

Astma Tedavisinde Yeni Arayışlar: Kalsiyum Kanal Blokerleri ve Potasyum Kanal Aktivatörleri

NEW SEARCHES FOR THE TREATMENT OF ASTHMA: CALCIUM CHANNEL BLOCKERS AND POTASSIUM CHANNEL ACTIVATORS

Ayşe İNCESU GÜREL*, Emine YILMAZ SİPAHİ**

* Dr.,Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji AD,

** Uz.Dr.,Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD, ANKARA

Astma ataklarına karşı etkili tedavi seçenekleri bulunmasına rağmen bu hastalığın morbidite ve mortalitesindeki artış devam etmektedir. Yeni girişimler, son yirmi yıldır var olan tedavilerin değiştirilmesinden çok geliştirilmesi yönünde ilerlemektedir. Astma esas olarak inflamatuvar bir durum olarak tanımlansa da, ataklar sırasında ilk basamak tedavisi bugün için halen hava akımının devamını sağlamak ve semptomatik rahatlama oluşturmak amacıyla kullanılan bronkodilatörlerdir. Bu konuda ilaç kombinasyonları tekli tedavilere tercih edilmektedir (1-3).

Günümüzde astma tedavisi için kullanılan ilaçlar, β_2 -agonistler, glukokortikoidler, teofilin, mast hücresi stabilizanları ve antikolinergik ajanlardır. Akut astma atağında inhalasyonla uygulanan β_2 -agonistler en etkili bronkodilatörlerdir. Bu ilaçların kısa etkili formları hızlı bir rahatlama sağlamakta; uzun etkili ajanlar ise kalıcı bir rahatlama oluşturmakta ve nokturnal astma için faydalı olmakta ve uygun şekilde kullanıldıklarında oldukça az yan etki göstermektedirler. Kronik astmada ilk seçenek inhalasyonla uygulanan glukokortikoidlerdir. Bunlar günümüzde hava yolu inflamasyonunu azaltmak için klinikte kullanılan tek ilaç grubudur. Teofilinin oldukça etkili bir bronkodilatör olmasının yanısıra son zamanlarda bir immunomodülatör etkiye de sahip olduğu gösterilmiştir. Orta dereceli astmada mast hücresi stabilizanları en iyi tedavi seçeneğidir, yan etkileri

azdır fakat aktiviteleri kısa sürer dolayısıyla gün içinde sık aralıklarla verilmeleri gerekmektedir. Antikolinergik bronkodilatörler kronik astmadan çok kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında daha yararlıdır. Bu ilaçların genel olarak yan etkileri yoktur ve inhalasyonla uygulanan β_2 -agonistlere göre etkilerinin başlaması daha yavaş, etki süreleri ise daha uzundur (4).

Astma tedavisi için yeni yönelim, spesifik olarak astma patogenezi hedefleyen, yan etkisi az, oral uygulanabilen ilaçlara doğrudur. Bu doğrultuda astma tedavisinde yeni arayışlar için iki ana yaklaşım mevcuttur (5).

1. Yeni bileşikler geliştirmek, (Ör: Vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), Atrial Natriüretik peptid (ANP) analogları gibi mediatör agonistleri veya rastlantısal gözlemler sonucu etkili bulunan furosemid gibi ilaçlar),

2. Mevcut etkin ilaçları geliştirmek, (Ör: uzun etkili beta-2 agonistler, daha az yan etkili metilksantinler, insan solunum yolu düz kası üzerinde aktiviteleri daha fazla olduğu görülen fosfodiesteraz tip 3, 4, 5 enzimi inhibitörleri, nitrodilatörler, kalsiyum kanal blokerleri, potasyum kanal aktivatörleri gibi).

Kalsiyum Kanal Blokerleri (KKB)

Solunum yollarında düz kasların kasılması ve inflamasyon medyatörlerinin salınımı hücre içi Ca^{2+} artışı ve bunu takip eden kalmodulin aktivasyonu ile meydana gelir. Düz kas hücresinde Ca^{2+} , kalmodulin ile bağlanır ve oluşan Ca^{2+} -kalmodulin kompleksi miyozin hafif zincir kinazı stimüle eder. Bu enzim kasılmayı sağlayan aktin-miyozin etkileşiminin düzenlenmesinde çok etkilidir (6). Mast

Geliş Tarihi: 22.03.1996

Yazışma Adresi: Dr.Ayşe İNCESU GÜREL
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji AD, 06510 ANKARA

hücrelerinde Ca^{2+} yine kalmodulin veya kalmodulin benzeri regülatör proteine bağlanır. Bu durum çeşitli mediyatörlerin sentezlenmesini katalizleyen enzimleri harekete geçirir. Bu mediyatörlerden bazıları bronş kasıcı etkinliği olan $PGF_{2\alpha}$, histamin, Lökotrien D_4 ve Lökotrien C_4 'dür (7,8,9).

Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları yoluyla hücre içine Ca^{2+} girişini bloke eden dihidropiridin türevlerinden nifedipin, fenilalkilamin türevlerinden verapamil, benzodiazepin türevlerinden diltiazem gibi ilaçlar bronş gevşetici etkinlikleri açısından yetersiz bulunmuşlardır (9,10). Fakat dihidropiridin türevlerinden nikardipin bu yönden ümit verici olarak tesbit edilmiştir. Kobaylarda in vivo ve invitro olarak nikardipinin farmakolojik ajanla oluşturulan (asetilkolin, histamin, serotonin, $PGF_{2\alpha}$, SRS-A) bronş kasılmasını geriye çevirdiği gösterilmiştir (11). Diğer araştırmalarla karşılaştırıldığı zaman nikardipinin bu yönden nifedipinden 100, verapamilden 1000 kat daha güçlü olduğu tesbit edilmiştir (10).

Nikardipin'in aynı gruba dahil olmasına rağmen bu etki farkı, nifedipine göre nikardipinin, ışığa daha dayanıklı ve suda 100 kat daha çözünür olmasıyla ilişkilidir (12). Yukarıdaki araştırma sonucunu bildiren çalışma grubu diğer bir çalışmada nikardipinin antiinflamatuvar etkinliğini de göstermişlerdir (13). Bir çalışmada bu ilacın, SRS-A aracılıklı bronş kasılmasını belirgin olarak önlediği ileri sürülmüştür (14). Bir hücre içi kalsiyum antagonisti olarak da tanımlanan nikardipin, Ca^{2+} 'un hücrede bulunduğu yerlerden salıverilmesini de bloke etmektedir (15).

RJW-22108'in (dihidropiridin grubundan yeni bir bileşik) köpek trakea düz kası ve tavşan aortu üzerinde yapılan çalışma sonucunda, bronkoselektif bir kalsiyum kanal blokeri olduğu öne sürülmektedir (16).

Reseptör bağımlı kalsiyum kanalları bronşları gevşetici etkinlikte daha önemli rol oynayabilmektedir (17). Bu kanallar üzerinden etkili ilaçlar son zamanlarda yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. SKF 96365 bunlardan biridir. Bu maddenin boşalan hücre içi kalsiyum depolarının yeniden dolmasını önleyerek invitro solunum yolu düz kasında devam eden kasılmayı engellediği gösterilmiştir (18). Hücre içi depolardan Ca^{2+} salınımı, solunum yolu düz kas kasılması için önemli bir kalsiyum kay-

nağıdır. TMB-8 burada Ca^{2+} salınımı inhibitörü olarak etkilidir ve doku seçiciliği azdır. Bu durum klinik uygulamalarda istenmeyen yan etkilere yol açabilir (5).

Bronşlar üzerinde etkili kasıcı mediyatörlerin büyük bir kısmı solunum yolu düz kasını fosfoinozotid (PI) hidrolizini uyararak kasarlar (19). PI hidrolizinin ardından inositol 1,4,5 trifosfat (IP3) ve diaçil gliserol (DAG) oluşur. IP₃ endoplazmik retikulumdaki özel bağlanma bölgelerine bağlanarak kalsiyumun serbestleşmesine yol açar. Heparin, IP₃'ün solunum yolu düz kas hücrelerine bağlanması yönünden kuvvetli kompetitif inhibitördür. Ancak heparinin tedavi için kullanımı hücrelere penetre olmaması nedeniyle mümkün değildir (20).

PI yıkımı DAG oluşumuna da yol açar. DAG proteinkinaz C'yi (PKC) aktive eder. PKC yavaş kasılma yanıtına yol açan hücre içi birçok olayı düzenler. Staurosporin bir PKC inhibitörü olup doku seçiciliği azdır. RO 31-8425, çok seçici olup halen araştırılmaktadır (21). Bir çok PKC izoenzimlerinin tanımlanması, gelecekte değişik hücre tipleri veya işlevlerine karşı seçici etkili blokerlerin geliştirilmesine olanak verecektir.

İlginç olarak astmada lökositlerin de rolü olduğu öne sürülmüştür. Bu hücrelerde iyonize kalsiyum konsantrasyonu artışı, astma ataklarına yol açabilen çeşitli kimyasal maddelerin serbestleşmesi açısından önemlidir. Magnezyum doğal bir kalsiyum kanal blokeridir. Bir çalışmada astmalı hastalarda ataklar arasında, lökositlerdeki magnezyum içeriği ölçülmüştür. Astmalı hastalarda bu hücrelerde magnezyum seviyesinin gerçekten düşük olduğu gözlenmiştir. Buna göre astma patogenezinde lökositlerde magnezyum içeriğinin düşük seviyelerde olması önemli bir rol oynayabilmektedir (22).

Potasyum Kanalı Aktivatörleri (PKA)

Hücre membranında K^+ kanalının açılması düz kas hücrelerinde gevşeme yanıtına, salgı hücrelerinde sekresyonun inhibisyonuna yol açar. Hem elektrofizyolojik yöntemlerle hem de özel toksin ve ilaçlarla yeni bir çok K^+ kanalı tipi tanımlanmaktadır (ATP bağımlı, Ca^{2+} bağımlı, voltaj bağımlı gibi) (6).

Solunum sistemi dokularında çeşitli tipte K^+ kanalları bulunmaktadır ve bu kanalların aktivasyonu, hücrenin hiperpolarizasyon veya repolarizasyonuna neden olarak çeşitli solunum yolu fonksiyonlarının modülasyonuna (örn: bronkokonstriksiyon, otonomik sinirlerden nörotransmitter salınımı ve epitel hücrelerinden elektrolit sekresyonu) yol açmaktadır. K^+ kanalları, solunum yolu düz kas tonüsü, mikrovasküler permeabilite, epitel hücrelerden klor sekresyonu, kolinerjik ve non-adrenerjik nonkolinerjik (NANC) sinir uçlarından sırasıyla asetilkolin ve taşikininin salınımı gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (23).

Son yıllarda dikkatler trakea düz kasını gevşetici olarak, K^+ kanallarına çevrilmiştir. K^+ kanal açıcı bir madde olan kromakalim (BRL 34915) ve pinasidil, spesifik K^+ kanallarını açarak düz kas membranında hiperpolarizasyon yapmakta ve kontraksiyonun inhibisyonuna neden olmaktadır. K^+ kanalları pek çok trakea düz kasını gevşeten ilacın etkisine de aracılık etmektedir (23).

Son çalışmalarda, Ca^{2+} ile aktive olan K^+ kanallarının endotel aracılı gevşetici faktörün salınımına aracılık ettiği, dolayısıyla tavşan aortunda vasküler tonüsün sağlanmasına katıldığı gösterilmiştir. Bu yüzden bu tip K^+ kanallarının solunum yolu düz kas preparatlarında EpDRF'nin gevşetici etkisine katılması olasılığı öne sürülmüştür. Bunu destekleyen bir çalışmada Ca^{2+} 'la aktive olan K^+ kanallarının insan bronşiyal düz kaslarında düz kasları üzerinde gevşetici etkili bir faktörün (nitrik oksit veya siklooksijenaz ürünü olmayan bir mediyatör) sentez ve/veya salınımında rol oynadığı gösterilmiştir. Başka bir grup araştırmacı ise epitel kaynaklı bronkodilatasyonda ATP bağımlı K^+ kanallarının rolü olduğunu göstermişlerdir (23).

İlginç olarak vazoaaktif intestinal polipeptid (VİP) ve atriyal natriüretik peptid (ANP) gibi mediyatörler solunum yolu fizyolojisinde önemlidirler. VİP kobay solunum yollarında bronkodilatasyona yol açar ve astma hastalarındaki histamin aracılı bronkospazmı önler. VİP aynı zamanda nitrik oksit (NO) gibi nonadrenerjik nonkolinerjik (NANC) sistemin bir mediyatörüdür. ANP de VİP gibi bronkodilatör bir maddedir ve inhalasyon veya infüzyonla astma hastalarına uygulanması bronkodilatasyona yol açar ve inhale edilen metakolin veya

histamin ile oluşan bronkokonstriksiyonu önler. Son yıllarda yapılan çalışmalarda her iki peptidin de solunum yolu düz kas gevşemesinde Ca^{2+} ile aktive edilen K^+ kanallarının etkili olduğu ayrıca ANP'in ATP ile aktive edilen K^+ kanallarını da aktive ettiği gösterilmiştir (24).

Laboratuvarımızda tarafımızdan yapılan çalışmalarda, önkasılma uygulanmış fare trakea halkalarında angiotensin ve bradikininin oluşturduğu gevşeme yanıtlarında özellikle ATP-bağımlı ve Ca^{2+} bağımlı potasyum kanallarının rolü olduğu izlenmiştir.

Yine yapılan çalışmalarda geniş ve dar kondüktanslı Ca^{2+} ile aktive edilen K^+ kanallarının nitrik oksit donörlerinin etkilerine katkıları olduğu gösterilmiştir. Selektif geniş kondüktanslı Ca^{2+} ile aktive olan K^+ kanal antagonisti karibdotoksin, sığır ve kobay trakeasında sodyumnitropurissid ve gliseriltrinitrat yanıtlarını engellemektedir. Bu sonuçlar, endojen veya ekzojen NO'nin kobay trakeasındaki etkilerinden kısmen geniş kondüktanslı Ca^{2+} ile aktive edilen K^+ kanallarının sorumlu olduğunu göstermektedir (25).

BRL34915 (kromakalim) düz kas hücresi üzerinde seçici bir PKA olarak hipertansiyon tedavisi için incelenmektedir. Bu bileşik solunum yolu düz kasında da spontan veya oluşturulmuş kasılmayı inhibe etmekte ve özellikle astma hastalarında bulunan "hiperreaktif" solunum yolu düz kasını normale çevirmekte rol oynamaktadır (26). Kromakalim gece astmalı hastalarda koruyucu etki de göstermektedir (27). Fakat bu ilacın damar gevşetici etkisi nedeniyle baş ağrısı, yüz kızarması, postüral hipotansiyon gibi sistemik yan etkileri vardır. Buna karşılık gönüllü insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada kromakalimin normotansif insanlarda kardiyovasküler yan etkisinin görülmediği öne sürülmüştür (27-29). Solunum yolu düz kasına yönelik bir PKA olan BRL55834 üzerinde son zamanlarda yoğun çalışmalar yapılmaktadır (30). Aynı gruptan bir madde olan NIP121, izole kobay trakeası üzerinde spontan gerimi azaltmada kromakalimden 5 kat, $PGF_{2\alpha}$, PGD_2 ve TXA_2 aracılıklı kasılmayı önlemede yine kromakalimden 10-20 kat daha güçlü bulunmuştur (31). BRL38227 (lemakalim), kromakalimin aktif enantiomeridir. Bu maddenin insan bronş düz kasında in-vitro olarak çeşitli kasıcı etkenlere karşı

kuvvetli gevşetici etkinliği gösterilmiştir. Fakat bu etkinlik in-vivo deneylerde gösterilememiştir (32). Araştırma grubuna göre bunun nedeni uygulanan dozun kardiyovasküler yan etkilerden sakınılarak düşük tutulması ve oral yoldan uygulanan bu bileşiğin aynı dozda inhalasyonla uygulanmasının daha başarılı sonuçlar verebileceği olasılığıdır. Diğer bir çalışmada BRL38227'nin karbakol aracılıklı trakea düz kası kasılmasını gevşetici etkisinin trakea epiteli tarafından kısmen engellendiği saptanmıştır (33). Potasyum kanal aktivatörleri duyuusal sinirlerden nöropeptidlerin serbestleşmesini önler ve solunum yolu düz kasında nörotansmisyonu modüle eder (34). Fakat bu maddelerin inflamatuvar hücreler üzerindeki etkisi henüz kesinlik kazanmamıştır (5).

Kromakalim ve benzeri ilaçlar çeşitli K⁺ kanal tiplerinden ATP bağımlı K⁺ kanallarını aktive etmektedirler. Bu kanallar hücre içi ATP konsantrasyonunun azalmasına cevap olarak açılırlar. Diğer bir K⁺ kanal tipi karibdotoksin ve iberiotoxin ile bloke olan ve Ca²⁺ ile aktive olan K⁺ kanalıdır (35,36). Beta reseptör agonistlerinin ve teofilinin bu kanal aracılığı ile gevşeme yanıtına yol açtığı bilinmektedir. Bu kanala yönelik ilaçlar gelecekteki araştırmalar için önemli bir hedef olmaktadır.

Potasyum kanal aktivatörlerinin ve kalsiyum kanal blokerlerinin bronş gevşetici etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada potasyum kanal aktivatörleri olan kromakalim, lemakalim ve pinacidilin, kalsiyum kanal blokeri olan verapamile göre hem kobay trakea şeritlerinde hem de in-vitro insan bronş düz kasında daha etkili oldukları gösterilmiştir (37).

Sonuç

Astma tedavisinde yenilik arayışları sürmektedir. Potasyum kanalı aktivatörlerinin özellikle inhalasyon yoluyla uygulayabilme çalışmaları tedavide ümit verici bir seçenek olarak düşünülmektedir. Kalsiyum kanal blokerlerinden nikardipin solunum yolundaki önemli etkinliği nedeniyle, in-vivo uygulanımdaki varolan düşük toksisitesi (38,39) önemsenmeyerek astma ataklarında kullanılabilir (5). Bu nedenle ileri çalışmalar astmalı hastalar üzerinde uygulanmaya yönelik olabilir. Bu çalışmaların en önemli hedefi, etkili ve kalıcı sonuçlar vermeleri ve böylece astmalı insanlar için yaşamın,

çevrede allerjenler olduğu zaman da güzelliğini koruyabilmesidir.

KAYNAKLAR

1. Barnes PJ. Current therapies for asthma. *Chest* 1997; 111: 17-26.
2. Barnes NC. Current therapy for asthma: Time for a change? *J Pharm Pharmacol* 1997; 49 (suppl 13):13-6.
3. Thirstrup S, Kudsk FN, Dahl R. In vitro studies on the interactions of β_2 -adrenoceptor agonists, methylxanthines, Ca²⁺-channel blockers, K⁺-channel openers and other airway smooth muscle relaxants in isolated guinea-pig trachea. *Eur J Pharmacol* 1997; 326: 191-200.
4. Editorial. New guidelines for diagnosis and management of asthma. 1997; 78: 427-37.
5. Barnes PJ. New drugs for asthma. *Eur Res J* 1992; 5: 1126-36.
6. Guyton AC. Textbook of Medical physiology, 8. baskı. Saunders, Philadelphia, 1991.
7. Hutchcroft BJ, Orange RP. The role of calcium generation of intracellular SRS-A in passively sensitized human lung challenged with antigen. *Clin Allergy* 1980; 10:565-9.
8. Triggle DJ. Calcium, the control of smooth muscle function of bronchial hyperreactivity. *Allergy* 1983; 38:1-9.
9. Lofdahl, CG ve Barnes PJ. Calcium, calcium channel blockade an airways function. *Acta Pharmacol Toxicol* 1986; 58:suppl-2, 91-111.
10. Bengtsson B., Khan AR, Wiber R. Low potency of calcium antagonists in smooth muscle from different levels of the respiratory tract. *Acta Physiol Scand* 1987; 131:249-56.
11. Zhang H-Q ve Lai YI. Nicardipine suppresses bronchoconstrictor actions of pharmacologic agents in guinea pigs. *Lung* 1991; 169:343-55.
12. Brugman TM, Darnell ML, Hirshman CA. Nifedipine aerosol attenuates airway constriction in dogs with hyperreactive airways. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:14-7.
13. Zhang HQ, Brian RL. Anti Slow Reacting Substance of Anaphylaxis effect of verapamil. *Acta Pharmacol Sin* 1985; 6:110-2.
14. Koshino T, Fujimura M, Nishioka S. Effects of Ca²⁺ antagonists, nicardipine on experimental asthma with special referenca to SRS-A. *Allergy* 1985; 40:311-3.
15. Michel AD, Whiting RL. Cellular action of nicardipin *Am J Cardiol* 1989; 64:3-7.
16. Moore JB, Miller CW, Mockoviak S. RJW22108 a novel airway tissue selective calcium channel blocker. *Agents Actions* 1993; 20:57-61.
17. Murray RK, Kotlifoff MI. Receptor activated calcium influx in human airway smooth muscle cells. *J Physiol* 1991; 435:123-44.
18. Murray LF. Effects of a receptor operated channel blocker on intracellular calcium in human airway smooth muscle cells. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:205.

19. Hall I, Chilvers ER. Inositol phosphates and airway smooth muscle. *Pulm Pharmacol* 1989; 1:113-20.
20. Chilvers ER, Challis RAJ, Vloox AL. Characterisation of stereospecific binding sites for inositol 1, 4, 5-triphosphate in airway smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1990; 99:297-302.
21. Nishizuka Y. The molecular heterogeneity of protein kinase C and its implications for cellular regulation. *Nature* 1988; 334: 661-5.
22. Fantidis R, Ruiz-Cacho J, Marin M, Modero-Jarabo R, Solera J, Herrero E. Intracellular (polymorphonuclear) magnesium content in patients with bronchial asthma between attacks. *J R Soc Med* 1995; 88 (8): 441-5.
23. Tamaoki J, Tagaya E, Isono K, Kondo M, Konno K. Role of Ca^{2+} -activated K^+ channel in epithelium-dependent relaxation of human bronchial smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1997; 121: 794-8.
24. Thirstrup S, Kudsk JEN, Mellekjær S. Involvement of K^+ channels in the relaxant effect of vasoactive intestinal peptide and atrial natriuretic peptide in isolated guinea-pig trachea. *Eur J Pharmacol* 1997; 319: 253-9.
25. Ellis JL, Conanan ND. Effect of potassium channel blockers on relaxations to a nitric oxide donor and to nonadrenergic nerve stimulation in guinea pig trachea. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271: 782-6.
26. Black JL, Barnes PJ. Potassium channels and airway function: new therapeutic approaches. *Thorax* 1990; 45: 213-8.
27. Williams AJ, Less TH, Cochrane CM. Attenuation of nocturnal asthma by cromolyn. *Lancet* 1990; 336-334.
28. Singer DRJ, Markanau ND, Miller NA, Sugden AL. Potassium channel stimulation in normal subjects and in patients with essential hypertension: an acute study with cromolyn (BRL34915). *J Hypertens* 1989; 7:294-5.
29. Baird A, Hamilton TC, Richards DH. Inhibition of histamine induced bronchoconstriction in normal healthy volunteers by a potassium channel activator, BRL34915. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 25:114.
30. Bowring NE, Buckle DR, Taylor JF, Arch JRS. BRL55834: a novel potassium channel activator (KCA) that is more selective for airways in guinea pig and rat compared with BRL38227. *Br J Pharmacol* 1992; 104:73.
31. Shikada K, Yamamoto A, Tanaka S. NIP121 and cromolyn, potassium channel openers, preferentially suppress prostanoid-induced contraction of guinea-pig isolated trachea. *Eur J Pharmacol* 1991; 209:69-73.
32. Kidney JC, Fuller RW, Worsdell YM, Lavender EA, Chung KF, Barnes PJ. Effect of an oral potassium channel activator, BRL38227, on airway function and responsiveness in asthmatic patients: comparison with oral salbutamol. *Thorax* 1993; 48:130-3.
33. Pavlovic D, Brione E et al. Partial inhibition by epithelium of tracheal smooth muscle relaxation induced by the potassium channel activator, BRL38227. *Br J Pharmacol* 1993; 110:139-44.
34. Ichinose M, Barnes PJ. A potassium channel activator modulates both noncholinergic and cholinergic neurotransmission in guinea-pig airways. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 252:1207-12.
35. Jones TR, Charette L, Garcia ML. Selective inhibition of relaxation of guinea-pig trachea by charybdotoxin, a potent Ca^{2+} -activated K^+ channel inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 225:697-706.
36. Miura M, Belvisi MG, Stretton CD, Yacoub MH, Barnes PJ. Role of potassium channels in bronchodilator responses in human airways. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 132-6.
37. Taylor SG, Arch JRS, Bond J, Buckle JRD. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 2, 429-37.
38. Lahiri A, Robinson CW, Tovey J, Caruana MP. Intravenous nifedipine in patients with chronic heart failure. *Postgrad Med J* 1984; 60 (Suppl 4):35-8.
39. Singh BN, Josephon MA. Clinical pharmacology pharmacokinetics and hemodynamic effects of nifedipine. *Am Heart J* 1990; 119: 427-34.