

## Ranolazin'in antianginal etki mekanizması

### Ranolazin: mechanism of antianginal effects

Dr. Murat Özdemir

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

**Özet**– Ranolazin kronik stabil koroner arter hastalarında anginanın tedavisinde endike olan bir ilaçtır. Bir “metabolik modülatör” olarak doğmuş olan ilaç, bugün itibariyle bir “geç sodyum akım blokeri” olarak kabul edilmektedir. Bu yazıda ranolazinin antianginal etki mekanizması irdelenmeye çalışılmıştır.

**T**eşhis ve tedavi yöntemlerindeki tüm gelişmelere rağmen koroner arter hastalığı toplumun büyük bir kısmını tehdide devam etmektedir. Miyokart revaskülarizasyon yöntemleri ne kadar gelişmiş olursa olsun, bir kısım koroner arter hastası bütünüyle revaskülarize edilememekte ve stabil angina ile yaşamaya devam etmek durumunda kalmaktadır. Kronik stabil koroner arter hastalığı denilen bu durumda anginayı baskılamak ve hayat kalitesini artırmak amacıyla antianginal ilaçların kullanılması gerekmektedir. Klasik antianginal ilaçlar beta-blokerler, nitratlar ve kalsiyum kanal blokerleridir. Bu ilaçların etki mekanizmaları birbirinden farklı olmakla birlikte, temelde miyokardın oksijen tüketimini azaltmak veya vazodilatasyon yaparak miyokardın gerilimini azaltıp, kanlanmasını artırmak yoluyla etki etmektedirler. Bunu yaparken, kalp hızı, miyokart kontraktilesi ve kan basıncı üzerinde değişikliklere sebep olmaktadır.

Ranolazin, etki mekanizması itibariyle klasik antianginal ilaçlardan ayrılan ve 2006 yılında stabil koroner arter hastalığı tedavisinde kullanımı onaylanmış bir antianginal ilaçtır. Gerek Amerika Birleşik Devletleri, gerekse Avrupa kılavuzlarında stabil koroner arter hastalığında anginanın tedavisinde endikasyonu vardır.<sup>[1,2]</sup> Bu yazıda ranolazinin antianginal etki mekanizması ve farmakokinetik özellikleri irdelenmeye çalışılmıştır.

**Summary**– Ranolazin is indicated for the control of angina in patients with chronic stable coronary artery disease. Born as a “metabolic modulator”, ranolazine is now considered to be a “late sodium current blocker”. This review tries to summarize the mechanism of antianginal effects of ranolazine.

### Ranolazin

Oral yoldan etkili bir piperazin türevidir olan ranolazinin etki mekanizması ile ilgili görüş ve bilgiler zaman içinde değişime uğramıştır. Başlangıçta bir “metabolik modülatör” olarak kabul edilmiş olan ilaç artık bir “selektif geç sodyum akım blokeri” olarak değerlendirilmektedir.

#### Kısaltmalar:

ATP	Adenozin trifosfat
ATX-II	Deniz anemonu toksini
IKr	Potasyum akımı
INa	Sodyum akımı
INag	Geç sodyum akımı
INah	Hızlı sodyum akımı
PDH	Piruvat dehidrojenaz

### Etki mekanizması – tarihsel<sup>[3]</sup>

Ranolazinin antianginal etkinliğini açıklamaya yönelik ilk görüş ilacın bir “metabolik modülatör” olduğu yönündeydi. Bu görüş günümüzde popülerliğini yitirmiş olmakla birlikte kısaca değinilecektir.

### Miyokartta ATP ihtiyacı üç yolla karşılanır

1. Anaerobik glikoliz – Piruvat oluşumu ile sonuçlanan ve etkin olmayan bir ATP üretim yöntemi olup miyokartta sık kullanılmaz. İskemi durumlarında etkinliği artabilir. Oluşan piruvat, piruvat dehidrojenaz (PDH) enzimi aktivitesi ile trikarboksilik asit siklusuna sokulabileceği (glikoz oksidasyonu) gibi, laktata da dönüşebilir. Laktat oluşumu asidoza yol açar ve miyokart hücreleri üzerinde olumsuz etkisi vardır.

2. Yağ asidi oksidasyonu – Normal koşullarda (iskemik olmayan koşullar), miyokardın ATP ihtiyacının

büyük çoğunluğu yağ asidi oksidasyonu mekanizmasıyla karşılanır. Bu yöntem “glikoz oksidasyonu”na kıyasla daha “enerji-etkin”dir, yani ortaya çıkan her bir mol karbondioksit için daha fazla ATP üretir.

3. Glikoz oksidasyonu – “Glikoz oksidasyonu” “yağ asidi oksidasyonu”na göre daha “oksijen etkin”dir, yani belli bir oksijen miktarı varlığında daha fazla ATP üretir. Bu durumda miyokart iskemisi varlığında ATP üretim mekanizmasının “yağ asidi oksidasyonu”ndan “glikoz oksidasyonu”na kaydırılmasının bir avantaj olabileceği düşünülebilir. İşte ranolazinin etki mekanizması başlangıçta bu şekilde açıklanmıştır. İlaç yağ asitlerinin beta oksidasyonunu engelleyerek miyokardın ATP üretimini glikoz oksidasyonu yönüne kaydırmakta ve bu sayede daha “oksijen etkin” bir ATP üretimine geçirecek miyokardı iskemiden korumaktadır. İskemi durumunda ranolazinin etkisi altında “yağ asidi oksidasyonu”ndan “glikoz oksidasyonu”na geçilmesiyle;

1. Daha “oksijen etkin” bir ATP üretimi yapılır, yani daha az oksijenle kardiyak iş üretilir,

2. Miyokarda toksik olabilecek yağ asidi metabolitlerinin üretimi azalır,

3. Anaerobik glikolizinin son ürünü olan piruvatın trikarboksilik asit siklusuna girişi artar ve laktat üretimi azalır. Bu durumda kalp laktat birikiminin olumsuzluklarından korunmuş olur.

Ranolazinin bu metabolik değişime nasıl yol açtığı net değildir ancak ranolazine bağlı yağ asidi beta oksidasyonu inhibisyonunun, dolaylı olarak PDH enzimini aktive ederek glikoz oksidasyonunu artırdığı düşünülmektedir.<sup>[3,4]</sup>

Peki bu etki mekanizması neden zaman içerisinde geçerliliğini yitirmiş ve şimdilerde “tarihsel” olarak nitelendirilmektedir?

1. Bu metabolik etki terapötik aralığın üzerindeki (>10  $\mu\text{mol/L}$ ) ve ranolazine fayda gösterilmiş klinik çalışmalardan çok daha yüksek ilaç düzeylerinde ortaya çıkmaktadır, oysa daha sonra yapılan çalışmalarda, ranolazinin daha düşük konsantrasyonlarda (yaklaşık 6  $\mu\text{mol/L}$  gibi) geç sodyum akımında selektif ve kuvvetli blokaj yaptığı gösterilmiştir.<sup>[5]</sup> Bu da ranolazinin antianginal etkinliğinin asıl mekanizmasının geç sodyum akım blokajı olabileceği görüşünü ortaya çıkarmıştır.

2. Bazı hayvan çalışmalarında, ranolazine atfedilen iskemik korunmanın yağ asidi oksidasyonu inhibisyonu aracılığı ile olmadığı gösterilmiştir.<sup>[6]</sup>

### Etki mekanizması – güncel

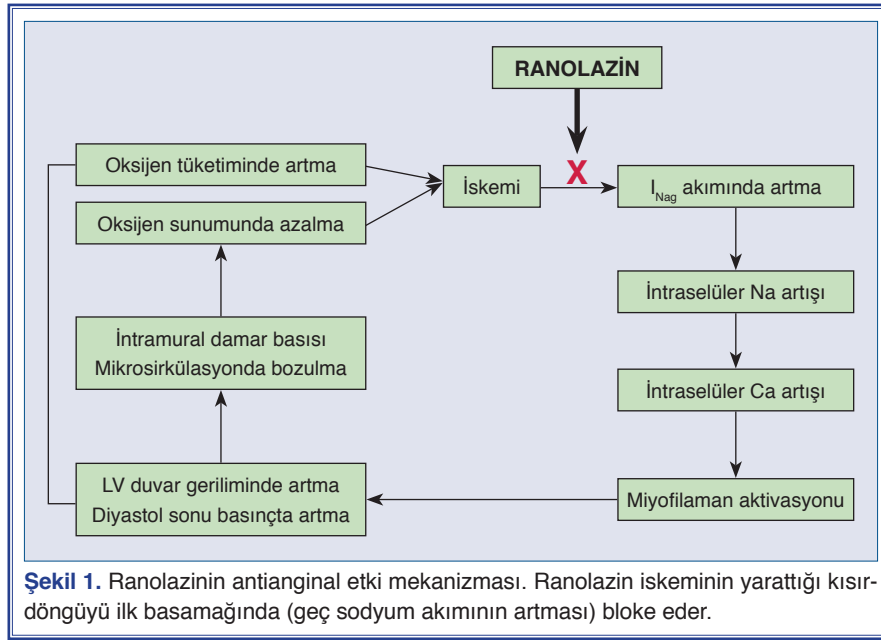
Bugün itibarıyla ranolazinin antianginal etkisinin ardında selektif “geç sodyum akımı” ( $I_{\text{Nag}}$ ) blokajının yattığı kabul edilmektedir.<sup>[7,8]</sup>

Miyokartta 2 tip sodyum akımı ( $I_{\text{Na}}$ ) bulunur. İlki hızlı sodyum akımı ( $I_{\text{Nah}}$ ) olup aksiyon potansiyelinin hızlı çıkış fazından sorumludur. Daha sonra aksiyon potansiyelinin plato fazında kaydedilen ikinci bir sodyum akımı vardır ki buna geç sodyum akımı ( $I_{\text{Nag}}$ ) adı verilmektedir. Normal koşullarda total sodyum akımının büyük kısmını  $I_{\text{Nah}}$  oluşturur, sadece çok az bir yavaş sodyum akımı ( $I_{\text{Nah}}$ 'ın %1'i kadar) vardır. Ranolazin bu 2 sodyum akımından geç olanı, hızlı olana kıyasla yaklaşık 38 kat daha kuvvetli bir şekilde bloke eder ve neredeyse selektif bir  $I_{\text{Nag}}$  blokeridir.<sup>[9]</sup>

### İskemi ve sodyum kanalları

Normal koşullarda toplam sodyum akımının çok az bir kısmını oluşturan  $I_{\text{Nag}}$  akımı bazı durumlarda artar: 1) miyositlerin deniz anemonu toksini (ATX-II), bazı kimyasallar (veratridin) ve serbest oksijen radikallerine maruz kalması, 2) Uzun QT-3 sendromu ile giden SCN5A mutasyonları ve 3) bazı hastalık durumları; hipoksi, kalp yetersizliği ve miyokart enfarktüsü sonrası durum.<sup>[9,10]</sup>

Mekanizması bilinmemekle birlikte, laboratuvar koşullarında, hipoksi durumunda  $I_{\text{Nag}}$  akımının 2–4 kat arttığı gösterilmiştir.<sup>[9]</sup> Miyokart iskemisi olması durumunda, intraselüler sodyum artışının temel kaynağı artmış  $I_{\text{Nag}}$  akımı olmakla birlikte,<sup>[11]</sup> miyokart hücreesindeki intraselüler sodyum miktarını artıran başka unsurlar da vardır: 1) Na/K ATPaz aktivitesinin azalması, 2) Na/H değiştirici aktivasyonu. Tüm bu mekanizmalar sonucunda, iskemik miyokart hücrelerinde intraselüler sodyum miktarında artmaya yol açar. Artan intraselüler sodyum düzeyi Na/Ca değiştiriciyi aktive ederek sodyumu hücre dışına çıkarmaya çalışırken, hücre içerisinde kalsiyum birikimine neden olur. Miyokart hücrelerinde intraselüler kalsiyum düzeyinin artması ile diastolde miyofilaman aktivasyonu olur ve diastolik duvar gerilimi ve diastol sonu basıncı yükselir, intramural damarlar baskı altında kalır ve koroner dolaşım bozulur. Tüm bunlar hem miyokart oksijen talebinin artmasına,



hem de azalmış diyastolik akıma bağlı olarak oksijen sunumunun azalmasına yol açar ve iskemiyi daha da artırır<sup>[7-9]</sup> (Şekil 1). Artan hücre-içi kalsiyum yükünün olası etkileri Tablo 1’de özetlenmeye çalışılmıştır.

### Ranolazinin ve iskemiyi

Hayvan çalışmalarında ranolazinin  $I_{Na_g}$  akımını baskıladığı gösterilmiştir. Hidrojen peroksitin indüklediği  $I_{Na_g}$  artışı da ranolazinin ile baskılanmıştır. Hep-sinden özgün olarak, deniz anemonu toksini ATX-II’ye (iyi bilinen bir  $I_{Na_g}$  artırıcısı) bağlı kalsiyum artışının ranolazininle baskılandığı da gösterilmiştir.<sup>[11]</sup> Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, ranolazinin  $I_{Na_g}$  akımını bloke ederek miyokartta sodyum ve

ardından kalsiyum birikimine engel olmak suretiyle aşırı kalsiyum birikiminin yarattığı ve anginayı artıran diyastolik gerilim artışını azalttığı, bunun sonucu olarak koroner kan akımını iyileştirerek anginayı azalttığı düşünülmektedir (Şekil 1). Ranolazinin tedavisi ile koroner kan akımının iyileştiği ve miyokart fonksiyonunun düzeldiğine dair kanıtlar az da olsa bulunmaktadır.<sup>[12,13]</sup> Ranolazinin ile tedavi edilen stabil koroner arter hastalarında seri miyokart perfüzyon görüntülerinde defekt boyutunun ve sol ventriküldeki dissenkroninin azaldığı gösterilmiştir.<sup>[14,15]</sup>

Ranolazinin bloke ettiği  $I_{Na_g}$  akımının normal koşullarda toplam sodyum akımının çok küçük bir kısmını oluşturduğu hatırd tutulursa, ranolazinin sadece iskemiyi duruma has bir etki mekanizması

**Tablo 1.** Hücre-içi kalsiyum yükünün olası etkileri

1. Elektriksel kararsızlık
  - Art-depolarizasyonlar
  - Aksiyon potansiyeli süresinde değişim (repolarizasyon dispersiyonu)
  - Aritmiler (VT gibi)
2. Mekanik disfonksiyon
  - Diyastolik miyofilaman aktivasyonuna bağlı diyastolik gerilim artışı
  - Oksijen talebinde artma
  - İntramural damarlar üzerinde ekstrasvasküler bası
  - Oksijen sunumunda azalma
  - Anormal kontraksiyon ve relaksasyon

olduğu söylenebilir. Gerçekten de sağlıklı noniske-mik miyositlerde, terapötik plazma seviyelerinde ranolazinin kardiyovaküler performans üzerinde ölçülebilir bir etkisi yoktur.<sup>[16]</sup> Ranolazinin çok zayıf bir kalsiyum kanal blokeri etkisi vardır ve klinik çalışmalarda kullanılan dozlarda kalp hızı veya kan basıncı üzerinde anlamlı bir etkisi gösterilememiştir.<sup>[16]</sup> Yakın zamanda ranolazinin vasküler düz kaslardaki ve sempatetik sinir uçlarındaki voltaj-kapılı sodyum kanallarını ( $Na_v$ ) ve alfa-1 adrenerjik reseptörleri bloke ettiği ve bu vasküler etkilerin de antianginal etkinliğe katkı sağlayabileceğine dair bir yayın<sup>[17]</sup> çıkmıştır. Bununla paralel biçimde, mikrovasküler anginası olan olgularda yapılan bir çalışmada, ranolazinin stres sırasındaki kalp hızı ve hız-basınç çarpımını azalttığı, yani hemodinami verilerinden tam anlamıyla bağımsız olmadığı rapor edilmiştir.<sup>[18]</sup> Bu veriler henüz çok yenidir ve ranolazinin antianginal etki mekanizmasından ne ölçüde sorumlu oldukları henüz bilinmemektedir.

Özetle, ranolazinin antianginal etkisi yavaş sodyum akımının blokajı sayesinde hücre içi kalsiyum birikiminin engellenmesi yoluyla ortaya çıkmaktadır (Şekil 1).

Geç sodyum akımının azalması ile aksiyon potansiyeli süresinin ve EKG'deki QT aralığının kısalması beklenir. Oysa ranolazin kontrollü koşullarda aksiyon potansiyeli süresinde minimal de olsa uzamaya yol açar. Bunun muhtemel nedeni ranolazinin geç sodyum akımı dışında başka bazı akımlar üzerinde de etkisinin olmasıdır. Bunların başında geç rektifiye edici potasyum akımı ( $I_{Kr}$ ) gelir. Bu akımın ranolazin ile azalması aksiyon potansiyeli süresinde uzamaya yol açar. Bir taraftan sodyum ( $I_{Na}$ ), bir taraftan potasyum ( $I_{Kr}$ ) akım blokajı sonucunda ranolazin aksiyon potansiyeli süresinde sadece minimal bir uzamaya yol açar. Günde 2 defa 500–1000 mg dozlarında kullanıldığında, QTc'de ortalama 2–5 milisaniye uzama gözlenir. Yine de, QT uzaması var olan veya QT uzatan ilaç kullananlarda ranolazin kontrendikedir.<sup>[16]</sup> Ranolazine bağlı aksiyon potansiyeli süresi uzaması kalp hızından bağımsızdır; beraberinde erken art depolarizasyonlar ve transmural repolarizasyon dispersiyonu görülmez, bu nedenle tetiklenmiş aktivite ve “torsades de pointes” tipi ventriküler takiaritmiler beklenmez.<sup>[16,19]</sup> Ranolazinin antiaritmik etkileri bu derlemenin amacını aştığından detaylara değinilmemiştir, okuyucu başka kaynaklardan yararlanabilir.<sup>[20]</sup>

## Ranolazinin farmakokinetiği

Oral alımdan 4–6 saat sonra maksimal plazma konsantrasyonuna ulaşır. Günde iki defa alınması gerekir ve bu şekilde kullanıldığında kararlı duruma üç gün içinde ulaşır. Emilimi gıdalardan etkilenmez. Oral biyoyararlanımı %30–55 arasındadır ve %65 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Angina tedavisinde etkili plazma ranolazin konsantrasyonu 2–6  $\mu\text{mol/L}$ 'dir. %75–85 oranında karaciğerde CYP3A4 üzerinden metabolize edilerek atılır.<sup>[16,19]</sup>

Ranolazin bir P-glikoprotein inhibitörüdür. Kuvvetli CYP3A inhibitörleri (ketokonazol, diltiazem, verapamil, makrolidler, HIV proteaz inhibitörleri ve grefurt suyu) ile birlikte kullanımı önerilmez. Digoksin düzeyini 1.4–1.6 kat artırır. Varfarinle bilinen bir etkileşimi yoktur.<sup>[16,19]</sup>

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

## KAYNAKLAR

1. 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.
2. 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.
3. Anderson JR, Nawarskas JJ. Ranolazine. A metabolic modulator for the treatment of chronic stable angina. *Cardiol Rev* 2005;13:202–10.
4. Tafreshi MJ, Fisher E. Ranolazine: a new approach to management of patients with angina. *Ann Pharmacother* 2006;40(4):689–93.
5. Makielski JC, Valdivia CR. Ranolazine and late cardiac sodium current—a therapeutic target for angina, arrhythmia and more? *Br J Pharmacol* 2006;148:4–6.
6. Wang P, Fraser H, Lloyd SG, McVeigh JJ, Belardinelli L, Chatham JC. A comparison between ranolazine and CVT-4325, a novel inhibitor of fatty acid oxidation, on cardiac metabolism and left ventricular function in rat isolated perfused heart during ischemia and reperfusion. *J Pharmacol Exp Ther*

- 2007;321:213–20.
7. Conti CR. Inhibition of sodium-dependent calcium overload to treat myocardial ischemia. *Clin Cardiol* 2006;29:141–3.
  8. Aslam S, Gray D. Ranolazine (Ranexa) in the treatment of chronic stable angina. *Adv Ther* 2010;27:193–201.
  9. 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 4:6–14.
  10. Sossalla S, Maier LS. Role of ranolazine in angina, heart failure, arrhythmias, and diabetes. *Pharmacol Ther* 2012;133:311–23.
  11. Hasenfuss G, Maier LS. Mechanism of action of the new anti-ischemia drug ranolazine. *Clin Res Cardiol* 2008;97:222–6.
  12. Stone PH, Chaitman BR, Stocke K, Sano J, DeVault A, Koch GG. The anti-ischemic mechanism of action of ranolazine in stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:934–42.
  13. 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.
  14. Venkataraman R, Belardinelli L, Blackburn B, Heo J, Iskandrian AE. A study of the effects of ranolazine using automated quantitative analysis of serial myocardial perfusion images. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:1301–9.
  15. Venkataraman R, Chen J, Garcia EV, Belardinelli L, Hage FG, Heo J, et al. Effect of ranolazine on left ventricular dyssynchrony in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2012;110:1440–5.
  16. Chaitman BR. Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions. *Circulation* 2006;113:2462–72.
  17. Virsolvy A, Farah C, Pertuit N, Kong L, Lacampagne A, Reboul C, et al. Antagonism of Nav channels and  $\alpha$ 1-adrenergic receptors contributes to vascular smooth muscle effects of ranolazine. *Sci Rep* 2015;5:17969.
  18. Bairey Merz CN, Handberg EM, Shufelt CL, Mehta PK, Minissian MB, Wei J, et al. A randomized, placebo-controlled trial of late Na current inhibition (ranolazine) in coronary microvascular dysfunction (CMD): impact on angina and myocardial perfusion reserve. *Eur Heart J* 2016;37(19):1504–13.
  19. Dobesh PP, Trujillo TC. Ranolazine: a new option in the management of chronic stable angina. *Pharmacotherapy* 2007;27:1659–76.
  20. Pulford BR, Kluger J. Ranolazine Therapy in Cardiac Arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 2016;39:1006–15.