

## L'Angina Variante

Gaetano Antonio Lanza, Gregory Angelo Sgueglia, Antonella Spinelli, Eliano Navarese

Istituto di Cardiologia  
Università Cattolica del Sacro Cuore  
Roma

### Riassunto

L'angina variante è causata dallo spasmo coronarico che generalmente coinvolge un segmento di arteria coronaria epicardica, ed è caratterizzata da angina a riposo e sopraslivellamento del tratto ST all'elettrocardiogramma. In circa il 50% dei pazienti lo spasmo coronarico interessa un'arteria coronaria angiograficamente normale ma può anche verificarsi a livello di stenosi coronariche emodinamicamente significative e non. In alcuni pazienti lo spasmo coronarico coinvolge più vasi.

Lo spasmo coronarico è causato da un'alterazione locale che rende le cellule muscolari lisce del vaso iperreattive a un'ampia varietà di stimoli vasocostrittori che agiscono attraverso meccanismi diversi. Non sembrano esserci specifici fattori di rischio per l'angina variante, all'eccezione del fumo di sigaretta.

I pazienti con angina variante presentano ricorrenti episodi di angina, prevalentemente a riposo, della durata di pochi minuti e sensibili ai nitrati sublinguali. Gli episodi di angina mostrano spesso variazioni circadiane tipiche, con picco di notte e nelle prime ore del mattino.

La diagnosi di angina variante dovrebbe essere sospettata sulla base dei sintomi clinici e confermata da una registrazione dell'elettrocardiogramma durante un attacco anginoso, o dalla documentazione di episodi di sopraslivellamento del tratto ST (sia sintomatici che non sintomatici) al monitoraggio elettrocardiografico dinamico secondo Holter. In alcuni casi tuttavia, test provocativi di spasmo coronarico sono necessari per confermare la diagnosi.

La diagnosi di angina variante deve essere tempestiva in quanto complicanze potenzialmente letali (tachiaritmie o bradiaritmie gravi, spasmo coronarico prolungato con conseguente infarto del miocardio) si verificano con maggiore frequenza nelle prime fasi della malattia.

La terapia farmacologica si basa sull'uso di calciantagonisti e nitrati, efficaci a dosi standard o a dosi elevate, a controllare completamente i sintomi in quasi tutti i pazienti.

### Summary

Variant angina is caused by coronary artery spasm, usually involving a segment of an epicardial coronary artery, and is characterized by angina occurring at rest and ST-segment elevation on the electrocardiogram. In about 50% of patients the coronary spasm occurs in a normal coronary artery, but it may also occur at the level of significant or non significant coronary artery stenoses. In some patients coronary spasm involves more than one coronary artery vessel.

Coronary spasm is caused by a local alteration that renders the vascular smooth muscle cells hyperactive to a wide variety of vasoconstrictor stimuli, acting through different mechanisms. There not seem to be specific risk factors for variant angina except smoking.

Patients with variant angina present recurrent episodes of angina, mainly at rest, lasting few minutes and sensitive to sublingual nitrates. Angina episodes often show a typical circadian variation with a peak usually located in the night or the first morning hours.

Diagnosis of variant angina should be done according to clinical symptoms and confirmed by ECG recording during angina attack or documentation of ST-segment elevation (either symptomatic or silent) on ECG Holter monitoring. In some cases, however, provocative tests of spasm (e.g., ergonovine) are necessary to confirm the diagnosis.

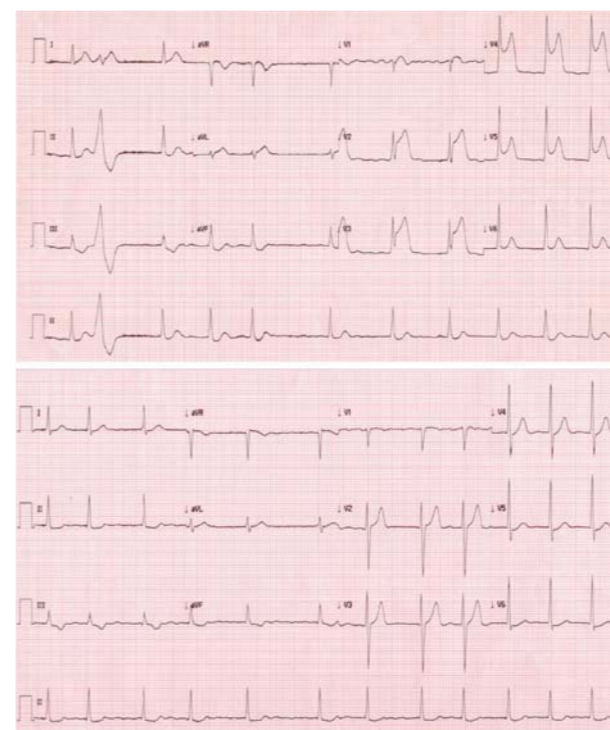
Timely diagnosis of variant angina is mandatory as life-threatening complications (serious tachyarrhythmias and bradyarrhythmias, prolonged spasm resulting in myocardial infarction) occur more often during the early phases of the disease.

Drug therapy is based on the use of calcium-channel blockers and nitrates, which are effective, in standard or high doses, in fully controlling symptoms in almost all patients.

**Parole chiave:** Angina variante, Angina vaso spastico, Spasmo coronarico

**Key words:** Variant angina, Vaso spastic angina, Coronary Artery Spasm

Nel 1959 Prinzmetal descrisse una variante dell'unica forma di angina sino ad allora ben caratterizzata, cioè l'angina da sforzo. La nuova forma di angina era caratterizzata dall'insorgenza a riposo e dalla presenza di sopraslivellamento, anziché di sottoslivellamento, del tratto ST all'elettrocardiogramma (ECG) (Fig. 1) e Prinzmetal, nel suo lavoro originario, ipotizzò che questa forma variante di angina fosse causata da un aumento transitorio del tono coronarico a livello di una stenosi coronarica in grado di causare una riduzione critica primaria del flusso coronarico<sup>1</sup>.



**Fig. 1** - Sopraslivellamento ST nelle derivazioni anterolaterali all'ECG standard (in alto), a risoluzione spontanea (in basso), in un paziente con angina variante di Prinzmetal.

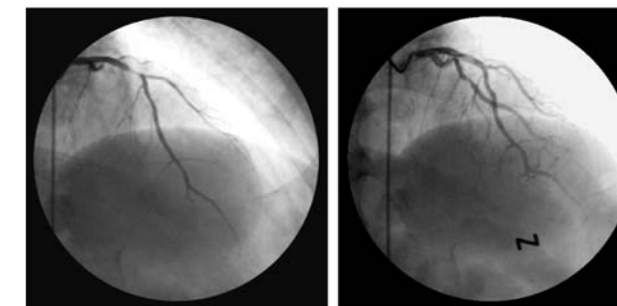
Nella metà degli anni 1970 l'angiografia coronarica eseguita durante attacchi anginosi spontanei o provocati ha poi, in effetti, dimostrato che l'angina variante è dovuta a uno spasmo occlusivo o subocclusivo di un segmento di un'arteria coronarica epicardica che determina ischemia miocardica transmurale<sup>2-3</sup>. L'angiografia ha inoltre dimostrato che lo spasmo può verificarsi non solo a livello di segmenti arteriosi con stenosi coronariche (significative o non significative)<sup>4</sup>, ma anche in arterie coronarie angiograficamente normali (cosiddetta forma "variante della variante")<sup>5</sup> (Fig. 2).

### Meccanismi patogenetici dello spasmo coronarico

Lo spasmo coronarico risulta dall'interazione di due componenti: 1) un'alterazione locale in un segmento di arteria coronarica epicardica, che rende il vaso iperreattivo agli stimoli costrittori, e 2) una varietà di stimoli scatenanti, capaci di provocare lo spasmo nello stesso segmento arterioso, agendo attraverso meccanismi differenti, che coinvolgono recettori diversi<sup>6</sup>.

### Iperreattività coronarica segmentaria

La natura segmentaria dell'alterazione vascolare è stata suggerita dal fatto che il sopraslivellamento del tratto ST si verifica sempre nelle stesse derivazioni ECG in un dato paziente e dalla dimostrazione angiografica che lo spasmo si verifica in genere in un segmento ben identificabile di un'arteria coronarica epicardica. D'altra parte lo spasmo coronarico può talvolta interessare più segmenti di uno stesso ramo o segmenti di più vasi (spasmo multivasale)<sup>7</sup>, forme che appaiono più diffuse in pazienti Asiatici che in pazienti Caucasi<sup>8</sup>.



**Fig. 2** - Spasmo occlusivo dell'arteria circonflessa e spasmo subocclusivo dell'arteria discendente anteriore all'esame coronarografico durante infusione di acetilcolina, risolti entrambi dalla somministrazione di nitrati intracoronarici. Proiezione obliqua anteriore destra craniale.

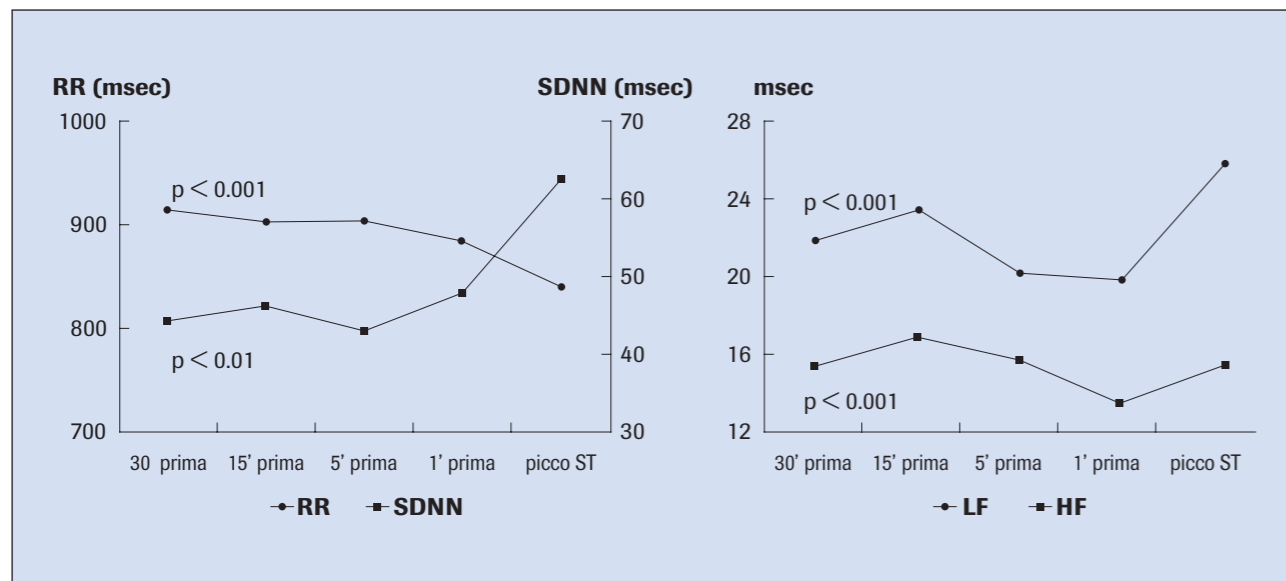
La dimostrazione che lo spasmo può essere indotto da una varietà di agenti farmacologici<sup>9</sup>, che agiscono attraverso meccanismi differenti, coinvolgendo sistemi recettoriali diversi<sup>10-15</sup>, indica chiaramente l'esistenza di una iperreattività aspecifica del segmento spastico a stimoli vasocostrittori di varia natura. Ciò spiega l'insuccesso terapeutico di antagonisti recettoriali specifici<sup>16-18</sup> nei pazienti con angina variante, dato che il blocco di uno specifico recettore lascia gli altri incontestati e liberi di determinare lo spasmo.

Le cause dell'iperreattività vasale segmentaria

rimangono sostanzialmente sconosciute e possono essere molteplici. Tra i fattori potenzialmente implicati vi è il **danno endoteliale**, il quale può compromettere la risposta a stimoli vasodilatatori endotelio-dipendenti, favorendo una risposta vasospastica a stimoli vasocostrittori<sup>19</sup>. Tuttavia, nei pazienti con stenosi coronariche il danno o la disfunzione endoteliale sono comuni, mentre lo spasmo coronarico è molto raro.

È stato anche suggerito che in presenza di una **stenosi eccentrica**, la geometria della lesione, il tono del muscolo liscio coronarico e la pressione di perfusione possono interagire in modo tale da favorire lo spasmo<sup>20</sup>. Tuttavia, lo spasmo coronarico non si sviluppa nella maggior parte dei casi delle stenosi coronariche, mentre si può osservare in pazienti con coronarie angiograficamente normali.

meccanismi di trasmissione post-recettoriale dei segnali vasocostrittori o della regolazione dei meccanismi di contrazione/rilasciamento delle cellule muscolari lisce vasali. Un possibile meccanismo intracellulare responsabile di iperreattività vasale è stato di recente suggerito poter consistere nell'aumento dell'attività dell'enzima rho-chinasi, che riducendo l'attività della miosin-fosfatasi, facilita la contrazione delle cellule muscolari lisce a una data concentrazione di calcio (cosiddetta *sensibilizzazione al calcio*)<sup>22</sup>. Recentemente, inoltre, è stata dimostrata anche un'aumentata attività dello scambiatore di membrana Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>, il principale regolatore del pH intracellulare, in piastrine di pazienti con angina variante<sup>23</sup>, suggerendo che una simile alterazione nelle cellule muscolari lisce vasali possa facilitare lo spasmo favorendo l'alcalinizzazione intra-



**Fig. 3** - Variazioni degli intervalli RR e delle deviazioni standard degli intervalli RR (SDNN) (sinistra) e variazioni delle ampiezze di LF e HF (destra) associate a 93 episodi di soprasslivellamento del tratto ST registrati in 23 pazienti con angina variante.

In base al riscontro in alcuni casi di iperplasia fibromuscolare focale della parete arteriosa<sup>21</sup>, è stato proposto un ruolo per un'eccessiva produzione di fattori di crescita (da parte delle cellule muscolari lisce, delle piastrine, ecc); anche in questo caso, tuttavia, va osservato come il vaso arterioso non mostra, in molti casi, sviluppo o progressione di lesioni aterosclerotiche nel corso del tempo, nonostante la persistenza dell'attività della malattia.

Lo spasmo coronarico occlusivo in risposta a una varietà di **stimoli vasocostrittori** appare, in effetti, maggiormente compatibile con un'alterazione dei

cellulare e, di conseguenza, l'ingresso nella cellula di ioni calcio.

#### Stimoli scatenanti

Come detto, diversi stimoli possono indurre uno spasmo coronarico occlusivo quando agiscono a livello di un segmento vascolare iperreattivo. Un'**aumentata attività adrenergica** ha ricevuto ampia attenzione come possibile stimolo dello spasmo coronarico, il quale può talora essere indotto da farmaci alfa-agonisti<sup>10</sup>, dall'esercizio fisico<sup>24</sup> e dal *cold pressor test*<sup>25</sup>, mentre può essere prevenuto dai

farmaci alfa-litici<sup>26</sup>. Inoltre, gli episodi ischemici possono, in alcuni casi, essere accentuati dalla **terapia con beta-bloccanti**, verosimilmente per una facilitazione della stimolazione alfa-adrenergica<sup>27</sup>. Ciononostante, i farmaci alfa-litici sono stati inefficaci in altri studi<sup>16</sup> mentre è stato visto che i livelli di catecolamine coronariche aumentano tardivamente nel corso degli episodi ischemici spontanei<sup>28</sup>, suggerendo che l'aumento sia, almeno in alcuni casi, secondario all'ischemia.

Di converso, è stato suggerito che un **aumento dell'attività vagale** può indurre lo spasmo<sup>12</sup>, e questa ipotesi è suffragata dall'aumentata incidenza di attacchi anginosi durante le ore di sonno in più della metà dei pazienti<sup>29</sup>, e dalla possibilità di indurre lo spasmo coronarico con acetilcolina intracoronarica<sup>12</sup>. Tuttavia la somministrazione intracoronarica di acetilcolina può determinare una concentrazione non fisiologica a livello cellulare, che potrebbe non ottenersi nel contesto clinico. Inoltre, la frequente occorrenza di episodi ischemici durante la notte non implica necessariamente che sia un aumento del tono vagale a causare lo spasmo coronarico. Ad esempio, l'analisi delle variazioni autonomiche associate ad episodi spontanei di soprasslivellamento del tratto ST suggeriscono che una **diminuzione del tono vagale** piuttosto che un suo aumento possa precedere la comparsa di ischemia miocardica in almeno un certo numero di essi (Fig. 3)<sup>30</sup>.

È stato inoltre ipotizzato che un'**anomala reattività piastrinica**, secondaria a un danno endoteliale, possa rappresentare un importante stimolo dello spasmo coronarico attraverso il rilascio di sostanze vasocostrittrici quali TXA<sub>2</sub><sup>31</sup> e serotonina. Uno studio ha tuttavia mostrato che l'aumento dei livelli di TXB<sub>2</sub> a livello del seno coronarico aumentava tardivamente nel corso di episodi anginosi spontanei, suggerendo che esso possa essere secondario allo spasmo<sup>32</sup>. Inoltre, la somministrazione di PGI<sub>2</sub><sup>33</sup> e l'inibizione della sintesi di TXA<sub>2</sub><sup>12</sup> non hanno ottenuto benefici clinici

consistenti. Allo stesso modo, farmaci anti-serotonergici non hanno mostrato un efficace controllo dell'angina<sup>28</sup>. D'altra parte, l'attivazione piastrinica a livello di uno spasmo ne può favorire la persistenza e può promuovere la formazione di un trombo. Infine, è stato proposto che un'**aumentata produzione di endotelina-1** da parte delle cellule endoteliali sia implicata nei meccanismi dello spasmo coronarico<sup>34</sup>, ma va osservato che questa sostanza possiede importanti effetti vasocostrittori sui vasi coronarici distali piuttosto che su quelli prossimali.

#### Caratteristiche cliniche

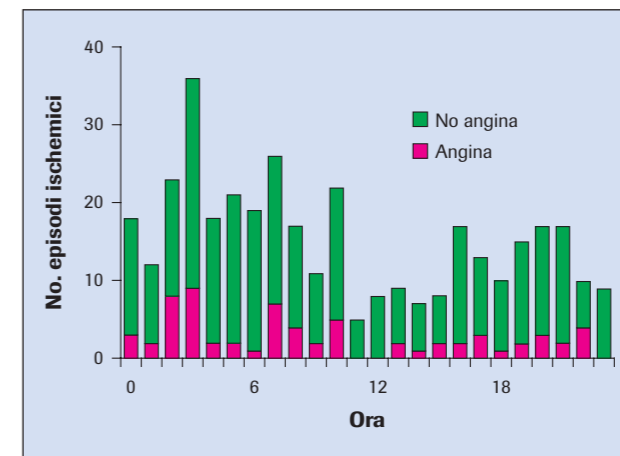
L'incidenza dell'angina vasospastica è bassa se confrontata con quella dell'angina cronica stabile, variando tuttavia significativamente in rapporto alla frequenza di esecuzione di test provocativi nei pazienti con diagnosi dubbie.

I pazienti con angina variante presentano episodi ricorrenti di angor, tipicamente o esclusivamente a riposo. Gli attacchi anginosi hanno generalmente una durata di pochi minuti, sono molto sensibili ai nitrati sublinguali, possono talora presentarsi "a grappolo", e presentano una tipica **variabilità circadiana**, con picco di notte o nelle prime ore del mattino<sup>29</sup>, anche se talvolta prevalgono nella tarda sera (Fig. 4).

Nella maggior parte dei pazienti si possono alternare periodi fortemente sintomatici (*fasi calde*) e periodi asintomatici (*fasi fredde*), che possono

durare anche diverse settimane o mesi. In altri pazienti i sintomi persistono per lunghi periodi, recidivando immediatamente alla sospensione della terapia.

Benché la capacità di esercizio sia generalmente conservata, lo **sforzo** può talvolta provocare un attacco anginoso<sup>24</sup>. Lo **stress emotivo**, l'**esposizione al freddo**<sup>25</sup>, il consumo di **alcol**, la **cocaina** e alcuni farmaci quali la cimetidina, l'aspirina e l'an-



**Fig. 4** - Distribuzione circadiana degli episodi di ischemia miocardica da spasmo coronarico rilevati all'ECG dinamico di 24 ore in un gruppo di pazienti con angina variante. Si può chiaramente notare sia la prevalenza notturna degli episodi sia la predominanza degli episodi asintomatici, rispetto a quelli sintomatici per angina (da ref. 29).

timetabolita 5'-fluorouracile<sup>35</sup>, possono precipitare un episodio anginoso anche se nella maggior parte dei casi non è possibile identificare una causa scatenante.

Il fattore di rischio cardiovascolare più presente nei pazienti con angina variante è il **fumo di sigaretta**<sup>36</sup>. In rari casi, l'angina variante è stata associata a **disordini vasomotori sistemici**, come la cefalea e il fenomeno di Raynaud<sup>37</sup>.

Benché l'angina variante si verifichi generalmente in assenza di altri sintomi, alcuni pazienti possono presentare palpitazioni o sincopi. In questi casi l'angina variante può essere associata a gravi bradiaritmie e tachiaritmie ventricolari che possono anche causare la morte improvvisa del paziente<sup>38</sup>.

## Diagnosi

L'angina variante si dovrebbe sospettare sulla base di una **storia di episodi ricorrenti di angina a riposo**, particolarmente in pazienti con buona tolleranza per gli sforzi fisici. La documentazione di un **sopraslivellamento transitorio del tratto ST** all'ECG durante un attacco anginoso spontaneo conferma il sospetto diagnostico. Il sopraslivellamento del tratto ST può variare notevolmente di entità, da 1-2 mm a 20 mm o più, e può essere associato a slargamento del complesso QRS e alternanza del segmento ST e/o dell'onda T. Occasionalmente possono svilupparsi **onde Q transitorie** che scompaiono al termine dell'episodio anginoso<sup>39</sup>. Dopo un episodio ischemico le **onde T possono negativizzarsi** e persistere negative per periodi di diversi minuti o ore. In questi casi un'improvvisa positivizzazione delle onde T (**pseudonormalizzazione**) durante un attacco di angina è anch'essa indicativa di ischemia miocardica acuta.

Quando è difficile o non è possibile registrare l'ECG durante un attacco di angina, la diagnosi di angina variante può spesso essere raggiunta mediante monitoraggio ECG dinamico secondo Holter per 24 o 48 ore, che può consentire la documentazione di episodi di sopraslivellamento del tratto ST non solo durante angina, ma anche in assenza di sintomi (**ischemia silente**), rappresentando questi ultimi episodi il 75% circa di tutti gli attacchi ischemici.

In alcuni pazienti, infine, lo spasmo coronarico può essere indotto al test da sforzo (durante l'esercizio o, più frequentemente, in recupero)<sup>24</sup>.

## Test provocativi di spasmo coronarico

Quando gli attacchi di angina sono poco frequenti il monitoraggio ECG dinamico secondo Holter può risultare negativo. In questi casi test provocativi di spasmo coronarico possono essere necessari per confermare la presunta diagnosi clinica o quando i sintomi e l'ECG non sono diagnostici. I test provocativi di spasmo coronarico sono controindicati in pazienti con episodi ischemici frequenti e prolungati, in particolare quando non rispondono prontamente ai nitrati, per la possibile difficoltà a risolvere lo spasmo coronarico indotto.

I test provocativi possono essere eseguiti in modo non invasivo sotto monitoraggio ECG o in modo invasivo durante un esame coronarografico. In questo caso è possibile visualizzare lo spasmo e valutarne la sede e l'estensione. Inoltre, è possibile somministrare nitrati o calcio-antagonisti per via intracoronarica, qualora lo spasmo non venisse risolto prontamente con la somministrazione endovenosa dei farmaci. D'altro canto, l'esecuzione non invasiva del test sotto stretto controllo ECG è più pratica e non presenta rischi aggiuntivi quando sono accuratamente esclusi i pazienti a rischio di spasmo refrattario e quando il test viene condotto in modo corretto.

La sensibilità dei test è influenzata dalla fase della malattia. Così, in pazienti con una tipica storia di angina variante ma senza sintomi nelle precedenti settimane, i test possono risultare spesso negativi. Gli stimoli più frequentemente utilizzati per l'induzione dello spasmo sono l'**ergonovina** (intracoronarica o sistemica)<sup>11</sup> e l'**acetilcolina** (intracoronarica). Un altro test piuttosto frequentemente utilizzato è l'**iperventilazione**, ma la sua sensibilità è più bassa<sup>40</sup>.

## Prognosi

Un'elevata incidenza di **complicanze gravi** quali **infarto miocardico** (20-30%) e **morte improvvisa** (circa 10%) è stata riportata nei primi studi sull'angina vasospastica<sup>41</sup>. La maggioranza di questi eventi si verificava durante la fase acuta della malattia o durante i primi mesi dopo il ricovero, mentre la remissione completa dei sintomi era frequente nel successivo periodo di follow-up<sup>41</sup>. D'altro canto, il **diffuso utilizzo di alte dosi di calcio-antagonisti e nitrati per la risoluzione e la prevenzione dello spa-**

**smo coronarico**<sup>42</sup> ha permesso un **miglioramento considerevole della prognosi dell'angina variante a breve e a lungo termine** (Fig. 5). Tuttavia numerosi pazienti rimangono a rischio di infarto miocardico o morte improvvisa.

Nei primi studi due principali elementi sono stati individuati come in grado di influenzare significativamente la prognosi dell'angina variante: la presenza di **stenosi coronariche** e lo sviluppo di **aritmie gravi** associate agli episodi ischemici<sup>41</sup>. Studi successivi, tuttavia, hanno mostrato come sia l'infarto miocardico sia aritmie potenzialmente pericolose per la vita e morte improvvisa possono verificarsi in pazienti con arterie angiograficamente normali.

Le ragioni per cui alcuni pazienti tendono a sviluppare aritmie non sono conosciute. Esse non sono correlate, tuttavia, alla frequenza, gravità e durata degli episodi ischemici né alla presenza o assenza del dolore toracico<sup>38, 41</sup>. Le tachiaritmie ventricolari possono verificarsi sia durante il sopraslivellamento del tratto ST che dopo la sua risoluzione, durante la fase di reperfusion. Il blocco atrio-ventricolare completo e/o l'arresto sinusale, d'altro canto, si osservano in genere durante l'ischemia inferiore (Fig. 6).

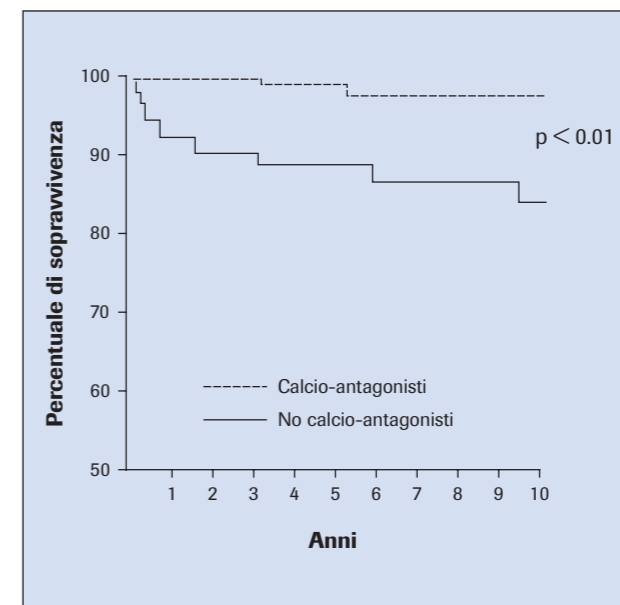


Fig. 5 - Prognosi dei pazienti con angina variante trattati o non trattati con calcio-antagonisti (da ref. 43).

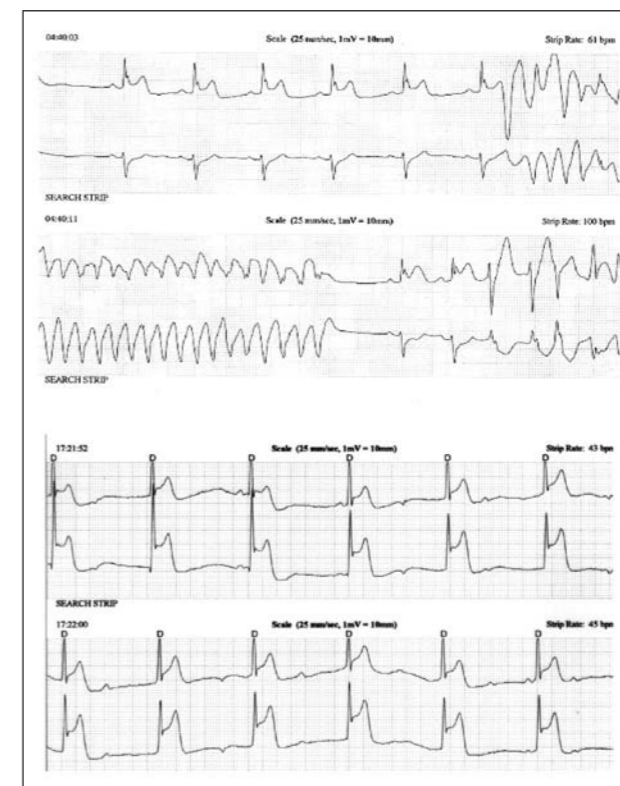


Fig. 6 - Documentazione di tachicardia ventricolare non sostenuta (frequenza cardiaca 215 bpm circa) durante un episodio di ischemia trasmurale alla registrazione ECG-Holter in un paziente con angina variante e storia di sincopi (**in alto**) e documentazione di blocco atrio-ventricolare completo, con ritmo di sostituzione giunzionale (frequenza cardiaca 43 bpm circa) durante un episodio di ischemia trasmurale alla registrazione ECG-Holter in un paziente con angina variante e storia di sincopi (**in basso**).

## Approccio terapeutico

Gli **attacchi di angina variante** rispondono in genere prontamente alla somministrazione sublinguale di **nitrati** a breve durata d'azione. Nei rari casi resistenti a questa terapia, **nitrati o calcio-antagonisti endovenosi** sono generalmente efficaci.

Anche il **trattamento cronico preventivo** dell'angina vasospastica si fonda sull'utilizzo di calcio-antagonisti e nitrati<sup>42</sup>. Il trattamento dovrebbe essere mirato non soltanto al controllo degli episodi anginosi, ma anche alla soppressione degli episodi di ischemia silente documentati al monitoraggio ECG dinamico. Inoltre, nei pazienti che sviluppano aritmie potenzialmente fatali durante l'ischemia o in quelli con episodi anginosi prolungati e a rischio di refrattarietà alla terapia il trattamento dovrebbe essere dimostrato essere in grado di prevenire anche lo spasmo indotto dall'ergonovina.

Come anticipato, diversi studi hanno dimostrato come i **calcio-antagonisti migliorano significativamente la prognosi dei pazienti con angina variante**<sup>43</sup>. I calcio-antagonisti disponibili sembrano ugualmente efficaci nel trattamento dell'angina variante, ma l'esperienza è maggiore con gli agenti più tradizionali, quali ve-

*rapamil, nifedipina e diltiazem.* La scelta dipende dalla loro efficacia e dagli effetti collaterali valutati nel corso dei follow-up nei singoli pazienti. Una completa o sostanziale soppressione degli episodi ischemici si può ottenere, in genere, in più dell'80% dei pazienti con la somministrazione di una dose appropriata (per esempio, diltiazem e verapamil 360-480 mg/die e nifedipina 60-80 mg/die).

In alcuni pazienti che continuano a sviluppare episodi ischemici a dispetto di un dosaggio usualmente massimale di calcio-antagonisti, l'aggiunta di *nitrati a lunga durata d'azione* (per esempio, isosorbide dinitrato o mononitrato) può migliorare l'efficacia del trattamento<sup>44</sup>. La *somministrazione cronica di nitrati* dovrebbe essere pianificata in modo da coprire il periodo con il più alto numero di episodi ischemici, lasciando un intervallo libero di 10-14 ore in modo da prevenire la tolleranza ai nitrati.

Va sottolineato che *i farmaci beta-bloccanti non sono indicati* nei pazienti con angina variante e possono, in alcuni casi, aggravare la sintomatologia anginosa (v. sopra).

In rari casi **lo spasmo coronarico può essere refrattario** al trattamento medico usuale. In questi casi *dosi molto alte di calcio-antagonisti* (per esempio, diltiazem 960 mg/die o verapamil 800 mg/die, ognuno associato a nifedipina 100 mg/die e isosor-

bide dinitrato 80 mg/die) possono essere efficaci. Nei casi molto rari in cui anche queste dosi risultano insufficienti o siano non tollerate, l'aggiunta di dosi appropriate di *guanetidina* o *clonidina* può migliorare i sintomi<sup>45</sup>.

Nei casi, veramente eccezionali, di **angina variante refrattaria a qualsiasi forma di terapia medica**, l'esecuzione di un'*angioplastica coronarica con impianto di stent* a livello del segmento spastico, anche in assenza di stenosi coronariche, ha dato risultati favorevoli in alcuni casi<sup>46</sup>, anche se la recidiva di spasmo coronarico in segmenti adiacenti o diversi da quello trattato rendono spesso necessario continuare comunque una terapia farmacologica standard<sup>47</sup>.

Per il resto, in **pazienti con angina variante con documentate stenosi coronariche** significative all'angiografia, l'indicazione a interventi di *rivascolarizzazione coronarica* deve tener conto, una volta controllato lo spasmo, delle indicazioni classiche. In pazienti con documentazione di **tachiaritmie ventricolari**, d'altro canto, l'impossibilità di controllare lo spasmo in modo chiaramente efficace deve indurre a considerare l'impianto di un *defibrillatore automatico*, mentre l'impianto di un *pacemaker* deve essere preso in considerazione nei pazienti con spasmo refrattario e bradiaritmie marcate associate all'ischemia.

stimulus. J Am Coll Cardiol 1989;14:1456.

## Bibliografia

1. Prinzmetal M, Kenamer R, et al. Angina pectoris. I. The variant form of angina pectoris. Am J Med 1959;27:375.
2. Maseri A, Mimmo R, et al. Coronary spasm as a cause of acute myocardial ischemia in man. Chest 1975;68:625-633.
3. Oliva, PB, Pottsm DE, Pluss RG. Coronary arterial spasm in Prinzmetal angina: documentation by coronary arteriography. N Engl J Med 1973;288:745-750.
4. Cheng TO, Bashour T, et al. Variant angina of Prinzmetal with normal coronary arteriograms. A variant of the variant. Circulation 1973;47:476.
5. Maseri A, Severi S, et al. "Variant" angina: one aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. Am J Cardiol 1978;42:1019.
6. Maseri A, Parodi O, Severi S, Pesola A. Transient transmural reduction of myocardial blood flow, demonstrated by thallium-201 scintigraphy, a cause of variant angina. Circulation 1976;54:280.
7. Fujii H, Yasue H, et al. Hyperventilation-induced simultaneous multivesel coronary spasm in patients with variant angina: an echocardiographic and arteriographic study. J Am Coll Cardiol 1988;12:1184.
8. Kaski JC, Tousoulis D, et al. Comparison of epicardial coronary artery tone and reactivity in Prinzmetal's variant angina and chronic stable angina pectoris. J Am Coll Cardiol 1991;17:1058.
9. Kaski JC, Maseri A, et al. Spontaneous coronary artery spasm in variant angina results from a local hyperreactivity to a generalized constrictor

10. Yasue H, Touyama M, et al. Prinzmetal's variant form of angina as a manifestation of alpha-adrenergic receptor mediated coronary artery spasm: documentation by coronary arteriography. Am Heart J 1976;91:148.
11. Crea, F, S. Chierchia, et al. Dopamine-induced coronary spasm. Circulation 1985;72:III-415.
12. Yasue H, Horio Y, et al. Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. Circulation 1986;74:955.
13. Heupler F, Proudfit W, et al. Ergonovine maleate provocative test for coronary arterial spasm. Am J Cardiol 1978;41:631.
14. McFadden EP, Clarke JG, et al. Effect of intracoronary serotonin on coronary vessels in patients with stable angina and patients with variant angina. N Engl J Med 1991;324:648.
15. Ginsburg R, Bristow MR, et al. Histamine provocation of clinical coronary artery spasm: implications concerning the pathogenesis of variant angina pectoris. Am Heart J 1981;102:819.
16. Chierchia S, Davies G, et al. Alpha-adrenergic receptors and coronary spasm: an elusive link. Circulation 1984;69:8.
17. Chierchia S, De Caterina R, et al. Failure of thromboxane A2 blockade to prevent attacks of vasospastic angina. Circulation 1982;66:702.
18. De Caterina R, Carpeggiani C, L'Abbate A. A double-blind, placebo-controlled study of ketanserin in patients with Prinzmetal's angina.

Evidence against a role for serotonin in the genesis of coronary vasospasm. Circulation 1984;69:889.

19. Vanhoutte PM, Shimokawa H. Endothelium-derived relaxing factor and coronary vasospasm. Circulation 1989;80:1.
20. Mc Alpin RN. Contribution of dynamic vascular wall thickening to luminal narrowing during coronary arterial constriction. Circulation 1980;71:296.
21. Roberts WC, Curry RC, et al. Sudden death in Prinzmetal's angina with coronary spasm documented by angiography. Analysis of three necropsy patients. Am J Cardiol 1982;50:203.
22. Masumoto A, Mohri M, et al. Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. Circulation 2002;105:1545.
23. Lanza GA, De Candia E, et al. Increased platelet sodium-hydrogen exchanger activity in patients with variant angina. Heart 2003;89:935.
24. Specchia, G, De Servi S, et al. Coronary arterial spasm as a cause of exercise-induced ST-segment elevation in patients with variant angina. Circulation 1979;59:948.
25. Raizner AE, Chahine RA, et al. Provocation of coronary artery spasm by the cold pressor test. Hemodynamic, arteriographic and quantitative angiographic observations. Circulation 1980;62:925.
26. Winniford MD, Filipchuk N, Hillis D. Alpha-adrenergic blockade for variant angina: a long-term double-blind, randomized trial. Circulation 1983;67:1185.
27. Robertson RM, Wood AJ, et al. Exacerbation of ischemia in vasotonic angina pectoris by propranolol. Am J Cardiol 1981;47:463.
28. Robertson RM, Bernard Y, Robertson D. Arterial and coronary sinus catecholamines in the course of spontaneous coronary artery spasm. Am Heart J 1983;105:901.
29. Lanza GA, Patti G, et al. Circadian distribution of ischemic attacks and ischemia-related ventricular arrhythmias in patients with variant angina. Cardiologia 1999;44:913.
30. Lanza GA, Pedrotti P, et al. Autonomic changes associated with spontaneous coronary spasm in patients with variant angina. J Am Coll Cardiol 1996;28:1249.
31. Tada M, Kuzuya T, et al. Elevation of thromboxane B2 levels in patients with classic and variant angina pectoris. Circulation 1981;64:1107.
32. Robertson RM, Robertson D, et al. Thromboxane A2 in vasotonic angina. N Engl J Med 1981;304:998.
33. Chierchia S, Patrono C, et al. Effects of intravenous prostacyclin in variant angina. Circulation 1982;65:470.
34. Toyo-Oka T, Aizawa T, et al. Increased plasma level of endothelin-1 and coronary spasm induction in patients with vasospastic angina pectoris. Circulation 1991;83:476.
35. Lanza GA, Maseri A. Coronary Artery Spasm. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2000;2:83.
36. Caralis DG, Deligonul U, Kern MJ, Cohen JD. Smoking is a risk factor for coronary spasm in young women. Circulation 1992;85:905.
37. Miller D, Waters DD, et al. Is variant angina the coronary manifestation of a generalized vasospastic disorder? N Engl J Med 1981;304:763.
38. Kerin NZ, Rubenfire M, et al. Arrhythmias in variant angina pectoris. Relationships of arrhythmias to ST segment elevation and R wave changes. Circulation 1979;60:1343.
39. Meller J, Conde CA, et al. Transient Q waves in Prinzmetal's angina. Am J Cardiol 1975;35:691.
40. Magarian GJ, Mazur DJ. The Hyperventilation challenge test. Chest 1991;99:199.
41. Severi S, Davies G, et al. Long-term prognosis of "variant" angina with medical treatment. Am J Cardiol 1980;46:226.
42. Maseri A, Parodi O, Fox KM. Rational approach to the medical therapy of angina pectoris: the role of calcium antagonists. Prog Cardiovasc Dis 1983;15:269.
43. Yasue H, Takizawa A, et al. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. Circulation 1988;78:1.
44. Hill JA, Feldman R, et al. Randomized double-blind comparison of nifedipine and isosorbide dinitrate in patients with coronary arterial spasm. Am J Cardiol 1982;49:431.
45. Frenneaux M, Kaski JC, Brown M, Maseri A. Refractory variant angina relieved by guanethidine and clonidine. Am J Cardiol 1988;62:832.
46. Gaspardone A, Tomai F, et al. Coronary artery stent placement in patients with variant angina refractory to medical treatment. Am J Cardiol 1999;84:96.
47. Tanabe Y, Itoh E, et al. Limited role of coronary angioplasty and stenting in coronary spastic angina with organic stenosis. J Am Coll Cardiol 2002;39:1120.

## SANDONATO CARDIONEWS

Ci è pervenuto in Redazione il primo numero di "SanDonato Cardionews" pubblicazione quadrimestrale del Policlinico San Donato.

Dopo una rassegna di Lorenzo Menicanti sui principali dati statistici relativi all'attività del Centro di cardiocirurgia E. Malan, questo numero contiene brevi presentazioni dell'attività dei Reparti di Cardiologia e Cardiocirurgia pediatrica, dell'Unità Operativa di Chirurgia Vascolare, dei Servizi di Emodinamica e Radiologia cardiovascolare, di Elettrofisiologia e Aritmologia e di Anestesia, da parte dei rispettivi responsabili: Mario Carminati, Alessandro Frigiola, Domenico Tealdi, Luigi Inglese, Riccardo Cappato e Marco Ranucci. Chiude il numero un articolo di Luigi Inglese su "Einstein e l'aneurisma".

A "SanDonato Cardionews", la SICOA augura una fruttuosa attività di informazione sulle attività cliniche e di ricerca di avanguardia di tutti i reparti cardiologici del San Donato.

In particolare, la Direzione di Cardiology Science auspica una proficua collaborazione alla nostra rivista, con articoli originali, da parte degli esperti che, in tutti i reparti del San Donato, operano a livello di eccellenza.