

Ranolazyna – nowy lek stosowany w chorobie niedokrwiennej i zaburzeniach rytmu serca

Ranolazine – new drug used in coronary artery disease and arrhythmias

Krzysztof Kamiński, Ewa Dąbrowska-Żamojcin, Małgorzata Kozak, Andrzej Pawlik

Katedra Farmakologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Streszczenie

Ranolazyna stanowi bezpieczną ochronę w chorobie niedokrwiennej i indukowanych niedokrwieniem przedsionkowych i komorowych zaburzeniach rytmu. Badania eksperymentalne wykazują, że stężenia terapeutyczne ranolazyny wywierają korzystny efekt na właściwości elektrofizjologiczne przedsionków i komór. Ranolazyna chroni przed dysregulacją jonową, chroni przed przeładowaniem komórki wapniem i występującym w konsekwencji wzrostem ciśnienia rozkurczowego bez wpływu na częstość pracy serca i ciśnienia krwi. Ranolazyna z uwagi na silne protekcyjne działanie i stosunkowo niewielkie działania uboczne wykazuje pewną przewagę nad innymi obecnie stosowanymi lekami. (*Farm Współ* 2013; 6: 152-155)

Słowa kluczowe: ranolazyna, niedokrwienie, choroba niedokrwienna serca, arytmie przedsionkowe i komorowe, prądy jonowe, kanały jonowe

Summary

Ranolazine provides safe, dual protection against ischaemia and ischaemia induced atrial and ventricular arrhythmias. Experimental studies indicate that at therapeutic concentrations, ranolazine exerts significant beneficial effects on electrophysiological properties of both the atria and ventricles. Ranolazine protects against ion deregulation, prevents cellular calcium overload and the subsequent increase in diastolic tension without impacting heart rate and blood pressure. Ranolazine's potent cardioprotective effects and limited side effects offer advantages over other agents. (*Farm Współ* 2013; 6: 152-155)

Keywords: ranolazine, ischaemia, coronary heart disease, atrial and ventricular arrhythmias, ion currents, ion channels

Postępy w farmakoterapii choroby wieńcowej przyczyniły się do poprawienia jakości życia większości pacjentów. Zarówno choroba wieńcowa, jak i niewydolność krążenia niosą za sobą ryzyko występowania zaburzeń rytmu w postaci migotania przedsionków i zagrażającego życiu migotania komór [1].

Mimo intensywnego leczenia z zastosowaniem terapii konwencjonalnej, u części pacjentów nadal występują objawy niewydolności wieńcowej. Dość często też występują powikłania polekowe w postaci hipotonii, bradykardii i zaburzeń seksualnych. Poważnym problemem jest również leczenie towarzyszących

zaburzeń rytmu z uwagi na proarytmiczny efekt leków antyarytmicznych. Leki z klasy IC blokując kanał Na mogą prowadzić do depresji mięśnia sercowego, tachykardii i prowadzić do zgonu u pacjentów z chorobą wieńcową. Leki z grupy III blokujące kanał potasowy jak dofetilid czy sotalol mogą indukować *torsade de pointes*. Działający na wiele kanałów amiodaron mimo szerokiego stosowania może być przyczyną wielu pozasercowych działań niepożądanych, wykazuje szczególnie niebezpieczne działanie na gruczoł tarczowy i układ oddechowy [2]. Dronedaron, niejodowana pochodna amiodaronu, łączy w sobie mechanizm

działania niemalże wszystkich grup antyarytmików i z powodu braku wiązania jodowego wykazuje większe bezpieczeństwo stosowania. W badaniach wykazano, że w napadowym migotaniu przedsionków dronedaron zmniejsza umieralność, jednak w migotaniu utrwalonym może przyczynić się do nasilenia objawów niewydolności krążenia, udaru i zgonów z powodu powikłań sercowych. Prawdopodobnie przyczyną jest blokowanie kanałów wapniowych typu L [3].

Niedotlenienie mięśnia sercowego zmienia dostępność ATP, co jest powodem zmniejszonego napływu energii do białek odpowiadających za skurcz i rozkurcz miokardium. Białka te również odpowiedzialne są za prawidłowe funkcjonowanie kanałów jonowych. Naruszenie ich funkcji powoduje napływ i znaczny wzrost stężenia jonów Na i Ca, które dodatkowo zaburzają dysproporcję pomiędzy zaopatrzeniem a zapotrzebowaniem mięśnia sercowego w tlen [4].

W ostatnich czasach dużo uwagi poświęcono roli prądów sodowych i ich aktywacji w chorobach układu krążenia. W zdrowych miocytach depolaryzacja błony prowadzi do natychmiastowej aktywacji kanału sodowego I_{Na} po czym następuje szybka inaktywacja kanału i zanik prądu. Wynikiem szybkiej aktywacji kanału i napływu prądu sodowego jest wzrost stężenia Na i nagły wzrost potencjału. W efekcie dochodzi do otwarcia kanału wapniowego, napływu jonów wapnia do cytoplazmy i skurczu komórki mięśniowej [5].

Stany patologiczne, takie jak niedotlenienie mięśnia sercowego czy niewydolność krążenia prowadzą do zaburzeń równowagi pomiędzy zapotrzebowaniem a zaopatrzeniem serca w tlen i powodują dysregulację wewnątrzkomórkowej homeostazy Na i Ca w komórkach mięśnia sercowego. Obniżony wpływ, bądź zwiększony napływ sodu może prowadzić do komórkowego obciążenia sodem. Zwiększenie stężenia sodu może z kolei zwiększać stężenie wapnia w wyniku aktywacji wymiennika sodowo-wapniowego. Przeładowanie komórki wapniem wiąże się z niestabilnością elektryczną zwiększonym zużyciem tlenu. Zaburzenia homeostazy sodowej i wapniowej prowadzą do zaburzeń rytmu, zmniejszonej kurczliwości mięśnia, wzrostu ciśnienia późnorozkurczowego i dysfunkcji mitochondriów. W efekcie obserwujemy wzrost hydrolizy ATP i zmniejszoną produkcję ATP, co bez prawidłowej korekcy może prowadzić do śmierci komórki [6].

Kanały sodowe i wapniowe oraz pompy i wymienniki jonowe są głównym punktem uchwytu dla leków

wpływających na pracę serca.

Ranolazynę wprowadzono do leczenia choroby wieńcowej. Następnie wykazano jej właściwości antyarytmiczne. Kolejne badania wykazały działania antyarytmiczne ranolazyny zarówno w zaburzeniach przedsionkowych jak i komorowych [7,8].

Działania antyarytmiczne ranolazyny wykazano w badaniu MERLIN-TIMI 36, które obejmowało 6560 pacjentów i oceniano w nim działanie ranolazyny u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi. Ranolazyna wyraźnie obniżała występowanie nadkomorowych zaburzeń rytmu [9]. Wykazano też skuteczność działania ranolazyny zbliżoną do amiodaronu u pacjentów po leczeniu pomostami aortalno-wieńcowymi [10]. Murdock i wsp. wykazali również, że ranolazyna zwiększa skuteczność kardiowersji u pacjentów opornych na leczenie farmakologiczne [11]. Badania wykazały, że ranolazyna jest skuteczna nie tylko w nadkomorowych zaburzeniach rytmu, ale również i w tachykardii komorowej [12].

Wykazany w badaniach doświadczalnych mechanizm działania ranolazyny jest złożony. Pierwotnie sądzono, że ma on związek z hamowaniem metabolizmu kwasów tłuszczowych. Jednak stężenie wymagane do zahamowania betaoksydacji kwasów tłuszczowych jest znacznie wyższe niż stężenie terapeutyczne. Następnie zauważono, że ranolazyna blokuje kanały Na. Hamowanie kanałów sodowych I_{Na} powoduje zwolnienie narastania potencjału czynnościowego oraz podnosi rozkurczowy próg pobudliwości (diastolic threshold of excitation) i czas postrepolarizacyjnej refrakcji (postrepolarization refractoriness). Wykazano też, że ranolazyna blokuje późny kanał sodowy I_{NaI} we wczesnym etapie kaskady niedokrwienia, czego konsekwencją jest hamowanie fazy 3 potencjału [13].

Obecnie wiadomo, że mechanizm działania ranolazyny wiąże się z hamowaniem nie tylko kanałów sodowych, ale lek ten blokuje także późny prostowniczy kanał potasowy (late rectifying potassium channel) oraz późny kanał wapniowy typu L [14]. Blokowanie kanału potasowego wiąże się z przedłużeniem czasu trwania potencjału czynnościowego, natomiast blokowanie dwu pozostałych kanałów przyczynia się do skrócenia czasu trwania potencjału. Efektem jest obserwowane w niektórych badaniach klinicznych przedłużenie odcinka QTc [15]. W badaniu CARISA oceniającym skuteczność ranolazyny, wykazano średnie wydłużenie odcinka QTc o 6,1 ms przy dawce ranolazyny 750 mg oraz 9,2 ms przy dawce 1000 mg [16]. Podobne wyniki

osiągnięto w badaniu MARISA. Wpływ ranolazyny na odcinek QT może sugerować prawdopodobieństwo wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu torsades de pointes. Żadne z badań klinicznych nad ranolazyną nie potwierdziło tych przypuszczeń [17]. W badaniu CARISA wykazano korzystne działanie metaboliczne u pacjentów z cukrzycą. U pacjentów z cukrzycą obniżenie stężenia hemoglobiny A1C wynosiło około 0,5%. Uważa się, że obniżenie hemoglobiny A1C może być spowodowane zwiększeniem wrażliwości na insulinę [18]. Zaobserwowano również poprawę funkcji śródbłonna u pacjentów z chorobą wieńcową leczonych ranolazyną [19].

Ranolazyna jest mieszaniną racematów składającą się z formy S i R-ranolazyny. Jest szybko metabolizowana przez cytochrom P-450 3A w wątrobie oraz w jelicie. Ponad 70% leku jest wydalane z moczem. Profil farmakokinetyczny wymaga szczególnej ostrożności przy ustalaniu dawkowania u osób starszych, z niską masą, z łagodną niewydolnością wątroby i nerek. Ranolazyna jest przeciwwskazana w umiarkowanej i silnej niewydolności wątroby oraz w niewydolności nerek z filtracją kłębkową mniejszą niż 30 ml/min/1,73 m². Nie ma doniesień o stosowaniu ranolazyny u pacjentów po przeszczepieniu wątroby i nerek.

Ranolazyna wchodzi w interakcje z innymi lekami metabolizowanymi przez CYP3A. Ketokonazol, silny inhibitor CYP3A, podnosi stężenie ranolazyny około 3-krotnie, dlatego przeciwwskazane jest stosowanie tych leków jednocześnie. Ostrożnie należy stosować ranolazynę z werapamillem i diltiazemem, które również hamują CYP3, ale w mniejszym stopniu od ketokonazolu. Również należy zastosować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu antybiotyków makrolidowych i innych leków hamujących CYP3A. Ranolazyna

hamuje glikoproteinę P, co przyczynia się dodatkowo do wzrostu stężenia w surowicy werapamilu i innych leków będących substratami dla glikoproteiny P. Przy jednoczesnym stosowaniu ranolazyny i digoksyny obserwuje się znaczny wzrost stężenia digoksyny, dlatego przy jednoczesnym stosowaniu obu leków wymagana jest korekta dawki [20].

Najczęściej występujące działania niepożądane ranolazyny to zawroty i bóle głowy, nudności, zaparcia. Objawy te obserwowano u około 2% pacjentów. Zazwyczaj objawy ustępują w ciągu kilku tygodni, bardzo rzadko mogą być przyczyną przerwania terapii [21].

Pomimo wielu dostępnych leków leczenie choroby wieńcowej stanowi nadal poważny problem terapeutyczny. Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że ranolazyna charakteryzuje się dużą skutecznością, przy ograniczonych działaniach niepożądanych. Dodatkowo na uwagę zasługuje działanie antyarytmiczne ranolazyny, kontrola glikemii i poprawa funkcji śródbłonna. Dlatego ranolazyna stwarza możliwości dodatkowej suplementacji w leczeniu konwencjonalnym jak i nowej alternatywy w leczeniu choroby wieńcowej.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Ewa Dąbrowska-Żamojcin
Pomorski Uniwersytet Medyczny
Katedra Farmakologii
ul. Powstańców Wlkp.72; 70-111 Szczecin
☎ (+48 91) 466 15 89
✉ dabewa@vp.pl

Piśmiennictwo

1. Alasady M, Abhayaratna WP, Leong DP, i wsp. Coronary artery disease affecting the atrial branches is an independent determinant of atrial fibrillation after myocardial infarction. *Heart Rhythm* 2011;8(7):955-60.
2. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA* 2007;298(11):1312-22.
3. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, i wsp. Dronedronarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(24):2268-76.
4. Zaza A, Belardinelli L, Shryock JC. Pathophysiology and pharmacology of the cardiac „late sodium current”. *Pharmacol Ther* 2008;119(3):326-39.
5. Noble D, Noble PJ. Late sodium current in the pathophysiology of cardiovascular disease: consequences of sodium-calcium overload. *Heart* 2006;92 Suppl 4:iv1-iv5.
6. Le Grand B, Pignier C, Létienne R, i wsp. Na⁺ currents in cardioprotection: better to be late. *J Med Chem* 2009;52(14):4149-60.
7. Antzelevitch C, Belardinelli L, Zygmunt AC, i wsp. Electrophysiological effects of ranolazine, a novel antianginal agent with antiarrhythmic properties. *Circulation* 2004;110(8):904-10.

8. Fraser H, Belardinelli L, Wang LJ, i wsp. Ranolazine decreases diastolic calcium accumulation caused by ATX-II or ischemia in rat hearts. *Mol Cell Cardiol* 2006;41(6):1031-8.
9. Scirica BM, Morrow DA, Hod H, i wsp. 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(15):1647-52.
10. Miles RH, Passman R, Murdock DK. Comparison of effectiveness and safety of ranolazine versus amiodarone for preventing atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2011;108(5):673-6.
11. Murdock DK, Kaliebe J, Larrain G. The use of ranolazine to facilitate electrical cardioversion in cardioversion-resistant patients: a case series. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35(3):302-7.
12. Scirica BM, Braunwald E, Belardinelli L, i wsp. Relationship between nonsustained ventricular tachycardia after non-ST-elevation acute coronary syndrome and sudden cardiac death: observations 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* 2010;122(5):455-62.
13. Burashnikov A, Di Diego JM, Zygmunt AC, i wsp. Atrial-selective sodium channel block as a strategy for suppression of atrial fibrillation. *Ann NY Acad Sci* 2008;1123:105-12.
14. Kumar K, Nearing BD, Bartoli CR, i wsp. Effect of ranolazine on ventricular vulnerability and defibrillation threshold in the intact porcine heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19(10):1073-9.
15. Kumar K, Nearing BD, Carvas M, i wsp. Ranolazine exerts potent effects on atrial electrical properties and abbreviates atrial fibrillation duration in the intact porcine heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20(7):796-802.
16. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, i wsp. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) Investigators. JAMA* 2004;291(3):309-16.
17. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, i wsp. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *MARISA Investigators. J Am Coll Cardiol* 2004;43(8):1375-82.
18. Timmis AD, Chaitman BR, Crager M, i wsp. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J* 2006;27(1):42-8.
19. Deshmukh SH, Patel SR, Pinassi E, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Mindrescu%20C%5BAuthor%5D&cauthor=rue&cauthor_uid=19444092> Mindrescu C i wsp. Ranolazine improves endothelial function in patients with stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2009;20(5):343-7.
20. Nash DT, Nash SD. Ranolazine for chronic stable angina. *Lancet* 2008;372(9646):1335-41.
21. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E, i wsp. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. JAMA* 2007;297(16):1775-83.