

Atrial fibrillation after coronary bypass surgery: the role of ranolazine in its prevention

Dr. Muntajib salih*

(Received 2 / 7 / 2023. Accepted 13 / 8 / 2023)

□ ABSTRACT □

Introduction: Atrial fibrillation is a common complication of open heart surgery, occurring in 25% to 40% of patients who undergo CABG or valve replacement. AF is associated with an increased risk of stroke following surgery and it is the most common cause of long-term hospitalization. The exact pathogenetic mechanisms causing atrial fibrillation after cardiac surgery are not precisely known. Sympathetic hyperactivation, elevated postoperative noradrenaline levels, atrial tissue ischemia, postoperative exaggerated inflammatory response, and temperature difference between the atria and ventricles during the Cardioplegia period may be involved in the pathogenesis. Many drugs have been used to prevent POAF (beta blockers, calcium blockers, amiodarone, magnesium...) but most of them have many side effects, while Ranolazine is a drug used as a dilator of coronary arteries and because of its antiarrhythmic properties through its effect on the delayed sodium and potassium channels without any significant side effects. Because of the aforementioned came the idea of this study and its importance.

Methods: Our study included patients admitted to the Department of Cardiac Surgery at Tishreen University Hospital during one year 2022/2023 to perform coronary artery bypass surgery (CABG), and it included 60 patients, aged between 36-73 years (average age: 55.87 ± 8.938). We adopted a prospective, randomized, two-arm statistical study compared to a control group. The patients were divided into two groups (Ranolazine group, control group). Ranolazine was given at a dose of 500 mg one tablet daily 3 days before the elective surgery and continued to be given for 7 days after surgery. Placebo was also given to the control group. The occurrence of atrial fibrillation was monitored by conducting daily electrocardiograms for both groups.

Results: The Ranolazine group included 30 patients and two patients had Atrial fibrillation (the rate of Atrial fibrillation was 7%), while the control group included 30 patients and nine patients had Atrial fibrillation (the percentage of Atrial fibrillation was 30%). It can be seen from the foregoing that there is a decrease in the incidence of Atrial Fibrillation by 23% as a result of the administration of Ranolazine. Our study also showed a positive relationship between the occurrence of Atrial fibrillation and high blood pressure in addition of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), but it was not statistically significant, while there was no evidence of a relationship between the occurrence of AF and other indicators (age, gender, systolic function of the left ventricle EF, the size of the left atrium).

Conclusion: It was found that Ranolazine is an effective drug in the prevention of POAF, which can be used safely with few side effects, at a dose of 500 mg one tablet per day, starting 3 days before selective coronary surgery and continuing for 7 days after surgery in order to prevent the occurrence of Atrial fibrillation after coronary heart surgery. Since Ranolazine is a drug that does not have side effects like other drugs used to prevent Atrial fibrillation, we recommend that it be used more extensively in all patients undergoing heart surgery using Cardiopulmonary Bypass.

Copyright



:Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

*Associate Professor - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria
muntajib.salih@tishreen.edu

الرجفان الأذيني بعد جراحة المجازات الاكليلية : دور الرانولازين في الوقاية منه

د. منتجب صالح*

(تاريخ الإيداع 2 / 7 / 2023. قبل للنشر في 13 / 8 / 2023)

□ ملخص □

مقدمة: الرجفان الأذيني هو أحد المضاعفات الشائعة لجراحة القلب المفتوح، ويحدث في 25% إلى 40% من المرضى الذين خضعوا لعملية تحويل مسار الشريان التاجي أو استبدال الصمام. يرتبط الرجفان الأذيني بزيادة خطر الإصابة بالسكتة الدماغية بعد الجراحة وهو السبب الأكثر شيوعاً للعلاج في المستشفى على المدى الطويل. الآليات المسببة للأمراض الدقيقة التي تسبب الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب ليست معروفة بدقة. فرط النشاط الودي، ارتفاع مستويات النورادرينالين بعد العملية الجراحية، نقص تروية الأنسجة الأذينية، الاستجابة الالتهابية المبالغ فيها بعد العملية الجراحية، وفرق درجة الحرارة بين الأذنين والبطينين خلال فترة شلل القلب قد يكون لها دور في التسبب في المرض. تم استخدام العديد من الأدوية للوقاية من (POAF حاصرات بيتا، حاصرات الكالسيوم، الأميودارون، المغنيسيوم...) ولكن معظمها لها آثار جانبية كثيرة، في حين أن الرانولازين دواء يستخدم كموسع للشرايين التاجية ويسبب خصائصه المضادة لاضطراب النظم من خلال تأثيره على تأخير قنوات الصوديوم والبوتاسيوم دون أي آثار جانبية تذكر. ومن أجل ما سبق جاءت فكرة هذه الدراسة وأهميتها.

طرق: شملت دراستنا المرضى المقبولين في قسم جراحة القلب في مستشفى تشرين الجامعي خلال سنة واحدة 2023/2022 لإجراء جراحة تحويل مسار الشريان التاجي (CABG)، وشملت 60 مريضاً تتراوح أعمارهم بين 36-73 سنة (متوسط العمر: 55.87 + 8.938). لقد اعتمدنا دراسة إحصائية مستقبلية عشوائية ذات ذراعين مقارنة بمجموعة مراقبة. تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين (مجموعة الرانولازين، المجموعة الضابطة). تم إعطاء الرانولازين بجرعة 500 ملجم قرص واحد يومياً قبل 3 أيام من الجراحة الاختيارية واستمر في إعطائه لمدة 7 أيام بعد الجراحة. تم إعطاء الدواء الوهمي أيضاً للمجموعة الضابطة. وتم رصد حدوث الرجفان الأذيني عن طريق إجراء مخطط كهربية القلب اليومي لكلا المجموعتين.

نتائج: ضمت مجموعة الرانولازين 30 مريضاً ومريضين مصابين بالرجفان الأذيني (كانت نسبة الرجفان الأذيني 7%)، بينما ضمت المجموعة الضابطة 30 مريضاً وتسعة مرضى مصابين بالرجفان الأذيني (كانت نسبة الرجفان الأذيني 30%). ويتبين مما سبق أن هناك انخفاضاً في نسبة حدوث الرجفان الأذيني بنسبة 23% نتيجة تناول الرانولازين. كما أظهرت دراستنا وجود علاقة إيجابية بين حدوث الرجفان الأذيني وارتفاع ضغط الدم بالإضافة إلى مرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD)، لكنها لم تكن ذات دلالة إحصائية، في حين لم يكن هناك دليل على وجود علاقة بين حدوث الرجفان الأذيني وغيره من الأمراض. المؤشرات (العمر والجنس والوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر EF وحجم الأذين الأيسر).

خاتمة: لقد وجد أن الرانولازين دواء فعال في الوقاية من POAF، ويمكن استخدامه بأمان مع آثار جانبية قليلة، بجرعة 500 ملغ قرص واحد يومياً، تبدأ قبل 3 أيام من جراحة الشريان التاجي الانتقائية وتستمر لمدة 7 أيام بعد الجراحة. وذلك للوقاية من حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب التاجية. بما أن الرانولازين دواء ليس له آثار جانبية مثل الأدوية الأخرى المستخدمة لمنع الرجفان الأذيني، فإننا نوصي باستخدامه على نطاق أوسع في جميع المرضى الذين يخضعون لجراحة القلب باستخدام المجازة القلبية الرئوية.



حقوق النشر : مجلة جامعة تشرين- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص

CC BY-NC-SA 04

* أستاذ مساعد - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية muntajib.salih@tishreen.edu

مقدمة

يعتبر الرجفان الأذيني Atrial Fibrillation من أكثر أنواع اللانظميات القلبية التي يتم علاجها في الممارسة السريرية شيوعاً كما يعد أشيع اضطراب نظم قلبي يتم قبول المريض بسببه في المستشفى ، حوالي 33 % من حالات الاستشفاء المرتبطة باضطرابات نظم القلب تتعلق بالرجفان الأذيني.[1]

يرتبط الرجفان الأذيني بزيادة خطر الإصابة بالسكتة الدماغية بحوالي خمس أضعاف مع تضاعف خطر الوفاة لجميع الأسباب كما يرتبط بتطور قصور القلب و الموت المفاجئ.

يرتبط معدل حدوث الـ AF بالعمر و الجنس ، كما توجد عوامل خطورة مستقلة للإصابة به و هي : قصور القلب الاحتقاني ، أمراض الصمام الأبهري و التاجي ، ضخامة الأذينة اليسرى ، ارتفاع التوتر الشرياني و التقدم بالعمر إضافة إلى البدانة و انقطاع التنفس خلال النوم. [2]

أفادت دراسة جماعية حشدية في مقاطعة (Olmsted -Minnesota) أنه زاد معدل حدوث الرجفان الأذيني لكل 1000 شخص/سنة بشكل ملحوظ بين عامي 1980 و 2000 إلى 5.4 عند الذكور و من 2.4 إلى 2.8 عند الإناث . حيث كانت هناك زيادة نسبية في حدوث الرجفان الأذيني قدرها 0.6 % سنوياً مع العمر. [3]

تم تقدير عدد مرضى الرجفان الأذيني في الولايات المتحدة بنحو 3.2 مليون شخص في عام 1980 و 5.1 مليون في عام 2000 و من المتوقع أن يرتفع العدد إلى 12.5 - 15.9 مليون في عام 2050 و جميع هذه الأعداد أعلى من التقديرات السابقة.

العوامل المؤهبة للرجفان الأذيني

يعاني غالبية مرضى الرجفان الأذيني من ارتفاع التوتر الشرياني الذي يترافق عادةً مع ضخامة البطين الأيسر أو أحد أمراض القلب البنيوية .

أشيع الاضطرابات القلبية المرتبطة بالرجفان الأذيني هي داء القلب الاقفاري ، أمراض الصمام التاجي ، اعتلال العضلة القلبية الضخامي ، اعتلال العضلة القلبية التوسعي.

تشمل الأسباب الأقل شيوعاً للرجفان الأذيني : اعتلالات القلب الحاصرة كالداء النشواني ، التهاب التامور الحاصر ، و أورام القلب.

يرتبط ارتفاع التوتر الرئوي الشديد غالباً مع الإصابة بالرجفان الأذيني ، كما تترافق متلازمة انقطاع التنفس خلال النوم مع البدانة و يزيد كلاهما بشكل مستقل من خطر الإصابة بالـ AF. و قد أظهرت بعض الدراسات أن إنقاص الوزن المستمر و ممارسة الرياضة قد تقلل من احتمالية الإصابة بالرجفان الأذيني .

الأسباب المؤقتة الأكثر شيوعاً هي الإفراط في تناول الكحول ، جراحة القلب أو الصدر ، احتشاء العضلة القلبية ، التهاب التامور ، التهاب العضلة القلبية ، و الصمة الرئوية ، كما يعتبر فرط نشاط الدرق من أكثر الأسباب القابلة للعكس.

يحدث الرجفان الأذيني أحياناً بشكل ثانوي لتسرع القلب و غالباً ما يكون لدى هؤلاء المرضى بؤر عود دخول في العقدة الأذينية البطينية أو اضطراب نظم قلبي مرتبط بمتلازمة وولف باركنسون وايت WPW و الذي يتحول لرجفان أذيني. إن علاج التسرع القلبي المسبب لرجفان أذيني يمنع تكرار الرجفان بكثير من الأحيان و لكن ليس دائماً.

خصائص سريرية

تتراوح أعراض الرجفان الأذيني من الشكل اللاعرضي حتى الشكل الحاد المسبب لإعاقة وظيفية. تشمل الأعراض الأكثر شيوعاً : الخفقان ، التعب ، الزلّة التنفسية ، عدم تحمل الجهد ، الدوار ، تبوال أحياناً بسبب إطلاق الببتيد الأذيني المدر للصوديوم.

يحدث لدى العديد من مرضى الـ AF الانتياي نوبات لا عرضية كما يعاني بعض مرضى الـ AF المستمر من أعراض بشكل متقطع فقط مما يجعل من الصعب إجراء تقييم دقيق لتكرار و مدة الرجفان الأذيني بناءً على الأعراض.

حوالي 25 % من مرضى الرجفان الأذيني لا عرضيين و بمعظم الأحيان يكونون من كبار السن أو المصابين برجفان أذيني مستمر. قد يكون الغشي من أعراض الإصابة إلا أنه نادر الحدوث و ينجم عن توقف العقدة الجيبية لمدة طويلة عند إنهاء الرجفان الأذيني لدى مريض مصاب بمتلازمة العقدة الجيبية المريضة. قد يحدث الغشي أيضاً في الرجفان الأذيني مع استجابة بطينية سريعة بسبب هبوط الضغط الشديد الناجم عن نقص النتاج القلبي. قد تكون السكتة الدماغية أو بداية تطور قصور القلب العرض البادري في الرجفان الأذيني خاصة عن المرضى اللاعرضيين أو الذين يعانون من أعراض خفيفة و لم يتلقوا العناية الطبية اللازمة.

خصائص تخطيط القلب الكهربائي ECG

تكون موجات P غائبة ، يكون خط السواء القلبي متموج أحياناً و ذو فعالية غير منتظمة ، كما يبدي التخطيط وجود موجات F - قد تكون صغيرة أو غائبة أحياناً - ، يعتمد تشخيص الرجفان الأذيني على عدم انتظام ضربان البطين ، معدل سرعة الأذينات 400 - 700 و عادةً ما يكون النظم البطيني عند مرضى الـ AF غير المعالج حوالي 100 - 160 نبضة / دقيقة.

الرجفان الأذيني بعد جراحة المجازات الاكليلية

يعد الرجفان الأذيني اختلاط شائع لعمليات القلب المفتوح حيث يحدث بـ 25 % إلى 40 % من المرضى الذين خضعوا لعملية زرع المجازات الاكليلية CABG أو تبديل الصمامات. يرتبط الـ AF بزيادة خطر الإصابة بالسكتة الدماغية التالية للجراحة و هو السبب الأكثر شيوعاً للاستشفاء لمدة طويلة. تكون ذروة حدوث الرجفان الأذيني في اليوم الثاني بعد الجراحة.

الفيزيولوجيا المرضية للرجفان الأذيني بعد جراحة القلب

إن الآليات المرضية المسببة للرجفان الأذيني بعد جراحة القلب غير معروفة بدقة . يُعتقد أن الحالة الكهربائية الشاذة و غير المستقرة للأذينات بالإضافة إلى تفاوت فترات عصيان الخلايا العضلية الأذينية و اختلاف سرعة التوصيل عبر النسيج الأذيني من أهم الآليات المسببة للرجفان الأذيني. يلعب نقص تروية النسيج الأذيني دور محفز لحدوث الـ AF [6 - 4]. خلال فترة تأثير المحلول الشال للقلب ، تكون درجة حرارة الأذينات أعلى من درجة حرارة البطينات مما يجعلها أكثر حساسية للاقفار خلال العمل الجراحي [9 - 7]. بعض الدراسات تقترح أن الاقفار لا يلعب دوراً رئيسياً بحدوث الرجفان الأذيني كون نسب حدوثه بعد جراحة المجازات الاكليلية بدون دارة قلب و رئة Off-Pump ليست أقل منها بعد العمليات المُجرأة مع دارة قلب و رئة On-Pump [11 - 10].

يعد فرط تفعيل الودي من العوامل المؤهبة لـ AF ، حيث وجد أن مستويات النورأدرينالين بعد الجراحة تكون مرتفعة عند أولئك الذين طوروا رجفاناً أذينياً أكثر من غيرهم [12]، و قد تلعب الاستجابة الالتهابية المفرطة بعد الجراحة دوراً بحدوث الرجفان الأذيني [14].

لقد ثبت أيضاً أن إيقاف العلاج طويل الأمد بحاصرات بيتا يؤدي لحدوث ما يسمى بتأثير السحب ، و تتظاهر هذه الحالة بتسرع ضربات القلب و ارتفاع ضغط الدم مع زيادة تركيز الكايتكول أمينات بالمصل مما يزيد القابلية للإصابة بالرجفان الأذيني [12 - 13].

و في بحثنا هذا سوف ندرس تأثير دواء الرانولازين على الوقاية من حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب الاكليلية.

الوقاية من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب

حاصرات بيتا

لقد تم إثبات فعالية حاصرات بيتا في الوقاية من الرجفان الأذيني بعد الجراحة بالعديد من الدراسات. انخفضت نسبة الرجفان الأذيني من 34 % إلى 8.7 % بحسب تحليل تلوي نُشر بعام 1991 [15]، كما انخفضت من 20 % إلى 8.7 % بتحليل تلوي آخر [16] و لم تتأثر فعالية الوقاية من الـ AF تبعاً لنوع أو جرعة حاصر بيتا المستخدم.

وجد Yazicioglu وآخرون أن المشاركة الدوائية بين الديجوكسين و الأتينولول أكثر فعالية من الأتينولول لوحده [18]. في دراسة عشوائية استباقية، تمت مقارنة تأثير إعطاء الميتوبرولول الوريدي مع الميتوبرولول الفموي بالوقاية من الـ AF بعد الجراحة و قد كشفت النتائج أن الشكل الوريدي جيد التحمل من قبل المرضى كما أن نسب حدوث الـ AF كانت أخفض بشكل هام في المجموعة التي تم إعطاؤها الميتوبرولول وريدياً [19].

السوتالول من حاصرات بيتا المصنفة كمضاد للانظمةيات من الصنف III . بحسب دراسة Parikka التي قارنت بين إعطاء السوتالول بجرعة 75 ملغ مع الميتوبرولول بجرعة 120 ملغ عند 191 مريض أجروا جراحة قلبية اكليلية . حدث رجفاناً أذينياً عند 32 % من مرضى مجموعة الميتوبرولول مقابل 16 % بالنسبة لمرضى مجموعة السوتالول [20]. لقد وجد أن السوتالول يقلل من نسب حدوث الـ AF خاصةً عند المرضى ذوي الخطورة العالية لتطویر AF بعد الجراحة [21] تشير خلاصة الدلائل الحالية المتعلقة بالسلامة و الفعالية إلى أن حاصرات بيتا هي الأدوية الوحيدة التي يمكن استخدامها بشكل موثوق للوقاية من الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب [22] ، كما تعتبر حالياً جزءاً رئيسياً بالخطة الدوائية الروتينية لجميع المرضى الذين خضعوا لجراحة قلبية عند غياب مضاد الاستطباب .

الأميودارون

أظهر الأميودارون فعالية في الوقاية من الرجفان الأذيني بعد الجراحة. بإحدى الدراسات ، تم إعطاء المرضى الأميودارون لمدة زمنية تتراوح بين 7 أيام على الأقل قبل الجراحة حتى يوم تخريجهم من المشفى ، أدى ذلك لانخفاض نسب حدوث الـ AF لـ 53 % عند المرضى الذين خضعوا جراحة قلبية اكليلية و صمامية [23].

في دراسة عشوائية شملت 220 مريض بعمر فوق الـ 60 عام ، تم إعطاء الأميودارون فموياً إما قبل يوم من الجراحة (6 غ لأكثر من 6 أيام) أو قبل 5 أيام من الجراحة (7 غ لأكثر من 10 أيام) ، 90 % من مرضى الدراسة كانوا يتلقون علاجاً بحاصرات بيتا . كانت نسبة حدوث الـ AF بكلا مجموعتي الأميودارون 22.5 % بالمقابل كانت النسبة بمجموعة الشاهد 38 % [24].

لقد تم تقييم فعالية الأميودارون الوريدي . بإحدى الدراسات ، تم إعطاء الأميودارون وريدياً لمدة يومين بعد الجراحة و قد أدى ذلك لحدوث انخفاض هام بنسب الرجفان الأذيني بمجموعة الأميودارون (5 % مقابل 21 %) [25]. في دراسة Lee و آخرون ، تم البدء بإعطاء الأميودارون وريدياً قبل 3 أيام من جراحة المجازات الاكليلية مع الاستمرار به حتى 5 أيام بعد الجراحة . أدى ذلك لانخفاض معدل نظم القلب و نسب الرجفان الأذيني بالإضافة إلى مدة الرجفان في مجموعة الأميودارون مقارنةً مع مجموعة الدواء الوهمي Placebo (12 % مقابل 34 %) [26]. لم يتم إثبات فعالية الأميودارون بجميع الدراسات . في دراسة عشوائية شملت 150 مريض ضمت مجموعتين (مجموعة الدواء الوهمي Placebo - مجموعة الأميودارون) ، أعطي الأميودارون وريدياً لمدة 3 أيام بعد الجراحة و لم يؤدي ذلك لانخفاض نسب حدوث الرجفان الأذيني [27].

لا توجد دراسات قارنت الفعالية و السلامة بين الأميودارون و حاصرات بيتا بالوقاية من الرجفان الأذيني بعد الجراحة. لا يوصى بإعطاء الأميودارون لجميع المرضى الذين سيخضعون لجراحة قلبية ، لكن يجب أن يُؤخذ بعين الاعتبار بالحالات الأكثر عرضةً لتطویر AF بعد الجراحة (المتقدمين بالعمر ، سوابق AF ، جراحة صمامية) .

المغنزيوم

يعد نقص مغنزيوم المصل أمراً شائعاً بعد جراحة القلب [30] [29] . يعد عامل خطر مستقل للإصابة بالرجفان الأذيني بعد جراحة المجازات الاكليلية [31] [28].

خَفَضَ تدبير نقص المغنيزيوم من نسب حدوث الرجفان الأذيني بعد جراحة القلب [35 - 32] [29]. في دراسة عشوائية ، تم إعطاء المرضى 178 ميلي مكافئ من المغنيزيوم أو دواء وهمي Placebo لمدة 4 أيام بعد الجراحة و قد أدى ذلك لانخفاض نسب حدوث الـ AF في مجموعة المغنيزيوم [29].

وجدت دراسة Jensen أن المغنيزيوم يقوم بتخفيض مدة الرجفان أو الرفرفة الأذينية لكنه لا يخفّض من نسب حدوثها [36]. أعطى 70 ميلي مول من المغنيزيوم بإحدى الدراسات خلال 48 ساعة بعد الجراحة ولم يظهر ذلك تأثير على نسب حدوث الرجفان الأذيني كما قد حرّضت زيادة مستويات مغنيزيوم المصل على حدوثه [37]. في تحليل تلوي شمل 20 دراسة ضمت بما مجموعه 2490 مريض ، قام المغنيزيوم بتخفيض نسب حدوث الرجفان الأذيني من 28 % إلى 18 % [38]. لا يوجد في الوقت الحالي دلائل تثبت أن المغنيزيوم سيفيد المرضى الذين يتناولون حاصرات بيتا.

عوامل دوائية وقائية أخرى

لم تثبت فعالية الديجوكسين في الوقاية من الـ AF التالي للجراحة [39] [16] [15] و ينطبق ذلك على الفيراباميل أيضاً [15]. دُرِس تأثير الستيروئيدات في دراسة عشوائية مضبوطة حيث أعطى المرضى متيل بريدنيزولون قبل الجراحة بيوم واحد و لمدة يوم بعد الجراحة و قد أظهر ذلك تأثيراً خافضاً لنسب الرجفان الأذيني لكن بالمقابل ازداد معدل الاختلاطات الأخرى [40].

الإنظام الأذيني

وجدت إحدى الدراسات أن الإنظام الأذيني ثنائي الجانب المشترك مع العلاج بحاصرات بيتا قد خَفَضَ نسب الرجفان الأذيني التالي للجراحة خاصةً عند المرضى المتقدمين بالعمر (< 70 عام) [41]. قارنت دراسة بين تأثير أنواع الإنظام الأذيني على نسب الرجفان الأذيني ، و قد بيّنت أن الإنظام الأذيني ثنائي الجانب أكثر فعالية من الإنظام الأذيني أحادي الجانب (الأيسر أو الأيمن) [42]. قارنت إحدى الدراسات بين فعالية الإنظام الأذيني ثنائي الجانب و المعالجة الدوائية في الوقاية من الرجفان الأذيني وقد تم إنهاؤها مبكراً بسبب ظهور لانظميات محرّضة في مجموعة الإنظام الأذيني [43]. قارن تحليل تلوي ضمّ 10 دراسات شملت 1473 مريض بين الأنواع الثلاث للإنظام الأذيني (ثنائي الجانب، الأيسر، الأيمن) ، و قد أظهر الإنظام الأذيني ثنائي الجانب فقط فعالية بخفض نسب الرجفان الأذيني التالي للجراحة [17].

بضع التامور الخلفي

يعتمد مفهوم بضع التامور الخلفي على افتراض أن هذا الإجراء يقلل من تراكم السوائل بالتامور بعد الجراحة. تم شق التامور طولياً بحوالي 4 سم . كان Mulay و زملاؤه أول من سجلوا فعالية هذا الإجراء بالوقاية من الـ AF بعد الجراحة [44]، و قد انخفضت نسب الانصباب التاموري المشاهد في التصوير بالأشعة فوق الصوتية للقلب من 40 % بمجموعة الشاهد حتى 8 % بمجموعة بضع التامور ، كما انخفض بالوقت نفسه معدل الإصابة باللانظميات فوق البطينية من 36 % حتى 8 % . أظهرت دراستان عشوائيتان فعالية بضع التامور الخلفي في تخفيض نسب حدوث الـ AF التالي للجراحة [46][45]. من الناحية الأخرى ، أظهرت دراسة عشوائية مضبوطة استقبالية شملت 100 مريض غياب فعالية بضع التامور الخلفي بالوقاية من الرجفان الأذيني التالي للجراحة [47]. لذلك ، يعتبر دور هذا الإجراء في الوقاية من الـ AF غير واضح لحد الآن.

الرانولازين Ranolazine

مقدمة

يعتبر الرانولازين أحد مشتقات البيبرازين الذي يباع تحت الاسم التجاري رانكسا ، هو دواء جيد التحمل ، يثبط بشكل انتقائي تيار الصوديوم المتأخر كما أنه لا يؤثر على معدل ضربات القلب أو ضغط الدم. تمت الموافقة على الرانولازين حالياً في الولايات المتحدة و أوروبا كخط ثاني بعلاج خناق الصدر المستقر المزمن (CSAP).

تم تقييم فائدة الرانولازين في إرشادات أمريكا الشمالية و أوروبا في المتلازمة الاكليلية الحادة ACS ، و اعتلال الأوعية الدموية الدقيقة MCD ، و عدم انتظام ضربات القلب.

الحركية الدوائية

في المستويات العلاجية السريرية ، يثبط الرانولازين أقتية الصوديوم و البوتاسيوم ، حيث تمت دراسة تثبيط المرحلة المتأخرة من تيار الصوديوم الداخلي خلال عودة الاستقطاب القلبي . [51]

خلال سير المرض ، يؤدي التبادل المعزز للصوديوم و الكالسيوم إلى زيادة تركيز الكالسيوم داخل الخلية بسبب تزايد نشاط تيار الصوديوم الداخلي مما يؤدي لانخفاض استرخاء البطين الأيسر النادم عن نقص التروية . [52]

يضعف تدفق الدم في عضلة القلب بسبب ضعف توتر جدار البطين الأيسر . بالإضافة لذلك ، فإن الحمل الزائد للكالسيوم له آثار سلبية على النشاط الكهربائي لعضلة القلب مما يهيئ لتسرع القلب البطيني . [53]

يقوم الرانولازين بالتراكيز العلاجية بتثبيط تيار البوتاسيوم المتأخر IKr أيضاً مما يطيل من كمون العمل البطيني . [54]

يعد تأثير الرانولازين الأساسي على كمون العمل من خلال الموازنة بين تثبيط أقتية البوتاسيوم المتأخرة و تثبيط أقتية الصوديوم بالمرحلة المتأخرة و بالتالي إطالة الوصلة QT بمقدار 2 إلى 6 مل/ ثانية . [55]

تمت دراسة آليات إضافية للرانولازين مثل ارتباطه بالمستقبلات الأدرينالية و تثبيط أكسدة الحموض الدهنية . [56]

تم اقتراح تثبيط أكسدة الحموض الدهنية عبر الرانولازين بالبداية كآلية رئيسية لعلاج الذبحة الصدرية . [57]

باختصار ، يثبط الرانولازين المرحلة المتأخرة من تيار الصوديوم الداخلي في خلايا عضلة القلب البطينية ، مما يقلل من الحمل الزائد للكالسيوم داخل الخلايا و بالتالي يخفف من الاضطراب الانقباضي و الانبساطي المرافق.

العمر النصف

يتم الحصول على ذروة التركيز في المصل بعد 2 إلى 6 ساعات من الإعطاء مع تركيز ثابت لمدة 3 أيام من الجرعات مرتين يومياً . يقدر نصف عمر الرانولازين بحالة الاستقرار بـ 7 ساعات . يخضع الرانولازين لعملية استقلاب كبدي عبر السيتوكروم

P450 و يتم إفرازه كلياً بشكل رئيسي 75% . لا يؤثر العمر و الجنس و قصور القلب الاحتقاني على الحركية الدوائية . [58]

التحمل

تم تحمل الرانولازين بشكل جيد بكل من مجموعات البيانات قصيرة و طويلة الأمد . [59]

في 746 مريضاً تم متابعتهم متابعة متوسطة تبلغ 2.82 سنة ، التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً هي الدوخة 11.8% ، الإمساك 10.9% ، و زئمة محيطية 8.3% . [60]

ترداد المستويات البلازمية حتى 50% إلى 60% عند المصابين بالقصور الكلوي أو الكبدي [49] ، لذلك يمنع استخدام الرانولازين لدى المرضى مع تصفية كرياتينين 17 مل/ دقيقة و مرضى التحال الكلوي بالإضافة لمرضى التليف الكبدي.

التفاعلات / الاحتياطات

يخضع الرانولازين لعملية الاستقلاب الكبدي عبر CYP3A4 و بدرجة أقل عبر CYP2D6 . تم وصف العديد من التفاعلات مع الأدوية الأخرى.

يُمنع استخدام الرانولازين مع مثبطات CYP3A4 كمضادات الفطور مثل الكيتوكونازول ، و الصادات الحيوية (الماكروليدات ، الكلايثروميسين) ، و مثبطات الأنزيم البروتيني لفيروس HIV ، و الديلتيازيم .

لا يتطلب تناول المشترك للرانولازين مع الأدوية المثبطة لـ CYP2D6 بكثير من الأحيان لتعديل الجرعة باستثناء مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة و بعض مضادات الالتهاب . [50]

يطيل الرانولازين زمن الوصلة QT بمقدار 2 إلى 6 مل/ ثانية . لم يتم وصف زيادة خطر الإصابة بمتلازمة انقلاب الذرى Torsade de pointes [25] و مع ذلك ، يوصى بإجراء تخطيط قلب كهربائي بعد اسبوع لاسبوعين من البدء.

القواعد الإرشادية

نشرت الكلية الأمريكية لأمراض القلب و جمعية القلب الأمريكية الدليل الإرشادي لتشخيص و إدارة لمرضى الذين يعانون من أمراض القلب الإقفارية المستمرة في عام 2012 . و أوصى باستخدام الرانولازين للمرضى الذين يعانون من داء القلب الإقفاري إذا لم يتمكنوا من استخدام جرعات مقبولة من حاصرات بيتا - (فئة التوصية IIa ، مستوى الدليل B) . [50]
توصي إرشادات الجمعية الأوروبية وأمراض القلب لعام 2013 باستخدام الرانولازين بعلاج أعراض خناق الصدر من الخط الثاني دون دليل على الفائدة في التشخيص (فئة التوصية IIa ، مستوى الدليل B) . [49]

علاقة الرانولازين مع الرجفان الأذيني

الرانولازين هو عامل مضاد لخناق الصدر ، يُظهر تأثيرات مضادة لاضطراب النظم عبر تثبيط أقتية الصوديوم المتأخرة و أقتية البوتاسيوم.

ينتج عن ذلك التثبيط في الأذينة تأثير مضاد للرجفان عبر منع الانقباض الأذيني الباكر. يرتبط الانقباض الأذيني الباكر بالرجفان الأذيني AF ، و قد أظهرت الدراسات التجريبية و السريرية أنه من خلال كبح الانقباض الأذيني الباكر ينخفض معدل حدوث الرجفان الأذيني. من أجل استكشاف هذه الفرضية ، قمنا بمراجعة الأدبيات بشكل منهجي لتقييم فعالية و سلامة الرانولازين بالوقاية من الرجفان الأذيني التالي لجراحة القلب ، و هذا ما سندرسه من خلال دراستنا.

القسم العملي

في دراسة قمنا فيها في شعبة جراحة القلب في مشفى تشرين الجامعي لمدة سنة واحدة حول تأثير إعطاء الرانولازين كعلاج وقائي من الرجفان الأذيني التالي لجراحة المجازات الاكليلية حيث شملت الدراسة المرضى المقبولين خلال عام 2022. اعتمدت دراسة احصائية استقبالية عشوائية بذراعين مقارنة بمجموعة شاهد.

Prospective, Randomized, Double armed, Controlled study

تم أخذ جميع المرضى المقبولين في شعبة جراحة القلب الموافقين لمعايير الاشتمال و تسجيل القصة المرضية المفصلة.

تم تقسيم المرضى بشكل عشوائي لمجموعتين بحسب العمر :

- الأعمار الزوجية ، المجموعة (أ)
- الأعمار الفردية ، المجموعة (ب)

تم إعطاء 500 ملغ من الرانولازين حبة واحدة يومياً قبل 3 أيام من الجراحة الانتخائية و استمرار إعطائه لمدة 7 أيام بعد الجراحة (مجموعة الدراسة أ) . أعطي دواء Placebo لمجموعة الشاهد ب .

تمت مراقبة حدوث الرجفان الأذيني خلال 5 أيام من الجراحة الاكليلية عبر إجراء تخطيط قلب كهربائي يومياً للمجموعتين.

النتائج

شملت عينة البحث 60 مريضاً (50 ذكر - 10 إناث) من مرضى جراحة القلب الذين خضعوا لعمل جراحي (مجازات اكليلية) في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية.

تراوحت أعمار مرضى عينة الدراسة بين 36 إلى 73 سنة ، بلغ متوسط أعمارهم 55.87 ± 8.938 سنة.

بلغ المتوسط الحسابي لعمر الأشخاص الذين حصل لديهم رجفاناً أذينياً 56.18 و بانحراف معياري 8.909 في حين كان متوسط عمر الأشخاص الذين لم يحدث لديهم رجفاناً أذينياً 55.94 و بانحراف معياري 8.968 ، و قد بلغت قيمة مستوى الدلالة 0.935 و هي أكبر من القيمة المعيارية 0.05 مما يعني أنه لا يوجد فروق ذات دلالة احصائية بحدوث الرجفان الأذيني تبعاً لمتغير العمر.

تم إجراء اختبار كيندال تاو للتأكد من وجود أو غياب العلاقة بين الرجفان الأذيني و الضغط الشرياني و قد تبين وجود علاقة طردية ضعيفة حيث كلما ازداد الضغط الشرياني ازداد معه معدل حدوث الرجفان الأذيني بنسبة +24.8% .

تم إجراء اختبار كيندال تاو للتأكد من وجود أو غياب العلاقة بين الرجفان الأذيني و الداء الرئوي الساد المزمن و قد تبين وجود علاقة طردية متوسطة حيث كلما ازداد معدل حدوث الداء الرئوي المزمن ازداد معه معدل حدوث الرجفان الذيني بنسبة 53.4% .

أظهرت الدراسة الإحصائية حدوث الرجفان الأذيني عند الذكور بنسبة 83.3% مقارنةً بنسبة الحدوث عند الإناث و التي بلغت 16.7% .

تبين من خلال الدراسة أن متوسط حجم الأذينة اليسرى للأشخاص الذين حصل لديهم رجفاناً أذنياً كان 38.14 و بانحراف معياري قدره 4.272 ، في حين بلغ المتوسط الحسابي لحجم الأذينة اليسر للأشخاص الذين لم يحدث لديهم رجفاناً أذنياً 36.82 و بانحراف معياري قدره 2.994 .

مستوى الدلالة $SIG = 0.335$ و هو أكبر من القيمة المعيارية 0.05 و هذا يعني أنه لا يوجد فروق ذات دلالة احصائي بحدث الرجفان الأذيني تبعاً لمتغير حجم الأذينة اليسرى.

تبين من خلال الدراسة أن المتوسط الحسابي للوظيفة الانقباضية للأشخاص الذين حدث لديهم رجفاناً أذنياً 49.82 و بانحراف معياري قدره 8.612 ، في حين بلغ المتوسط الحسابي للوظيفة الانقباضية للأشخاص الذين لم يحدث لديهم رجفاناً أذنياً 51.53 و بانحراف معياري 6.223 .

و قد بلغت قيمة مستوى الدلالة $SIG = 0.497$ و هو أكبر من القيمة المعيارية 0.05 و هذا يعني أنه لا توجد فروق ذات دلالة احصائية بحدث الرجفان الأذيني تبعاً لمتغير الوظيفة الانقباضية.

تبين أيضاً أن المتوسط الحسابي لوزن الأشخاص الذين حصل لديهم رجفاناً أذنياً 72 و بانحراف معياري 11.34 ن في حين بلغ المتوسط الحسابي لوزن الأشخاص الذين لم يحدث لديهم رجفاناً أذنياً 77.08 و بانحراف معياري 13.57 . و قد بلغت قيمة مستوى الدلالة $SIG = 0.254$ و هي أكبر من القيمة المعيارية 0.05 مما يعني أنه لا يوجد تأثير للوزن على حدوث الرجفان الأذيني.

شملت مجموعة الرانولازين 30 مريضاً و قد حدث رجفاناً أذنياً لدى مريضين (نسبة الرجفان الأذيني 7%) ، بينما شملت مجموعة الشاهد 30 مريضاً و قد حدث رجفاناً أذنياً لدى 9 مرضى (نسبة الرجفان الأذيني 30%) . يتبين مما سبق وجود انخفاض في معدل حدوث الرجفان الأذيني بنسبة 23% نتيجة إعطاء الرانولازين .

مناقشة الدراسة

يكون الرجفان الأذيني التالي للجراحة عادةً ظاهرة قابلة للعكس و قد يتطور لدى المرضى ذوي الخطورة العالية . تشترك العديد من الآليات في إحداثه و تتضمن التهاب التامور ، ارتفاع تركيز الكاتيكولامينات ، فقد التوازن الذاتي ، انزياح السوائل للحيز الخلالي مع التبدلات الحجمية المرافقة. [62]

عادةً ما يكون الرجفان الأذيني التالي للجراحة لا عرضي لكنه يرتبط بزيادة المراضة و الوفيات [61] على الرغم من استخدام حاصرات بيتا و الأميودارون و السوتالول بالإضافة إلى حاصرات الكلس و المغنيزيوم ما حول الجراحة للوقاية منه إلا أن استخدامها يبقى محدوداً بسبب آثارها الجانبية (كبطء النبض و هبوط الضغط) و فعاليتها الغير مثالية و امكانية تحريضها لاضطرابات نظم قلبية. [63]

يملك الرانولازين - و هو أحد مشتقات البيبرازين - تأثيرات مضادة لاضطراب النظم بكل من الأذينات و البطينات و قد تم تقييم فعاليته بالوقاية من الرجفان الأذيني بعد الجراحة . و على الرغم من أن الآلية الدقيقة لتأثيره المضاد لاضطراب النظم غير معروفة بدقة ، فهو قد يقوم بتنشيط حدوث الرجفان الأذيني ضمن النسيج الأذيني عبر تثبيط تيار الصوديوم المتأخر INa و تيار البوتاسيوم المتأخر IKr مما يؤدي لتخفيض حساسية و قابلية النسيج العضلي الأذيني للإصابة بال AF . يقوم الرانولازين بتخفيض الأستيل كولين Ach المرتبط بالرجفان الأذيني بعدة آليات عبر تثبيط IKr و INa مما يؤدي لتقليل عتبة كمون العمل المرتفعة و زيادة عتبة الإثارة الانبساطية و مقاومة عود الاستقطاب التالي. [69]

أظهرت العديد من الدراسات فعالية الرانولازين السريعة بالوقاية من الرجفان الأذيني و قد ارتبطت بانخفاض كبير بنسب اللانظميات فوق البطينية السريعة ($p < 0.001$) مع انخفاض معدلات تطوّر رجفان أذيني حديث بنسبة 30% ($p=0.08$) في الفعالية الاستقلابية للرانولازين بتخفيض الاقفار في المتلازمة الاكليلية الحادة بدون ارتفاع وصلة ST – العلاج بحالات الخثرة عند مرضى احتشاء العضلة القلبية (Merlin-TIMI) في 36 دراسة . [64]

أثبت Murdock و آخرون أن الرانولازين مفيد بالحفاظ على النظم الجيبي عند مرضى الرجفان الأذيني المعتمد . [65] اقترحت دراسة أخرى أجراها نفس الباحثين السابقين أن جرعة واحدة من الرانولازين بمقدار 2000 ملغ فعالة بـ 77% من الحالات في تحويل النظم عند مرضى الرجفان الأذيني لنظم جيبي مع عدم ملاحظة آثار جانبية دوائية سيئة ذات أهمية. [66] تم تقييم استخدام الرانولازين في الرجفان الأذيني بعد قلب النظم الكهربائي من قبل RAFFAELLO و قد أثبت فعاليته و سلامة استخدامه في منع تكرار الرجفان الأذيني بعد قلب النظم الكهربائي الناجح . [70]

حدث عود ظهور الرجفان الأذيني في 56.4% و 56.9% و 41.7% و 39.7% عند المرضى الذين عولجوا بدواء وهمي، و مجموعات الرانولازين 375 ملغ ، الرانولازين 500 ملغ و الرانولازين 750 ملغ على التوالي. [70]

كان الانخفاض في إجمالي حالات تكرار الرجفان الأذيني في مجموعتي الرانولازين 500 ملغ و 750 ملغ غير مهم مقارنة مع مجموعة الدواء الوهمي ($P = 0.053$) لكنه كان مهماً بالمقارنة مع مجموعة الرانولازين 375 ملغ ($P = 0.035$). [67]

من خلال ما تقدم ، يجب تقييم نتائج هذه الدراسة المنهجية ضمن سياق الإمكانيات المتاحة. أولاً ، كانت الدراسة أحادية الموقع استقبالية عشوائية . ثانياً ، كانت الدراسة ذات عينة صغيرة الحجم و شملت المرضى بمتوسط عمر 55 عام و بمتوسط وظيفة انقباضيه للبطين الأيسر 50% مما يقترح أن هؤلاء المرضى بالأساس هم ذوي خطورة منخفضة لتطوّر رجفان أذيني بعد الجراحة ، كما لم نستطيع تحديد عوامل الخطورة الأخرى كحجم الأذينة اليسرى كون معظم المرضى ذوو وظيفة انقباضية جيدة نسبياً.

الخلاصة

يتبين لدينا مما سبق أن الرانولازين من الأدوية الفعالة بالوقاية من الـ POAF و التي يمكن استخدامها بأمان مع آثار جانبية قليلة بجرعة 500 ملغ حبة واحد يومياً ابتداءً من 3 أيام قبل الجراحة الاكليلية الانتقائية مع استمرار تناوله لمدة 7 أيام بعد الجراحة من أجل الوقاية من حدوث الرجفان الأذيني التالي لجراحة القلب الاكليلية . و بما أنه دواء ليس له آثار جانبية كبقية الأدوية المستخدمة بالوقاية من الرجفان الأذيني ، نوصي باستخدامه بشكل أوسع على الجميع المرضى الخاضعين لجراحة القلب باستخدام الدارة خارج الجسم.

Reference

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:e2–e220.
2. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e1–e76.
3. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;116:837–847.
4. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD, Stone O, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991; 101: 406_26.
5. Cox JL. A perspective on postoperative atrial fibrillation in cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 1993; 56: 405_9.
6. Konings KTS, Kirchof CJHJ, Smeets JR, Wellens HJ, Penn OC, Allessio MA. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 1994; 89: 1665_80.
7. Smith PK, Buhrman WC, Levett JM, Ferguson TB Jr, Holman WL, Cox JL. Supraventricular conduction abnormalities following cardiac operations. A complication of inadequate atrial preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983; 85: 105_15.
8. Tchervenkov CI, Wynands JE, Symes JF, Malcom ID, Dobell AR, Morin JE. Persistent atrial activity during cardioplegic arrest: A possible factor in the etiology of postoperative supraventricular tachyarrhythmias. *Ann Thorac Surg*. 1983; 36: 437_43.
9. Chen XZ, Newman M, Rosenfeldt FL. Internal cardiac cooling improves atrial preservation: Electrophysiological and biochemical assessment. *Ann Thorac Surg*. 1988;46: 406_11.
10. Siebert J, Rogowski J, Jagielak D, Anisimowich L, Lango R, Narkiewich M. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardio- Thorac Surg*. 2000; 17: 520_3.
11. Hakala T, Pitka`nen O, Hartikainen J. Cardioplegic arrest does not increase the risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004; 25: 415_8.
12. Kalman JM, Munawar M, Howes LG, Louis WJ, Buxton BF, Gutteridge G, et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. *Ann Thorac Surg*. 1995; 60: 1709_15.
13. White HD, Antman EM, Glynn MA, Collins JJ, Cohn LH, Shemin R, et al. Efficacy and safety of timolol for prevention of supraventricular tachyarrhythmias after coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 1984; 70: 749_84.
14. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FWJ, de Beaumont EM, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: Postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation*. 1997; 96: 3542_8.

15. Andrews TC, Reimond SC, Berlin JA, Antman EM. Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis of randomized trials. *Circulation*. 1991; 84(III): 236_44.
16. Kowey PR, Taylor JE, Rials SL, Marinchak RA. Metaanalysis of the effectiveness of prophylactic drug therapy in preventing supraventricular arrhythmias early after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 1992; 69: 963_5.
17. Crystal E, Connolly SJ, Sleik K, Ginger TJ, Yusuf S. Intervention on prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. A meta-analysis. *Circulation*. 2002; 106: 75_80.
18. Yazicioglu L, Eryilmaz S, Sirlak M, Inan MB, Aral A, Taso R, et al. The effect of preoperative digoxin and atenolol combination on postoperative atrial fibrillation incidence. *Eur J Cardio-Thorac Surg*. 2002; 22: 397_401.
19. Halonen J, Hakala T, Auvinen J, Karjalainen J, Turpeinen A, Uusaro A, et al. Intravenous administration of metoprolol is more effective than peroral administration in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation*. 2005; 112(suppl): II399.
20. Parikka H, Toivonen L, Heikkilä L, Järvinen A. Comparison of sotalol and metoprolol in the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998; 1: 67_73.
21. Auer J, Weber T, Berent R, Puschmann R, Hartl P, Ng CK. Study of prevention of postoperative atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2004; 147: 636_43.
22. Kailasam R, Palin CA, Hogue CW Jr. Atrial fibrillation after cardiac surgery: An evidence-based approach to prevention. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2005; 9: 77_85.
23. Daoud EG, Strickberger SA, Ching Man K, Goyal R, Deeb GM, Bolling SF, et al. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. *N Engl J Med*. 1997; 337: 1785_91.
24. Giri S, White M, Dunn AB, Felton K, Freeman-Bosco L, Reddy P, et al. Oral amiodarone for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery. The atrial fibrillation suppression trial (AFIST): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001; 357: 830_6.
25. Hohnloser SH, Meinertz T, Dambacher T, Steiert K, Janchen E, Zehender M, et al. Electrocardiographic and antiarrhythmic effects of intravenous amiodarone: Results of a prospective, placebo-controlled study. *Am Heart J*. 1991; 121: 89_95.
26. Lee SH, Chang CM, Lu MJ, Lee RJ, Cheng JJ, Hung CR. et al. Intravenous amiodarone for prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2000; 70: 157_61.
27. Dörge H, Schoendube FA, Schoberer M, Stellbrink C, Voss M, Messmer BJ. Intraoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after coronary operations. *Ann Thorac Surg*. 2000; 69: 1358_62.
28. Treggiari-Venzi MM, Waeber JL, Perneger TV, Suter PM, Romand A, Romand JA. Intravenous amiodarone or magnesium sulphate is not cost-beneficial prophylaxis for atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Br J Anaesth*. 2000; 85: 690_5.

29. Fanning WJ, Thomas CS Jr, Roach A, Tomichuk R, Alford WC, Stoney WS Jr. Prophylaxis of atrial fibrillation with magnesium sulphate after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1991; 52: 529_33.
30. England MR, Gordon G, Salem M, Chernow B. Magnesium administration and dysrhythmias after cardiac surgery. A placebo-controlled, double-blind, randomised trial. *JAMA.* 1993; 17: 2369_70.
31. Zaman AG, Alamgir F, Richens T, Williams R, Rothman MT, Mills PG. The role of signal averaged P wave duration and serum magnesium as a combined predictor of atrial fibrillation after elective coronary artery bypass surgery. *Heart.* 1997; 77: 527_31.
32. Colguhoun IW, Berg GA, el-Fiky M, Hurle A, Fell GS, Wheatley DJ. Arrhythmia prophylaxis after coronary artery surgery. A randomized controlled trial of intravenous magnesium chloride. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1993; 7: 520_3.
33. Wistbacka JO, Koistinen J, Karlqvist KE, Lepojarvi MV, Hanhela R, Laurila J, et al. Magnesium substitution in elective coronary artery surgery: A double-blind clinical study. *J Cardiothorac Vasc Anaest.* 1995; 9: 140_6.
34. Toraman F, Karabulut EH, Cem Alhan H, Dagdelen S, Tarcan S. Magnesium infusion dramatically decreases the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72: 1256_62.
35. Wilkes NJ, Mallet SV, Peachey T, Di Salvo C, Walesby R. Correction of ionized plasma magnesium during cardiopulmonary bypass reduces the risk of postoperative cardiac arrhythmia. *Anaesth Analg.* 2002; 95: 828_34.
36. Jensen BM, Alstrup P, Klitgaard NA. Magnesium substitution and postoperative arrhythmias in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J.* 1997; 31: 265_9.
37. Parikka H, Toivonen L, Pellinen T, Verkkala K, Ja'rvinen A, Nieminen MS. The influence of intravenous magnesium sulphate on the occurrence of atrial fibrillation after coronary artery bypass operation. *Eur Heart J.* 1993; 14: 251_8.
38. Miller S, Chrystal E, Garfinkle M, Lau C, Lashevsky I, Connolly SJ. Effects of magnesium on atrial fibrillation after cardiac surgery: A meta- analysis. *Heart.* 2005; 91: 618_23.
39. Tyras DH, Stothert JC, Kaiser GC, Barner HB, Codd JE, Willman VL. Supraventricular tachyarrhythmias after myocardial revascularization: A randomized trial of prophylactic digitalization *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1979; 77: 310_4.
40. Prasongsukarn K, Abel JG, Jamieson WR, Cheung A, Russell JA, Walley KJ, et al. The effects of steroids on the occurrence of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery: A prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 130: 993_8.
41. Gerstenfeld EP, Khoo M, Martin RC, Cook JR, Lancey R, Rofino K, et al. Effectiveness of bi-atrial pacing for reducing atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *J Interv Card Electrophysiol.* 2001; 5: 275_83.

42. Fan K, Lee KL, Chiu CSW, Lee JWT, He G, Cheung D, et al. Effects of biatrial pacing in prevention of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 2000; 102: 755_60.
43. Kurz DJ, Naegeli B, Kunz M, Genoni M, Niederhauser U, Bertel O. Epicardial, biatrial synchronous pacing for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999; 22: 721_6.
44. Mulay A, Kirk MB, Angelini GD, Wishheart ID, Hutter JA. Posterior pericardiotomy reduces the incidence of supraventricular arrhythmias following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardio-Thorac Surg*. 1995; 9: 150_2.
45. Farsak B, Gunaydin S, Tokmakoglu H, Kandemir O , Yorgancioglu C, Zorlutuna Y. Posterior pericardiotomy reducesthe incidence of supra-ventricular arrhythmias and pericardial effusion after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardio-Thorac Surg*. 2002; 22: 278_81.
46. Kuralay E, Ozal E, Demirkili U, Tatar H. Effect of posterior pericardiotomy on postoperative supraventricular arrhtmias and late pericardial effusion (posterior pericardiotomy). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999; 118: 492_5.
47. Asimakopoulos G, Santa RD, Taggard DP. Effects of posterior pericardiotomy on the incidence of atrial fibrillation andchest drainage after coronary revascularization: A prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997; 113: 797_9
48. Crystal E, Connolly SJ, Sleik K, Ginger TJ, Yusuf S. Intervention on prevention of postoperative atrial fibrillationin patients undergoing heart surgery. A meta-analysis. *Circulation*. 2002;/106:/75_80.
49. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines , Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers , Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A, Zamorano JL. 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; 34:1649–1703.CrossrefMedlineGoogle Scholar
50. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King SB, Kligfield PD, Krumholz HM, Kwong RY, Lim MJ, Linderbaum JA, Mack MJ, Munger MA, Prager RL, Sabik JF, Shaw LJ, Sikkema JD, Smith CR, Smith SC, Spertus JA, Williams SV. 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. *Circulation*. 2012; 113:354–471.LinkGoogle Scholar

- 51.** Scirica BM, Morrow DA, Hod H, Murphy SA, Belardinelli L, Hedgepeth CM, Molhoek P, Verheugt FW, Gersh BJ, McCabe CH, Braunwald E. Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation*. 2007; 116:1647–1652. [LinkGoogle Scholar](#)
- 52.** Tani M, Neely JR. Role of intracellular Na⁺ in Ca²⁺ overload and depressed recovery of ventricular function of reperfused ischemic rat hearts. Possible involvement of H⁺-Na⁺ and Na⁺-Ca²⁺ exchange. *Circ Res*. 1989; 65:1045–1056. [LinkGoogle Scholar](#)
- 53.** Hale SL, Shydrock JC, Belardinelli L, Sweeney M, Kloner RA. Late sodium current inhibition as a new cardioprotective approach. *J Mol Cell Cardiol*. 2008; 44:954–967. [CrossrefMedlineGoogle Scholar](#)
- 54.** Gupta L, Khera S, Kolte D, Aronow WS, Isai S. Antiarrhythmic properties of ranolazine: a review of the current evidence. *Int J Cardiol*. 2015; 187:66–74. [CrossrefMedlineGoogle Scholar](#)
- 55.** Chaitman BR. Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions. *Circulation*. 2006; 113:2462–2472. [LinkGoogle Scholar](#)
- 56.** Letienne R, Vie B, Puech A, Vieu S, Le Grand B, John GW. Evidence that ranolazine behaves as a weak beta1- and beta2-adrenoceptor antagonist in the rat cardiovascular system. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2001; 363:464
- 57.** McCormack JG, Barr RL, Wolff AA, Lopaschuk GD. Ranolazine stimulates glucose oxidation in normoxic, ischemic, and reperfused ischemic rat hearts. *Circulation*. 1996; 93:135–142. [LinkGoogle Scholar](#)
- 58.** Jerling M. Clinical pharmacokinetics of ranolazine. *Clin Pharmacokinet*. 2006; 45:469–491
- 59.** Cattaneo M, Poretta AP, Gallino A. Ranolazine: drug overview and possible role in primary microvascular angina management. *Int J Cardiol*. 2015; 181:376–381. [CrossrefMedlineGoogle Scholar](#)
- 60.** Koren MJ, Crager MR, Sweeney M. Long-term safety of a novel antianginal agent in patients with severe chronic stable angina: the ranolazine open label experience (ROLE). *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49:1014–1034. [CrossrefMedlineGoogle Scholar](#)
- 61.** Atrial fibrillation following cardiac surgery: clinical features and preventative strategies. Kaireviciute D, Aidietis A, Lip GY. *Eur Heart J*. 2009
- 62.** Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. *J Am Coll Cardiol*. 2008
- 63.** Ranolazine as a promising treatment option for atrial fibrillation: electrophysiologic mechanisms, experimental evidence, and clinical implications. Fragakis N, Koskinas KC, Vassilikos V. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014
- 64.** Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. Scirica BM, Morrow DA, Hod H, et al./ 2007

- 65.** The effect of ranolazine on maintaining sinus rhythm in patients with resistant atrial fibrillation. Murdock DK, Overton N, Kersten M, Kaliebe J, Devecchi F. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2008
- 66.** The use of oral ranolazine to convert new or paroxysmal atrial fibrillation: a review of experience with implications for possible “pill in the pocket” approach to atrial fibrillation. Murdock DK, Kersten M, Kaliebe J, Larrain G/2009
- 67.** Effect of ranolazine in preventing postoperative atrial fibrillation in patients undergoing coronary revascularization surgery. Tagarakis GI, Aidonidis I, Daskalopoulou SS, et al./2013
- 68.** Short-course of ranolazine prevents postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting and valve surgeries. Hammond DA, Smotherman C, Jankowski CA, et al. *Clin Res Cardiol.* 2015
- 69.** Ranolazine and its antiarrhythmic actions. Polytarchou K, Manolis AS. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2015
- 70.** Ranolazine in the treatment of atrial fibrillation: results of the dose-ranging RAFFAELLO (Ranolazine in Atrial Fibrillation Following An Electrical Cardioversion) study. De Ferrari GM, Maier LS, Mont L, et al. *Heart Rhythm.* 2015