

Ranolazinin klinik etkinliği

Clinical effectiveness of ranolazin

Dr. Necla Özer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Özet– Günümüzde var olan medikal ve girişimsel tedavi yöntemlerine rağmen iskemi halen önemli bir sorun olarak devam etmektedir. Geç hücre içine sodyum akımının bloke edilmesi, iskemi tedavisinde yeni bir hedefi ortaya çıkarmıştır ve bu amaçla geliştirilen ilaçlardan en önemlisi ranolazindir. Anti-anginal etkisini kalp hızını ve kan basıncını etkilemeden geç sodyum kanallarını etkileyerek gösteren ranolazinin konvansiyonel tedaviye ek olarak kullanımı etkinliği kanıtlanmış bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Bu yazıda ranolazinin etkinliğinin araştırıldığı klinik çalışmalar özetlenmeye çalışılmıştır.

Summary– Despite currently prevalent medical, and interventional treatment methods ischemia still continues to be an important health problem. Inhibition of late sodium current into cells has emerged as a new target in the treatment of ischemia, and ranolazin is the most important drug developed to this end. Ranolazin which displays its antianginal effect without effecting heart rate, and blood pressure is recommended as a treatment alternative with proved efficacy in addition to conventional treatment. In this paper, we have attempted to summarize clinical studies which investigated effectiveness of ranolazin.

Kararlı angina pectoris egzersiz, duygusal veya diğer streslerle tetiklenen, istirahat ve nitroglicerinin ile geçen “tipik karakterde” göğüs ağrısı olarak tanımlanmaktadır.^[1] Semptomların oluşmasında iske mi veya hipoksi ile ilişkili, geri dönüşümlü miyokart ihtiyaç/sunum dengesizliği atakları rol oynamaktadır.^[1] Kararlı angina pectoris tedavisinin iki temel amacı semptomların düzeltilmesi ve kardiyovasküler olayların önlenmesidir. Bu amaçla düşük riskli hastalarda tıbbi tedavi öncelikle tercih edilirken, yetersiz kalınan hastalarda ve yüksek riskli hastalarda perkütan koroner girişim (PKG) önerilebilmektedir.^[1] İlaç tedavisine beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve nitratlar temel oluştururken, son yıllarda bu ilaçlar ve PKG ile semptomları kontrol altına alınamayan ve PKG’ye uygun olmayan hastalar için yeni geliştirilen ilaçların önemi artmaktadır.

Geleneksel anti-anginal ve anti-iskemik ilaçlar sıklıkla kalbin yüklenme durumunu değiştirir, kalp hızını ve miyokart kontraktilesini azaltır ve sonuçta kalp kasının oksijen sunumu ve kullanımı arasındaki dengeyi yeniden sağlamaya çalışır. COURAGE çalışmasında, bu ilaçlar ile optimal tıbbi tedavi ve PKG’ye

rağmen %25 hastada semptomların devam ettiği görülmüştür.^[2] Hücre içine geç sodyum akımının bloke edilmesi, iskemi tedavisinde yeni bir hedef olarak ortaya çıkmıştır ve bu amaçla geliştirilen ilaçlardan en önemlisi de ranolazindir.

İskemide geç sodyum akımı ve ranolazin

Miyokart iskemisinde temel özellik, miyositteki iyonik homeostazisi kötü yönde etkileyen oksijen sunumu ve gereksinimi arasındaki dengenin bozulmasıdır. İskemi yeterince şiddetli ve uzun olduğunda hücre içi adenosine triphosphate (ATP) düzeylerinin azalması ile birlikte Na/K ATPaz, normal istirahat membran potansiyelini sağlamada yetersiz kalmaktadır. Aksiyon potansiyeli erken evresinde önemli yeri olan sodyum içe akımı, hipoksi durumunda değişikliğe uğrayarak geç evrede de açılır ve normalde inaktive olması gereken dönemde yeniden açılmaya bağlı hücre içinde sodyum artışı ve buna bağlı sodyum/kalsiyum exchanger aracılığıyla hücre içi kalsiyum konsantrasyonunda artış meydana gelir.^[3,4] Hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki artış, kontraktil proteinlerin diastolik aktivasyonuna yol açarak enerji kaynakları azalmış kalp kası hücresinde enerji tüketimini daha

da artırmaktadır. Bunun sonucunda miyokardın gevşemesi bozulur ve elektriksel kararsızlık artar. Diyastolik tonus artışı mikrovasküler dolaşımında bozarak kısır bir döngü oluşturmakta ve hipoksik hücrelere oksijen sunumu daha da azalmaktadır.^[5]

Ranolazin, (N- (2, 6-dimethylphenyl) -4 (2-hydroxy- 3 -(2-methoxyphenoxy) -propyl) -1-piperazine acetamide dihydrochloride) aktif piperazin derivesi bir ilaçtır. Ranolazin kalp hızı ve kan basıncını etkilemeden hücre içine geç sodyum akımını engelleyerek hücre içi kalsiyum aşırı yüklenmesini azaltır. Hücresel kalsiyum aşırı yüklenmesindeki bu düşüşle miyokart relaksasyonunda iyileşme, oksijen ihtiyacında azalma ve aritmi sıklığında azalma beklenmektedir.^[5,6]

Kronik kararlı angina pektorisde ranolazinin klinik etkinliği

Ranolazin kullanımı FDA tarafından add-on tedavi olarak 2006 yılında, birincil tedavi olarak 2008 yılında, EMA tarafından ilk basamak ilaçları (beta-blokerler ve/veya kalsiyum kanal blokerleri) tolere edemeyen ya da yetersiz kalan hastalarda ve add-on tedavi olarak 2009 yılında onaylanmıştır.

Ranolazinin kronik kararlı anginada değerlendirildiği ilk çalışmalar 1990 yıllarında yapılmış ve bu çalışmalar hasta sayısının az olması ve düşük doz kullanımı nedeniyle net sonuçlar vermemiştir.^[7,8] Ranolazin ile yapılan ilk randomize çalışmada hızlı salınımlı tablet kullanılması nedeniyle kesin klinik sonuç alınamamıştır.^[9] Daha sonraki dönemde yavaş salınımlı tabletlerin geliştirilmesi ile yapılan üç temel randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Bunlardan ilki ranolazinin tek başına anti-anginal etkinliğinin değerlendirildiği MARISA (Monotherapy Assessment of Ranolazine In Stable Angina) çalışmasıdır.^[10] Temel anti-anginal ilaçlar ile birlikte ranolazinin etkinliğini değerlendiren diğer çalışmalar, CARISA (Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina) ve ERICA (Efficacy of Ranolazine In Chronic Angina) çalışmalarıdır.^[11,12]

MARISA çalışmasında, kronik kararlı anginası olan 191 hastada tüm anti-anginal ilaçlar kesildikten sonra ranolazin monoterapisi plasebo ile karşılaştırılmış ve sonuç olarak egzersiz süresinde, anginaya ve 1 mm ST depresyonuna kadar olan egzersiz süresinde belirgin artış izlenmiştir.^[10] Bu çalışmada 2x500

mg, 2x1000 mg, 2x1500 mg dozları kullanılmış ve sırasıyla anginaya kadar olan egzersiz süresinde plaseboya göre 23.7, 33.7 ve 45.9 saniye iyileşme görülmüştür.^[10] Bin beş yüz mg dozunda yan etkilerde artma olmasına rağmen etkinliğin çok fazla artmadığı görülmüştür.^[10]

Kısaltmalar:

ATP	Adenosine triphosphate
CARISA	Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina
ERICA	Efficacy of Ranolazine In Chronic Angina
MARISA	Monotherapy Assessment of Ranolazine In Stable Angina
MERLIN-TIMI 36	Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes-Thrombolysis in MI-36
PKG	Perkütan koroner girişim

Randomize çift kör, çok merkezli CARISA çalışmasında kalsiyum kanal blokeri veya atenolol ile tedavi altında olan ve buna rağmen anginası olan 823 hasta plasebo ve ranolazine (2x750 mg veya 2x1000 mg gün) randomize edilmiştir.^[11] On iki haftalık tedavi sonrası iki farklı ranolazin dozunda da toplam egzersiz süresi, egzersiz sırasında angina başlangıcına kadar geçen süre ve ST segment depresyonuna kadar geçen sürede belirgin artış olduğu gösterilmiştir.^[11] Plasebo ile karşılaştırıldığında ranolazin alan grupta angina sıklığı ve nitrogliserin ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlenmiştir.^[11]

ERICA çalışmasında maksimum amlodipin dozu ile devam eden anginası olan 565 hasta ranolazin (ilk hafta 2x500 mg takiben 2x1000 mg) ve plaseboya randomize edilmiştir.^[12] Hastaların %45'i çalışma sırasında uzun etkili nitrat kullanmaya devam etmiştir. Plaseboya göre ranolazin ile haftalık angina sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma (plasebo ile haftada 3.31 ranolazin ile haftada 2.88 angina epizodu, p=0.028) görülmüştür.^[12] Ranolazin kullanan grupta haftalık nitrogliserin kullanım sıklığı da azalmıştır (2.6'e karşı 2.0 haftada, p=0.014).^[12]

MARISA, CARISA ve ERICA çalışmalarının sonuçlarına göre günde iki defa 500, 750 veya 1000 mg ranolazinin kronik kararlı anginalı hastalarda kalp hızı ve kan basıncı üzerine minimal etkileri vardır.^[10-12] Bu üç çalışmada ranolazin 1000 mg altı dozlarda kullanıldığında hiçbir hastada senkop görülmemiştir.^[10-12] Ranolazinin hemodinamik olumsuz etkileri olmaması nedeniyle özellikle bradikardi ve hipotansiyonu olan hastalarda ve diğer anti-anginal ilaçların hemodinamik etkilerinden dolayı dozun artırılmadığı durum-

larda tercih edilebilecek bir ajan olduğu görülmüştür.

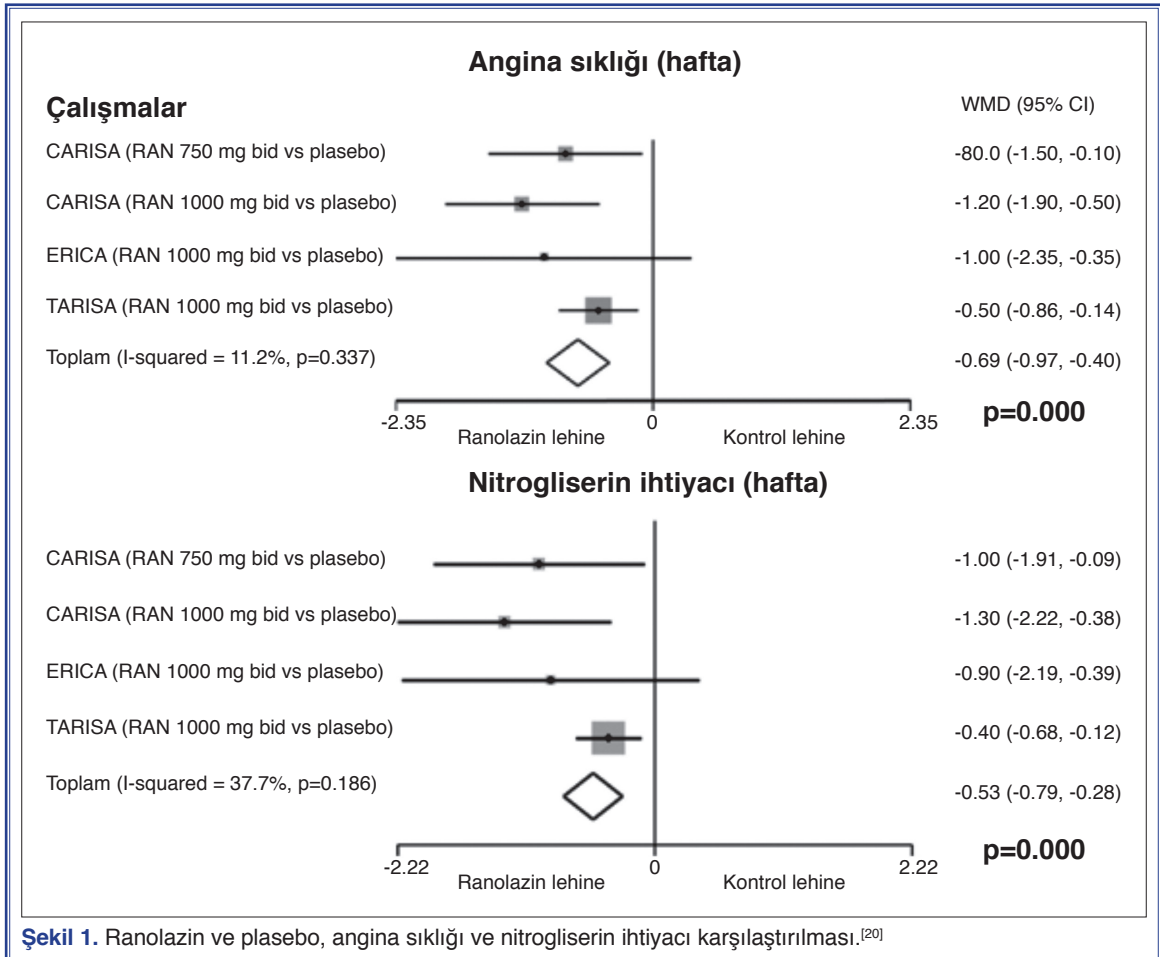
Son dönemde yapılan TERISA (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects with Chronic Stable Angina) çalışmasında diabetes mellitusu ve bir veya iki anti-anginal ilaç altında kararlı anginası olan 949 hasta, ranolazin 2x1000 mg ve plaseboya randomize edilmiştir.^[13] Primer sonlanım noktası olan angina sıklığı ve nitrogliserin kullanma ihtiyacında ranolazin kolunda anlamlı azalma görülmüştür.^[13] Çalışma altgrup analizlerinde bu etkinin HbA1c değeri yüksek olan grupta daha belirgin olduğu bulunmuştur.^[13]

Ranolazin kullanımı stabil olmayan angina ve ST yükselmez miyokart enfarktüsünde çalışılmıştır. Çift kör randomize plasebo kontrollü MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes-Thrombolysis in MI-36) çalışmasında iskemik semptomların başlamasından 48 saatten az süre geçmiş, ST segment depresyonu veya kardiyak biyobelirteç yükselmesi veya TIMI risk skoru 3 ve

üzere olan 6560 hasta standart tedaviye ek olarak ilk 96 saat intravenöz takiben oral ranolazin ile plaseboya randomize edilmişlerdir.^[14] Çalışmanın primer sonlanım noktası kardiyovasküler ölüm ve miyokart enfarktüsü grupları arasında fark göstermezken tekrarlayan iske mi ataklarında azalma görülmüştür.^[14] Ranolazin direkt antiaritmik ajanlar arasında yer alması da MERLIN-TIMI 36 çalışmasında ilacın antiaritmik etkilerinin olabileceği, ventriküler taşikardi, supra-ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon sıklığını sırasıyla %3, %10.3, %0.7 azalttığı gösterilmiştir.^[14]

MERLIN-TIMI 36 çalışması post hoc analizlerinde beyin natriüretik peptid (BNP) seviyesi >80 pg/ml üzeri hastalar, kadın hastalar, diyabetik hastalar ve başlangıçta kronik stabil anginası olan hastalarda sonlanımlarda daha belirgin iyileşme gösterilmiştir.^[15-18] Ayrıca diyabetik hastalarda ranolazinin HbA1c seviyelerinde azalma sağladığı gözlemlenmiştir.^[16]

Bu yıl içerisinde yayınlanan RIVER PCI (Results From the Ranolazine for Incomplete Vessel Revascu-



larization) çalışmasında perkütan koroner girişim ile tam olmayan revaskülarizasyon sonrası 2389 hasta ranolazin ve plaseboya randomize edilmiştir.^[19] Oniki aylık takip boyunca Seattle Angina Questionnaire angina sıklığında gruplar arasında farklılık saptanmamıştır.^[19] Bu çalışmada diyabetik ve daha ciddi anginası olan hastalarda tedaviye ranolazin eklemek ile ilk altı ay sonlanımlarda iyileşme olduğu, takip eden dönemde bu etkinin devam etmediği gösterilmiştir.^[19]

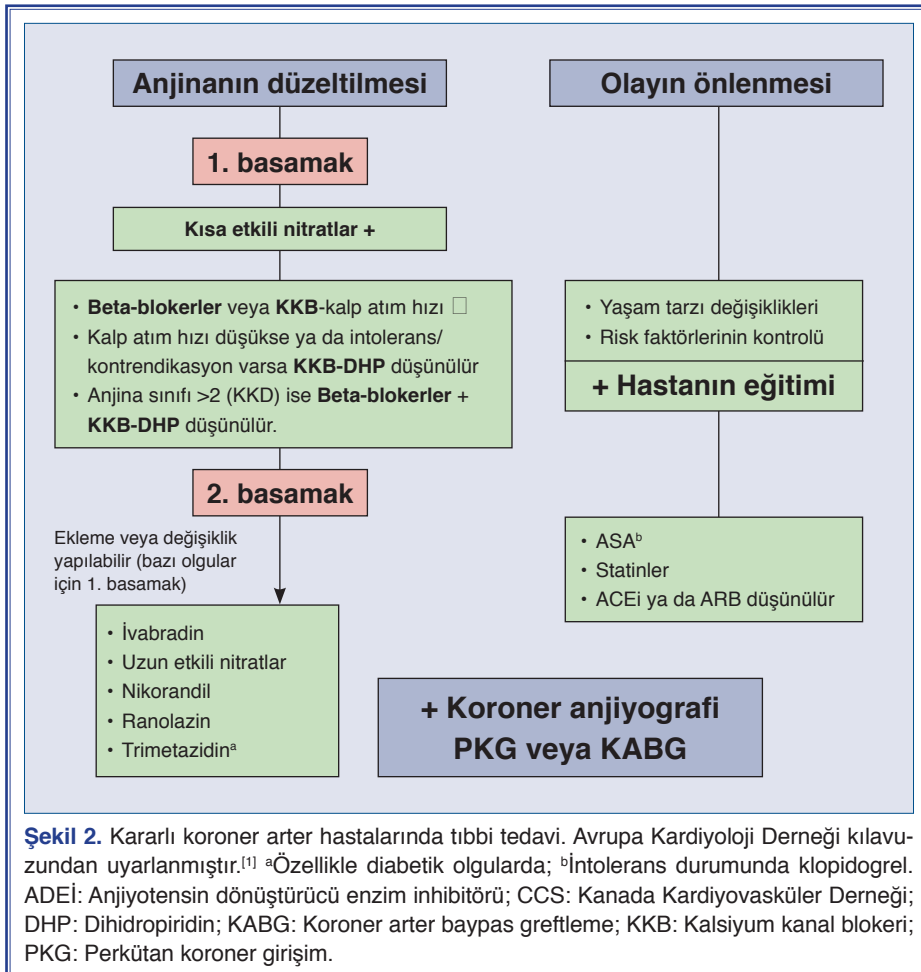
İki bin on üç yılda altı büyük çalışmanın metaanalizinde kronik kararlı anginada ranolazin kullanımının egzersiz süresini iyileştirdiği, angina başlangıcına ve ST segment depresyonuna kadar geçen süreyi uzattığı gösterilmiştir.^[20] Ranolazin plaseboya göre angina ve dil altı nitrat kullanımı sıklığını da azaltmaktadır (Şekil 1).^[20]

Belsey ve ark.nın 2014 yılında yaptığı bir diğer metaanalizde beta bloker ve kalsiyum kanal blokerine ek tedavi olarak kullanılan antianginal ilaçların

etkinliğini araştıran randomize kontrollü çalışmalar değerlendirilmiştir.^[21] Bu metaanaliz sonuçlarına bakıldığında toplam egzersiz süresi, ST segment depresyonuna kadar geçen süre, anginaya kadar geçen süre, haftalık angina sıklığı ve nitrat kullanımı gibi sonlanım noktalarında beta bloker ve kalsiyum kanal blokerlerine ranolazin eklenmesinin oldukça etkin olduğu görülmektedir.^[21]

Kronik kararlı anginada ranolazin klinik endikasyonları

Kronik kararlı anginada hiçbir antianginal ilacın prognozu iyileştirdiği gösterilememiştir. Beta blokerlerin miyokart enfarktüsü sonrası ve kalp yetersizliği olan hastalardaki prognoza olan olumlu etkileri kronik kararlı anginası olan hastaların tümüne aynı şekilde yorumlanamaz. Prognoza etkili net bir ilaç olmamasına rağmen Avrupa Kardiyoloji Derneği 2013 stabil koroner arter hastalığı tedavisi kılavuzunda, beta bloker ve kalsiyum kanal blokerlerini birinci sıra



ilaçlar olarak önermekte ve bu ilaçlara rağmen anginası devam eden veya yan etki nedeniyle bu ilaçları kullanamayan hastalarda ikinci sıra ilaçların kullanımını önermektedir (Ranolazin için öneri Sınıf IIa) (Şekil 2).^[1] Amerika Kardiyoloji Koleji 2012 kılavuzunda beta blokerler kontrendike, yan etki nedeniyle kullanılmıyor veya etkisiz ise yerine ranolazin sınıf IIa endikasyon ile önerilmektedir.^[22] Beta blokerlere rağmen semptomları devam eden hastalarda da ranolazin kombinasyonda Sınıf IIa endikasyon ile önerilmektedir.^[22]

Sonuç olarak, ranolazin, anti-anginal etkisini kalp hızını ve kan basıncını etkilemeden geç sodyum kanallarını etkileyerek gösterir ve konvansiyonel tedaviye ek olarak kullanımını etkinliği kanıtlanmış bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir.

Yazar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

KAYNAKLAR

- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503–16.
- Ju YK, Saint DA, Gage PW. Hypoxia increases persistent sodium current in rat ventricular myocytes. *J Physiol* 1996;497(Pt 2):337–47.
- Fraser H, Belardinelli L, Wang L, Light PE, McVeigh JJ, Clanchan AS. Ranolazine decreases diastolic calcium accumulation caused by ATX-II or ischemia in rat hearts. *J Mol Cell Cardiol* 2006;41:1031–8.
- Shryock JC, Belardinelli L. Inhibition of late sodium current to reduce electrical and mechanical dysfunction of ischaemic myocardium. *Br J Pharmacol* 2008;153:1128–32.
- Figueredo VM, Pressman GS, Romero-Corral A, Murdock E, Holderbach P, Morris DL. Improvement in left ventricular systolic and diastolic performance during ranolazine treatment in patients with stable angina. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2011;16:168–72.
- Jain D, Dasgupta P, Hughes LO, Lahiri A, Raftery EB. Ranolazine (RS-43285): a preliminary study of a new anti-anginal agent with selective effect on ischaemic myocardium. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38(2):111–4.
- Thadani U, Ezekowitz M, Fenney L, Chiang YK. Double-blind efficacy and safety study of a novel anti-ischemic agent, ranolazine, versus placebo in patients with chronic stable angina pectoris. *Ranolazine Study Group. Circulation* 1994;90:726–34.
- Pepine CJ, Wolff AA. A controlled trial with a novel anti-ischemic agent, ranolazine, in chronic stable angina pectoris that is responsive to conventional antianginal agents. *Ranolazine Study Group. Am J Cardiol* 1999;84:46–50.
- Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, 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.
- Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, 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;291:309–16.
- 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;48:566–75.
- Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, McGuire DK, Li Y, Yue P, et al. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2038–45.
- Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, et al. 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.
- Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwatowska-Prokopczuk E, Burows JL, et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1510–6.
- Morrow DA, Scirica BM, Chaitman BR, McGuire DK, Murphy SA, Karwatowska-Prokopczuk E, 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;119:2032–9.
- Morrow DA, Scirica BM, Sabatine MS, de Lemos JA, Murphy SA, Jarolim P, et al. B-type natriuretic peptide and the effect of ranolazine in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST Elevation Acute Coronary-Thrombolysis In Myocardial Infarction 36) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1189–96.
- Mega JL, Hochman JS, Scirica BM, Murphy SA, Sloan S, McCabe CH, et al. Clinical features and outcomes of wom-

- en with unstable ischemic heart disease: observations from metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST-elevation acute coronary syndromes-thrombolysis in myocardial infarction 36 (MERLIN-TIMI 36). *Circulation* 2010;121:1809–17.
19. Alexander KP, Weisz G, Prather K, James S, Mark DB, Anstrom KJ, et al. Effects of Ranolazine on Angina and Quality of Life After Percutaneous Coronary Intervention With Incomplete Revascularization: Results From the Ranolazine for Incomplete Vessel Revascularization (RIVER-PCI) Trial. *Circulation* 2016;133:39–47.
 20. Savarese G, Rosano G, D'Amore C, Musella F, Della Ratta GL, Pellegrino AM, et al. Effects of ranolazine in symptomatic patients with stable coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;169:262–70.
 21. Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, Camm AJ. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:837–48.
 22. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:e44–e164.