

Ranolazin: Sık sorulan sorular/klinik uygulamada merak edilenler

Dr. Alev Arat Özkan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Ranolazin etki mekanizması / diğer antiiskemik ajanlardan farkı nedir?

Ranolazin geç Na kanallarını inhibe ederek hücre içi sodyum artışını ve buna bağlı olarak da Na-Ca iyon değişimi sonucu hücre içi Ca birikimini engeller. Beta bloker (BB), kalsiyum kanal blokerleri (KKB) ve nitratlardan farklı olarak etkisi hemodinamik parametrelerden bağımsızdır.

Nasıl metabolize olur?

Ranolazin sitokrom P450 3A enzim yoluyla aracılığıyla karaciğerde metabolize edilir ve ağırlıklı olarak (%5'i değişmeden) idrarla atılır.

Klinikte hangi durumlarda kullanılmalıdır?

Ranolazin ilk seçenek antianginal ajanlarla yeterli kontrol sağlanamayan veya herhangi bir nedenle bu tedavileri tolere edemeyen kararlı angina hastalarında semptomlu tedavi için kullanılır.

Ranolazinden klinik beklentimiz nedir?

Angina sıklığının azalması ve egzersiz süresinin uzaması ana klinik beklentidir. Çalışmalarda ranolazinin toplam egzersiz süresi, egzersiz sırasındaki ağrı başlangıcına dek geçen süre ve ST depresyonuna dek geçen süreyi artırdığı gösterilmiştir. Tüm bu sonuçların etkisi ile hastaların yaşam kalitesinin artması beklenmektedir.

Akut koroner sendromlarda (AKS) / Perkütan koroner girişim (PKG) sonrası kullanılabilir mi?

Ranolazinin AKS'de kullanımı MERLIN TIMI-36 çalışmasında incelenmiş ST yükselmesi olmayan AKS'de; ölüm, miyokart enfarktüsü (ME) ve tekrarla-

yan iskemi açısından fark bulunmamıştır. Ancak AKS sonrası kronik anginası olan veya PKG sonrası tam olmayan revaskülarizasyon nedeniyle anginası devam eden hastalarda ranolazin kullanılabilir.

Mikrovasküler anginada kullanılabilir mi?

Çalışma sonuçları çelişkilidir ancak tedaviye dirençli veya hipotansiyon/bradikardi nedeniyle diğer antianginal ilaçları tolere edemeyen hastalarda kullanılabilir.

Etki mekanizması düşünüldüğünde kalp yetersizliği/sistolik fonksiyonu korunmuş kalp yetersizliğinde kullanılabilir mi?

Hücre içi sodyum ve kalsiyum yükünün artmasını engellediğinden kalp yetersizliği hastalarında da olası bir yarar söz konusu olsa da yeterli veri yoktur. İskemik kalp yetersizliği hastalarında anginal semptomları kontrol amacıyla kullanılabilir.

Kontrendikasyonları nelerdir?

Hangi durumlarda kullanılmamalıdır?

Etkin/yardımcı maddelere aşırı duyarlılık, kreatin klerensinin <30 ml/dk olması, orta-ileri karaciğer yetersizliğinde kontrendikedir. Güçlü sitokrom P3A4 inhibitörleri (azol türevleri, HIV proteaz inhibitörleri, klaritromisin, telitromisin, nefazadon) ve amiodaron hariç sınıf III (kinidin) ve sınıf Ia (dofetilid, sotalol) antiaritmiklerle birlikte kullanılmamalıdır.

İlaça başlarken nelere dikkat edelim?

Ranolazine başlarken hastanın kilosu (<60 kg dikkatli kullanılmalı), karaciğer enzimleri, böbrek fonksiyonu kontrol edilmeli, EKG parametreleri kay-

dedilmeli (özellikle QT ve QTc) ve ilaç etkileşimi açısından kullandığı ilaçlar irdelenmelidir.

Doz artırımı nasıl yapılmalıdır?

Ranolazinin yarılanma ömrü yedi saattir ve önerilen dozlarda yaklaşık üç günde kararlı kan düzeyine ulaşılır. Ranolazin 2x375 mg olarak başlanır. Öğünle/öğün dışında alınabilir. Doz hastanın yanıtına göre iki-dört haftalık aralarla artırılarak 2x500 mg, 2x750 mg ve maksimum doz olan 2x1000 mg'a çıkılabilir. Semptom kontrolü sağlanan dozda kalınabilir. Artan dozla ilaç etkileşimlerinin artabileceği unutulmamalıdır.

En sık yan etkiler nelerdir?

En sık bildirilen yan etkiler kabızlık, baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı ve periferik ödemdir. Düşük doz başlanarak dozun titre edilmesi yan etkileri azaltır. Tolere edilemeyen yan etki çıkması durumunda önceki düşük doza geri dönülmelidir. Ranolazin kilo kaybı ve hipoglisemi yapmaz.

EKG değişikliğine neden olur mu?

Ranolazinle doza bağlı QTc artışı, T dalga amplitüdünde azalma ve nadiren T dalgasında çentiklenme görülebilir.

QT üzerine etkisini nasıl takip etmeli?

Hastalar ve sağlıklı gönüllülerden oluşan popülasyonun ortak verilerinin analizinde plazma konsantrasyonu-QTc ilişkisinin 1000 ng/mL başına 2.4 ms olarak öngörülen eğimi, günde iki kere alınan 500-1000 mg ranolazin plazma konsantrasyonu aralığında yaklaşık 2-7 ms artışa eşdeğerdir. Bu nedenle doğuştan QT sendromu, soygeçmişinde uzun QT sendromu öyküsü, bilinen kazanılmış QT aralığı uzaması veya QTc aralığını etkileyen ilaçlarla tedavi görmekte olan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır. QT uzaması olan hastalarda ve QTc'yi uzatan ilaç

kullananlarda dikkatli kullanılmalı, ilaç başlandıktan bir-iki hafta sonra ve doz artışlarında QT ve QTc takip edilmelidir. QTc 500 ms'yi geçerse ranolozin kesilmelidir.

QT üzerine etkisinin klinik sonucu var mıdır?

Ranolazin aritmi sıklığında artışa neden olmaz. Supraventriküler taşikardilerde, yeni başlayan AF ve VT ataklarında azalma sağladığı gözlenmiştir. Seçilmiş hastalarda antianginal etkisi yanında antiaritmik etkisinden de yararlanılabilir, ancak sadece antiaritmik amaçlı kullanım endikasyonu yoktur.

Diyabetli hastada nasıl kullanılmalı?

Ranolazinin farmakokinetiği diyabet varlığında değişmemektedir (eşlik eden ileri böbrek yetersizliği hariç). Güvenlik ve etkinlik açısından diyabetik olmayanlara göre fark yoktur. Yüksek dozda birlikte alınan metformin kan düzeyini artırabilir ancak mevcut antidiyabetiklere eklendiğinde hipoglisemi yapmadan HbA1c düzeylerini olumlu etkiler. Ek bir takibe gerek yoktur.

Böbrek yetersizliği olan hastada nelere dikkat etmeli?

Kreatinin klirensi <30 ml olan hastalarda kullanılmamalı, 30-80 ml arası hafif/orta böbrek yetersizliği olan hastalarda doz artırımı dikkatli yapılmalıdır.

Sık kullanılan hangi ilaçlarla etkileşim önemlidir? Ne önlem alınmalıdır?

Rifampisin ve ketakonazol ile eşzamanlı uygulanmamalıdır. Diltiazam ve Verapamil ile kullanıldığında yanıtı göre ranolazin dozu azaltılmalıdır. Yüksek doz (1000 mg) ranolazin kullanıldığında simvastatin dozu 20 mg ile sınırlanmalı ve atorvastatin artırılırken yan etki açısından dikkatli olunmalıdır. Digoksin kullanan hastalarda doz ayarlaması için yakın klinik takip önerilir.