

Ranolazin – ny behandling af kronisk stabil angina pectoris

Lægemiddelinformation

Reservelæge Ole Ahlehoff & overlæge Peter Riis Hansen

Kronisk stabil angina pectoris (KSA) forekommer hos ca. 4% af befolkningen (> 20% af alle over 75 år), og målene for behandlingen er at reducere symptomerne, modvirke sygdomsprogression og forbedre prognosen. Ud over modifikation af risikofaktorerne, dvs. rygestop, fedtfattig kost, motion og korrektion af overvægt, kontrol af hypertension og diabetes mv., bør patienterne oftest have trombocythæmmer (acetylsalicylsyre), kolesterolsænkende medicin (statiner), medikamentel antianginøs behandling og evt. angiotensinkonverterende enzymhæmmer, ligesom perkutan koronarintervention (PCI) eller koronar bypassoperation kommer på tale i udvalgte tilfælde. Den traditionelle antianginøse medicin, dvs. nitrater, betablokkere, calciumantagonister samt nyere præparater som nicorandil (kombineret nitrogen oxyd-donor og kaliumkanalåbner) og ivabradin (sinusknodehæmmer), øger myokardiets gennemblødning og reducerer dets iltbehov ved vasodilatation og modulering af hjertets frekvens og fyldnings- og tømningbetingelser (*pre-* og *afterload*). Ranolazin er et nyt antianginøst præparat med uafklaret virkningsmekanisme, der siden 2006 har været markedsført i USA til behandling af KSA, og som i juli 2008 blev godkendt til markedsføring i EU [1]. Præparatet er i EU alene godkendt til patienter med KSA, som ikke opnår effektiv symptomlindring med førstevalgspræparater, eller som ikke tåler disse.

FARMAKOKINETIK

Ranolazin (N-[2,6-dimethylfenyl]-4[2-hydroxy-3-(2-metoxyfenoxy)-propyl]-1-piperazinacetamid-dihydroklorid, se **Figur 1**) blev patenteret i 1986 og er udviklet af CV Therapeutics (Palo Alto, CA, USA). Med depottabletter ses maksimal plasmakoncentration efter 1-6 timer, mens *steady state* opnås inden for tre dage [2]. Biotilgængeligheden er 35-50% og uafhængig af fødeindtagelse, ca. to tredjedele bindes til plasmaproteiner, og fordelingsvolumenet er 85-180 l. Efter administration af radioaktivt mærket ranolazin udskilles ca. tre fjerdedele af radioaktiviteten i urinen og ca. en fjerdedel i fæces, men kun ca. 5% udskilles uomdannet, og præparatet metaboliseres ekstensivt

via leverens cytokrom P450 (CYP)-system, primært CYP3A4 og i mindre grad CYP2D6 [2]. Der er ikke kønsforskelle i de farmakologiske parametre, som heller ikke påvirkes af patientens alder i sig selv. Clearance af ranolazin er dog nedsat ved nyre- og leversvigt, og arealet under koncentrationskurven er op til to gange større ved svær nyreinsufficiens eller moderat nedsat leverfunktion, mens der ikke foreligger data for patienter i dialyse eller ved svært leversvigt [1, 2].

FARMAKODYNAMIK

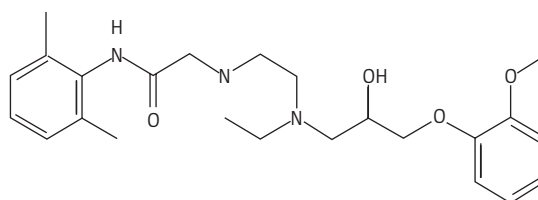
Mekanismen bag ranolazins antianginøse effekt ved KSA kendes ikke i detaljer, men skyldes antagelig en hæmning af den sene natrium (Na)-strøm i kardiomyocytterne [1]. Denne depolariserende Na-strøm bidrager under fysiologiske omstændigheder til forlængelse af aktionspotentialenes plateau, men betydningen er ellers uafklaret. Myokardieiskæmi-reperfusion medfører et skred i kardiomyocytternes Na-calcium-homeostase, som ledsages af nedsat kontraktile funktion og elektrisk ustabilitet. Ukontrolleret Na-influks bidrager hertil, og ranolazins hæmning af denne Na-strøm kan eksperimentelt reducere forstyrrelserne i kontraktilitet og repolarisation [1, 3]. Den sene Na-strøms betydning for vævsskaden ved myokardieiskæmi-reperfusion er dog relativt uafklaret, og ranolazins påvirkning af kaliumstrømme mv. kan også bidrage til effekten. Ranolazin medfører minimale ændringer af hjerterefrekvens og blodtryk, men en beskedent, dosisrelateret forlængelse af QT-inter-

STATUSARTIKEL

Gentofte Hospital,
Kardiologisk Afdeling P

FIGUR 1

Ranolazins biokemiske strukturformel.





RANOLAZIN

Er indiceret ved kronisk stabil angina pectoris, hvor førstevalgspræparater har utilstrækkelig effekt eller ikke tåles.

Medfører hos disse patienter nedsat anginafrekvens og øget arbejds-kapacitet.

Administreres som 375-750 mg depottabletter to gang daglig, og effekten skyldes formentlig hæmning af aktionspotentialets sene natriumstrøm i kardiomyocytterne.

Medfører beskeden, dosisafhængig QT-forlængelse, men har ikke proarytmiske effekter.

Er kontraindiceret ved svær lever- og nyreinsufficiens.

vallet i elektrokardiogram (EKG), f.eks. ca. seks milisekunders QT-forlængelse efter 1.000 mg ranolazin to gange daglig. Selv om QT-forlængelse under behandling med klasse I- og klasse III-antiarytmika (f.eks. sotalol) medfører øget risiko for *torsade de pointes*-ventrikulær takykardi, er dette fænomen ikke set med ranolazin, som i eksperimentelle modeller for langt QT-syndrom faktisk kan reducere forlængelsen af aktionspotentialet og nedsætte forekomsten af ventrikulær arytmie [1, 3, 4].

KLINISKE KARDINALSTUDIER

Effektivitet

Evidensen for den godkendte depottablet hviler på resultaterne af tre placebokontrollerede, randomiserede forsøg [5-7]. I *Monotherapy Assessment of Ranolazine In Stable Angina* (MARISA)-undersøgelsen blev 191 patienter med KSA og ST-depression under arbejds-EKG, randomiseret til ranolazin-depottabletter 500 mg, 1.000 mg eller 1.500 mg, to gange daglig i en uge eller til placebo. Patienterne blev først udtrappet af profylaktisk antianginøs medicin, og forsøgsbehandlingen havde et dobbeltblindt, fireperioders overkrydsningsdesign med symptombegrænset arbejds-EKG ved afslutning af hver periode. Ranolazin medførte signifikant forlænget varighed af arbejds-EKG-belastningen (op til 46 sekunder længere end med placebo) og forlængelse af tiden til fremkomst af angina eller ST-depression [5]. I *Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina* (CARISA)-undersøgelsen blev 823 patienter med KSA og ST-depression ved arbejds-EKG under behandling med standarddoser af betablokker eller calciumantagonist randomiseret til ranolazin 750 mg eller 1.000 mg to gange daglig i 12 uger eller til placebo. Begge doser ranolazin medførte signifikant forlænget varighed af arbejds-EKG-belastningen (24 sekunder længere end placebo), ligesom der var forlængelse af tiden til fremkomst af angina eller ST-depression ved arbejds-

testen, samt et mindre anginatilfælde pr. uge [6]. Effekten af kombinationsbehandling med ranolazin og calciumantagonist blev også dokumenteret i *Efficacy of Ranolazine In Chronic Angina* (ERICA)-forsøget, hvor 565 patienter med angiografisk dokumenteret koronarsygdom, reversibel iskæmi ved myokardieskintigrafi/stressekkokardiografi og ≥ 3 anginatilfælde pr. uge under behandling med amlodipin 10 mg daglig blev randomiseret til ranolazin 1.000 mg to gange daglig i seks uger eller til placebo. Her medførte ranolazin gennemsnitlig et mindre anginatilfælde pr. uge og reduktion af nitroglycerinbehovet med 0,9 tablet pr. uge i forhold til placebo [7].

Ud over de tre studier ved KSA blev ranolazins effekt ved akut koronarsyndrom undersøgt i *Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-elevation acute coronary syndrome-Thrombolysis in Myocardial Infarction 36* (MERLIN-TIMI 36)-undersøgelsen. Her blev 6.560 patienter med non-ST-elevations akut koronarsyndrom, dvs. ustabil angina pectoris eller non-ST-elevations myokardieinfarkt inden for 48 timer efter indlæggelsen randomiseret til ranolazin (200 mg administreret intravenøst over en time, derpå 80 mg intravenøst/time i op til 96 timer og så 1.000 mg depottabletter to gange daglig i ca. 12 måneder) eller til placebo. Der var ingen signifikant forskel i det primære, kombinerede endepunkt (kardiovaskulær død, akut myokardieinfarkt og fornyet myokardieiskæmi) eller i totalmortalitet, men risikoen for fornyet myokardieiskæmi var signifikant reduceret med ranolazin [8]. Der var flere patienter med ranolazin end placebo, som i det tidlige forløb måtte reducere dosis pga. QT-forlængelse (0,9% vs. 0,3%), men færre arytmier med ranolazin (se nedenfor).

Sikkerhed

I de randomiserede forsøg var ranolazin veltolerabelt og uden betydende hæmodynamiske effekter bortset fra forlænget QT-interval, men uden risiko for *torsade de pointes*-ventrikulær takykardi. De almindelige bivirkninger ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) var svimmelhed, hovedpine, asteni, forstoppelse og kvalme [5-7]. I *Ranolazine Open Label Experience* (ROLE)-studiet, en ublindt forlængelse igennem gennemsnitlig 2,8 år, af ranolazin hos 746 patienter med markant limiterende KSA fra MARISA- og CARISA-forsøgene, var QT-intervallet forlænget med 2,4 msek, og der var ikke tilfælde af *torsade de pointes*-ventrikulær takykardi [9]. I MERLIN-TIMI 36-undersøgelsen fandt man med ranolazin hos patienter med non-ST-elevations akut koronarsyndrom i de første syv dage efter randomisering signifikant færre tilfælde af *non-sustained* ventrikulære takykardier, færre

anfald af supraventrikulær takykardi samt færre blok-bradykarditilfælde med ventrikelstilstand > 3 sekunder [10].

TERAPEUTISKE INDIKATIONER OG DOSERING

Ranolazin er i EU blevet godkendt til patienter med KSA, som ikke er tilstrækkeligt kontrollerede med førstevalgspræparater, f.eks. betablokkere eller calciumantagonister, eller som ikke tåler disse. I USA blev ranolazin pga. de favorable sikkerhedsdata fra MERLIN-TIMI 36 i november 2008 også godkendt som førstevalgsbehandling ved KSA. Ranolazin administreres som depottablet a 375 mg, 500 mg og 750 mg. Den anbefalede startdosis er 375 mg to gange daglig. Efter 2-4 uger optitreres til 500 mg to gange daglig, og ved behov kan dosis øges til maksimalt 750 mg to gange daglig. Ved behandlingsrelaterede bivirkninger må behandlingen nedtitreres, og ved fortsatte gener bør den seponeres.

KONTRAIKATIONER OG INTERAKTIONER

Ranolazin er kontraindiceret ved moderat eller svært nedsat leverfunktion og ved svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min), ligesom præparatet ikke bør anvendes hos patienter med kendt langt QT-syndrom eller ved samtidig behandling med QT-forlængende antiarytmika, fraset amiodaron. Ranolazin må ikke benyttes sammen med stærke CYP3A4-hæmmere, f.eks. ketokonazol, clarithromycin og hiv-proteasehæmmere, ligesom forsigtig dosistitrering anbefales ved samtidig behandling med moderate hæmmere af CYP3A4, f.eks. diltiazem, erythromycin og fluconazol. Svage CYP3A4-hæmmere som f.eks. simvastatin påvirker ikke ranolazins plasmakoncentration, men ranolazin-metabolismen hæmmer selv CYP3A4 og øger eksponeringen for simvastatin med op til to gange. Der forekommer genetisk betingede *poor metabolizers* pga. manglende CYP2D6-aktivitet, og evt. kendskab hertil skal iagttages. Ranolazin bør ikke benyttes sammen med CYP3A4-induktorer, f.eks. phenobarbital, carbamazepin og rifampicin [1, 2].

KONKLUSION

Ranolazin er et nyt behandlingsprincip ved KSA, som er indiceret hos patienter, der ikke kan kontrolleres med førstevalgspræparater, eller som ikke tåler disse. Effekten antages at skyldes hæmning af den sene Na-influks og derved hæmning af iskæmi-relaterede forstyrrelser af kontraktilitet og repolarisering. Effekt og sikkerhed er dokumenterede i tre kardinalstudier ved KSA samt en undersøgelse ved akut non-ST-elevations koronarsyndrom. Bivirkningerne omfatter bl.a. svimmelhed, hovedpine, asteni, forstoppelse og

kvalme, samt forlængelse af QT-intervallet i EKG, men ikke *torsade de pointes*-ventrikulær takykardi. Ranolazin kan også have antiarytmisk potentiale, og præparatet kan være et værdifuldt supplement til traditionel symptomatisk behandling ved KSA.

KORRESPONDANCE: Peter Riis Hansen, Kardiologisk Afdeling P, Gentofte Hospital, DK-2900 Hellerup. E-mail: prh@dadlnet.dk

ANTAGET: 1. april 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Nash DT, Nash SD. Ranolazine for chronic stable angina. *Lancet* 2008;372:1335-41.
2. Jerling M. Clinical pharmacokinetics of ranolazin. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:469-91.
3. Belardinelli L, Shryock JC, Fraser H. Inhibition of the late sodium current as a potential cardioprotective principle: effects of the late sodium current inhibitor ranolazine. *Heart* 2006;92(Suppl. 4):iv6-14.
4. Wu L, Shryock JC, Son Y et al. Antiarrhythmic effects of ranolazine in a guinea pig in vitro model of long-QT syndrome. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;310:599-605.
5. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO et al. Anti-ischemic effects and long term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina: a randomised controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1375-82.
6. 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 randomised controlled trial. *JAMA* 2004;291:309-16.
7. 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.
8. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E et al. Effects on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI36 randomised trial. *JAMA* 2007;297:1775-83.
9. 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.
10. Scirica BM, Morrow DA, Hod H et al. Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological 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;116:1647-5