23,24) gösterilmiştir. Meany ve arkadaşları ilk hafta için günlük 10-20 mg. dozlarında kullanmalarına⁽²⁴⁾ rağmen ancak günde 20 veya 40 mgr oral dozun etkili olduğu^(22,23) ve oral nicorandile cevabın en az 12 saat sürdüğü gösterilmiştir⁽²⁵⁾. İstirahat, aşırı egzersiz ve egzersiz sonrası dönemde kalb hızı ve kan basıncı gibi hemodinamik parametreler etkilenmekle birlikte yüksek dozlar dışında nicorandilin bu etkileri anlamlı bulunmamıştır⁽²⁶⁾.

Nicorandil İV olarak kullanıldığında kardiak indeks, stroke indeks ve kalb hızı artarken ortalama kan basıncı, sol ventrikül enddiastolik basıncı ve sistemik vasküler rezistans düşmektedir⁽²⁷⁾.

Nicorandil'in vasospastik anjinada atakları ve ST segment elevasyon sıklığını belirgin azalttığı gösterilmiştir⁽²⁸⁾. Yapılan bir çalışmada ergometrin'in uyardığı spastik koroner arterlerde vasodilatasyon yaptığı gösterilmiştir⁽²⁹⁾. Yapılan anjiyografik çalışmalarda ise spontan spazmlı bölgelerde etkili olduğu görülmüştür. Bunlar nicorandilin tek başına veya diğer ajanlarla birlikte vasospastik anjinada yeni bir seçenek olabileceğini göstermektedir⁽³⁰⁾.

Unstabil angia pectoris tedavisinde İV nicorandil, İV isosorbid dinitrat'la karşılaştırılmış, İV nicorandil ile sublingual isosorbid dinitrat arasında anlamlı bir fark bulunamazken İV isosorbid dinitratla teda-

viye cevap oranı daha yüksek bulunmuştur. Fakat aralarındaki bu fark istatistiki olarak anlam taşımamaktadır(27).

Stabil angina pectoris tedavisinde plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada, 10 ile 30 mgr. dozlarında nicorandil kullanılmış, 10 mgr ile plaseboya göre EKG'deki iskemik değişikliklerin %36 azaldığı ve pik egzersiz süresinin %15 arttığı, 30 mgr ile ise iskemik değişikliklerin %82 azaldığı ve pik egzersiz süresinin %45 uzadığı gösterilmiştir (26).

Stabil angina pectoris'de bir kalsiyum antagonistisi (diltizem 60 mg günde 3 kere) ve bir potasyum kanal açısı (nicorandil 20 mg günde 2 kere) nın uzun dönem etkileri ve güvenirliliği çift kör bir çalışma ile karşılaştırılması, 123 hastadan oluşan bir grupta 3 ay süre ile gözlemlenmiştir. Diğer birçok çalışmada olduğu gibi(23,26,27) egzersiz testi ilaç alınmadan 2 saat sonra yapılmıştır. Nicorandil ve diltiazemin her ikisinde anginal atakların sıklığında ve nitrogliserin tabletlerinin kullanımında azalmaya yol açtığı (13), maksimum egzersiz kapasitesini yükselttiği ve bu etkilerin Camm ve arkadaşları(26) tarafından da doza bağımlı olarak anginanın başlangıç zamanında uzama olduğu gösterilmiştir. Benzer olarak, Meany ve arkadaşları anginanın başlama zamanındaki artış yüzdesini, ilacın verilmesinden 2 ve 12 saat sonra yapılan egzersiz testleri ile araştırdılar. 2 saatte anjina oluşturan egzersiz yükünde artış olduğunu ve bunun yüzdesinde azalma olmasına rağmen 12 saate kadar sürdüğünü gösterdiler(24).

Nicorandil, kimyasal yapı olarak nitratlara benzemekle birlikte, sistemik ve hemodinamik etkilerinde birtakım farklılıklar gösterilmiştir(31) ayrıca, nitratlardaki görülen tolerans gelişimi yapılan klinik ve hayvan deneylerinde nicorandilde ya çok

az, ya da hiç yoktur(32,33,34).

Atenonol ve nicorandil iskemik etkileri açısından karşılaştırıldıkları zaman benzer sonuçlar elde edilmiş olmakla birlikte her iki ilacın etki mekanizmaları oldukça farklıdır. Beta blokorler kalp hızı ve kontraksiyon gücünde azalma yaparak etki ederken, nicorandil periferik ve koroner arterlerde vazodilatasyon yaparak etki gösterirler. Bu nedenle beta blokerlerin kontrendike olduğu kalp yetmezliği ve iletim kusuru olanlarda rahatlıkla kullanılabilir.

NİCORANDİL'İN YAN ETKİLERİ ve GÜVENİLİRLİK PROFİLİ

Genellikle iyi tolere edilir. Baş dönmesi, yorgunluk, halsizlik, flaşing, hipotansiyon ve başağrısı sık rastlanan yan etkilerdendir(35,36). Baş ağrısına 40-60 mgr. gibi yüksek dozlarda daha sık rastlanmaktadır. Sadece %10 hastada ilacın kesilmesi gerekmektedir(24). Nadiran palpasyon ve gastrointestinal sistem bozuklukları yapabilmektedir(22).

Nicorandil'in kardiyovasküler olaylarda bir artışa neden olmadığı ve kesilmesiyle rebound fenomenine yol açmadığı gözlenmiştir. 10 ile 80 mgr. dozlarında kalp hızında anlamlı bir artış görülmemiştir. Nicorandilin bu dozlarında pinocidilde görülen önemli hipotansiyona rastlanmamıştır. Nicorandilin proaritmik etkisi olup olmadığı tartışmalıdır. Proaritmik etkinin olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur(36,37,38). Fakat proaritmik etkinin gözlemlendiğini bildiren yazarlarda vardır(39,40). Proaritmi ile ilgili daha ileri çalışmaların yapılmasına gerek olduğu anlaşılmaktadır. Nicorandil ve diğer potasyum kanal açıcıların sinüs düğümü ve A-V düğümü üzerine etkisi yoktur(39). İlaveten pinocidil ile sık görülen ödem ve kilo alma nicorandil alanlarda görülmemiş. Glukoz ve lipid profilide değişmemiştir(41).

KOMBİNE TEDAVİ ve İLAÇ ETKİLEŞİMİ

Diltiazem ile yapılan kombinasyonda hipotansiyon ve ritim değişikliklerine rastlanmamış, betablokerler ile yapılan kombinasyonda ise nicorandile bağlı oluşan hafif taşikardi önlenirken, hipotansif etkide artış gözlenmemiştir. Frusemid ve digoksin ile birlikte kullanımda etkileşim görülmemiştir⁽⁴¹⁾.

Nicorandil plazma proteinlerine %25 oranında bağlanır ve bu bağlanma şekli ilacı metabolize eden enzim sistemlerini inhibe eden veya uyaran ilaçlardan etkilenmemesi nedeniyle diğer ilaçlarla etkileşimi daha az olmaktadır. Antihipertansif, antidiyabetik, hipolipidemik ve oral antikoagülanlarla etkileşimi yoktur⁽⁴²⁾.

Geliş Tarihi: 15.06.1994

Yayına Kabul Tarihi: 09.12.1994

KAYNAKLAR

1. Escande D, Henry P. Potassium channels as pharmacological targets in cardiovascular medicine. *Eur H J* 1993; 14(Suppl B): 2-9.
2. Noma A. ATP-regulated K⁺ channels in cardiac muscle. *Nature* 1983; 305: 147-8.
3. Escande D, Cavero I. K⁺ channel openers and natural cardioprotection. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 269-72.
4. Cole WC, McPherson CD, Sontag D. ATP-regulated K⁺ channels protect the myocardium against ischemia-reperfusion damage. *Circ Res* 1991; 69: 571-81.
5. Sakai K. Nicorandil: animal pharmacology. *Am J Cardiol* 1989; 63: 2J-10J.
6. Quast U, Cook NS. Moving together: K⁺ channel openers and ATP-sensitive K⁺ channels. *Trends Pharmacol Sci* 1989; 10: 431-35.
7. Grover GJ, McCullough JR, Henry DE, Conder ML, Sleph PG. Anti-ischemic effects of the potassium channel activators pinacidil and cromakalim and the reversal of these effects with the potassium channel blocker, glyburide. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 251: 98-104.
8. Grover GJ, Sleph PG, Parham CS. Nicorandil improves postischemic contractile function independently of direct myocardial effects. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15: 698-705.
9. Auchampach JA, Gross GJ. Anti-ischaemic action of potassium channel openers in experimental myocardial ischemia/reperfusion injury in dogs. *Eur H J* 1993; 14 (suppl B): 10-15.
10. Pieper GM, Gross GJ. EMD 52692 (bimakalim), a new potassium channel opener, attenuates luminol-enhanced chemiluminescence and superoxide anion radical formation by zymosan-activated polymorphonuclear leukocytes. *Immunopharmacol* 1992; 23: 191-7.
11. Taira N. Nicorandil as a hybrid between nitrates and potassium channel activators. *Am J Cardiol* 1989; 63: 18J-24J.
12. Coltart DJ, Signy M. Acute hemodynamic effects of single-dose nicorandil in coronary disease. *Am J Cardiol* 1989; 63: 34J-39J.
13. Guermonprez JL, Blin P, Peterlongo G. A double-blind comparison of the long term efficacy of a potassium channel opener and a calcium antagonist in stable angina pectoris. *Eur H J* 1993; 14(suppl B7): 30-34.

14. Aizawa T, Ogasawara K, Kato K. Effects of nicorandil on coronary circulation in patients with ischaemic heart disease: comparison with nitroglycerin. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10(suppl 8): S123-S129.
15. Suryapranata H, MacLeod D. Nicorandil and cardiovascular performance in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; (suppl 3): S45-S51.
16. Lamping KA, Gross GJ. Improved recovery of myocardial segment function following a short coronary occlusion in dogs by nicorandil, a potential new antianginal agent, and nifedipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7: 158-66.
17. Lamping KA, Christensen CW, Pelc LR et al. effects of nicorandil and nifedipine on protection of ischaemic myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7: 158-66.
18. WHY HJF, Richardson PJ. A potassium channel opener as monotherapy in chronic stable angina pectoris: comparison with placebo. *Eur H J* 1993; 14 (Suppl B): 25-29.
19. Morumoto S, Koh E, Fukuo K et al. Effect of nicorandil on the cytosolic free calcium concentration and microsomal (CA²⁺+Mg⁻) ATPase activity of vascular smooth muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 (suppl 8): S31-S38.
20. Satake N, Shibata S. The mechanism of inhibitory effects of nicorandil, a new antianginal agent, on contractile responses to alpha-1- and alpha-2-adrenoreceptor agonists in isolated vascular smooth muscles. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 (suppl 8): S38-S44.
21. Hestler RK. Effects of 2-nicotinamidoethyl nitrate on agonist-sensitive Ca²⁺ release and Ca²⁺ entry in rabbit aorta. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 233: 100-101.
22. Meeter K, Kelder JC, Tijssen JGP et al. Efficacy of nicorandil versus propranolol in mild stable angina pectoris of effort: A long-term double-blind randomised study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (suppl 3): S59-66.
23. Ulvenstam G, Diderholm E, Frithz G et al. Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil compared with nifedipine in patients with angina pectoris and coronary heart disease: a double-blind randomised multi-centre study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (suppl 3): S67-73.
24. Meany TB, Richardson P, Camm AJ et al. Exercise capacity after single and twice daily doses of nicorandil in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1989; 63: 66J-70J.
25. Hayata N, Araki H, Hakamura M. Effects of Nicorandil on exercise tolerance in patients with stable effort angina: a double-blind study. *Am Heart J* 1989; 112: 1245-50.
26. Camm AJ, Maltz MB. A controlled single-dose study of the efficacy dose response and duration of action of nicorandil in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1989; 63: 61J-65J.
27. Kato K. Haemodynamic and clinical effects of an intravenous potassium channel opener- a review. *Eur H J* 1993; 14 (Suppl B): 40-47.
28. Kishida H, Murao S. Effect of a new coronary vasodilator nicorandil on variant angina pectoris. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 166-74.
29. Lablanche JM, Bauters C, Leroy F, Bertrand ME. Prevention of coronary arterial spasm by nicorandil: comparison

- son with nifedipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (suppl 4): S82-85.
30. Lablanche JM, Bauters C, McFadden EP, Quandalle P, Bertrand ME. Potassium channel activators in vasospastic angina. *Eur H J* 1993;14(Suppl B):22-24.
 31. Preuss KC, Gross GJ, Brooks HL, Warltier DC. Hemodynamic actions of nicorandil, a new antianginal agent, in the conscious dog. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7: 709-14.
 32. Huckstorf C, Bassenge E. Effects of long-term nicorandil application on coronary arteries in conscious dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (Suppl 3): S29-S33.
 33. Kubovetz WR, Holzmann S. Cyclic GMP in nicorandil-induced vasodilatation and tolerance development. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 (Suppl 8): S25-S30.
 34. Sakai K, Kuromaru O. Nitrate tolerance: Comparison of nicorandil, isosorbide dinitrate and nitroglycerine in anesthetized dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 (Suppl 8): S17-S24.
 35. Kinoshita M, Nishikawa S, Sawamura M, et al. Comparative efficacy of high-dose nicorandil therapy for chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1986; 58: 733-8.
 36. Spinelli W, Follmer C, Parsons R, Colatsky T. Effects of cromakalim, pinacidil and nicorandil on cardiac refractoriness and arterial pressure in open-chest dogs. *Eur J Pharmacol* 1990; 179: 243-52.
 37. Krumenacker M, Roland E. Clinical profile of nicorandil, an overview of its hemodynamic properties and therapeutic efficacy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (Suppl III): S93-102.
 38. Kempford RD, Howgood BJ. Assessment of the antiarrhythmic activity of nicorandil during myocardial ischemia and reperfusion. *Eur J Pharmacol* 1989; 163: 61-8.
 39. Wilde AAM, Janse MJ. Electrophysiological effects of ATP sensitive potassium channel modulation: implications for arrhythmogenesis. *Cardiovascular Research* 1994; 28: 16-24.
 40. Siegl P. Blockers of ATP sensitive potassium current are of potential benefit in ischaemic heart disease. *Cardiovascular Research* 1994; 28: 31-33.
 41. Roland E. Safety profile of an antianginal agent with potassium channel opening activity: an overview. *Eur H J*. 1993; 14 (Suppl B7): 48-52.
 42. Frydman A. Pharmacokinetic profile of nicorandil in humans: an overview. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (Suppl 3): S34-S44.