

# BLOKKERING AV SEN $\text{Na}^+$ -INNSTRØMMING I MYOCYTTET - ET NYTT BEHANDLINGSPRINSIPP VED ANGINA PECTORIS

Sahrai Saeed, Medisinsk avdeling, Ålesund sjukehus

Selv om aldersjustert dødelighet for koronar hjertesykdom er redusert med mer enn 40 % i løpet av de siste 20 årene, er koronar hjertesykdom fremdeles den ledende årsaken til død i de fleste industriland (1). I Europa er prevalensen av angina pectoris estimert til 20-40 per 1000 individer (2,3).

Den medikamentelle behandlingen av koronar hjertesykdom består av anti-trombotiske, lipidsenkende og anti-iske-

miske medikamenter. Konvensjonelle antianginøse medikamenter (nitropreparater, kalsiumblokkere og betablokkere) reduserer myokards oksygenbehov og forbedrer koronarsirkulasjon.

Til tross for adekvat medikamentell behandling og/eller revasikularisering av det stenotiske/okkluderte koronar, opplever mange pasienter daglige symptomer. Moderne antianginøse medikamenter som har metabolske- eller ion-modulerende effekt kan være et verdifullt supplement.

I denne artikkelen belyses et relativt nytt behandlingsprinsipp; hemming av sen  $\text{Na}^+$ -innstrømming ( $I_{\text{Na}}$ ) i myocytten med ranolazine. Behandlingen er egnet som en tilleggshandling for pasienter med stabil angina, hvor tradisjonelle medikamenter ikke tolereres eller ikke gir tilfredsstillende symptomlindring

## Materiale og metoder

Artikkelen er basert på et skjønnsmessig utvalg av artikler funnet ved ikke-systematiske søk i litteraturbasen PubMed.

## Fysiologisk regulering av $\text{Na}^+$ -strøm

$\text{Na}^+$ -ioner strømmer inn i myocytten enten som konsentrasjonsdrevet diffusjon via  $\text{Na}^+$ -kanaler,  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$ -ionebyttere i normal modus eller  $\text{Na}^+$ / $\text{H}^+$ -ionebyttere.

Åpningen av  $\text{Na}^+$ -kanaler ved den initiale fasen av depolarisering fører til rask innstrømming av  $I_{\text{Na}}$  som varer i 3-5 millisekunder og benevnes som rask  $I_{\text{Na}}$  eller transient  $I_{\text{Na}}$  og danner fase 0 i hjertets aksjonspotensial. Når  $\text{Na}^+$ -ioner oppnår sin toppkonsentrasjon inne i myocytten, blir  $\text{Na}^+$ -kanaler inaktivert og lukket under siste 3 faser av aksjonspotensialet. Kun en liten porsjon av  $I_{\text{Na}}$  strømmer fortsatt inn før den blir helt inaktivert i fase 4

av aksjonspotensialet. Den normale inaktivering av  $\text{Na}^+$ -kanaler har 2 komponenter; den raske inaktivering som varer noen få millisekunder og den sene inaktivering som varer flere hundre millisekunder.

Coraboeuf og medarbeidere (4) beskrev for første gang sen  $\text{Na}^+$ -innstrømming i 1979. De påviste at en liten dose av Tetrodotoksin (TTX), en selektiv hemmer

### Hovedbudskap

- Ved myokardiskemi øker sen  $\text{Na}^+$ -innstrømming ( $I_{\text{Na}}$ ) i myocytter.
- $\text{Na}^+$ -indusert  $\text{Ca}^{2+}$ -oppbygning i myocytter spiller en nøkkelrolle i forverring av iskemi og utvikling av komplikasjoner som rytmeforstyrrelser, systolisk og diastolisk dysfunksjon og metabolsk forstyrrelse på mitokondrienivå.
- Blokkering av sen  $\text{Na}^+$ -innstrømming er et nytt angrepspunkt i behandling av stabil angina
- Blokkering av sen  $\text{Na}^+$ -innstrømming motvirker  $\text{Na}^+$ -indusert  $\text{Ca}^{2+}$ -overlast, senker venstre ventrikkels veggtegnis og reduserer myokardiskemi.
- Farmakologisk blokkering av sen  $I_{\text{Na}}$  kan bli et viktig supplement til standard antianginøs behandling

av Na-kanaler, forkortet aksjonspotensialets varighet i purkinjefibre. TTX i samme dose hadde ingen eller meget liten effekt på rask  $I_{Na}$ . Kiyosue og Arita beskrev i 1989 i dyreforsøk en svak sen Na-strøm med forsinket inaktivering. De konkluderte med at sen  $I_{Na}$  trolig hadde signifikant betydning for forlengelsen av aksjonspotensialets varighet (5). Under fysiologiske omstendigheter uten hypoksi bidrar sen  $I_{Na}$  kun til forlengelse av platåfasen og påvirker ikke hjertets kontraktile kraft eller fylningsevne (13,14).

### Økt Na-innstrømming ved myokardiskemi

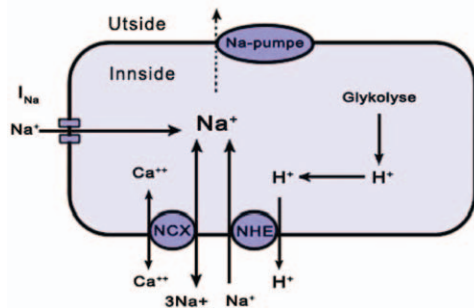
Sen  $I_{Na}$  har ingen klinisk betydning ved normal blodtilførsel til hjertet. Imidlertid har flere studier de siste årene påvist at sen  $I_{Na}$  via Na-kanaler øker betydelig ved myokardiskemi. Økt  $I_{Na}$  aktiverer  $Na^+$ - $Ca^{2+}$ -ionebytteren i revers modus. Ionebytteren vil da drive 3  $Na^+$ -ioner ut av cellen mot 1  $Ca^{2+}$ -ion inn i myocytten (figur 1). Dette fører til opphopning av intracellulært kalsium, som igjen bidrar til kalsium-indusert kalsiumfrigjøring fra sarkoplasmatiske retikulum. Stigning i cytosolisk kalsium kan forårsake elektrisk og mekanisk ustabilitet i myokard samt forstyrre adenosintrifosfat (ATP)-metabolisme på mitokondrienivå (6).

Mekanismen for iskemi-indusert potensering av sen  $I_{Na}$  er ikke fullt kartlagt. Det er likevel vist at en rekke iskemiske metabolitter som lysofosfatidylkolin, palmitoyl-L-karnitin og frie oksygenradikaler, påvirker Na-kanaler og øker sen  $I_{Na}$  i kardiomyocytter. Svikt i inaktivering av Na-kanaler kan være mangeartet. Enten lukker de seg ikke, åpner seg på nytt etter lukking eller åpnes og lukkes vekselvis (7-10).

I størrelsesorden er sen  $I_{Na}$  ca 1% av den raske  $I_{Na}$ . Ettersom sen  $I_{Na}$  varer mange hundre millisekunder, er bidraget stort nok til å forlenge aksjonspotensialets varighet, forstyrre venstre ventrikel relaksasjon og forverre venstre ventrikel dysfunksjon (11,12).

### Ufullstendig inaktivering av Na-kanaler ved andre patologiske tilstander

I tillegg til myokardiskemi har en rekke andre patologiske tilstander som post



Figur 1. Ved iskemi strømmer Na-ioner inn i myocytten via Na-kanaler. Dessuten øker iskemi glykolyse og produksjon av laktat og  $H^+$ . For å opprettholde normal intracellulær pH driver  $Na^+/H^+$ -ionebytteren  $H^+$  ut av myocytten mot  $Na^+$  innstrømming i myocytten. Ved forstyrret ATP-metabolisme på grunn av iskemi svekkes Na-pumpens funksjon. Nettoeffekt av alle disse 3 hendelser er stigning av  $Na^+$  i myocytten, overaktivert  $Na^+/Ca^{2+}$ -ionebytter i revers modus og opphopning av  $Ca^{2+}$  i myocytten.

iskemisk remodellering, reperfusjon og hjertesvikt, også vært assosiert med økt sen  $I_{Na}$  (15-19).

Forsinket eller ufullstendig inaktivering av Na-kanaler ble beskrevet i 1995 hos pasienter med langt QT-tid-syndrom type 3 (LQT3). Syndromet skyldes mutasjon i flere gener (SCN5A) som koder for spenningsavhengige Na-kanaler (20).

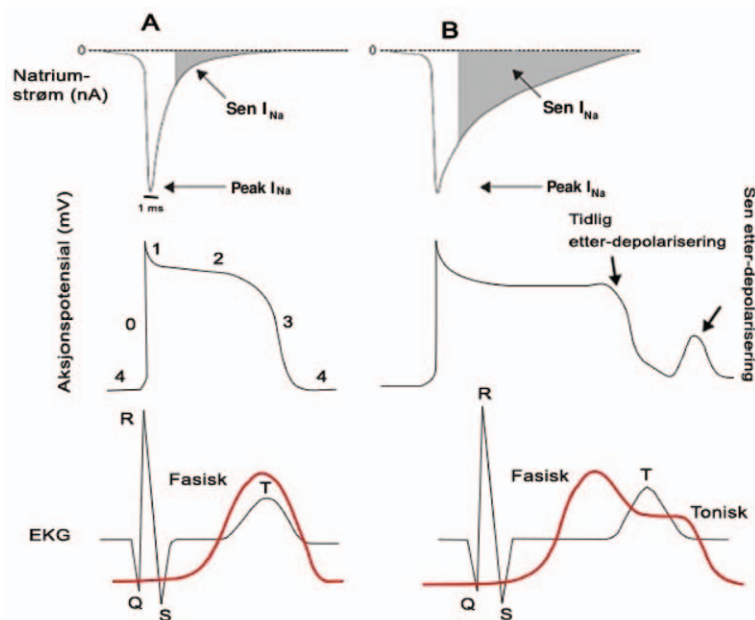
Toksiske substanser som veratridine og tetrodotoksin (sjøanemoner) er kjent for å forsinke inaktivering av Na-kanaler og potensering av sen  $I_{Na}$  (21).

Medikamenter som har hemmende effekt på sen  $I_{Na}$  er Na-kanal blokkere som mexiteline, lidocain, flecainid, amiodaron, tetrodotoksin og ranolazine.

### Kliniske konsekvenser av økt sen $I_{Na}$

Økt sen  $Na^+$ -innstrømming ved myokardiskemi bidrar til økt  $Ca^{2+}$ -oppbygning i myocytten. Dessuten vil redusert opptak av kalsium i det sarkoplasmatiske retikulum og utstrømming gjennom cellemembranen, føre til ytterligere stigning i cytosolisk  $Ca^{2+}$ . Økt cytosolisk  $Ca^{2+}$  hos pasienter med myokardiskemi fører til rytmeforstyrrelser, systolisk og diastolisk dysfunksjon og metabolske forstyrrelser på mitokondrienivå (22).

Systolisk dysfunksjon oppstår på bakgrunn av abnorm etterkontraksjon og hemning av myokards kontraktile kraft



Figur 2. A: normal. B: økt sen  $I_{Na}$ . Økt sen  $I_{Na}$  bidrar til repolarisasjonsforstyrrelse i ventriklene i form av tidlig og sen etter-depolarisering og forlengelse av platåfasen i hjertets aksjonspotensial. Den røde kurven viser hjertets kontraksjonsmønster. Normalt er den fasisk (A). Ved økt sen  $I_{Na}$  består den av 2 komponenter, fasisk og tonisk (B), tydende på økt diastolisk motstand. Figur ved Juan Tamargo, UCM.

(figur 2). Som følge av høyt cytosolisk  $Ca^{2+}$  vil diastolisk veggtrykk og endediastolisk trykk øke. Dette forårsaker kompresjon av de små transmural arteriene i myokard og dermed hemmer koronarsirkulasjonen ytterligere (23). Høy avspalting og redusert dannelse av energimolekylet ADP fører videre til metabolsk dysfunksjon som i seg selv er skadelig for myocytene. Ved repolarisasjonsforstyrrelser (tidlig og sen etter-depolarisering) og slag-til-salg-variasjon i aksjonspotensialets varighet kan det utløse ventrikulære arytmier som torsade de pointes (24,25).

### Klinisk effekt av ranolazin

Ranolazin er et relativt nytt medikament som hemmer selektivt sen  $I_{Na}$  uten å påvirke hemodynamiske parametre som blodtrykk og puls. Flere studier har påvist at blokkering av sen  $I_{Na}$  i myocytten med ranolazine har kardioprotektiv effekt og øker myokards toleranse for hypoksi.

Effekten av ranolazin er dokumentert ved tre placebokontrollerte randomiserte studier (26-28).

I *Monotherapy Assessment of Ranolazine In Stable Angina* (MARISA)-studien ble 191 pasienter med kronisk stabil angina randomisert til enten placebo eller ranolazin-depottabletter i doser 500 mg, 1000 mg eller 1500 mg to ganger daglig i én uke. Pasientene hadde sluttet med sine antianginøse medikamener og brukte kun korttidsvirkende nitropreparater ved behov. Etter hver behandlingsperiode på en uke ble det utført arbeidsbelastning ved maksimal og minimalranolazinkonsentrasjon

henholdsvis 4 og 12 timer etter at dosen ble inntatt. Total belastningsvarighet i gruppen som fikk ranolazin ble forlenget opp til 45 sekunder sammenliknet med placebo. Tiden til tilkomst av ST-segment-depresjon og/eller anginasymptomer ble forlenget opp til ett minutt i gruppen som fikk ranolazin sammenliknet med placebo.

*Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina* (CARISA) var en dobbeltblindt, placebokontrollert studie hvor det ble inkludert 823 pasienter med kronisk stabil angina. Pasientene brukte atenolol 50mg, amlodipin 5 mg eller diltiazem 180 mg ved inklusjon i studien og ble randomisert til ranolazin 750mg eller 1500 mg 2 ganger daglig i 12 uker eller placebo. Det ble utført belastningstest både etter 2, 6 og 12 uker etter randomisering. Ranolazin i begge doser førte til en gjennomsnittlig forlengelse av belastningsvarighet på 24 sekunder sammenliknet med placebo. Likeså var tiden til forekomst av anginasymptomer eller ST-segment-depresjon ved arbeidsbelastning signifikant lengre i ranolazin-gruppen. Pasientene som fikk ranolazin opplevde ett

færre anginaanfall per uke samt at de hadde mindre behov for nitroglysering i forhold til gruppen som fikk placebo.

I *Efficacy of Ranolazine In Chronic Angina* (ERICA)-studien ble 565 pasienter med verifisert koronar hjertesykdom randomisert til ranolazin 1000 mg x2 daglig i 6 uker eller placebo. Alle pasientene hadde  $\geq 3$  anginaanfall per uke til tross for 10 mg amlodipin en gang daglig. I ranolazin-gruppen var det ett færre ukentlig anginaanfall i tillegg til at behov for nitroglyserin ble redusert i snitt 0,6 tablett per uke. Symptomene ble også signifikant bedre, vurdert i følge spørreskjemaet *Seattle Angina Questionnaire* (SAQ).

Effekten av ranolazin ble også undersøkt i *MERLIN-TIMI 36*-studien (29). Her ble 6560 pasienter med non-ST-elevasjon akutt koronarsyndrom inkludert. Pasientene ble randomisert 48 timer etter innleggelse med iskemiske symptomer til enten ranolazin eller placebo i tillegg til standard antianginøs behandling. I ranolazin-gruppen fikk pasientene initialt 200 mg ranolazin intravenøst med senere overgang til peroral 1000 mg depottabletter 2 ganger daglig. Gjennomsnittlig oppfølgingsstid i studien var  $\geq 12$  måneder. Det var ingen signifikant forskjell på det primære endepunkt (et kompositt av kardiovaskulær død, akutt hjerteinfarkt eller alvorlige nye iskemiske hendelser) eller i total dødelighet, men risikoen for tilbakevendende iskemiske hendelser var signifikant redusert i ranolazin-gruppen. Det var flere pasienter i ranolazin-gruppen (0,9 %) enn i placebo-gruppen (0,3 %) som måtte redusere den intravenøse dosen av ranolazin på grunn av forlengelse av korrigert QT-tid, men det var ingen forskjell i arytmysymptomer.

I *MERLIN-TIMI 36*-studien ble 97 % av pasientene undersøkt med kontinuerlig EKG i 7 dager etter randomisering. Behandling med ranolazin resulterte i signifikant reduksjon i forekomst av arytmier. Færre pasienter hadde en episode med ventrikeltakykardi  $\geq 8$  slag, supraventrikulær takykardi og nytilkommet atrieflimmet samt færre ventrikulære pauser  $\geq 3$  sekunder (30).

En annen interessant observasjon i *MERLIN-TIMI 36* var signifikant reduksjon i glykolsylert hemoglobin A1c (HbA1c) hos

pasienter med etablert koronarsykdom og diabetes mellitus samt fall i forekomst av økt HbA1c hos pasienter uten tidligere hyperglycemi. Mekanismen bak den hypoglysemiske effekt av ranolazin er uavklart (31).

Bruk av ranolazin i terapeutiske konsentrasjoner har i en senere studie på 5 pasienter med arvelig langt QT-tid-syndrom vist endring i transmitralflow og forbedring av diastoliske parametre samt noe forkortning av QT-tid (32).

### Sikkerhet og toleranse

Langtidsbehandling med ranolazin hos koronarsyke med høy risiko er undersøkt i *The Open-Label Experience with Ranolazine* (ROLE)-studien (33). Medikamentet ser ut til å tolereres godt. I studien ble det inkludert 746 pasienter med kronisk angina. Pasientene fikk ranolazin 500 og 1000 mg 2 ganger daglig. Pasientene hadde gjennomsnittlig oppfølging på 2,82 år. Det ble observert en gjennomsnittlig forlengelse av korrigert QT-tid på 2,4 millisekund uten at det førte til torsade de pointes. De mest vanlige doserelaterte bivirkningene var svimmelhet, forstoppelse, kvalme og asteni, men ikke i den grad at behandlingen måtte avbrytes (34).

Ranolazin metaboliseres av cytochrom P450, i stor grad av CYP3A4 og liten grad CYP2D6. Ved moderat til alvorlig leversvikt og svært nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance  $< 30$  ml/min) er ranolazin kontraindisert, men tolereres relativt godt ved mild leversvikt. Ranolazin i høye doser (over terapeutisk konsentrasjon i plasma) kan forlenge QT-tiden og bør ikke brukes samtidig med medikamenter som forlenger QT-tid (bortsett fra amiodaron). Potente CYP3A4-hemmere, f. eks. ketokonazol, clarithromycin og en rekke antivirale midler, øker betydelig ranolazin-konsentrasjonen i plasma. Derfor er samtidig administrering av ranolazin med CYP3A4-hemmere kontraindisert. Det anbefales nedtitrering av ranolazin-dosen ved samtidig bruk av moderat CYP3A4-hemmende som diltiazem, verapamil og erythromycin. Svake CYP3A4-hemmer som simvastatin påvirker ikke ranolazin-konsentrasjonen i plasma. Derimot øker ranolazin simvastatin-konsentrasjon i plasma. Ranolazin bør heller ikke

brukes sammen med CYP3A4-induktorer som fenobarbital, karbamazepin og rifampicin (35).

Ranolazin ble i 2006 godkjent i USA, initialt som tilleggsbehandling for pasienter med kronisk stabil angina. I 2008 ble medikamentet godkjent som førstelinjebehandling. Ranolazin er godkjent av det europeiske kontoret for legemiddelvurdering.

Vanlig startdosen i Europa er 375 mg depottabletter 2 ganger daglig med forsiktig opptrapping til 500 og 750mg 2 ganger daglig. For fullstendig medikamentomtale og interaksjoner vises det til de relevante referanser.

## Konklusjon

Flere humane og dyreeksperimentelle studier har vist at økt  $I_{Na}$  ved myokardiskemi og hypoksi er uheldig ved iskemisk hjertesykdom. Patologisk økt  $I_{Na}$  i myocytten fører til aktivering av  $Na^+/Ca^{2+}$ -ionebytteren i reversmodus og økt  $Ca^{2+}$ -innstrømming. Økt intracellulært kalsium trigger kalsium-indusert kalsiumfrigjøring fra sarkoplasmatiske retikulum som ytterligere fører til stigning i cytosolisk  $Ca^{2+}$ . Økt cytosolisk  $Ca^{2+}$  bidrar til forstyrret venstre ventrikkels relaksasjon, økt endediastolisk trykk og fare for alvorlige ventrikulære arytmier. Økt diastolisk veggspenning vil øke myokards behov for oksygen, komprimere små transmurale kar og redusere den subendokardiale blodtilførsel. Disse konsekvensene vil føre til ytterligere forverring av myokardiskemi.

Flere kliniske studier tyder på at selektiv blokkering av  $I_{Na}$  med ranolazin øker fysisk yteevne, reduserer angina hyppighet og behov for nitroprerparater. Ranolazin kan ikke erstatte de tradisjonelle antiiskemiske medikamenter, men representerer tilleggsbehandling med en alternativ virkningsmekanisme og relativt gunstig risikoprofil.

*Forfatteren ønsker å takke Torstein Hole for konstruktive innspill i forbindelse med utforming av artikkelen.*

## Referanser

1. Simoons ML et al. Windecker. Chronic stable coronary artery disease: drugs vs revascularization. Eur Heart J 2010;31:530-541.
2. Guidelines on the management of stable angina pectoris 2006. Eur Heart J 2006; 27:1341-1381.
3. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2008;117:e25-146.
4. Coraboeuf E, Deroubaix E and Coulombe A. Effect of tetrodotoxin on action potentials of the conducting system in the dog heart. Am J Physiol 1979; 236:561-67
5. Kiyosue T and M Arita. Late sodium current and its contribution to Action Potential Configuration in Guinea Pig Ventricular Myocytes. Circ Res 1989;64:389-397
6. Belardinelli L, Antzelevitch C, Fraser H. Inhibition of late (sustained/persistent) sodium current: a potential drug target to reduce intracellular sodium-dependent calcium overload and its detrimental effects on cardiomyocyte function. Eur Heart J 2004;6 (Suppl): 13-17
7. Saint DA. The role of the persistent  $Na^+$  current during cardiac ischemia and hypoxia. J Cardiovasc Electrophysiol 2006;17:96-103.
8. Liu YM, DeFelice, Mazzanti M. Na channels that remain open throughout the cardiac action potential plateau. Biophys J 1992;63:654-62.
9. Ci-Zhen L, Xing-De W, Hong-Wei W, Yu-Tu B, Yuan-Mou L. Four types of late Na channel current in isolated ventricular myocytes with reference to their contribution to the lastingness of action potential plateau. Acta Physiol Sinica 1997;49:241-48.
10. Clancy CA, Tateyama M, Liu H, Wehrens XHT, Kass RS. Non-equilibrium gating in  $Na^+$  channels: an original mechanism of arrhythmia. Circulation 2003;107:2233-37.
11. Saint DA, Ju YK, Gage PW. A persistent sodium current in rat ventricular myocytes. J Physiol (Lond) 1992;453:219-31.
12. Wasserstrom JA, Salata JJ. Basis for tetrodotoxin and lidocaine effects on action potentials in dog ventricular myocytes. Am J Physiol 1988;254:H1157-66.
13. Saint DA. Therapeutic potential of cardiac  $I_{Na(P)}$ . Br J Pharmacol 2008;153:1133-42
14. Taggart P, Sutton P, Opthof T, Coronel R, Kallis P. Electrotonic cancellation of transmural electrical gradients in the left ventricle in man. Prog Biophys Mol Biol 2003;82:243-254.
15. Hale SL, Leeka JA, Kloner RA. Improved left ventricular function and reduced necrosis after myocardial ischemia/perfusion in rabbits treated with ranolazin, an inhibitor



- of the late sodium channel. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 318: 418-23
16. Murphy E, Cross H, Steenbergen C. Sodium regulation during ischemia versus reperfusion and its role in injury. *Circ Res* 1999; 87: 1469-70.
  17. Fraser H, Belardinelli L, Wang L, Light PE, McVeigh JJ, Clanachan AS. Ranolazine decreases diastolic calcium accumulation caused by ATX-II or ischemia in rat hearts. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 41: 1031-38.
  18. Maier LS and Hasenfuss G. Role of (Na<sup>+</sup>)<sub>i</sub> and the emerging involvement of the late sodium current in the pathophysiology of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2006; 8 (Suppl A):A6-A9.
  19. Ju Y-K, Saint DA, Gage PW. Hypoxia increases persistent sodium current in rat ventricular myocytes. *J Physiol (Lond)* 1996;497:337-47.
  20. Benett PB, Yazawka K, Makita N, George AL Jr. Molecular mechanism for an inherited cardiac arrhythmia. *Nature* 1995;376:683-85.
  21. Song Y, Shryock JC, Wu L, Belardinelli L. Antagonism by ranolazine of the proarrhythmic effects of increasing late I<sub>Na</sub> in guinea pig ventricular myocytes. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44:192-9
  22. Shryock JC and Belardinelli L. Inhibition of late sodium current to reduce electrical and mechanical dysfunction of ischaemic myocardium. *Br J Pharmacol* 2008;153:1128-1132
  23. David A Saint. Persistent (current) in the face of adversity...A new class of cardiac anti-ischaemic compounds on the horizon? *Br J Pharmacol* 2009;156:211-13
  24. Shryock JC and L Belardinelli. Inhibition of late sodium current to reduce electrical and mechanical dysfunction of ischaemic myocardium. *Br J Pharmacol* 2008;153:1128-32.
  25. Noble D, Noble PJ. Late sodium current in the pathophysiology of cardiovascular disease: Consequences of sodium-calcium overload. *Heart* 2006;92 (Suppl IV):iv1-iv5.
  26. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1375-82.
  27. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:309-316
  28. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A et al. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:566-75.
  29. Scirica BM, Morrow DA, Hod H, et al. Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiologic properties on the incidence of arrhythmias in patients with Non-ST segment-elevation acute coronary syndrome: results from the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation* 2007;116:1647-52.
  30. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, et al. For the 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;297:1775-83.
  31. Morrow DA, Scirica MB, Chaitman BR et al. Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial. *Circulation* 2009;119:2032-39.
  32. Moss AJ, Zareba w, Schwarz KQ et al. Ranolazine shortens repolarization in patients with sustained inward sodium current due to type-3 Long QT-syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:1289-93.
  33. Koren MJ, Crager MR, 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;49:1027-34.
  34. CV Therapeutics. Ranexa. 2006. <http://www.cvt.com/pdf/RanexaPI.pdf> (accessed Aug 13, 2008).
  35. Ahlehoff O and Hansen. New treatment of chronic stable angina pectoris. *Ugeskr Læger* 2009;171:3705-07.