- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sat, 05 Jul 2025, 18:59:48

Terapia non farmacologica e non convenzionale dell'angina pectoris cronica refrattaria

Massimo Romanò

Divisione di Cardiologia, Azienda Ospedaliera G. Salvini, Garbagnate Milanese (MI)

Key words:
Angina pectoris; Spinal cord stimulation; Transmyocardial laser revascularization; Urokinase.

Chronic refractory angina pectoris is a clinical entity characterized by a persistent thoracic pain, despite pharmacological therapy (Canadian Cardiovascular Society functional class 3-4); the patients show a severe, diffuse coronary atherosclerosis not amenable to myocardial revascularization at coronary angioplasty or bypass grafting. This clinical entity which is becoming ever more frequent is a cause of a poor quality of life necessitating repeated hospitalization. Many therapeutic alternatives have been proposed for the treatment of these patients, but results were inconclusive.

In this review their pathophysiological background, clinical efficacy, safety and complications are analyzed. Data concerning spinal cord stimulation, upper thoracic sympathectomy, high thoracic epidural analgesia, chronic-intermittent urokinase administration, enhanced external counterpulsation and transmyocardial laser revascularization are presented. Finally, the main research directions in this particular field are reported.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (4): 344-355)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 15 settembre 2000; nuova stesura il 26 ottobre 2000; accettato il 7 novembre 2000.

Per la corrispondenza:

Dr. Massimo Romanò

Via Ausonio, 6
20123 Milano
E-mail: max.romano@tiscalinet.it

Introduzione

Nel corso degli anni si è assistito ad un progressivo miglioramento nel trattamento dell'angina pectoris, sia per l'utilizzo di farmaci altamente efficaci in grado di ridurre significativamente il consumo miocardico di ossigeno, quali i nitrati, i betabloccanti ed i calcioantagonisti, sia per l'affinamento delle tecniche convenzionali di rivascolarizzazione miocardica (bypass aortocoronarico tradizionale[1]) e per via minitoracotomica a cuore battente[2], angioplastica coronarica[3], associata a stent[4].

Più recentemente, la terapia con aspirina, ACE-inibitori e statine e la riduzione dei fattori di rischio hanno ulteriormente migliorato "l'offerta terapeutica" ai pazienti con cardiopatia ischemica cronica[5].

Conseguenza importante di questi progressi è stato l'aumento della sopravvivenza dei pazienti affetti da malattia coronarica, con incremento secondario anche della prevalenza di soggetti con angina cronica refrattaria non rivascolarizzabile, popolazione dalle caratteristiche cliniche ed angiografiche estremamente variabili. Questi pazienti sono fortemente sintomatici, hanno una cattiva qualità di vita, necessitano di frequenti ospedalizzazioni e, elemento non marginale, sono spesso causa di frustrazione per i cardiologi, che possono tendere quindi a sottostimare la reale incidenza del fenomeno[6].

Il trattamento di questo particolare quadro clinico pone numerosi problemi, a partire da quello classificativo. Pare esservi consenso nel definire l'angina pectoris cronica refrattaria come angina persistente, in classe funzionale avanzata (Canadian Cardiovas-cular Society-CCS 3-4), in terapia farmacologica a dosaggi massimali tollerabili, non passibile di rivascolarizzazione miocardica mediante bypass aortocoronarico o angioplastica coronarica percutanea[6]. Alcuni autori anglosassoni utilizzano talora, in riferimento a questo particolare quadro clinico, il termine di malattia coronarica "end-stage", poiché la malattia coronarica interessa più vasi, è diffusa ai rami periferici, non è rivascolarizzabile e non esistono prospettive reali di miglioramento dei sintomi[6-8].

Questa problematica, insieme a quella relativa ai pazienti con scompenso cardiaco refrattario, introduce anche in cardiologia il concetto di cure palliative.

Gli obiettivi prioritari da raggiungere nel trattamento dell'angina pectoris cronica refrattaria devono quindi essere il miglioramento della qualità della vita, la riduzione della frequenza di ospedalizzazioni per le fasi di riacutizzazione della malattia, senza interferenza negativa sulla morbidità associata (infarto mio-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sat, 05 Jul 2025, 18:59:48

cardico acuto, scompenso cardiaco) e sulla storia naturale.

I pazienti con angina pectoris cronica refrattaria rappresentano una popolazione eterogenea, per differente numero di vasi interessati, area ischemica a rischio, frazione di eiezione, pregresso infarto miocardico, precedenti procedure di rivascolarizzazione e compliance alla terapia farmacologica[9]. Ciò può spiegare le difficoltà incontrate nel valutare l'efficacia e nel definire i meccanismi d'azione delle varie soluzioni terapeutiche alternative proposte, anche per le problematiche connesse a disegnare studi controllati.

In letteratura sono riportate numerose esperienze in merito ed alcune delle tecniche proposte hanno superato la fase sperimentale e sono entrate nella pratica clinica di molte istituzioni cardiologiche e cardiochirurgiche. È parso quindi utile descrivere ed analizzare le varie opzioni terapeutiche attualmente disponibili, cercando di sottolinearne in particolare gli aspetti fisiopatologici più significativi, la sicurezza ed efficacia.

Neurostimolazione midollare

La neurostimolazione midollare si basa sulla teoria del cancello (*gate control theory*) formulata da Melzack e Wall[10] nel 1965. Tali autori ipotizzarono che la trasmissione degli impulsi dolorosi è un fenomeno nervoso segmentale, regolato dall'interazione dinamica di due sistemi di fibre sensitive afferenti al midollo spinale e decorrenti nei nervi periferici: le grosse fibre A, mielinizzate e ad elevata velocità di conduzione, e le piccole fibre C, amieliniche e a lenta velocità di conduzione. Secondo Melzack e Wall la prevalenza dell'attività delle fibre C facilita la trasmissione dell'impulso doloroso (cancello aperto), mentre l'aumentata attività delle fibre A, al contrario, ne inibisce la trasmissione alla successiva catena neuronale (cancello chiuso). La stimolazione elettrica midollare ad alta frequenza (50-130 Hz), con durata di impulso variabile da 100 a 200 ms, agendo selettivamente sulle fibre A, sarebbe in grado di ridurre la trasmissione del segnale doloroso.

La neurostimolazione midollare si avvale di due tecniche differenti: la *transcutaneous electrical nerve stimulation* (TENS), effettuata mediante applicazione di elettrodi sull'area cutanea corrispondente alla zona algica, connessi ad uno stimolatore esterno ed in grado di attivare le afferenze cutanee e muscolari, e la *spinal cord stimulation* (SCS), che utilizza un elettrocatetere multipolare inserito per via percutanea nello spazio epidurale e connesso ad uno stimolatore elettrico, analogo ai pacemaker cardiaci, e stimolante segmenti determinati della corda spinale.

Gli elettrodi sono inseriti nello spazio peridurale per via percutanea, a livello di T5-T6. Gli apici stimolanti sono localizzati nella posizione in cui le parestesie, indotte dal passaggio di corrente, si sovrappongono all'area cutanea sede del dolore spontaneo: sono considerati ottimali posizionamenti dell'apice dell'elettrodo tra C6 e T2. L'elettrodo, fissato ai tessuti circostanti in sede vertebrale, viene quindi connesso ad un estensore "tunnellizzato" a livello sottocutaneo e collegato ad un generatore esterno, nel caso di stimolazione provvisoria, o ad un generatore, alloggiato in una tasca sottocutanea in sede addominale o toracica, in caso di stimolazione definitiva.

Sono disponibili attualmente due tipi di neurostimolatore, uno a radiofrequenza (che richiede, per il suo funzionamento, l'applicazione di un'antenna circolare connessa al neurostimolatore collocata sulla cute sovrastante il ricevitore precedentemente "intascato" e collegato all'elettrodo), ed uno, largamente il più usato, di tipo telemetrico multiprogrammabile. I parametri di stimolazione di uno SCS telemetrico sono: tensione di stimolazione, variabile da 0.5 a 10 V; durata dell'impulso, variabile da 0.05 a 0.45 ms; frequenza di stimolazione, variabile da 2 a 130 Hz.

Usualmente, nel trattamento dell'angina, sono impiegate tensioni comprese fra 0.5 e 4 V, durate di impulso di 0.21-0.3 ms e frequenze di 50-85 Hz[11].

La prima esperienza relativa alla stimolazione elettrica, effettuata per via transcutanea, nel trattamento dell'angina pectoris refrattaria, fu riportata nel 1985 da Mannheimer et al.[12]; in seguito, a partire dal 1987, le esperienze si allargarono all'impiego della SCS eseguita per via peridurale.

In tutti gli studi clinici riportati, sia con TENS sia con SCS, fu dimostrato che la neurostimolazione midollare è in grado di aumentare la capacità di lavoro, di ridurre il sottoslivellamento di ST al massimo carico lavorativo, diminuire la frequenza di crisi di angina ed il consumo di nitrati sublinguali[13-25]. Analogamente si registra un significativo miglioramento della qualità della vita, non influenzata dalla presenza delle parestesie.

In lavori eseguiti con protocolli di valutazione invasiva è riferita, con TENS e con SCS, rispetto alle condizioni basali, un'aumentata tolleranza al pacing atriale, un miglioramento del metabolismo del lattato ed un minor sottoslivellamento del tratto ST a parità di frequenza di stimolazione[12,14,16,17].

Nonostante i numerosi studi clinico-sperimentali effettuati, non sono stati ancora completamente individuati tutti i meccanismi attraverso i quali la neurostimolazione midollare esercita la sua azione. Sono state avanzate più ipotesi, oltre a quella antalgica, dovuta all'inibizione della trasmissione dell'impulso nocicettivo lungo il tratto spinotalamico[10] (Tab. I).

Tabella I. Ipotesi circa il meccanismo d'azione della neurostimolazione midollare nel trattamento dell'angina pectoris.

Riduzione dell'attività simpatica
Effetto antalgico
Ridistribuzione del flusso coronarico
Effetto placebo

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sat, 05 Jul 2025, 18:59:48

Il dolore anginoso determina un aumento dell'attività simpatica; sperimentalmente è anche stata dimostrata una vasocostrizione arteriolare coronarica, tramite un meccanismo segmentale riflesso di tipo simpatico[26,27]. Linderoth et al.[28], in uno studio sul ratto, hanno documentato un'azione vasodilatante della SCS, come effetto di una riduzione della vasocostrizione coronarica. Tale effetto è ottenibile, nell'uomo, anche indirettamente, attraverso il controllo o l'abolizione del dolore, come dimostrato da Emanuelsson et al.[29] e Mannheimer et al.[17] in pazienti trattati con TENS e SCS.

La produzione miocardica di beta-endorfina e leucoencefalina durante SCS in pazienti con angina pectoris fa ipotizzare infine un possibile effetto "locale", coinvolgente le terminazioni simpatiche miocardiche e i recettori per gli oppioidi[15].

Si è a lungo sperato che la neurostimolazione midollare potesse aumentare il flusso coronarico, ma non sono disponibili dati conclusivi che consentano di affermare che la SCS determina aumento del flusso coronarico[30].

È stato ipotizzato, in lavori eseguiti con tomografia ad emissione di positroni, che la SCS agisca come antagonista adenosinico, analogamente ai teofillinici, ridistribuendo il flusso miocardico locale da territori a normale perfusione a territori ischemici, senza interferire con il flusso totale (effetto Robin Hood)[18,21].

Trattandosi di una procedura chirurgica, anche per quanto riguarda la SCS va preso in considerazione un effetto placebo, che sembrerebbe tuttavia essere smentito da un'efficacia clinica protratta nel tempo.

Va ricordato a tale proposito che, per quanto riguarda la neurostimolazione, non è possibile disegnare uno studio randomizzato in cieco, per la presenza delle parestesie quale elemento considerato necessario ad un corretto impiego delle due tecniche. Due studi randomizzati hanno cercato di ovviare a questo limite: nel primo il gruppo trattato con SCS è stato confrontato con un gruppo di controllo non trattato con SCS[31]; nel secondo studio[20] la neurostimolazione midollare è stata paragonata al bypass aortocoronarico.

Nello studio di de Jongste et al.[31], ad un follow-up di 8 settimane nel gruppo in trattamento attivo si registrarono un aumento della durata dell'esercizio, del doppio prodotto e del tempo di comparsa dell'angina e una riduzione del sottoslivellamento del tratto ST, un miglioramento anche della qualità della vita ed un minor consumo di nitrati e delle crisi anginose.

Nel lavoro di Mannheimer et al.[20], 104 pazienti con angina refrattaria, senza prevedibili vantaggi da intervento di bypass aortocoronarico o ad elevato rischio chirurgico, sono stati randomizzati a SCS o a rivascolarizzazione. È stato riportato un significativo miglioramento soggettivo in entrambi i gruppi, senza differenza significativa. Nel gruppo operato si sono registrati un aumento della capacità di esercizio, un minor sottoslivellamento del tratto ST al massimo carico di lavoro ed aumento del doppio prodotto, al carico massimo e a quello paragonabile, rispetto al gruppo sottoposto a SCS. La mortalità e la morbidità cerebrovascolare furono al contrario significativamente più basse nella popolazione trattata con neurostimolazione.

La principale obiezione avanzata ad un più vasto impiego della SCS nel trattamento dell'angina pectoris riguarda il rischio di esercitare un'esclusiva azione antalgica, senza interferenza positiva sul processo ischemico, sopprimendo quindi solo il segnale d'allarme, con possibile incremento di casi di infarto miocardico non diagnosticato, di aritmie minacciose e di mortalità.

Nei lavori che si sono occupati specificamente dell'argomento sono segnalati riduzione del carico ischemico totale, del numero degli eventi ischemici e degli episodi anginosi, senza incremento del quadro aritmico[31].

Inoltre uno studio danese[32], relativo a 45 pazienti trattati con SCS per angina, ha evidenziato che la tecnica non maschera la sintomatologia secondaria ad un eventuale infarto miocardico: tutti i pazienti colpiti da infarto dopo l'impianto di SCS ne riconobbero adeguatamente la sintomatologia e poterono essere ricoverati in ospedale.

Un consistente contributo alla soluzione di questa diatriba è venuto da due studi multicentrici recentemente pubblicati, entrambi di tipo retrospettivo, riguardanti, rispettivamente, 517[9] e 116 pazienti[25], controllati in un follow-up medio di 23 e 31 mesi. La mortalità media totale annua si è attestata al 7.5 e 6.5%, mentre quella per cause cardiache, in entrambi gli studi, si è mantenuta al 5%. La disfunzione ventricolare sinistra ed un pregresso infarto miocardico si correlavano con una maggiore mortalità. Nel corso del follow-up si sono verificati casi di infarto miocardico acuto, tutti identificati correttamente e tempestivamente ed inoltre non emergono dati che facciano ipotizzare che in qualche caso la completa analgesia abbia potuto ritardare o addirittura impedire la diagnosi corretta.

In entrambi gli studi non è riportata alcuna complicanza importante correlata alla metodica, ma solo problematiche connesse agli elettrodi (dislocazione, frattura, infezioni non significative).

La tecnica, in mani esperte, è gravata da una percentuale limitata di complicanze (Tab. II), ulteriormente ridotte qualora vengano rispettate le principali controindicazioni all'impianto di uno stimolatore peridurale (Tab. III). Non sono riportati casi di morte direttamente correlati al posizionamento dell'elettrodo.

Tabella II. Principali complicanze della neurostimolazione midollare.

Complicanze "maggiori"
Infezione
Ematoma intraepidurale
Tetraplegia transitoria
Complicanze "minori"
Dislocazione o frattura dell'elettrodo
Liquorrea
Ematoma o infezione della tasca di alloggiamento

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sat, 05 Jul 2025, 18:59:48

Tabella III. Principali controindicazioni all'impiego della neurostimolazione midollare.

Inadeguata compliance del paziente e dei familiari
Ostacolo anatomico all'introduzione dell'elettrodo
Terapia anticoagulante in corso
Infezioni in atto

Tuttavia, per la particolare invasività della metodica, l'impianto di SCS va limitato a centri specializzati in cui operino anestesisti o neurochirurghi esperti della tecnica ed in grado di risolvere adeguatamente le possibili complicanze ad essa connesse.

Simpaticectomia toracica superiore

Il ruolo del sistema nervoso simpatico nella percezione del dolore cardiaco è noto[33]. In corso di ischemia miocardica vengono attivati meccanorecettori e chemorecettori cardiaci; gli impulsi che ne derivano viaggiano lungo fibre sensitive cardiache di tipo simpatico, che si inseriscono nel midollo a livello toracico (T1-T5) e contraggono sinapsi con i neuroni delle vie ascendenti spinotalamiche, sino al talamo, al sistema limbico ed infine alla neocorteccia, dove vengono integrati. La stimolazione delle cellule del tratto spinotalamico nei segmenti toracici superiori determina la percezione del dolore anginoso nel torace e negli arti superiori. Inoltre il dolore anginoso, come già precedentemente detto, determina un aumento dell'attività simpatica; sperimentalmente è anche stata dimostrata una vasocostrizione arteriolare coronarica, tramite un meccanismo segmentale riflesso di tipo simpatico.

La simpaticectomia toracica superiore fu proposta a partire dagli anni '20 per il trattamento dell'iperidrosi palmare, di patologie vasospastiche degli arti superiori e dell'angina pectoris. Tuttavia la necessità di ampia denervazione poneva limiti significativi nell'alta mortalità perioperatoria, valutata intorno al 7%: la metodica fu abbandonata[34].

Lo sviluppo della meno invasiva tecnica endoscopica ha consentito recentemente la riproposizione della resezione dei gangli simpatici toracici (T1-T5), bilateralmente o monolateralmente (in questo caso solo a sinistra, per non esporre ad un predominio della catena simpatica di destra, pericoloso in senso aritmogeno), quale alternativa in pazienti con angina cronica refrattaria, con mortalità nulla[35-39].

Le casistiche riportate sono relative a gruppi limitati di pazienti, in cui è stata dimostrata efficacia clinica (ridotte crisi di angor), aumento della soglia ischemica, riduzione del sottoslivellamento del tratto ST a carico di lavoro paragonabile[35-38] e uno spostamento della bilancia simpatovagale verso un incremento dell'attività parasimpatica[39]. Tuttavia non vi è correlazione fra le variabili clinico-strumentali prese in considerazione e l'estensione della simpaticectomia[36], ponendo ancora dei quesiti sul tipo di coinvolgimento del sistema simpatico nell'angina pectoris e sul significato della sua "modulazione", chirurgica, farmacologica, ecc.

Una tecnica innovativa di simpaticectomia toracica è stata riportata da Wilkinson[40] nel trattamento di molteplici patologie coinvolgenti la catena simpatica toracica, fra cui l'angina pectoris, mediante l'impiego di energia con radiofrequenza. In sedazione profonda, senza necessità di anestesia generale né di intubazione, per via percutanea sono state praticate serie di tre lesioni rostrocaudali, eseguite con ausilio di sola fluoroscopia. Vengono riferiti risultati positivi, gravati tuttavia da un'incidenza di pneumotorace del 4%.

Analgesia toracica

In analogia con la simpaticectomia chirurgica, l'analgesia toracica con bupivacaina, somministrata tramite catetere epidurale, inserito per via percutanea a livello di T1-T4, è stata valutata in uno studio coinvolgente 10 pazienti, in III-IV classe funzionale NYHA, nonostante la terapia farmacologica e, in 2, nonostante contropulsazione aortica[41].

Il farmaco è stato infuso in boli ripetuti o in infusione continua, per 7 giorni in 4 pazienti, in 3 per 14 giorni e per un periodo superiore a 3 mesi negli altri 3 pazienti. In tutti i pazienti si registrò un netto miglioramento dei sintomi; fu possibile sospendere la terapia infusionale e rimuovere il contropulsatore. Un paziente morì per cause non cardiache e 6 furono dimessi in discrete condizioni generali. Un paziente sviluppò infezione locale, uno un'occlusione del catetere ed uno dolore cronico da spasmo del muscolo paraspinoso.

In un successivo lavoro, autori svedesi[42] riportarono la loro esperienza in 2 pazienti, in cui la bupivacaina fu somministrata tramite catetere posizionato in sede intratecale, in infusione continua per 700 e 343 giorni rispettivamente, ed interrotto per morte, secondaria ad emorragia intracranica, in una paziente e per aggravamento dell'angina nell'altro caso.

Nonostante la possibilità di mantenere in sede il catetere per tempi relativamente lunghi, la possibilità di complicanze correlate alla metodica sembra limitarne l'impiego a casi estremi ed in fase terminale.

Contropulsazione esterna

Questa particolare terapia per il controllo dell'angina pectoris si basa su dei fondamentali principi emodinamici. Durante contropulsazione esterna (EECP) il sistema vascolare degli arti inferiori viene compresso e decompresso ritmicamente, tramite tre coppie di fasce pressurizzate, avvolgenti i polpacci, le cosce e la parte inferiore dei glutei, bilateralmente (Fig. 1). Un microprocessore, sincronizzato sul segnale elettrocardiografico del paziente, controlla il gonfiaggio e lo sgonfiag-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sat, 05 Jul 2025, 18:59:48

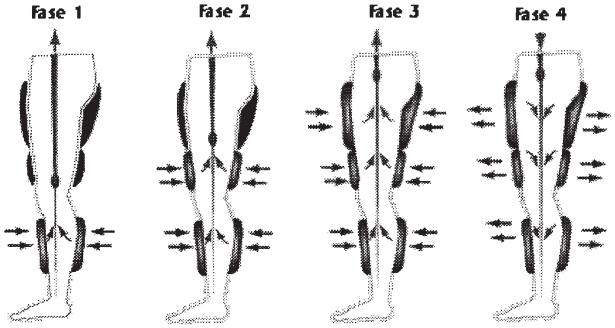

Figura 1. *Sequenza delle differenti fasi della compressione-decompressione in corso di contropulsazione esterna. Fase 1: compressione del manicotto a livello del polpaccio; Fase 2: compressione in sequenza del manicotto a livello della parte inferiore della coscia; Fase 3: compressione anche del manicotto a livello della parte superiore della coscia ed inferiore del gluteo; Fase 4: decompressione contemporanea dei tre manicotti.*

gio nelle differenti fasi del ciclo cardiaco. In fase diastolica le cuffie vengono gonfiate sequenzialmente, dai polpacci in direzione prossimale, allo scopo di aumentare la pressione diastolica, incrementando contemporaneamente il ritorno venoso. In sistole, la rapida decompressione delle cuffie riduce bruscamente il postcarico del ventricolo sinistro. Questi effetti dovrebbero, teoricamente, aumentare la pressione di perfusione coronarica in diastole, "reclutando" circolo collaterale, e la portata cardiaca, attraverso il meccanismo di Starling, e ridurre il lavoro ventricolare sinistro. La riduzione del consumo miocardico di ossigeno e l'aumento del flusso coronarico che ne deriverebbero possono esercitare un importante effetto positivo nei pazienti fortemente sintomatici per angina pectoris, secondaria ad ischemia miocardica non altrimenti trattabile. Un ciclo di terapia prevede sedute di 1 ora ciascuna, per 5 giorni la settimana, per 7-8 settimane complessive. Tuttavia, e questa è un'importante limitazione ad un più vasto utilizzo della metodica, non tutti i pazienti sono candidabili alla EECP: le controindicazioni sono riportate nella tabella IV.

Il sistema attualmente impiegato è una versione aggiornata di quello proposto inizialmente circa 30 anni fa, con risultati favorevoli, nel trattamento dell'angina pectoris[43].

Tabella IV. Controindicazioni all'impiego della contropulsazione esterna.

Angina instabile
Infarto miocardico recente (3 mesi)
Insufficienza cardiaca congestizia
Valvulopatia significativa
Aritmie
Presenza di pacemaker cardiaco
Cardiomiopatia dilatativa non ischemica
Vasculopatia periferica
Tromboflebite acuta o ricorrente
Ipertensione arteriosa non controllata (> 180/110 mmHg)
Diatesi emorragica

La tecnica fu utilizzata anche in pazienti con infarto miocardico acuto complicato da shock cardiogeno[44,45], con aumento della sopravvivenza, e da insufficienza ventricolare sinistra moderata, con riduzione di morbidità (aritmie gravi, evoluzione verso lo scompenso, angina ricorrente). Tuttavia la compressione era possibile solo nella parte superiore della coscia e nelle caviglie, con aumento limitato della pressione diastolica.

Nel 1983, Zheng et al.[46] svilupparono il sistema attuale, in grado di comprimere sequenzialmente gli arti inferiori, ottenendo un incremento di pressione diastolica superiore del 46% rispetto al sistema precedente. In 200 pazienti con angina fortemente sintomatica questi autori dimostrarono un prolungato miglioramento clinico.

La EECP fu in seguito approvata dalla Food and Drug Administration per la terapia dell'angina stabile ed instabile, dell'infarto miocardico acuto e dello shock cardiogeno, ma non ottenne grande diffusione, anche per la minore efficacia rispetto alla contropulsazione tradizionale intraortica con pallone.

Nell'ultimo decennio nuovi lavori l'hanno riproposta nei casi di angina cronica refrattaria alla terapia medica convenzionale, quasi tutti provenienti dal gruppo dell'Università di New York. Nel 1992 gli autori[47] riportarono i dati relativi ad un gruppo di 18 pazienti, sottoposti a EECP per 1 ora al giorno per un totale di 36 giorni. Tutti i pazienti ottennero un miglioramento sintomatologico e 16 una completa remissione dei sintomi. In 12 (67%) la scintigrafia miocardica da sforzo evidenziò una completa risoluzione delle aree di ischemia reversibile, in 2 (11%) una riduzione ed in 4 (22%) nessuna modificazione di rilievo. Parallelamente, nella popolazione generale, aumentò la durata dell'esercizio nel corso di test ergometrico, senza variazione del doppio prodotto; mentre nel sottogruppo di 14 pazienti *responders* si registrò un incremento significativo del doppio prodotto. Ad un follow-up medio di 3 anni[48], 11 dei 14 pazienti giudicati *responders* alla EECP erano ancora liberi da angina; in 10 pazienti fu eseguita nuova valutazione ergoscintigrafica, con dimostrazione di persistenza del miglioramento della perfusione miocardica in 8 e ricomparsa dei difetti di perfusione pre-EECP in 2 pazienti.

In un successivo lavoro riguardante 50 pazienti trattati, vennero confermati i risultati clinico-strumentali precedenti, con un'interessante correlazione fra il miglioramento perfusivo alla scintigrafia e l'estensione della malattia coronarica[49]. I difetti di perfusione migliorarono infatti nel 95% dei pazienti con malattia monovasale, nel 90% nei pazienti con malattia bivasale e nel 42% dei pazienti con malattia trivasale.

Questi dati sembrano deporre per un effetto favorevole a medio-lungo termine, conseguente allo sviluppo o al reclutamento di circolo collaterale quale effetto della EECP; il miglioramento perfusivo fu registrato nell'80% dei pazienti, con una correlazione inversa con

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sat, 05 Jul 2025, 18:59:48

l'estensione della malattia coronarica, ad ipotizzare la necessità di pervietà delle arterie prossimali per la trasmissione della pressione e del volume diastolici a livello distale. L'incremento della durata dell'esercizio, non significativamente correlabile ad un aumento del doppio prodotto, è stato anche attribuito ad un calo delle resistenze vascolari periferiche, analogo a quanto ottenibile da un effetto di training[50]. L'effetto favorevole precoce della EECP si mantiene anche a lungo termine.

In un gruppo di 33 pazienti[51], il miglioramento perfusivo precoce dopo EECP si è verificato nel 79% dei casi; ad un follow-up di 5 anni, in 6 di essi (23%) si verificò un evento maggiore (morte, infarto miocardico acuto, bypass aortocoronarico, angioplastica coronarica, sostituzione valvolare o angina instabile), mentre nel sottogruppo di pazienti giudicati *non-responders* in base ai criteri scintigrafici eventi cardiovascolari maggiori si verificarono nell'86% dei casi, con differenza statisticamente significativa ($p < 0.01$).

Infine, recentemente, Arora et al.[52] hanno pubblicato i dati relativi ad un ampio studio policentrico sulla EECP in 139 pazienti con angina pectoris, ischemia inducibile da sforzo e documentata malattia coronarica. Lo studio era randomizzato, in singolo cieco e controllato. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi, uno trattato con ciclo di 35 ore di EECP attiva (pressioni di gonfiaggio applicate di 300 mmHg), il secondo con EECP inattiva (75 mmHg, inefficace clinicamente, ma sufficiente a mantenere la percezione dell'applicazione della pressione). La durata dell'esercizio aumentò nella popolazione generale, ma senza differenze fra i due gruppi, così come non si ridussero le crisi anginose né il consumo di nitrati sublinguali. Unica variazione significativa sul piano statistico fu un aumento del tempo all'ischemia nel gruppo "attivo" vs il gruppo "inattivo". Da segnalare una significativa percentuale di effetti collaterali in entrambi i gruppi, da ascrivere alla tecnica, in prevalenza dolori agli arti inferiori dopo la seduta e abrasioni cutanee. Per tali motivi 8 pazienti, 7 nel gruppo "attivo" e 1 nel gruppo "inattivo" non hanno condotto a termine il programma terapeutico.

Nonostante i risultati relativamente favorevoli, anche in considerazione dell'innocuità del trattamento se si rispettano i criteri di esclusione precedentemente elencati, la documentazione definitiva dell'efficacia della EECP è limitata dall'impossibilità, come per la neurostimolazione, di disegnare uno studio controllato in doppio cieco.

Somministrazione periodica intermittente di urochinasi

I primi studi osservazionali riguardanti l'utilizzo a lungo termine della somministrazione intermittente di urochinasi in pazienti con angina pectoris refrattaria dimostrarono un significativo miglioramento del quadro clinico-strumentale (riduzione delle crisi anginose e dei segni di ischemia), unitamente ad una riduzione dei livelli di fibrinogeno plasmatico[53,54].

Successivamente, lo stesso gruppo di ricercatori valutò l'efficacia del medesimo trombolitico somministrato in bolo, in maniera randomizzata, a due dosaggi differenti, di 50 000 UI (Gruppo A) e 500 000 UI (Gruppo B), in 98 pazienti con angina cronica refrattaria[7]. La terapia fu praticata per 12 settimane, 3 volte la settimana. Al termine dei 3 mesi di studio, nel Gruppo B fu possibile documentare una riduzione significativa delle crisi settimanali di angina (70 vs 24% del Gruppo A), associata a riduzione altrettanto significativa della fibrinogenemia, della viscosità plasmatica e dell'aggregazione di globuli rossi. Dal punto di vista dell'ischemia inducibile, nel Gruppo B la capacità funzionale aumentò del 60%, rispetto allo 0% del Gruppo A, unitamente a riduzione del sottoslivellamento del tratto ST, ad un aumento del tempo di comparsa dell'angina e del tempo di comparsa del sottoslivellamento di ST. Il miglioramento fu confermato anche mediante scintigrafia miocardica da sforzo. Nessuna variazione significativa di questi parametri si registrò nel Gruppo A. In 5 pazienti del Gruppo A e in 2 del Gruppo B, la terapia fu sospesa per aggravamento dei sintomi e in 3 casi si sviluppò infarto miocardico acuto. Non fu registrato alcun decesso. Da sottolineare come il miglioramento delle variabili correlate all'ischemia da sforzo non si accompagnasse ad una riduzione del doppio prodotto. Ciò consentì agli autori di affermare che l'effetto favorevole di alte dosi di urochinasi era da attribuire ad un incremento dell'offerta miocardica di ossigeno, piuttosto che ad un effetto periferico di training. Il meccanismo ipotizzato per spiegare, almeno in parte, questi risultati può essere identificato in un'azione emoreologica del trombolitico, mediata da una riduzione della fibrinogenemia e conseguentemente da un aumento della fluidità del sangue.

In generale si può schematicamente affermare che la resistenza al flusso coronarico è la risultante della somma di varie componenti, quali la resistenza dei grossi rami epicardici, quella delle arteriole distali, quella generata dalla tensione intramiocardica sulla microcircolazione ed infine quella legata alla viscosità del sangue, a sua volta determinata dalla viscosità del plasma, dall'aggregazione e dalla deformabilità dei globuli rossi e dall'ematocrito. In condizioni di normalità dell'albero coronarico lo stato di viscosità ematica è trascurabile.

In presenza di stenosi coronarica, invece, le condizioni della viscosità ematica a livello del microcircolo post-stenotico divengono un fattore limitante il flusso ed è possibile perciò assistere alla comparsa del fenomeno dell'impilamento delle emazie, causato dall'aumento della viscosità plasmatica e dell'aggregazione degli eritrociti[55-57]. L'iperfibrinogenemia è inoltre un fattore protrombogenico riconosciuto ed è uno dei costituenti più importanti della placca aterosclerotica[58].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sat, 05 Jul 2025, 18:59:48

È quindi importante, nell'approccio terapeutico al paziente con angina pectoris cronica refrattaria, considerare i fattori modulanti la microcircolazione, fra cui quelli emoreologici e quelli connessi alla trombogenesi[59-62]. A conferma di quanto affermato sono gli studi di efficacia antischemica della terapia con eparina a basso peso molecolare[62,63].

Nel valutare complessivamente l'impiego dell'urochinasi nei pazienti con angina refrattaria, ancorché in fase stabile, vanno tuttavia ricordati gli effetti di attivazione trombinica indotta dai trombolitici, documentati in pazienti con infarto miocardico e ritenuti una delle cause di riocclusione acuta del vaso di necrosi[64-66].

Rivascolarizzazione transmiocardica mediante tecnica laser

Nel cuore dei rettili la perfusione miocardica è garantita dal ventricolo tramite canali intramiocardici. La rivascolarizzazione transmiocardica con laser ad alta energia (TMLR) è una tecnica chirurgica che, ispirandosi a questo modello, è nata con lo scopo di creare canali miocardici a tutto spessore, nell'ipotesi che ciò potesse migliorare la perfusione delle aree ischemiche[67,68]. Ma nonostante i favorevoli risultati clinici ottenuti sin dalle prime esperienze riportate in letteratura[69], gli iniziali entusiasmi sono stati raffreddati da numerosi studi istologici sia sperimentali nell'animale[70,71] che autoptici nell'uomo[72], che hanno dimostrato, dopo TMLR, una precoce obliterazione dei canali, causata da fenomeni trombotici e da tessuto di granulazione infiltrante i canali stessi.

Inoltre esperimenti sull'animale, eseguiti con laser a CO_2 e ad Olmio:YAG, hanno evidenziato che i canali creati nel cuore dei mammiferi consentono un flusso molto scarso in fase acuta, con totale assenza a 2 settimane[73]. Sono quindi stati ipotizzati meccanismi alternativi per spiegare gli effetti clinici della TMLR, con particolare attenzione alla possibilità che si stimolino processi di neoangiogenesi[74,75] con aumento della perfusione, o determinare denervazione simpatica a livello miocardico[76,77].

Lo sviluppo di nuovi vasi è stato sino ad ora dimostrato in numerosi studi, ma solo nell'animale e non nel cuore umano sottoposto ad esame autoptico *postmortem*[74]. La TMLR influenzerebbe significativamente la crescita di vasi, con aumento del loro numero anche in regioni contigue a quelle trattate; il fenomeno non è acuto, ma può essere osservato a partire dall'ottava settimana dopo il trattamento.

I fattori responsabili dell'angiogenesi non sono stati individuati con precisione, ma è verosimile che il danno miocardico indotto dalla TMLR produca una reazione infiammatoria evidenziabile sin dai primi giorni dalla procedura, in grado di liberare fattori di crescita vascolare, quali ad esempio il fattore di crescita endoteliale vascolare[75]. Il tipo di risposta istologica non pare tuttavia essere specifico del danno prodotto dall'energia laser, essendo stato rilevato anche con altri tipi di lesione, come quella indotta da energia a radiofrequenza o da puntura d'ago.

La neoangiogenesi indotta dalla TMLR non sembra infine neppure essere specie-specifica (mantenendo quindi sempre viva la speranza che possa verificarsi anche nel cuore umano) e si verifica indipendentemente dal tipo di laser impiegato (CO_2, Olmio:YAG e ad eccimeri)[74].

Nonostante questi dati, nella quasi totalità degli studi più importanti non è stato documentato un aumento di perfusione, valutato sia con scintigrafia con tallio sia con tomografia ad emissione di positroni[78-81]. Nello studio di Frazier et al.[82], peraltro, uno di quelli in cui è stato evidenziato miglioramento della perfusione, l'incremento è limitato a circa il 20%, sproporzionato rispetto ai vantaggi clinici superiori ottenuti.

Particolare interesse speculativo e clinico ha suscitato anche l'ipotesi che la TMLR agisca attraverso un meccanismo di denervazione simpatica, dimostrato sia con tecnica chirurgica nell'animale[83] e nell'uomo[77] (i canali, prodotti in direzione epicardio-endocardio, interessano tutto lo spessore del miocardio) sia con tecnica percutanea nel cane[76] (i canali, creati a partire dall'endocardio, non raggiungono l'epicardio). L'ipotesi si basa su presupposti anatomici, poiché le fibre simpatiche post-gangliari del ventricolo sinistro decorrono superficialmente e sono quindi agevolmente danneggiabili dall'applicazione di energia laser, e fisiopatologici, essendo il dolore anginoso condotto tramite le fibre afferenti simpatiche. Si ripropongono in questo caso le perplessità suscitate da altre procedure che agiscono sulle strutture di trasmissione del dolore (neurostimolazione midollare, simpatectomia toracica, analgesia toracica), riguardanti il rischio di cancellazione del segnale d'allarme, senza interferenza positiva sul carico ischemico totale.

A tutt'oggi non è quindi possibile identificare con certezza quale meccanismo sia alla base dell'azione della laserterapia, anche se non è escludibile che più meccanismi possano concorrere a determinarne i risultati clinici favorevoli. Le esperienze riportate in letteratura fanno riferimento, in netta prevalenza, all'impiego dell'energia laser per via chirurgica[78-82,84-86], e, solo più recentemente, per via percutanea attraverso cateteri a fibre ottiche[8,87,88].

L'approccio chirurgico prevede una toracotomia anteriore sinistra (salvo in caso di intervento di bypass associato, che prevede un approccio sternotomico), l'esposizione delle aree sede di ischemia reversibile identificate preoperatoriamente e l'erogazione di energia laser con CO_2 sincronizzata sull'onda R, poiché in questa fase il ventricolo è maggiormente disteso ed elettricamente "quiescente"[80-82]. L'energia impiegata varia da 8 a 80 J, con durata di impulso oscillante da 1 a 99 ms, in base ai differenti dispositivi. Viene creato un canale a tutto spessore del diametro di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sat, 05 Jul 2025, 18:59:48

circa 1 mm per ogni centimetro quadrato di superficie miocardica trattata, con un numero totale medio di circa 20-30 canali. L'energia laser a CO_2 può essere erogata unicamente per via diretta sull'epicardio e necessita dell'approccio toracotomico; la recente disponibilità di cateteri a fibre ottiche ha consentito l'impiego di energia laser con olmio: YAG e ad eccimeri, che, a differenza del laser a CO_2, possono essere erogati attraverso un endoscopio, direttamente sull'epicardio o dall'endocardio, con approccio percutaneo. Con questi diversi tipi di laser non è necessario sincronizzare l'erogazione sull'onda R, sono erogati più polsi di energia (5/s) e di potenza variabile da 6 a 8 W. Anche in questo caso è creato un canale ogni centimetro quadrato di superficie miocardica[8,78,79,86-88].

L'efficacia clinica della TMLR è stata documentata in numerosi studi e su ampie popolazioni: tutti gli autori riportano significativi risultati favorevoli in termini di riduzione di classe funzionale CCS e, nella maggior parte degli studi, di qualità della vita analizzata mediante questionari specifici, mentre contrastanti sono i dati riferiti all'aumento della durata dell'esercizio[78-88].

Alcune segnalazioni riferiscono inoltre di una riduzione significativa della frequenza delle ospedalizzazioni[80]. La riduzione dei sintomi anginosi compare in un intervallo medio dalla procedura di 3-6 mesi, pur se un miglioramento clinico è segnalato in alcuni soggetti già nei primi giorni, e perdura sino ad un anno, anche se in alcune casistiche la percentuale di pazienti con persistenza del miglioramento clinico non supera il 50%[78,80,82]. Nessuna differenza significativa di mortalità ad un anno è stata riscontrata nei gruppi trattati con TMLR rispetto ai controlli[80,85].

I problemi più importanti con TMLR sono rappresentati da un'elevata mortalità perioperatoria, che nelle prime esperienze si attestava intorno al 12%[89] e da una significativa morbidità (sino al 47%), legata ad insufficienza cardiaca, infarto miocardico, aritmie ventricolari gravi e tamponamento pericardico, con necessità di drenaggio evacuativo[90]. Uno studio eseguito sull'animale ha analizzato le variazioni postoperatorie precoci della funzione sistolica e diastolica: con laser ad olmio: YAG, ma non con laser a CO_2, è stata registrata una compromissione della funzione sistolica, correlata a fenomeni ischemici, mentre la funzione diastolica si è ridotta con entrambi i tipi di laser, come conseguenza di un aumentato contenuto miocardico di acqua[91].

Questi dati sono stati anche confermati nell'uomo, con riduzione transitoria, ma significativa, dell'indice cardiaco al termine della procedura e con stabile riduzione della frazione di eiezione nel 27% dei pazienti trattati[79]. Un netto miglioramento dei risultati è riportato nei lavori più recenti, su ampie casistiche, con una mortalità perioperatoria del 3-5%, ridottasi verosimilmente grazie al completamento della curva di apprendimento, al perfezionamento della terapia farmacologica postoperatoria e all'identificazione preoperatoria, e quindi all'esclusione dalla terapia, dei pazienti a maggior rischio[78,79,82,85].

La classe funzionale di angina avanzata (CCS 4), la stenosi non protetta del tronco comune, il diabete mellito sono da Tjomsland et al.[92] identificati come i maggiori predittori di mortalità periprocedurale, mentre la disfunzione ventricolare sinistra grave (frazione di eiezione < 0.30), l'ischemia acuta e l'assenza di almeno una regione miocardica protetta da un vaso pervio sono considerati da Burkhoff et al.[93] i criteri preoperatori più significativi.

La sopravvenuta disponibilità di cateteri a fibre ottiche ha consentito l'utilizzo di altre forme di laser (olmio:YAG e ad eccimeri), con lo sviluppo della tecnica percutanea, di cui sono state recentemente riferite le prime esperienze[8,87,88,94]. Il numero di canali creati con approccio percutaneo, non a tutto spessore e ottenuti a partire dall'endocardio, è paragonabile a quelli prodotti con TMLR e, anche se i risultati in termini di efficacia non sembrano esserne penalizzati, la mancata visione diretta dell'area da trattare può essere un limite. Con rivascolarizzazione miocardica percutanea sono peraltro accessibili aree non trattabili con TMLR, come ad esempio il setto interventricolare.

L'impiego di sistemi di "navigazione" non fluoroscopici, sperimentati in elettrofisiologia interventistica, potranno verosimilmente superare questo ostacolo[94,95].

Rispetto alla TMLR, con rivascolarizzazione miocardica percutanea la mortalità periprocedurale è più bassa e variabile, in base alle casistiche, dallo 0 al 3%, ed anche la morbidità, in generale dovuta a perforazione o a versamento pericardico non pare più rappresentare un problema importante[8,87,88,94].

Conclusioni

Nonostante per lungo tempo il problema dei pazienti con angina cronica intrattabile, non sensibile alla terapia farmacologica e non passibile di rivascolarizzazione, sia stato oggetto di scarsa attenzione da parte della comunità cardiologica e cardiochirurgica ed abbia interessato solo pochi ricercatori[14,16,46,96], attualmente si assiste ad un proliferare di terapie alternative a quelle tradizionali.

Ciò è il segno che l'epidemiologia di questa popolazione sta cambiando, anche se non sono purtroppo disponibili dati precisi sulla reale incidenza del fenomeno, e che sta cambiando anche l'approccio dei cardiologi al problema. Questi pazienti sono sempre più spesso frequenti ospiti dei nostri reparti e ci interrogano su come è possibile migliorare la loro qualità di vita, pesantemente compromessa. Rappresentano, inoltre, un importante carico economico e gestionale per le strutture cardiologiche e cardiochirurgiche.

Le nuove tecnologie, oggetto di questa rassegna, sono molto affascinanti e sono un importante stimolo allo sviluppo delle conoscenze, ma non devono farci di-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sat, 05 Jul 2025, 18:59:48

menticare che, per ora, nessuna di esse ha dimostrato di allungare la vita dei pazienti con angina refrattaria né di essere superiore alle altre.

La riduzione della sintomatologia dolorosa e delle ospedalizzazioni ed il miglioramento della qualità della vita sono obiettivi importanti, ma si deve sempre ricordare che fanno parte di una filosofia di palliazione: non si vuole, con tale terminologia, sminuire l'importanza e l'impatto clinico positivo delle metodiche non convenzionali, anche se non aumentano la sopravvivenza.

Si vuole invece sottolineare come nella scelta delle opzioni alternative da offrire al paziente con angina cronica refrattaria si debba considerare in primo luogo la sicurezza della metodica e l'incidenza di mortalità e morbidità ad essa connesse, in parte dipendenti anche dall'esperienza specifica degli operatori.

Infine, altri criteri di scelta possono essere legati alla presenza di patologie associate o controindicazioni all'impiego di una metodica, alle "convinzioni" personali del cardiologo o alla facilità di accesso a strutture con competenze specifiche.

Ulteriori traguardi potranno forse essere raggiunti con la terapia "ibrida" dell'angina refrattaria, un nuovo campo di ricerca, che ha fornito risultati preliminari interessanti. Il bypass aortocoronarico, associato a TMLR nelle aree non rivascolarizzabili, confrontato con solo bypass, ha mostrato una minor incidenza di mortalità perioperatoria (1.5 vs 7.6%), di necessità di supporto inotropo postoperatorio (30 vs 55%) e la tendenza ad un minor impiego di pallone intraortico[97]. Ad un anno di follow-up, pur non registrandosi differenze significative fra i due gruppi in termini di classe funzionale e di durata di esercizio, vi è un significativo aumento di sopravvivenza nel gruppo con terapia combinata (95 vs 89%) e di libertà da eventi cardiaci maggiori, quali morte ed infarto miocardico (92 vs 86%).

Estremamente affascinante pare da ultimo la possibilità di combinare TMLR e terapia genica, dopo i risultati iniziali che evidenziano come la neoangiogenesi indotta dalla transfezione del DNA codificante il fattore di crescita vascolare sia potenziata dalla concomitante TMLR[98].

Riassunto

L'angina pectoris cronica refrattaria in classe funzionale avanzata (Canadian Cardiovascular Society 3-4), non adeguatamente controllata dalla terapia farmacologica a dosaggio massimale e non passibile di rivascolarizzazione miocardica, è un'entità clinica di crescente interesse. I pazienti che ne sono affetti sono progressivamente in aumento e presentano, in generale, un'estesa compromissione dell'albero coronarico, che condiziona significativamente la loro qualità di vita e che richiede frequenti ospedalizzazioni. Numerose tecniche terapeutiche alternative a quelle tradizionali sono state ripetutamente proposte, con risultati contrastanti. In questa rassegna esse vengono analizzate, con particolare riguardo ai loro presupposti fisiopatologici, efficacia clinica, sicurezza e complicanze.

Sono presentati i dati relativi alla neurostimolazione midollare, alla simpaticectomia toracica superiore, all'analgesia toracica, alla contropulsazione esterna, alla somministrazione periodica intermittente di urochinasi e alla rivascolarizzazione miocardica mediante laser per via chirurgica e percutanea.

Sono infine delineate le principali direzioni della ricerca attuale.

Parole chiave: Angina pectoris; Neurostimolazione midollare; Rivascolarizzazione transmiocardica laser; Urochinasi.

Bibliografia

1. Edwards FH, Clark RE, Schwartz M. Coronary artery bypass grafting: the Society of Thoracic Surgeons National Database Experience. Ann Thorac Surg 1994; 57: 12-9.
2. Calafiore AM, Teodori G, Di Gianmarco G, et al. Minimally invasive coronary artery bypass grafting on a beating heart. Ann Thorac Surg 1997; 63 (Suppl 6): S72-S75.
3. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Non operative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. N Engl J Med 1979; 301: 61-8.
4. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. N Engl J Med 1994; 331: 496-501.
5. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorala K, and the Members of the Task Force. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of the European and other Societies on Coronary Prevention. Atherosclerosis 1998; 140: 199-270.
6. Schoebel FC, Frazier OH, Jessurun GA, et al. Refractory angina pectoris in end-stage coronary artery disease. Evolving therapeutic concepts. Am Heart J 1997; 134: 587-602.
7. Leschke M, Schoebel FC, Mecklenbeck W, et al. Long-term intermittent urokinase therapy in end-stage coronary artery disease and refractory angina pectoris: a randomized dose-response trial. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 575-84.
8. Lauer B, Junghans U, Stahl F, Kluge R, Oesterle SN, Schuler G. Catheter-based percutaneous myocardial laser revascularization in patients with end-stage coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1663-70.
9. TenVaarwerk IA, Jessurun GA, DeJongste MJ, et al. Clinical outcome of patients treated with spinal cord stimulation for therapeutically refractory angina pectoris. The Working Group on Neurocardiology. Heart 1999; 82: 82-8.
10. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. Science 1965; 150: 971-9.
11. Romanò M, Zucco F, Allaria B, Grieco A. La stimolazione spinale epidurale nel trattamento dell'angina pectoris refrattaria. Meccanismi d'azione, risultati clinici ed indicazioni attuali. G Ital Cardiol 1998; 28: 71-9.
12. Mannheimer C, Carlsson CA, Emanuelsson H, Vedin A, Waagstein F, Wilhelmsson C. The effects of transcutaneous

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sat, 05 Jul 2025, 18:59:48

electrical nerve stimulation in patients with severe angina pectoris. Circulation 1985; 71: 308-16.
13. Murphy DF, Giles KE. Dorsal column stimulation for pain relief from intractable angina pectoris. Pain 1987; 28: 365-8.
14. Mannheimer C, Augustinsson LE, Carlsson CA, Manhem K, Wilhelmsson C. Epidural spinal electrical stimulation in severe angina pectoris. Br Heart J 1988; 59: 56-61.
15. Mannheimer C, Emanuelsson H, Larsson G, Waagstein F, Augustinnson LE, Eliasson T. Myocardial release of endogenous opioids in the human heart and the effect of epidural spinal electrical stimulation in pacing induced angina pectoris. (abstr) J Am Coll Cardiol 1991; 17: 107A.
16. Sanderson JE, Brooksby P, Waterhouse D, Palmer RB, Neubauer K. Epidural spinal electrical stimulation for severe angina: a study of its effects on symptoms, exercise tolerance and degree of ischemia. Eur Heart J 1992; 13: 628-33.
17. Mannheimer C, Eliasson T, Andersson B, et al. Effects of spinal cord stimulation in angina pectoris induced by pacing and possible mechanisms of action. BMJ 1993; 307: 477-80.
18. Hautvast RW, Blanksma PK, DeJongste MJ, et al. Effect of spinal cord stimulation on myocardial blood flow assessed by positron emission tomography in patients with refractory angina pectoris. Am J Cardiol 1996; 77: 462-7.
19. Hautvast RW, DeJongste MJ, Staal MJ, van Gilst WH, Lie KI. Spinal cord stimulation in chronic intractable angina pectoris: a randomized, controlled efficacy study. Am Heart J 1998; 136: 1114-20.
20. Mannheimer C, Eliasson T, Augustinsson LE, et al. Electrical stimulation versus coronary artery bypass surgery in severe angina pectoris. The ESBY Study. Circulation 1998; 97: 1157-63.
21. Mobilia G, Zuin G, Zanco P, et al. Effetti della stimolazione spinale epidurale sul flusso miocardico regionale in pazienti con angina pectoris refrattaria. Uno studio con tomografia ad emissione di positroni. G Ital Cardiol 1998; 28: 1113-9.
22. Zuin G, Di Pede F, Giada F, et al. Long-term anti-ischaemic effects of spinal cord stimulation: a 48-hour ambulatory electrocardiogram monitoring study. (abstr) Eur Heart J 1999; 26 (Suppl): II-166.
23. Murray S, Carson KG, Ewings PD, Collins PD, James MA. Spinal cord stimulation significantly decreases the need for acute hospital admission for chest pain in patients with refractory angina pectoris. Heart 1999; 82: 89-92.
24. Greco S, Auriti A, Fiume D, et al. Spinal cord stimulation for the treatment of refractory angina pectoris: a two-year follow-up. Pacing Clin Electrophysiol 1999; 22: 26-32.
25. Romanò M, Auriti A, Cazzin R, et al. La stimolazione spinale epidurale nel trattamento dell'angina pectoris refrattaria. Efficacia clinica, complicanze e mortalità a lungo termine. Studio retrospettivo multicentrico italiano. Ital Heart J Suppl 2000; 1: 97-102.
26. Collins P, Fox KM. Pathophysiology of angina. Lancet 1990; 335: 94-6.
27. Malliani A, Recordati G, Schwartz PJ. Nervous activity of afferent cardiac sympathetic fibres with atrial and ventricular endings. J Physiol 1973; 229: 457-69.
28. Linderoth B, Fedorcsak I, Meyerson BA. Peripheral vasodilatation after spinal cord stimulation: animal studies of putative effector mechanism. Neurosurgery 1991; 28: 187-95.
29. Emanuelsson H, Mannheimer C, Waagstein F, Wilhelmsson C. Catecholamine metabolism during pacing-induced angina pectoris and the effect of transcutaneous electrical nerve stimulation. Am Heart J 1987; 114: 1360-6.
30. Chauhan A, Mullins PA, Thuraisingham SI, Taylor G, Petch MC, Schofield PM. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on coronary blood flow. Circulation 1994; 89: 694-702.
31. de Jongste MJ, Haaksma J, Hautvast RW, et al. Effects of spinal cord stimulation on myocardial ischaemia during daily life in patients with severe coronary artery disease. A prospective ambulatory electrocardiographic study. Br Heart J 1994; 71: 413-8.
32. Andersen C, Hole P, Oxhoj H. Does pain relief with spinal cord stimulation for angina conceal myocardial infarction? Br Heart J 1994; 71: 419-21.
33. Foreman RD. Mechanisms of cardiac pain. Annu Rev Physiol 1999; 61: 143-67.
34. Lindgren I. Angina pectoris, a clinical study with special reference to neurosurgical treatment. Thesis. Acta Med Scand 1950; 1-141.
35. Drott C, Claes G, Gothberg G, Paszkowski P. Cardiac effects of endoscopic electrocautery of the upper thoracic sympathetic chain. Eur J Surg Suppl 1994; 572: 65-70.
36. Wettervik C, Claes G, Drott C, et al. Endoscopic transthoracic sympathicotomy for severe angina pectoris. Lancet 1995; 345: 97-8.
37. Claes G, Drott C, Wettervik C, et al. Angina pectoris treated by thoracoscopic sympathectomy. Cardiovasc Surg 1996; 4: 830-1.
38. Khogali SS, Miller M, Rajesh PB, Murray RG, Beattie JM. Video-assisted thoracoscopic sympathectomy for severe intractable angina. Eur J Cardiothorac Surg 1999; 16 (Suppl 1): S95-S98.
39. Tygesen H, Claes G, Drott C, et al. Effect of endoscopic transthoracic sympathicotomy on heart rate variability in severe angina pectoris. Am J Cardiol 1997; 79: 1447-52.
40. Wilkinson HA. Percutaneous radiofrequency upper thoracic sympathectomy. Neurosurgery 1996; 38: 715-25.
41. Gramling Babb P, Miller MJ, Reeves ST, Roy RC, Zile MR. Treatment of medically and surgically refractory angina pectoris with high thoracic epidural analgesia: initial clinical experience. Am Heart J 1997; 133: 648-55.
42. Dahm P, Nitescu P, Appelgren L, Curelaru I. High thoracic-low cervical, long-term intrathecal infusion of bupivacaine alleviates "refractory" pain in patients with unstable angina pectoris. Report of 2 cases. Acta Anaesthesiol Scand 1998; 42: 1010-7.
43. Clap JC, Banas JS, Stickler LF, et al. Evaluation of sham and true external counterpulsation in patients with angina pectoris. Circulation 1974; 50: 108-11.
44. Soroff HS, Cloutier CT, Birtwell WC, Begley LA, Messere JV. External counterpulsation: management of cardiogenic shock after myocardial infarction. JAMA 1974; 229: 1441-50.
45. Amsterdam EA, Banas J, Criley JM, et al. Clinical assessment of external pressure circulatory assistance in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1980; 45: 349-56.
46. Zheng ZS, Li TM, Kambie H, et al. Sequential external counterpulsation (SECP) in China. Trans Am Soc Artif Organs 1983; 29: 599-603.
47. Lawson WE, Hui JC, Soroff H, et al. Efficacy of enhanced external counterpulsation in the treatment of angina pectoris. Am J Cardiol 1992; 70: 859-62.
48. Lawson WE, Hui JC, Zheng ZS, et al. Three-year sustained benefit from enhanced external counterpulsation in chronic angina pectoris. Am J Cardiol 1995; 75: 840-1.
49. Lawson WE, Hui JC, Zheng ZS, et al. Can angiographic findings predict which coronary patients will benefit from enhanced external counterpulsation? Am J Cardiol 1996; 77: 1107-9.
50. Lawson WE, Hui JC, Zheng ZS, et al. Improved exercise tolerance following enhanced external counterpulsation: cardiac or peripheral effect? Cardiology 1996; 87: 271-5.
51. Lawson WE, Hui JC, Cohn PF. Long-term prognosis of pa-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sat, 05 Jul 2025, 18:59:48

tients with angina treated with enhanced external counterpulsation: five-year follow-up study. Clin Cardiol 2000; 23: 254-8.
52. Arora R, Chou T, Jain D, et al. The Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1833-40.
53. Leschke M, Höffken H, Vogt M, Motz W, Strauer BE. Intermittent urokinase therapy as a new strategy concept in untractable angina pectoris. (abstr) J Am Coll Cardiol 1989; 13: 16A.
54. Schoebel FC, Leschke M, Jax TW, Stein D, Strauer BE. Chronic-intermittent urokinase therapy and refractory angina pectoris - a pilot study. Clin Cardiol 1996; 19: 115-20.
55. Gordon RJ, Snyder GK, Tritel H, Taylor WJ. Potential significance of plasma viscosity and hematocrit variations in myocardial ischemia. Am Heart J 1974; 87: 175-82.
56. Jan KM, Chien S, Bigger JT Jr. Observations on blood viscosity changes after acute myocardial infarction. Circulation 1975; 51: 1079-84.
57. Davies MJ, Bland JM, Hangartner JRW, Angelini A, Thomas AC. Factors influencing the presence or absence of acute coronary syndromes in sudden ischemic death. Eur Heart J 1989; 10: 203-8.
58. Ceriello A, Pirisi M, Giacomello R, et al. Fibrinogen plasma levels as a marker of thrombin activation: new insights on the role of fibrinogen as a cardiovascular risk factor. Thromb Haemost 1994; 71: 593-5.
59. Koenig W, Ernst E. The possible role of hemorheology in atherothrombogenesis. Atherosclerosis 1992; 94: 93-107.
60. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N Engl J Med 1992; 326: 310-8.
61. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. N Engl J Med 1995; 332: 635-41.
62. Melandri G, Semprini F, Cervi V, et al. Benefit of adding low molecular weight heparin to the conventional treatment of stable angina pectoris: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Circulation 1993; 88: 2517-23.
63. Quyyumi AA, Diodati JG, Lakatos EE, Bonow RO, Epstein SE. Angiogenic effects of low molecular weight heparin in patients with stable coronary artery disease: a pilot study. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 635-41.
64. Rapold HJ. Promotion of thrombin activity by thrombolytic therapy without simultaneous anticoagulation. Lancet 1990; 335: 481-2.
65. Gulba DC, Barthels M, Westhoff-Bleck M, et al. Increased thrombin levels during thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. Circulation 1991; 83: 937-44.
66. Fitzgerald DJ, Catella F, Roy L, FitzGerald GA. Marked platelet activation in vivo after intravenous streptokinase in patients with acute myocardial infarction. Circulation 1988; 77: 142-50.
67. Mirhoseini M, Cayton MM. Revascularization of the heart by laser. J Microsurg 1981; 2: 253-60.
68. Mirhoseini M, Fisher JE, Cayton M. Myocardial revascularization by laser: a clinical report. Lasers Surg Med 1983; 3: 241-5.
69. Frazier OH, Cooley DA, Kadipasaoglu KA, et al. Myocardial revascularization with laser. Preliminary findings. Circulation 1995; 92 (Suppl II): 58-65.
70. Krabatsch T, Schaper F, Leder C, Tulsner J, Thalmann U, Hetzer R. Histological findings after transmyocardial laser revascularization. J Card Surg 1996; 11: 326-31.
71. Kohmoto T, Fisher PE, Gu A, et al. Physiology, histology and 2 week morphology of acute transmyocardial channels made with a CO_2 laser. Ann Thorac Surg 1997; 63: 1275-83.
72. Burkhoff D, Fischer PE, Apfelbaum M, Kohmoto T, DeRosa CM, Smith CR. Histologic appearance of transmyocardial laser channels after 4 1/2 weeks. Ann Thorac Surg 1996; 61: 1532-4.
73. Kohmoto T, Fisher PE, Gu A, et al. Does blood flow through holmium:YAG transmyocardial laser channels? Ann Thorac Surg 1996; 61: 861-8.
74. Malekan R, Reynolds C, Narula N, Kelley ST, Suzuki Y, Bridges CR. Angiogenesis in transmyocardial laser revascularization. A nonspecific response to injury. Circulation 1998; 98: II62-II66.
75. Yamamoto N, Kohmoto T, Gu A, DeRosa C, Smith C, Burkhoff D. Angiogenesis is enhanced in ischemic canine myocardium by transmural laser revascularization. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1426-33.
76. Kwong KF, Schuessler RB, Kanellopoulos GK, Saffitz JE, Sundt TM. Nontransmural laser treatment incompletely denervates canine myocardium. Circulation 1998; 98: II67-II72.
77. Al-Sheikh T, Allen KB, Straka S, et al. Cardiac sympathetic denervation after transmyocardial laser revascularization. Circulation 1999; 100: 135-40.
78. Allen KB, Dowling RD, Fudge TL, et al. Comparison of transmyocardial revascularization with medical therapy in patients with refractory angina. N Engl J Med 1999; 341: 1029-36.
79. Burkhof D, Schmidt S, Schulman SP, et al. Transmyocardial laser revascularisation compared with continued medical therapy for treatment of refractory angina pectoris: a prospective randomised trial. ATLANTIC Investigators. Lancet 1999; 354: 885-90.
80. Landolfo CK, Landolfo KP, Hughes GC, Coleman ER, Coleman RB, Lowe JE. Intermediate-term clinical outcome following transmyocardial laser revascularization in patients with refractory angina pectoris. Circulation 1999; 100: II128-II133.
81. Schofield PM, Sharples LD, Caine N, et al. Transmyocardial laser revascularisation in patients with refractory angina: a randomised controlled study. Lancet 1999; 353: 519-24.
82. Frazier OH, March RJ, Horvath KA. Transmyocardial revascularization with a carbon dioxide laser in patients with end-stage coronary artery disease. N Engl J Med 1999; 341: 1021-8.
83. Kwong KF, Kanellopoulos GK, Nickols JC, et al. Transmyocardial laser treatment denervates canine myocardium. J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 114: 883-9.
84. Agarwal R, Ajit M, Kurian VM, Rajan S, Arumugam SB, Cherian KM. Transmyocardial laser revascularization: early results and 1-year follow-up. Ann Thorac Surg 1999; 67: 432-6.
85. Aaberge L, Nordstrand K, Dragsund M, et al. Transmyocardial revascularization with CO_2 laser in patients with refractory angina pectoris. Clinical results from the Norwegian randomized trial. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1170-7.
86. Donatelli F, Triggiani M, D'Ancona G, et al. Rivascolarizzazione transmiocardica laser in pazienti con coronarosclerosi periferica. Indicazioni e risultati preliminari. G Ital Cardiol 1997; 27: 430-5.
87. Kaul U, Shawl F, Singh B, et al. Percutaneous transluminal myocardial revascularization with a holmium laser system: procedural results and early clinical outcome. Catheter Cardiovasc Interv 1999; 47: 287-91.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.135 Sat, 05 Jul 2025, 18:59:48

88. Galli M, Viecca M, Bortone A, Onofri M, Bedogni F, Pirisi R. Registro multicentrico italiano sull'utilizzo dell'Eclipse Holmium Laser System per la rivascolarizzazione miocardica transcutanea con laser ad olmio (PTMR). (abstr) Ital Heart J 2000; 1 (Suppl 1): 70.
89. Dowling RD, Petracek MR, Selinger SL, Allen KB. Transmyocardial revascularization in patients with refractory, unstable angina. Circulation 1998; 98 (Suppl II): 73-6.
90. Hughes GC, Landolfo KP, Lowe JE, Coleman RB, Donovan CL. Perioperative morbidity and mortality after transmyocardial laser revascularization: incidence and risk factors for adverse event. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1021-6.
91. Hughes GC, Shah AS, Yin B, et al. Early postoperative changes in regional systolic and diastolic left ventricular function after transmyocardial laser revascularization: a comparison of holmium:yag and CO_2 lasers. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1022-30.
92. Tjomsland O, Aaberge L, Almdahl SM, et al. Perioperative cardiac function and predictors for adverse events after transmyocardial laser treatment. Ann Thorac Surg 2000; 69: 1098-103.
93. Burkhoff D, Wesley MN, Resar JR, Lansing AM. Factors correlating with risk of mortality after transmyocardial revascularization. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 55-61.
94. Vaghetti M, Sesana M, Di Mario C, et al. Rivascolarizzazione laser percutanea miocardica guidata da mappaggio elettromeccanico: esperienza in 33 pazienti. (abstr) Ital Heart J 2000; 1 (Suppl 1): 70.
95. Kornowski R, Hong MK, Haudenschild CC, Leon MB. Feasibility and safety of percutaneous laser revascularization using the Biosense system in porcine hearts. Coron Artery Dis 1998; 9: 535-40.
96. Mulcahy D, Knight C, Stables R, Fox K. Lasers, burns, cuts, tingles and pumps: a consideration of alternative treatments for intractable angina. Br Heart J 1994; 71: 406-7.
97. Allen KB, Dowling RD, DelRossi AJ, et al. Transmyocardial laser revascularization combined with coronary artery bypass grafting: a multicenter, blinded, prospective, randomized, controlled trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 119: 540-9.
98. Sayeed-Shah U, Mann MJ, Martin J, et al. Complete reversal of ischemic wall motion abnormalities by combined use of gene therapy with transmyocardial laser revascularization. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 116: 763-9.