CARDIONCOLOGIA 2017

PROGRAMMA

8:00 REGISTRAZIONE DEI PARTECIPANTI

Ranolazina: gestione della cardiopatia ischemica e nuove acquisizioni in ambito di cardioprotezione

E NUOVE ACQUISIZIONI IN AMBITO DI CARDIOPROTEZIONE
MAURO GIORGI

DISCUSSANT: ANGELO SANTE BONGO, PATRIZIA RACCA

ERTENSIONE
RINGHEN
OLOGO *GIULIA BENEVOLO*
NISTA *ALBERTO MILAN*
LOGO:
LA TERAPIA ANTI-IPERTENSIVA *ALESSANDRO BONZANO*

DISCUSSANT: PATRIZIA PREGNO, MARCO SICURO

1 APRILE 2017 TORINO

Mauro GIORGI
S.C. CARDIOLOGIA U - OSP. MOLINETTE
CITTA' della SALUTE e della SCIENZA di TORINO

Cos’è la RANOLAZINA ?

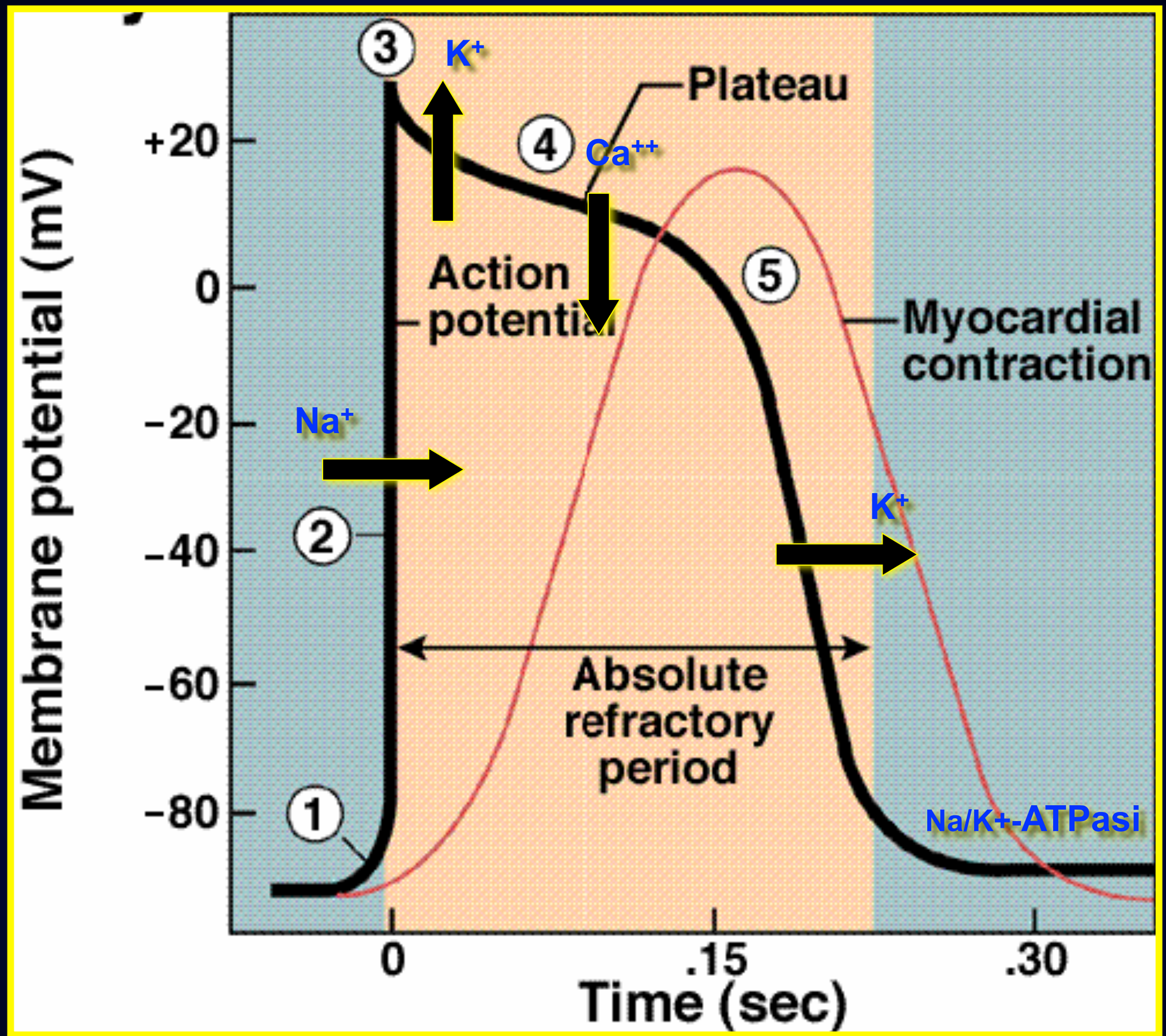
AZIENDA OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA

Ranolazina: caratteristiche essenziali

- Inibizione della **corrente tardiva di Na^+**
- **Nessuna interferenza** con parametri emodinamici (FC, PAO)
- **INDICAZIONE**: terapia **aggiuntiva** nel trattamento **sintomatico** dei pazienti con **angina pectoris stabile non adeguatamente controllati** con le terapie antianginose di prima linea **o che non le tollerano**
- **DOSAGGI**: **375 - 500 - 750 mg bid** ("up titration" in 2-4 sett)

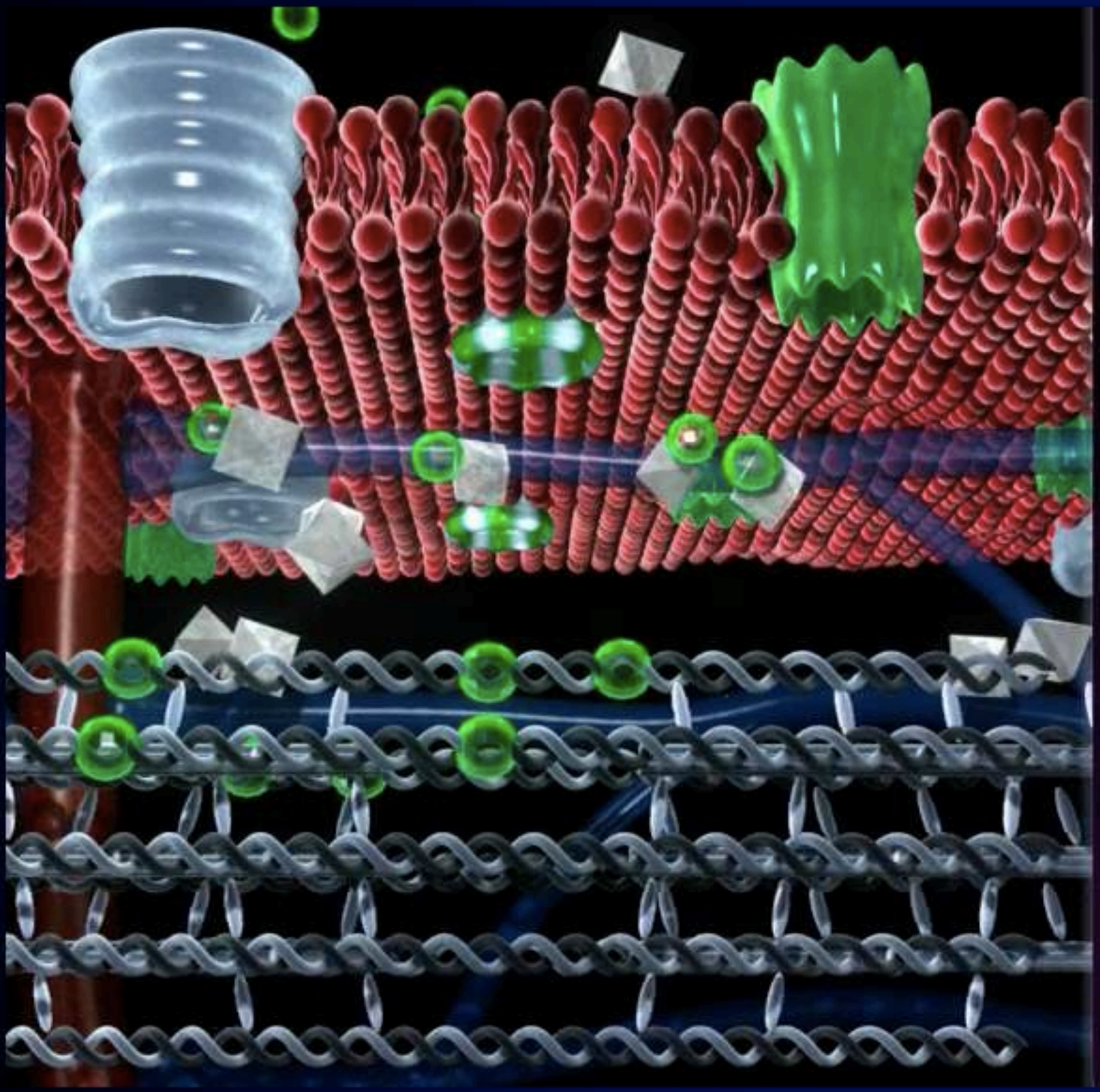
Come agisce la RANOLAZINA ?

AZIENDA OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA


Membrane potential (mV)
+20
0
−20
−40
−60
−80
3
K+
Plateau
4
Ca++
Action potential
5
Myocardial contraction
Na+
2
K+
Absolute refractory period
1
Na/K+-ATPasi
0
.15
.30
Time (sec)

Il normale ciclo di contrazione/rilasciamento dipende in gran parte dall'attività dei **canali Na^+** situato all'interno dei cardiomiociti, attivati nel momento in cui la membrana cell si depolarizza

La **corrente del Na^+** è responsabile della **fase ascendente del potenziale d'azione** e contribuisce alla fase di **plateau**, consentendo la normale attività elettrica cardiaca. Dopo picco, **corrente breve tardiva (**chiusura ritardata)



Contrazione normale del cardiomiocita

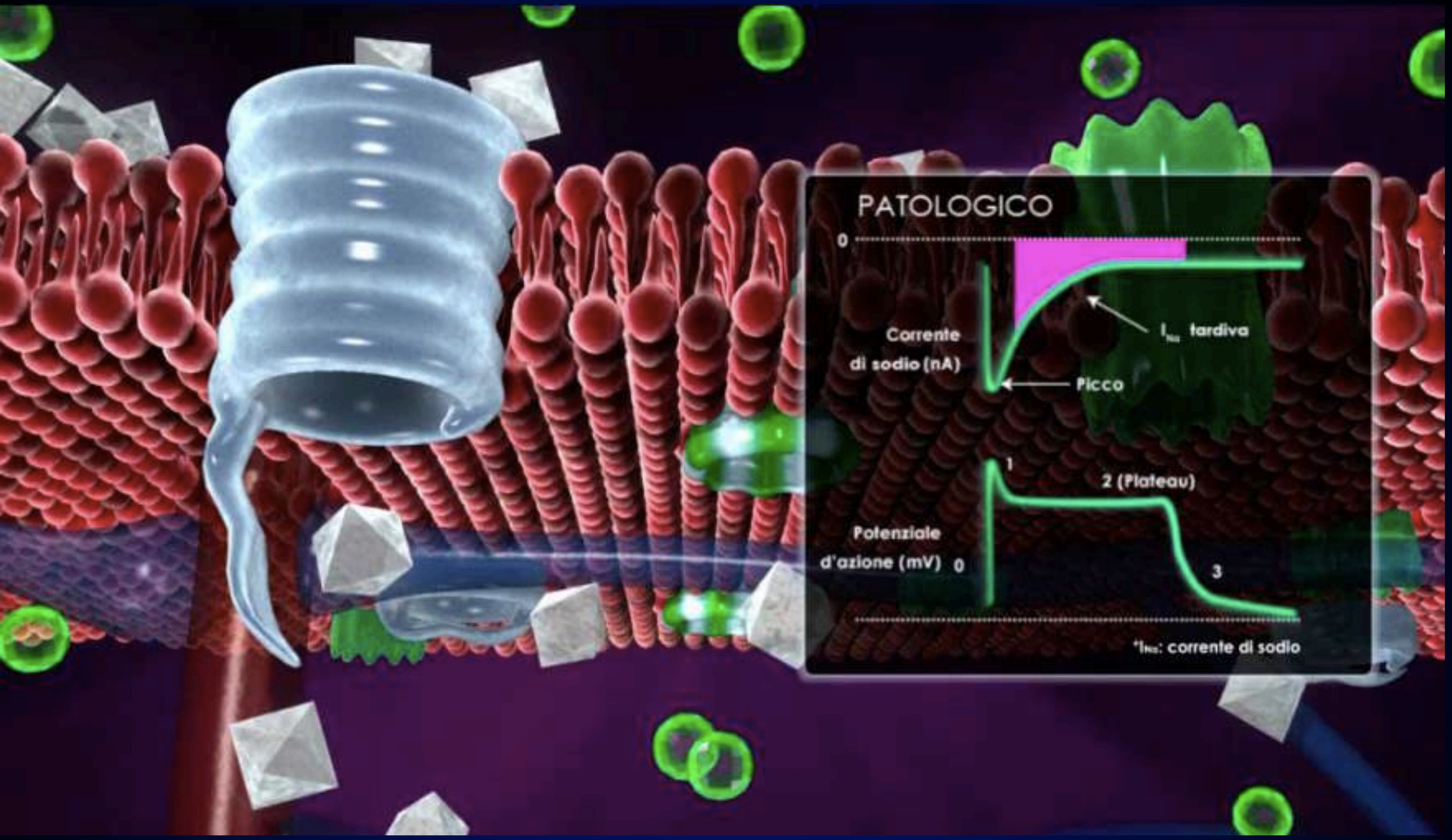
- Influsso di sodio attraverso i canali del sodio
  - picco di corrente del sodio

- Influsso di calcio attraverso i canali del calcio

- Rilascio di calcio da parte del reticolo sarcoplasmatico

- Contrazione

CARDIOMIOCITA ISCHEMICO



Numerosi canali Na^+ **non si chiudono** completamente, causando un rilascio patologico e tardivo di ioni Na^+ e, quindi, un **sovraccarico di Na^+**: il **PA risulta prolungato** con conseguenti alterazioni ecgrafiche. Lo scambiatore Na/Ca in direzione inversa ➔ **sovraccarico di Ca^{++} sodio-indotto** ➔ **⬇rilasciamento**

Ischemia

Angina

*I_{Na} rapida in ingresso

↑ *I_{Na} tardiva

Sovraccarico di sodio

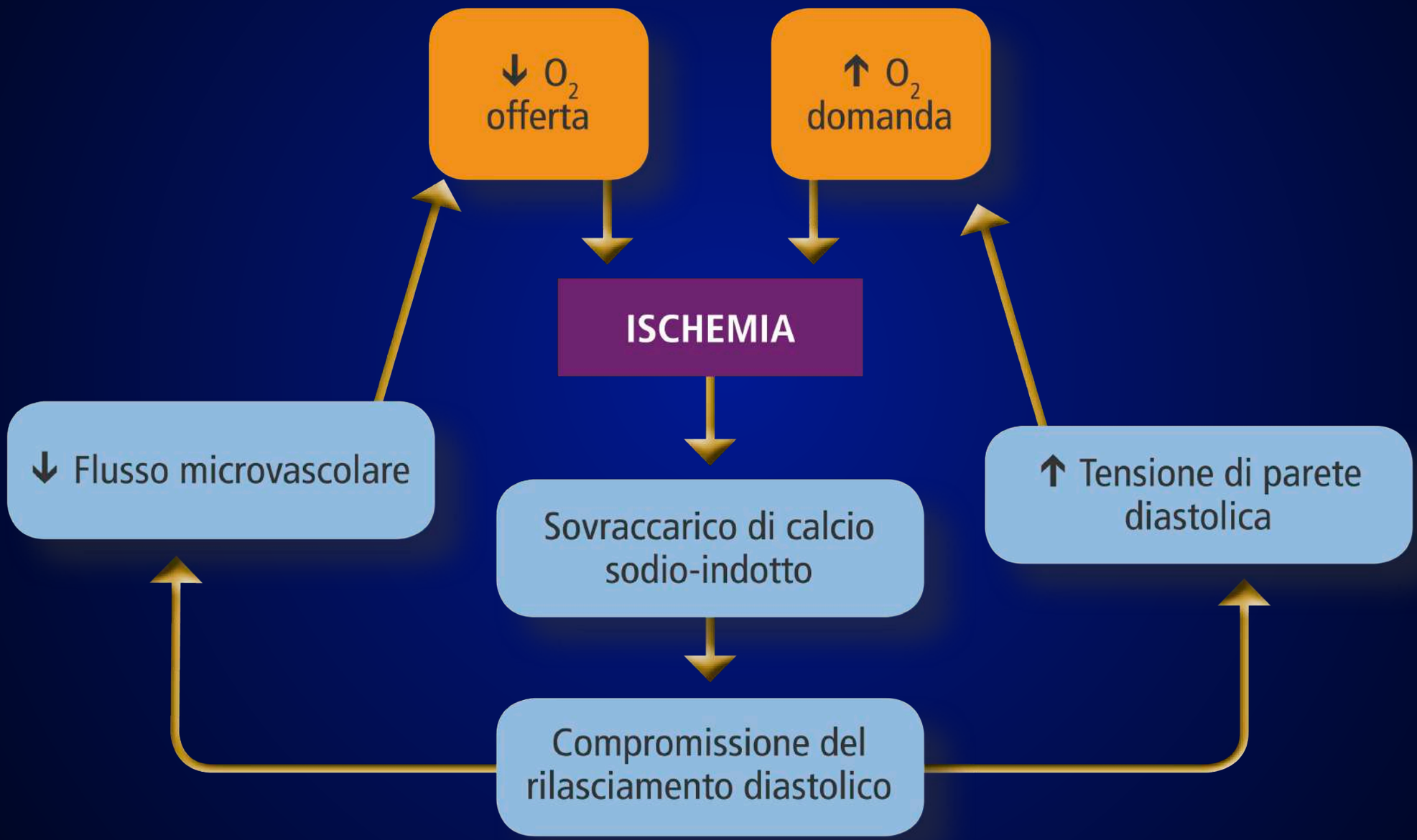
Sovraccarico di calcio

Ridotto rilasciamento diastolico

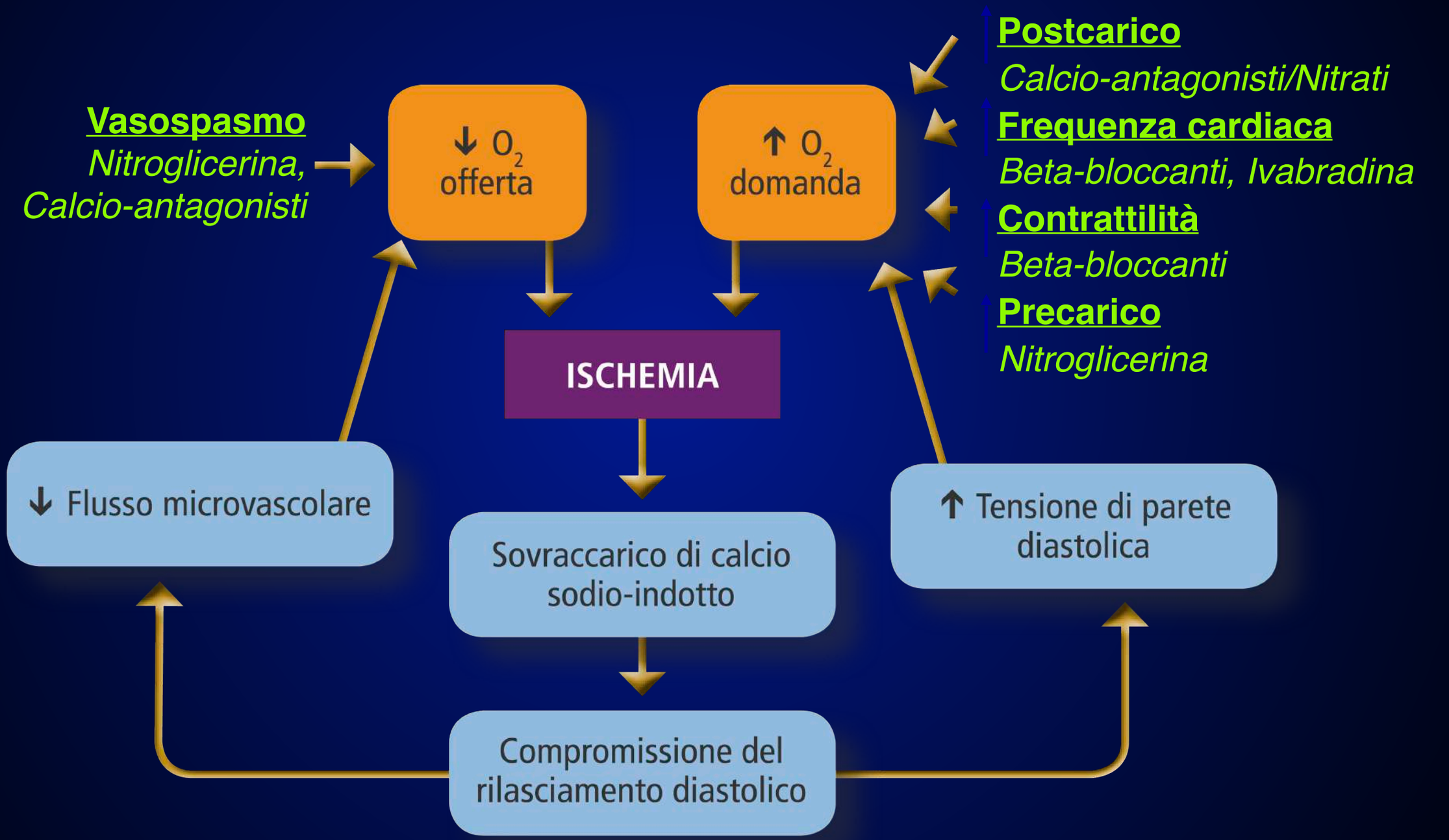
↑ Tensione diastolica della parete

Compressione microvascolare e ipoperfusione

ISCHEMIA GENERA ALTRA ISCHEMIA

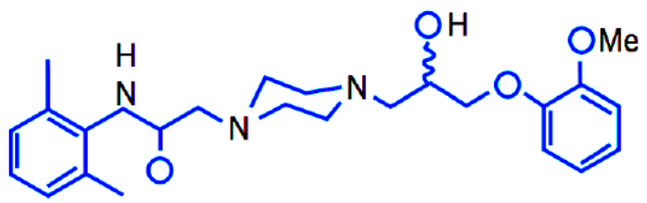


TERAPIE ANTI-ANGINOSE CONVENZIONALI



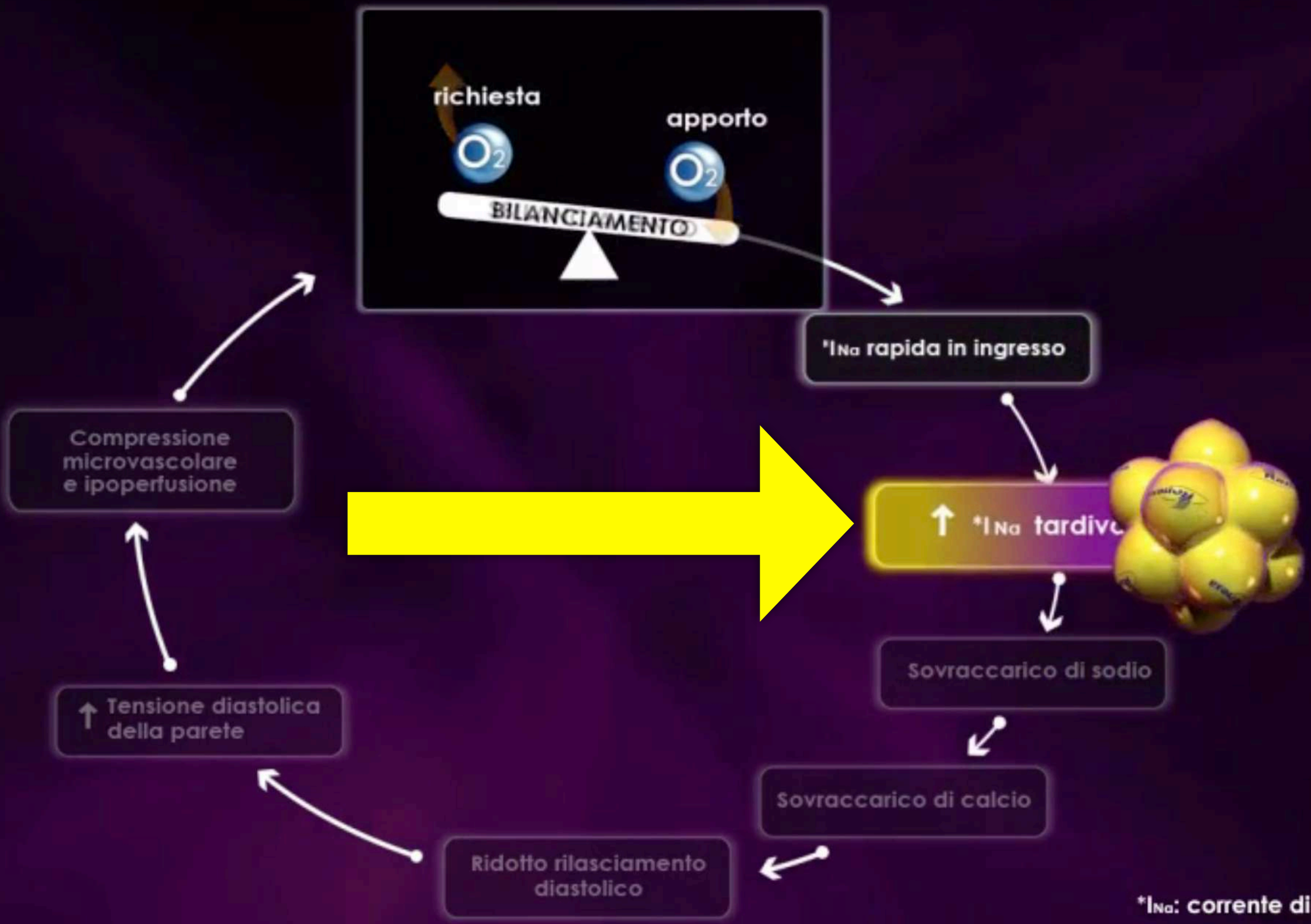
MECCANISMO D'AZIONE DELLA RANOLAZINA

Figure 1. The molecular structure of ranolazine

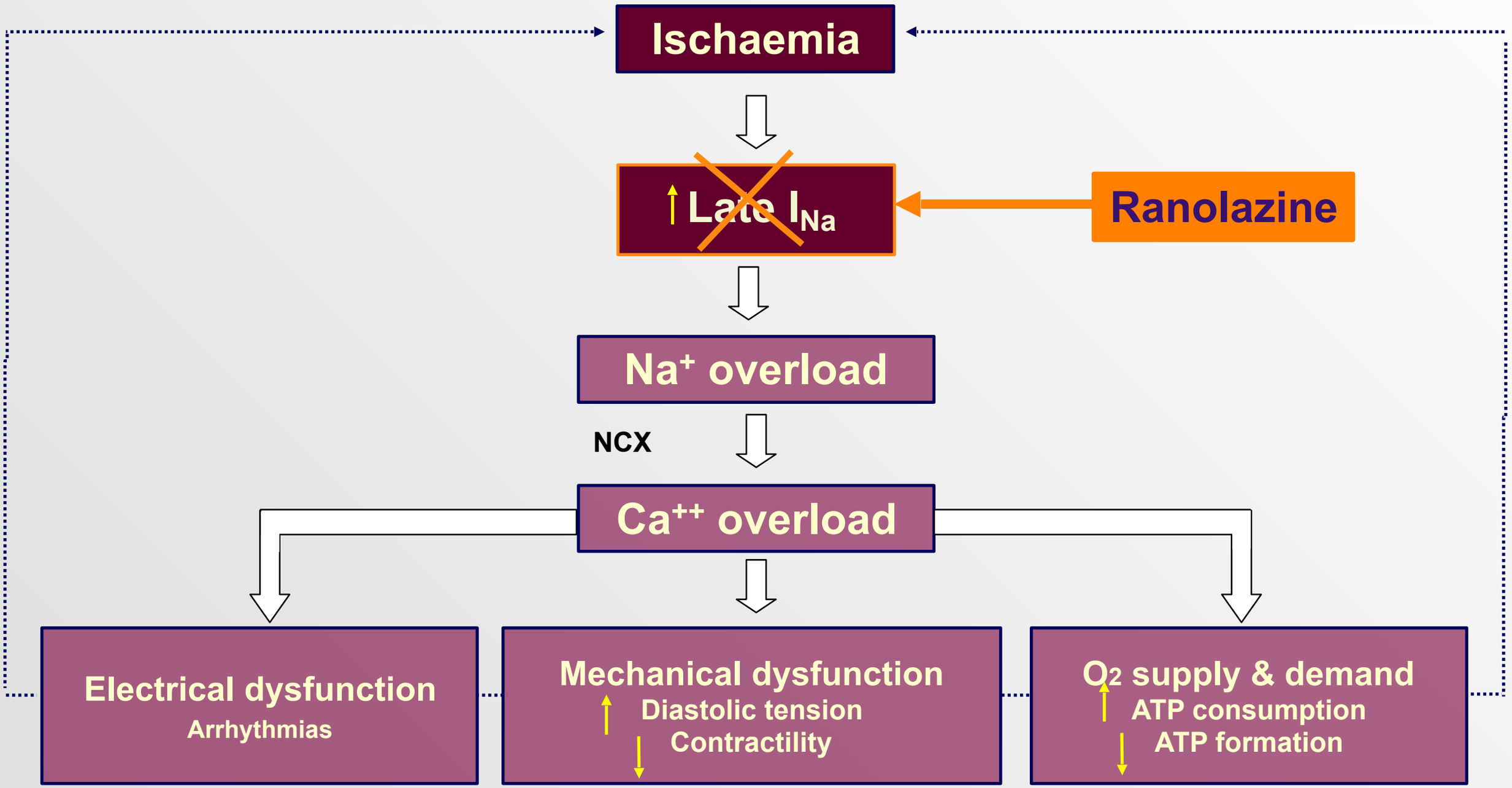


INIBIZIONE CORRENTE TARDIVA DEL NA^+

MECCANISMO D'AZIONE DELLA RANOLAZINA



Ranolazine: mechanism of action



Hasenfuss G, Maier LS. Clin Res Cardiol 2008;97:222-26.
Maier LS. Cardiol Clin 2008;26:603-14.

NCX: sodium-calcium exchanger

Quali trials hanno validato la RANOLAZINA ?

AZIENDA OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA

Studi Clinici Principali

MARISA
N=191

Angina cronica

Ranolazina
monoterapia
vs placebo

ERICA
N=565

Angina cronica

Ranolazina vs placebo
in aggiunta ad
amlodipina 10 mg

CARISA
N=823

Angina cronica

Ranolazina
vs placebo
in aggiunta
alla terapia standard

MERLIN-TIMI 36
N=6560

SCA NSTEMI

Ranolazina vs placebo
in aggiunta alla
terapia standard

5) Chaitman JAMA 2004; 291:303-316 9) Chaitman JACC 2004; 43:1375-82
10) Stone, JACC 2006; 48:566-75 11) Morrow JAMA, 2007; 297:1775-1783

Risultati dei trials

- Aumento durata esercizio al treadmill (valle e picco)
- Più tardiva comparsa di sottoST al treadmill
- Riduzione del n° di attacchi anginosi (anche post-SCA)
- Riduzione del consumo di TNG
- Gli effetti anti-anginosi ed anti-ischemici non dipendono dalle variazioni di PAO o FC
- Buona tollerabilità

Quali controindicazioni alla RANOLAZINA ?

AZIENDA OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA

RANOLAZINA: controindicazioni

- **Ipersensibilità** al principio attivo o a qualsiasi degli eccipienti
- **Insufficienza renale grave** (clearance creatinina <30 ml/min)
- **Insufficienza epatica moderata o grave**
- Somministrazione concomitante di **inibitori forti del CYP3A4** *(es. itraconazolo, ketoconazolo, voriconazolo, posaconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV, claritromicina, telitromicina, nefazodone, succo di pompelmo)*
- Somministrazione concomitante di **antiaritmici di classe Ia** *(**chinidina**, disopiramide, procainamide)* o di **classe III** (***sotalolo**, dofetilide)* diversi dall'amiodarone

AZIENDA OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA

RANOLAZINA E DIFFERENZE ETA' CORRELATE: EVENTI AVVERSI

	<70 anni			≥70 anni		
	% Placebo (n=420)	% Ranolazina (n=604)	Valore *p*	% Placebo (n=132)	% Ranolazina (n=231)	Valore *p*
Qualsiasi EA	**31.2**	**32.1**	**0.79**	**32.6**	**44.2**	**0.034**
Qualsiasi evento cardiaco	**8.8**	**6.3**	**0.14**	**1.5**	**0.9**	**0.62**
Costipazione	**1.7**	**5.5**	**0.02**	**1.5**	**13.0**	**<0.001**
Nausea	**1.0**	**3.5**	**0.012**	**0.8**	**5.2**	**0.037**
Dispepsia	**0.7**	**1.0**	**0.74**	**0.8**	**3.5**	**0.16**
Vertigini	**2.1**	**4.3**	**0.79**	**2.3**	**6.5**	**0.83**
Cefalea	**2.4**	**2.3**	**1.00**	**0.8**	**3.5**	**0.16**
Edema periferico	**1.7**	**1.8**	**1.00**	**3.0**	**3.9**	**0.78**
Astenia	**0.5**	**1.0**	**0.48**	**0.8**	**3.9**	**0.10**

Rich MW, et al. Am J Geriatr Cardiol 2007;16:216-21.

Cosa dicono le Linee Guida ?

AZIENDA OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA

GUIDELINES

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

CLASS IIa

1. Treatment with a long-acting nondihydropyridine calcium channel blocker (verapamil or diltiazem) instead of a beta blocker as initial therapy for relief of symptoms is reasonable in patients with SIHD (420). *(Level of Evidence: B)*
2. Ranolazine can be useful when prescribed as a substitute for beta blockers for relief of symptoms in patients with SIHD if initial treatment with beta blockers leads to unacceptable side effects or is ineffective or if initial treatment with beta blockers is contraindicated (846). *(Level of Evidence: B)*
3. Ranolazine in combination with beta blockers can be useful when prescribed for relief of symptoms when initial treatment with beta blockers is not successful in patients with SIHD (847,848). *(Level of Evidence: A)*

European Heart Journal (2013) **34**, 2949–3003
doi:10.1093/eurheartj/eht296

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

Angina relief

1st line

Short-acting Nitrates, *plus*

- **Beta-blockers** *or* **CCB-heart rate** ↓
- Consider **CCB-DHP** *if* low heart rate or intolerance/contraindications
- Consider **Beta-blockers + CCB-DHP** *if* CCS Angina > 2

May add or switch (1st line for some cases)

2nd line

Ivabradine
Long-acting nitrates
Nicorandil
Ranolazine[a]
Trimetazidine[a]

+ Consider Angio → PCI – Stenting *or* CABG

Event prevention

- Lifestyle management
- Control of risk factors

+ Educate the patient

- Aspirine[b]
- Statins
- Consider ACEI or ARBs

Documento di consenso
ANMCO/GICR-IACPR/SICI-GISE:
La gestione clinica del paziente
con cardiopatia ischemica cronica

G Ital Cardiol 2016;17(7):529-569

Terapia di prima linea

Betabloccante

sintomi non controllati

Associazione con

Ranolazina

Associazione con

Ivabradina

limitatamente a:
pazienti in RS,
con FC ≥70 b/min
e disfunzione VS

Da valutare:

- Calcioantagonisti
- Nitrati LA
- Trimetazidina

controindicazioni
o intolleranza

Terapia di prima linea

Ranolazina

Terapia di prima linea

Ivabradina

limitatamente a:
pazienti in RS,
con FC ≥70 b/min
e disfunzione VS

Da valutare:

- Calcioantagonisti
- Nitrati LA

Che ruolo può avere la Ranolazina nella cardioprotezione da terapie antitumorali?

AZIENDA OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA

European Journal of Heart Failure

EXPERIMENTAL

Ranolazine protects from doxorub… stress and cardiac dysfunction

Carlo G. Tocchetti ✉, Andrea Carpi, Carmela Coppola, Marika Campesan, Antonella Arcari, Giovanna Piscopo, Maria Gaia Monti, Claudia De Lorenzo, Claudio Arra, … Nicola Maurea

Annals of Oncology 25 (Supplement 4): iv53–iv57, 2014
doi:10.1093/annonc/mdu325.16

…OXORUBICIN-CARDIOTOXICITY IS BLUNTED IF …ANOLAZINE IS ADMINISTERED AFTER DOXORUBICIN …REATMENT, IN EXPERIMENTAL MODELS

…[1], C. Coppola[2], G. Piscopo[2], D. Rea[3], F. Galletta[2], C. Maurea[2], … Maurea[4]
…nto di Oncologia Addominale, Istituto Nazionale Tumori – I.R.C.C.S - …e Pascale, Naples, ITALY
…y, National Cancer Institute, Pascale Foundation, Naples, ITALY
…perimental Research, National Cancer Institute, Pascale Foundation, …LY
…y, INT Pascale Naples, Naples, ITALY

http://dx.doi.org/10.1124/jpet.113.204057
J Pharmacol Exp Ther 346:343–349, September 2013

…erimental Therapeutics

rete oncologica
PIEMONTE | VALLE D'AOSTA

Possibile uso "off target": Ranolazina come cardioprotezione nella cardiotossicità di terapie antitumorali

Treat

ELSEVIER

Review

Ranolazine in the prevention of anthracycline cardiotoxicity ☆

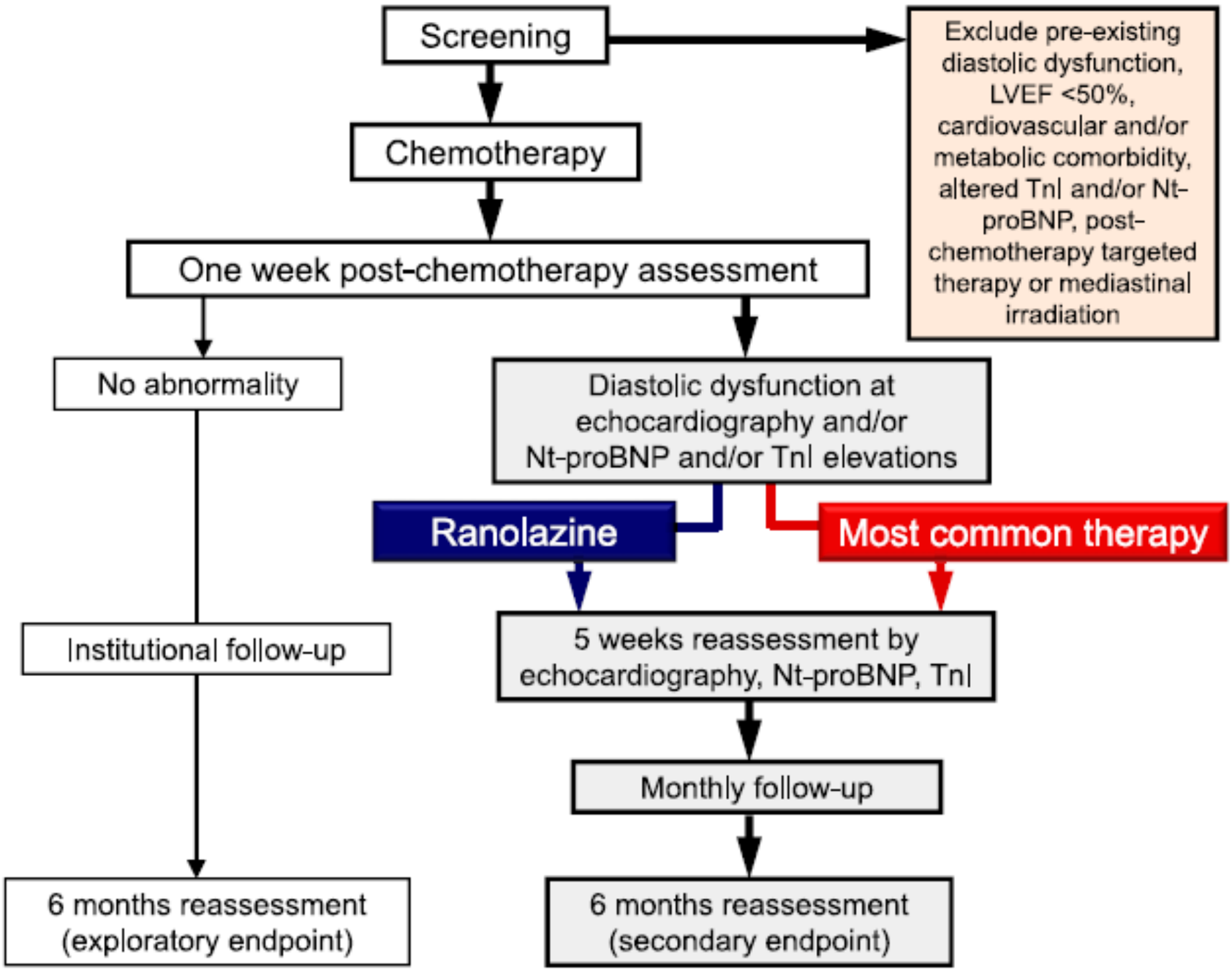
Francesco Corradi[a], Luca Paolini[a], Raffaele De Caterina[a, b], .

PM414 Ranolazine prevents trastuzumab-cardiotoxicity in experimental models

Nicola Maurea, Carmela Coppola, Giovanna Piscopo, Clemente Cipresso, Domenica Rea, Sabato A. Boccia, Claudio Arra

The INTERACT Study

The Ranolazine to Treat Early Cardiotoxicity Induced by Antitumor Drugs



Minotti G et al. J Pharmacol Exp Ther 2013

Ranolazina e cardioprotezione: le evidenze sperimentali in attesa dei risultati dei trials clinici

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

European Journal of Heart Failure (2014) **16**, 358–366
doi:10.1002/ejhf.50

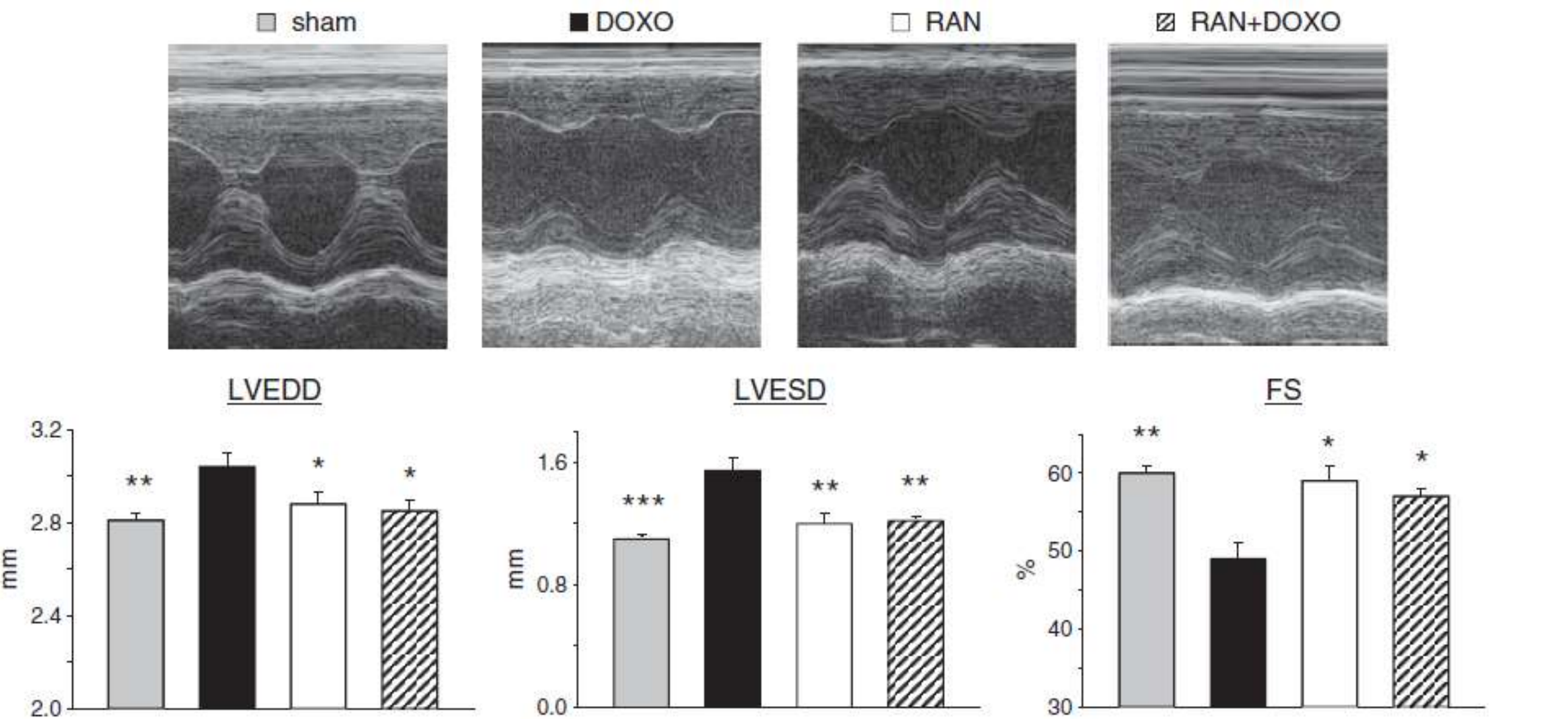
Ranolazine protects from doxorubicin-induced oxidative stress and cardiac dysfunction

Carlo G. Tocchetti[1]*, Andrea Carpi[2], Carmela Coppola[3], Cristina Quintavalle[4], Domenica Rea[5], Marika Campesan[2], Antonella Arcari[7], Giovanna Piscopo[3], Clemente Cipresso[3], Maria Gaia Monti[6], Claudia De Lorenzo[4], Claudio Arra[5], Gerolama Condorelli[4], Fabio Di Lisa[2], and Nicola Maurea[3]

[1]Clinica Montevergine, Mercogliano (AV), Italy; [2]Department of Biomedical Sciences and CNR Institute of Neuroscience, University of Padova, Padova, Italy; [3]Division of Cardiology, National Cancer Institute, Pascale Foundation, Naples, Italy; [4]Department of Molecular Medicine and Medical Biotechnology, Federico II University, Naples, Italy; [5]Division of Animal Experimental Research, National Cancer Institute, Pascale Foundation, Naples, Italy; [6]Department of Translational Medical Sciences, Federico II University, Naples, Italy; and [7]IRCCS Neuromed, Pozzilli, Italy

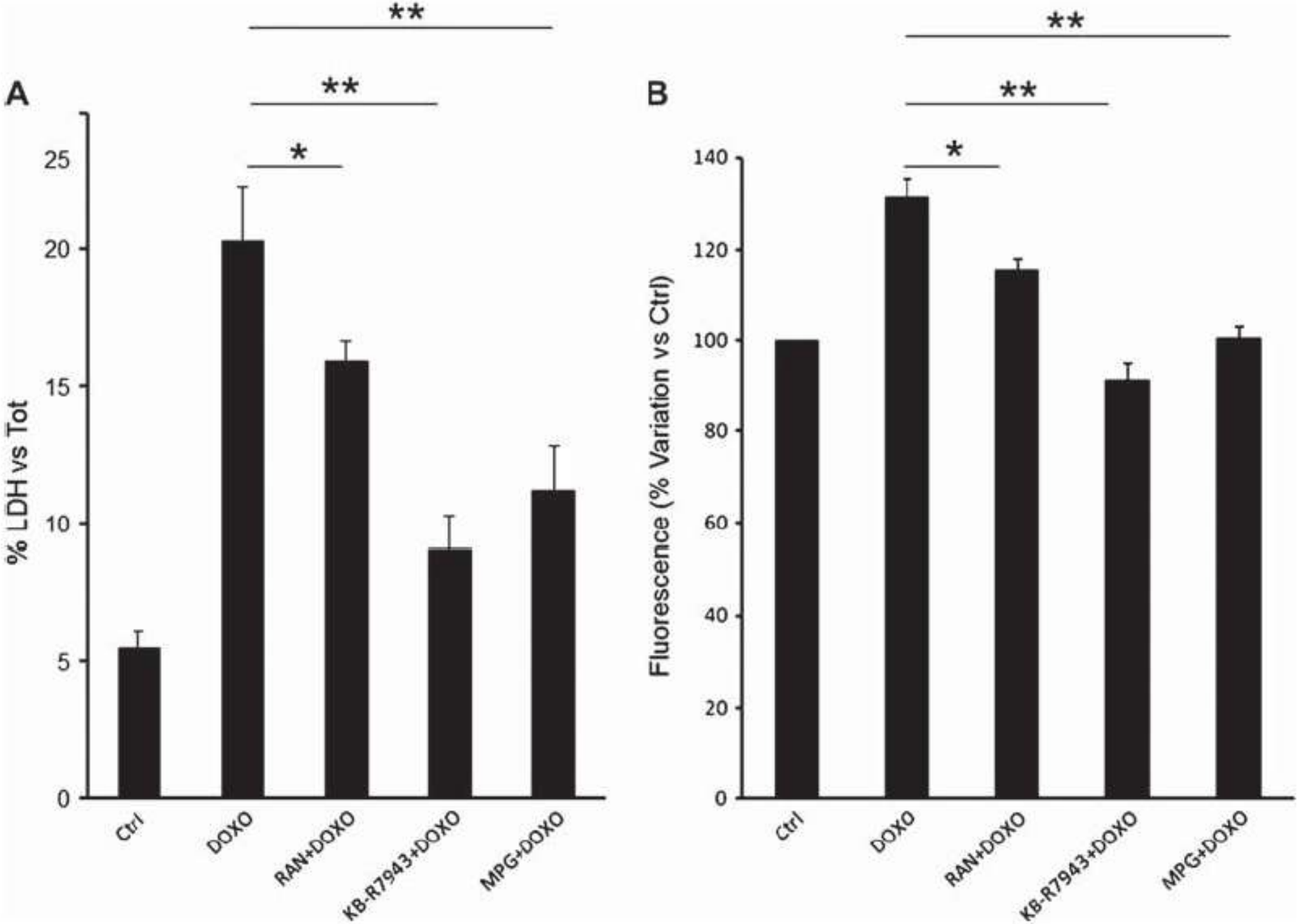
Received 31 July 2013; revised 18 November 2013; accepted 22 November 2013; online publish-ahead-of-print 6 January 2014

Ranolazina previene la disfunzione ventricolare indotta dalla doxorubicina nei topi

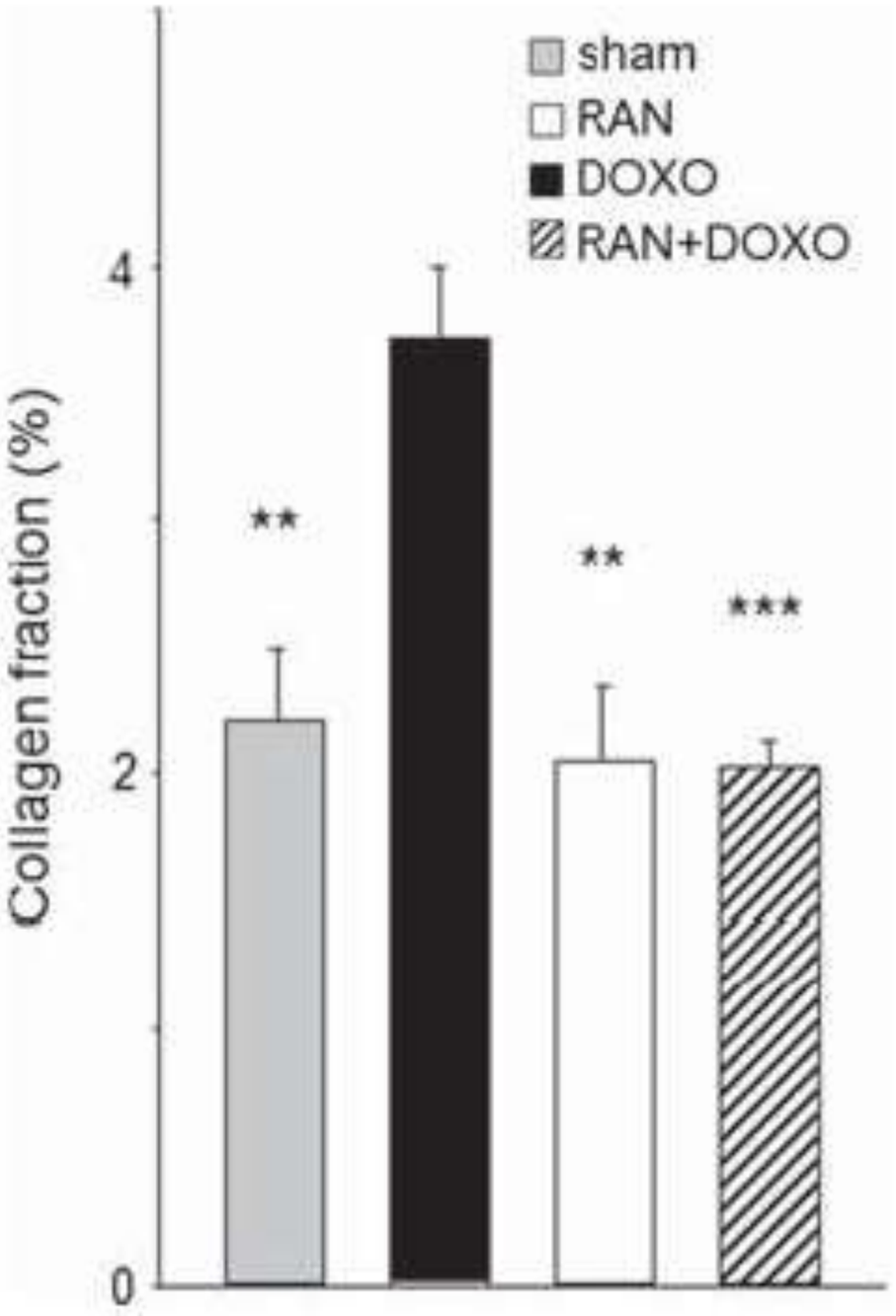


Tocchetti C.G et al, European Journal of Heart Failure (2014) 16, 358-366

Ranolazina riduce la formazione di ROS indotta dalla doxorubicina nei cardiomiociti

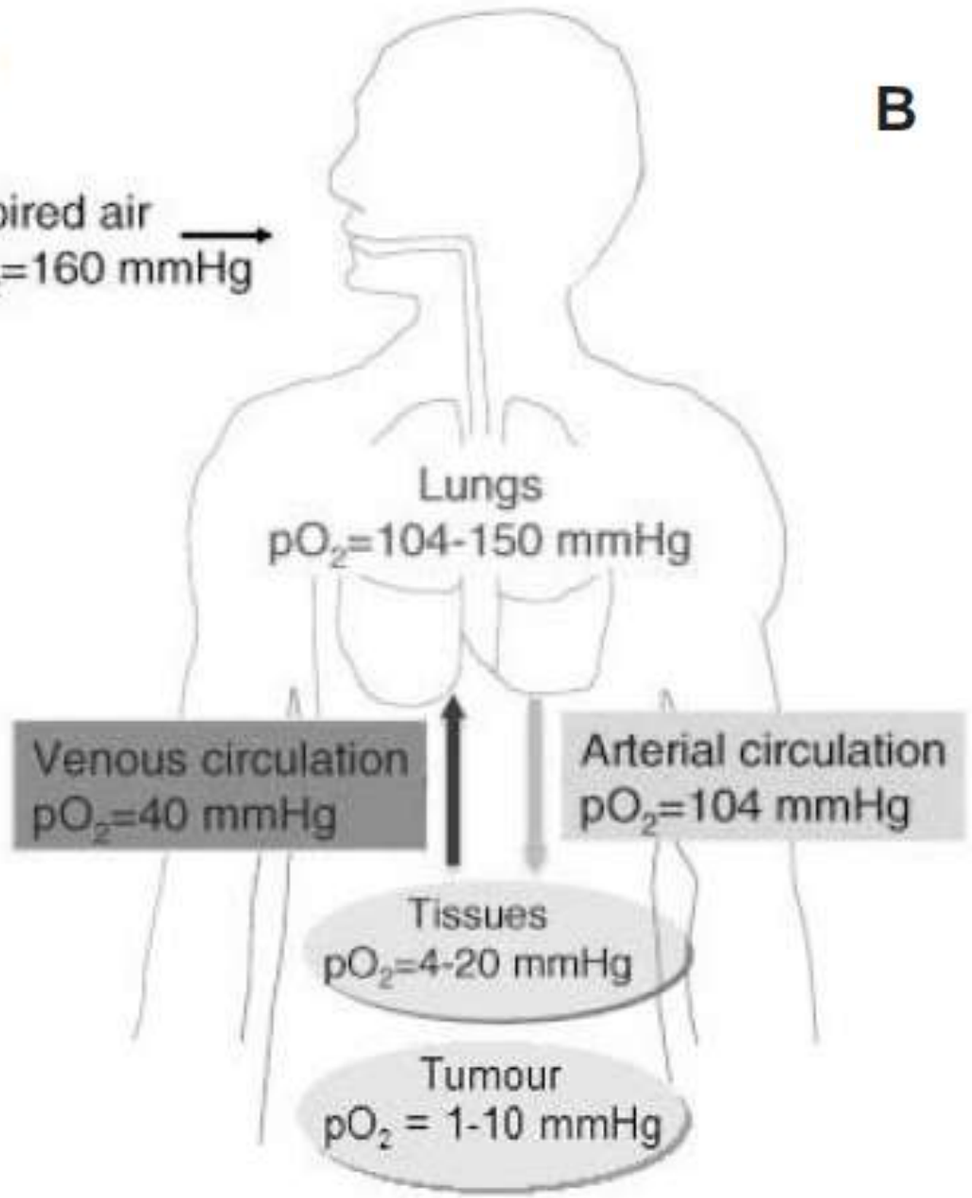


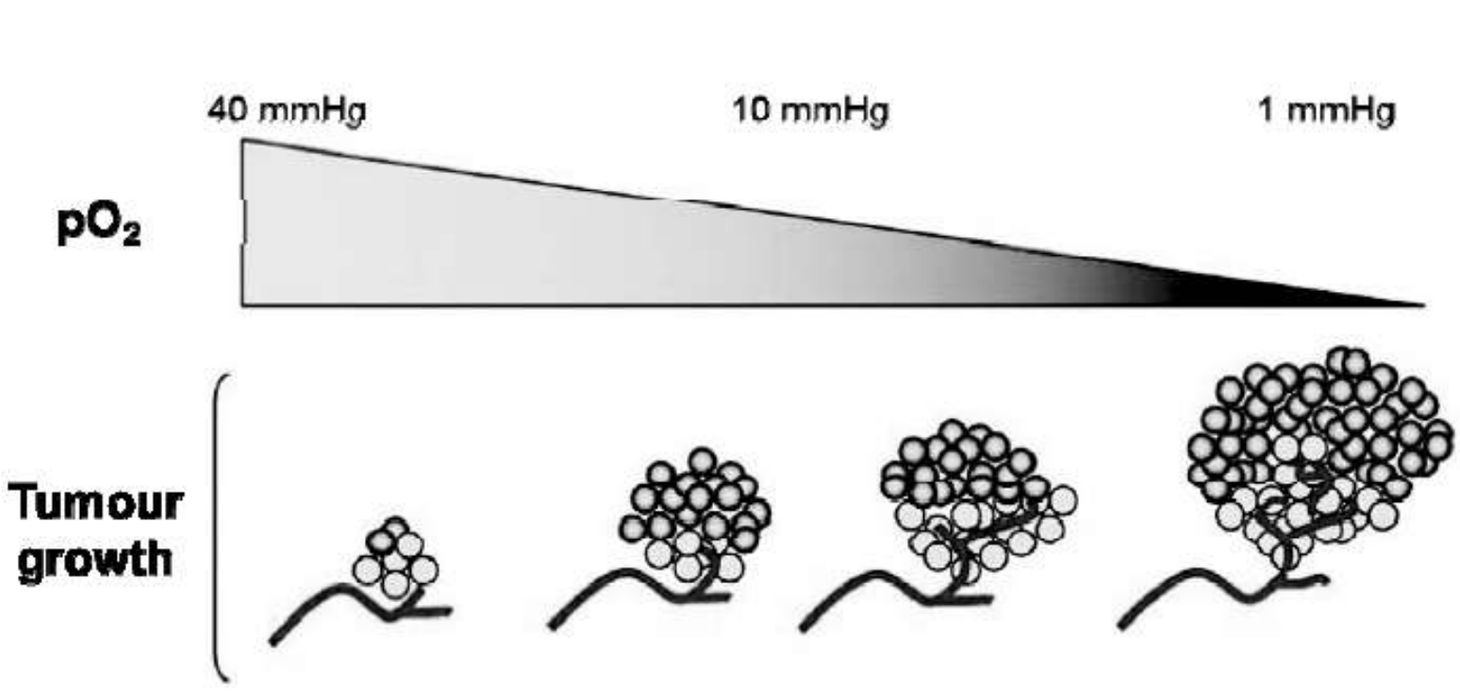
Ranolazina attenua l'incremento del collagene interstiziale e la morte cellulare cardiaca indotta dalla doxorubicina



Tocchetti C.G et al, European Journal of Heart Failure (2014) 16, 358–366

Ipossia e disseminazione metastatica in vivo





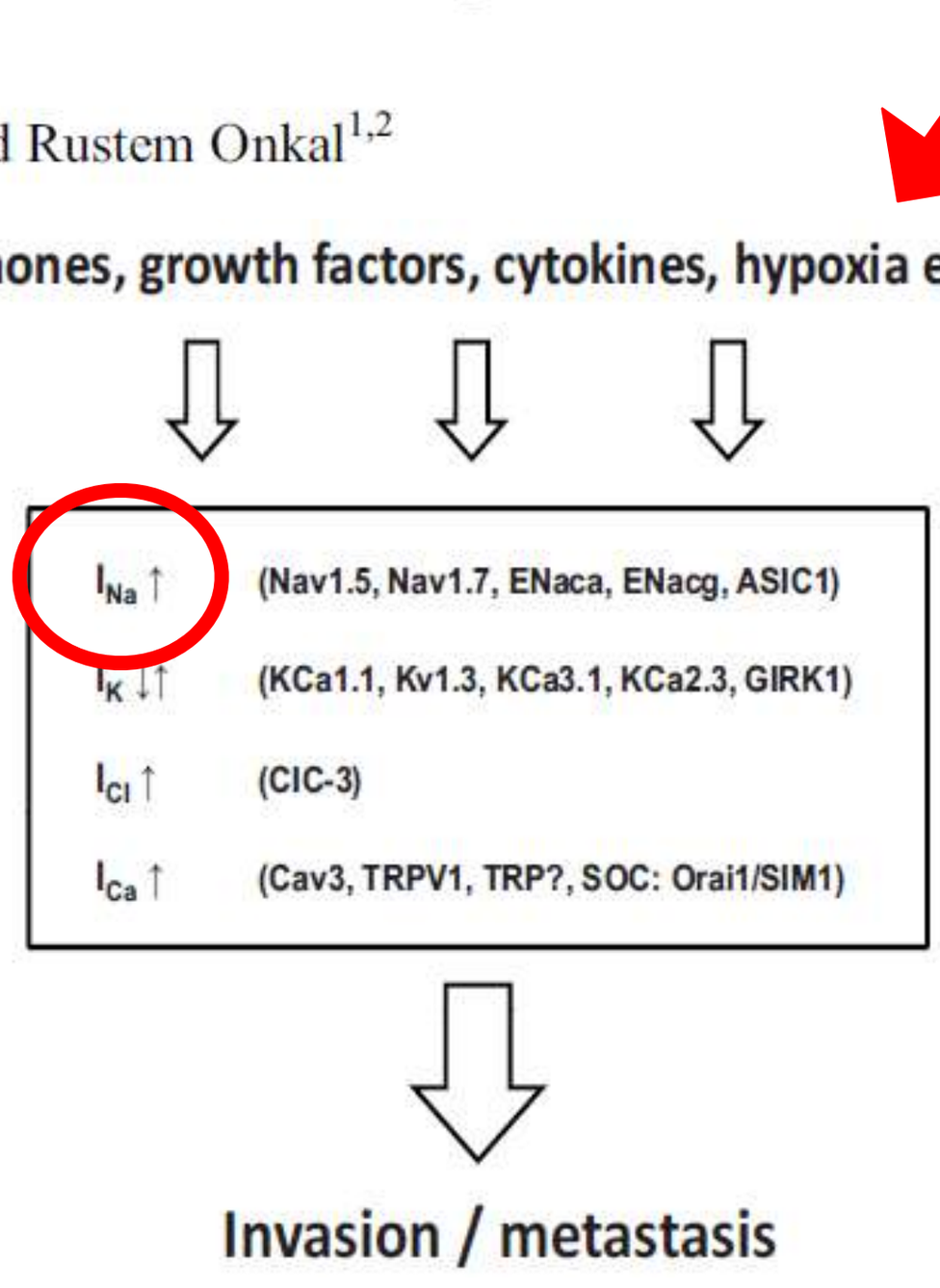
Modified from Brahimi-Horn M, et al. Biochem Pharmacol 2007; 73: 450-7

Persistent Current Blockers of Voltage-Gated Sodium Channels: A Clinical Opportunity for Controlling Metastatic Disease

Mustafa B.A. Djamgoz[1,2,*] and Rustem Onkal[1,2]

- Up-regulation di isoforme del canale del Na voltaggio dipendente (VGSC) in varie forme di carcinoma metastatico

- L'iperattività di VGSC incrementa l'invasività tumorale.

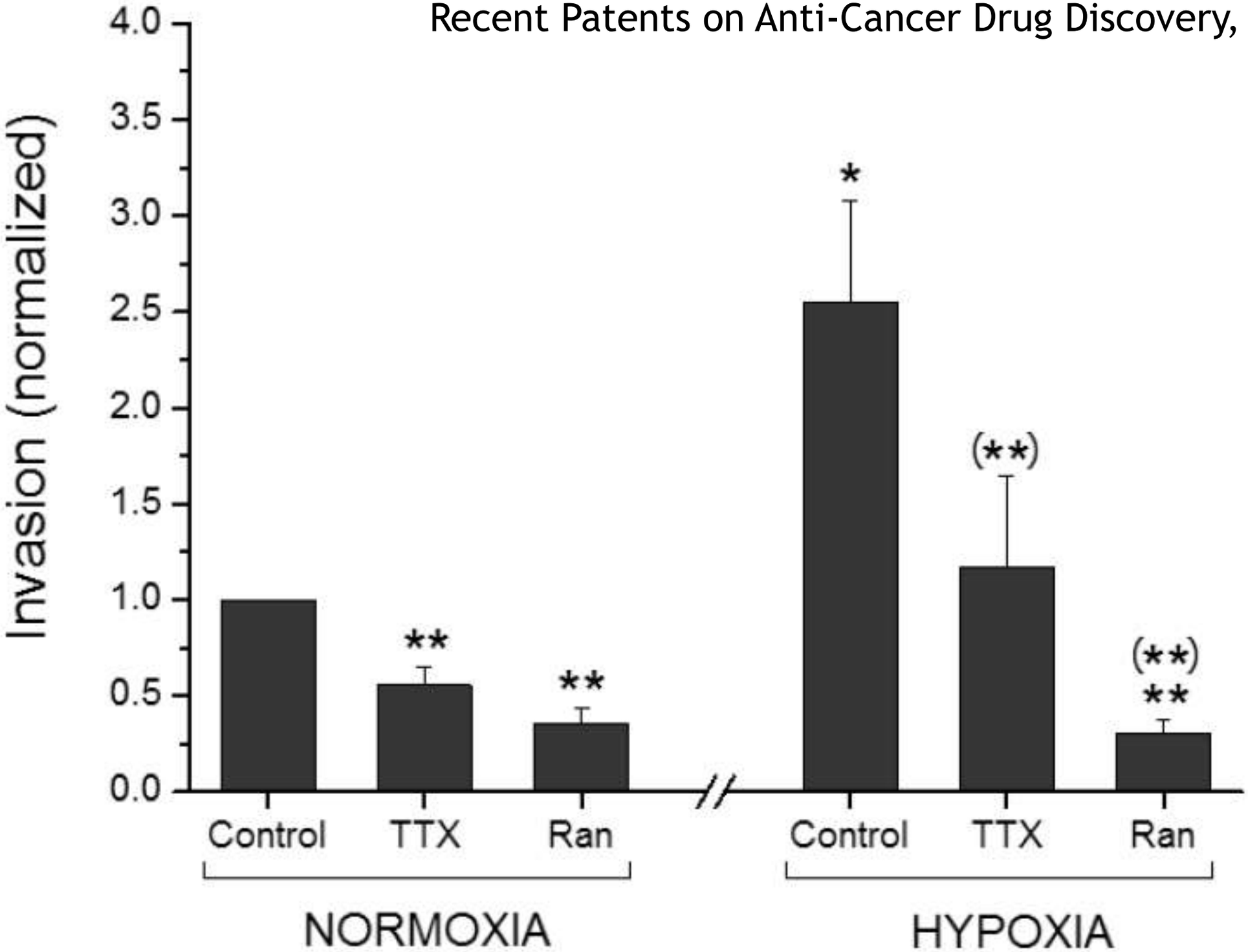


Cancer	VGSCα Subtype(s)
Cervix	Nav1.6
Ovary	Nav1.5
Colon	Nav1.5
Breast	Nav1.5 (Nav1.7)
Prostate	Nav1.7 and Nav1.6

Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery, 2013, 8, 66-8

Ipossia, blocco del canale del Na+ ed invasione tumorale

Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery, 2013, 8, 66-8



Quali possibili utilizzi pratici della Ranolazina?

AZIENDA OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA

RANOLAZINA e CARDIOPROTEZIONE

- Riduzione dell'EF
- Disfunzione diastolica
- Aumento TnT-I e/o BNP
- Riduzione dello strain
- "Re-challenge" dopo fluoropirimidine
- CT/RT in CAD nota (rivascolarizzata o no)
- Prima di fluropirimidine in soggetto con FRC
- TKIs (es nilotinib, ponatinib)

Grazie per l'attenzione !