

İskemik Kalp Hastalığı Tedavisinde Farklı Bir Mekanizma: K⁺ Kanal Aktivasyonu ve Nicorandil

Dr. Fehmi MERCANOĞLU, Doç. Dr. Nevres KOYLAN
İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

İskemik kalp hastalığının tedavisinde halen çeşitli mekanizmalarla etkili olan ilaçlar kullanılmaktadır. Bu mekanizmalar arasında membran iyon kanallarının etkilenmesi önemli yer tutmakta beraber; K⁺ kanal aktivatörleri yaygın olarak kullanılan ilaçlar arasında yer almaktadır. Özellikle son 10 senedir yapılan çok sayıda çalışma ile incelenmekte olan nicorandilin organik nitratlara benzer yapı ve etki mekanizmasının ilaveten sahip olduğu K⁺ kanal açıcı etkisi ile nitralardan farklı ve muhtemelen daha geniş bir terapötik spektrumu olduğu düşünülmektedir.

Nicorandil bir yandan cGMP üzerinden gerçekleştirdiği venodilasyonla "preload"ı, diğer taraftan da K⁺ kanal aktivasyonu ile "afterload"ı azaltmakta, buna mukabil kalp hızında önemli bir artış meydana getirmemektedir. Nitratlarda önemli bir problem olan toleransın da gelişmediği bildirilmiştir. Primer inotropik etkisinin olmamasına rağmen nicorandilin sol ventrikül yetersizlikli hastalarda yukarıdaki etkileri ile sistemik vasküler direnç, sol ventrikül diyastol sonu basıncını ve pulmoner arter wedge basıncını azaltarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu ve kardiyak indeksi anlamlı ölçüde artırdığı gösterilmiştir.

Ayrıca nicorandil K⁺ kanal açıcı etkisi ile infarktüs alanını ve reperfüzyon iskemisini hemodinamik değişikliklerden bağımsız olarak azaltmaktadır.

Sonuç olarak, iskemik kalp hastalığının tedavisinde halen yaygın olarak kullanılan ilaçlarla kıyaslanabilir faydaları ortaya konan nicorandilin K⁺ kanal aktivasyonu ile gerçekleşen ve bugün için mekanizmaları tam olarak izah edilemeyen olumlu etkileri ile kullanım sahası bulmasının muhtemel olduğu, ancak bunun için daha geniş ve uzun süreli çalışmaların gerekliliği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: İskemik kalp hastalığı, K⁺ kanal aktivasyonu, nicorandil

İskemik kalp hastalığının tedavisinde hedefler

Toplumda morbidite ve mortalite sebeplerinin hala en önemlilerinden biri olmaya devam eden iskemik kalp hastalığının tedavisi ile ilgili problemler henüz çözümlenmiş değildir. Gerçi hastalığın patoloji ve fizyopatolojisini anlama yolunda önemli mesafeler alınmıştır, ama bunların klinik uygulamaya yansımaları her zaman mümkün olmamaktadır. Sözgelimi, akut ve kronik iskemik miyokard hasarında, endotelial faktörlerle birlikte trombosit ve lökositlerden kaynaklanan bazı özelliklerin rolü anlaşıldığı halde, bu problemin pratikte nasıl aşılacağı tam olarak belli değildir.

Bununla birlikte, iskemik kalp hastalığının fizyopatolojisini kavramadaki gelişmelerin, tedavi ile ilgili ilke ve hedefleri belirlemedeki rolü inkar edilemez. Angina pectoris atakları esnasında sol ventrikül doluş basıncının arttığı, kardiyak debinin azaldığı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki normal artışın bozulduğu bilinmektedir (1).

Kardiyak fonksiyonlardaki bu bozulma sempatik hiperaktivasyonu ve renin-angiotensin sisteminin uyarılmasını doğurmakta, sonuçta meydana gelen periferik vasküler dirençteki artış sol ventrikülün yükünü daha da arttırmaktadır. Sistemik hemodinamik değişikliklere ilaveten endotel, trombosit ve lökositlerde vazokonstriksiyon ve agregasyonu artıran lokal değişiklikler olmaktadır.

Bu değişikliklerin, iskemik atakların çoğunu teşkil eden sessiz iskemi nöbetlerinde de meydana geldiği gösterilmiştir. Gün içinde ani ölüm ve miyokard infarktüsü dağılımının, total ve sessiz iskemik atakların sirkadyen dağılımı ile uyumlu olması bunu

teyid etmektedir (2). Yukarıdaki temel fizyopatolojik kavramların ışığında iskemik kalp hastalığının tedavisindeki hedefleri semptomatik atakların azaltılması ve ortadan kaldırılmasının ötesinde, ataklar arasında da miyokardın iskemiden korunması, iskeminin elektrofizyolojik sonuçlarının azaltılması veya yok edilmesi, koroner aterosklerozunun durdurulması ve geriletilmesi, sol ventrikül fonksiyonlarının düzeltilmesi ve nihayet yaşam beklentisinin uzatılması şeklinde özetlemek mümkündür (3).

Bu hedeflere lokal faktörlerde olumlu değişikliklerin gerçekleştirilmesi ile miyokardın iskemiye dayanıklılığının (myocardial preconditioning) artırılması ve hastanın metabolik risk profilinin olumlu yönde etkilenmesi ilave edilebilir. İskemik kalp hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlar bu hedeflere ulaşabildikleri ölçüde değer kazanmaktadır. Bununla birlikte bütün bu tedavi ilkelerini karşılayan bir ilaç halen mevcut değildir. Bu yazıda, yaygın kullanıma girmemekle beraber özellikle iskemik kalp hastalığının tedavisinde yeni bir ilaç olarak sunulan nicorandil yukarıda kısaca bildirilen genel tedavi ilke ve hedeflerin ışığında incelemek ve bu çerçevede şimdiye kadar yapılan çalışmaları gözden geçirmek amaçlanmaktadır.

Nicorandilin etki mekanizması

Kimyasal yapısı bir organik nitrat ve nikotinamid kombinasyonundan [N-(2-hidroxyethyl)-nicotinamide nitrate] ibaret olan nicorandilin 2 farklı etki mekanizmasının olduğu ortaya konmuştur (4,5,6). Nicorandil bir taraftan "guanyly cyclase" aktivasyonu ile hücre içi cGMP'yi artırarak; diğer yandan K⁺ kanal aktivasyonu ile hiperpolarizasyona yol açarak vazodilatasyon meydana getirmektedir. cGMP oluşumunun uyarılması ile gerçekleşen etki mekanizması organik nitratlarda görülen mekanizma ile ortaktır (6) ve nicorandilin nitrat kökünden kaynaklanmaktadır. Nicorandilin aynı cGMP seviyesinde nitratlardan daha fazla vazodilatasyon meydana getirmesi ve nitratlarda sıkça rastlanan tolerans probleminin nicorandilde görülmemesi (7), K⁺ kanal aktivasyonu ile izah edilmekte; ayrıca nitratlarda bulunmayan bazı etkilerin nicorandil ile sağlanması da yine bu mekanizmaya bağlanmaktadır. Hayvan deneylerinde nicorandilin düşük dozlarda K⁺ kanal aktivasyonu yaptığı, daha yüksek konsantrasyonlarda

ise cGMP seviyesinde artışlara yol açtığı gösterilmiştir (5). Taira nicorandilin kardiyak etkilerinin tamamından K⁺ kanal açıcı mekanizmayı sorumlu tutmaktadır (4,8).

Membran iyon kanalları ile ilgili temel bilgiler gözden geçirildiğinde K⁺ kanal aktivasyonunun önemi daha iyi anlaşılacaktır. Organizmanın özellikle fonksiyonları spesifikleşmiş birçok hücre grubunda olduğu gibi, vasküler düz kas ve diğer kardiyak hücrelerinde de, başlıca hücredeki elektrokimyasal dengeyi düzenleyen iyon kanalları mevcuttur. Halen yaygın olarak kullanılan birçok ilaç bu kanallar üzerinden etkilerini gösterir. Antiaritmiklerden lidocain ve kinidin birer Na⁺ kanal blokerleridir, birçok kalsiyum kanal blokerleri ise yaygın olarak kullanılmadığıdır. K⁺ kanalları ile ilgili tecrübeler ise yeni sayılır; 1980'lerin ortalarında bir oral antidiyabetik ilaç grubu olan sülfonilürelerin pankreasdaki K⁺ kanallarını bloke ettiği ortaya konmuş ve yine aynı tarihlerde 3. grup antiaritmiklerin K⁺ kanal blokerleri olduğu gösterilmiştir. Hücrenin (vasküler düz kas, miyokard) kasılması depolarizasyonla artan hücre için Ca²⁺ seviyesiyle orantılıdır.

Buna karşılık artan intrasellüler Ca²⁺ ile aktive olan K⁺ kanalları hiperpolarizasyonla Ca²⁺ kanallarını kapatarak hücre içine Ca²⁺ girişini önlerler. Böylece (negatif) feedback mekanizmasıyla hücrenin kontraksiyon ve relaksasyonu düzenlenir. Damar düz kasının gevşemesi ile oluşan vazodilatasyonda önemli rol oynayan "Ca²⁺'a bağlı K⁺ kanal"ı yanında diğer bir önemli K⁺ kanal çeşidi hücre için ATP seviyesine bağlı olarak çalışan türdür. ATP seviyeleri düştüğünde aktive olan "ATP'ye hassas K⁺ kanalı" miyokard hücrelerinin iskemiden korunmasında anahtar rol oynar. İskemi sonucu intrasellüler ATP seviyesi azalır, ekstrasellüler adenosin konsantrasyonu ise artar. Her iki değişiklik ATP'ye hassas K⁺ kanallarının açılmasını sağlar ve açılan kanallardan hücre dışına çıkan K⁺ ekstrasellüler aralıkta birikir. Diyastolik depolarizasyon doğrudan ekstrasellüler K⁺ konsantrasyonuna bağlı olduğundan, bu durum hücre depolarizasyonunu doğurur.

Sonuç, iskemik sahada elektriksel aktivitenin durması ve akinezidir. İskemik sahadaki bu akinezi hücrenin temel aktiviteleri için gerekli olan enerjinin korunması bakımından hayati önem taşımaktadır.

Nicorandilin "stunned" miyokardiyumda koroner kollateral perfüzyonu ve/veya sistemik hemodinami ile ilgili değişikliklerden bağımsız olarak bölgesel miyokard kontraktilesinde meydana getirdiği hızlı düzelmeye, "ATP'ye hassas K⁺ kanal" aktivasyonuna bağlanmaktadır (9,10). Bununla birlikte, nicorandilin miyokard hasarında önemli bir yeri olan serbest radikalleri (nötrofilleri etkileyerek) azaltıcı (11,12) ve trombosit agregasyonunu inhibe edici (13) etkilerinin hangi mekanizmayla ortaya çıktığı henüz tam olarak belirlenememiştir.

Koroner dolaşım ve sistemik hemodinamiye etkileri

Nicorandilin epikardiyal koroner arterleri genişletici etkisi hayvan ve insan deneylerinde gösterilmiştir (5,14-16). Bu etki hem normal hem de stenotik koroner arter segmentlerinde görülmekte ve nicorandilin preload ve afterload'ı azaltıcı etkisinden bağımsız olarak gerçekleşmektedir. Bir çalışmada nicorandilin normal koroner arterleri genişletici etkisinin issosorbid dinitratın üçte ikisi kadar, buna karşılık stenotik koroner arter segmentlerinin nicorandil ile dilatasyonunun issosorbid dinitrattan çok daha fazla ($p < 0.05$) olduğu gösterilmiştir (17). Nicorandilin geniş epikardiyal koroner arterlerle birlikte (nitratlardan farklı olarak) küçük koroner arterlerde (resistance vessels) de güçlü vazodilatasyon meydana getirmesi K⁺ kanal açıcı etkisi ile izah edilmektedir (15). Koroner arter spazmlarında da nicorandilin başarılı olduğu gösterilmiştir (18,19). Nifedipinin vazospastik angina pektoristeki etkisini nicorandil ile karşılaştıran bir çalışmada, nicorandilin hastaların bir kısmında nifedipinden daha fazla etkili olduğu gösterilmiştir (19).

Beklenildiği gibi, nicorandil koroner arterler dışındaki vasküler yapılarda da vazodilatasyon meydana getirmektedir (14,20). Nicorandilin hem venöz, hem de arteriyel sistemde vazodilatasyona yol açtığı gösterilmiştir (21). Sağlıklı 48 kişide intravenöz nicorandil verilerek yapılan bir çalışmada nicorandilin doza bağlı olarak sistemik arter basıncında (diyastolik değerlerde daha bariz olmak üzere) plaseboya göre anlamlı düşümlere yol açtığı gösterilmiştir (22). Benzer sonuçlar hipertansiyonlu hastalarda da elde edilmiştir (21). Buna karşılık konjestif kalp yetersizlikli hastalarda muhtemelen atım volümündeki

artış sebebiyle sistolik arter basıncında anlamlı düşme görülmemiştir (23). Total periferik dirençte azalma ile birlikte preload ve afterload'da görülen dengeli düşmeler nicorandilin hemodinamik etkilerini araştıran çalışmaların hemen hemen ortak sonucudur (24,25,26). İskemik kalp hastalarında preload'da görülen düşmelerin sonucu olarak, sol ventrikül diyastol sonu ve ortalama pulmoner arter basınçlarında anlamlı azalmalar bildirilmiştir (24). Konjestif kalp yetersizlikli hastalarda yapılan çalışmalarda da (23, 27,28) sistolik ve diyastolik kan basıncı, pulmoner kapiler wedge basıncı, sistemik ve pulmoner vasküler dirençte azalmalar ile kardiyak indekte artış tesbit edilmiştir.

Bununla birlikte nicorandil ile meydana gelen bu etkilerin nisbeten kısa süreli (3-4 saat) oluşuna dikkat çekilmektedir (27,28). Nicorandilin kardiyak debi üzerine etkisi başlıca ilacın verildiği hastalardaki sol ventrikülün durumu ile ilgilidir. Nicorandil konjestif kalp yetersizliği olan ve daha önce miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda kardiyak indekte anlamlı artışlar meydana getirirken (23,26,29), normal sol ventrikül fonksiyonu olan iskemik kalp hastalarında kardiyak indekste % 16'lık azalmaya yol açmaktadır. İskemik kalp hastalarında nisbeten yüksek nicorandil dozları (40 mg) ile kalp hızında (refleks olarak harekete geçen sempatik aktivasyon sonucu) geçici küçük artışlar görülmüştür (24), buna karşılık uzun süre kullanımda önerilen daha düşük dozlarda (10-20 mg) kalp hızında anlamlı değişiklik kaydedilmemiştir (21,30,31). Konjestif kalp yetersizlikli hastalarda ise yüksek dozlarda bile kalp hızında artış görülmemiştir (23,26).

Nicorandilin hayvan deneylerinde çalışılan diğer bir özelliği iskemi-reperfüzyon hasarında miyokardı koruyucu etkisidir. Hayvanlarda iskemi-reperfüzyon modelleri oluşturularak yapılan çalışmalarda nicorandilin "stunned" miyokard ile ilgili bölgesel kontraktile bozukluğunun düzelmesini hızlandırdığı ve miyokard infarktüsü alanını küçülttüğü gösterilmiştir (9,10,11). Yine aynı çalışmalarda bu etkinin K⁺ kanal aktivasyonu ile ilgili olduğu ortaya konmuştur.

Klinik uygulamada nicorandil

Nicorandilin iskemik kalp hastalığında tek dozdan sonraki 2., 6. ve 12. saatlerde plaseboya göre total

egzersiz süresini arttırdığı ve egzersiz testinde başlangıçtan ST segmentinde 1 mm çökme görülünceye kadar geçen zamanı uzattığı gösterilmiştir (32,33). Tek doz çalışmalarının birinde nicorandil ile meydana gelen bu etkilerin propranolol ve diltiazemin-kilerle eşdeğer düzeylerde olduğu bildirilmiştir (34).

Takip çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Plasebo kontrollü ve toplam 46 stable angina pektoris hastasının yer aldığı bir çalışmada günde 2 defa 10-20 mg dozlarında uygulanan nicorandil ile 2. haftanın sonunda (son dozdan 2 ve 12 saat sonra değerlendirilen egzersiz testleri ile) egzersiz kapasitesinde artış bildirilmiştir (33). Stable angina pektoris hastalarında yukarıdaki doz uygulama şekli ve benzer hasta sayıları ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda 4 ile 12 haftalık takip dönemlerinde nicorandilin anginal atak sayısının azalttığı, egzersiz testinde 1 mm'lik ST segment depresyonunun görülme zamanını uzattığı ve bu etkilerin nifedipin, diltiazem, isosorbid dinitrat, isosorbid mononitrat ve metoprolol ile benzer seviyelerde gerçekleştiği ortaya konmuştur (35,36,37,38). Buna karşılık 6 haftalık bir takip çalışmasında son dozdan 12 saat sonra propranolol egzersiz testinde ST segment depresyonunu geciktirirken, nicorandilde bu etki görülmemiş, ancak anginal atak sayısında azalma ve son dozdan 2 saat sonraki egzersiz testinde düzelme parametreleri iki ilaçta da aynı seviyelerde gerçekleşmiştir (39).

Uzun süreli takip çalışmasında 106 stable angina pektoris hastasına 1 sene süreyle, ihtiyaca göre kademeli olarak artırılan dozlarda nicorandil uygulanmış, 3, 6, 9 ve 12. aylarda tekrarlanan egzersiz testleri ve haftalık anginal atak sayısı belirlenerek hastalar izlenmiştir (7). Sonuçta hastaların % 20'sinde 2x10 mg, % 60'ında 2x20 mg ve % 20'sinde de 2x40 mg'lık nicorandil dozları ile anginal atak sayısında bariz bir azalma ve egzersiz testi parametrelerinde anlamlı düzelme elde edilmiştir. Nicorandilin iskemik kalp hastalığındaki olumlu etkileri 21 hastada (3 hafta süreyle günde 15 mg dozla) egzersiz TI-201 miyokard perfüzyon sintigrafisindeki bariz düzelmelerle de gösterilmiştir (40). Vazospastik anginada 10 ve 13 kişilik gruplarda yapılan tek doz çalışmalarında nicorandilin ergometrin ile meydana getirilen spazmı çözdüğü anjiyografik olarak ortaya koymuştur (18,19).

Yapılan klinik çalışmalarda en çok bildirilen yan etki vazodilatasyona bağlı olarak gelişen baş ağrısıdır (% 21-26). Baş ağrısının hastaların bir kısmında tedavinin ilk günlerinden sonra azalarak kaybolduğu ve dikkatli doz titrasyonu ile kısmen önlenilebileceği bildirilmiştir. Yan etkiler sebebiyle hastaların % 5 ile 10'unda tedavi bırakılmıştır. Nicorandil 3 aylık bir tedavi sonunda iskemik kalp hastalarının serum lipid, apolipoprotein ve lipoprotein seviyelerinde herhangi bir değişiklik meydana getirmemiştir (36). Klinik çalışmalarda herhangi bir aritmojenik etki bildirilmemesine rağmen, tavşanlarda yapılan bir çalışmada nicorandil ile meydana gelen proaritmik etki gösterilmiştir (41).

Sonuç

Nicorandil başlıca iskemik kalp hastalığının tedavisi ile ilgili olarak ortaya konmuş yeni bir ilaçtır. Nicorandil bir taraftan K⁺ kanal aktivasyonu ile başlıca arteriyel sistemde vazodilatasyon ve hücrenin korunması ile ilgili etkiler meydana getirirken, diğer yandan yapısındaki nitrattan kaynaklanan mekanizma ile venodilatasyona yol açmaktadır. K⁺ kanal aktivasyonu iskemik kalp hastalığının tedavisinde yeni bir mekanizmadır ve hücreyi iskemiden koruyan fizyolojik mekanizmaların artırılarak harekete geçirilmesini sağlar. Çift etki mekanizmasıyla koroner arter hastalığında kullanım sahası bulması muhtemel olan nicorandil ile ilgili klinik tecrübeler gün geçtikçe artmaktadır. 3 aya kadar yapılan karşılaştırmalı takip çalışmalarında nicorandilin nitratlar, kalsiyum antagonistleri ve betablokerlerle eşdeğer seviyelerde anginal atak sayısını azalttığı ve egzersiz kapasitesini artırdığı gösterilmiştir. Daha az sayıdaki hastada 1 seneye kadar yapılan takiplerde de iskemik semptomları azaltıcı etkilerin devam ettiği görülmüştür. Ancak unutmamak gerekir ki, iskemik kalp hastalığı tedavisi bu hedeflerin ötesinde iskeminin elektrofizyolojik ve nörohumoral sonuçlarını azaltmayı veya ortadan kaldırmayı kapsamaktadır. Bu konuda nicorandil ile ilgili daha uzun süreli ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca stable angina pektoris dışındaki diğer iskemik sendromlara ilişkin veriler henüz yeterli değildir. Nicorandilin konvansiyonel ilaçlardan farklı etki mekanizmasıyla iskemik kalp hastalığının medikal tedavisinde yaygın kullanım alanı bulup bulamayacağı muhtemelen bu tür çalışmalarla ortaya çıkacaktır.

KAYNAKLAR

1. Sharma B, Taylor SH: Reversible left ventricular failure in angina pectoris. *Lancet* 2:902, 1970
2. Fox K, Mulcahy D: Circadian patterns of myocardial ischemia. *Am Heart J* 118 (Suppl 5):1084, 1989
3. Taylor SH: Therapeutic targets in ischaemic heart disease. *Drugs* 43 (Suppl 5):1, 1992
4. Taira N: Nicorandil as a hybrid between nitrates and potassium channel activators. *Am J Cardiol* 63:18, 1989
5. Kukovetz WR, Hozmann S, Pösch H: Molecular mechanism of action of nicorandil. *J Cardiovasc Pharmacol* 20 (Suppl 3):S1, 1992
6. Holzmann S: Cyclic GMP as possible mediator of coronary arterial relaxation by nicorandil (SG-75). *J Cardiovasc Pharmacol* 5:364, 1983
7. Wagner G: Selected issues from an overview on nicorandil: Tolerance, duration of action, and long-term efficacy. *J Cardiovasc Pharmacol* 20 (Suppl 3):S86, 1992
8. Taira N: Similarity and dissimilarity in the mode and mechanism of action between nicorandil and classical nitrates: an overview. *J Cardiovasc Pharmacol* 10 (Suppl 8):S1, 1987
9. Auchampach JA, Cavero J, Gross GJ: Nicorandil attenuates myocardial dysfunction associated with transient ischemia by opening ATP-dependent potassium channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 20 (5):765, 1992
10. Warltier DC, Auchampach JA, Gross GJ: Relationship of severity of myocardial stunning to ATP-dependent potassium channel modulation. *J Card Surg* 8 (Suppl 2):279, 1993
11. Gross GJ, Auchampach JA, Maruyama M, Warltier DC, Pieper GM: Cirdoprotective effects of nicorandil. *J Cardiovasc Pharmacol* 20 (Suppl 3):S22, 1992
12. Gross G, Pieper G, Farber NE, Warltier DC, Hardman H: Effects of nicorandil on coronary circulation and myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 63:11, 1989
13. Ivanova K, Schaefer M, Drummer C, Gerzer R: Effect of nitric oxide-containing compounds on increase in cytosolic ionized Ca²⁺ and on aggregation of human platelets. *Eur J Pharmacol* 244:37, 1993
14. Bossaller C, Auch-Schwell W, Graf K, et al: Relaxation of human coronary artery and arteria mammaria by K⁺ channel openers. *J Cardiovasc Pharmacol* 20 (Suppl 3):S13, 1992
15. Berdeaux A, Rochelle CD, Richard V, Giudicelli JF: Differential effects of nitrovasodilators, K⁺ channel openers, and nicorandil on large and small coronary arteries in conscious dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 20 (Suppl 3):S17, 1992
16. Suryapranata H, Serruys PW: Coronary vasodilatory action after nicorandil: a quantitative angiographic study. *Am J Cardiol* 63:80, 1989
17. Suryapranata H, Macleod D: Nicorandil and cardiovascular performance in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 20 (Suppl 3):S45, 1992
18. Aizawa T, Ogasawara K, Nakamura F, et al: Effect of nicorandil on coronary spasm. *Am J Cardiol* 63:75, 1989
19. Lablanche JM, Bauters C, Leroy F, Bertrand ME: Prevention of coronary spasm by nicorandil: comparison with nifedipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 20 (Suppl 3):S82, 1992
20. Belz GG, Beermann C: Venodilatory effects of nicorandil in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 20 (Suppl 3):B57, 1992
21. Levenson J, Bouthier J, Chau NP, Roland E, Simon AC: Effects of nicorandil on arterial and venous vessels of the forearm in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 63:40, 1989
22. Wolf DL, Ferry JJ, Hearron AE, Froeschke MD, Luderer JR: The hemodynamic effects and pharmacokinetics of intravenous nicorandil in health volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 44:27, 1993
23. Solal AC, Jaeger P, Bouthier J, Juliard JM, Dahan M, Gourgon R: Hemodynamic action of nicorandil in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 63:44, 1989
24. Coltard DJ, Syngny M: Acute hemodynamic effects of single dose nicorandil in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 63:34, 1992
25. Treese N, Erbel R, Meyer J: Acute hemodynamic effects of nicorandil in coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 20 (Suppl 3):S52, 1992
26. Krumenacker M, Roland E: Clinical profile of nicorandil: an overview of its hemodynamic properties and therapeutic efficacy. *J Cardiovasc Pharmacol* 20 (Suppl 3):S93, 1992
27. Tice FD, Binkley PF, Cody RJ, et al: Hemodynamic effects of oral nicorandil in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 65:1361, 1990
28. Giles TD, Pina IL, Quiroz AC, et al: Hemodynamic and neurohumoral responses to intravenous nicorandil in congestive heart failure in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 20:572, 1992
29. Murakami M, Takeyama Y, Matsubara H, et al: Effects of intravenous injection of nicorandil on systemic and coronary hemodynamics in patients with old myocardial infarction. A comparison with nifedipine and ISDN (abstract) *Eur Heart J* 10:486, 1989
30. Kambara H, Tamaki S, Nakamura Y, Kawai C: Effects of intravenous administration of nicorandil on cardiovascular hemodynamics and left ventricular function. *Am J Cardiol* 63:56, 1989
31. Silke B, Verma SP, Ali MS, Goldhammer E, Taylor SH: Effects of nicorandil on left ventricular hemodynamics and volume at rest and during exercise induced angina pectoris. *Am J Cardiol* 63:49, 1989
32. 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* 63:61, 1989
33. 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* 63:66, 1989
34. Kinoshita M, Hashimoto K, Ohbayashi Y, Inoue T, Taguchi H, Mitsunami K: Comparison of antianginal activity of nicorandil, propranolol and diltiazem with reference to the antianginal mechanism. *Am J Cardiol* 63:71, 1989
35. 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, randomized multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 20 (Suppl 3):S67, 1992
36. Sasaki J, Saeki Y, Kawasaki K, et al: A multicenter comparison of nicorandil and diltiazem on serum lipid,

apolipoprotein, and lipoprotein levels in patients with ischemic heart disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 6:471, 1993

37. Döring G: Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil in comparison with isosorbide-5-mononitrate and isosorbide dinitrate: Results from two multicenter, double-blind, randomized studies with stable coronary heart disease patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 20 (Suppl 3):S74, 1992

38. Di Somma S, Liguori V, Pettito M, et al: A double blind comparison of nicorandil and metoprolol in stable effort angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther* 7:119, 1993

39. 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, randomized study. *J Cardiovasc Pharmacol* 20 (Suppl 3):S59, 1992

40. Yamazaki J, Ohsawa H, Uchi T, et al: Study of the efficacy of nicorandil in patients with ischemic heart disease using exercise. Tl-201 myocardial tomography. *Eur J Clin Pharmacol* 44:211, 1993

41. Le Grand B, Hatem S, Le Heuzey JY, Deroubaix E, Benitah JP, Coraboeuf E: Proarrhythmic effect of nicorandil in isolated rabbit atria its suppression by tolbutamide and quinidine. *Eur J Pharmacol* 229:91, 1992