

Ranolazina no Diabético com Cardiopatia Isquémica

V. Rosário¹, N. Cabanelas², D. Severino², M. C. Esteves³

Serviço de Medicina IV, Hospital de Santarém, EPE, Santarém, Portugal

1- Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

2- Interno do Internato Complementar de Cardiologia

3- Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna

Resumo

Introdução: A diabetes *mellitus* tipo 2 é uma doença crónica que frequentemente está associada a *angor pectoris*, constituindo um factor independente de risco cardiovascular. Concomitantemente a taxa de mortalidade por patologia cardiovascular está aumentada nos diabéticos.

A ranolazina é um medicamento antianginoso aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) e EMEA (*European Medicine Agency*) que poderá vir a constituir um benefício adicional no diabético, dado ter demonstrado efeitos a nível da redução da hemoglobina glicada (HbA1c) e da glicémia de jejum.

Objectivo: Avaliar os efeitos da ranolazina, identificar os mecanismos de acção conhecidos e os ainda em estudo, salientando a possibilidade de intervenção terapêutica nos diabéticos com cardiopatia isquémica.

Métodos: Procedeu-se a revisão bibliográfica de publicações sobre os efeitos da ranolazina na angina estável e na diabetes *mellitus*.

Resultados e Conclusões: A eficácia e a segurança da ranolazina como antianginoso e anti-isquémico foi bem demonstrada nos estudos efectuados. De modo adicional, melhorou significativamente o controlo glicémico nos doentes diabéticos. Todavia, são necessários mais estudos para confirmar os dados epidemiológicos registados na melhoria do metabolismo glucídico.

Abstract

Introduction: Diabetes is a chronic disease frequently associated with angina, and it is an established risk factor for cardiovascular disease. Cardiovascular mortality rate is increased in diabetic patients. Ranolazine is an anti-anginal drug approved by FDA and EMEA, which lowers HbA1c and fasting plasma glucose levels.

Aims: The purpose of this article is to analyse the effects of ranolazine, identifying the known involved mechanisms and emphasizing its potential therapeutic intervention in patients with diabetes and chronic angina.

Methods: We made a bibliographic revision of publications about the effect of ranolazine in patients with chronic angina and diabetes.

Results and Conclusions: Anti-anginal efficacy and safety of ranolazine were demonstrated in several studies. An additional finding was the improvement on glycaemia control in diabetic patients. However, further studies are warranted to confirm this epidemiological data.

INTRODUÇÃO

A incidência e prevalência da diabetes *mellitus* (DM) têm vindo a aumentar, pelo que actualmente é considerada uma epidemia global. É uma doença crónica e progressiva com efeitos multissistémicos graves e está associada a uma elevada morbidade e mortalidade cardiovascular.

Segundo as projecções da IDF (*International Diabetes Federation*), publicadas no Atlas de Diabetes, 366 milhões de pessoas eram diabéticas em 2011 e em 2030 este número será de cerca de 552 milhões. Mais revela, que a DM foi responsável por 4.6 milhões de mortes em 2011⁽¹⁾. Se particularizarmos a população com idades compreendidas entre 20 e 79 anos a prevalência (ajustada à população em 2010) da DM em Portugal em 2010 foi de 12.4%, sendo apenas conhecido em 7% dos casos o seu diagnóstico⁽²⁾.

A taxa de mortalidade cardiovascular por enfarte agudo do miocárdio está significativamente aumentada nos diabéticos.

As opções terapêuticas por vezes são desafiantes devido às alterações metabólicas que afectam a função endotelial e às outras co-morbilidades também presentes como a hipertensão arterial, dislipidémia, disautonomia e aterosclerose extra cardíaca.

A ranolazina é um fármaco antianginoso e antisquémico com efeitos neutros do ponto de vista hemodinâmico, que quando associado à terapêutica anti-hiperglicemiante parece reduzir a glicémia de jejum e o valor da hemoglobina glicada (HbA1c)^(3,4).

Está aprovada desde Janeiro de 2006 pela FDA (*Food and Drug Administration*) para utilização em doentes com angina estável crónica. Inicialmente, a sua indicação estava limitada aos casos em que não se conseguia obter controlo satisfatório dos sintomas com a terapêutica clássica. Em Novembro de 2008, a indicação foi expandida e actualmente está recomendada como terapêutica de primeira linha. A formulação disponível nos Estados Unidos é a de libertação prolongada, nas doses de 500 e 1000mg, duas vezes por dia⁽⁵⁾.

O fármaco obteve aprovação de EMEA (*European Medicine Agency*) em Julho de 2008 tendo como única indicação a sua utilização em doentes com angina estável refractária aos anti-anginosos de primeira linha. As dosagens disponíveis na Europa são de 375mg, 500mg e 750mg, com recomendação para iniciar o tratamento com doses mais baixas⁽⁵⁾.

Correspondência:

Vanisa do Rosário
Avenida Bernardo Santarém
Hospital de Santarém EPE
2005-177 Santarém - Portugal
Tlm.: +351 967758869
Fax: +351 243300296
E-mail: vanisa.rosario@gmail.com

BENEFÍCIOS CARDÍACOS DA RANOLAZINA

O papel da doença coronária como uma das causas mais frequentes de morbi-mortalidade é amplamente conhecido, bem como a sua tendência para se tornar mais prevalente nas próximas décadas. Este facto associa-se ao aumento previsto dos factores de risco ou comorbilidades directamente associadas a esta patologia como é o caso da diabetes.

Mesmo estável, a doença coronária é uma inegável causa de diminuição da qualidade de vida dos seus portadores e de aumento dos custos para os sistemas de saúde. Apesar de haver variação consoante as séries, estima-se que a angina de peito estável afecte entre 15000 a 40000 pessoas por milhão de habitantes na Europa Ocidental e América do Norte ^(6,7).

Aquando do diagnóstico de DM muitos doentes já apresentam aterosclerose sistémica.

A terapêutica farmacológica clássica para a doença coronária estável inclui estratégias farmacológicas que visam a melhoria do prognóstico (anti-agregação, estatinas, IECA's e β -bloqueantes) e o alívio dos sintomas (β -bloqueantes, nitratos e inibidores dos canais de cálcio) ⁽⁷⁾.

Apesar dos avanços registados nas diversas opções terapêuticas, várias são as evidências de que o número de doentes que se mantêm sintomáticos continua a ser significativo. Por exemplo, no estudo ARTS (*Arterial Revascularization Therapy Study*), 78% dos doentes submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) e 65% dos submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) necessitavam de utilizar terapêutica anti-anginosa para alívio dos sintomas num *follow-up* de três anos ⁽⁸⁾.

No estudo COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*) em que foram randomizados 2287 doentes com angina estável para receber terapêutica farmacológica otimizada (TFO) isolada ou TFO e ICP não houve diferença estatisticamente significativa na mortalidade entre as duas modalidades terapêuticas. No entanto, observou-se que no final do primeiro ano de *follow-up*, apenas 57% dos doentes do grupo de intervenção e 50% dos do grupo de TFO isolada não apresentaram recorrência de sintomas. No final de três anos essas percentagens eram de 59% e 56%, respectivamente.

A elevada taxa de recorrências sintomáticas, mesmo sob TFO, estimulou a investigação de novas moléculas com propriedades anti-anginosas, de forma a melhorar a qualidade de vida e a produtividade da população afectada ⁽⁹⁾.

Neste contexto, surge a ranolazina, com um mecanismo de acção inovador, com eficácia e perfil de segurança muito satisfatórios em ensaios já realizados.

MECANISMO DE ACÇÃO DA RANOLAZINA

Na ausência de patologia a despolarização e posterior contracção dos miócitos cardíacos decorre em 5 fases que se caracterizam pelo movimento transmembranar dos iões sódio, potássio e cálcio ⁽¹⁰⁾.

Na isquémia miocárdica verifica-se uma depleção da produção mitocondrial e do aporte de ATP a proteínas envolvi-

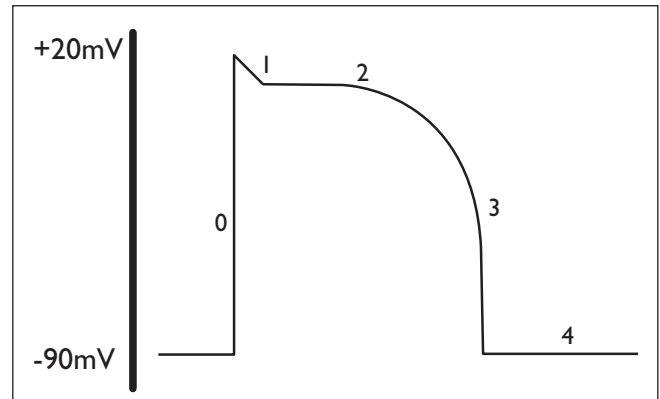


Figura 1 - Fases do potencial de acção normal no cardiomiócito.

das no movimento transmembranar de iões e no acoplamento excitação eléctrica/contracção mecânica, resultando na desregulação destes processos ⁽¹¹⁾. Uma das principais alterações decorrentes consiste na abertura tardia nos canais de Na^+ (corrente tardia Na^+), durante as fases 3 e 4, o que potencia o aumento da concentração intracelular de Na^+ (Figura 1). Por si só, este fenómeno não é capaz de causar alteração do estado de activação dos miofilamentos; no entanto, ao influenciar negativamente a bomba $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ condiciona a presença de uma quantidade aumentada de cálcio intracelular afectando, deste modo, o relaxamento miocárdico e conduzindo à disfunção diastólica. Adicionalmente, dado o facto da perfusão coronária decorrer predominantemente em diástole, o relaxamento subnormal contribui para uma diminuição acrescida do lúmen do leito vascular já afectado pela estenose que esteve na base da lesão isquémica ⁽¹²⁾. A ranolazina vai bloquear os canais que permitem o fluxo tardio de Na^+ , interrompendo desta forma o processo fisiopatológico descrito. A sua acção ocorre pela ligação a locais específicos dos receptores transmembranares de sódio: o $\text{Nav}1.5$ e $\text{Na}v1.4$ ⁽¹³⁾.

Dado o modo de acção desta substância, equacionou-se a possibilidade da fase de despolarização rápida no início do potencial de acção também poder ser afectada pelo bloqueio dos transportadores da corrente precoce de sódio. No entanto, verificou-se a selectividade de acção para a corrente tardia de iões sódio, uma vez que a concentração de ranolazina necessária para bloquear o fluxo precoce é 38 vezes superior ⁽¹³⁾.

Para além dos canais de sódio, os canais de potássio também são inibidos, mas numa magnitude menor e com efeitos clínicos pouco significativos, os quais se traduzem principalmente no prolongamento do QTc ⁽¹⁴⁾. Este prolongamento é contrabalançado pelo papel protector da supressão de pós-potenciais precoces e redução da duração do potencial de acção decorrente dos efeitos sobre a corrente tardia de Na^+ .

EFEITOS NA ANGINA ESTÁVEL

O primeiro grande estudo sobre a acção da ranolazina foi publicado em 2004 e foi denominado estudo MARISA (*Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina*) ⁽¹⁵⁾. En-

volvendo 175 doentes com doença coronária estável conhecida e documentada, com pelo menos 3 meses de evolução e com prova de esforço positiva. Testou-se a ranolazina, em monoterapia, em formulação de libertação prolongada, nas doses de 500, 1000 e 1500mg, em tomas bi-diárias, versus placebo, num *follow-up* entre 1 e 2 anos. O grupo da ranolazina teve um prolongamento estatisticamente significativo, no tempo de exercício até ao aparecimento de angina, na duração de exercício e no tempo de aparecimento de infra-desnivelamento de ST na prova de esforço. Apesar disso, as taxas de sobrevivência foram semelhantes nos dois grupos. Mais recentemente uma análise utilizando SPECT-scan após exercício documentou uma melhoria dos defeitos de perfusão no grupo de doentes em tratamento activo ⁽¹⁶⁾.

Mais tarde, o CARISA (*Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina*) estudou o efeito da ranolazina em combinação com outros anti-anginosos (atenolol 50 mg, amlodipina 5 mg ou diltiazem 180 mg). Foi empregue a formulação de libertação prolongada por permitir níveis séricos mais estáveis, nas doses de 750 e 1000 mg em tomas bi-diárias. Novamente, o tempo até recorrência de angina e o tempo até aparecimento de infra-ST na prova de esforço foram maiores no grupo tratado com a ranolazina. A necessidade de nitroglicerina em SOS e o número de episódios anginosos por semana foram significativamente menores, sendo as taxas de sobrevivência semelhantes ⁽¹⁷⁾.

Dois anos mais tarde, em 2006, foram publicados os resultados do ERICA (*Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina*) ⁽¹⁸⁾. Foi testada a eficácia da 1000 mg de ranolazina em doentes que mantinham sintomas de angina após pelo menos duas semanas de terapêutica com 10 mg de amlodipina. Portanto tratou-se de mais um ensaio com a ranolazina em *add-on*. Foi mais uma vez demonstrado que no grupo tratado houve diminuição dos episódios de angina e da necessidade de utilização de nitratos sub-linguais.

Outra importante referência na investigação clínica desta molécula foi o ensaio MERLIN-TIMI-36 (*Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes-Thrombolysis in Myocardial Infarction 36*), que incluiu doentes com síndrome coronária aguda sem elevação de ST. A ranolazina testada versus placebo foi iniciada na fase aguda juntamente com a restante terapêutica e continuada por um *follow-up* médio de 348 dias. Desta vez, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos no que respeita aos end-points de mortalidade cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio, isquémia recorrente, mortalidade de todas as causas e eventos arritmicos. Como consequência, a substância assumiu-se como fazendo parte do arsenal para tratamento sintomático, não tendo ficado comprovada uma eventual capacidade de melhoria do prognóstico ⁽¹⁹⁾.

Em todos estes ensaios, o espectro de efeitos adversos descritos foi semelhante, destacando-se sobretudo a obstipação, o cansaço e as náuseas. O prolongamento dose-dependente do intervalo QTc foi motivo de grande atenção, no entanto não se registou um aumento do número de eventos arritmicos nos grupos de doentes tratados. Para avaliar o

impacto destes efeitos realizou-se o estudo ROLE (*Ranolazine Open Label Experience*). O espectro de efeitos secundários foi semelhante ao dos estudos de eficácia, e no caso particular do prolongamento do intervalo QTc, destaca-se que não foi reportado qualquer caso de Torsade de Pointes ⁽²⁰⁾.

OUTROS POTENCIAIS BENEFÍCIOS CARDÍACOS

Além da sua indicação no tratamento sintomático da angina estável, o mecanismo de acção da ranolazina e o facto de não alterar a frequência cardíaca nem a tensão arterial, conferem-lhe alguns efeitos acessórios potencialmente favoráveis, ainda sob investigação, a nível da insuficiência cardíaca com fracção de ejeção preservada e no controlo de arritmias.

O aumento do cálcio intracelular nos miócitos é uma característica relevante de muitos casos de insuficiência cardíaca com disfunção diastólica. A diminuição da activação das fibras musculares durante a diástole pela oposição à entrada de cálcio proporcionado pela ranolazina, contraria o aumento excessivo da pressão no interior do ventrículo esquerdo durante o seu enchimento e permite maior fluxo coronário durante esta fase ⁽²¹⁾.

Sob o ponto de vista anti-arritmico, pensa-se que a magnitude da inibição dos canais tardios de sódio possa ser maior nos miócitos auriculares do que nos ventriculares, contribuindo assim para a supressão de arritmias auriculares. No MERLIN-TIMI 36, houve uma tendência para a redução dos episódios de fibrilhação auricular de novo, embora sem atingir resultados estatisticamente significativos ⁽¹⁹⁾. Quanto às arritmias ventriculares, apesar do potencial para prolongar o intervalo QTc, o número de episódios de runs de taquicardia ventricular reduziu-se de forma assinalável ⁽¹⁹⁾.

BENEFÍCIOS METABÓLICOS DA RANOLAZINA

O estudo UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) demonstrou que a redução da HbA1c nos doentes sob terapêutica intensiva está associada à redução de complicações inerentes à diabetes tipo 2. Bartnik M. *et al* demonstraram que o aumento da HbA1c eleva a incidência de complicações derivadas da diabetes, inclusive o enfarte do miocárdio. Os níveis da HbA1c tornaram-se numa medida *Standard* na avaliação a longo prazo do controlo glicémico ⁽²²⁾. Neste contexto, valores superiores ou igual a 6.5% actualmente são considerados critérios de diagnóstico de DM e este dado foi incorporado nas *guidelines* mais recentes.

O CARISA avaliou também a eficácia da ranolazina, seus efeitos adversos em diabéticos versus não-diabéticos com angina crónica. O objectivo adicional foi o de avaliar os efeitos do fármaco nos níveis da HbA1c, na glicémia e nos lípidos durante a fase de randomização e ainda os valores da HbA1c a longo prazo nos diabéticos ⁽²²⁾.

Dos doentes do CARISA 189 (23%) apresentavam história de diabetes, mas apenas foram incluídos 131 doentes que dispunham de HbA1c no início e na fase de tratamento ⁽²²⁾.

A análise efectuada no CARISA indicou que a ranolazina melhora os parâmetros do exercício de forma semelhante nos diabéticos e nos não diabéticos com angina estável. O tratamento com este fármaco, embora não diminua de forma expressiva os valores de glicémia de jejum, diminui significativamente os valores de HbA1c nos diabéticos, tratando-se de um efeito mantido ao longo do tempo. Esta redução foi maior nos doentes sob insulino-terapia que nos tratados com antidiabéticos orais, desconhecendo-se contudo o mecanismo explicativo ⁽²²⁾.

No estudo MERLIN-TIMI dos 6560 apenas 2220 (33.8%) doentes eram diabéticos. A avaliação da HbA1c inicial foi disponibilizada em 1950 diabéticos ⁽³⁾.

O efeito da ranolazina na diminuição dos níveis da HbA1c teve significado estatístico e foi maior nos diabéticos e nos doentes com disglucémia que nos não diabéticos. Os resultados também revelaram que houve uma redução maior e mais consistente da glicémia de jejum nos indivíduos que inicialmente apresentaram valores superiores a 150 mg/dl dos que tinham valores inferiores ^(3,4).

De forma consistente, como no resto da *cohort*, o tratamento com a ranolazina em doentes diabéticos resultou numa diminuição significativa da recorrência de isquémia e não afectou o risco de morte cardiovascular ou de enfarte de miocárdio.

Relativamente aos lípidos, a ranolazina não revelou efeito benéfico com significado estatístico ⁽³⁾.

Os mecanismos para explicar os efeitos metabólicos e glucídicos do fármaco encontram-se em estudo. Achados prévios de ensaios realizados em modelos experimentais, mostraram que a ranolazina aumenta a secreção de insulina estimulada por glicose em ilhéus pancreáticos isolados e após administração de glicose intravenosa. Este efeito pode estar relacionado com o possível papel dos canais iónicos das células beta pancreáticas na secreção de insulina ⁽³⁾.

Porém, continua por determinar, se tal se relaciona com a sua acção ao nível dos canais de sódio e indirectamente com a adenosina trifosfato e com o cálcio. O efeito sobre a insulino-sensibilidade ainda não foi claramente demonstrado ⁽³⁾.

Os estudos mencionados estabeleceram que a ranolazina reduz a HbA1c em doentes diabéticos e permite atenuar a hiperglicémia nos doentes em risco de desenvolver diabetes. Simultaneamente, evidenciam benefício e segurança da ranolazina no diabético com risco elevado de doença coronária. Todas estas evidências sugerem a ranolazina como um anti-anginoso atractivo e promissor para doentes com doença coronária crónica e alteração do metabolismo glucídico ⁽²³⁾.

CONCLUSÃO

Todas as estratégias que permitam a redução das complicações agudas e crónicas da DM são reconhecidamente uma mais-valia no seu tratamento.

A ranolazina, propondo um mecanismo de acção único para o controlo dos sintomas anginosos sem interferir na frequência cardíaca, nem alterar directamente a tensão arterial, afigura-se como uma novidade promissora. Demonstrou ser

eficaz no tratamento da angina crónica, tanto em monoterapia como em associação, sem contudo aumentar a mortalidade em doentes com patologia coronária estabelecida, inclusive nos diabéticos. Revelou também redução da HbA1c e da glicémia de jejum (em doentes com G_j> 150mg/dl) em comparação ao placebo.

Os resultados obtidos sugerem que a ranolazina apresenta segurança cardiovascular, podendo ser eficaz como terapêutica antianginos e antisquémica e reduzindo as arritmias e a HbA1c em diabéticos com angina crónica.

Apesar destes achados promissores no que diz respeito à influência da ranolazina nos valores da HbA1c e na glicémia de jejum, estudos adicionais são necessários para estabelecer os mecanismos fisiopatológicos sob estes dados epidemiológicos e a sua consistência.

BIBLIOGRAFIA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 5th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2011. <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/the-global-burden>
2. Diabetes: Factos e Números 2011 - Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 02/2012, p. 9.
3. Morrow D, Scirica B, Chaitman BR, McGuire DK, Murphy SA, Karwadowska-Prokopczuk E, et al; MERLIN-TIMI 36 Investigators. Evaluation of the Glycometabolic Effects of Ranolazine in Patients With and Without Diabetes Mellitus in the MERLIN-TIMI 36 Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2009; 119: 2032-2039.
4. Chisholm J, Goldfine A, Dhalla A, Morrow D, Karwadowska-Prokopczuk E, Belardinelli L. Effect of Ranolazine on A1C and Glucose Levels in Hyperglycemic Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. *Diabetes Care*. 2010; 33: 1163-1168.
5. Reffelmann T, Kloner R. Ranolazine: an anti-anginal drug with further therapeutic potential. *Expert Rev Cardiovasc*. 2010; 8: 319-329.
6. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethin M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics - 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009; 119: 480-486.
7. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F; Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris, executive summary: the task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1341-81.
8. Legrand V, Serruys P, Unger F, van Hout BA, Vrolix MC, Franssen GM; Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) Investigators. Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *Circulation* 2004; 109: 1114-1120.
9. Boden W, O'Rourke R, Teo K, Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1503-1516.
10. Tamcrelli G, Roden D, et al. Molecular and Cellular Basis of Cardiac Electrophysiology. In: Saksena S, Comum J. *Electrophysiology di-*

- sorders of the heart. Elsevier Churchill Livingstone, 2005 Philadelphia.
11. Hale S, Shryock J, Belardinelli L, Sweeney M, Kloner RA. Late sodium current inhibition as a new cardioprotective approach. *J Mol Cell Cardiol.* 2008; 954-967.
 12. Maier L.A Novel Mechanism for the treatment of angina, arrhythmias, and diastolic dysfunction: Inhibition of late INa using ranolazine. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009; 54: 279-286.
 13. Fredj S, Sampson K, Liu H, Kass RS. Molecular basis of ranolazine block of LQT3 mutant sodium channels: evidence for site of action. *Br J Pharmacol.* 2006; 148: 16-24.
 14. Antzelevitch C, Belardinelli L, Zygmunt A, Burashnikov A, Di Diego JM, Fish JM, et al. Electrophysiological effects of ranolazine, a novel antianginal agent with antiarrhythmic properties. *Circulation.* 2004; 110: 904-910.
 15. Chaitman B, Skettino S, Parker J, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, et al. MARISA Investigators. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1375-1382.
 16. Venkataraman R, Belardinelli L, Blackburn B, Heo J, Iskandrian AE. A study of the effects of ranolazine using automated quantitative analysis of serial myocardial perfusion images. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009; 2: 1301-9.
 17. Chaitman B, Pepine C, Parker J, Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, et al. The Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina (CARISA) investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomised controlled trial. *JAMA.* 2004; 291: 309-16.
 18. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang IZ, Meng L; ERICA Investigators. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006; (48): 566-575.
 19. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S; MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA.* 2007; 297: 1755-83.
 20. Koren M, Crager M, Sweeney M. Long-term safety of a novel antianginal agent in patients with severe chronic stable angina: the Ranolazine Open Label Experience (ROLE). *J Am Coll Cardiol.* 2007; 1027-1034.
 21. Hayashida W, van Eyll C, Rousseau M, Rousseau MF, Pouleur H. Effects of ranolazine on left ventricular regional diastolic function in patients with ischemic heart disease. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1994; 741-747.
 22. Timmis A, Chaitman B, Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes. *European Heart Journal.* 2006; 27: 42-48.
 23. Cooper-DeHoff R, Pepine C. Ranolazine is associated with cardiovascular and metabolic improvement: a win-win for patients with diabetes. *European Heart Journal.* 2006; 27: 42-48.

