

La ranolazine (Ranexa[®]) dans l'angine stable chronique

numéro 99 • juin 2007

Sommaire

- ✓ **La ranolazine – un traitement d'appoint aux bêta-bloquants, aux inhibiteurs calciques ou aux dérivés nitrés à longue durée d'action – est indiquée chez les patients atteints d'angine stable chronique sans réponse au traitement antiangineux habituel.**
- ✓ **Trois essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) ont rapporté que la ranolazine, en association avec les traitements antiangineux habituels, a permis des améliorations modestes mais statistiquement significatives de la durée de l'exercice ainsi que des réductions dans la fréquence de crises angineuses et de la consommation de nitrogène par rapport aux traitements antiangineux habituels uniquement. L'importance clinique de ces améliorations est méconnue. La plupart des participants aux essais étaient mâles et caucasiens. Des questions se présentent alors quant à l'efficacité de ce médicament dans d'autres populations.**
- ✓ **Un ECR laisse penser que l'ajout de la ranolazine au traitement habituel est inefficace en ce qui concerne de la réduction des événements cardiovasculaires majeurs associés aux syndromes coronariens aigus.**
- ✓ **Les effets indésirables rapportés avec la ranolazine comprennent les étourdissements, la nausée, l'asthénie, la constipation et les céphalées. Les données à long terme d'un essai indiquent qu'il n'y a aucune augmentation significative de la mortalité ou de l'arythmie parmi les patients sous ranolazine.**
- ✓ **Davantage d'essais cliniques sont nécessaires afin de pouvoir confirmer l'innocuité de la ranolazine à long terme, sa posologie optimale, son efficacité en association avec les bêta-bloquants à haute dose avec ou sans inhibiteurs calciques, et son rôle potentiel dans la prise en charge d'autres affections cardiovasculaires.**

La technologie

La ranolazine est une dérivée de la pipérazine indiquée dans la prise en charge de l'angine stable chronique¹. Le mécanisme d'action de la ranolazine est méconnu. Une hypothèse prétend qu'elle bloque les canaux sodiques

tardifs², réduisant les concentrations calciques intracellulaires, ce qui améliorerait la fonction diastolique et ferait baisser la demande d'oxygène et augmenter le flux du sang coronaire². Étant donné que la ranolazine n'a pas d'incidence sur le rythme cardiaque ou la tension artérielle, elle pourrait servir de solution de rechange pour les patients qui ne peuvent tolérer ou qui ne répondent pas aux traitements antiangineux actuels. Vu que la ranolazine pourrait augmenter le risque d'arythmie cardiaque, son utilisation devrait être restreinte aux patients chez qui les symptômes ne sont pas soulagés par les dérivés nitrés à longue durée d'action, les inhibiteurs calciques ou les bêta-bloquants¹. La ranolazine n'est pas indiquée dans le traitement de l'angine instable ou de l'angine stable chez les patients qui répondent aux traitements habituels.

Stade de la réglementation

La ranolazine (Ranexa[®]) est fabriquée par CV Therapeutics Inc. (Palo Alto, CA)¹. L'approbation de la US Food and Drug Administration (FDA) a été obtenue en janvier 2006³. La vente de la ranolazine n'est pas homologuée à l'heure actuelle au Canada.

Groupe cible

L'angine de poitrine est caractérisée par une douleur ou une pression dans la poitrine pouvant irradier vers le membre supérieur gauche, le cou, la mâchoire ou le visage⁴. Les symptômes peuvent comprendre les étourdissements, la fatigue et l'essoufflement. L'angine est souvent déclenchée par la maladie athérosclérotique lorsqu'il y a une accumulation de plaque dans les artères coronaires qui irriguent le cœur de sang riche en oxygène, produisant ainsi une ischémie myocardique (un manque d'oxygène dû au débit sanguin réduit)⁵. Les crises angineuses peuvent durer plusieurs minutes et leur fréquence varie pouvant se produire de manière épisodique ou plusieurs fois par jour. Les symptômes de l'angine stable sont prévisibles et peuvent souvent apparaître avec l'exercice physique ou le stress.

Au Canada, la maladie cardiovasculaire constitue la première cause de décès des femmes et le deuxième cause de décès des hommes⁶. L'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes de 2000-2001 estime que 483 000 Canadiens font de l'angine⁷. La prévalence, similaire chez les hommes et les femmes, augmente de manière sensible à partir de 50 ans^{6,7}. Coyle *et al.*⁸ estime qu'il y a 47 000 nouveaux cas d'angine chaque année au Canada. La mortalité annuelle moyenne causée par l'angine stable chronique est de 1 % à 3 %^{9,10}. Ce taux de mortalité relativement bas est un facteur important lors

de la prise de décisions concernant les nouveaux médicaments pour le soulagement des symptômes.

Pratique actuelle

Des lignes directrices pour la prise en charge de l'angine stable chronique ont été établies par l'American College of Cardiology et l'American Heart Association (ACC-AHA)⁵, et la Société canadienne de cardiologie¹¹. La prise en charge clinique de l'angine stable se traduit par le soulagement des symptômes, le ralentissement de la progression de la maladie et la réduction du risque d'un infarctus du myocarde et de la mort prématurée^{4,5}. Les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques et les dérivés nitrés servent au traitement des symptômes. La plupart des patients souffrant d'angine modérée à aigue exigent un traitement associant deux médicaments ou plus, ce qui peut entraîner des effets indésirables associés aux variations de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque.

Au-delà des modifications de mode de vie, les traitements destinés à la réduction de la morbidité et de la mortalité incluent l'acide acétylsalicylique (aspirine), les hypolipémiants tels que les statines et les fibrates, et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Certains patients atteints d'angine stable chronique ne répondent pas à une association de médicaments ou souffrent d'effets indésirables désagréables. Ces patients pourraient bénéficier d'un agent sans d'incidence sur la fréquence cardiaque ou la tension artérielle. Les patients atteints d'une coronaropathie grave pourraient être candidats aux interventions de revascularisation telles que l'angioplastie ou le pontage coronarien.

Données probantes

Trois essais¹²⁻¹⁴ ont porté sur la formulation à libération prolongée de la ranolazine dans l'angine stable chronique (Tableau 1). L'essai MARISA¹² a comparé le dosage du médicament. Par rapport au placebo, le traitement à la ranolazine a sensiblement amélioré la durée de l'exercice, le délai d'apparition de la douleur angineuse et le délai d'apparition d'un sous-décalage de 1 mm de ST. En vertu des analyses de sous-groupe en fonction du diabète, du sexe, des antécédents d'insuffisance cardiaque et de l'âge, les résultats étaient similaires. Bien que statistiquement significatives, les améliorations étaient mineures et leur importance clinique méconnue.

L'essai CARISA a évalué l'efficacité de l'association de la ranolazine à d'autres médicaments antiangineux (tous administrés aux doses de départ habituels)¹³. Les caractéristiques de départ étaient similaires pour tous les groupes à l'étude. Après 12 semaines de traitement, les deux doses de ranolazine (750 mg ou 1 000 mg deux fois par jour) ont sensiblement augmenté la durée de l'exercice et le délai d'apparition de la douleur angineuse en comparaison au placebo. Il n'y avait pas de différence significative au niveau du délai d'apparition d'un sous-décalage de 1 mm de ST par

rapport au placebo aux niveaux creux de la ranolazine. Les patients recevant de la ranolazine ont connu en moyen une crise angineuse en moins et leur utilisation de la nitroglycérine était comparable à celle du groupe placebo. Il n'y avait pas de données montrant une aggravation de la performance d'exercice lors de l'arrêt de la ranolazine après 12 semaines¹⁵. Bien que les analyses de sous-groupe aient indiqué que l'effet du traitement à la ranolazine était similaire pour les patients diabétiques et les patients non-diabétiques, la ranolazine semblait améliorer de manière significative le contrôle glycémique chez les patients diabétiques^{16,17}. Il faudrait valider ce résultat lors d'une étude de plus grande envergure menée à long terme.

L'essai ERICA¹⁴ a porté sur les avantages de la ranolazine en association avec une dose maximale de l'inhibiteur calcique l'amlodipine. Une population plus représentative atteinte d'angine chronique a inclus des patients faisant ≥ 3 crises angineuses par semaine, malgré un traitement à l'amlodipine, et une plus grande proportion de patients souffrant d'hypertension, ayant subi un infarctus du myocarde et atteints d'insuffisance cardiaque. Les caractéristiques de départ étaient similaires pour tous les groupes à l'étude. Contrairement aux essais MARISA et CARISA, l'essai ERICA a évalué le niveau d'activité physique au-delà de l'épreuve sur tapis roulant. À sept semaines, le nombre moyen de crises angineuses et l'utilisation de la nitroglycérine par semaine étaient sensiblement plus faibles chez le groupe sous ranolazine par rapport au placebo. Ces différences étaient minimes avec un moyen de 1,6 crises angineuses en moins et 2,8 utilisations de nitroglycérine en moins par mois par rapport au placebo. Ces résultats étaient conformes avec ceux de l'analyse de sous-groupe au niveau du sexe, de l'âge et de traitement supplémentaire aux dérivés nitrés à longue durée d'action. Les scores du Seattle Angina Questionnaire (SAQ) sur la fréquence de crises angineuses ont amélioré de manière significative dans le groupe ranolazine par rapport au placebo, mais il n'y a pas eu de différences au niveau des autres critères. Les patients souffrant de crises angineuses plus fréquentes au départ ($>4,5$ crises par semaine) semblaient avoir constaté une amélioration plus prononcée des symptômes.

Aucun essai disponible actuellement n'a évalué l'avantage de la ranolazine à libération prolongée en association avec les bêta-bloquants à pleine dose uniquement ou avec les inhibiteurs calciques. Un essai randomisé en double aveugle et en chassé-croisé¹⁸ a comparé l'effet sur 158 patients de la ranolazine à libération immédiate (400 mg trois fois par jour) avec celui de l'aténolol (100 mg par jour) ou le placebo. Les résultats concernant la durée d'exercice (sur tapis roulant ou bicyclette), le délai d'apparition de la douleur angineuse et le délai d'apparition d'un sous-décalage de 1 mm de ST avaient tous connu une augmentation sensible pour les groupes aténolol et ranolazine par rapport au placebo. La durée totale d'exercice était sensiblement plus longue dans le groupe ranolazine par rapport au groupe aténolol. Les différences entre la ranolazine et l'aténolol n'étaient pas statistiquement significatives pour le délai d'apparition de la douleur angineuse et le délai d'apparition d'un sous-décalage de 1 mm de ST.

Tableau 1 : essais cliniques portant sur la ranolazine à libération prolongée dans l'angine stable chronique

	MARISA¹²	CARISA¹³	ERICA¹⁴
Conception	essai randomisé, en double aveugle, contre placebo, en chassé-croisé; 4 semaines (n=191)	essai randomisé, en double aveugle, contre placebo, en contrôle parallèle; 12 semaines (n=823)	essai randomisé, en double aveugle, contre placebo, en contrôle parallèle; 7 semaines (n=565)
Critères d'inclusion	âge ≥21 ans, angine stable chronique ≥3 mois soulagé par un traitement antiangineux	âge ≥21 ans, angine stable chronique ≥3 mois soulagé par un traitement antiangineux	≥18 ans, angine stable chronique ≥3 mois et ≥3 crises angineuses par semaine malgré un traitement de 10 mg d'amlopipine par jour
Caractéristiques des participants	âge moyen 64,3 ans; mâle 73,3 %; caucasien 91,1 %; antécédents médicaux: IM 52,3 %, ICC classes I et II 16,8 %, hypertension 64,4 %, diabète 24,1 %, angioplastie coronaire 32,5 %, pontage coronarien 27,7 %	âge moyen 63,9 ans; mâle 77,5 %; caucasien 98,0 %; antécédents médicaux: IM 57,6 %, ICC classes I et II 28,7 %, hypertension 64,0 %, diabète 22,9 %, angioplastie coronaire 18,5 %, pontage coronarien 17,6 %	âge moyen 61,6 ans; mâle 72,5 %; caucasien 98,5 %; antécédents médicaux: IM 79,8 %, ICC classes I à III 51,5 %, hypertension 89,0 %, diabète 19,0 %, angioplastie coronaire 10,4 %, pontage coronarien 11,0%
Prise en charge	500 mg ou 1 000 mg ou 1 500 mg de ranolazine deux fois par jour, ou placebo; le seul autre antiangineux autorisé est la nitroglycérine en administration sublinguale au besoin	750 mg ou 1 000 mg de ranolazine deux fois par jour ou placebo, en association avec 180 mg de diltiazem, 50 mg d'aténolol ou 5 mg d'amlopipine par jour; la nitroglycérine en administration sublinguale au besoin	500 mg de ranolazine deux fois par jour ou placebo (1 semaine); 1 000 mg de ranolazine deux fois par jour ou placebo (6 semaines); en association avec 10 mg d'amlopipine par jour et dérivés nitrés à longue durée d'action ou mononitrate d'isosorbide, au besoin; la nitroglycérine en administration sublinguale au besoin
Principal paramètre d'intérêt	la durée de l'exercice sur tapis roulant	la durée de l'exercice sur tapis roulant	fréquence hebdomadaire moyenne des crises angineuses
Résultats secondaires	le délai d'apparition de la douleur angineuse et le délai d'apparition d'un sous-décalage de 1 mm de ST	le délai d'apparition de la douleur angineuse et le délai d'apparition d'un sous-décalage de 1 mm de ST; fréquence des crises angineuses; fréquence d'utilisation de la nitroglycérine	scores pour la consommation hebdomadaire moyenne de la nitroglycérine; scores SAQ pour la fréquence des crises angineuses, limites physiques, stabilité angineuse, perception de la maladie, satisfaction avec le traitement
Résultats	Différence moyenne par rapport au placebo (en secondes)¹: La durée de l'exercice: 24 (p=0,003); 34 (p<0,001); 46 (p<0,001); placebo=506 Délai d'apparition de la douleur angineuse: 27 (p=0,005); 46 (p<0,001); 60 (p<0,001); placebo=407 Délai d'apparition d'un sous-décalage de 1 mm de ST: 28 (p<0,001); 45 (p<0,001); 65 (p<0,001); placebo=443	Différence moyenne par rapport au placebo (en secondes)²: La durée de l'exercice: 24 (p=0,03); 24 (p=0,03); placebo=510 Délai d'apparition de la douleur angineuse: 30 (p=0,01); 26 (p=0,03); placebo=441 Délai d'apparition d'un sous-décalage de 1 mm de ST: 20 (p=0,10); 21 (p=0,09); placebo=424	Nombre moyen de crises angineuses par semaine: ranolazine 2,9, placebo 3,3 (p=0,028) Utilisation moyenne de la nitroglycérine par semaine: ranolazine 2,0, placebo 2,7 (p=0,014)
Limites de l'étude	les périodes en chassé-croisé rendent l'évaluation de la posologie optimale difficile; méthode de randomisation et analyse ITT non indiquées; 88 % des participants ont achevé les 4 périodes en chassé-croisé; exclus des patients avec une insuffisance cardiaque plus grave (classes III et IV); population à l'étude 73,3 % mâle et 91,1 % caucasien	analyse ITT non indiquée; adhésion au traitement pas évalué; exclus des patients avec une insuffisance cardiaque plus grave (classes III et IV); population à l'étude 77,5 % mâle et 98 % caucasien	population à l'étude : 72,5 % mâle et 98,5 % caucasien

ICC=insuffisance cardiaque congestive; ITT=intention à traiter, IM=infarctus du myocarde, SAQ=Seattle Angina Questionnaire; ¹résultats indiqués pour 500, 1 000, ou 1 500 mg deux fois par jour respectivement, aux niveaux creux; ²résultats indiqués pour 750 mg ou 1 000 mg deux fois par jour respectivement, aux niveaux de creux.

Le caractère applicable de ces résultats est limité par la taille modeste de l'échantillon, la conception de l'étude en chassé-croisé et la communication des résultats aux niveaux de pointe de ranolazine, ce qui pourrait entraîner la surestimation de l'effet du traitement aux niveaux de creux.

La population à l'étude a été essentiellement masculine. Certaines données probantes provenant des analyses de sous-groupe indiquent que la ranolazine pourrait être moins efficace pour le soulagement des symptômes chez les femmes¹⁹. Néanmoins, davantage d'essais visant à déceler cette différence sont nécessaires.

Effets indésirables

Aucun effet indésirable grave n'a été signalé avec ranolazine lors des essais cliniques comparatifs¹. Les effets indésirables les plus courants étaient proportionnels à la dose et comprenaient les étourdissements, la constipation, la nausée, l'asthénie et les céphalées, lesquels ont touché moins de 10 % des patients¹. Les évaluations de sous-groupe ont fait ressortir que les patients atteints d'affection respiratoire réactionnelle, d'insuffisance cardiaque congestive et de diabète ont connu la même fréquence des effets indésirables que la population plus large à l'étude. Les patients âgés de plus de 75 ans ont connu un taux plus élevé d'effets indésirables¹. Les données indiquent que la ranolazine allonge l'intervalle QT, une mesure sur l'électrocardiogramme (ECG) pouvant indiquer une prédisposition à l'arythmie cardiaque. Aucun patient n'a arrêté le traitement lors de ces essais à cause d'allongement de l'intervalle QT et il n'y avait aucun cas de rythme cardiaque dangereux signalé¹. Ces études manquaient de puissance statistique pour déceler les effets indésirables rares et des essais de plus grande envergure à long terme sont alors nécessaires pour confirmer ces résultats.

Administration et coût

La formulation à libération prolongée (ER) de la ranolazine est commercialisée aux États-Unis en comprimés de 500 mg. La dose de départ conseillée est 500 mg deux fois par jour, pouvant être augmentée jusqu'à 1 000 mg deux fois par jour au besoin en combinaison avec les antiangineux habituels¹. La ranolazine est contre-indiquée en cas de déficience hépatique. Les recommandations en matière d'ajustement des doses pour les patients atteints de déficience rénale n'ont pas été établies¹.

Le prix de la ranolazine au Canada n'a pas été fixé et la rentabilité de la ranolazine en tant que traitement d'appoint est inconnue. Le prix de gros actuel pour un comprimé ER de 500 mg est de 2,83 \$US (Celeste Marx, CV Therapeutics, Palo Alto CA : communication personnelle du 7 mars 2007). Des ECG de départ et de suivi devraient être obtenus afin d'évaluer les effets de la ranolazine sur l'intervalle QT¹. Le traitement à la ranolazine engendre alors des coûts supplémentaires liés au médicament et aux essais de suivi.

Activités dans le domaine

Plusieurs agents pharmacologiques sont à l'étude pour la prise en charge de l'angine^{20,21}.

- Une étude de phase III évalue actuellement l'ivabradine en association avec l'aténolol dans l'amélioration de la durée d'exercice chez les patients faisant de l'angine stable²².
- Deux inhibiteurs de l'oxydation des acides gras, la trimétazidine et la perhexiline, sont disponibles dans d'autres pays, mais aucun de ces médicaments n'est homologué en Amérique du Nord^{21,23}.
- Une étude de phase II recrute des patients pour étudier l'effet du fasudil (un inhibiteur Rho-kinase) sur la fonction vasculaire chez les patients atteints de coronaropathie²⁴.
- Un essai de phase IV évalue l'innocuité et l'efficacité à long terme de la testostérone chez les patients atteints de l'angine stable chronique²⁵.
- On examine l'emploi de la thérapie génique pour favoriser la croissance des vaisseaux sanguins chez les patients atteints d'angine grave. Le recrutement des patients pour des essais cliniques de phase I et II sur VesCell^{MC} (thérapie de cellules de tige se servant de cellules du sang du patient) débutera prochainement²⁶.
- La contrepulsation externe augmentée, la stimulation de la moelle épinière et la revascularisation transmyocardique au laser sont également à l'étude^{23,27}.

Taux d'utilisation

La ranolazine est le premier médicament nouveau pour la prise en charge de l'angine depuis plus de 10 ans. Ce médicament pourrait s'avérer utile en tant que traitement d'appoint chez les patients n'ayant pas eu de réponse satisfaisante à d'autres antiangineux en association avec des bêta-bloquants, l'amlodipine ou des dérivés nitrés.

MERLIN-TIMI 36 est un essai multinational qui évalue les effets de la ranolazine sur la mortalité et la récurrence ischémique chez des patients présentant un syndrome coronaire aigu (SCA)²⁸. Plus de 6 560 patients ont été randomisés pour recevoir de la ranolazine ou le placebo en plus du traitement habituel. Le suivi médian était de 348 jours. Les résultats indiquent que la ranolazine n'a pas permis une réduction statistiquement significative au niveau du délai de la première apparition des critères primaires qui sont la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde et la récurrence ischémique [ratio du hasard (RH) : 0,92 ; intervalle de confiance (IC) de 95 % : 0,83 à 1,02 ; p=0,11]. Conforme aux études précédentes, seules les récurrences ischémiques ont diminué de manière statistiquement significative sous ranolazine (RH : 0,87 ; IC de 95 % : 0,76 à 0,99 ; p=0,03). L'étude a également évalué l'innocuité à long terme de la ranolazine. Les patients traités par ranolazine avaient des taux plus élevés d'allongement du QT que le groupe placebo (0,9 % contre 0,3 %), nécessitant une

réduction des doses. Il n'y avait aucune différence statistique entre les deux groupes sur les critères primaires de sécurité qui étaient la mortalité toutes causes confondues et des arythmies symptomatiques documentées lors d'un suivi moyen d'un an. Bien que ces résultats laissent penser que la ranolazine ne soit pas efficace dans la réduction d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients présentant un SCA, des résultats positifs relatifs à l'innocuité à long terme pourraient appuyer l'utilisation de la ranolazine comme traitement d'appoint pour l'angine stable chronique.

Questions d'implantation

Vu que la ranolazine devrait être associée à d'autres antiangineux, il ne devrait pas avoir de variation dans la prescription de ces médicaments. La polythérapie avec ranolazine devrait augmenter les coûts associés au médicament supplémentaire et aux ECG de suivi. La ranolazine ne devrait pas être prescrite aux patients prenant des médicaments qui augmentent les concentrations plasmiques de la ranolazine ou qui allongent l'intervalle QT. Davantage de données probantes sont nécessaires pour élucider les avantages cliniques et la sécurité du traitement à la ranolazine.

Références

1. Ranexa: Ranolazine extended-release tablets. In: *CV Therapeutics* [site Web]. Palo Alto (CA): CV Therapeutics; 2006. Accessible au : <http://www.ranexa.com/home.html> (consulté le 4 décembre 2006).
2. Bassand JP. Clinical implications of inhibition of the late sodium current: ranolazine. *Eur Heart J Suppl* 2006;8(A):A14-A19.
3. FDA News. In: *U.S. Food and Drug Administration [site Web]*. Rockville MD: U.S. Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services; 2006. Accessible au : <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2006/NEW01306.html> (consulté le 4 décembre 2006).
4. Kannam JP, Aroesty JM, Gersh BJ. Overview of the management of stable angina pectoris. In: *UpToDate* [base de données électronique]. 14.3. Waltham (MA): UpToDate; 2006.
5. American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. *ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina)*. Bethesda (MD): American College of Cardiology Foundation; 2002. Accessible au : http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/stable/stable_clean.pdf (consulté le 4 décembre 2006).
6. Canadian Cardiovascular Outcomes Research Team. Tu JV, Ghali WA, Pilote L, Brien S, editors. *CCORT Canadian cardiovascular atlas: A collection of original research papers published in the Canadian Journal of Cardiology*. Toronto (ON): Pulsus Group; Institute for Clinical Evaluative Sciences; 2006. Accessible au : <http://www.ccort.ca> (consulté le 1^{er} décembre 2006).
7. Chow CM, Donovan L, Manuel D, Johansen H, Tu JV. Regional variation in self-reported heart disease prevalence in Canada. *Can J Cardiol* 2005;21(14):1265-71.
8. Coyle D, Chun B, Berthelot JM, Houle C, Flanagan W. Population health model for determining the burden of disease associated with coronary heart disease in Canada. *Annu Meet Int Soc Technol Assess Health Care* 1999;15:122.
9. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992;340(8833):1421-5.
10. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333(20):1301-7.
11. *1997: Consensus conference on the evaluation and management of chronic ischemic heart disease*. Ottawa (ON): Canadian Cardiovascular Society; 2007. Accessible au : http://www.ccs.ca/download/consensus_conference/consensus_conference_archives/1997_CC_Evaluation_and_Management_CIHD.pdf (consulté le 22 mars 2007).
12. 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(8):1375-82.
13. 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(3):309-16.
14. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang IZ, Meng L. 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(3):566-75.
15. Parker JO, Chaitman B, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, Wang W, et al. Rebound worsening in exercise performance was not observed after abrupt ranolazine withdrawal in patients with chronic angina in CARISA [abstract]. *Eur Heart J* 2003;24(Abtract Supplement):20.

16. Timmis AD, Chaitman BR, Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J* 2006;27(1):42-8.
17. Chaitman BR, Skettino SARA, Pepine CJ, Parker JO, Skopal JARA, Chumakova GARA, et al. Ranolazine increases exercise performance and decreases hemoglobin A1C in angina patients with diabetes [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(6 Supplement A):378A.
18. Rousseau MF, Pouleur H, Cocco G, Wolff AA. Comparative efficacy of ranolazine versus atenolol for chronic angina pectoris. *Am J Cardiol* 2005;95(3):311-6.
19. Wenger NK, Chaitman B, Vetrovec GW. Gender comparison of efficacy and safety of ranolazine for chronic angina pectoris in four randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2007;99(1):11-8.
20. Yang EH, Barsness GW, Gersh BJ, Chandrasekaran K, Lerman A. Current and future treatment strategies for refractory angina. *Mayo Clin Proc* 2004;79(10):1284-92.
21. Laham RJ, Simons M. New therapies for angina pectoris. In: *UpToDate* [database online]. 14.3. Waltham (MA): UpToDate; 2006.
22. Efficacy and safety of ivabradine on top of atenolol in stable angina pectoris. In: *ClinicalTrials.gov* [base de données électronique]. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2005. NCT00202566. Accessible au : <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00202566> (consulté le 25 janvier 2007).
23. Thadani U. Selection of optimal therapy for chronic stable angina. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2006;8(1):23-35.
24. The effect of fasudil on vascular function in humans. In: *ClinicalTrials.gov* [base de données électronique]. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2006. NCT00120718. Accessible au : <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00120718> (consulté le 25 janvier 2007).
25. Testosterone therapy on angina threshold and atheroma in patients with chronic stable angina. In: *ClinicalTrials.gov* [base de données électronique]. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2006. NCT00131183. Accessible au : <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00131183> (consulté le 25 janvier 2007).
26. Vescell(TM) for the treatment of patients with severe anginal syndrome with or without heart failure. In: *ClinicalTrials.gov* [base de données électronique]. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2006. NCT00416663. Accessible au : <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00416663> (consulté le 25 janvier 2007).
27. Spinal cord stimulation (SCS) in refractory angina. In: *ClinicalTrials.gov* [base de données électronique]. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2005. NCT00121654. Accessible au : <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00121654> (consulté le 25 janvier 2007).
28. 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(16):1775-83.

Citer comme suit: Ndegwa S. *La ranolazine (Ranexa®) dans l'angine stable chronique* [Notes sur les technologies de la santé en émergence, numéro 99]. Ottawa: Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2007.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce bulletin. Les opinions exprimées dans ce bulletin sont celles de l'ACMTS et ne représentent pas forcément celles de ses membres de comités consultatifs et de ses examinateurs.

L'ACMTS remercie les examinateurs externes qui ont eu l'obligeance de commenter les versions précédentes de ce bulletin. Examineurs : **James Brophy, MEng MD FRCPC FACC PhD**, Université McGill, **Bibiana Cujec, MD, MEd**, Université de l'Alberta.

La production de ce rapport a été rendue possible par l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau Brunswick, de la Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce rapport. Les opinions exprimées dans ce rapport ne représentent pas forcément celles du Santé Canada ou de gouvernements provinciaux ou territoriaux.

ISSN 1488-6332 (en ligne)
ISSN 1486-2972 (imprimée)
CONVENTION DE LA POSTE-PUBLICATIONS NO 40026386
RETOURNER TOUTE CORRESPONDANCE NE POUVANT
ÊTRE LIVRÉE AU CANADA À
AGENCE CANADIENNE DES MÉDICAMENTS ET
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ
600-865 AVENUE CARLING
OTTAWA ON K1S 5S8