

رانولازین:

داروی ضد آنژین صدری جدید با اثر ضد آریتمی قلبی

دکتر مرتضی ثمینی

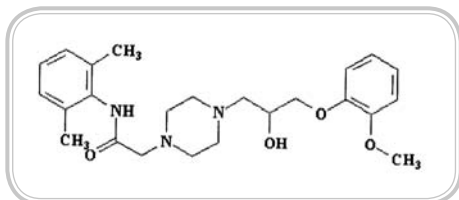
استاد فارماکولوژی

■ مقدمه

رانولازین (Ranolazine) داروی جدیدی است که توسط FDA برای درمان آنژین مزمن تایید شده است. این دارو اثرات خود را از طریق تغییر در جریان تاخیری سدیم (Late sodium current) عمل می‌کند و با این اثر باعث تغییر در غلظت سدیم درون سلولی شده و کانال‌های کلسیم وابسته به سدیم را در ایسکمی میوکاردی تحت تاثیر قرار داده و بنابراین، به طور غیرمستقیم از اوردوز (overdose) کلسیم که باعث ایسکمی قلبی می‌شود، جلوگیری می‌کند. جریان دیررس سدیم در سلول‌های قلبی در مقایسه با جریان

سریع بسیار کوچک است ولی با توجه به این که در سرتاسر پتانسیل عمل جریان دارد می‌تواند در تجمع سدیم در هر سیکل قلبی سهیم باشد. جریان تاخیری سدیم به دو طریق می‌تواند در آغاز آریتمی شرکت کند:

- از طریق ایجاد نقص در رپلاریزاسیون
 - از طریق آغاز late afterdepolarisation
- مربوط به نوسانات کلسیم در شرایط تجمع سدیم کلسیم (sodium-calcium overload conditions). بنابراین، به نظر می‌رسد که کم کردن جریان تاخیری سدیم دارای سودمندی‌های درمانی به ویژه در مواردی مثل ایسکمی که در آن تجمع سدیم -



شکل ۱ - ساختار شیمیایی رانولازین

دهه ۱۹۸۰ داروهای بلاکر کانال‌های کلسیم وارد صحنه درمان آنژین شدند و بالاخره رانولازین در سال ۲۰۰۶ توسط FDA به عنوان درمان جدید آنژین تایید شد و امروزه برای درمان آنژین پایدار مزمن در دسترس می‌باشد. رانولازین یک داروی ضدآنژین تایید شده است که برخلاف بتا - بلاکرها، نیترات‌ها یا بلاکرها کانال‌های کلسیم تعداد ضربان‌های قلب یا فشارخون را تحت تاثیر قرار نمی‌دهد. با پی بردن به مکانیسم اثر انحصاری رانولازین راه برای کشف روش‌های جدید برای کنترل علائم آنژین مزمن باز شده است. ساختار شیمیایی رانولازین در شکل (۱) نشان داده شده است.

■ موارد مصرف رانولازین

□ آنژین پایدار مزمن

رانولازین برای درمان آنژین صدی مزمن تجویز می‌شود. این دارو با نام برند Ranexa به صورت قرص‌های ۵۰۰ میلی‌گرمی خوراکی فیلم کووتد آهسته آزادکننده ساخته شده است و با مصرف منظم آن ایجاد درد سینه تسکین پیدا می‌کند. این دارو حملات حاد درد سینه را تسکین نمی‌دهد. این دارو باید در بیمارانی مصرف شود

کلسیم مشکل اصلی است، باشد.

امروزه بیماری‌های قلبی - عروقی یک مشکل پزشکی، اجتماعی و مالی قابل توجه به شمار می‌آیند، به طوری که در آمریکا روزانه ۲۴۰۰ نفر از بیماری قلبی - عروقی می‌میرند و گزارش شده که بیش از ۹ میلیون نفر آمریکایی مبتلا به آنژین صدی بوده و سالانه بیش از ۱۵۰ میلیارد دلار هزینه مستقیم و غیر مستقیم در ارتباط با این بیماران می‌باشد.

آنژین پایدار مزمن (Chronic stable angina) از به وجود آمدن یک عدم تعادل بین اکسیژن در دسترس میوکارد و اکسیژن مورد نیاز در ناحیه با پلاک آترواسکلروتیک کرونری ایجاد می‌شود.

درمان مدرن برای آنژین مزمن شامل استفاده از داروها و Revascularization می‌باشد. درمان مرسوم باعث اصلاح عدم تعادل ایسکمیک می‌شود و این اثر را از طریق کم کردن ضربانات قلب فشارخون و یا پیش بار قلب ایجاد کرده و باعث کاهش در نیاز عضله قلب به اکسیژن می‌شود. در نیم قرن گذشته پیشرفت‌های درمانی در بیماران مبتلا به آنژین پایدار قابل توجه بوده است. بتا -

بلاکرها که اولین بار در سال ۱۹۶۲ وارد صحنه درمان شدند به خاطر این‌که مرگ و میر پس از سکت قلبی را کاهش می‌دهند به صورت درمان خط اول برای بیماران مبتلا به بیماری کرونر قلبی در آمده‌اند. Revascularization برای این بیماران در سال ۱۹۶۷ با جراحی پیوند coronary artery by pass آغاز شد و در سال ۱۹۷۷ امکان آنژیوپلاستی عروق کرونر percutaneous transluminal فراهم گردید. در

که از سایر داروهای ضدآنژین استفاده کرده‌اند ولی هنوز تسکین کافی در علائم بیماری آن‌ها ایجاد نشده است. رانولازین می‌تواند با بتا - بلاکرها، نیترات‌ها، بلاکرها، کانال‌های کلسیم ضدپلاکت‌ها، داروهای پایین‌آورنده چربی خون داروهای مهارکننده ACE و بلاکرها، گیرنده‌های آنژیوتانسین II مصرف شود. نشان داده شده که در بیمارانی که این دارو را همراه با آنتولول، آملودیپین یا دیلتیازم مصرف می‌کنند حملات آنژین را کاهش داده و تحمل به ورزش را افزایش می‌دهد.

بیمار مبتلا به آنژین پایدار مزمن، به بیماری اطلاق می‌شود که علی‌رغم درمان، هنوز علائم آنژین را داشته و دلیل عینی برای ایسکمی در او وجود دارد. درمان استاندارد برای این بیماران شامل بعضی یا همه موارد زیر (بسته به مورد) می‌باشد: نیترات‌های خوراکی، گلیسرین تری‌نیترات زیرزبانی، یک بتا - بلاکر مناسب، داروی بلاکر کانال‌های کلسیم، استاتین‌ها، آسپیرین، رژیم غذایی پایین‌آورنده چربی خون، درمان مناسب برای زیادی فشارخون و دیابت شیرین، رژیم ورزش مناسب به بیمار و حذف کامل همه محصولات دخانیات. رانولازین داروی ضدآنژین جدیدی است که خواص منحصر به فرد داشته و اکنون برای تسکین علامتی در بیماران مبتلا به آنژین پایدار مزمن در دسترس است.

□ آریتمی بطنی ناشی از ایسکمی و

Ischemia-reperfusion

رانولازین هم‌چنین در آریتمی بطنی فیبریلاسیون دهلیزی تازه شروع شده و برادیکاردی در بیماران مبتلا به بیماری شریان کرونر سودمند

است. برای بیماران مبتلا به بیماری ایسکمیک قلب، داروهای ضدآریتمی سالم و موثر بسیار کم هستند. در این بیماران با ضد آریتمی‌های گروه I مثل کینیدین، فله کائینید، پروپافنون و پروکابین امید خطر پروآریتمیک بودن وجود دارد و باید با احتیاط مصرف شوند. مصرف بتا - بلاکرها و بلاکرها، کانال‌های کلسیم مثل دیلتیازم و وراپامیل، با توجه به اثرات جانبی مثل آهسته کردن ضربان قلب، محدود است و بنابراین، به وجود یک داروی ضدآریتمی سالم و موثر برای درمان این بیماران نیاز مبرم وجود داشته است. در ایالات متحده آمریکا و اروپا رانولازین برای درمان آنژین صدری مزمن (یعنی ایسکمی میوکارد) تایید شده و مطالعات تجربی جدید نشان داده که این دارو اثر حفاظت قلب (Cardioprotective) در ischemia-reperfusion دارد. رانولازین افزایش دامنه سگمان S-T و اندازه ناحیه انفارکت (ناحیه مبتلا به نکروز ایسکمیک) را کاهش داده و عملکرد stunned myocardium در ناحیه اطراف انفارکت را افزایش می‌دهد. مطالعات تجربی نشان داده که رانولازین می‌تواند اثر درمانی به عنوان داروی ضدآریتمی در بیماری ایسکمیک قلب داشته باشد. این دارو اثر ضدآریتمی قوی داشته و آریتمی بطنی را کاهش می‌دهد و در ضمن می‌تواند در درمان تاکیکاردی فوق بطنی فیبریلاسیون با آغاز جدید، و برادیکاردی‌ها سودمند باشد. تصور شده که مهارکننده جریان تاخیری سدیم (رانولازین) می‌تواند بافت‌های ایسکمیک و ischemic-reperfusion را از آریتمی بطنی محافظت کند.

□ رانولازین

همچنین باعث کاهش هموگلوبین A1C(HbA1C) در بیماران مبتلا به دیابت می‌شود.

■ فارماکوکینتیکس رانولازین

بهره‌دهی بدنی رانولازین از راه خوراکی ۳۵ تا ۵۰ درصد است. با مصرف ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز، غلظت یکنواخت (C_{ss}) در عرض سه روز ایجاد می‌شود. نیمه عمر دارو ۷ ساعت و میزان اتصال آن به پروتئین ۶۲ درصد است. رانولازین در کبد توسط آنزیم‌های سیتوکرم P450 (عمدتاً CYP3A4) و به مقدار کم CYP2D6 متابولیزه می‌شود. ۷۵ درصد از راه کلیه و ۲۵ درصد از راه روده دفع می‌شود. فقط ۵ درصد دارو به صورت دست نخورده از کلیه دفع می‌شود. متابولیت‌های اصلی رانولازین از طریق N-دِ آلکیل‌سیون حلقه پی‌پیریدین O-دِ آریلاسیون قسمت متوکسی فنوکسی و هیدرولیز عامل آمید، اکسیژناسیون در جایگاه ۴ مولکول دارو و بالاخره کانونجی شدن با اسید گلوکورونیک تولید می‌شوند. رانولازین مهارکننده ضعیف CYP3A4 و CYP2D6 می‌باشد.

رانولازین به خوبی در بیماران مبتلا به نارسایی با شدت متوسط کبدی تحمل می‌شود ولی حداکثر غلظت پلاسمایی آن در مقایسه با افراد سالم افزایش نشان می‌دهد. کلیرنس رانولازین در نارسایی کلیوی کاهش می‌یابد. فارماکوکینتیکس رانولازین وابسته به جنس نبوده و در بیماری‌های دیابت و نارسایی قلبی تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد.

■ تداخل اثر رانولازین با داروهای دیگر

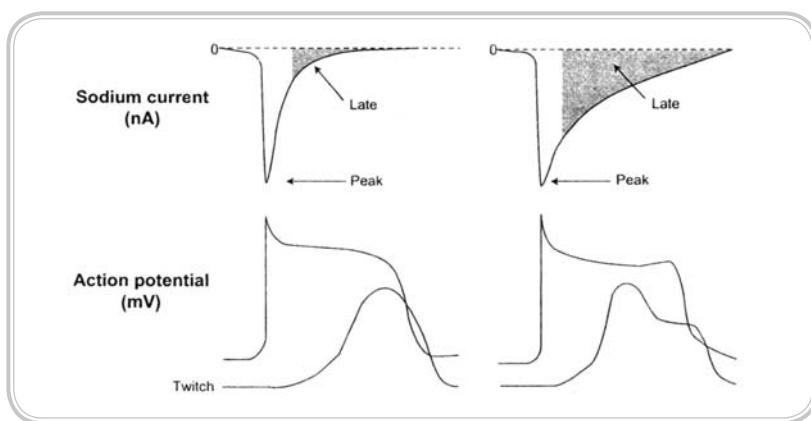
مصرف توام کتوکونازول (یک مهارکننده CYP3A4) باعث افزایش غلظت خونی رانولازین می‌شود. دیلتیازم (۶۰ میلی‌گرم سه بار در روز به مدت ۷ روز) باعث مهار متابولیسم رانولازین می‌شود. سیمواستاتین غلظت پلاسمایی رانولازین را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد ولی رانولازین، غلظت حداکثر سیمواستاتین را تا ۲ برابر افزایش می‌دهد. رانولازین غلظت دیگوکسین را نیز ۱/۵ برابر افزایش می‌دهد. با مصرف هم‌زمان رانولازین و استاتین‌ها، میوزیت و افزایش در آنزیم‌های کبدی دیده نمی‌شود. وراپامیل (با دوز بیشتر از ۳۶۰ میلی‌گرم در روز) یک مهارکننده CYP3A4 است که می‌تواند باعث افزایش جذب رانولازین شده و غلظت پلاسمایی آن را افزایش دهد. نباید در بیماران مبتلا به preexisting QTc prolongation که آسیب کبدی یا کلیوی داشته باشند یا در حال مصرف داروهای افزایش‌دهنده QTc یا مهارکننده‌های قوی CYP3 باشند، مصرف شود. رانولازین فاصله QT را در الکتروکاردیوگرام طولانی می‌کند. در ۵ درصد بیماران ممکن است این افزایش به ۱۵ میلی‌ثانیه یا بیشتر برسد که فوق‌العاده خطرناک است و می‌تواند منجر به مرگ ناگهانی قلبی (SCD) شود. بنابراین، از مصرف هم‌زمان رانولازین با سایر داروهایی که فاصله QT را طولانی می‌کنند، باید اجتناب شود.

■ مکانیسم اثر رانولازین

اثر ضدآنژی رانولازین در ارتباط با مهار کردن جریان تاخیری سدیم (late sodium influx) و کم کردن ناهنجاری‌های ریپولاریزاسیون بطنی و

قلبی با یک تعادل بین ورود سدیم و مکانیسم‌های efflux (خروج) مشخص می‌شود. دیپولاریزه شدن سلول از فعال شدن سریع کانال‌های سدیم غشا که منجر به جریان یون‌های سدیم به داخل می‌شود (فاز 0) نتیجه می‌گردد. به این کانال‌ها peak I_{Na} channels نیز اطلاق می‌شود. کانال‌های I_{Na} peak به سرعت غیرفعال شده و باعث به وجود آمدن یک تجمع کوتاه مدت سدیم می‌شود (فاز 2). سدیم درون سلولی بعداً اجازه به آزاد شدن کلسیم داخل سلولی از شبکه سارکوپلاسمیک را می‌دهد که به اکتین و میوزین متصل شده و منجر به انقباض میوکارد می‌شود. با انتقال سدیم و کلسیم به خارج سلول توسط پمپ سدیم و Na^+/Ca^{2+} exchanger، هومئوستاز داخل سلولی مجدداً برقرار می‌شود. در شرایط پاتولوژیک مثل ایسکمی، هیپرتروفی

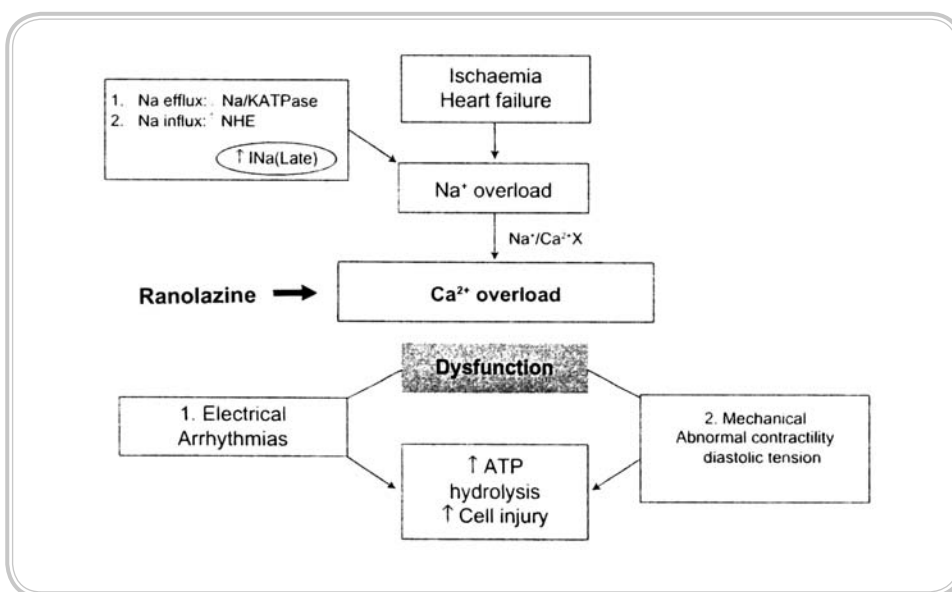
انقباض‌ها در ارتباط با ایسکمی است. بالا رفتن مقدار سدیم همراه با ایسکمی باعث افزایش کلسیم درون سلولی می‌شود. اورلودسدیم می‌تواند از کاهش efflux و افزایش influx در حین ایسکمی ایجاد شود. نتیجه این کار افزایش کلسیم داخل سلولی از طریق پمپ تعویض کننده سدیم - کلسیم (sodium - calcium exchanger) است. به هم خوردن هومئوستاز سدیم و کلسیم منجر به ناپایداری الکتریکی، آریتمی، بدکاری مکانیکی (کاهش قدرت انقباض و افزایش تنش دیاستولی)، بدکاری میتوکندری‌ها، کاهش تولید ATP و آسیب سلولی می‌شود. ناهنجاری‌های قلبی همراه با افزایش late influx of sodium هستند که منجر به بدتنظیمی هومئوستاز یونی شده و باعث بدکاری الکتریکی و انقباض می‌شوند (شکل ۲). در شرایط فیزیولوژیک طبیعی، عملکرد میوسیت



شکل ۲ - نمایش شماتیک جریان آهسته سدیم.
A - نرمال
B - increased late sodium influx

نکروز سلولی می‌گردد (شکل ۳).
 گرچه در تحقیقات ابتدایی درباره رانولازین ادعا می‌شد که اثر ضدایسکمی این دارو بیشتر به مهار شدن اکسیداسیون اسیدها چرب و تغییر دادن متابولیسم به اکسیداسیون گلوکز مربوط می‌باشد، این اثر با غلظت‌های خیلی بالاتر از غلظت پلاسمایی درمانی دارو در انسان ایجاد می‌شود. مطالعات بعدی نشان دادند که مکانیسم اثر رانولازین در غلظت‌های خونی درمانی عمدتاً مربوط به مهار I_{Na} late بوده و با مهار I_{Na} late از overload کلسیم درون سلولی جلوگیری و طبعاً اثرات الکتریکی و مکانیکی زیان‌آور حاصل از زیادی کلسیم را نیز مانع می‌شود (شکل ۳). اثرات رانولازین در شرایط ایسکمیک دو جانبه است. اولاً

بطن چپ و نارسایی قلبی در حین فاز ۲ پتانسیل عمل یک I_{Na} late وجود دارد. سدیم زیادی در داخل سلول باعث I_{Na} late overload کلسیم درون سلولی می‌شود و این کار از طریق معکوس شدن انتقال توسط پمپ تعویض‌کننده سدیم - کلسیم (Na^+/Ca^{2+} exchanger) صورت می‌گیرد که انقباض‌های طولانی میوکارد را به دنبال داشته و نهایتاً منجر به دیس‌فانکشن میوکارد، ناپایداری الکتریکی و افزایش $wall$ tension دیاستولی و بدکاری میتوکندری می‌شود. در نهایت، افزایش $diastolic$ $wall$ tension موجب فشار بسترهای عروقی شده و منجر به کاهش بیشتر جریان خون کرونری، افزایش نیاز میوکارد به اکسیژن و نهایتاً



شکل ۳ - اختلال یونی در ایسکمی و نارسایی قلب و نتایج آن

باعث کاهش طولانی شدن غیرطبیعی و بدکاری انقباض‌های میوکارد (عامل افزایش نیاز به اکسیژن) شده و ثانیاً جریان خون کرونری و رسیدن اکسیژن کافی به میوکارد را اصلاح می‌کند (با مناسب کردن عملکرد دیاستولی). به نظر می‌رسد که رانولازین روی میوسیت‌های نرمال اثر کمی داشته باشد زیرا در این سلول‌ها مقدار I_{Na} late حداقل می‌باشد.

■ عوارض جانبی رانولازین

بررسی‌های بالینی نشان داده که رانولازین معمولاً به خوبی تحمل شده و عارضه جانبی قابل توجهی ایجاد نمی‌کند. از مهم‌ترین عوارض جانبی آن می‌توان به سرگیجه، یبوست، تهوع، سردرد شکم درد و احساس ضعف و سنکوپ اشاره نمود. برای تحمل بهتر دارو حداکثر دوز پیشنهادی رانولازین ۱۰۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز می‌باشد.

■ نتیجه‌گیری

درمان دارویی برای آنژین پایدار مزمن در ۲۵ سال گذشته پیشرفت چندانی نداشت تا این که در ۲۰۰۶ رانولازین برای درمان این بیماری تایید گردید. رانولازین یک مهارکننده I_{Na} late است که از تجمع پاتولوژیک کلسیم درون سلولی در ایسکمی و نارسایی قلبی جلوگیری می‌کند. بررسی‌های بالینی متعدد کارایی بالینی این دارو را در کنترل علائم آنژین و بهتر کردن تحمل کار بدنی در بیماران مبتلا به بیماری کرونر قلبی را نشان داده‌اند. رانولازین برای مصرف در بیماران مبتلا به آنژین صدری پایدار مزمن سالم بوده و عاری از اثرات قابل توجه همودینامیک می‌باشد.

بنابراین، رانولازین یک داروی ضدآنژین ایده‌آل است، در حالی که درمان با داروهای قبلی مثل بتا - بلاکرها، بلاکرها، کالهای کانال‌های کلسیم یا نیترات‌ها به وسیله ایجاد برادیکاردی، هیپوتانسیون یا ایجاد اختلال در راه‌های هوایی محدود می‌شود. اگرچه رانولازین به عنوان یک داروی ضدآنژین مورد تایید قرار گرفته، بتا - بلاکرها باید به خاطر کم کردن مرگ و میر پس از سکنه قلبی هنوز داروی خط اول در نظر باشند. طولانی شدن جزیی QTC توسط رانولازین ظاهراً بدون عواقب بالینی است و تحقیقات انجام شده برای این دارو اثر ضدآریتمی پیشنهاد کرده است. مکانیسم اثر انحصاری رانولازین برای این دارو، اثرات سودمند در نارسایی قلبی و کنترل دیابت را پیشنهاد می‌کند. در نتیجه می‌توان پیشنهاد کرد که رانولازین یک داروی ضدآنژین سالم و موثر با درجه سلامتی تایید شده و با یک مکانیسم اثر جدید است.

منابع

1. Dhalla AK. Ranolazine, an antianginal agent, markedly reduces ventricular arrhythmias induced by ischemia and ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 297: H1923 - H 1929.
2. Noble D. Noble PJ. Late sodium current in the pathophysiology of cardiovascular disease: consequences of sodium - calcium overload. *Heart* 2006; 92: IV 1- IV 5
3. Nash DT. Nash SD. Ranolazine for chronic stable angina. *Lancet* 2008; 372: 1335 - 1341
4. Vadnais DS. Wenger NK. Emerging clinical role of ranolazine in the management of angina. *Tehrapeu Clin Risk Manag* 2010; 6: 517 - 530