

CARDIOLOGÍA DEL ADULTO – ARTÍCULO ORIGINAL

Ranolazina en cardiopatía isquémica crónica: un factor protector frente a la fibrilación auricular de *novo*



Manuel S. Herruzo-Rojas*, Miriam A. Martín-Toro y Magdalena Carrillo-Bailén

Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

Recibido el 4 de junio de 2018; aceptado el 21 de octubre de 2018

Disponible en Internet el 30 de abril de 2019

PALABRAS CLAVE

Ranolazina;
Fibrilación auricular;
Cardiopatía
isquémica crónica

Resumen

Introducción: en pacientes con cardiopatía isquémica crónica, ranolazina se ha mostrado eficaz ante casos de angina. Estudios recientes la valoran como fármaco para prevenir la fibrilación auricular poscardioversión eléctrica, posquirúrgica o posinfarto.

Objetivos: valorar la presencia a largo plazo de episodios de fibrilación auricular de *novo* en pacientes con cardiopatía isquémica crónica y nuevo episodio de angina inestable que inician ranolazina 350 o 500 mg/12 h, en comparación con el tratamiento habitual.

Métodos: estudio observacional retrospectivo que compara la incidencia de fibrilación auricular de *novo* en 77 pacientes consecutivos, con diagnóstico de cardiopatía isquémica no revascularizable y nuevo ingreso por síndrome coronario agudo durante el año 2013, en comparación con los que iniciaron ranolazina frente a tratamiento convencional, en los 12 meses siguientes al evento. La detección de fibrilación auricular se basó en su presencia en un primer registro electrocardiográfico.

Resultados: de 77 pacientes, 38 iniciaron ranolazina, sin diferencias en cuanto a las características basales de las dos poblaciones, con similares tasas de factores de riesgo cardiovascular clásicos, datos ecocardiográficos como tamaño auricular, o tratamiento previo empleado. Se observó una tasa de fibrilación auricular de *novo* del 5,3% en los pacientes tratados con ranolazina, frente al 23,1% en el grupo sin ranolazina ($p < 0,001$). Al analizar el subgrupo de pacientes que presentó fibrilación auricular en su seguimiento, únicamente es significativa la no toma de ranolazina ($p < 0,001$).

Conclusión: el uso de ranolazina en pacientes con cardiopatía isquémica crónica no revascularizable podría suponer un efecto protector para el desarrollo de fibrilación auricular durante un seguimiento de al menos doce meses.

© 2019 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mshr86@hotmail.com (M.S. Herruzo-Rojas).

KEYWORDS

Ranolazine;
De novo atrial
fibrillation;
Non-revascularisable
ischaemic heart
disease

Ranolazine in chronic ischaemic heart disease: a protective factor against de novo atrial fibrillation**Abstract**

Introduction: Ranolazine has shown to be effective in cases of angina in patients with chronic ischaemic heart disease. Recent studies have evaluated it as a drug to prevent electrical post-cardioversion, post-surgical or post-infarction atrial fibrillation.

Objectives: To perform a long-term evaluation of *de novo* atrial fibrillation episodes in patients with chronic ischaemic heart disease and a new episode of unstable angina that are taking 350 or 500 mg/12 h of ranolazine, in comparison with usual treatment.

Methods: An observational, retrospective study was performed to compare the incidence of *de novo* atrial fibrillation in 77 consecutive patients with a diagnosis of non-revascularisable ischaemic heart disease and a new hospital admission due to acute coronary syndrome during the year 2013. These were compared with those that started with ranolazine and those on conventional treatment in the 12 months following the event. The detection of atrial fibrillation was based on its presence in a first electrocardiographic register.

Results: Of the 77 patients, 38 were started on ranolazine, with no differences as regards the baseline characteristics of the two populations. They had similar rates of classic cardiovascular risk factors, echocardiographic data, such as atrial size, or previous treatment employed. A *de novo* atrial fibrillation rate of 5.3% was observed in the patients treated with ranolazine, compared to 23.1% in the non-ranolazine group ($P < .001$). On analysing the sub-group of patients that had an atrial fibrillation in their follow-up, only not taking of ranolazine was significant ($P < .001$).

Conclusion: The use of ranolazine in patients with non-revascularisable ischaemic heart disease could have a protective effect against the development of atrial fibrillation during a 12 months follow-up.

© 2019 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La cardiopatía isquémica es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en nuestro medio. Con los avances en hemodinámica, en numerosas ocasiones estos pacientes pueden ser tratados mediante intervencionismo, pero hay casos en que debido a anatomía coronaria desfavorable o al estado basal de los mismos, se opta por un manejo médico conservador ante nuevos episodios agudos.

Por otro lado, la fibrilación auricular es la arritmia más prevalente en la población. El uso de fármacos antiarrítmicos es limitado debido a su eficacia moderada y al posible efecto arritmogénico, y es aún más restringido en pacientes con cardiopatía isquémica.

Así, entonces, ranolazina surge como un fármaco eficaz para el control de síntomas en pacientes con cardiopatía isquémica crónica¹. En diversos estudios se han identificado las propiedades antiarrítmicas de ranolazina, al reducir la tasa de arritmias supraventriculares y ventriculares^{2,3}.

Por consiguiente, el objetivo es valorar la aparición a largo plazo de episodios de fibrilación auricular de *novo* en pacientes que inician ranolazina 350 o 500 mg/12 h al sufrir cardiopatía isquémica crónica no revascularizable y presentar un nuevo episodio de angina inestable, en comparación con pacientes que se someten al tratamiento habitual.

Material y método

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, de pacientes consecutivos que ingresaron durante el año 2013 con el diagnóstico de angina inestable, que previamente presentaron cardiopatía isquémica crónica con enfermedad coronaria no revascularizable constatada mediante coronariografía en ingresos anteriores. Se excluyeron pacientes con antecedentes de fibrilación auricular, valvulopatías izquierdas severas y menores de 60 años (debido a la baja tasa de fibrilación auricular en este rango etario). Se compararon así dos grupos de pacientes con cardiopatía isquémica crónica y nuevos episodios de angina inestable en quienes se hizo manejo conservador. Un grupo iniciaba tratamiento con ranolazina hasta 500 mg/12 h (dosis hasta control de síntomas), y otro grupo control se sometía a titulación ascendente de fármacos antiisquémicos que tomaban previamente u otros nuevos sin introducir ranolazina. El uso de ranolazina se debió a la imposibilidad para titulación ascendente del tratamiento previo por encontrarse con dosis máximas de fármacos antiisquémicos, intolerancia al aumento de dosis (bradicardia e/o hipotensión sintomática), así como presencia basal de frecuencia cardíaca menor de 60 lpm o tensión arterial sistólica menor de 100 mm Hg. Durante el ingreso todos los pacientes alcanzaron dosis máximas toleradas de fármacos antiisquémicos y fueron tratados por un mismo cardiólogo clínico. Se le hizo ecocardiografía en el

Tabla 1 Características basales de la población

Variable	No ranolanzina	Ranolanzina	p
Hombres	21 (51,2%)	20 (52,6%)	NS
Edad media	72,97	71,58	NS
Diabetes	87,2%	84,2%	NS
HTA	94,9%	86,8	NS
Dislipidemia	84,7%	71,1	NS
<i>Diámetro de la aurícula izquierda</i>			
Normal	28,2%	39,5%	NS
Dilatación ligera	51,3%	36,8%	NS
Dilatación severa	20,5%	23,7%	NS
FEVI (media %)	55%	58%	NS
Intervencionismo previo	100%	97,4%	NS
<i>Tratamiento previo</i>			
Betabloqueadores	97,4%	94,7%	NS
IECA/ARA II	94,8%	92,1%	NS
Nitratos	66,6%	76,3%	NS
Antagonistas del calcio	76,9%	78,9%	NS
Estatinas	97,4%	100%	NS
Ivabradina	51,2%	52,6%	NS

Ca: calcio; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; NS: no significativo.

transcurso de su estancia hospitalaria. Se hizo seguimiento mínimo de 12 meses con visitas al primer mes posterior al ingreso, 3 meses, 6 meses y al año, el cual se llevó a cabo en consultas externas de cardiología con ECG basal, ecocardiograma de control, así como toma de constantes y valoración clínica por parte de otro cardiólogo clínico. La presencia o no de fibrilación auricular se definió como primer registro electrocardiográfico con fibrilación auricular, tanto en atención primaria, como en urgencias, consultas externas de cardiología durante el seguimiento o cualquier otro servicio. Si el paciente refería palpitaciones, se procedió a colocación de Holter ECG de 24 horas en un tiempo intermedio a la siguiente visita programada. Durante el seguimiento también se analizó la aparición de nuevos eventos cardiovasculares mayores, como síndrome coronario agudo o descompensación de insuficiencia cardíaca, y menores como nuevos episodios de angina, así como la presencia de otro tipo de arritmias, ventriculares o supraventriculares.

El estudio estadístico se hizo con el programa SPSS 17, con descripción de las variables, así como contraste de hipótesis y comparación de las variables cuantitativas con distribución normal mediante t Student y las no normales mediante el test de Wilcoxon. Las variables cualitativas dicotómicas se compararon mediante test de χ^2 y corrección de Fisher, en caso de ser necesario.

Resultados

Se incluyeron en total 77 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, con un seguimiento de al menos doce meses y medio de 20 ± 7 meses. En 38 de los pacientes no se consiguió aumentar el tratamiento antiisquémico habitual e iniciaron la terapia con ranolanzina, y

39 se mantuvieron asintomáticos con titulación progresiva de su tratamiento habitual. La media de edad de todos los pacientes fue de 72 ± 7 años. En la muestra ya dividida en dos grupos según la toma o no de ranolanzina, no se apreciaron diferencias significativas en variables como factores de riesgo cardiovascular (diabetes 84,2 vs. 87,2%; hipertensión 86,8 vs. 94,8%; dislipidemia 71,1 vs. 84,7%, todos con $p > 0,05$) o edad (71,58 vs. 72,57 años, $p > 0,05$). La presencia de dilatación auricular severa, definida como un diámetro anteroposterior de aurícula izquierda superior a 55 mm, fue ligeramente mayor en el grupo de ranolanzina, pero sin significación estadística (dilatación auricular severa del 23,7 vs. 20,5%, $p > 0,05$). En cuanto al tratamiento previo al ingreso, las cifras de toma de β -bloqueadores, IECA/ARAII, estatinas, calcioantagonistas, nitratos o ivabradina no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos (tabla 1).

Al analizar el punto final primario (fibrilación auricular de novo), se observó que en el grupo de ranolanzina se presentó en el 5,3% de los pacientes, frente a un sorprendente 23,1% en el grupo sin ranolanzina, resultado estadísticamente significativo ($p < 0,001$). Se reportó un evento de taquicardia ventricular en el grupo sin ranolanzina, lo que resulta no significativo desde el punto de vista estadístico. En cuanto a nuevos eventos, en el grupo de ranolanzina ingresaron 4 pacientes por nuevo evento anginoso, cifra similar a los reingresos por esta causa en el grupo sin ranolanzina (10,5 vs. 10,2%, $p > 0,05$). En lo referente a eventos cardiológicos mayores, en el grupo de ranolanzina ocurrieron en 2 pacientes (dos descompensaciones de insuficiencia cardíaca), por 3 del grupo sin ranolanzina con dos descompensaciones de insuficiencia cardíaca y un nuevo episodio de síndrome coronario agudo sin elevación de ST (5,3 vs. 7,7, $p > 0,05$). Las muertes de origen cardiogénico correspondieron a 2 pacientes del grupo de ranolanzina, por 3 del grupo control (5,3 vs.

7,7, $p > 0,05$). En ninguno de los dos grupos se observó otro tipo de arritmias supraventriculares. Al estudiar el subgrupo de pacientes que presentó fibrilación auricular en su seguimiento, mediante análisis univariable, únicamente resultó significativo la no toma de ranolazina ($p < 0,001$).

Discusión

Desde hace años se ha extendido el uso de ranolazina para pacientes con cardiopatía isquémica crónica, incluyéndose en las guías como fármaco de segunda línea, con muy buena tolerancia y notable mejoría de los síntomas⁴.

En condiciones normales, en los miocitos existen canales encargados del transporte de sodio (Na^+) que permanecen abiertos durante 1 a 3 ms, y posteriormente están inactivos durante la fase de meseta del potencial de acción, si bien los canales de Na^+ lentos son una minoría. La cardiopatía isquémica, la dilatación auricular o la insuficiencia cardiaca entre otros factores, producen un aumento de las corrientes tardías de Na^+ ($I_{\text{Na}i}$), las cuales acortan el periodo refractario relativo, pudiendo aparecer en este momento focos automáticos auriculares responsables de la fibrilación auricular⁵. Además, el aumento de Na^+ intracelular produce un incremento del calcio (Ca^{2+}) citoplasmático, hecho que se traduce en la mayor posibilidad de presentar post-potenciales tardíos; la actividad desencadenada por estos potenciales es otro de los mecanismos responsables de la caída en fibrilación auricular⁶.

Además del efecto antianginoso, ranolazina se considera actualmente el más potente inhibidor de la corriente $I_{\text{Na}i}$, pues tiene efecto también sobre la corriente rápida de Na^+ (I_{Na}), e inactiva la corriente rectificadora de potasio ($I_{\text{K}r}$) y la corriente tardía de Ca^{2+} (I_{Ca}). A dosis habituales (500 mg/12 h), su mayor efecto lo lleva a cabo sobre las corrientes I_{Na} , $I_{\text{Na}i}$ e $I_{\text{K}r}$, con gran predominio de su acción en el tejido atrial^{5,7}.

Fragakis *et al.* compararon el uso de amiodarona y amiodarona más dosis única de ranolazina en cuanto a la tasa de cardioversión en 121 pacientes con fibrilación auricular paroxística. El grupo en tratamiento con amiodarona y ranolazina comparado con el de amiodarona, mostró mayor tasa de cardioversión a las 24 h (87 vs. 70%, respectivamente; $p 0,024$) y a las 12 h (52 vs. 32%; $p 0,021$), así como menor tiempo hasta conseguir restablecer el ritmo sinusal (10,2±3,3 vs. 1,3±4,1 h; $p 0,001$)^{8,9}.

El uso de ranolazina para la conversión a ritmo sinusal ha sido demostrado en un pequeño estudio llevado a cabo por Murdock *et al.*, en el que analizaron retrospectivamente 31 pacientes sin grupo control que presentaban un episodio de fibrilación auricular de menos de 4 horas de evolución. Se administró una dosis única de 2 000 mg de ranolazina oral o placebo, sin otros antiarrítmicos. La conversión a ritmo sinusal tras 6 horas de la administración se produjo en el 77% de los pacientes que fueron tratados con ranolazina¹⁰.

El HAR-MONY trial, ha demostrado la eficacia de ranolazina añadida a dronedarona para disminuir la carga de fibrilación auricular. Se aleatorizaron a ranolazina 750 mg/12 h, dronedarona 225 mg/12 h, ranolazina 750 mg/12 h más dronedarona 225 mg/12 h, ranolazina 750 mg/12 h más dronedarona 150 mg/12 h o placebo, 134 pacientes con

fibrilación auricular paroxística y marcapasos bicameral para cuantificar la carga de fibrilación auricular. En comparación con placebo, el grupo de ranolazina 750 mg/12 h más dronedarona 225 mg/12 h, mostró menor carga de fibrilación auricular durante 12 semanas de forma significativa ($p 0,008$), sin diferencias en el resto de grupos^{10,11}.

En el análisis post-hoc del MERLIN-TIMI 36, que podría asemejarse en cuanto a la población a nuestro estudio, ranolazina ya se mostraba efectiva en el sentido de reducir la presencia de taquicardias, tanto supra- como ventriculares en los siete días posteriores a un infarto sin elevación del ST (IAMSEST)^{10,12}. Un subanálisis posterior de este estudio, en el que se aleatorizaron 6 560 pacientes que sufrieron un IAMSEST a bolo de ranolazina intravenoso de 200 mg, más infusión continua a 80 mg/h durante 12 a 96 h, y posteriormente dosis de mantenimiento oral de 1 000 mg/12 h, frente a placebo, mostró en el seguimiento a un año menor cantidad de episodios de fibrilación auricular en el grupo de ranolazina de manera estadísticamente significativa (2,9 vs. 4,1%, $p 0,01$)¹³.

En nuestro estudio, se analizaron 77 pacientes con cardiopatía isquémica crónica y un nuevo evento de angina inestable, tratados con manejo conservador, sin diferencias en la población salvo la toma de ranolazina 350 mg/12 h o 500 mg/12 h, según necesidades para controlar la clínica, dosis habituales en Colombia y muy inferiores a las usadas en los estudios publicados. Tras un seguimiento superior al año (20±7 meses), se observaron menos casos de fibrilación auricular en los pacientes que iniciaron ranolazina respecto a aquellos que se trataron con la medicación que ya les era habitual, hallazgo que fue estadísticamente significativo (5,3% vs. 23,1% $p < 0,001$). En el grupo de pacientes con fibrilación auricular de novo, el análisis univariable únicamente mostró la ausencia de ranolazina como variable estadísticamente significativa relacionada con el desarrollo de fibrilación auricular, sin hallar diferencias en lo relativo a las características basales de la población, al tratamiento empleado (salvo el uso de ranolazina) y a la mortalidad global o a la mortalidad por eventos cardiológicos.

Llama la atención la alta tasa de fibrilación auricular en el grupo sin toma de ranolazina (23,1% en casi 2 años de seguimiento, lo que supone un 11,5% anual) respecto a lo publicado en la literatura en estudios similares como MERLIN-TIMI 36, en el que la población sin el fármaco tuvo una incidencia de fibrilación auricular del 4,1%. Una posible explicación de esta diferencia con relación a nuestro estudio podría radicar en la edad de los pacientes, ya que la edad media de los pacientes incluidos en MERLIN-TIMI 36 era de 64 años, con solo un 17,1% de los tratados con ranolazina por encima de los 75 años únicamente y el 18% de los tratados con placebo, por una edad media en nuestro estudio de 71,58 y 72,57 años respectivamente. Otro factor que podría favorecer la mayor tasa de fibrilación auricular en nuestro estudio es la presencia de cardiopatía previa, ya que en MERLIN-TIMI 36 únicamente una cifra alrededor del 35% tenía antecedentes de cardiopatía isquémica, por el 100% de nuestros pacientes, que ya habían presentado un evento de dichas características sometidos a coronariografía, resultando en alguno de los episodios isquémicos previos con enfermedad coronaria muy grave no revascularizable. Como se ha descrito anteriormente, la cardiopatía isquémica aumenta las corrientes de $I_{\text{Na}i}$ y

así mismo la probabilidad de desarrollar fibrilación auricular en el seguimiento, lo que sumado a una mayor edad de nuestra población, podría ser la explicación de estos hallazgos.

Así pues, parece que ranolazina no sólo controla los síntomas anginosos en pacientes con cardiopatía isquémica, sino que según estudios, facilita la cardioversión añadida a amiodarona. Además, teniendo en cuenta las numerosas limitaciones de nuestro estudio, en pacientes isquémicos crónicos con nuevos episodios de angina inestable y enfermedad coronaria no revascularizable podría tener cierto efecto protector respecto a la aparición de fibrilación auricular de novo durante su seguimiento, más notable en pacientes mayores de 70 años.

Limitaciones

El diseño del estudio en sí resulta la principal limitación del mismo, ya que se trata de un estudio observacional retrospectivo, aunado al pequeño tamaño muestral reclutado. El método de detección es otra limitación dado que se realiza mediante ECG o Holter de 24 horas en caso de presentar clínica sugerente, lo que reduce las posibilidades de detección de fibrilación auricular dado el tiempo de no monitorización durante el seguimiento. Cabe destacar la posibilidad de otros posibles sesgos más difíciles de estudiar, como la presencia o no de isquemia auricular, que sería un detonante de fibrilación auricular en determinados pacientes o el presentar durante el seguimiento enfermedad pulmonar, hecho que eleva la incidencia de fibrilación auricular. Dados los criterios de exclusión, estos datos no son extrapolables a pacientes con cardiopatía isquémica crónica y nuevo evento isquémico agudo en menores de 60 años, con valvulopatías izquierdas severas, o que hayan presentado algún episodio previo de fibrilación auricular. Por todo ello, se deben llevar a cabo más estudios y ensayos clínicos aleatorizados que proporcionen más datos sobre el efecto antiarrítmico de ranolazina.

Conclusiones

El uso de ranolazina en pacientes mayores de 60 años, con cardiopatía isquémica crónica no revascularizable y manejo conservador con un nuevo episodio de ángor inestable, se postula como un posible factor protector respecto al tratamiento antiisquémico habitual para el desarrollo de fibrilación auricular de novo, disminuyendo su incidencia durante un seguimiento de al menos 12 meses.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. Belardinelli L, Shryock JC, Fraser H. Inhibition of the late sodium current as a potential cardioprotective principle: effects of the late sodium current inhibitor ranolazine. *Heart*. 2006;92:iv6-14; Chaitman BR. Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions. *Circulation*. 2006;113:2462-72.
2. Antzelevitch C, Belardinelli L, Zygmunt AC, Burashnikov A, Di Diego JM, Fish JM, et al. Electrophysiological effects of ranolazine, a novel antianginal agent with antiarrhythmic properties. *Circulation*. 2004;110:904-10.
3. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. Guía de práctica clínica de la ESC 2013 sobre el diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:135, e1-e81.
4. Burashnikov A, Di Diego JM, Zygmunt AC, Belardinelli L, Antzelevitch C. Atrium-selective sodium channel block as a strategy for suppression of atrial fibrillation: Differences in sodium channel inactivation between atria and ventricles and the role of ranolazine. *Circulation*. 2007;116:1449-57.
5. Nattel S, Dobrev D. The multidimensional role of calcium in atrial fibrillation pathophysiology: Mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Eur Heart J*. 2012;33:1870-7.
6. Antzelevitch C, Burashnikov A, Sicouri S, Belardinelli L. Electrophysiologic basis for the antiarrhythmic actions of ranolazine. *Heart Rhythm*. 2011;8:1281-90.
7. Fragakis N, Konstantinos K, Katritsis DG, et al. Comparison of effectiveness of ranolazine plus amiodarone versus amiodarone alone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2012;110:7-673.
8. Konstantinos K, Fragakis N, et al. Ranolazine enhances the efficacy of amiodarone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Europace*. 2014;16:973-9.
9. Dargès N, Iliodromitis EK, Lekakis JP, Simitis P, Karatzas D, Rallidis LS, et al. Ranolazine for the prevention or treatment of atrial fibrillation: a systematic review. *J Cardiovasc Med*. 2014;15:254-9.
10. Kowey PR, Reiffel JA, Camm AJ, Zareba W, Prokopczuk EK, Zeng D, et al. The effect of the combination of ranolazine and low dose dronedarone on atrial fibrillation burden in patients with paroxysmal atrial fibrillation (HARMONY Trial). Abstract presented at the Heart Rhythm Society Scientific Sessions. 2014.
11. Scirica BM, Morrow DA, Hod H, Murphy SA, Belardinelli L, Hedgepeth CM, et al. 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 (MERLINTIMI-36) randomized controlled trial. *Circulation*. 2007;116:1647-52.
12. Scirica BM, Belardinelli L, Chaitman BR, Waks JW, Volo S, Karwatowska-Prokopczuk E, et al. Effect of ranolazine on atrial fibrillation in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Europace*. 2015;17:32-7.