

Stabil Kronik Angina Pektorisli Hastalardaki Sessiz İskemiye Nisoldipinin Etkisi (Plasebo kontrollü çift kör çalışma)

THE EFFECT OF NISOLDIPINE ON SILENT ISCHEMIA IN PATIENTS WITH STABLE CHRONIC ANGINA PECTORIS

Sanem NALBANTGİL*, Hasan YILMAZ*, Remzi ÖNDER**, İstemi NALBANTGİL**

* Dr.,Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

** Prof.Dr.,Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, İZMİR

Özet

Bu çalışmanın amacı, stabil angina pektorisli hastalarda asmpiomalik iskemi episodlarının sayı ve sürelerinin sıklığına nisoldipinin etkisini araştırmaktır.

Stabil angina pektorisli 60 vakaya çift kör, plasebo kontrollü, paralel design çalışma uygulandı. Bir haftalık wash-out dönemini takiben, 20 kişilik hasta gruplarına 2x5 mg nisoldipin ; 2x 10 mg nisoldipine veya plasebo verildi. Tedavinin bı uşın da ve sonunda hastalara egzersiz EKG testi ve 48 saatlik ambulatuvar EKG monitoring test uygulandı.

Plasebo tedavisi ile sonuçlar değişmez iken gerek 2x5 mg ve gerekse 2x10 mg nisoldipin kullanan gruplarda egzersiz EKG sonuçlarında efor süresi ($p=0.0025$ ve $p=0.0042$) ile i mm ST depresyon süresi ($p=0.0015$, $p=0.0020$) anlamlı derecede uzarken, ST segmentinde maksimum depresyon seviyesi ($p=0.001$, $p=0.003$) anlamlı derecede azaldı. Ambulatuvar EKG monitoring test sonuçlarının incelenmesinde ise ilacın her iki dozu ile sessiz iskemi episod adedi ($p<0.0001$) ve süreleri ($p<0.0001$) anlamlı derecede azaldı. Yan etkiler 2x10 mg nisoldipin kullananlarda daha fazla idi.Bununla beraber vakaların tümü çalışmayı ilaç dozlarını azaltmaya gerek kalmadan bitirdi.

Bu bulgulara dayanarak nisoldipin'in etkili, iyi tolere edilebilir emin bir anti iskemik ajan olduğu kabul edildi.

Anahtar Kelimeler: Stabil angina pektoris, Sessiz iskemi, Nisoldipin

T Klin Kardiyoloji 1999, 12:1-6

Kalsiyum kanal blokörleri, miyokard ve vasküler kas hücrelerine kalsiyumun girmesini

Geliş Tarihi: 28.01.1998

Yazışma Adresi: Dr.Sanem NALBANTGİL
Mithat paşa cad 750 İS
35280 Küçükyalı, İZMİR

T Kim J Cardiol 1999, 12

Summary

The object of this study was to investigate the effects of nisoldipine on the frequency and duration of asymptomatic ischemic episodes in patients with stable angina pectoris.

A placebo controlled double-blind and parallel designed study was conducted in 60 patients with stable angina pectoris. Following a wash-out period of 1 week duration each group with 20 patients received either nisoldipine 5 mg two times daily or nisoldipine 10 mg two times daily or placebo. Exercise ECG and 48 hours ambulatory ECG monitoring tests were performed before and after therapy.

Duration of effort ($p=0.0025$, $p=0.0042$) and time to i mm ST depression ($p=0.0015$, $p=0.0020$) increased and maximum depression level in ST segment decreased ($p=0.001$, $p=0.003$) in exercise ECG, in both groups receiving nisoldipine while placebo treatment caused no changes. As for the results of ambulatory ECG monitoring test, the number ($p<0.0001$) and duration ($p<0.0001$) of silent ischemia episodes decreased significantly with either dose-level of the trial drug. Patients receiving 10 mg nisoldipine twice daily experienced more side effects, however all patients concluded the trial with no need of dose reduction.

On the basis of the results, nisoldipine was regarded as an effective and safe anti-ischemic agent with a favourable tolerance profile.

Key Words: Stable angina pectoris. Silent ischemia, Nisoldipine

T Klin J Cardiol 1999, 12:1-6

önleyerek, koroner ve periferik vasküler rezistansı azaltırlar (1). Bu etkileri nedeni ile son iki dekada iskemik kalb hastalıklarının tedavisinde geniş kullanım alanları bulmuşlardır (2,3). Nisoldipin bir dihydropyridine grubu kalsiyum antagonist! olup vasküler kontraksiyonu inhibe etmede nifedipinden 4-10 kez daha güçlü olmasına karşın, kardiyak kontraktilitede daha az potent etki gösterir (4). Angina

pektorisli vakaların egzersiz süresini ve anginanın oluş süresini arttırdığı gösterilmiştir (5-7).

Diğer yandan sessiz iskemi, iskemik kalb hastalığının özel bir şeklini teşkil eder. Stabil ve unstabil angina vakalarında veya post infarktüs devrelerde görülebildiği gibi, bazen koroner iskeminin tek belirtisi de olabilir, tedavisi yapılmadığı veya yetersiz yapıldığı zamanlarda prognozun çok kötü olabileceği bildirilmiştir (8,9). Nisoldipin'in koroner iskeminin tedavisindeki olumlu etkisinin pek çok çalışmada gösterilmesine (5-7,10-12) karşın sessiz iskemiye etkisine ait yayın azdır (13).

Bu çalışmada sessiz iskemi ile beraber seyreden kronik stabil anginalı hastalarda nisoldipin'in etkisi egzersiz elektrokardiyogramı ve ambulatuvar EKG tetkiki ile incelenmiştir.

Materyel ve Metod

Yaşları 43 -64 arasında değişen (52.5±5.1) koroner arter hastalığı koroner anjio ile ispatlanan 13 tanesi kadın 60 hasta çalışmaya alındı. Hastaların tümünde kronik stabil angina pektoris vardı. Anginal şikayetleri son iki ay içinde belirgin bir değişiklik göstermemişti. Vakaların on tanesi, altı aydan daha fazla bir zaman önce miyokart infarktüsü geçirmişti ve altmış vakanın tümünde son 15 gün içinde yapılan ambulatuvar EKG tetkiklerinde sessiz iskemi tanısı konmuştu. Hastalar bir hafta süre ile daha önce aldıkları ilaçları kesmişler ve bu dönemde sadece günde 150 - 300 mg aspirin ile anginal ağrıları olursa onları gidermek için kısa etkili nitrat almalarına izin verilmiştir (wash-out period). Bu periodun sonunda fizik muayeneye ilaveten egzersiz EKG testi (Bruce protocol), 48 saatlik ambulatuvar EKG monitoring test ile kan kimyası (açlık kan şekeri, trigliserid, HDL, LDL ve total kolesterol, serum kreatinin, arik acid ve karaciğer enzim tayinleri) ve hemogram tetkikleri yapılmıştır. Bunu takiben hastalar randomize metotla üç gruba ayrılmışlar, birinci gruba aspirin + plasebo, ikinci gruba aspirin + nisoldipin 2x5 mg, üçüncü grubada aspirin + nisoldipin 2x10 mg verilmiştir. Her üç gruba ait hasta karakteristikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Bütün parametreler yönünden gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Bu tedavi 3 hafta devam etmiş, bu süre içinde hastaların anginal ağrıları olursa sadece kısa etkili nitrat almalarına izin verilmiştir. Tedavi süresince hasta-

lar her hafta kontrol edilmiş, haftalık angina sayısı ile nitrat tüketimleri ve ilaçlara bağlı yan etkiler not edilmiştir. Üç hafta sonunda egzersiz EKG leri ve ambulatuvar EKG monitoring testleri ve kan tetkikleri tekrar edilmiştir. Egzersiz EKG sinde efor süresi, 1 mm ST depresyonu süresi, ve maksimum ST depresyon seviyeleri değerlendirilmiştir. 48 saatlik Ambulatuvar EKG tetkikinde angina veya ekivalanlan olmaksızın en az 120 saniye süre ile ST segmentinin (J noktasından 80 msec sonra) 2 mm veya daha fazla depresyonu sessiz iskemi olarak kabul edilmiştir. Tetkik esnasında 24 saatlik sessiz iskemi episodlarının sayısı ve total süresi çalışmaya dahil edilmiştir.

İstatistiksel değerlendirme: Gruplar arasında çeşitli parametreler ortalama değer ± Standard deviasyon olarak verilmiştir. Gruplar arası mukayese student t testi ile yapılmıştır. p<0.05 istatistiksel yönden anlamlı kabul edilmiştir.

Sonuçlar

Çalışmaya alınan 60 vaka da çalışmayı tamamlamıştır. Tablo 1'in incelenmesinden de anlaşılacağı gibi çalışmanın başlangıcında üç grup arasında, incelenen parametreler yönünden fark yoktu. Üç haftalık tedavi sonucu elde edilen veriler şöyle özetlenebilir:

Haftalık angina sayısı: Plasebo alanlarda tedavi öncesi 28.5±1.1 iken üç haftalık tedavi sonucu 28.2±9.5 olmuştur (p=0.91). Buna karşın 2x5 mg nisoldipin kullananlarda 28.2±10.2'den 10.0±4.6'ya (p<0.0001); 2x10 mg nisoldipin alanlarda 27.8±7.9'dan 8.9±4.6'ya (p<0.0001) azalmıştır. İki ilaç grubu arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05).

Haftalık nitrat gereksinimi: Plasebo alanlarda 18.9±5.9'dan 21.2±6.2'ye çıkmış (p=0.25), 2x5 mg nisoldipin alanlarda 19.2 ± 5.6 dan 5.5±2.6'ya (p<0.0001); 2x10 mg nisoldipin alanlarda 16.3±6.2'den 5.9±3.2'ye azalmıştır (p<0.0001). İki ilaç grubu arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05).

Egzersiz EKG testi:

Efor süresi: plasebo kullananlarda 277.8±64.0 sec'dan 268.0±63.2'ye azalmıştır (p=0.63). 2x5 mg nisoldipin alanlarda 282.0±60.7 sec dan 347.8±67.3 sec'da yükselmiştir (p=0.0025), 2x10 mg nisoldipin alanlarda 282.0±60.7 sec dan 347.8±67.3 sec'da yükselmiştir (p=0.0025), 2x10 mg nisoldipin alanlarda 282.0±60.7 sec dan 347.8±67.3 sec'da yükselmiştir (p=0.0025), 2x10 mg nisoldipin alanlarda 282.0±60.7 sec dan 347.8±67.3 sec'da yükselmiştir (p=0.0025).

Tablo 1. Her üç gruba giren hastaların karakteristiği. Birinci gruptakiler plasebo, ikinci gruptakiler 2x5 mg nisoldipine, üçüncü gruptakiler 2x10 mg nisoldipine almışlardır. Bütün parametreler yönünden üç grup arasında fark bulunmamıştır.

	I. grup	II. grup	III. grup
n	20	20	20
yaş	52.4± 5.2	53.4±5.4	51.6 ± 4.9
erkek / kadın	16/4	15/5	16/4
anamnezde miyokard infarktüsü	3	4	4
angina süresi (ay)	11.4±4.4	11.3 ±3.9	11.7 ± 3.1
haftalık angina sayısı	28.5 ± 11.1	28.2 ± 10.2	27.8 ± 7.9
haftalık nitrat tüketimi	18.9 ± 5.9	19.2 ± 5.6	16.3 ± 6.2
anamnezde diabetes mellitus	5	3	5
sigara içme	3	4	2
serum kolesterol (mg)	221.6 ± 32.9	227.4 ± 21.8	220.6 ± 33.5
HDL kolesterol (mg)	37.1 ± 5.6	36.7 ± 5.5	37.7 ± 5.3
LDL kolesterol (mg)	156.7 ± 23.4	160.6 ± 19.7	154.1 ± 29.5
serum trigliserid (mg)	172.9 ± 54.6	174.4 ± 56.8	169.7 ± 52.2
Koronar angiografi			
bir damar hastası	4	3	5
iki damar hastası	11	11	10
üç damar hastası	5	6	5
sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)	56.4 ± 5.4	57.3 ± 4.9	56.7 ± 4.3
Egzersiz elektrokardiogramı			
efor süresi (saniye)	277.8 ± 64.0	282.0 ± 60.7	274.4 ± 69.3
time to 1 mm ST depresyon (saniye)	238.6 ± 56.5	227.0 ± 52.7	220.5 ± 61.0
maksimum ST depresyonu (mm)	2.30 ± 0.73	2.10 ± 0.85	2.15 ± 0.93
Ambulatuvar elektrokardiogram			
sessiz iskemi sayısı	11.0 ± 4.6	11.8 ± 3.6	12.6 ± 5.0
sessiz iskemi süresi (saniye)	1704 ± 690	1812 ± 780	2077 ± 945

dipin alanlarda ise 274.4±69.3 sec'dan 342.0±71.0 sec'a (p=0.0042) yükselmiştir. İlaç grupları plasebodan anlamlı farklı iken (p<0.005), iki ilaç grubu arasında anlamlı fark bulunamadı (p>0.05).

1 mm ST depresyon süresi: efor da 1 mm ST depresyonuna ulaşma süresi plasebo alanlarda 238.6±56.5 saniyeden 228.5±52.2 saniyeye azalmıştır (p=0.56). 2x5 mg nisoldipin alanlarda ise 227.0±52.7 saniyeden 288.8±60.8 saniyeye yükselmiştir (p=0.0015). 2x10 mg nisoldipin alanlarda ise 220.5±61.0 saniyeden 286.5±64.2 saniyeye çıkmıştır (p=0.0020). İlaç grupları plasebodan anlamlı farklılık göstermiş (p<0.005) buna karşın iki ilaç grubu arasında fark saptanmamıştır (p>0.05).

Maksimum ST depresyon seviyesi: Efora bağlı ST segment depresyonu plasebo kullananlarda 2.3±0.7 mm'den 2.4±0.7 mm'ye değişirken (p=0.53), 2x5 mg nisoldipin kullananlarda 2.1 ± 0.8

mm'den 1.3±0.4 mm'ye (p=0.001), 2x10 mg nisoldipin kullananlarda ise 2.1±0.9 mm'den 1.2±0.4 mm'ye (p=0.0003) azalmıştır. İlaç grupları plasebodan anlamlı farklılık göstermiş (p<0.002), iki ilaç grubu arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05).

Ambulatuvar EKG monitoring test sonuçları: 48 saatlik takip sonucu, 24 saate düşen sessiz iskemi periodu adedi ve süreleri saptanmıştır.

Sessiz iskemi adedi: Plasebo alanlarda tedavi öncesi 11.0±4.6 iken üç haftalık tedavi sonucu 11.1±3.1 bulunmuştur (p=0.91). Nisoldipin alan gruplardan 2x5 mg kullananlarda 11.8±3.6'dan 3.6±2.6'ya düşmüştür (p<0.0001). 2x10 mg alanlarda ise 12.6±5.0'dan 3.3±2.1'e düşmüştür (p<0.0001). İlaç grupları arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05), buna karşın her iki ilaç grubunda plasebodan anlamlı farklılık gösteriyorlardı (p<0.0001).

Tablo 2. Üç haftalık tedavinin, tedavi öncesi değerlere göre mukayesesine ait p değerleri. I. grup plasebo, ikinci grup 2x5 mg nisoldipine, üçüncü grup 2x10 mg nisoldipine almışlardır. Görüldüğü gibi plasebo alanlarda bütün parameterlerde anlamlı değişiklik olmaz iken, nisoldipin alan her iki grupta tüm parameterlerde anlamlı değişiklikler olmuştur. İkinci ve üçüncü gruba ait p değerlerinde ise büyük farklılıklar görülmemektedir.

	I.grup	II.grup	III.grup
Haftalık angina sayısında değişiklik	p = 0.91	p < 0.0001	p < 0.0001
Haftalık nitrat gereksinimi	p = 0.25	p < 0.0001	p < 0.0001
Egzersiz elektrokardiogramı			
efor süresi	p= 0.63	p =0.0025	p = 0.0042
time to 1 mm ST depresyon	p = 0.56	p =0.0015	p = 0.0020
ST segmenti maksimum dep.	p = 0.53	p =0.001	p = 0.0003
Ambulatuvar elektrokardiogram			
sessiz iskemi adedi	p = 0.91	p < 0.0001	p < 0.0001
sessiz iskemi süresi	p =0.94	p < 0.0001	p < 0.0001

Sessiz iskemi periodu süresi: Tedavi öncesi plasebo alanlarda 1704+690 saniyeden üç hafta sonunda 1688±707 saniyeye inmiştir (p=0.94). 2x5 mg nisoldipin alanlarda ise 1812 ± 780 saniyeden 633+379 saniyeye düşmüştür (p< 0.0001), 2x10 mg nisoldipin alanlarda ise bu rakam 2077+945 saniyeden 529+336 saniyeye düşmüştür (p<0.0001). İki ilaç grubu arasında anlamlı fark yokken (p>0.05), iki ilaç grubu da plasebodan anlamlı farklılık göstermişlerdir (p<0.0002).

Üç gruba ait, tedavi öncesi ve üç haftalık tedavi sonu değerlerin istatistiksel analizinden elde edilen p değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu tablonun tetkikinden anlaşılacağı gibi, 2x5 mg

nisoldipine alanlarla, 2x10 mg nisoldipine alan hastalardaki değişikliklere ait p değerlerinin birbirine çok yakın olduğu saptanmıştır.

Yan etkiler: İlaçlara bağlı yan etkiler Tablo 3'de gösterilmiştir. Bu yan etkiler ilaçların kesilmesine gerek göstermediği gibi ilaç dozlarını azaltmaya da gerek kalmamıştır. Bazı yan etkiler bir hastada birden fazla oluşmuş, 2x5 mg nisoldipin alanlarla plasebo alanlar arasında çok bariz fark olmamasına karşılık, 2x10 mg nisoldipin alanlarda yan etki ensidansı artmıştır.

Üç haftalık tedavi sonunda her üç grupta da kan kimyasında anlamlı bir değişikliğe rastlanılmamıştır.

Tablo 3. Her üç grupta saptanan yan etkiler. Birinci gruptakiler plasebo, ikinci gruptakiler 2x5 mg nisoldipine, üçüncü gruptakiler 2x 10 mg nisoldipine almışlardır. Görüldüğü gibi plasebo alan grupla 2x5 mg nisoldipine alan grup arasında çok az fark varken 2x10 mg nisoldipine alanlarda yan etkiler diğer gruptakilerin 2-3 misli olmaktadır.

	I.Grup	II.grup	III.grup
Baş ağrısı	1	2	4
Flushing	-	2	3
Çarpıntı	1	.1	3
Gastrointestinal şikayetler	2		2
Ödem	-	-	1
Toplam	4	5	13

Tartışma

Bizim çalışmamızda nisoldipinin her iki dozunu kullanan hastalarda haftalık angina sayısının düştüğünü, nitrat gereksiniminin azaldığını saptadık. Egzersiz testinde ise egzersiz süresi ve ST segmentinin 1 mm e depresyona ulaşma süresi uzamış, buna karşın ST segmentinin maksimum depresyon seviyesi ise anlamlı derecede azalmıştır. Bu veriler plaseboya göre ileri derecede anlamlı idi. Fakat 2x5 mg nisoldipine ile 2x 10 mg nisoldipine kullanan vakalar arasında ise farklılık büyük anlam taşımamakta idi. Bu bulgular, angina pektorisli vakaların tedavisinde bu güne kadar nisoldipine ile yapılan çalışmalarla uyarlık halindedir (5-7,10-12,14,15). Bizim çalışmamızın bu çalışmalardan farklılığı vakaların klinik ve egzersiz elektrokardiyogramı sonuçları ile değerlendirilmesinden öteye, ambulatuvar EKG tekniği ile sessiz iske mi periodlar ma ilacın etkisinin araştırılmasıdır. İlacın bu etkisini değerlendirmek için çalışmaya alınan 60 vakanın hepsinde daha önce yapılan değerlendirilmelerinde sessiz iske mi ataklarının bulunduğu saptanmıştı. Araştırmada nisoldipine alan hastaların sessiz iske mi atak sayısı ve sürelerinin anlamlı derecede azaldığı ortaya çıkmıştır. 2x5 mg nisoldipine alanlarla 2x 10 mg nisoldipine alan grup arasında çok önemli fark saptanmamıştır.

Nisoldipinin sessiz iskemili vakalara etkisini inceleyen çalışma azdır. Nohara ve arkadaşları (13) ilacın miyokard infarktüsü geçiren hastalarda saptanan sessiz iske miye etkili olduğunu bildirmişlerdir. Başka kalsiyum antagonistleri ile yapılan nadir de olsa bu tip çalışmalar vardır. Khan ve arkadaşları (16) diltiazemin olumlu etkisini bildirmişlerdir. Yenilerde mibefradil'in de böyle bir etkisi üzerinde durulmuştur (17). Sessiz iskemili vakalarda bu atakların tedavisinin prognoza ne denli olumlu etki gösterdiği eskiden beri bilinmektedir (8,9). Bu çalışmamızda ilacın klinik ve egzersiz elektrokardiogramma ait parametrelere olumlu etki göstermesinin yanısıra , sessiz iske mi periodların süre ve sayısını azalttığımız saptadık.

Burada üzerinde durmak istediğimiz konu, 2x10 mg nisoldipine ile alınan olumlu sonuçları, 2x5 mg nisoldipine ile almış olmamızdır. Buna karşın yan etkiler 2x5 mg nisoldipine kullandığımız

da plaseboya göre hemen hemen farksız iken, 2x 10 mg nisoldipine kullanıldığında 2-3 misli artmakta idi. Bu nedenle angina pektoris tedavisinde biz 2x5 mg lik ilaç dozunu benimsemekteyiz. Bu çalışma ile nisoldipinin stabil angina pektorisli vakalarda klinik ve egzersiz elektrokardiyogram parametrelerine olumlu etkisinin yanısıra sessiz iske mi ataklarında da olumlu etki gösterdiğini saptadık. Bu ilacın emin, iyi tolere edilebilen efektif bir anti-iske mik kalsiyum kanal blokörü olduğunu kabul ediyoruz.

KAYNAKLAR

1. Antmann EM, Stone PH, Muller JE, Braunwald E. Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders Ann Intern Med 1980; 93:875-904.
2. Weiner DA. Calcium antagonists in the treatment of ischemic heart disease. Angina pectoris. Coron Artery Dis 1994; 5:14-20.
3. Ehring T, Heusch G. Dihydropyridine calcium antagonists: Beneficial or adverse effects in the setting of myocardial ischemia/reperfusion? Canriology 1997; 88 (suppl 1): 3-14.
4. Melcher A, Dens J, Curry P, Hagel H. Nisoldipine CC: Clinical experience in ischemic heart disease. Cardiology 1997; 88 (suppl 1): 17-23.
5. Lopez LM, Rubin MR, Holland JP, Mehta JL. Important in exercise performance with nisoldipine, a new second-generation calcium blocker in stable angina pectoris Am Heart J 1985; 110:991-6.
6. Thadani U for the Nisoldipine coat-core study group. Efficacy and safety of once-daily monotherapy with nisoldipine coat-core in patients with stable angina pectoris. Eur Heart J 1994; 15 (suppl):299.
7. Lewis BS. Effect and safety of nisoldipine coat-core in the management of angina pectoris, systemic hypertension and ischemic ventricular dysfunction. Am J Cardiol 1995; 75:46E-53E.
8. Cohn PF. Silent myocardial ischemia. Ann Intern Med. 1988;109; 312-7.
9. Fox KM, Quyyumi AA, Levy RD. Should we treat silent ischemia? Drugs 1987; 33(suppl 4): 127-41.
10. Heublein B, Amende I, Blanke PM, Baunack-Frost AR, Breven HWM. Nisoldipine versus isosorbite dinitrate in coronary heart disease: Results of a double-masked study. Clin Therap 1996; 18:448-59.
11. Glasser SP, Rip S, Garland WT, Weiss R, Nademanee K, Singh S, Bitter N. Antianginal and antiischemic efficacy of monotherapy extended-release nisoldipine (coat core) in chronic stable angina. J Clin Pharmacol 1995; 35:780-4.

- 12.Ogawa **H**, Yasue **H**, Nakamura N, Fujii H, Miyagi **H**, Kikuta K. Comparison of efficacy of nisoldipine, metoprolol and isosorbite dinitrate in patients with stable exertional angina: a randomised, cross-over, placebo-controlled study, *Am J Cardiol* 1995; 48:131-7.
- D.Nohara **R**, Hata T, **Hosokawa** R, Lee L, Fujita M, **Kambara** H, Sasayama S. Effects of nisoldipine in silent myocardial ischemia after healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 75: 54E-60E.
- 14.Zannad F. Clinical pharmacology of nisoldipine coat-core. *Am J Cardiol* 1995;75;41E-45E.
- 15.Glasser SR Nisoldipine coat core as concomittant therapy in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995;75: 68E-70P..
- 16.Khan B, deBelder M, Shehan JD, Mills PG. Comparison of silent ischemia post infarction and in stable angina: Effect of diltiazem. *Europ Heart J* 1989; 10:282-5.
- 17.Braun S, van den Wall EE, Emanuelsson H, Kabrin I on behalf of the Mibefradil International Study Group. Effects of a new calcium antagonist, Mibefradil (Ro 40-5967) on silent ischemia in patients with stable chronic angina pectoris: A multicenter placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:317-22.