

AKC 13. Milli Konqresi, 13-14 Dekabr 2024, Bakı



Ranolazin:

Çox şey təzələndi, dostumuz köhnədəndir.

Fuad Səmədov



ESC 2024 – xroniki koronar sindrom RT

- ✓ **Antianginal dərmanlardan birinin digərinə birbaşa üstünlüyünü göstərən qüvvətli sübut yoxdur.**
- ✓ **1.nəsil vs 2.nəsil müqayisəsini göstərən böyük RKT yoxdur.**
- ✓ **Post-MI BB-dan başqa uzun dönmə proqnoza təsiri göstərilmiş AAD yoxdur.**
- ✓ **Əksər pasientlərin kombinasiya müalicəyə ehtiyacı var. Hansı kombinasiya daha üstündür?**
- ✓ **İşemiya və AP patofizioloji mexanizmləri fərqlidir – dərman seçimləri fərqli olmalıdır.**

ESC 2024 – xroniki koronar sindrom RT

- ✓ **Antianginal dərman seçərkən:**
 - ✓ Pasientin hemodinamik profili;
 - ✓ Pasientin yanaşı xəstəlikləri;
 - ✓ Yanaşı istifadə olunan dərmanlar;
 - ✓ İşemiya və AP mexanizmi;
 - ✓ Dərmanların əlçatanlığı nəzərə alınmalıdır.

ESC 2024 – xroniki koronar sindrom RT

Long-acting nitrates or ranolazine should be considered as add-on therapy in patients with inadequate control of symptoms while on treatment with beta-blockers and/or CCBs, or as part of initial treatment in properly selected patients.^{d 513,540}

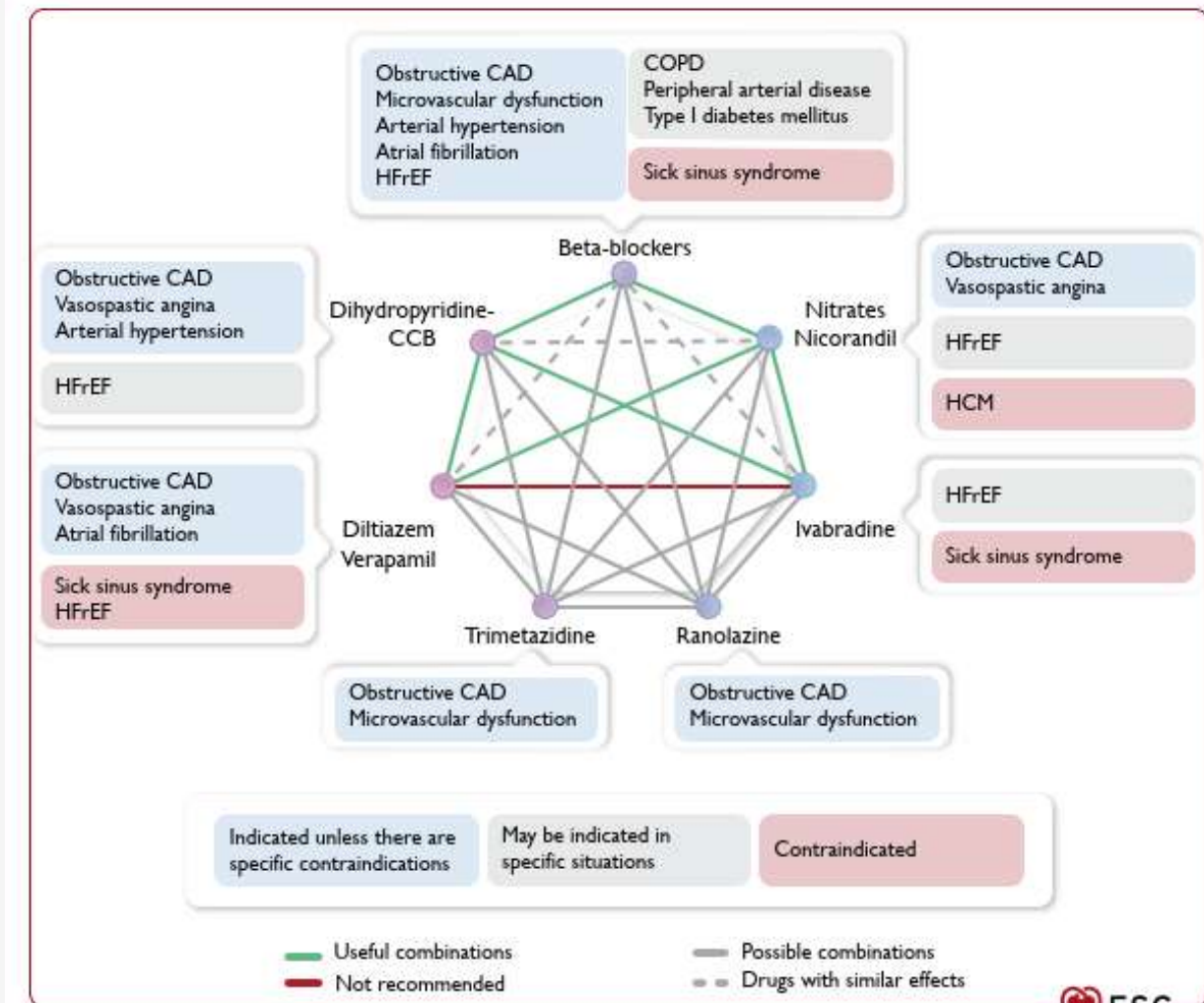
Ia

B

✓ **MVA**

✓ **HFrEF + AP**

✓ **HFpEF + AP**



Ranolazin tədqiqatları



MARISA

MERLIN TIMI 36

CARISA

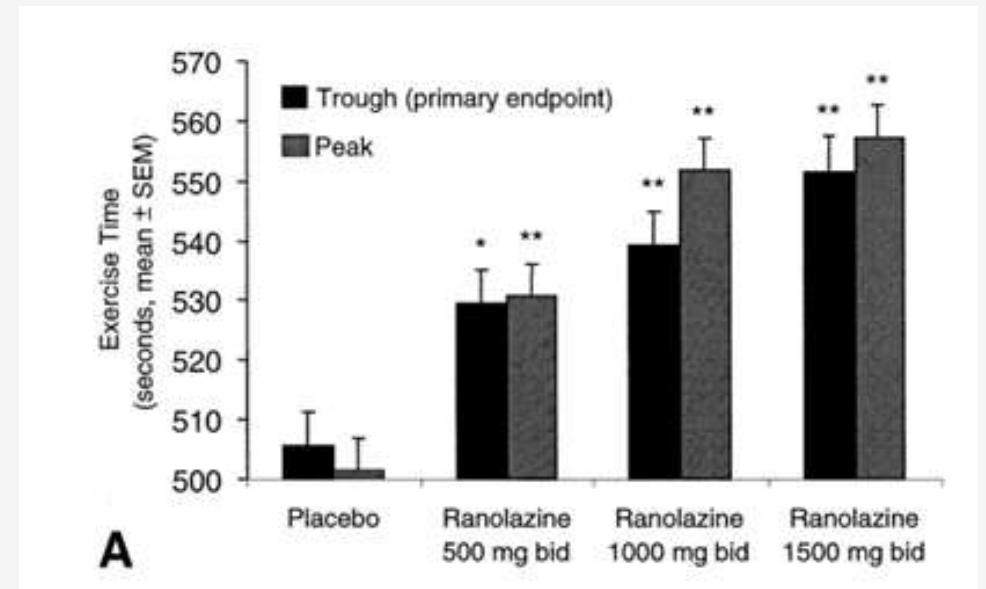
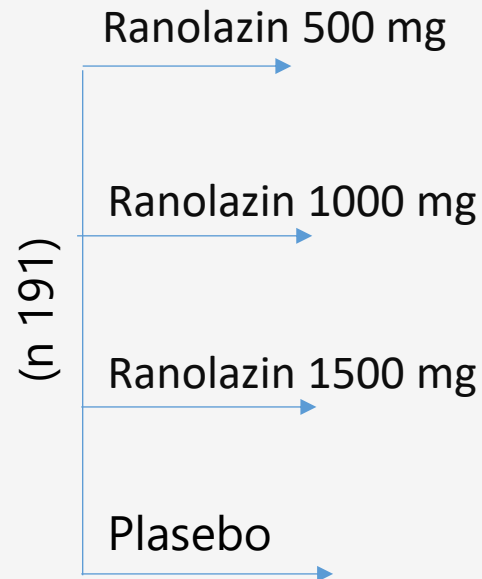
ERICA

TERISA

MARISA

Daxilolma kriteriyaları

- Yaş >21
- KAX dokumentasiya (+)
- ≥3 ay BB, KKB, nitrat qəbulu
- bütün antianginal dərmanlar kəsildi (yalnız dilaltı nitratlardan başqa)



CARISA

✓ 823 xəstə

✓ Antianginal:

✓ Atenolol 50mg

✓ Diltiazem 180mg

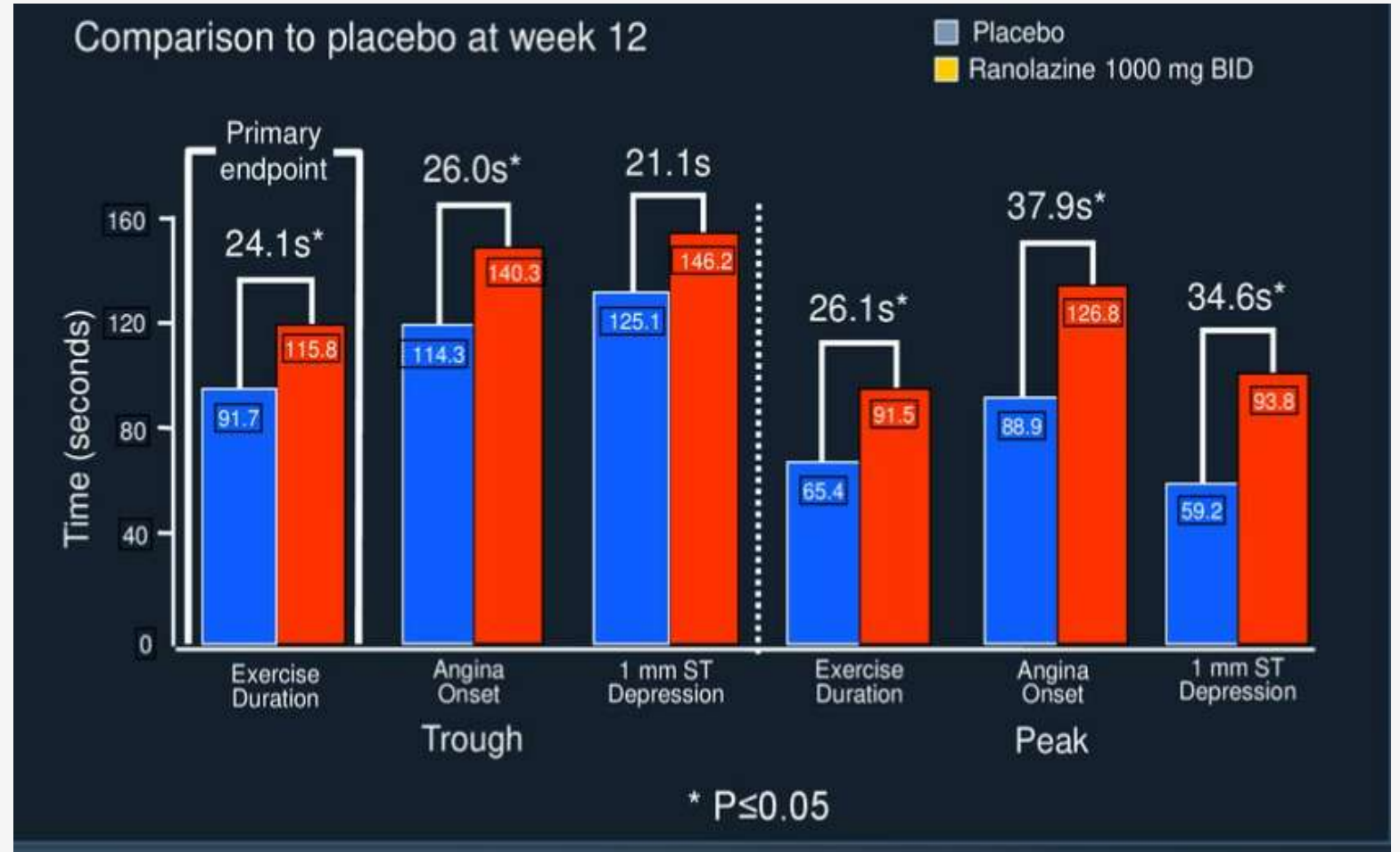
✓ Amlodipin 5mg

✓ Müdaxilə

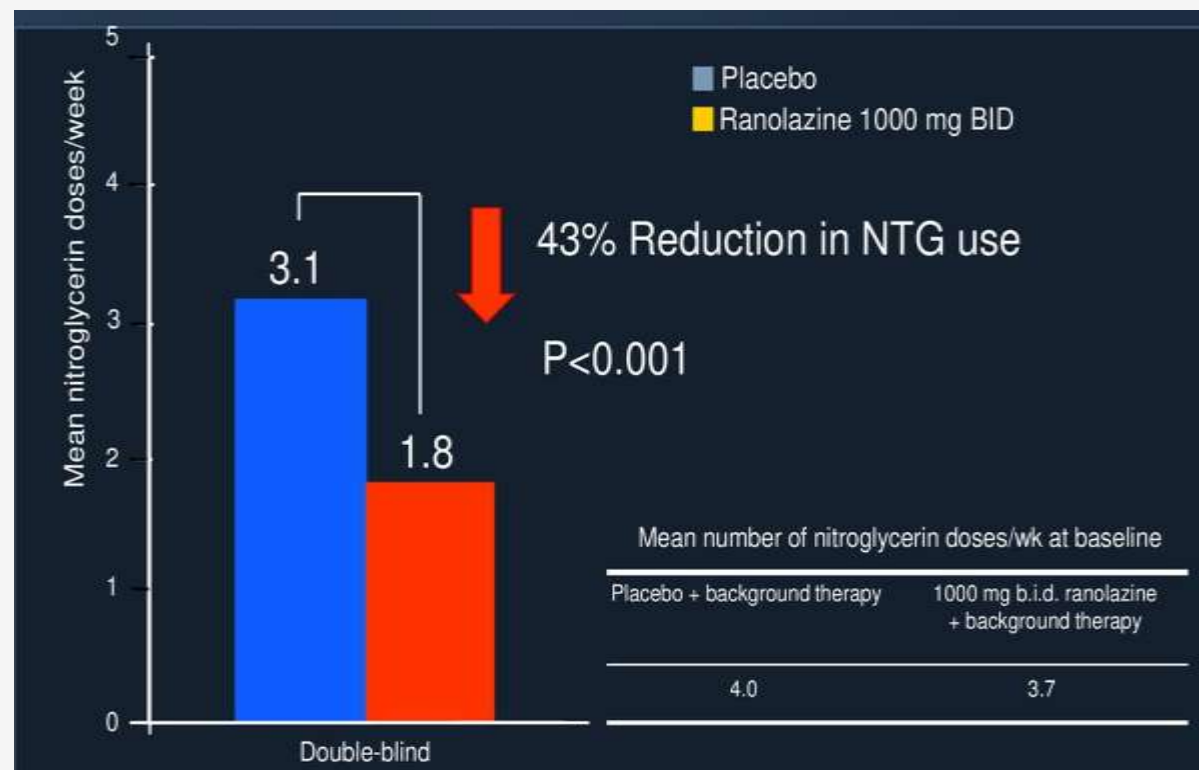
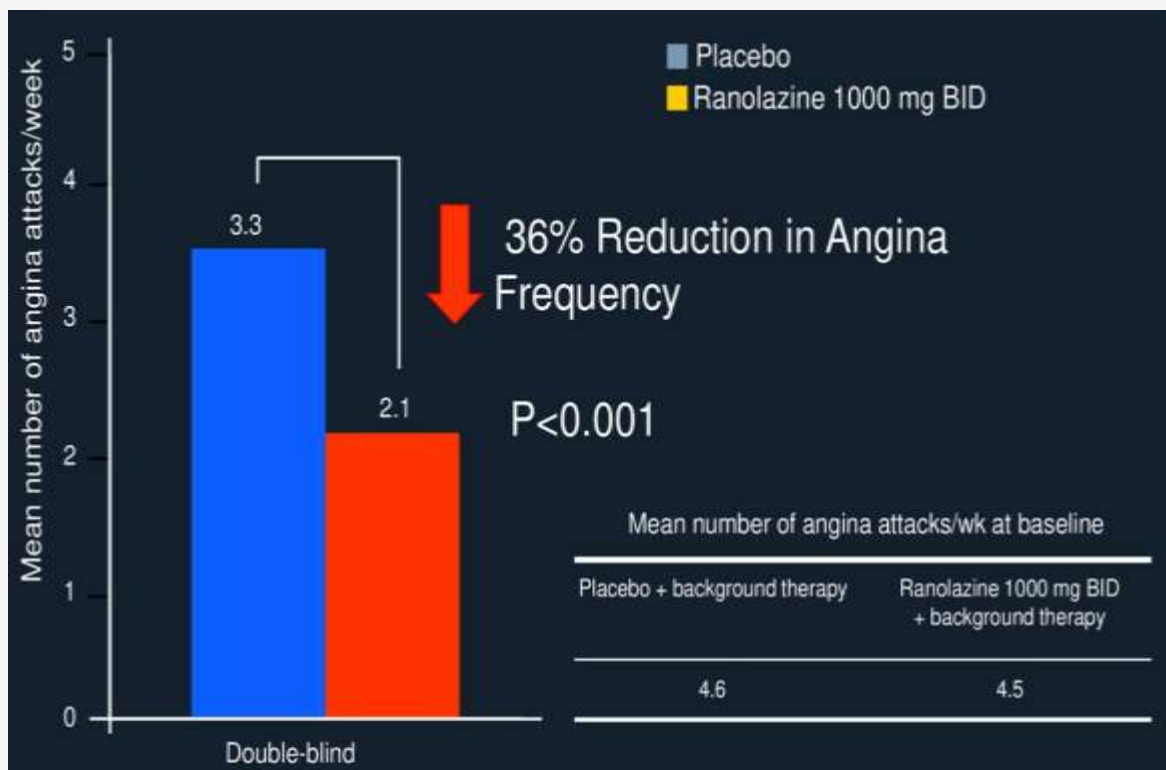
✓ Ranolazin ER 750mg BID

✓ Ranolazin ER 1000mg BID

✓ plasebo



CARISA



ERICA

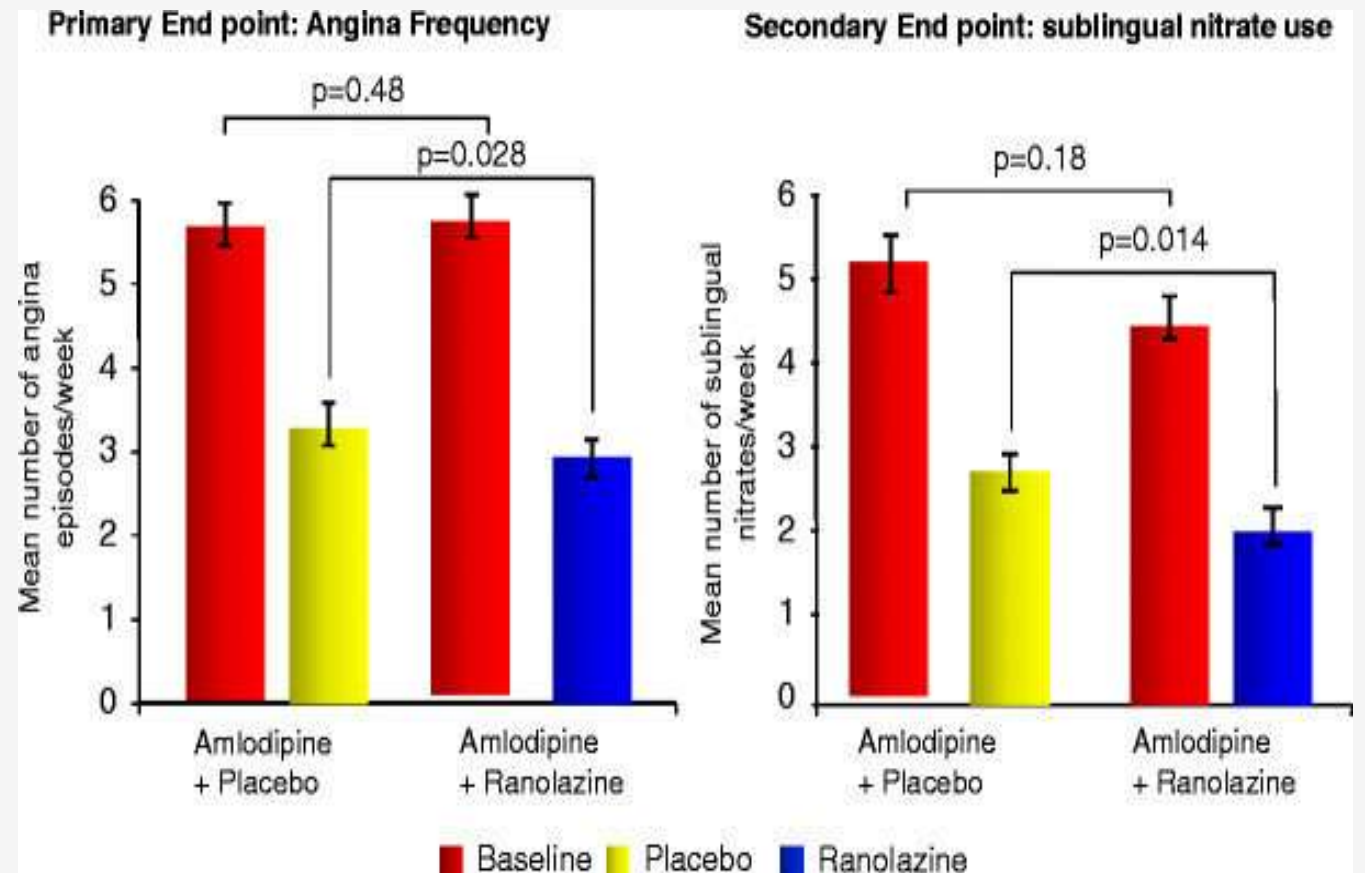
✓ Antianginal dərmanlar maks tövsiyə olunan dozada deyildi.

✓ Anamnez – 85% MI, 11% CABG, 10% PCI

✓ Amlodipin 10mg içib + LANT icazə verilib.

✓ 565 pasient – Ranolazin ER 500mg BID vs plasebo

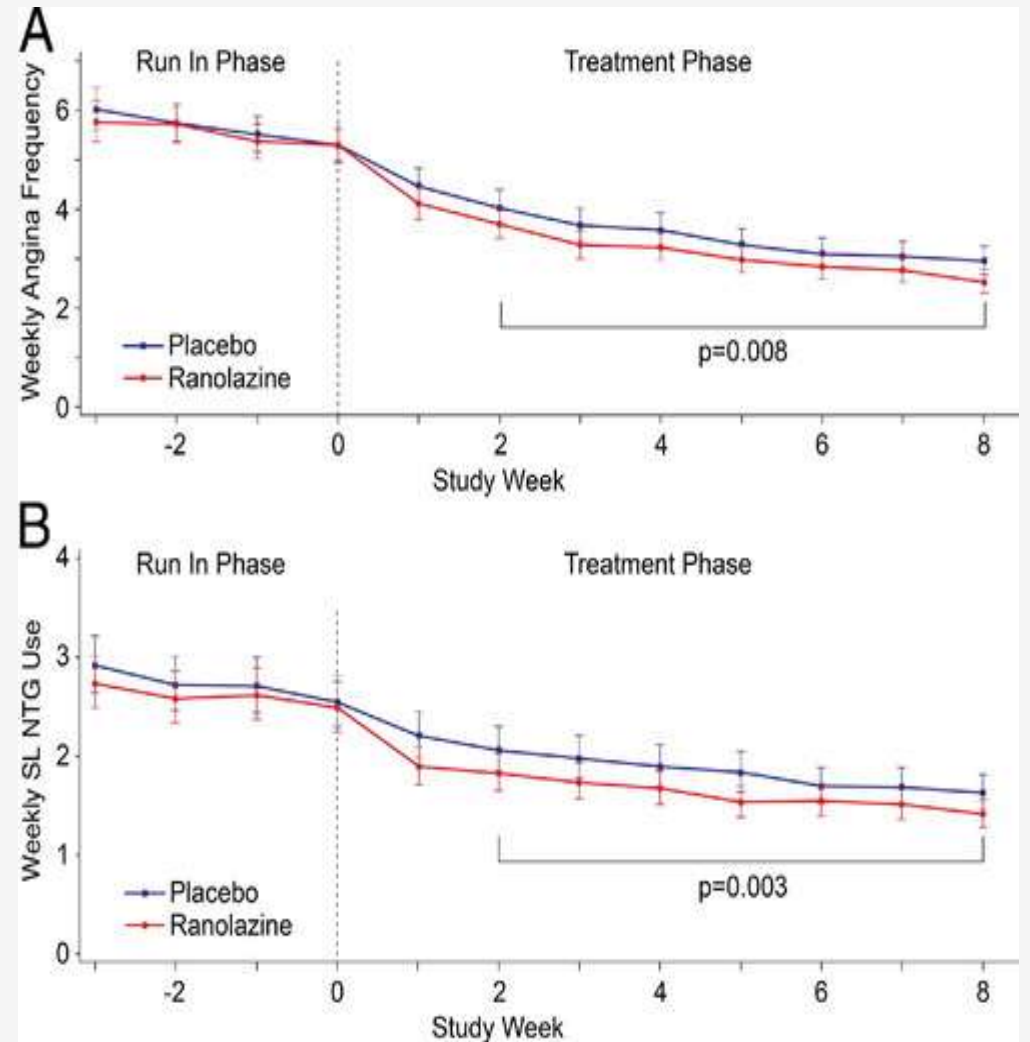
✓ SAQ anketi istifadə olunub.



TERISA

- ✓ 949 DM (+) pasient + CSAP
- ✓ Ranolazin ER 1000 mg BID vs placebo (8 həftə)
- ✓ MI (73%), 40%(PCI), 18% CABG

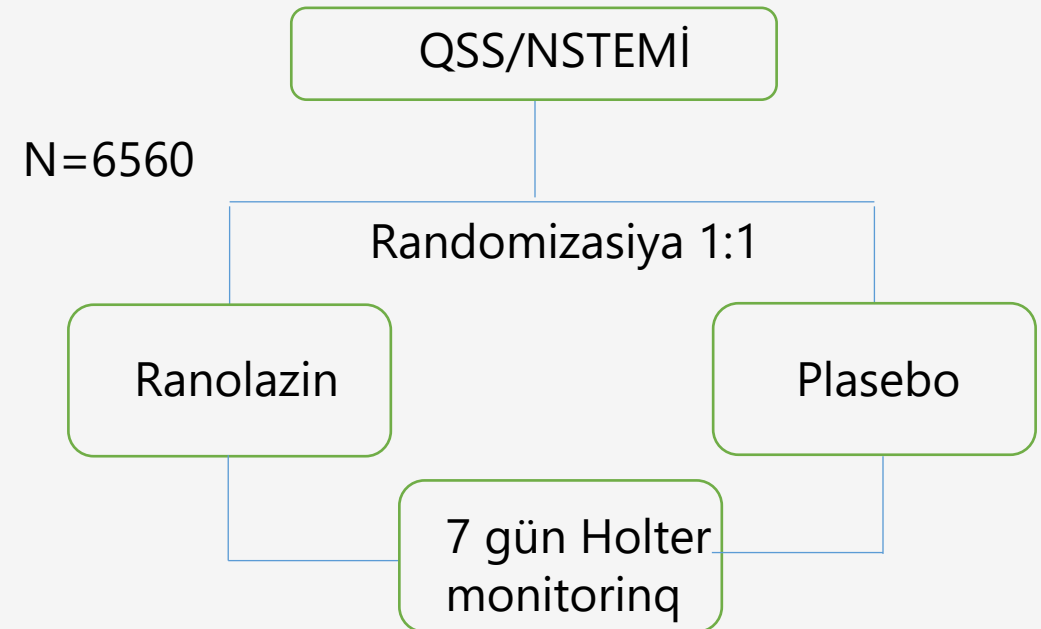
	Ranolazine n=462	Placebo n=465
Antianginal medications		
on 1 (%)	56.1	55.7
on 2 (%)	43.9	44.3
Beta blockers (%)	90.5	89.9
Calcium channel blockers (%)	26.8	30.8
Long acting nitrates (%)	34.8	32.5
Statins (%)	82.5	82.4
Antiplatelet agents (%)	89.8	86.5
ACE-I/ARBs (%)	88.1	87.5
Diary compliance - median % (IQR)	98 (95-98)	98 (95-98)



MERLIN TIMI 36

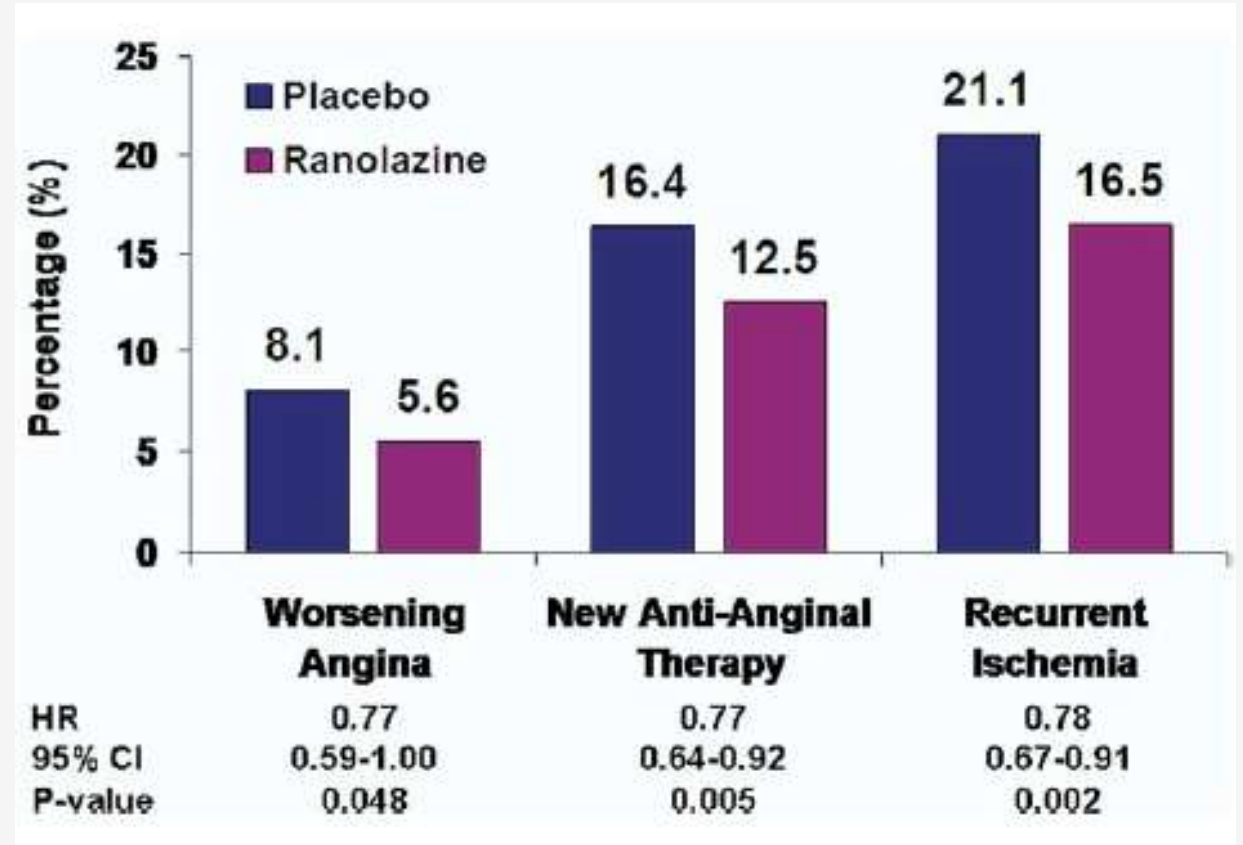
Daxilolma kriteriyaları

- NSTEMİ KKS ilə hospitalizasiya olunmuş xəstələr
- 48 saat ərzində işemiya
- Ən azı 1 orta-yüksək risk faktoru
 - cTn (MI limit) və ya Kreatinin Fosfokinaza-MB
 - ST Depresiyası ≥ 0.1 mV və ya
 - Diabet (insulin və ya oral dərmanlar) və ya
 - TIMI risk şkalası ilə UA/NSTEMİ ≥ 3



MERLIN TIMI 36


- ✓ İlk son nöqtədə (KV ölüm, Mİ, təkrarlanan işemiya) 8% azalma (ns)
- ✓ KV ölüm və Mİ effekti olmadı
- ✓ Təkrarlanan işemiya - 22% azaldı.
- ✓ İşemiya ağırlaşması 24% azaldı.
- ✓ Antianginal dərmanlarda intensivasiyada 20% azalma



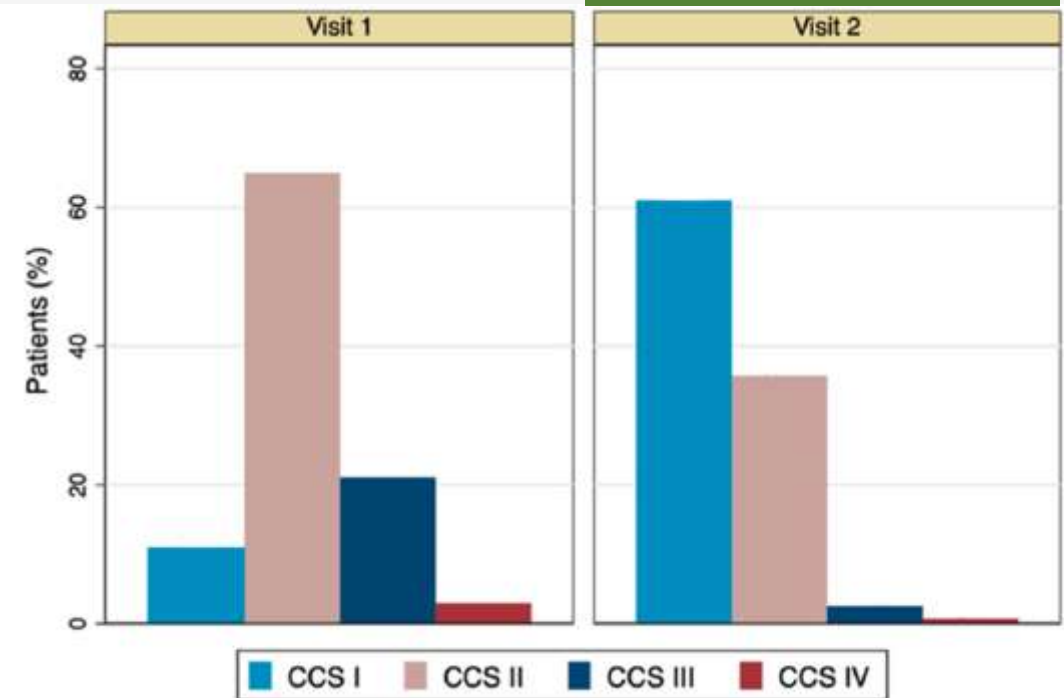
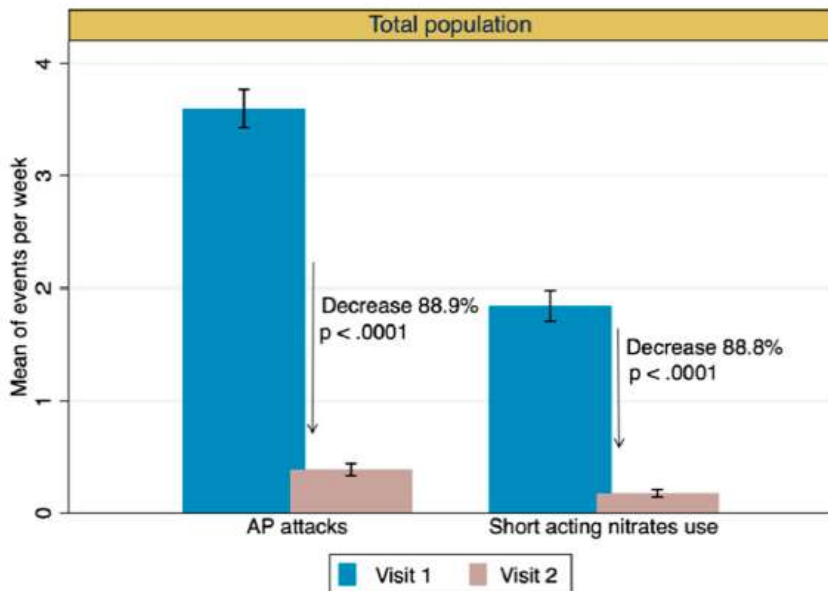
Real dünyadan yeni məlumatlar

Article

Real-World Data from the Use of Ranolazine in Patients with Stable Angina Pectoris: The RANGER Study

Christoforos Olympios¹, Panagiotis Stafylas^{2,*} , Alkiviadis Dermitzakis³, Ioannis Efthimiadis⁴, Alexandros Gardikiotis⁵, Stavros Kakouros⁶, Stylianos Lampropoulos⁷, John Barbetseas⁸, Angelos Sourgounis⁹ and on behalf of RANGER Investigators[†]

214 mərkəz, 1101 pasient



2%

**Dərman
dayandırma**

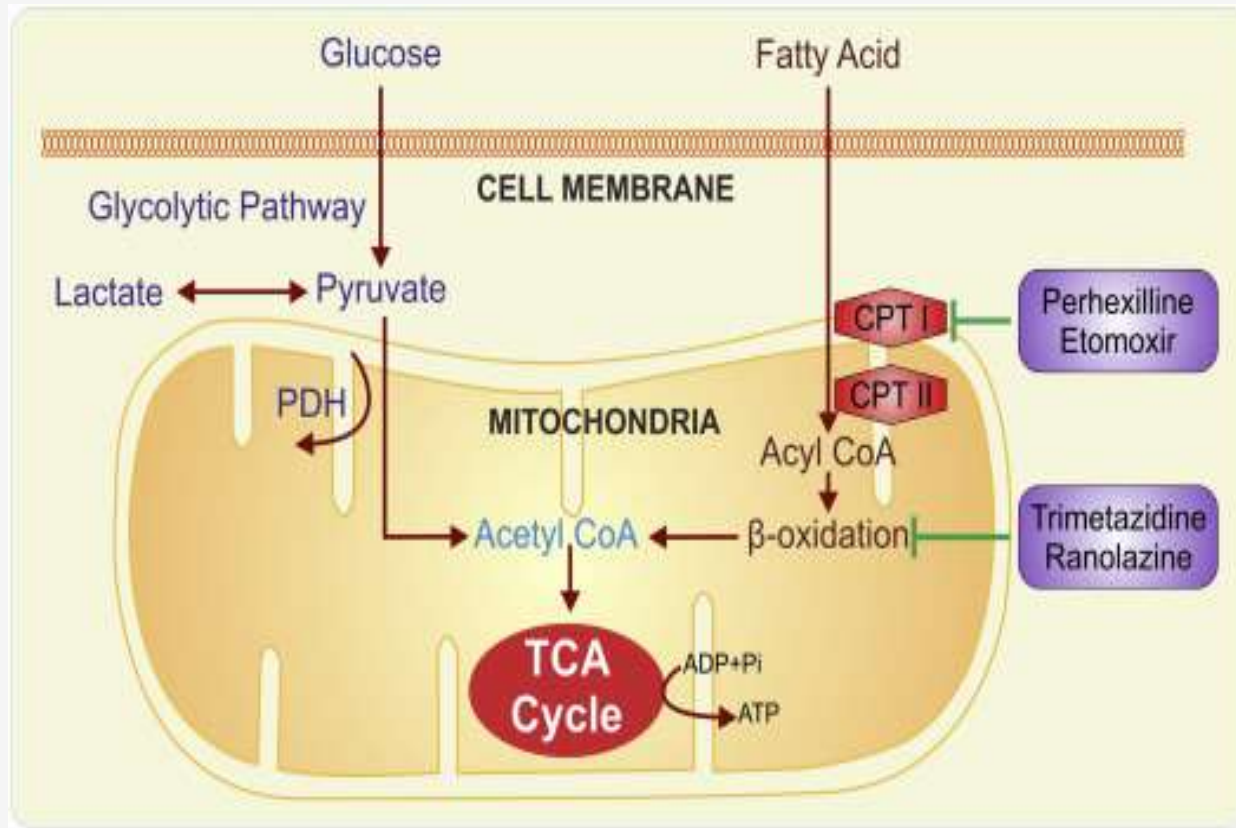


2006-ci il
500mg – 1000mg ER tablet



2008-ci il
375mg-500mg – 750mg ER tablet

Ranolazin – pFOX

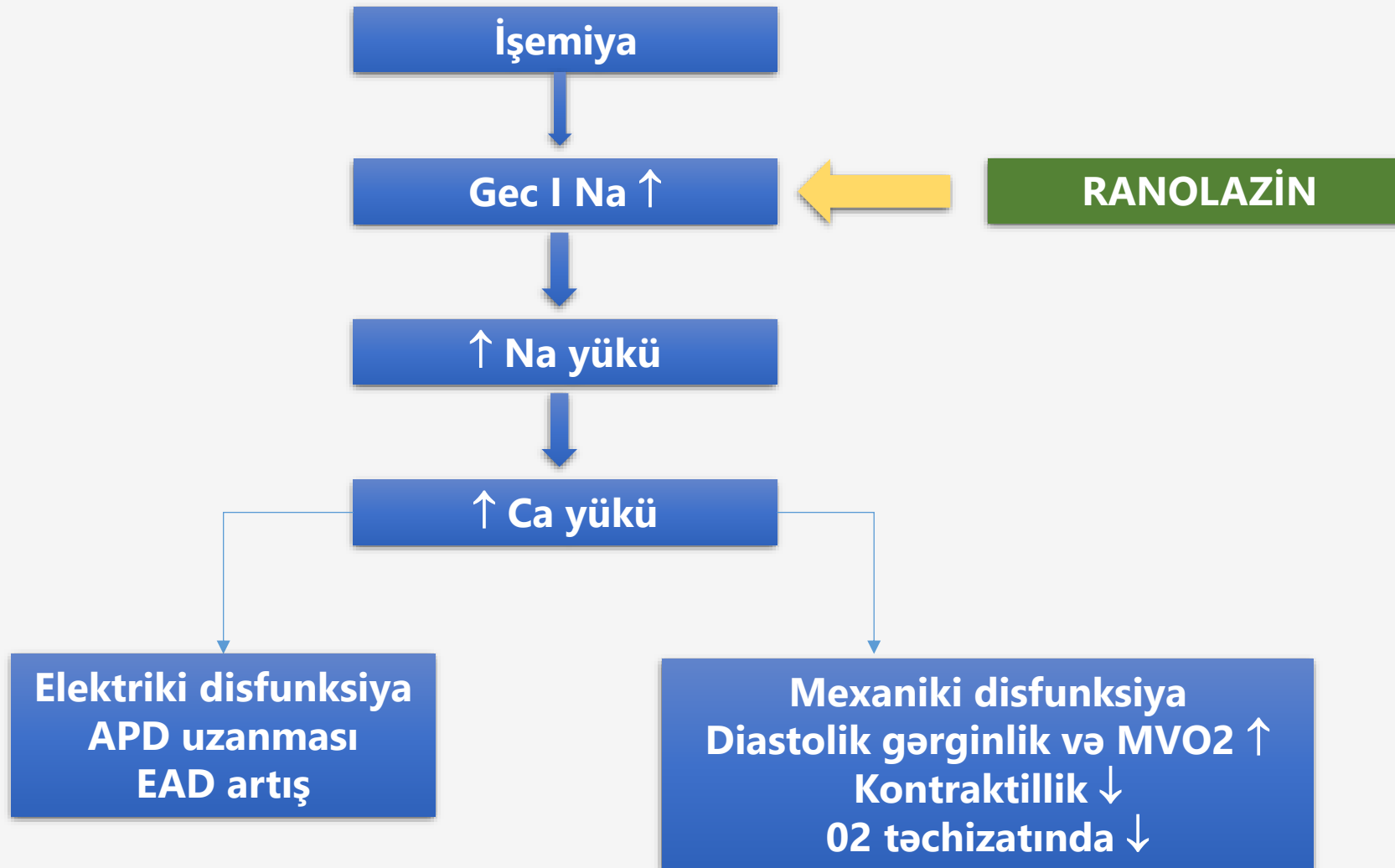


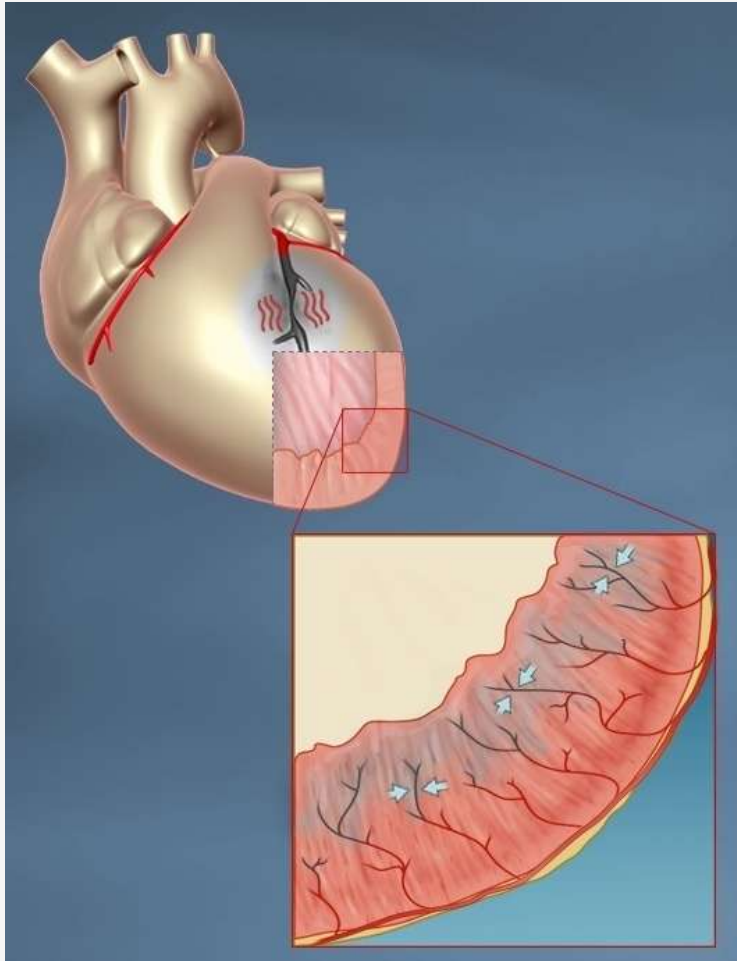
100mcmol/l Ranolazin – pFOX 12% inhibisiya

500-1000mg BID Ranolazin – 2-6mcmol/L



Ranolazin – təsir mexanizmi

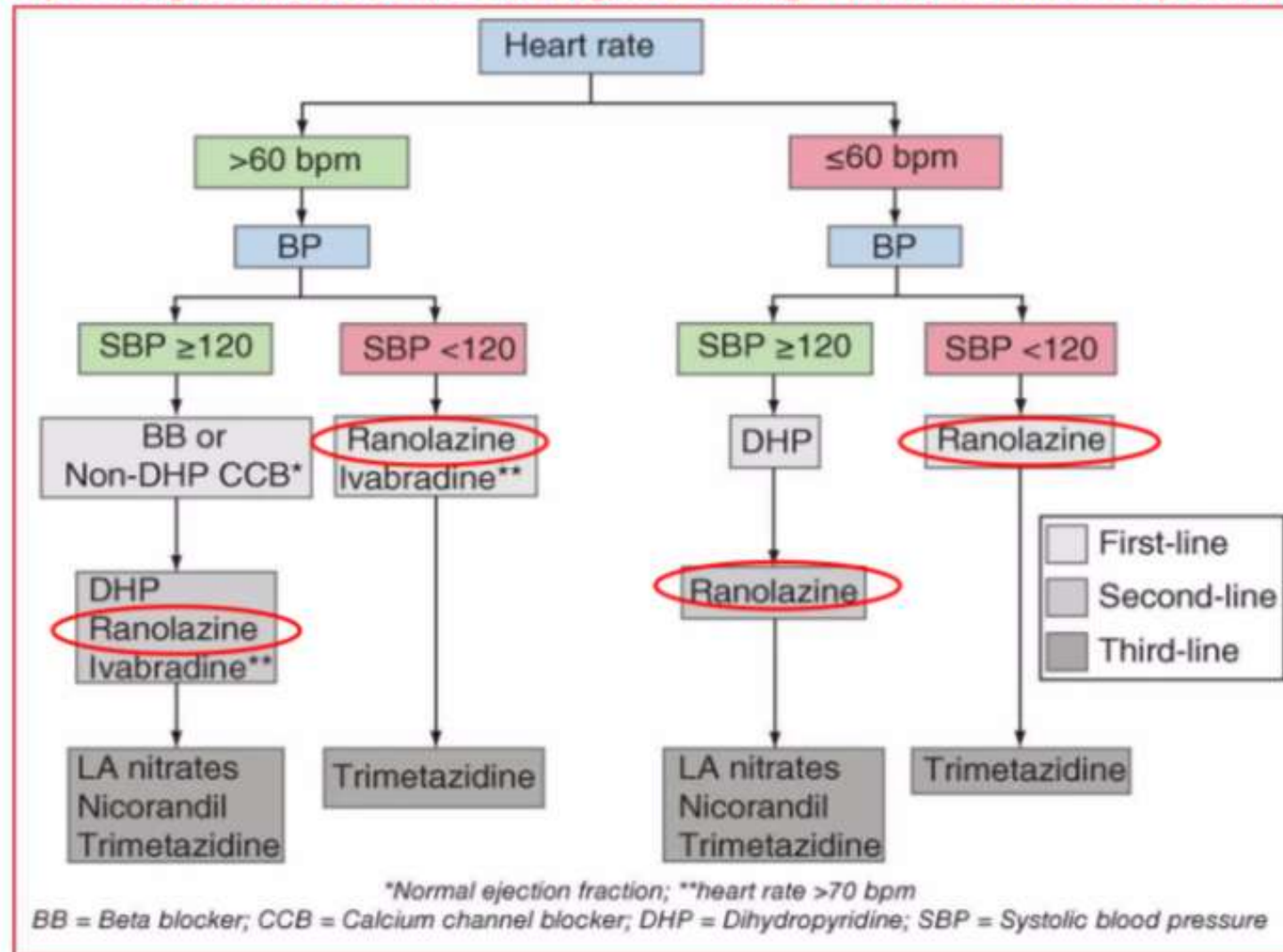




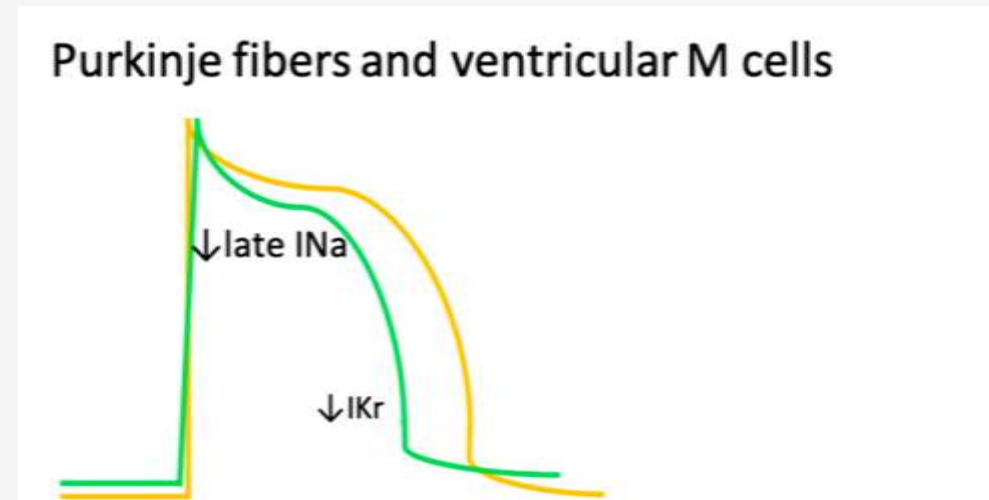
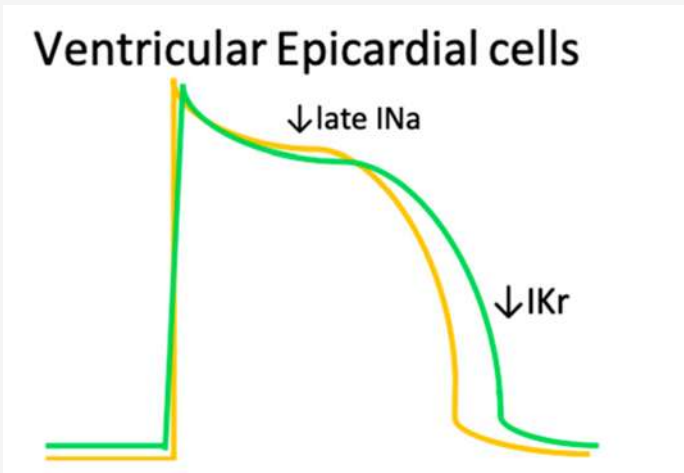
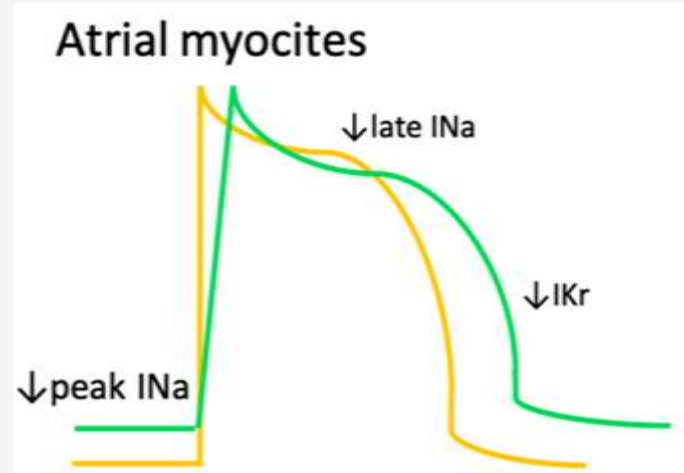
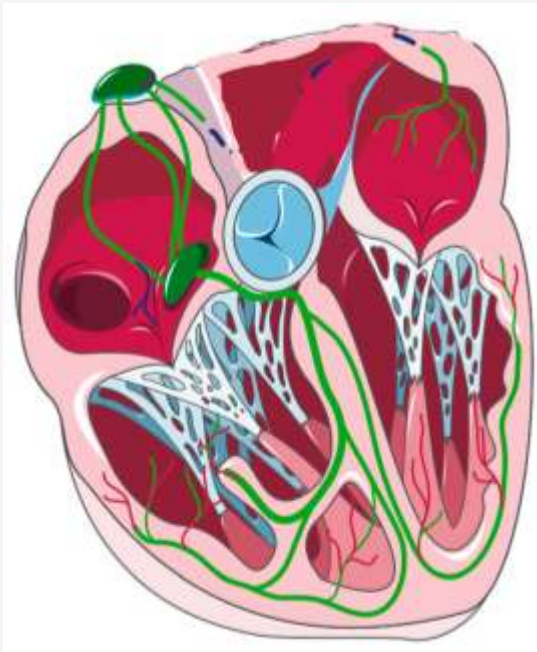
- Diastolik gərginliyə görə koronar qan toplanmasının pozulması
- Diastolik gərginliyin və təzyiqin artması
- Mədəcik divarında mikrosirkulyasiyanın mexaniki sıxılması
- Əsasən subendokardial sahələrdə işemiyanın pisləşməsi

Therapeutic algorithm for chronic stable angina according to heart rate and blood pressure.

Ranolazine:
No
hemodynamic
side
effects



Ranolazin – Antiaritmik təsir – APD



Ranolazin - AF

Yeni AF

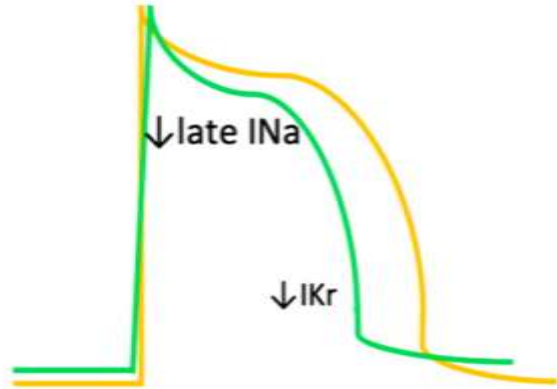
- ✓ Amio vs Amio + Rano - - - sinus ritmi bərpa faizi bənzər, lakin daha tez (Fragakis, 2012)
- ✓ Amio vs Amio + Rano --- sinus ritmi daha çox halda əldə olundu (Koskinas, 2014)
- ✓ Amio vs Amio + Rano --- daha çox hallarda və daha tez SR (Tsaxanidi, 2017)

Digər ssenarilər

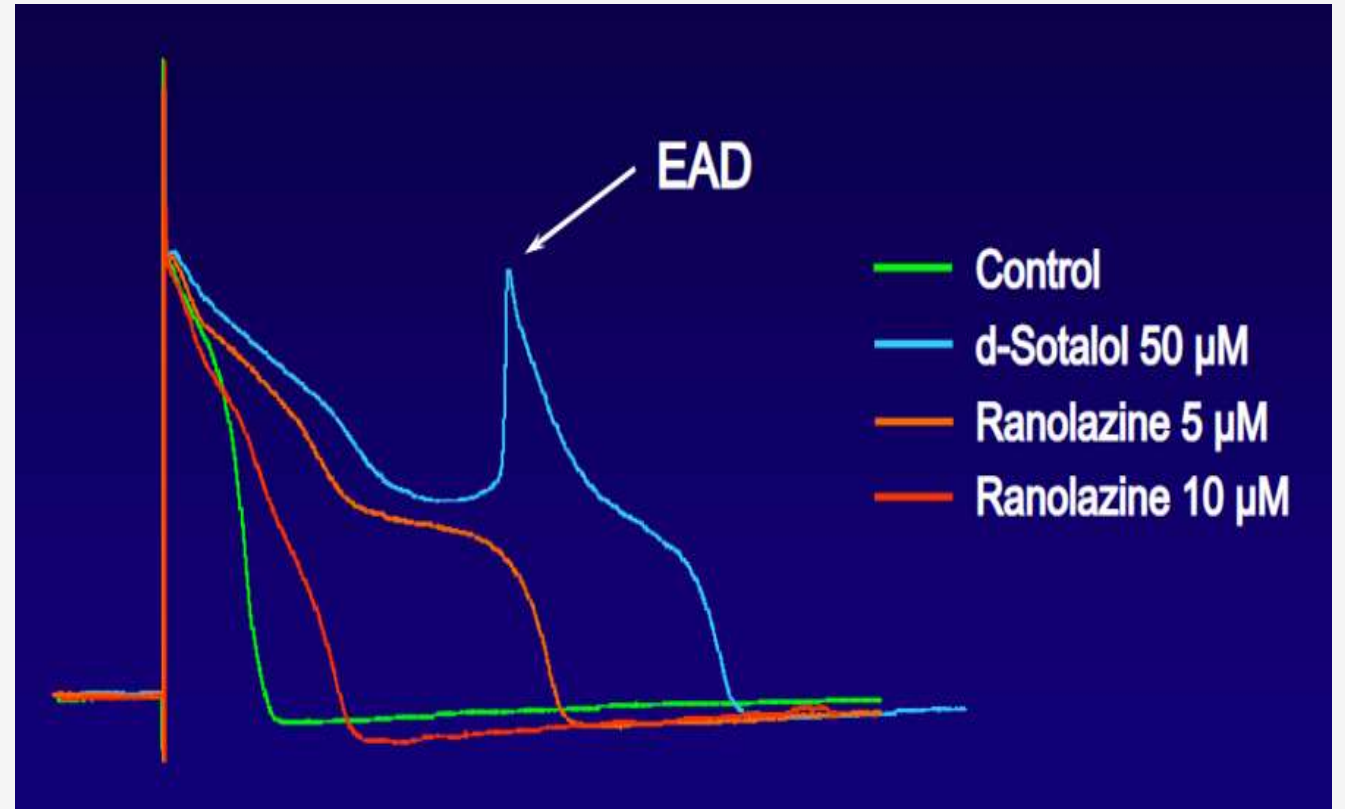
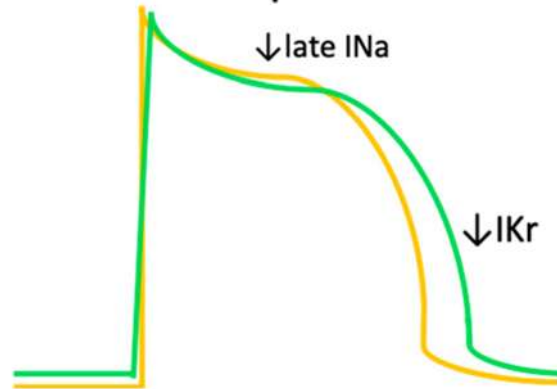
- ✓ PAF – SR bərpa olduqdan sonra təkrarlanması R (500) + Dronedaron (225) qolunda daha az (Reiffel, 2015)
- ✓ NSTE-ACS – 1 il müddətində AF epizodlarını azaltmışdır (Scrica, 2015)
- ✓ Amio vs Amio + Rano --- daha çox hallarda və daha tez SR (Tsaxanidi, 2017)
- ✓ Postop AF – Amiodaron + Ranolazin qolunda sinus ritmi daha sürətli bərpa olunmuşdur (Simopoulos, 2018)

Ranolazin – VES/VT

Purkinje fibers and ventricular M cells



Ventricular Epicardial cells



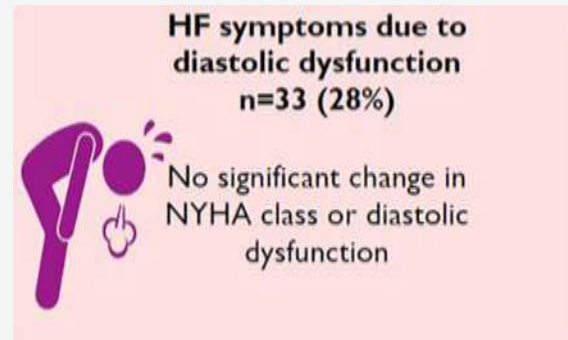
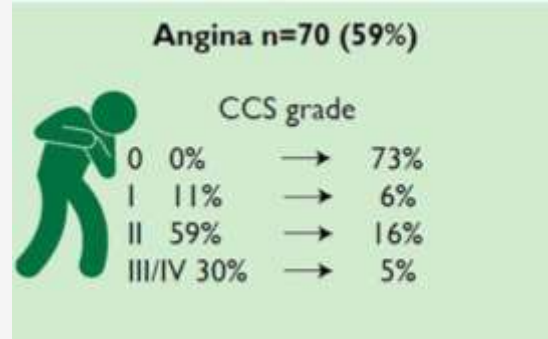
Ranolazin – VES/VT

MERLIN-TIMI 36 ³⁸	6,560 patients with NSTEMIs	Randomised, DB, PC, multinational trial	200 mg IV infusion over one hour, followed by 80 mg IV infusion over 12–96 hours and 1,000 mg extended-release oral tablets BID*	<ul style="list-style-type: none">• Reduced incidence of VT lasting ≥ 8 beats compared to patients receiving a placebo (5.3% versus 8.3%; $P < 0.001$)	<ul style="list-style-type: none">• Ranolazine can reduce ventricular arrhythmias in the setting of NSTEMI
Moss <i>et al.</i> ⁶⁵ (2008)	5 patients with congenital LQTS	Cohort study	45 mg/hour IV infusion for three hours followed by 90 mg/hour for five hours	<ul style="list-style-type: none">• Digital 24-hour Holter recordings indicated that QTc was shortened in comparison to baseline parameters by 26 ± 3 minutes ($P < 0.0001$)	<ul style="list-style-type: none">• Ranolazine can shorten QTc duration in patients with congenital LQTS
Bunch <i>et al.</i> ⁶⁶ (2011)	12 patients with drug-resistant VT and recurrent ICD shocks	Prospective cohort study	1,000 mg BID in combination with other anti-arrhythmic agents	<ul style="list-style-type: none">• There was a reduction in ICD shocks and VT burden in comparison to baseline data in 92% of patients	<ul style="list-style-type: none">• Ranolazine can reduce the VT burden in patients with drug-resistant VT
RAID ⁶⁸	1,012 patients with ICDs	Randomised, DB, PC trial	1,000 mg BID	<ul style="list-style-type: none">• There was no difference in the combined frequency of VT, VF or death• However, there was a reduction in VT events requiring antitachycardia pacing	<ul style="list-style-type: none">• Ranolazine can reduce VT events in patients with an ICD

RESTYLE-HCM

1459 HCM (2010-2020)

119 (8%) – Ranolazin
2il təqib (1-4il)



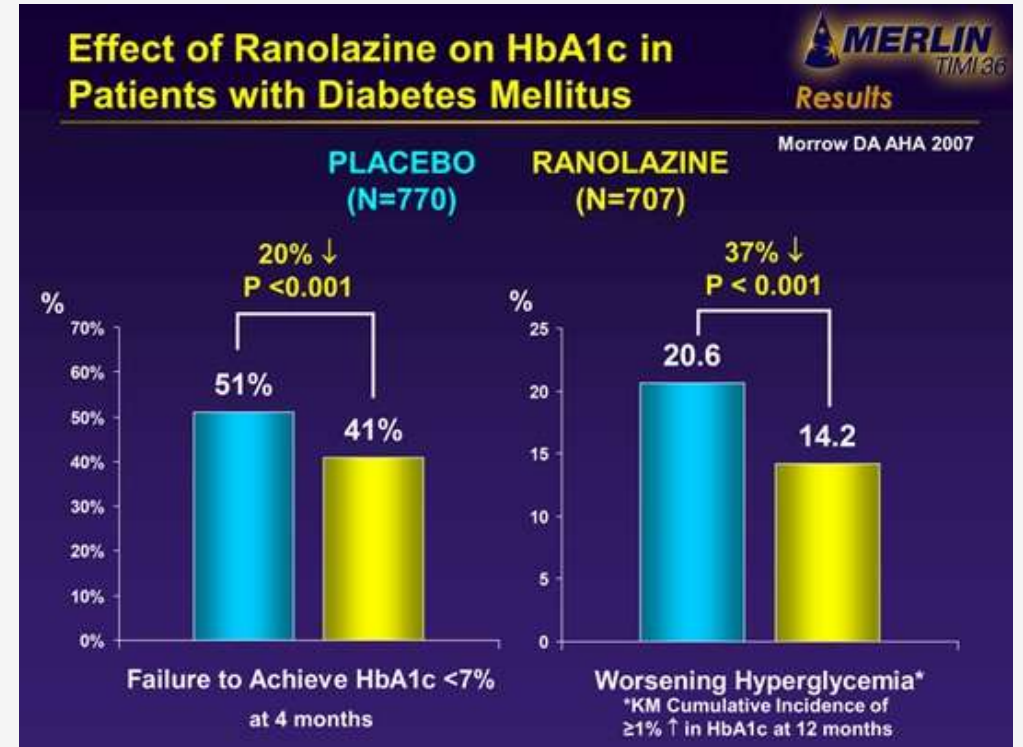
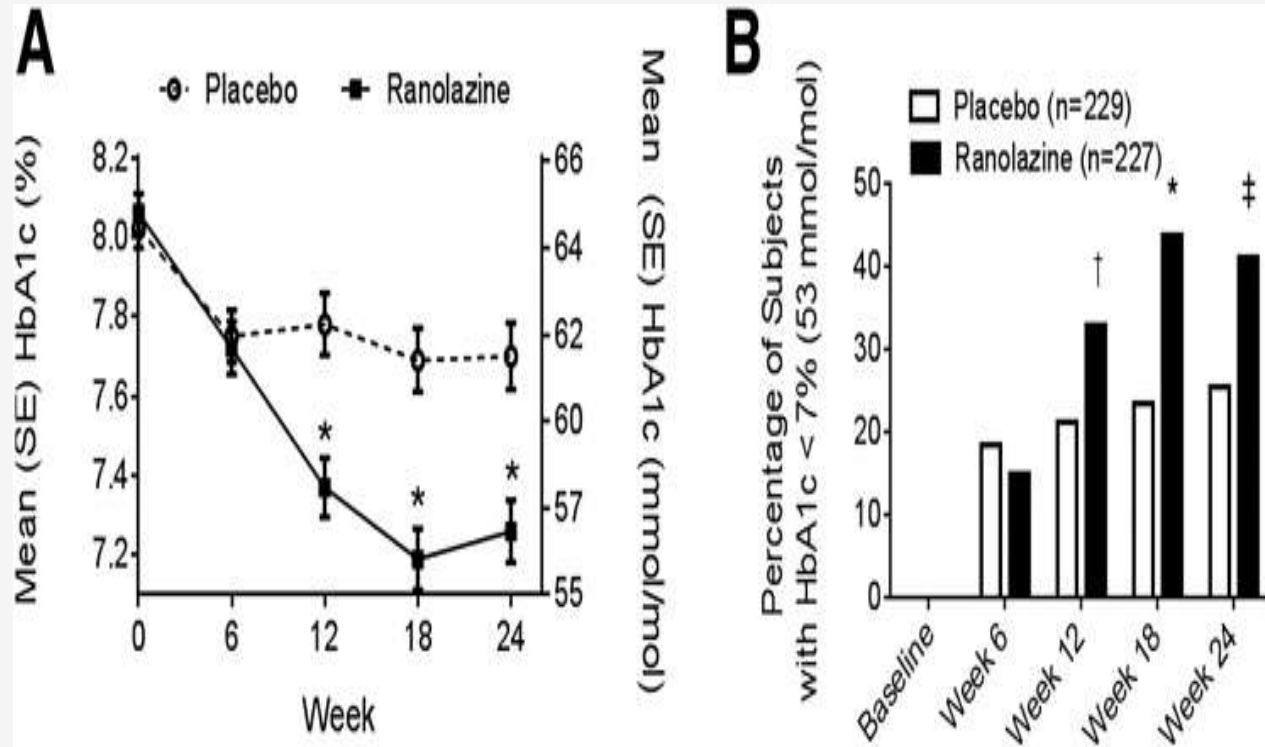
Safety profile
No QT interval prolongation
No proarrhythmia
No drug related serious adverse events during FU

20% interrupted the drug due to:
- lack of benefit,
- mild adverse effects (GI problems, dizziness/headache)
- disopyramide added

Conclusion
Ranolazine in HCM is effective for control of angina and may be considered as an adjuvant in patients with recurrent ventricular arrhythmias

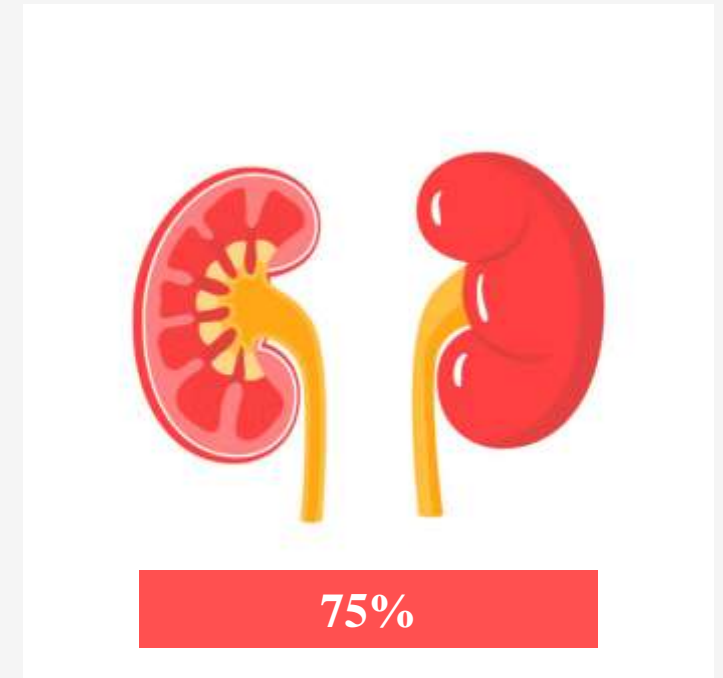
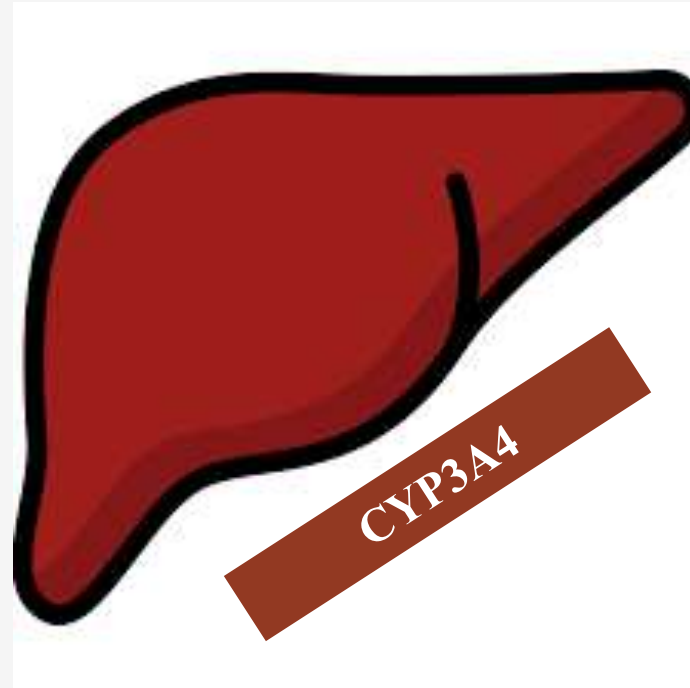
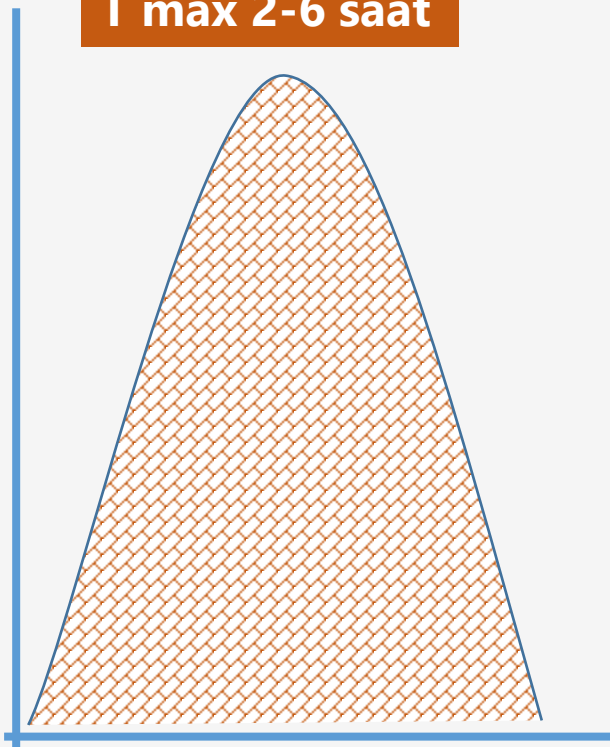
No added benefit in patients with heart failure due to severe diastolic dysfunction

Ranolazin – HbA1c



Farmakokinetika

T max 2-6 saat



Rayner-Hartley, E.; J. Am. Heart Assoc. **2016**, 5, e003196.

Chaitman, B.R. Circulation 2006, 113, 2462–2472.

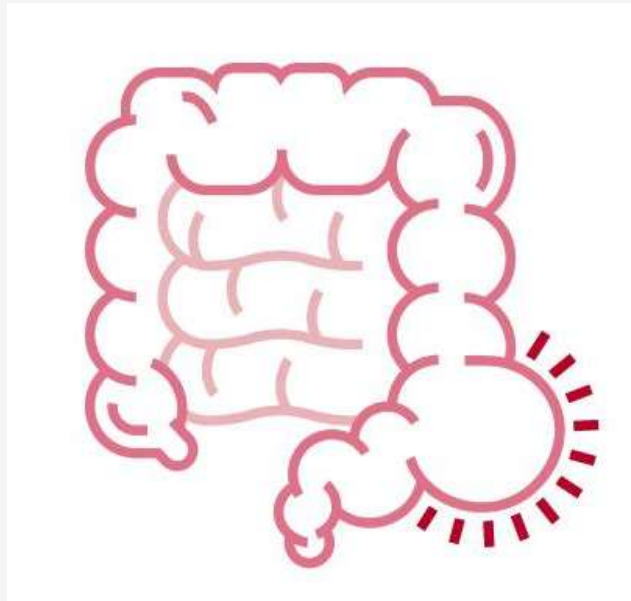
Əlavə təsirləri

ROLE tədqiqatı – 746 pasient-2.8 il təqib

11.8%



10.9%



8.3%



!!! Əlavə təsirlər əsasən GFR 30-80ml/dq/1.73m² pasientlərdə və 1000-1500mg bid dozalar istifadə olunduqda rastlanır.

Əks-göstərişlər

- ✓ Uzun QT intervalı
- ✓ Qaraciyər disfunksiyası (Child-Pugh C)
- ✓ Böyrək çatışmazlığı (gfr <30mg/dq/1.7m²)
- ✓ CYP3A4 qüvvətli inhibitorları
 - ✓ ketokanazol, itrakanazol, makrolidlər, NDP CCB, ritonavir, qreyfrut

Yekun

