



## Derleme

# Anjina Pektoris ve Postherpetik Nevralji Tedavisinde Nöromodülatif Cerrahinin Yeri

## The Role of Neuromodulation in the Treatment of Angina Pectoris and Postherpetic Neuralgia

Gülşah ÖZTÜRK, Ramiz AHMEDOV

Acıbadem Sağlık Grubu Atakent Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma adresi: Gülşah ÖZTÜRK ✉ turksah@hotmail.com

## ÖZ

Konvansiyonel medikal tedavi ve revaskülerizasyon ile kontrol edilemeyen koroner arter hastalığı olan, yaşam kalitesi düşük kronik anjinal hastaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Nöromodülatif tedavi yöntemlerinden spinal kord stimülasyonu yapılmış randomize çalışmalarda yaşam kalitesinde artış ve ağrıda anlamlı düzeyde azalma sağlayarak umut vaat eden yardımcı tedavi yöntemleri arasında gösterilmektedir.

Postherpetik nevralkji akut herpes zosterin en sık gözlenen en ciddi komplikasyonu olup tedavisi zor bir nöropatik ağrıdır. Nöromodülatif tedavi olarak spinal kord stimülasyonu ve periferik sinir stimülasyonu bu hasta grubunda nadir uygulanan ve olgu bazında olumlu sonuçların raporlandığı tedavi yöntemleridir.

Yazıda kronik dirençli anjina pektoris ve postherpetik nevralkji tedavisinde nöromodülatif tedavi yöntemleri literatür eşliğinde incelenecektir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Anjina pektoris, Post-herpetik nevralkji, Nöromodülasyon, Ağrı tedavisi

## ABSTRACT

The number of chronic angina patients with low quality of life is increasing day by day due to uncontrolled coronary artery disease with conventional medical treatment and revascularization. Among neuromodulatory treatment methods, spinal cord stimulated randomized trials are promising adjunctive treatment modalities with an increase in quality of life and a significant reduction in pain.

Postherpetic neuralgia is the most common complication of acute herpes zoster and the treatment is very difficult in such types of neuropathic pain. Spinal cord stimulation and peripheral nerve stimulation as a neuromodulatory therapy are promising treatment modalities in this patient group.

In this article, neuromodulative treatment methods in the treatment of chronic resistant angina pectoris and postherpetic neuralgia will be reviewed with the literature.

**KEYWORDS:** Angina pectoris, Postherpetic neuralgia, Neuromodulation, Pain treatment

## ANJİNA PEKTORİS

**B**ozulmuş koroner kan akımı ile ilişkili iskemik aterosklerotik koroner arter hastalığı sonucunda oluşan göğüste engelleyici rahatsızlık hissine anjina pektoris

denir (22). Miyokardiyal iskemiye düzeltmeye yönelik oksijen gerekliliği azaltılarak (beta-bloker, kalsiyum kanal blokerleri) ya da oksijen dağılımı artırılarak (nitratlar ya da koroner arter bypass greftleme (KABG) ve perkütanöz transluminal koroner

anjioplasti (PTKA) gibi revaskülerizasyon girişimleri) ile tedavi edilir. Birçok hasta için bu tedavi yöntemleri yeterlidir ve semptomlar kontrol altına alınabilir. Akut iskemik atak sonrası hayatta kalan hasta sayısı gün geçtikçe artmakta ve bu da klasik tedavilere yanıt vermeyen kronik anjina pektoris gelişimini artırmaktadır (32). Son yıllarda koroner kateterizasyona giden tüm hastaların tedavisinde %7'si 'Başka seçenek yok' olarak kategorize edilmiştir (42).

Güncel kardiyoloji kılavuzlarında, revaskülerizasyonun imkansız veya risklerin yüksek olduğu ve optimal konvansiyonel tedavi yöntemlerine rağmen 3 aydan uzun süre devam eden kronik stabil anjinalar; kronik refraktör angina pektoris (KRAP) olarak tanımlanmıştır (32). Bu hasta gruplarında semptomatik iyileşme ve yaşam kalitesindeki artış için farmakolojik tedaviye ek olarak kullanılan yardımcı tedavi yöntemlerinden birisi de spinal kord stimülasyonudur. Nöromodülasyonun Kronik Refraktör Anjina Pektoris tedavisindeki yeri Angina pektoris tedavisi için invaziv elektriksel nöromodülasyon tedavileri 1967'den beri kullanılmaktadır (7).

1982'de ilk defa TENS ile anjina için nöromodülasyon uygulanmış ve ilk spinal kord stimülasyonu (SKS) implantasyonu 1986'da raporlanmıştır. SKS'nin elektroanaljezi ve antianjinal mekanizmalar üzerinden spinal kordu etkileyerek yaşam kalitesini artırdığı düşünülmektedir (33,36). KRAP tedavisinde nöromodülasyonun etkili olduğu son 20 yılda farklı çalışmalarda gösterilmiştir (Tablo I). Mannheim ve ark. 2002'de yayınladığı KRAP tedavisini özetlediği çalışmada SKS'yi en iyi yardımcı tedavi yöntemlerinden biri olarak raporlamışlardır (32). 2013'te Avrupa Kalp Cemiyeti tarafından yayınlanmış kılavuzda KRAP tedavisinde nöromodülatif tedavi geri dönüşümlü ve güvenli olarak tanımlanıp kanıt düzeyi 2b olarak önerilmiştir (39). Zipes ve ark. KRAP tanılı SKS uygulanmış 68 hastayı randomize kontrollü olarak ayırıp yüksek ve düşük frekans uyarı uygulayıp sonuçları karşılaştırmışlar; 6. ayın sonunda her iki grupta da anlamlı düzeyde anjina ataklarında ve semptomlarda azalma gözlenmiş olup 2 grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (43). Yapılan birçok küçük ölçekli deneysel klinik çalışmanın metaanalizi ile elde edilmiş sonuçlara göre spinal kord stimülasyonu düşük komplikasyon riski ile KRAP'li hastalarda anlamlı düzeyde egzersiz ve yaşam kalitesinde artış sağladığı raporlanmıştır (40,43).

### SPİNAL KORD STİMÜLASYONU PROSEDÜRÜ

Lokal anestezi ile perkütan uygulanabilen minimal invaziv bir işlem olup X-ray rehberliğinde epidural alana elektrod gönderilir ve eş zamanlı hastanın geribildirimini ile uygun pozisyon verilir (9). Anjina için sıklıkla C6-T2 aralığına yerleştirilir. Sonrasında eksternal nörostimulatör ile birleştirilir (23). Ağrının azalması deneme sürecinin tipik olarak ilk ve ikinci haftasında olur. Eğer SKS fonksiyonel durumda iyileşme ve ağrı düzeyinde azalma sağlarsa yeni elektrodlar belirlenmiş lokalizasyona yerleştirilir, kalıcı internal pulse-jenaratör ise kalçaya veya abdomene yerleştirilir (22). Bu elektrodlar uyarı ile ağrıyı ve sempatik tonusu azaltmaktadır. Bu yöntemle miyokard oksijen kullanımının azaldığı ve miyokardial mikrodolaşımın iyileştiği öne sürülmektedir (19,31). Farklı çalışmalarda spinal kord uyarısı ile egzersiz süresinde ve anjina oluşana kadar geçen sürede uzama, hayat kalitesinde artış sağlandığı

gösterilmiştir (3,6,15). SKS'nin düşük komplikasyon riski ile, mortalite üzerine negatif bir etkisinin olmadığı Börjesson ve ark. tarafından raporlanmıştır (6). Dokuz randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinin yapıldığı bir çalışmada nitrat kullanımında, anjina ataklarının frekansında azalma ve yaşam kalitesinde artış olduğu gözlenmiştir (41). Ağrıda azalmanın, sessiz iskemik atak riskinde artışa neden olmadığı birçok çalışmada raporlanmıştır (1,34,37,43). SKS'nin maliyet-verimliliğinin analiz edildiği çalışma sayısı azdır (8,13). Tedavi başlangıcında yüksek maliyeti olmasına rağmen dirençli anjinanın uzun dönem takiplerinde hastanede yatış süresi, ilaç kullanımı ve invaziv testlerin azalması nedeniyle maliyet verimliliğinin yüksek olduğu öngörülmektedir (22).

### SONUÇ

Kronik refraktör anjinalı hastalar ağrı ve aktivite kısıtlılığı nedeniyle kötü yaşam kalitesine sahiptirler. Bu hasta gruplarında spinal kord stimülasyonu yardımcı tedavi seçeneği olarak düşünülmesi gereken tedavi yöntemlerinden biridir. Birlikte kanıtlanmış çalışmaların sonucunda hem Avrupa'da hem de ABD'de yayınlanan kılavuzlarda kabul edilmiş, güvenilir ve komplikasyon riski düşük yardımcı tedavi seçenekleri arasındadır. Spinal kord stimülasyonunun angina pektoristeki yerini netleştirmek için yararlılığı ve maliyet verimliliğinin de ortaya çıkarıldığı uygun randomize kontrollü uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

### POSTHERPETİK NEURALJİ (PHN)

Postherpetik nevralsi herpes zoster reaktivasyonu sonrası hasarlı bölgede başlayan allodini ve hiperaljezi ile birlikte spontan gelişen dirençli nöropatik ağrılı bir durumdur (26). Derideki lezyonların kabuklanması sonrası dermatomal olarak yansıyan veya yanma tarzında ağrının beklenenden daha uzun süre sebat etmesi ile tanı konulur (27). Nöropatik ağrı sıklıkla döküntüden birkaç ay sonra geçer, fakat bu hasta grubunun %9-14 ünde persistan ya da intermitan yanıcı, batıcı, elektrik çarpar tarzda veya yayılan tipte postherpetik nevralsi gelişir (25). Ağrı sıklıkla bir ya da iki dermatoma yayılır ve en sık torasik, servikal ve oftalmik dermatomlarda gözlenir (21, 27). PHN tedavisi halen suboptimal olup; tedavi yöntemleri arasında antikonvulsanlar, antidepresanlar, topikal ajanlar, opioidler, ağrı blokları (epidural, interkostal sinir ve stellat ganglion), transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) ve steroid enjeksiyonları bulunur (29). Birçok hastada bu tedaviler ağrı kontrolü açısından yetersizdir (4). Günümüzde spinal kord stimülasyonu, periferik sinir stimülasyonu ve pulse radyofrekans (PRF) ile dorsal root ganglion modülasyonu; konservatif tedavilere yanıt alınamayan ya da tedavinin tolere edilemediği postherpetik nevralsi vakalarında en son düşünülen tedavi seçenekleridir (5,11,17,18,26).

### PHN TEDAVİSİNDE NÖROMODÜLASYONUN YERİ

Dorsal root ganglion (DRG), primer sensorial afferent nöronlardan oluşur ve periferik sinir sisteminden aldığı uyarıları spinal korda ve santral sinir sistemine ulaştırır (11). Virüs enfeksiyonunun latent formunun dorsal root ganglionunda olduğu düşünülmektedir. Hücre aracılı bağışıklık sisteminde düşüş olduğunda dorsal root ganglionunda uyku olan

**Tablo I:** Refraktör Anjina Pektoriste Randomize Kontrollü Çalışmalar

Randomize kontrollü çalışmalar	Hasta grubu	Mortalite	Komplikasyon	Takip - Sonuç
DeJongste 1994 (10)	SKS (2 hafta içinde uygulanmış)/listede bekleyen hasta grubu (SKS 8. haftada uygulanacak)	-	2 elektrod dislokasyonu	8. hafta SKS Egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesini artırıyor.
Hautvast ve ark. 1998 (20)	SKS+ standart tedavi/ standart tedavi	-	-	6. hafta SKS uygulanmışlarda egzersiz kapasitesinde artış, semptomlarda azalma, yaşam kalitesinde artış anlamlı.
Mannheimer ve ark. 1998 (34)	Koroner artere bypass greftleme uygulanmış (KABG)/SKS	SKS %1,9 KABG %13,7	-	6. ay / 2. yıl / 5. yıl Semptomlarda azalma (her iki grupta eşit sonuç), egzersiz kapasitesinde artma (KABG grubunda daha fazla).
Ekre ve ark. 2002 (15)	KABG/SKS	5 yıllık mortalite %27,9 (anlamlı farklılık yok)	1 spinal kord enfeksiyonu, 3 elektrod dislokasyonu	6. ay / 5. yıl Artmış yaşam kalitesi (her iki grupta).
Andrell ve ark. 2003 (2)	KABG/SKS	Fark yok	1 subkutanöz enfeksiyon, 3 elektrod dislokasyonu	2 yıl Hastanede kalma süresi SKS'de azalmış, kardiyak morbidite ve total masrafta azalma.
McNab ve ark. 2006 (35)	Perkütan miyokardial lazer revaskülerizasyon (PMR)/SKS	-	1 elektrod dislokasyonu, 2 jeneratör dislokasyonu	3-12-24. ay Egzersiz süresinde artış, semptomlarda azalma, yaşam kalitesinde artış her iki grupta da yaklaşık aynı oranda gözlenmiş. İlk 12 ayda SKS'de yan etki daha fazla gözlenmiş.
Eddicks ve ark. 2007 (14)	SKS/plasebo stimülasyon	-	-	4 hafta Plaseboya göre tüm stimülasyon rejimlerinde artmış yürüme mesafesi. Fonksiyonel durum ve semptomlarda plaseboya göre SKS uygulanmışlarda iyileşme daha belirgin.
Lanza ve ark. 2011 (30)	SKS parestezi grubu/ parestezi (-) grup/ sham grup (çok düşük seviye stimülasyon)	-	-	1-3. ay Parestezi gelişmiş SKS grubunda sham kontrole göre klinik durumdaki düzelleme belirgin. Parestezi gelişmeyen SKS grubunun sham grubuna üstünlüğü yok.
Zipes ve ark. 2012 (43)	SKS Yüksek frekanslı stimülasyon/düşük frekanslı stimülasyon	-	-	6. ay Bir fark yok.
Eldabe ve ark. (RASCAL) 2016 (16)	SKS/standart tedavi	2	1 cihaz kaynaklı ciddi yan etki	3-6. ay SKS grubunda yaşam kalitesinde ve egzersiz kapasitesinde artış daha fazla.

virüs aktive olur (29). Latent virüs DRG'de proliferere olup aksonları hasarlar bunun sonucunda demyelinizasyon ve iyon kanallarında değişime neden olur. Hasarlanmış sensorial sinir anormal elektriksel uyarı oluşturur ve bu spinal korda geçtiği zaman hiperaljezi oluşturmaktadır (17). Bu nedenle dorsal root ganglionu da tedavi hedeflerinden birisidir (11).

Ding ve ark. torasik DRG üzerine uygulanmış PRF'nin farklı perodlardaki herpes zoster nevralliji hastalarda güvenli ve etkili tedavi yöntemi olduğunu raporlamışlardır. Bu yazıda ayrıca herpes zosterin akut döneminde uygulandığında; subakut ve kronik döneme göre daha etkin olduğu belirtilmiştir (11).

Kurklinesky ve ark. yaptığı bir derlemede kalıcı tipte SKS uygulanmış PHN'li hastalarda uzun dönemli ağrıda ortalama iyileşme %47, ağrıda azalma %79, ortalama uzun dönemli ağrıda azalma süresi 51 ay olarak raporlamıştır. Geçici SKS uygulanmış PHN'li hastaların uzun dönemde %78'inde ağrıda iyileşme ve %57'sinde ağrıda azalma gözlenmiş olup, uzun dönem ağrıda iyileşme süresi ortalama 3,2 ay olarak raporlanmıştır. Geçici SKS uygulanan hastalarda uzun dönemde ağrıda iyileşme oranı daha yüksek olup, ağrı iyileşme süresi geçici SKS uygulanmış hastalarda daha kısadır (29).

Literatürde periferik sinir stimülasyonu uygulanmış PHN'li olgularda en uzun takip süresi 6 aydır, ortalama ağrıda iyileşme oranı %88 olarak raporlanmıştır. Kurklinesky ve ark. SKS'den fayda görmemiş ya da SKS için uygun olmayan hasta gruplarında periferik sinir stimülasyonunu uygun tedavi seçeneği olarak önermişlerdir (29). Ayrıca trigeminal sinir trasesinde PHN oluşan olgularda periferik sinir stimülasyonunun faydalı olduğunu bildiren birkaç küçük çalışma raporlanmıştır (12,24,28,38).

## SONUÇ

Postherpetik nevrallji için nöromodülatif tedaviyi destekleyen randomize kontrollü bir çalışma olmamasına rağmen literatürde spinal kord stimülasyonu ve periferik sinir stimülasyonu ile ağrı kontrolünü sağlayan ve nöromodülasyonun etkinliğini destekleyen yayınların varlığı tedavi sürecine nöromodülasyonun eklenmesi açısından umut vaat etmektedir.

## ■ KAYNAKLAR

- Andersen C, Hole P, Oxhøj H: Does pain relief with spinal cord stimulation for angina conceal myocardial infarction? *Br Heart J* 71:419-421, 1994
- Andrell P, Ekre O, Eliasson T, Blomstrand C, Borjesson M, Nilsson M, Mannheimer C: Cost-effectiveness of spinal cord stimulation versus coronary artery bypass grafting in patients with severe angina pectoris-long-term results from the ESBY study. *Cardiology* 99:20-24, 2003
- Andrell P, Yu W, Gersbach P, Gillberg L, Pehrsson K, Hardy I, Stahle A, Andersen C, Mannheimer C: Long-term effects of spinal cord stimulation on angina symptoms and quality of life in patients with refractory angina pectoris-results from the European Angina Registry Link Study (EARL). *Heart* 96:1132-1136, 2010
- Argoff CE: Review of current guidelines on the care of postherpetic neuralgia. *Postgrad Med* 123:134-142, 2011
- Benzon HT, Chekka K, Darnule A, Chung B, Wille O, Malik K: Evidence-based case report: The prevention and management of postherpetic neuralgia with emphasis on interventional procedures. *Reg Anesth Pain Med* 34:514-521, 2009
- Borjesson M, Andrell P, Lundberg D, Mannheimer C: Spinal cord stimulation in severe angina pectoris-a systematic review based on the Swedish Council on Technology assessment in health care report on long-standing pain. *Pain* 140:501-508, 2008
- Braunwald E, Epstein SE, Glick G, Wechsler AS, Braunwald NS: Relief of angina pectoris by electrical stimulation of the carotid-sinus nerves. *N Engl J Med* 277:1278-1283, 1967
- Buchser E, Durrer A, Albrecht E: Spinal cord stimulation for the management of refractory angina pectoris. *J Pain Symptom Manage* 31:S36-42, 2006
- Cheng K, Sainsbury P, Fisher M, de Silva R: Management of Refractory Angina Pectoris. *Eur Cardiol* 11:69-76, 2016
- de Jongste MJ, Hautvast RW, Hillege HL, Lie KI: Efficacy of spinal cord stimulation as adjuvant therapy for intractable angina pectoris: A prospective, randomized clinical study. Working Group on Neurocardiology. *J Am Coll Cardiol* 23:1592-1597, 1994
- Ding Y, Li H, Hong T, Zhao R, Yao P, Zhao G: Efficacy and safety of computed tomography-guided pulsed radiofrequency modulation of thoracic dorsal root ganglion on herpes zoster neuralgia. *Neuromodulation* 22:108-114, 2019
- Dunteman E: Peripheral nerve stimulation for unremitting ophthalmic postherpetic neuralgia. *Neuromodulation* 5:32-37, 2002
- Dyer MT, Goldsmith KA, Khan SN, Sharples LD, Freeman C, Hardy I, Buxton MJ, Schofield PM: Clinical and cost-effectiveness analysis of an open label, single-centre, randomised trial of spinal cord stimulation (SCS) versus percutaneous myocardial laser revascularisation (PMR) in patients with refractory angina pectoris: The SPiRiT trial. *Trials* 9:40, 2008
- Eddicks S, Maier-Hauff K, Schenk M, Muller A, Baumann G, Theres H: Thoracic spinal cord stimulation improves functional status and relieves symptoms in patients with refractory angina pectoris: The first placebo-controlled randomised study. *Heart* 93:585-590, 2007
- Ekre O, Eliasson T, Norrsell H, Wahrborg P, Mannheimer C, Electrical Stimulation versus Coronary Artery Bypass Surgery in Severe Angina P: Long-term effects of spinal cord stimulation and coronary artery bypass grafting on quality of life and survival in the ESBY study. *Eur Heart J* 23:1938-1945, 2002
- Eldabe S, Thomson S, Duarte R, Brookes M, deBelder M, Raphael J, Davies E, Taylor R: The effectiveness and cost-effectiveness of spinal cord stimulation for refractory angina (RASCAL Study): A pilot randomized controlled trial. *Neuromodulation* 19:60-70, 2016
- Feller L, Jadwat Y, Bouckaert M: Herpes zoster post-herpetic neuralgia. *SADJ* 60:432, 436,437, 2005
- Garry EM, Delaney A, Anderson HA, Sirinathsinghi EC, Clapp RH, Martin WJ, Kinchington PR, Krah DL, Abbadie C, Fleetwood-Walker SM: Varicella zoster virus induces neuropathic changes in rat dorsal root ganglia and behavioral reflex sensitisation that is attenuated by gabapentin or sodium channel blocking drugs. *Pain* 118:97-111, 2005

19. Hautvast RW, Blanksma PK, DeJongste MJ, Pruim J, van der Wall EE, Vaalburg W, Lie KI: Effect of spinal cord stimulation on myocardial blood flow assessed by positron emission tomography in patients with refractory angina pectoris. *Am J Cardiol* 77:462-467, 1996
20. Hautvast RW, DeJongste MJ, Staal MJ, van Gilst WH, Lie KI: Spinal cord stimulation in chronic intractable angina pectoris: A randomized, controlled efficacy study. *Am Heart J* 136:1114-1120, 1998
21. Hope-Simpson RE: Posttherpetic neuralgia. *J R Coll Gen Pract* 25:571-575, 1975
22. Imran TF, Malapero R, Qavi AH, Hasan Z, de la Torre B, Patel YR, Yong RJ, Djousse L, Gaziano JM, Gerhard-Herman MD: Efficacy of spinal cord stimulation as an adjunct therapy for chronic refractory angina pectoris. *Int J Cardiol* 227:535-542, 2017
23. Jeon YH: Spinal cord stimulation in pain management: A review. *Korean J Pain* 25:143-150, 2012
24. Johnson MD, Burchiel KJ: Peripheral stimulation for treatment of trigeminal posttherpetic neuralgia and trigeminal posttraumatic neuropathic pain: A pilot study. *Neurosurgery* 55:135-141; discussion 141-142, 2004
25. Johnson RW: Zoster-associated pain: What is known, who is at risk and how can it be managed? *Herpes* 14 Suppl 2:30-34, 2007
26. Johnson RW, Wasner G, Saddier P, Baron R: Posttherpetic neuralgia: Epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Neurother* 7:1581-1595, 2007
27. Kost RG, Straus SE: Posttherpetic neuralgia-pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med* 335:32-42, 1996
28. Kouroukli I, Neofytos D, Panaretou V, Zompolas V, Papastergiou D, Sanidas G, Papavassilopoulou T, Georgiou L: Peripheral subcutaneous stimulation for the treatment of intractable posttherpetic neuralgia: Two case reports and literature review. *Pain Pract* 9:225-229, 2009
29. Kurklinsky S, Palmer SC, Arroliga MJ, Ghazi SM: Neuromodulation in posttherpetic neuralgia: Case reports and review of the literature. *Pain Med* 19:1237-1244, 2018
30. Lanza GA, Grimaldi R, Greco S, Ghio S, Sarullo F, Zuin G, De Luca A, Allegri M, Di Pede F, Castagno D, Turco A, Sapio M, Pinato G, Cioni B, Trevi G, Crea F: Spinal cord stimulation for the treatment of refractory angina pectoris: A multicenter randomized single-blind study (the SCS-ITA trial). *Pain* 152:45-52, 2011
31. Latif OA, Nedeljkovic SS, Stevenson LW: Spinal cord stimulation for chronic intractable angina pectoris: A unified theory on its mechanism. *Clin Cardiol* 24:533-541, 2001
32. Mannheimer C, Camici P, Chester MR, Collins A, DeJongste M, Eliasson T, Follath F, Hellemans I, Herlitz J, Luscher T, Pasic M, Thelle D: The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J* 23:355-370, 2002
33. Mannheimer C, Carlsson CA, Ericson K, Vedin A, Wilhelmsson C: Transcutaneous electrical nerve stimulation in severe angina pectoris. *Eur Heart J* 3:297-302, 1982
34. Mannheimer C, Eliasson T, Augustinsson LE, Blomstrand C, Emanuelsson H, Larsson S, Norrsell H, Hjalmarsson A: Electrical stimulation versus coronary artery bypass surgery in severe angina pectoris: The ESBY study. *Circulation* 97:1157-1163, 1998
35. McNab D, Khan SN, Sharples LD, Ryan JY, Freeman C, Caine N, Tait S, Hardy I, Schofield PM: An open label, single-centre, randomized trial of spinal cord stimulation vs. percutaneous myocardial laser revascularization in patients with refractory angina pectoris: The SPiRiT trial. *Eur Heart J* 27:1048-1053, 2006
36. Murphy DF, Giles KE: Dorsal column stimulation for pain relief from intractable angina pectoris. *Pain* 28:365-368, 1987
37. Sanderson JE, Brooksby P, Waterhouse D, Palmer RB, Neubauer K: Epidural spinal electrical stimulation for severe angina: A study of its effects on symptoms, exercise tolerance and degree of ischaemia. *Eur Heart J* 13:628-633, 1992
38. Stidd DA, Wuollet AL, Bowden K, Price T, Patwardhan A, Barker S, Weinand ME, Annabi J, Annabi E: Peripheral nerve stimulation for trigeminal neuropathic pain. *Pain Physician* 15:27-33, 2012
39. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ, Guidelines ESCCfP, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tenders M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document R, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hämäläinen M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A, Zamorano JL: 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 34:2949-3003, 2013
40. Taylor RS, De Vries J, Buchser E, Dejongste MJ: Spinal cord stimulation in the treatment of refractory angina: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 9:13, 2009
41. Wang S, Li Q, Fang H, Yang H, Su D, Tao YX, Wang Z, Wang X, Yang Z: Spinal cord stimulation versus other therapies in patients with Refractory Angina: A meta-analysis. *Transl Perioper Pain Med* 2:31-41, 2017
42. Williams B, Menon M, Satran D, Hayward D, Hodges JS, Burke MN, Johnson RK, Poulouse AK, Traverse JH, Henry TD: Patients with coronary artery disease not amenable to traditional revascularization: Prevalence and 3-year mortality. *Catheter Cardiovasc Interv* 75:886-891, 2010
43. Zipes DP, Svorkdal N, Berman D, Boortz-Marx R, Henry T, Lerman A, Ross E, Turner M, Irwin C: Spinal cord stimulation therapy for patients with refractory angina who are not candidates for revascularization. *Neuromodulation* 15:550-558; discussion 558-559, 2012