

DOLORE ANGINOSO E CORONARIE NORMALI: PROGNOSI E TERAPIA DI UN'ASSOCIAZIONE RELATIVAMENTE FREQUENTE

R. De Caterina, V. Cicchitti

**Cattedra di Cardiologia
Università degli Studi "G. D'Annunzio" di Chieti.**

Prevalenza

Il reperto di "coronarie normali", definite come malattia non documentabile dall'angiografia coronarica o come coronaropatia aterosclerotica non ostruttiva, caratterizza una percentuale tra il 10% ed il 25% delle donne e tra il 6% ed il 10% degli uomini con una sindrome coronarica acuta¹. Tale quadro angiografico si riscontra, inoltre, tra il 10 ed il 30% dei pazienti sottoposti ad esame coronarografico per angina da sforzo². Si tratta dunque di un riscontro frequente, con una maggiore prevalenza tra le donne. I dati presenti in letteratura non permettono di distinguere tra due condizioni probabilmente assai diverse dal punto di vista patogenetico: l'angina in apparente assenza di malattia coronarica, e l'angina in assenza di malattia coronarica ostruttiva. L'importanza di tale distinzione verrà precisata in seguito.

Patogenesi e categorie nosologiche

Non esiste un'unica teoria capace di spiegare la patogenesi dell'angina con coronarie definite "normali". Numerosi meccanismi fisiopatologici infatti sono stati chiamati in causa per tentare di comprendere tale complesso quadro sindromico, che verosimilmente contiene diverse entità fisiopatologiche, cliniche e prognostiche.

L'alterazione alla base della cardiopatia ischemica cronica, e pertanto a lungo studiata anche nei pazienti affetti da angina con coronarie normali, è la riduzione della riserva coronarica. La riserva coronarica è la capacità del sistema arterioso coronarico di aumentare, entro certi limiti, il proprio flusso in risposta ad un aumento delle richieste metaboliche da parte del miocardio. Il principale fattore in grado di conferire tale peculiare capacità all'albero arterioso coronari-

co è la regolazione del tono vasomotorio delle arteriole di resistenza, attraverso meccanismi multipli, in parte mediati dalla produzione di metaboliti vasoattivi^{3,4}.

Il dato emodinamico relativo alla riserva coronarica può essere quantificato attraverso la somministrazione locale di farmaci vasodilatatori (ad esempio adenosina o dipiridamolo) durante angiografia coronarica, mentre l'ischemia derivante da una sua eventuale riduzione può essere evocata da stimoli che inducano un'aumentata richiesta metabolica da parte del muscolo cardiaco. La causa più frequente di tale alterazione è la coronaropatia ostruttiva, ma una riduzione della riserva coronarica può osservarsi anche con arterie coronarie epicardiche angiograficamente prive di lesioni stenosanti, legata verosimilmente ad alterazioni microcircolatorie⁵.

Sindrome X

Il quadro clinico-strumentale che prende il nome di sindrome X cardiaca è caratterizzato da sintomatologia anginosa prevalentemente da sforzo, alterazioni elettrocardiografiche indicative di ischemia miocardica (tipicamente il sottolivellamento del tratto ST) durante l'insorgenza della sintomatologia, da coronarie angiograficamente normali, assenza di vasospasmo - spontaneo o evocato, a carico delle coronarie epicardiche - e assenza di patologie cardiache o sistemiche potenzialmente responsabili di disfunzione microvascolare².

La disfunzione microvascolare è stata a lungo indagata come principale responsabile di tale quadro nosologico, e numerosi studi hanno effettivamente evidenziato alterazioni di tale distretto in pazienti affetti da sindrome X. È stato notato come tali pazienti presentino alterazioni morfo-strutturali del distretto microvascolare di tipo infiammatorio: la videocapillaroscopia ha dimostrato alterazioni nella densità capillare o nel *granular flow score*, indicative di riarrangiamento strutturale; indagini bioumorali hanno evidenziato alterazioni endoteliali nella sintesi e nell'espressione di molecole quali fattore di von Willebrand (vWF), Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1), E-selectina, Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1), espressione di marcatori di flogosi, come proteina C-reattiva, e alterazioni metaboliche tipiche di risposte di tipo flogistico. Lo studio della funzione endoteliale di tali pazienti ha evidenziato uno stato di squilibrio tra la sintesi di mediatori ad azione vasodilatatrice e quella di mediatori ad azione vasoconstrictrice, dimostrando nei pazienti affetti elevate concentrazioni di fattori quali l'endotelina-1 (ET-1), associate a ridotte concentrazioni di NO⁶. La reattività piastrinica, indagata mediante stimolazione in vitro, è stata dimostrata essere qui sensibilmente maggiore di quella rilevata in pazienti con medesima sintomatologia ma con stenosi emodinamicamente significative a carico delle coronarie epicardiche⁷. Inoltre, ulteriori dati suggeriscono come in tali pazienti sia possibile rilevare un aumentato volume piastrinico medio, ancora maggiore in quei pazienti con espressione clinica di angina instabile⁸. Infine, la valutazione della vasodilatazione da flusso (*flow-mediated dilation*) ha messo in luce, nei pazienti affetti da sindrome X, pattern alterati di reattività endoteliale⁹⁻¹¹.

Un meccanismo attentamente indagato di recente nei pazienti affetti da sindrome X è il cosiddetto coronary slow-flow, ovvero un lento flusso coronarico evidenziato durante esame coronarografico e quantificato mediante conteggio dei fotogrammi con transito del mezzo di contrasto (*TIMI frame count*),

eventualmente slatentizzato dalla somministrazione di nitrati. Tale fenomeno è stato associato a ischemia miocardica stress-inducibile, in particolare in pazienti portatori di blocco di branca sinistro^{12,13}.

Ovviamente anche l'aterosclerosi pare giocare un ruolo importante nella patogenesi di questo quadro clinico. La malattia aterosclerotica, infatti, non necessariamente esita in una riduzione del diametro luminale, e pertanto non necessariamente l'indagine coronarografica è in grado di documentare la presenza di aterosclerosi. Questo avviene in virtù del cosiddetto "rimodellamento positivo" della placca che, in questo caso, si sviluppa prevalentemente nel contesto della parete vasale, senza spingersi all'interno del lume del vaso¹⁴, cioè senza comprometterne l'aspetto angiografico (luminologico)¹⁵. In alcuni pazienti si può infatti dimostrare patologia aterosclerotica anche in assenza di lesioni stenosanti all'esame angiografico, mediante tecniche di ultrasonografia intravascolare (IVUS) o di tomografia a coerenza ottica (OCT), esami in grado di indagare alterazioni strutturali sviluppatasi nel contesto della parete del vaso¹⁶. Tuttavia non esistono studi che abbiano valutato la diversità delle due condizioni di sindrome X, con o senza malattia coronarica anche di tipo non ostruttivo.

L'evidenza che le donne, e in particolar modo nel periodo successivo al climaterio, rappresentino la maggior parte dei pazienti affetti da sindrome X suggerisce un ruolo del deficit estrogenico nel determinismo patogenetico di tale quadro sindromico¹⁷. A partire da tale premessa, numerosi ricercatori hanno evidenziato come nelle donne in menopausa vi sia un significativo peggioramento della funzione endoteliale, e come la somministrazione di estrogeni ottenga un miglioramento del flusso ematico periferico; tuttavia non è stato totalmente chiarito il meccanismo attraverso cui ciò avvenga e se ciò dipenda da meccanismi endotelio-dipendenti o da una diretta azione degli estrogeni sulla struttura vascolare¹⁸⁻²⁰. Modifiche dello stato estrogenico influenzano peraltro anche la sintesi e la liberazione di molecole quali endorfine ed encefaline, sostanze alla base della modulazione degli stimoli nocicettivi attraverso l'interazione con specifici recettori (recettori *mu* degli oppioidi). Ciò si traduce in una maggiore percezione del dolore in situazioni di deficit estrogenico (ad esempio in menopausa) e, al contrario, in una migliore tolleranza agli stimoli dolorosi in situazioni di alta estrogenemia (ad esempio durante la fase follicolare del ciclo ovarico)²¹.

Tuttavia, estremamente contraddittorie sono le evidenze a sostegno di un'efficacia della terapia ormonale sostitutiva nel migliorare la sintomatologia anginosa e le alterazioni elettrocardiografiche indicative di ischemia in corso di sforzo fisico, tant'è che una revisione sistematica dei dati della letteratura, condotta dalla U.S. Preventive Services Task Force, ha evidenziato complessivamente, nelle pazienti sottoposte a terapia ormonale sostitutiva: un aumentato rischio di eventi coronarici, ictus e tromboembolismo venoso, assieme a un aumentato rischio di cancro della mammella e dell'endometrio, un aumentato rischio di colecistiti, a fronte di una riduzione delle complicanze da osteoporosi, di cancro del colon e a un miglioramento cognitivo in pazienti con sintomi legati alla menopausa²².

Elemento che in passato ha suscitato dubbi sulla natura ischemica delle alterazioni clinico-elettrocardiografiche caratterizzanti la sindrome X è stata l'incapacità di evidenziare alterazioni della cinetica miocardica regionale, in-

dagata mediante ecocardiografia basale e da stress, concomitanti con l'insorgenza della sintomatologia e la comparsa delle alterazioni del tracciato elettrocardiografico^{23,24}. Utile elemento di sintesi è pertanto la proposta di Maseri et al. di identificare come sito dell'alterazione funzionale alla base della sindrome X il distretto pre-arteriolare (definibile come la porzione di albero coronarico interposta tra le coronarie epicardiche e le arteriole, con un diametro di 100-500 μm). Tale ipotesi è in grado di spiegare come una disfunzione a carico di tale distretto possa causare, in particolari condizioni, sofferenza ischemica di regioni miocardiche molto circoscritte e potenzialmente non adeguatamente esplorabili dalla sola valutazione ecocardiografica della cinetica segmentaria².

L'utilizzo di tecniche di imaging cardiometabolico ha consentito di dimostrare una riduzione della riserva coronarica in circa due terzi dei pazienti affetti da sindrome X^{25,26}. Inoltre, studi condotti mediante l'ausilio di tecniche di imaging nucleare hanno evidenziato una significativa correlazione tra la presenza di disfunzione endoteliale sistemica e l'evidenza di difetti reversibili di distribuzione del radionuclide¹⁰.

Vasospasmo

Un improvviso spasmo coronarico può causare ischemia miocardica e, conseguentemente dolore anginoso; se prolungato, può portare a necrosi del tessuto miocardico. All'insorgenza del vasospasmo congiurano diversi meccanismi fisiopatologici, ma certamente la malattia aterosclerotica, anche in assenza di alterazioni del lume, fornisce un substrato in grado di favorire eventi vasospastici²⁷. A seconda delle casistiche, tuttavia, una significativa percentuale di pazienti, dal 30%²⁸ al 64%²⁹, presenta coronarie angiograficamente "normali", condizione qui definita come assenza di lesioni stenosanti >50% in diametro.

Il vasospasmo coronarico è tipicamente favorito dall'abitudine al consumo di sostanze voluttuarie, quali alcool, fumo di sigaretta o cocaina³⁰⁻³².

Meccanismi molecolari implicati sono stati una maggior attività delle Rho-kinasi e l'espressione di una variante del recettore AT1 dell'angiotensina^{33,34}.

Anche l'insulina, i cui livelli plasmatici aumentano nel contesto della cosiddetta "sindrome metabolica", gioca un importante ruolo nella vasodilatazione endotelio-mediata, stimolando l'endotelio, a concentrazioni fisiologiche, alla sintesi e alla secrezione di ossido nitrico³⁵. È stato dimostrato come l'iperinsulinemia associata a stati di insulino-resistenza (nella sindrome metabolica o nel diabete franco di tipo 2), possa favorire l'insorgenza di spasmo coronarico³⁶. A sostegno di tali dati è stato anche evidenziato come, a parità di livelli di glicemia a digiuno, i pazienti con angina vasospastica presentino livelli di insulinemia significativamente maggiori dei pazienti sani, e una maggior insulino-resistenza³⁷.

Le noxae patogene menzionate hanno probabilmente un denominatore comune nel condurre a una disfunzione endoteliale, consistente in un disequilibrio tra sintesi di sostanze vasocostrittrici (trombossano A₂), endotelina, sostanza P, etc.) e sintesi di sostanze ad azione vasodilatatrice (prostaciclina, ossido nitrico, NO)³⁸, favorendo pertanto la contrazione parossistica della muscolatura liscia della parete vasale²⁵.

Ponte miocardico

La costrizione estrinseca del vaso coronarico è il meccanismo alla base dell'ischemia miocardica causata dalla presenza di un ponte miocardico (*myocardial bridge*). Il ponte è un'alterazione anatomica che vede una porzione di un ramo coronarico, quasi invariabilmente il ramo discendente anteriore, decorrere nel contesto della parete muscolare cardiaca. Durante ogni ciclo cardiaco, durante la fase di sistole, la contrazione miocardica causa una transitoria compressione *ab extrinseco* a carico del vaso, alterandone il flusso. Angiograficamente tale alterazione è evidente come una stenosi che si sviluppa in sistole e che si riduce sensibilmente, fino a recedere, in fase diastolica. Normalmente solo una piccola quota, quantificabile in circa il 15%, del flusso coronarico si altera durante la sistole. Considerato che l'alterazione causata dal ponte miocardico è transitoria e cronologicamente confinata alla fase sistolica, il suo reale significato clinico è stato più volte messo in discussione. Tuttavia, in corso di tachicardia, aumentando la frequenza delle sistoli nell'unità di tempo e riducendosi la durata della fase diastolica del ciclo cardiaco, il contributo della sistole in termini di flusso aumenta relativamente, rendendo pertanto più rilevante il significato emodinamico dell'alterazione indotta dalla presenza di un ponte miocardico^{39,40}. Esistono inoltre dati che suggeriscono come la tachicardia di per sé sia in grado di peggiorare la riserva coronarica⁴¹. Studi condotti con l'ausilio di coronarografia e ultrasonografia intravascolare (IVUS) hanno dimostrato, oltre alla compressione fasica durante la sistole, anche ritardi nella successiva dilatazione diastolica, con significative alterazioni del flusso miocardico nei segmenti coronarici interessati dal ponte miocardico⁴². È stato suggerito come la somministrazione di beta-bloccanti per via endovenosa induca un miglioramento del diametro luminale sia in sistole che in diastole, associato a miglioramento della sintomatologia anginosa a breve termine. Tali dati risultano utili perché da una parte suggeriscono come le manifestazioni cliniche di tale entità nosologica - sintomatologia anginosa, sindromi coronariche acute e aritmie - dipendano principalmente da un abbassamento della soglia ischemica⁴³, e dall'altra perché suggeriscono in questi casi l'opportunità di un trattamento che è, al contrario, specificamente controindicato in caso di vasospasmo. Il ponte miocardico è comunque, in genere, condizione benigna, con un'eccellente prognosi a lungo termine (vedi sotto).

Occasionalmente, tuttavia esso si associa a manifestazioni ischemiche⁴⁴, complicanze aritmiche (tachicardia stress-indotta, blocchi AV parossistici) e anche morte improvvisa⁴⁵⁻⁴⁷.

Ectasia coronariche

Il reperto di ectasia coronarica, in assenza di vasculopatia stenosante, può associarsi a sintomatologia anginosa e ischemia miocardica, indagata attraverso test provocativi basati sull'esaurimento della riserva coronarica (tipicamente: esercizio fisico)⁴⁸. Ci sono evidenze in letteratura che dimostrano come l'ectasia coronarica si associ ai classici fattori di rischio cardiovascolare, quali dislipidemia, diabete, tabagismo, e ricorre in particolare nel sesso maschile. In pazienti con ectasia coronarica sono stati anche riscontrati valori elevati di proteina C reattiva⁴⁹. La prognosi di tale quadro clinico, tuttavia, è sensibilmente più favorevole di quella legata alla coronaropatia stenosante o nel caso

di coesistenza di ectasie coronariche e lesioni aterosclerotiche stenosanti. Tale riscontro riguarda sia la frequenza di sindromi coronariche acute che parametri surrogate, quali la frazione d'eiezione o la tolleranza all'esercizio ⁵⁰.

Il reperto di coronarie ectasiche è stato associato a numerose vasculopatie sistemiche, tra cui prevalentemente la poliarterite nodosa e l'arterite di Takayasu ⁵¹. In passato, è stata proposta l'utilità di una terapia anticoagulante in tali pazienti, al fine di prevenire la formazione di trombi nei siti di ectasia coronarica. Tuttavia, sebbene sia stato dimostrato un rallentamento locale del flusso ematico e sebbene la possibilità di embolizzazione distale non sia escludibile a priori, l'attuale mancanza di dati provenienti da studi appositamente disegnati, consiglia di valutare attentamente tale trattamento caso per caso, non basandosi solo su presupposti fisiopatologici ⁵⁰.

Diagnosi

La diagnosi di angina con coronarie normali richiede una valutazione onnicomprensiva del paziente. Per poter giungere a un'efficace strategia terapeutica sono infatti indispensabili una corretta definizione della sintomatologia, un'adeguata ricerca dell'eventuale ischemia miocardica, e una completa disamina delle entità fisiopatologiche sottostanti.

Sintomatologia

Il dolore anginoso può essere descritto con caratteri tipici dell'angina pectoris o con sfumature atipiche per localizzazione, durata, eventuale irradiazione e correlazione con l'attività fisica. Non esistono, di fatto, caratteristiche sintomatologiche che rendano possibile a priori stabilire se si sia di fronte a una coronaropatia ostruttiva o non ostruttiva. In tale direzione sono orientati i dati dello studio Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE), che indicano appunto come i caratteri di tipicità della sintomatologia non siano in grado di discriminare la presenza o meno e la natura dell'eventuale coronaropatia sottostante ⁵². Tuttavia, la modalità di insorgenza del sintomo doloroso permette alcune prime ed importanti, ancorché presuntive, distinzioni.

Lo spasmo coronarico e la relativa sintomatologia dolorosa di solito insorgono a riposo e più spesso durante la notte o nelle prime ore del mattino, evidenziando uno spiccato ritmo circadiano ⁵³. La natura di questa relazione non è ancora perfettamente chiarita, tuttavia sono state formulate ipotesi potenzialmente in grado di giustificare tale fenomeno. Misurazioni del flusso ematico brachiale hanno evidenziato come questo sia minore nelle prime ore del mattino rispetto alle ore pomeridiane. Poiché il flusso ematico, per lo shear stress ad esso correlato, agisce come stimolo per la sintesi e la liberazione di sostanze ad azione vasodilatatrice, come l'ossido nitrico (*flow-mediated dilation*), è stato ipotizzato che tale rapporto giustifichi la fluttuazione circadiana della sintomatologia anginosa ^{54,55}.

Nella sindrome X, invece, il dolore anginoso insorge tipicamente durante sforzo fisico e più in generale in situazioni che determinino un aumento delle richieste metaboliche da parte del tessuto miocardico.

Caratteristiche simili, ma per motivi differenti, assume il dolore anginoso dovuto a ponte miocardico. In tale situazione, infatti, l'aumento della frequen-

za non solo determina un aumento delle richieste da parte del miocardio, ma deprime anche primariamente il flusso coronarico, per l'aumento del numero delle sistoli e la proporzionale riduzione della durata complessiva delle diastoli, risultando in una netta diminuzione dell'apporto ematico al muscolo cardiaco.

Test diagnostici

Sindrome X

Per valutare la riserva coronarica possono essere utilizzati i classici test provocativi, quali test ergometrico, ecocardiografia da stress, scintigrafia miocardica da perfusione. Malgrado l'inducibilità da stress dell'ischemia miocardica sia un criterio diagnostico fondamentale per porre diagnosi di sindrome X, assieme alla presenza di dolore anginoso e al reperto di normalità angiografica, alcuni recenti studi hanno messo in discussione l'accuratezza diagnostica del test ergometrico nell'identificare una ridotta riserva coronarica in tali pazienti, evidenziando una scarsa correlazione tra i risultati di tale strategia diagnostica e quelli forniti dalle tecniche di imaging perfusionale⁵⁶. Le tecniche di imaging perfusionale sembrano consentire una più accurata valutazione della riserva coronarica anche nei pazienti senza coronaropatia ostruttiva, valutando così anche eventuali disfunzioni del distretto microvascolare^{26,57,58}.

Vasospasmo

Esistono numerosi test, invasivi o meno, potenzialmente utili nell'evocare il vasospasmo coronarico e permettere di confermare il sospetto diagnostico. Tali test provocativi risultano essere un valido ausilio nell'identificazione dei pazienti affetti. Tuttavia la loro limitata specificità ne sconsiglia l'utilizzo a tappeto, a scopo di screening nei pazienti con angina di incerta origine⁵⁹.

Il vasospasmo coronarico può essere evocato dall'esercizio fisico, per solito a soglia variabile, ed evidenziato da transitorie alterazioni del tratto ST, esitanti in un sottolivellamento o, più tipicamente, in un sopralivellamento. Test provocativi più specifici sono l'iperventilazione (attraverso l'induzione di una transitoria alcalosi metabolica), lo stimolo da freddo (*cold pressor test*) o lo stress mentale⁶⁰⁻⁶⁴. Più recentemente, sono stati anche proposti protocolli diagnostici che si avvalgono di stimoli provocativi combinati, capaci di migliorare l'accuratezza diagnostica di tali indagini⁶⁵. Il vasospasmo può essere inoltre indotto farmacologicamente, con somministrazione di ergonovina, acetilcolina o metacolina^{66,67}. Tali farmaci possono essere somministrati per via endovenosa o intracoronarica, nel corso di coronarografia diagnostica, permettendo in questo caso l'oggettivizzazione diretta dello spasmo. In letteratura sono stati riportati, tuttavia, casi di aritmie maligne e di morte cardiaca durante test con ergonovina, motivo per cui tale test non è, oggi, universalmente raccomandato nella pratica clinica^{68,69}.

L'uso del monitoraggio ecocardiografico durante test provocativi permette di solito d'identificare deficit di cinetica, come marcatori d'ischemia miocardica, più precocemente rispetto al monitoraggio elettrocardiografico, migliorando così la sensibilità, l'accuratezza diagnostica e anche la sicurezza dei test provocativi⁷⁰⁻⁷².

L'ausilio di indagini radionucleari nella valutazione dei difetti transitori di

perfusione miocardica da vasospasmo coronarico è ancora oggetto di valutazione. Esistono dati in letteratura che suggeriscono come la *single-photon emission computed tomography* (SPECT), con analoghi degli acidi grassi radiomarcanti (acido ^{123}I -b-metil-p-iodofenil pentadecanoico - BMIPP - e ^{123}I -metaiodobenzilguanidina - MIBG), possa rappresentare un valido mezzo diagnostico per dimostrare l'ischemia miocardica e localizzarne la sede ⁷³.

Infine, nei pazienti con angina vasospastica sono state dimostrate, attraverso studi con Doppler intracoronarico, modificazioni nella flussimetria coronarica che precedono l'evento vasospastico; è stato proposto che tale indagine, nonostante la sua invasività, possa in futuro consentire una diagnosi corretta e relativamente precoce di vasospasmo coronarico ⁵⁹.

Prognosi

La prognosi delle sindromi caratterizzate da ischemia miocardica, in assenza di malattia coronarica ostruttiva angiograficamente documentabile, in passato è stata sempre considerata complessivamente buona a lungo termine ⁷⁴⁻⁷⁶.

Tuttavia, tutti gli studi concordano nell'affermare che la qualità della vita ne può essere sensibilmente influenzata ⁷⁴⁻⁷⁶.

Per ciò che concerne la sindrome X, i dati provenienti dallo studio WISE, sponsorizzato dal National Heart, Lung, and Blood Institute americano, evidenziano come la prognosi di pazienti di sesso femminile con tale quadro clinico-strumentale sia comunque sensibilmente peggiore di quella di pazienti che non presentino né malattia coronarica angiograficamente documentabile né ischemia miocardica. Nella popolazione esaminata, infatti, si sono dimostrate una maggior frequenza di riospedalizzazioni per dolore toracico, una maggior frequenza di nuovi esami coronarografici e anche una maggior incidenza di eventi cardiaci avversi maggiori (MACE), intesi come morte cardiaca prematura, infarto miocardico e ictus ⁵². Inoltre, per ciò che concerne le riospedalizzazioni, si sono evidenziate differenze di genere, con una frequenza di circa quattro volte superiore per le donne rispetto agli uomini ⁷⁷.

Riguardo alla sintomatologia anginosa su base vasospastica, il trattamento a lungo termine, e con esso la prognosi, sono legati a doppio filo con il quadro anatomopatologico dell'albero coronarico, con dimostrate differenze in termini di esiti a distanza a seconda che lo spasmo sia focale o diffuso, e insorga su coronarie esenti da malattia aterosclerotica o su coronarie affette da lesioni stenosanti ⁷⁸. La prognosi dell'angina variante è tuttavia sensibilmente migliorata rispetto al passato grazie soprattutto a una migliore accuratezza diagnostica e all'efficacia del trattamento con farmaci calcio-antagonisti. Inoltre, la prognosi pare essere tanto migliore quanto più precoce risulti un'adeguata risposta alla terapia farmacologica ⁷⁹. In alcuni pazienti si può anche giungere alla sospensione del trattamento; utile nell'identificare tali pazienti è risultato un follow-up mediante test provocativi seriati con l'ausilio di ergonovina ⁸⁰. Nonostante tali sensibili progressi, la prognosi non può essere correttamente definita benigna, in quanto è stata dimostrata un'incidenza sensibilmente maggiore di morte cardiaca e di sintomi limitanti la qualità di vita ⁸¹. Nell'eventualità che la sintomatologia anginosa sia dovuta a spasmi diffusi, la prognosi risulta sensibilmente peggiore, principalmente a causa di un'efficacia molto minore dei trattamenti disponibili nel controllo dei sintomi ⁸².

I pazienti con ponti coronarici e compressione sistolica della discendente anteriore hanno in genere una buona prognosi a distanza, sebbene la qualità della vita sia spesso costantemente peggiorata per la persistenza di sintomi, e con alcuni casi descritti di morte improvvisa o infarto acuto⁸³.

La presenza di malattia ectasiante coronarica (aneurismi coronarici), che spesso – ma non sempre – coesiste con la presenza di lesioni stenose coronariche, appare condizionare sfavorevolmente la prognosi in almeno uno di tre studi con follow-up a distanza, con un odds ratio di 1.56, appena inferiore a quello del diabete, ma paragonabile a quello della malattia coronarica stenotante (1.53)^{84,85}.

Terapia

Mancano dati provenienti da studi multicentrici randomizzati tesi a valutare le differenti strategie terapeutiche nei pazienti affetti da angina in presenza di coronarie angiograficamente normali. Pertanto le evidenze disponibili derivano unicamente da esperienze limitate e, il più delle volte, monocentriche.

Calcio-antagonisti

I farmaci calcio-antagonisti sono la categoria di farmaci più comunemente usata nei pazienti che presentino angina su base vasospastica, poiché consentono di prevenire gli eventi vasospastici, principalmente attraverso un'azione miorelassante sui leiomociti delle pareti vasali. Si sono altresì dimostrati in grado di ridurre il numero di complicanze ischemiche e aritmiche, dimostrando anche una miglior sopravvivenza dei pazienti trattati quando confrontati con altri farmaci. I farmaci calcio-antagonisti diidropiridinici (principalmente la nifedipina) sono risultati maggiormente efficaci, e con un miglior profilo di tollerabilità, anche confrontati con i nitrati⁸⁶⁻⁹⁴.

La somministrazione di farmaci calcio-antagonisti nei pazienti affetti da sindrome X è molto dibattuta; in passato sono state prodotte evidenze circa la scarsa efficacia di tali farmaci sia nel controllo dei sintomi che nel miglioramento della riserva coronarica⁹⁵⁻⁹⁷. Recentemente, tuttavia, è stato evidenziato, seppur in popolazioni relativamente poco numerose, come vi siano sensibili differenze fra calcio-antagonisti diidropiridinici (nifedipina e simili), benzotiazepine (diltiazem) e fenilalchilamine (verapamile) nei pazienti in cui la sintomatologia anginosa sia dovuta a vasospasmo coronarico; in particolare, la nifedipina, ma non il verapamile o il diltiazem, è apparsa in grado di conferire significativi vantaggi in termini di miglioramento della funzione endoteliale indipendentemente dagli effetti ipotensivanti, con un'attivazione, fisiopatologicamente interpretata come favorevole, del sistema ossido nitrico-GMP ciclico⁹⁸.

Nitrati

Nei pazienti con angina, in presenza di coronarie angiograficamente normali, anche l'uso dei nitrati è tuttora oggetto di vivo dibattito. In passato è stato proposto un ruolo dei nitrati non solo nella terapia, ma anche nella diagnosi di tale quadro sindromico: sembra infatti che la somministrazione di nitrati non determini un miglioramento della tolleranza allo sforzo e della soglia ischemica nei pazienti con angina a coronarie normali, al contrario di quanto

avviene nei pazienti con angina dovuta a coronaropatia ostruttiva⁹⁹. Per quanto concerne l'utilizzo di tali farmaci a scopo terapeutico, dati recenti dimostrano come i risultati della somministrazione di nitrati a lunga durata d'azione, in termini di aumento del flusso coronarico e di controllo della reattività vasomotoria, siano sensibilmente meno favorevoli rispetto a quelli raggiunti dalla somministrazione di farmaci calcio-antagonisti¹⁰⁰. La somministrazione di nitrati sub-linguali, ad ogni buon conto, rimane un'adeguata strategia per il controllo a breve termine della sintomatologia anginosa², e appare priva della controindicazione, in presenza di coronaropatia ostruttiva, che hanno invece le diidropiridine per via sublinguale.

Beta-bloccanti

I farmaci appartenenti alla classe dei beta-bloccanti non sembrano in grado di controllare efficacemente i sintomi nei pazienti affetti da angina vasospastica, in alcuni casi precipitando il quadro clinico¹⁰¹. Esistono, tuttavia, evidenze relative ad alcuni pazienti che avrebbero effettivamente beneficiato di un approccio terapeutico che prevedeva l'utilizzo anche di questi farmaci¹⁰².

I beta-bloccanti, anche confrontati con calcio-antagonisti e nitrati, hanno dimostrato buona efficacia nel ridurre gli episodi di dolore toracico nei pazienti con sindrome X, attraverso diversi potenziali meccanismi d'azione, quali la riduzione del tono adrenergico e conseguentemente dei suoi effetti proischemici, o la riduzione delle richieste metaboliche da parte del miocardio^{103,104}.

I beta-bloccanti rimangono la terapia elettiva nel caso di angina associata alla presenza di ponti miocardici.

Ulteriori presidi di terapia farmacologica

Farmaci come l'amiodarone, la prazosina, e il nicorandil sono stati proposti come alternativa terapeutica o come farmaci d'associazione nel trattamento dei pazienti affetti da angina su base vasospastica, con risposte cliniche molto eterogenee, e senza pertanto un indirizzo univoco circa il loro impiego¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

A seguito della dimostrazione che un'aumentata attività delle rho-kinasi può favorire la contrazione delle muscolatura liscia della parete vasale, è stata proposta recentemente una strategia terapeutica basata sull'impiego di fasudil, un inibitore selettivo delle rho-kinasi in pazienti con evidenza di spasmo coronarico³⁴. L'uso di statine, nei pazienti affetti da sindrome X, può essere utile nel migliorare il quadro sintomatologico e la tolleranza allo sforzo fisico².

Principalmente proposte per gli effetti favorevoli sulla biodisponibilità di NO e sulla vasodilatazione endotelio-dipendente, le statine potrebbero avere un ulteriore presupposto razionale nell'inibizione della prenilazione di rho, con presupposti dunque simili a quelli del fasudil.

Nei pazienti affetti da sindrome X l'imipramina si è dimostrata in grado di migliorare il quadro sintomatologico, in particolar modo nelle pazienti di sesso femminile, modulando la percezione nocicettiva, oltre che esercitando effetti di controllo sul distretto microvascolare attraverso effetti anticolinergici⁵².

La somministrazione di supplementi di L-arginina, substrato della ossido nitrico sintasi e precursore dell'ossido nitrico, ha determinato effetti benefici in tali pazienti con angina vasospastica, migliorando il quadro sintomatologico¹⁰⁸.

Inoltre i derivati delle xantine, somministrati in quanto precursori e con-

trollori del metabolismo dell'adenosina, sono stati proposti come utile ausilio nel controllare la sintomatologia anginosa e nel migliorare il quadro ischemico, sia attraverso diretta modulazione dello stimolo algogeno sia attraverso una migliore distribuzione del flusso coronarico ².

Alterazioni a carico del sistema renina-angiotensina-aldosterone sono state individuate come possibili concause nel determinismo della disfunzione endoteliale, tanto da stimolare studi in letteratura che hanno dimostrato effetti favorevoli degli ACE-inibitori nell'aumentare la biodisponibilità di NO. Tuttavia non esistono studi controllati che abbiano valutato l'effettivo vantaggio terapeutico di tali farmaci nel trattamento dei pazienti affetti da angina a coronarie angiograficamente normali ¹⁰⁹. Alcuni studi hanno tuttavia evidenziato una modesta efficacia a lungo termine della sola terapia farmacologica, aprendo la strada a terapie aggiuntive di natura invasiva.

Terapia non farmacologica

Presidi di terapia non farmacologica possono essere utili in pazienti nei quali la sola terapia farmacologica non sia sufficiente a controllare i sintomi anginosi e il quadro ischemico.

L'impianto di stent coronarici in pazienti con angina vasospastica si è dimostrato un utile approccio terapeutico alternativo in pazienti refrattari alla sola terapia farmacologica, e in particolare in pazienti con spasmo coronarico focale ⁷⁸. Non esistono tuttavia evidenze sufficienti a raccomandare l'utilizzo di stent tradizionali o di stent a rilascio di farmaci. In ogni caso la profilassi con terapia farmacologica, in particolare con calcio-antagonisti, dovrebbe essere protratta anche dopo l'eventuale impianto di stent ¹¹⁰.

La terapia chirurgica con by-pass aortocoronarico (BPAC) non è raccomandata nei pazienti affetti da angina vasospastica in assenza di lesioni coronariche stenosanti per l'instaurarsi di flusso competitivo, risultante in una precoce occlusione del graft ¹¹¹. Ciononostante esistono studi che hanno dimostrato un buon esito in pazienti affetti da angina vasospastica trattati mediante BPAC, pur in assenza di lesioni stenosanti ^{78,112}. È utile sottolineare, tuttavia, come negli studi citati venga sottolineato che i pazienti trattati erano afflitti da "sintomi ischemici minacciosi per la vita" e assolutamente refrattari al trattamento farmacologico.

L'impianto di defibrillatori impiantabili (*intracardiac device*, ICD), limitatamente ai pazienti con elevata propensione allo sviluppo di aritmie maligne nei quali la spina aritmogena era un'ischemia miocardica a coronarie normali, si è dimostrato efficace nel migliorare la sopravvivenza ¹¹³.

Infine, la denervazione ortosimpatica del cuore, procedura che ha recentemente dimostrato buoni risultati nel trattamento di pazienti affetti da sindrome del QT lungo o da tachicardie ventricolari recidivanti, associata al BPAC, ha migliorato l'esito a distanza di pazienti affetti da angina vasospastica refrattari alla sola terapia farmacologica ⁷⁹.

Conclusioni e prospettive

Relativamente recente è l'introduzione nella pratica clinica di nuovi farmaci ad azione antianginosa, validati e approvati per il trattamento dei pazien-

ti affetti da cardiopatia ischemica stabile. Per ciò che concerne i pazienti affetti da angina con coronarie normali, pur in assenza di dati provenienti da studi clinici specifici, questi nuovi farmaci potrebbero espandere le attuali opzioni terapeutiche. È il caso dell'ivabradina, farmaco caratterizzato da un meccanismo d'azione consistente nell'inibizione selettiva della corrente I_f del sodio, che si traduce in una diminuzione della frequenza di scarica da parte delle cellule pacemaker del nodo del seno e in concomitanti effetti lusitropi positivi, dimostrando una buona efficacia nel controllo della sintomatologia anginosa nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica stabile ^{114,115}. Tale farmaco potrebbe essere in teoria raccomandato nei pazienti con ponti miocardici.

Altro farmaco introdotto di recente nella pratica clinica è la ranolazina, inibitore delle correnti tardive del sodio (Na^+ late) dimostratosi in grado di controllare la sintomatologia anginosa e di ridurre le recidive di ischemia miocardica nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica stabile. Inoltre la ranolazina si è dimostrata particolarmente valida nei pazienti diabetici, risultando un valido ausilio anche nel controllo del metabolismo glucidico, seppur attraverso meccanismi non ancora chiariti ^{116,117}. Sono auspicabili studi specifici che valutino l'efficacia di queste nuove strategie terapeutiche anche nei pazienti caratterizzati da sintomatologia anginosa in assenza di malattia coronarica angiograficamente documentabile.

Da quanto sopra esposto appare tuttavia che l'entità nosografica definita come "angina a coronarie normali" è un conundro di situazioni cliniche sottese da meccanismi fisiopatologici diversi. Anche in questo caso, come in molti altri esempi in Medicina, vale il principio che una buona diagnosi è la migliore guida al trattamento. Troppo spesso gli sforzi diagnostici si fermano, sotto la pressione dei tempi imposti dalla logica dei DRG, alla semplice documentazione dell'assenza di malattia coronarica significativa alla coronarografia. Tale documentazione, oggettivamente spesso più facile da ottenere che non la dimostrazione d'ischemia miocardica, non dovrebbe esaurire lo sforzo diagnostico. Il minimo che si possa (e si debba fare!) in questi pazienti è un tentativo accurato di documentazione dell'ischemia miocardica, perché la presenza d'ischemia, anche in assenza di malattia coronarica, ha una valenza prognostica negativa e presuppone un'intensità di trattamento diversa dal paziente in cui l'ischemia, pur accuratamente ricercata, non sia dimostrabile. La precisazione, almeno tentativamente nosografica (eziopatogenetica), è il passo successivo, che comporta scelte terapeutiche in parte diverse e diversificate. È fonte di disappunto osservare quanto poco questa ricerca diagnostica sia attualmente perseguita nelle realtà cardiologiche non solo italiane.

Riconoscimenti

Gli autori riconoscono come il tema in oggetto sia stato particolarmente studiato da brillanti colleghi ricercatori italiani: in primo luogo, Attilio Maseri; secondariamente: Maurizio Guazzi, Filippo Crea, Paolo Camici e Raffaele Bugiardini.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Panza JA*. Myocardial ischemia and the pains of the heart. *N Engl J Med* 2002; 346(25):1934-35
- 2) *Crea F, Lanza GA*. Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X. *Heart* 2004; 90(4):457-463
- 3) *Crea F, Camici PG, De Caterina R, Lanza GA*. Chronic Ischaemic Heart Disease. In: *Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, ESC, eds. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine: Blackwell Publishing Ltd* 2006; 391-424
- 4) *Drexler H*. Factors involved in the maintenance of endothelial function. *Am J Cardiol* 1998; 82(10A):3S-4S
- 5) *Bugiardini R, Bairey Merz CN*. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005; 293(4):477-484
- 6) *Kolasinska-Kloch W, Lesniak W, Kiec-Wilk B, Malczewska-Malec M*. Biochemical parameters of endothelial dysfunction in cardiological syndrome X. *Scand J Clin Lab Invest* 2002; 62(1):7-13
- 7) *Jaremo P, Milovanovic M, Lindahl T, Richter A*. Elevated platelet reactivity in stable angina pectoris without significant coronary flow obstruction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008; 9(2):129-130
- 8) *Nurkalem Z, Alper AT, Orhan AL, Zencirci AE, Sari I, Erer B, Aksu HU, Ergun DS, Yilmaz HY, Eren M*. Mean platelet volume in patients with slow coronary flow and its relationship with clinical presentation. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2008; 36(6):363-367
- 9) *Pasqui AL, Puccetti L, Di Renzo M, Bruni F, Camarri A, Palazzuoli A, Biagi F, Servi M, Bischeri D, Auteri A, Pastorelli M*. Structural and functional abnormality of systemic microvessels in cardiac syndrome X. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15(1):56-64
- 10) *Masci PG, Laclaustra M, Lara JG, Kaski JC*. Brachial artery flow-mediated dilation and myocardial perfusion in patients with cardiac syndrome X. *Am J Cardiol* 2005; 95(12):1478-80
- 11) *Kaski JC*. Cardiac syndrome X in women: the role of oestrogen deficiency. *Heart* 2006; 92 Suppl 3:iii5-9
- 12) *Fragasso G, Chierchia SL, Arioli F, Carandente O, Gerosa S, Carlino M, Palloshi A, Gianolli L, Calori G, Fazio F, Margonato A*. Coronary slow-flow causing transient myocardial hypoperfusion in patients with cardiac syndrome X: Long-term clinical and functional prognosis. *Int J Cardiol* 2008
- 13) *Biceroglu S, Yildiz A, Bayata S, Yesil M, Postaci N*. Is there an association between left bundle branch block and coronary slow flow in patients with normal coronary arteries? *Angiology* 2007; 58(6):685-688
- 14) *Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ*. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316(22):1371-75
- 15) *Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Tuzcu EM*. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000; 101(6):598-603
- 16) *Schoenhagen P, Nissen SE, Tuzcu EM*. Coronary arterial remodeling: from bench to bedside. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5(2):150-154
- 17) *Kaski JC*. Overview of gender aspects of cardiac syndrome X. *Cardiovasc Res* 2002; 53(3):620-626
- 18) *Gilligan DM, Badar DM, Panza JA, Quyyumi AA, Cannon RO, 3rd*. Acute vascular effects of estrogen in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 90(2):786-791
- 19) *Volterrani M, Rosano G, Coats A, Beale C, Collins P*. Estrogen acutely increases peripheral blood flow in postmenopausal women. *Am J Med* 1995; 99(2):119-122
- 20) *Hayward CS, Kelly RP, Collins P*. The roles of gender, the menopause and hor-

- mone replacement on cardiovascular function. *Cardiovasc Res* 2000; 46(1):28-49
- 21) *Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Jewett DM, Meyer CR, Koeppe RA, Stohler CS.* Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science* 2001; 293(5528):311-315
 - 22) *Paoletti R, Wenger NK.* Review of the International Position Paper on Women's Health and Menopause: a comprehensive approach. *Circulation* 2003; 107(9): 1336-39
 - 23) *Cannon RO, 3rd, Camici PG, Epstein SE.* Pathophysiological dilemma of syndrome X. *Circulation* 1992; 85(3):883-892
 - 24) *Rosen SD, Paulesu E, Wise RJ, Camici PG.* Central neural contribution to the perception of chest pain in cardiac syndrome X. *Heart* 2002; 87(6):513-519
 - 25) *Camici PG, Crea F.* Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007; 356(8):830-840
 - 26) *Graf S, Khorsand A, Gwechenberger M, Novotny C, Kletter K, Sochor H, Pirich C, Maurer G, Porenta G, Zehetgruber M.* Typical chest pain and normal coronary angiogram: cardiac risk factor analysis versus PET for detection of microvascular disease. *J Nucl Med* 2007; 48(2):175-181
 - 27) *Yamagishi M, Miyatake K, Tamai J, Nakatani S, Koyama J, Nissen SE.* Intravascular ultrasound detection of atherosclerosis at the site of focal vasospasm in angiographically normal or minimally narrowed coronary segments. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(2):352-357
 - 28) *Bertrand ME, Lablanche JM, Tilmant PY.* Treatment of Prinzmetal's variant angina. Role of medical treatment with nifedipine and surgical coronary revascularization combined with plexectomy. *Am J Cardiol* 1981; 47(1):174-178
 - 29) *Pasternak RC, Hutter AM Jr, De Sanctis RW, JaRo MF, Buckley MJ.* Variant angina. Clinical spectrum and results of medical and surgical therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 78(4):614-622
 - 30) *Minor RL, Jr., Scott BD, Brown DD, Winniford MD.* Cocaine-induced myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Ann Intern Med* 1991; 115(10):797-806
 - 31) *Lange RA, Hillis LD.* Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med* 2001; 345(5):351-358
 - 32) *Gehani AA, al-Mulla AW, Chaikhouni A, Ammar AS, Mahrous F, Tirkawi R, Ashraf A, Hajar HA.* Myocardial infarction with normal coronary angiography compared with severe coronary artery disease without myocardial infarction: the crucial role of smoking. *J Cardiovasc Risk* 2001; 8(1):1-8
 - 33) *Amant C, Hamon M, Bauters C, Richard F, Helbecque N, McFadden EP, Escudero X, Lablanche JM, Amouyel P, Bertrand ME.* The angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with coronary artery vasoconstriction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(3):486-490
 - 34) *Mohri M, Shimokawa H, Hirakawa Y, Masumoto A, Takeshita A.* Rho-kinase inhibition with intracoronary fasudil prevents myocardial ischemia in patients with coronary microvascular spasm. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(1):15-19
 - 35) *Baron AD.* Hemodynamic actions of insulin. *Am J Physiol.* 1994;267(2 Pt 1):E187
 - 36) *Shimabukuro M, Shinzato T, Higa S, Chibana T, Yoshida H, Nagamine F, Murakami K, Takasu N.* Enhanced insulin response relates to acetylcholine-induced vasoconstriction in vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(2):356-361
 - 37) *Hirashima O, Kawano H, Motoyama T, Hirai N, Ohgushi M, Kugiyama K, Ogawa H, Yasue H.* Improvement of endothelial function and insulin sensitivity with vitamin C in patients with coronary spastic angina: possible role of reactive oxygen species. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(7):1860-66
 - 38) *Kugiyama K, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Fujimoto K, Nakao K, Yoshimura M, Motoyama T, Inobe Y, Kawano H.* Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina. *Circulation* 1996; 94(3):266-271

- 39) *Faruqui AM, Maloy WC, Felner JM, Schlant RC, Logan WD, Symbas P.* Symptomatic myocardial bridging of coronary artery. *Am J Cardiol* 1978; 41(7):1305-10
- 40) *Rossi L, Dander B, Nidasio GP, Arbustini E, Paris B, Vassanelli C, Buonanno C, Poppi A.* Myocardial bridges and ischemic heart disease. *Eur Heart J* 1980; 1(4):239-245
- 41) *Ge J, Jeremias A, Rupp A, Abels M, Baumgart D, Liu F, Haude M, Gorge G, von Birgelen C, Sack S, Erbel R.* New signs characteristic of myocardial bridging demonstrated by intracoronary ultrasound and Doppler. *Eur Heart J* 1999; 20(23):1707-16
- 42) *Klues HG, Schwarz ER, vom Dahl J, Reffelmann T, Reul H, Potthast K, Schmitz C, Minartz J, Krebs W, Hanrath P.* Disturbed intracoronary hemodynamics in myocardial bridging: early normalization by intracoronary stent placement. *Circulation* 1997; 96(9):2905-13
- 43) *Schwarz ER, Klues HG, vom Dahl J, Klein I, Krebs W, Hanrath P.* Functional, angiographic and intracoronary Doppler flow characteristics in symptomatic patients with myocardial bridging: effect of short-term intravenous beta-blocker medication. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(7):1637-45
- 44) *Yano K, Yoshino H, Taniuchi M, Kachi E, Shimizu H, Watanuki A, Ishikawa K.* Myocardial bridging of the left anterior descending coronary artery in acute inferior wall myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2001; 24(3):202-208
- 45) *den Dulk K, Brugada P, Braat S, Hedde B, Wellens HJ.* Myocardial bridging as a cause of paroxysmal atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1(3):965-969
- 46) *Kracoff OH, Ovsyshcher I, Gueron M.* Malignant course of a benign anomaly: myocardial bridging. *Chest* 1987; 92(6):1113-15
- 47) *Feld H, Guadanino V, Hollander G, Greengart A, Lichstein E, Shani J.* Exercise-induced ventricular tachycardia in association with a myocardial bridge. *Chest* 1991; 99(5):1295-96
- 48) *Huang WH, Luo JF, Zhou YL, Zhao HL, Chen JY.* [Exercise-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery ectasia without significant coronary stenosis]. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2005; 25(7):899-900
- 49) *Saglam M, Karakaya O, Barutcu I, Esen AM, Turkmen M, Kargin R, Esen O, Ozdemir N, Kaymaz C.* Identifying cardiovascular risk factors in a patient population with coronary artery ectasia. *Angiology* 2007; 58(6):698-703
- 50) *Demopoulos VP, Olympios CD, Fakiolas CN, Pissimissis EG, Economides NM, Adamopoulou E, Foussas SG, Cokkinos DV.* The natural history of aneurysmal coronary artery disease. *Heart* 1997; 78(2):136-141
- 51) *Befeler B, Aranda MJ, Embi A, Mullin FL, El-Sherif N, Lazzara R.* Coronary artery aneurysms: study of the etiology, clinical course and effect on left ventricular function and prognosis. *Am J Med* 1977; 62(4):597-607
- 52) *Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, Bairey Merz CN, Kim HW, Scott KN, Doyle M, Olson MB, Pepine CJ, den Hollander J, Sharaf B, Rogers WJ, Mankad S, Forde JR, Kelsey SF, Pohost GM.* Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004; 109(24):2993-99
- 53) *Selzer A, Langston M, Ruggeroli C, Cohn K.* Clinical syndrome of variant angina with normal coronary arteriogram. *N Engl J Med* 1976; 295(24):1343-47
- 54) *Nishida K, Harrison DG, Navas JP, Fisher AA, Dockery SP, Uematsu M, Nerem RM, Alexander RW, Murphy TJ.* Molecular cloning and characterization of the constitutive bovine aortic endothelial cell nitric oxide synthase. *J Clin Invest* 1992; 90(5):2092-96
- 55) *Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH.* Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res* 1994; 74(2):349-353

- 56) *de Vries J, DeJongste MJ, Jessurun GA, Jager PL, Staal MJ, Start RH.* Myocardial perfusion quantification in patients suspected of cardiac syndrome X with positive and negative exercise testing: a [¹³N]ammonia positron emission tomography study. *Nucl Med Commun* 2006; 27(10):791-794
- 57) *Czepczynski R, Smolarek I, Rogacka D, Kazmierczak M, Wysocki H, Sowinski J.* Myocardial perfusion SPECT with dipyridamole stress test in cardiac syndrome X. *Nuklearmedizin* 2006; 45(3):111-114
- 58) *Storto G, Sorrentino AR, Pellegrino T, Liuzzi R, Petretta M, Cuocolo A.* Assessment of coronary flow reserve by sestamibi imaging in patients with typical chest pain and normal coronary arteries. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(8):1156-61
- 59) *Mishra PK.* Variations in presentation and various options in management of variant angina. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29(5):748-759
- 60) *Bobba P, Vecchio C, Di Guglielmo L, Salerno J, Casari A, Montemartini C.* Exercise-induced RS-T elevation. Electrocardiographic and angiographic observations. *Cardiology* 1972; 57(3):162-171
- 61) *Waters DD, Chaitman BR, Dupras G, Theroux P, Mizgala HF.* Coronary artery spasm during exercise in patients with variant angina. *Circulation* 1979; 59(3):580-585
- 62) *Raizner AE, Chahine RA, Ishimori T, Verani MS, Zacca N, Jamal N, Miller RR, Luchi RJ.* Provocation of coronary artery spasm by the cold pressor test. Hemodynamic, arteriographic and quantitative angiographic observations. *Circulation* 1980; 62(5):925-932
- 63) *Lahiri A, Subramanian B, Millar-Craig M, Crawley J, Raftery EB.* Exercise-induced S-T segment elevation in variant angina. *Am J Cardiol* 1980; 45(4):887-894
- 64) *Crea F, Davies G, Chierchia S, Romeo F, Bugiardini R, Kaski JC, Freedman B, Maseri A.* Different susceptibility to myocardial ischemia provoked by hyperventilation and cold pressor test in exertional and variant angina pectoris. *Am J Cardiol* 1985; 56(1):18-22
- 65) *Sueda S, Hashimoto H, Ochi N, Hayashi Y, Kawada H, Tsuruoka T, Matsuda S, Uraoka T.* New protocol to detect coronary spastic angina without fixed stenosis. *Jpn Heart J* 2002; 43(4):307-317
- 66) *Curry RC, Jr., Pepine CJ, Sabom MB, Conti CR.* Similarities of ergonovine-induced and spontaneous attacks of variant angina. *Circulation* 1979; 59(2):307-312
- 67) *Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, Goto K, Miyagi H, Ogawa H, Matsuyama K.* Sensitivity and specificity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary artery spasm. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12(4):883-888
- 68) *Waters DD, Szlachcic J, Miller D, Theroux P.* Clinical characteristics of patients with variant angina complicated by myocardial infarction or death within 1 month. *Am J Cardiol* 1982; 49(4):658-664
- 69) *Song JK, Park SW, Kim JJ, Doo YC, Kim WH, Park SJ, Lee SJ.* Values of intravenous ergonovine test with two-dimensional echocardiography for diagnosis of coronary artery spasm. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7(6):607-615
- 70) *Morales MA, Reisenhofer B, Rovai D, Moscarelli E, Distante A, L'Abbate A.* Hyperventilation-echocardiography test for the diagnosis of myocardial ischaemia at rest. *Eur Heart J* 1993; 14(8):1088-93
- 71) *Morales MA, Lombardi M, Distante A, Carpeggiani C, Reisenhofer B, L'Abbate A.* Ergonovine-echo test to assess the significance of chest pain at rest without ECG changes. *Eur Heart J* 1995; 16(10):1361-66
- 72) *Song JK, Park SW, Kang DH, Hong MK, Kim JJ, Lee CW, Park SJ.* Safety and clinical impact of ergonovine stress echocardiography for diagnosis of coronary vasospasm. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(7):1850-56
- 73) *Watanabe K, Takahashi T, Miyajima S, Hirokawa Y, Tanabe N, Kato K, Kodama M, Aizawa Y, Tazawa S, Inoue M.* Myocardial sympathetic denervation, fatty acid metabolism, and left ventricular wall motion in vasospastic angina. *J Nucl Med*

- 2002; 43(11):1476-81
- 74) *Diver DJ, Bier JD, Ferreira PE, Sharaf BL, McCabe C, Thompson B, Chaitman B, Williams DO, Braunwald E.* Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-III Trial). *Am J Cardiol* 1994; 74(6):531-537
 - 75) *Hochman JS, McCabe CH, Stone PH, Becker RC, Cannon CP, DeFeo-Fraulini T, Thompson B, Steingart R, Knatterud G, Braunwald E.* Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: a report from TIMI IIIB. TIMI Investigators. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(1):141-148
 - 76) *Lamendola P, Lanza GA, Spinelli A, Sgueglia GA, Di Monaco A, Barone L, Sestito A, Crea F.* Long-term prognosis of patients with cardiac syndrome X. *Int J Cardiol* 2008
 - 77) *Humphries KH, Pu A, Gao M, Carere RG, Pilote L.* Angina with "normal" coronary arteries: sex differences in outcomes. *Am Heart J* 2008; 155(2):375-381
 - 78) *Ono T, Ohashi T, Asakura T, Shin T.* Internal mammary revascularization in patients with variant angina and normal coronary arteries. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005; 4(5):426-428
 - 79) *Moss AJ, McDonald J.* Unilateral cervicothoracic sympathetic ganglionectomy for the treatment of long QT interval syndrome. *N Engl J Med* 1971; 285(16):903-904
 - 80) *Waters DD, Szlachcic J, Theroux P, Dauwe F, Mizgala HF.* Ergonovine testing to detect spontaneous remissions of variant angina during long-term treatment with calcium antagonist drugs. *Am J Cardiol* 1981; 47(1):179-184
 - 81) *Pasternak RC, Thibault GE, Savoia M, DeSanctis RW, Hutter AM, Jr.* Chest pain with angiographically insignificant coronary arterial obstruction. Clinical presentation and long-term follow-up. *Am J Med* 1980; 68(6):813-817
 - 82) *Onaka H, Hirota Y, Shimada S, Kita Y, Sakai Y, Kawakami Y, Suzuki S, Kawamura K.* Clinical observation of spontaneous anginal attacks and multivessel spasm in variant angina pectoris with normal coronary arteries: evaluation by 24-hour 12-lead electrocardiography with computer analysis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(1):38-44
 - 83) *Lozano I, Baz JA, Lopez Palop R, Pinar E, Pico F, Valdes M, Larman M, Martinez Ubago JL.* [Long-term prognosis of patients with myocardial bridge and angiographic milking of the left anterior descending coronary artery]. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55(4):359-364
 - 84) *Baman TS, Cole JH, Devireddy CM, Sperling LS.* Risk factors and outcomes in patients with coronary artery aneurysms. *Am J Cardiol* 2004; 93(12):1549-51
 - 85) *De Caterina R, Pizzicannella G, Renda G, Zimarino M.* Aneurisma coronarico: scoperta generalmente casuale, prognosi sempre severa? In: Prati PL, ed. *Atti - Conoscere e Curare il Cuore* 2006. Firenze: Centro per la lotta contro l'infarto - Fondazione Onlus 2006; 71-79
 - 86) *Johnson SM, Mauritson DR, Corbett J, Dehmer GJ, Lewis SE, Willerson JT, Hillis LD.* Effect of verapamil and nifedipine on left ventricular function at rest and during exercise in patients with Prinzmetal's variant angina pectoris. *Am J Cardiol* 1981; 47(6):1289-94
 - 87) *Johnson SM, Mauritson DR, Corbett JR, Woodward W, Willerson JT, Hillis LD.* Double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of propranolol and verapamil in the treatment of patients with stable angina pectoris. *Am J Med* 1981; 71(3):443-451
 - 88) *Johnson SM, Mauritson DR, Willerson JT, Cary JR, Hillis LD.* Verapamil administration in variant angina pectoris. Efficacy shown by ecg monitoring. *JAMA* 1981; 245(18):1849-51
 - 89) *Johnson SM, Mauritson DR, Willerson JT, Hillis LD.* Comparison of verapamil and nifedipine in the treatment of variant angina pectoris: preliminary observations in 10 patients. *Am J Cardiol* 1981; 47(6):1295-1300

- 90) *Schroeder JS, Feldman RL, Giles TD, Friedman MJ, DeMaria AN, Kinney EL, Mallon SM, Pit B, Meyer R, Basta LL, Curry RC, Jr., Groves BM, MacAlpin RN.* Multiclinic controlled trial of diltiazem for Prinzmetal's angina. *Am J Med* 1982; 72(2):227-232
- 91) *Waters DD, Miller DD, Szlachcic J, Bouchard A, Methe M, Kreeft J, Theroux P.* Factors influencing the long-term prognosis of treated patients with variant angina. *Circulation* 1983; 68(2):258-265
- 92) *Nakamura M, Takeshita A, Nose Y.* Clinical characteristics associated with myocardial infarction, arrhythmias, and sudden death in patients with vasospastic angina. *Circulation* 1987; 75(6):1110-16
- 93) *Myerburg RJ, Kessler KM, Mallon SM, Cox MM, deMarchena E, Interian A, Jr., Castellanos A.* Life-threatening ventricular arrhythmias in patients with silent myocardial ischemia due to coronary-artery spasm. *N Engl J Med* 1992; 326(22):1451-55
- 94) *Chahine RA, Feldman RL, Giles TD, Nicod P, Raizner AE, Weiss RJ, Vanov SK.* Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. Amlodipine Study 160 Group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21(6):1365-70
- 95) *Bertrand ME, Lablanche JM, Tilmant PY, Thieuleux FA.* [Strategy of the treatment of vasospastic angina pectoris]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1983;76 Spec No:169-174
- 96) *Sutsch G, Oechslin E, Mayer I, Hess OM.* Effect of diltiazem on coronary flow reserve in patients with microvascular angina. *Int J Cardiol* 1995; 52(2):135-143
- 97) *Masumoto A, Mohri M, Takeshita A.* Three-year follow-up of the Japanese patients with microvascular angina attributable to coronary microvascular spasm. *Int J Cardiol* 2001; 81(2-3):151-156
- 98) *Miwa Y, Masai H, Shimizu M.* Differential effects of calcium-channel blockers on vascular endothelial function in patients with coronary spastic angina. *Circ J* 2009; 73(4):713-717
- 99) *Lanza GA, Manzoli A, Bia E, Crea F, Maseri A.* Acute effects of nitrates on exercise testing in patients with syndrome X. Clinical and pathophysiological implications. *Circulation* 1994; 90(6):2695-2700
- 100) *Ninomiya Y, Hamasaki S, Saihara K, Ishida S, Kataoka T, Ogawa M, Orihara K, Oketani N, Fukudome T, Okui H, Ichiki T, Shinsato T, Kubozono T, Mizoguchi E, Ichiki H, Tei C.* Comparison of effect between nitrates and calcium channel antagonist on vascular function in patients with normal or mildly diseased coronary arteries. *Heart Vessels* 2008; 23(2):83-90
- 101) *Hart NJ, Silverman ME, King SB.* Variant angina pectoris caused by coronary artery spasm. *Am J Med* 1974; 56(2):269-274
- 102) *Guazzi M, Magrini F, Fiorentini C, Polese A.* Clinical, electrocardiographic, and haemodynamic effects of long-term use of propranolol in Prinzmetal's variant angina pectoris. *Br Heart J* 1971; 33(6):889-894
- 103) *Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, Maseri A.* Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. *Am J Cardiol* 1999; 84(7):854-856, A858
- 104) *Kalinowski L, Dobrucki LW, Szczepanska-Konkel M, Jankowski M, Martyniec L, Angielski S, Malinski T.* Third-generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. *Circulation* 2003; 107(21):2747-52
- 105) *Rutitzky B, Girotti AL, Rosenbaum MB.* Efficacy of chronic amiodarone therapy in patients with variant angina pectoris and inhibition of ergonovine coronary constriction. *Am Heart J* 1982; 103(1):38-43
- 106) *Tzivoni D, Keren A, Benhorin J, Gottlieb S, Atlas D, Stern S.* Prazosin therapy for refractory variant angina. *Am Heart J* 1983; 105(2):262-266
- 107) *Kurusu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nishioka K, Nakamura*

- S, Umemura T, Yoshida M.* Usefulness of massive oral nicorandil in a patient with variant angina refractory to conventional treatment. *Intern Med* 2003; 42(2):163-167
- 108) *Pizzi C, Manfrini O, Fontana F, Bugiardini R.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in cardiac Syndrome X: role of superoxide dismutase activity. *Circulation* 2004; 109(1):53-58
- 109) *Chen JW, Hsu NW, Wu TC, Lin SJ, Chang MS.* Long-term angiotensin-converting enzyme inhibition reduces plasma asymmetric dimethylarginine and improves endothelial nitric oxide bioavailability and coronary microvascular function in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 2002; 90(9):974-982
- 110) *Tanabe Y, Itoh E, Suzuki K, Ito M, Hosaka Y, Nakagawa I, Kumakura M.* Limited role of coronary angioplasty and stenting in coronary spastic angina with organic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(7):1120-26
- 111) *Bertrand ME, Lablanche JM, Rousseau MF, Warembourg HH, Jr., Stankowtak C, Soots G.* Surgical treatment of variant angina: use of plexectomy with aorto-coronary bypass. *Circulation* 1980; 61(5):877-882
- 112) *Sussman EJ, Goldberg S, Poll DS, MacVaugh H, 3rd, Simson MB, Silber SA, Kastor JA.* Surgical therapy of variant angina associated with nonobstructive coronary disease. *Ann Intern Med* 1981; 94(6):771-774
- 113) *Meisel SR, Mazur A, Chetboun I, Epshtein M, Canetti M, Gallimidi J, Katz A, Strasberg B, Peled B.* Usefulness of implantable cardioverter-defibrillators in refractory variant angina pectoris complicated by ventricular fibrillation in patients with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2002; 89(9):1114-16
- 114) *Filipovsky J.* [Ivabradine in patients with stable ischemic heart disease and left ventricular systolic dysfunction: the results of the BEAUTIFUL study]. *Vnitř Lek* 2009; 55(5):513-516
- 115) *Gensini GF, Lanza GA.* [The BEAUTIFUL study]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2009; 10(4):203-208
- 116) *Morrow DA, Scirica BM, Chaitman BR, McGuire DK, Murphy SA, Karwatowska-Prokopczuk E, McCabe CH, Braunwald E.* Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial. *Circulation* 2009; 119(15):2032-39
- 117) *Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwatowska-Prokopczuk E, Buross JL, Chaitman BR, Morrow DA.* Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(17):1510-16