

急性心筋梗塞再灌流療法後のニコランジルによる心室性不整脈抑制効果

Suppressive Effect of Nicorandil in Ventricular Arrhythmias After Reperfusion Therapy in Patients With Acute Myocardial Infarction

原 均 之
堀中 繁夫
矢部 彰久
八 木 博
坪光 雄介
吉田康太郎
家村 知海
松岡 博昭

Hitoshi HARA, MD
Shigeo HORINAKA, MD
Akihisa YABE, MD
Hiroshi YAGI, MD
Yusuke TSUBOKO, MD
Kotaro YOSHIDA, MD
Tomomi IEMURA, MD
Hiroaki MATSUOKA, MD, FJCC

Abstract

Background. Nicorandil is reported to inhibit reperfusion arrhythmias in patients with acute myocardial infarction (AMI), but few studies have counted ventricular arrhythmias with Holter electrocardiograms in patients treated with nicorandil following AMI reperfusion.

Objectives. In the present study, we examined the effects of nicorandil by investigating the occurrence of ventricular arrhythmia with Holter electrocardiogram monitoring after percutaneous coronary intervention with acute myocardial infarction.

Methods. Forty patients with AMI who underwent successful percutaneous coronary intervention (PCI) were enrolled and randomly assigned to nicorandil or placebo groups. Following PCI, nicorandil was infused intravenously at 6 mg/hr for 24 hr, with Holter electrocardiogram monitoring. Patients with 100 or more premature ventricular contractions (PVCs) over the 24-hour period were studied. The total number of PVCs, frequency of occurrence of ventricular tachycardia, and clinical characteristics were compared between the two groups.

Results. Fourteen patients in the nicorandil group and 12 patients in the placebo group exhibited 100 or more PVCs over the 24-hour period. Lesion characteristics and procedural factors did not differ between the two groups. Fewer PVCs were counted in the nicorandil group than in the placebo group (144.6 ± 106.5 vs 286.8 ± 159.1 beats/day, $p = 0.012$). The frequency of coupled PVCs was lower in the nicorandil group (6.9 ± 6.9 vs 16.3 ± 12.8 beats/day, $p = 0.025$). Although the frequency of ventricular tachycardia did not differ between the two groups, ventricular tachycardia duration was significantly shorter in the nicorandil group (3.73 ± 2.30 vs 8.34 ± 7.45 sec, $p = 0.03$).

Conclusions. Our study indicates nicorandil inhibits ventricular arrhythmias following PCI for patients with AMI. Nicorandil treatment following PCI for AMI is convenient and may reduce the rate of cardiac events by inhibiting ventricular arrhythmias, thereby potentially improving the prognosis.

J Cardiol 2007 Mar; 49(3): 135 - 141

Key Words

- Myocardial infarction, treatment
- Interventional cardiology
- Ventricular arrhythmia
- Drug therapy (nicorandil)

獨協医科大学病院 循環器内科: 〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880

Department of Cardiorenal Medicine, Dokkyo University Hospital, Tochigi

Address for correspondence: HARA H, MD, Department of Cardiorenal Medicine, Dokkyo University Hospital, Kitakobayashi 880, Shimotsuga-gun, Tochigi 321-0293; E-mail: hara-h@dokkyomed.ac.jp

Manuscript received November 2, 2006; revised December 6, 2006; accepted December 19, 2006

はじめに

急性心筋梗塞再灌流療法時の再灌流性不整脈に対してニコランジルが有効であるとする報告は散見される^{1,2)}。

ニコランジルはATP感受性カリウムチャンネル(K_{ATP} チャンネル)開口薬であり、抵抗血管拡張作用(細冠動脈拡張作用)と硝酸薬様作用による心外膜冠動脈拡張作用を有する。したがって、硝酸薬と比べて再灌流後の冠動脈末梢循環を改善させると考えられている^{3,5)}。これまでの報告では、再灌流後のno-reflow抑制に起因する抗不整脈作用を認めるが^{2,6)}、再灌流後にニコランジル投与下によりホルター心電図を用いて、24時間にわたり心室性不整脈を検討した報告はほとんどない。

急性心筋梗塞における死因の多くは、現在においても心筋壊死や虚血による心機能障害に基づく心不全や致死的不整脈の発生である^{7,8)}。冠動脈インターベンションによる早期の再灌流はこれらの合併症の頻度を低下させることが示されているが⁹⁾、再灌流成功例においても術後に重篤な不整脈を合併することが少なくない。したがって、この不整脈の予防は極めて重要と考えられる。しかしながら、心筋梗塞後の抗不整脈薬投与は予後を悪化させることが報告されており¹⁰⁾、予防的投与は推奨されていない。

そこで今回我々は、ホルター心電図を用い、経皮的冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention: PCI)後の急性心筋梗塞症例に対するニコランジルの不整脈抑制作用について検討した。

対象と方法

1. 対象

初回急性心筋梗塞発症後24時間以内にPCIを施行し、冠動脈造影上残存狭窄が50%以下かつThrombolysis in Myocardial Infarction(TIMI)分類2度以上の血流が得られた症例40例を対象とした。

2. 方法

PCI終了直後より経静脈的にニコランジルを6mg/hrで24時間持続投与した群(ニコランジル群; 19例)および非投与群(対照群; 21例)を無作為に2群に分類した。

PCI直後より全例ホルター心電図を記録した。ホルター心電図はフクダ電子製FM-60を使用し、NASA誘導およびCM5誘導を用いた。解析システムはフクダ電子製SCM-6000システムを使用し、心室性期外収縮が100拍/day以上の症例を解析対象とした。

検討項目は患者背景、病変背景、手技因子、術後の心室性期外収縮、心室頻拍の頻度を2群間で比較検討した。

3. 統計学的手法

計測値は実測、比率(%)を用い平均±標準偏差で表記した。2群間の比較は対応のないt検定を、頻度の比較は²検定あるいはFisherの直接法を用いた。独立した2群の連続変数の比較には対応のあるt検定を用いた。統計結果の評価は $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

結 果

1. 患者背景

患者背景をTable 1に示す。平均年齢はニコランジル群が 63.0 ± 9.4 歳、対照群が 62.6 ± 13.1 歳と差はなかった。両群とも7割が男性であった。多枝病変の頻度は低く、ニコランジル群が15.8%、対照群が23.8%であり、両群とも前下行枝病変が半数を占めていた。冠動脈バイパス術後の症例はなく、両群とも残存左心機能は良好であり、ニコランジル群の左室駆出率は $54.4 \pm 5.7\%$ 、対照群は $50.5 \pm 10.9\%$ と差はなかった。高血圧、糖尿病、喫煙の冠動脈疾患に対するリスクファクターの頻度も2群間で差を認めなかったが、高脂血症の頻度は対照群の28.6%に比べ、ニコランジル群で52.6%と有意に高かった($p = 0.04$)。

発症から再灌流までの時間は、ニコランジル群が 3.7 ± 1.8 hr、対照群が 7.3 ± 8.1 hrと有意差を認めず、Forrester分類についても2群間で差を認めなかった。

2. 病変背景

病変背景をTable 2に示す。急性心筋梗塞症例であり、B₂/C病変が両群とも約7割を占め、側副血行路もRentrop 2度以上の症例がニコランジル群で31.6%、対照群で38.1%に認められた。

入口部病変は両群とも1例に認められ、責任病変が辺縁不整を示す例が両群とも7割以上を占めていた。

Table 1 Clinical characteristics

	Nicorandil	Control	p value
Number of patients	19	21	NS
Mean age(yr)	63.0 ± 9.4	62.6 ± 13.1	NS
Male	13(68.4)	18(85.7)	NS
Multivessel disease	3(15.8)	5(23.8)	NS
Prior myocardial infarction	1(5.3)	2(9.5)	NS
LAD/RCA	8/9	12/7	NS
Prior CABG	0	0	NS
Left ventricular ejection fraction(%)	54.4 ± 5.7	50.5 ± 10.9	NS
Hypertension	12(63.2)	12(57.1)	NS
Diabetes mellitus	5(23.8)	13(32.5)	NS
Hyperlipidemia	10(52.6)	6(28.6)	0.04
Smoking	7(36.8)	9(42.9)	NS
Reflow time(hr)	3.7 ± 1.8	7.3 ± 8.1	NS
Peak creatine kinase(IU/l)	2,520.0 ± 1,807.7	1,897.7 ± 1,359.8	NS
Forrester subsets(1/2/3/4)	11/5/1/2	12/6/1/2	NS

Continuous values are mean ± SD.() %.

LAD = left anterior descending artery ; RCA = right coronary artery ; CABG = coronary artery bypass grafting.

3. 手技因子

ニコランジル群でステント使用例が79.0%と対照群の47.9%に比べて有意に多かったが、最終的にTIMI分類3度が得られた症例は、ニコランジル群で89.4%、対照群で100%であった。Blush grade 3が得られた症例は少なく、ニコランジル群が31.6%、対照群が33.3%であった(Table 3)。

4. ホルター心電図

ホルター心電図所見を Fig. 1 に示す。心室性期外収縮が100拍/day以上認められた症例は、ニコランジル群が14例、対照群が12例であった。全体の心室性期外収縮の総数は、ニコランジル群で248.1 ± 156.3 拍/day、対照群で375.8 ± 213.5 拍/dayと2群間に差を認めなかったが、単発の心室性期外収縮の総数は、ニコランジル群が144.6 ± 106.5 拍/dayで、対照群の286.8 ± 159.1 拍/dayに比べ有意に抑制され($p = 0.012$)、心室性期外収縮2連発の発現頻度は、ニコランジル群が6.9 ± 6.9 拍/dayで、対照群の16.3 ± 12.8 拍/dayに比べ有意に抑制されていた($p = 0.025$)。心室頻拍の頻度については、ニコランジル群が6.9 ± 5.7 拍/day、対照群が9.4 ± 9.6 拍/dayと有意な抑制効果を認めなかったが、Fig. 2 に示すように、心室頻拍の持続

Table 2 Angiographic characteristics and quantitative coronary arteriography results

	Nicorandil	Control	p value
Number of lesions	19	21	NS
B ₂ /C	13(68.4)	16(76.2)	NS
Rentrop ≥ grade 2	6(31.6)	8(38.1)	NS
Ostium	1(5.3)	1(5.0)	NS
Irregular border	16(84.2)	16(76.2)	NS
Abrupt closure	12(63.2)	11(52.4)	NS
Restenotic lesion	1(5.3)	2(9.5)	NS
Initial TIMI 0/1	19(100)	21(100)	NS

() %.

TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Table 3 Procedural information

	Nicorandil	Control	p value
Number of lesions	19	21	NS
Stent use	15(79.0)	9(47.9)	0.02
Final TIMI grade 3	17(89.4)	21(100.0)	NS
Blush grade 3	6(31.6)	7(33.3)	NS
IABP use	1(5.2)	3(14.3)	NS

() %.

IABP = intraaortic balloon pumping. Other abbreviation as in Table 2.

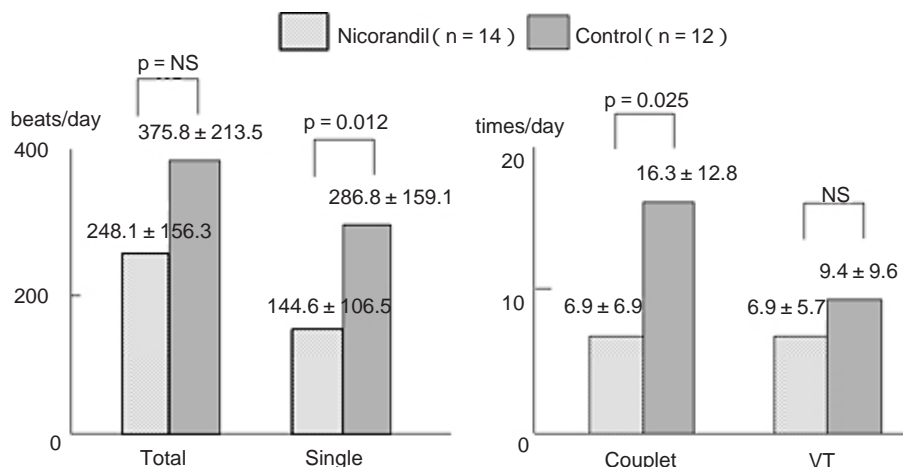


Fig. 1 Total premature ventricular contraction number and premature ventricular contraction occurrence
 VT = ventricular tachycardia.

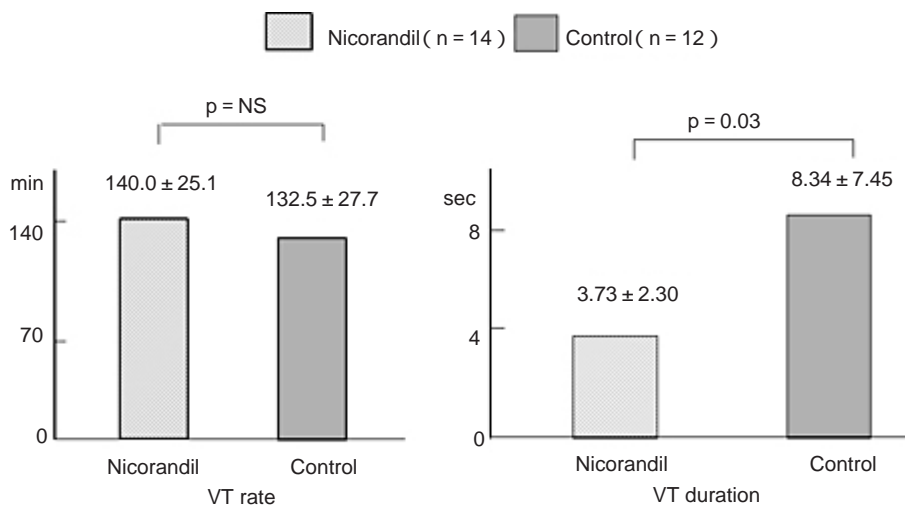


Fig. 2 Ventricular tachycardia in Holter electrocardiogram monitoring
 Abbreviation as in Fig. 1.

時間については、ニコランジル群で 3.73 ± 2.30 sec、対照群で 8.34 ± 7.45 sec と有意差をもって、ニコランジル群で低値であった ($p = 0.03$)。

5. 合併症

死亡および緊急のバイパス症例はなかった。側枝閉塞症例は両群とも約 1 割に認められるものの差はなかった。冠穿孔症例を対照群で 1 例認めた (Table 4)。

考 察

1. ニコランジル静脈内投与と心室性不整脈発生頻度
 ニコランジル群では対照群に比べて単発の心室性期外収縮の総数および心室性期外収縮 2 連発の発生頻度を有意に抑制し、心室頻拍の持続時間を短縮した。対照群ではニコランジル群に比べて発症から再灌流までの時間がやや長い例も含まれていたが、両群間に差を認めず、側副血行路の頻度も両群で差はなかった。

Table 4 Complications

	Nicorandil	Control	p value
Death	0	0	NS
Emergent CABG	0	0	NS
Side branch occlusion	2(11.8)	2(8.7)	NS
Coronary perforation	0	1(4.3)	NS
Acute occlusion	0	0	NS

() %.

Abbreviation as in Table 1.

再灌流治療後の重症心室性不整脈の発症に関しては、術中no reflow現象の有無、術後のBlush gradeにより発症頻度に影響を及ぼす²⁾ことが報告されているが、本検討では最終TIMI分類やBlush gradeに両群間で差を認めず、術後の血行動態についても両群間で差を認めなかったことから、不整脈発生頻度の差は虚血心筋領域または梗塞サイズの縮小や左室負荷の軽減の差に基づくものではないと考えられ、ニコランジルの持つ心筋保護作用が直接的に抗不整脈作用を及ぼしたものと思われた。

2. 作用機序

ニコランジルはK_{ATP}チャンネル開口薬のため、急性冠閉塞時はさらなる外向K電流の増強から細胞外へのKイオンの蓄積を起こし、平衡電位を脱分極側にシフトし、伝導遅延を引き起こすことが考えられ、不応期の不均一な短縮によってリエントリー性不整脈を起こす催不整脈作用があると考えられていた¹¹⁻¹⁴⁾。しかしながら、虚血心筋では早期からpostrepolarization refractorinessが存在することから、不応期の不均一な短縮は認められず¹⁵⁾、ニコランジルは心筋虚血の軽減と再灌流による細胞内Ca過負荷の軽減をもたらすことより、電氣的交互脈や後脱分極を軽減し、リエントリーや撃発活動による不整脈が抑制されると考えられる¹⁶⁻¹⁹⁾。

本研究においては術後の冠動脈造影に2群間に差を認めず、造影上の評価では明確な違いは認められなかったが、ニコランジルは100 μm未満の微小冠血管に感受性が高いことが報告されており²⁰⁾、微小血管レベルの血流改善効果が影響した可能性も否定できない。さらに、ニコランジルは虚血心筋への好中球の浸潤抑制^{21,22)}、濃度依存的な好中球活性の低下作用²³⁾

を持つことが報告されており、好中球による冠微小循環障害が軽減され、心筋虚血そのものを改善させることも影響しているかもしれない。

3. 過去の報告との比較

Semiら²⁴⁾は、急性心筋梗塞例を対象にニコランジルを経口投与し、ホルター心電図により不整脈を解析、全体の不整脈の発生頻度に有意差はなかったが、有害事象の発症についてはニコランジル群で低値であったと報告している。

近年、ニコランジルを急性心筋梗塞症例に対して経静脈的に投与し、再灌流療法後の心機能や臨床転帰を改善することが報告されており⁴⁾、静脈投与の安全性も示されている。本研究では、経静脈的にニコランジルを投与し、より確実に心筋組織に移行させ効果を検討した。これまでの報告と同様に心室性期外収縮の頻度については全体として差はなかったが、単発および2連発の心室性期外収縮の発症頻度はニコランジルにより有意に抑制された。さらに心室頻拍の持続時間についても有意にニコランジル群で短縮していた。また、合併症の頻度にも差を認めなかった。したがって、ニコランジルの静脈投与は急性心筋梗塞症例に対して有害事象の頻度を増加させることなく効果を発現し、安全かつ有効な治療薬剤であると考えられた。

4. 本研究の問題点

心室性期外収縮が100拍/day以上発現した患者のみをホルター心電図解析の対象にしたことにより、ニコランジルの効果を過大評価した可能性も否定できない。しかしながら、実際の臨床においては、Forresterの群に分類される重症左心不全症例でも心室性不整脈が観察されない症例や、群の症例でも心室頻拍症の多発する例も少なくない。したがって、本検討では、実臨床に即したニコランジル静脈投与による不整脈抑制効果を検討することを主旨としたため、100拍/day以上の心室性期外収縮を認めるLown分類 度以上に相当する比較的心室性期外収縮の発現頻度の高い症例を対象とした。

結 論

ニコランジル静脈内投与は、急性心筋梗塞症例の急性期PCI後の心室性不整脈発現抑制に有効であること

を示した。ニコランジルの静脈内投与は重篤な合併症を伴わず安全かつ簡便であり、心室性期外収縮減少効果

果に伴って急性心筋梗塞後の心事故も減少させ、さらに予後を改善する可能性が期待される。

要 約

背 景: 急性心筋梗塞治療時の再灌流性不整脈に対してニコランジルの有効性を示す報告は散見されるが、再灌流後にニコランジル継続投与下にホルター心電図を用いて、心室性不整脈を検討した報告はほとんどない。

目 的: 今回我々は急性心筋梗塞に対してニコランジルを投与し、ホルター心電図により術後24時間の心室性期外収縮、心室頻拍の発現頻度を検討した。

方 法: 発症24時間以内の急性心筋梗塞に対して、経皮的冠動脈形成術(PCI)を施行し、成功した40症例を登録した。経静脈的にニコランジルを6mg/hrで24時間投与した群19例(ニコランジル群)および非投与群21例(対照群)にPCI直後よりホルター心電図を記録し、心室性期外収縮が100拍/day以上の症例を解析対象とした。また、患者背景、病変背景、手技因子、術後の心室性期外収縮、心室頻拍の頻度を比較検討した。

結 果: 心室性期外収縮が100拍/day以上認められた症例は、ニコランジル群が14例、対照群が12例で、ニコランジル群に高脂血症が多く認められた($p = 0.04$)が、病変背景、手技因子では2群間に差はなかった。単発の心室性期外収縮発生数は、ニコランジル群で 144.6 ± 106.5 拍/dayと対照群の 286.8 ± 159.1 拍/dayに比べ有意に少なかった($p = 0.012$)。2連発の心室性期外収縮の発生数も、ニコランジル群で 6.9 ± 6.9 拍/dayと対照群の 16.3 ± 12.8 拍/dayに比べ有意に少なかった($p = 0.025$)。心室頻拍の発生頻度は2群間に差を認めなかったが、持続時間は、ニコランジル群で 3.73 ± 2.30 secと対照群の 8.34 ± 7.45 secに比べ有意な短縮が認められた($p = 0.03$)。

結 論: ニコランジルは急性心筋梗塞治療後24時間にわたり心室性不整脈抑制効果を示した。急性心筋梗塞治療後のニコランジルの継続投与は簡便であり、心室性期外収縮減少効果に伴って心事故も減少させ、さらに予後を改善する可能性が期待される。

J Cardiol 2007 Mar; 49(3): 135 - 141

文 献

- 1) Ueda H, Nakayama Y, Tsumura K, Yoshimaru K, Hayashi T, Yoshikawa J: Intravenous nicorandil can reduce the occurrence of ventricular fibrillation and QT dispersion in patients with successful coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *Can J Cardiol* 2004; **20**: 625 - 629
- 2) Ito H, Taniyama Y, Iwakura K, Nishikawa N, Masuyama T, Kuzuya T, Hori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T: Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; **33**: 654 - 660
- 3) Kamijo T, Kamei K, Sugo I, Kamiyama T, Sudo H, Ohba Y: Hemodynamic and hormonal responses to nicorandil in canine model of acute ischemic heart failure: A comparison with cromakalim and nitoroglycerin. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; **33**: 93 - 101
- 4) Nakae I, Quan L, Hashimoto K, Sugimoto Y, Tsutamoto T, Kinoshita M: Mechanism of the vasodilatory action of nicorandil on coronary circulation in dogs. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994; **8**: 137 - 145
- 5) Ikeda N, Yasu T, Kubo N, Hashimoto S, Tsuruya Y, Fujii M, Kawakami M, Saito M: Nicorandil versus isosorbide dinitrate as adjunctive treatment to direct balloon angioplasty in acute myocardial infarction. *Heart* 2004; **90**: 181 - 185
- 6) Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M, Amano T, Imai K, Murohara T, Matsubara T: Impact of a single administration of nicorandil before reperfusion in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2005; **112**: 1284 - 1288
- 7) Newby KH, Thompson T, Stebbins A, Topol EJ, Califf RM, Natale A, for the The GUSTO Investigators: Sustained ventricular arrhythmia in patients receiving thrombolytic therapy: Incidence and outcomes. *Circulation* 1998; **98**: 2567 - 2573
- 8) Itoh T, Fukami K, Suzuki T, Aoki H, Ohira K, Satoh N, Shibata M, Ohsawa M, Suzuki T, Nakamura M: Effect of pre-myocardial infarction angina pectoris on post-myocardial infarction arrhythmias after reperfusion therapy. *Am J Cardiol* 2006; **97**: 1157 - 1161
- 9) Keeley EC, Boura JA, Grines GL: Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; **361**: 13 - 20

- 10) Naccarelli GV, Wolbrette DL, Dell Orfano JT, Patel HM, Luck JC: A decade of clinical trial developments in post-myocardial infarction, congestive heart failure, and sustained ventricular tachyarrhythmia patients: From CAST to AVID and beyond: Cardiac Arrhythmic Suppression Trial: Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillators. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; **9**: 864 - 891
- 11) Noma A: ATP-regulated K⁺ channels in cardiac muscle. *Nature* 1983; **305**: 147 - 148
- 12) Cole WC, McPherson CD, Sontag D: ATP-regulated K⁺ channels protect the myocardium against ischemia/reperfusion damage. *Circ Res* 1991; **69**: 571 - 581
- 13) Kantor PF, Goetzee WA, Carmeliet EE, Dennis SC, Opie LH: Reduction of ischemic K⁺ loss and arrhythmias in rat heart: Effect of glibenclamide, a sulfonylurea. *Circ Res* 1990; **66**: 478
- 14) Wolleben CD, Sanguinetti MC, Siegel PK: Influence of ATP-sensitive potassium channel modulators on ischemia-induced fibrillation in isolated rat hearts. *J Mol Cell Cardiol* 1989; **21**: 783 - 788
- 15) Shaw RM, Rudy Y: Electrophysiologic effects of acute myocardial ischemia: A theoretical study of altered cell excitability and action potential duration. *Cardiovasc Res* 1997; **35**: 256 - 272
- 16) Miyazaki T, Moritani K, Miyoshi S, Asanagi S, Zhao LS, Mitamura H, Ogawa S: Nicorandil augments regional ischemia-induced monophasic action potential shortening and potassium accumulation without serious proarrhythmia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; **26**: 949 - 956
- 17) Shinohara H, Nishikado A, Wakatsuki T, Sakabe K, Ito S: The effects of nicorandil on electrophysiological changes in acute myocardial ischemia and reperfusion. *Jpn Heart J* 1998; **39**: 363 - 373
- 18) Fox, JJ, McHarg JL, Gilmour RF Jr: Ionic mechanism of electrical alternans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; **282**: H516 - H530
- 19) Ito S, Miyazaki T, Miyoshi S, Furukawa Y, Takagi S, Moritani K, Mitamura H, Ogawa S: Ventricular fibrillation and shortening, alternans and after-depolarizations of epicardial monophasic action potentials during coronary occlusion and reperfusion: Effect of repetition of ischemia. *Jpn Circ J* 1999; **63**: 201 - 208
- 20) Akai K, Wang Y, Sato K, Sekiguchi N, Sugimura A, Kumagai T, Komaru T, Kanatsuka H, Shirato K: Vasodilatory effect of nicorandil on coronary arterial microvessels: Its dependency on vessel size and the involvement of the ATP-sensitive potassium channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; **26**: 541 - 547
- 21) Mizunuma T, Nithipatikom K, Gross GJ: Effect of nicorandil and glyceryl trinitrate on infarct size, adenosine release, and neutrophil infiltration in the dog. *Cardiovasc Res* 1995; **29**: 482 - 489
- 22) Klein HH, Pich S, Lindert-Heimberg S, Shade-Brittinger C, Maisch B, Nebendahl K: Comparative study on the effects of intracoronary nicorandil and nitroglycerin in ischaemic, reperfused porcine hearts. *Eur Heart J* 1995; **16**: 603 - 609
- 23) Pieper GM, Gross GJ: Anti-free-radical and neutrophil-modulating properties of the nitrovasodilator, nicorandil. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992; **6**: 225 - 232
- 24) Semi S, Helmut N, Gunther B, Klaus N, Thomas G, Gisela D: Beneficial effects of nicorandil in acute myocardial infarction: A placebo-controlled, double-blind pilot safety study. *The British Journal Cardiology* 1998; **5**: 208 - 220