

Hogyan menedzseljük a mellkasi fájdalommal jelentkező beteget?

Zámolyi Károly

Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Budapest

Előadás célja

- Két új krónikus koronária szindróma ajánlás jelent meg (2019 ESC, 2021 AHA)
- Mellkasi fájdalom esetén az első észlelő orvosnak a legnagyobb a felelőssége
- Teendőket illetően nehéz a döntés – háziorvos- kardiológus együttműködés
- Terheléses ekg leértékelődött?
- Képalkotó vizsgálatok elérhetősége (CCTA)
- Kell mindig koronária intervenció?
- Új prevenciós gyógyszerek

Mellkasi fájdalom - teendők

1. Nő vagy férfi – kor (idős-fiatal) – perimenopausa, korai menopausa
2. Családi anamnézis - < 55 év infarctus
3. Rizikó faktorok – hypertonia, diabetes, dohányzás, hyperlipidaemia
4. Volt-e korábbi esemény (infarctus, instabil angina, TIA, stroke, perif.érbetegség)
5. Laborleletek (**hsCRP**, lipidek, HbA1c, GFR, TSH)
6. Korábbi vizsgálati leletek (carotis UH)
7. Mellkasi fájdalom részletes kikérdezése
8. Akut (ACS) leválasztása (tünetek, ekg, esetleg troponin)
9. Ha krónikus mellkasi fájdalom – mennyi a valószínűsége a koronária betegségnek?
Pre-test probabilitás a rizikó faktorokon és a tüneteken múlik
10. Kardiológiai konzílium – döntés a vizsgálatokról és a kezelésről- adjunk béta-blockolót

Risk-Enhancing Factors

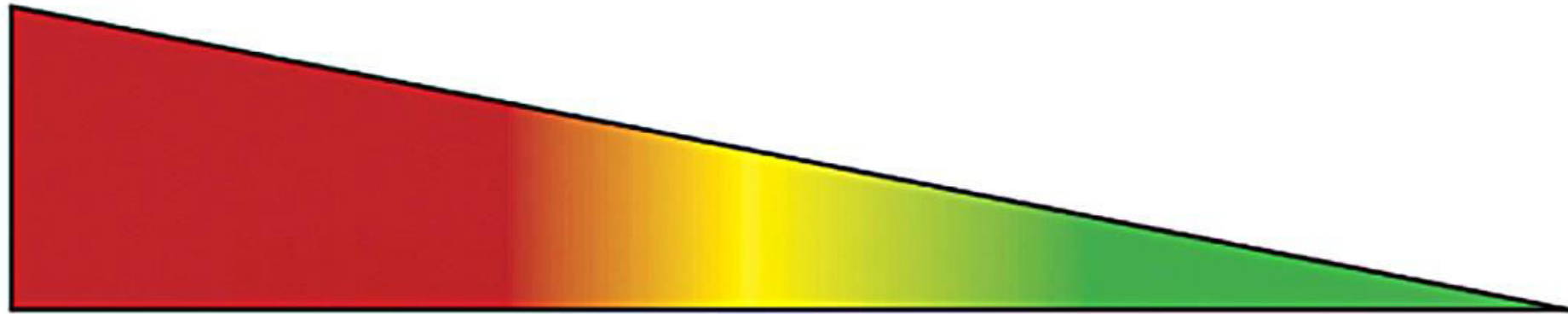
- **Family history of premature ASCVD** (males, age <55 y; females, age <65 y)
- **Primary hypercholesterolemia** (LDL-C, 160–189 mg/dL [4.1–4.8 mmol/L]; non-HDL-C 190–219 mg/dL [4.9–5.6 mmol/L])*
- **Metabolic syndrome** (increased waist circumference [by ethnically appropriate cutpoints], elevated triglycerides [>150 mg/dL, nonfasting], elevated blood pressure, elevated glucose, and low HDL-C [<40 mg/dL in men; <50 mg/dL in women] are factors; a tally of 3 makes the diagnosis)
- **Chronic kidney disease** (eGFR 15–59 mL/min/1.73 m² with or without albuminuria; not treated with dialysis or kidney transplantation)
- **Chronic inflammatory conditions**, such as psoriasis, RA, lupus, or HIV/AIDS
- **History of premature menopause (before age 40 y) and history of pregnancy-associated conditions that increase later ASCVD risk, such as preeclampsia**
- **High-risk race/ethnicity** (e.g., South Asian ancestry)
- **Lipids/biomarkers:** associated with increased ASCVD risk
 - Persistently elevated* primary hypertriglyceridemia (≥175 mg/dL, nonfasting)
 - If measured:
 - **Elevated high-sensitivity C-reactive protein (≥2.0 mg/L)**
 - **Elevated Lp(a):** A relative indication for its measurement is family history of premature ASCVD. An Lp(a) ≥50 mg/dL or ≥125 nmol/L constitutes a risk-enhancing factor, especially at higher levels of Lp(a).
 - **Elevated apoB (≥130 mg/dL):** A relative indication for its measurement would be triglyceride ≥200 mg/dL. A level ≥130 mg/dL corresponds to an LDL-C >160 mg/dL and constitutes a risk-enhancing factor
 - **ABI (<0.9)**

Mellkasi fájdalom - teendők

1. Nő vagy férfi – kor (idős-fiatal) – perimenopausa, korai menopausa
 2. Családi anamnézis - < 55 év infarctus
 3. Rizikó faktorok – hypertonia, diabetes, dohányzás, hyperlipidaemia
 4. Volt-e korábbi esemény (infarctus, instabil angina, TIA, stroke, perif.érbetegség)
 5. Laborleletek (hsCRP, lipidek, HbA1c, GFR, TSH)
 6. Korábbi vizsgálati leletek (carotis UH)
 7. Mellkasi fájdalom részletes kikérdezése
 8. Fizikális vizsgálat - ekg
 9. Akut (ACS) leválasztása (tünetek, ekg, esetleg troponin)
 10. Ha krónikus mellkasi fájdalom – mennyi a valószínűsége a koronária betegségnek?
Pre-test probabilitás a rizikó faktorokon és a tüneteken alapul
1. Kardiológiai konzílium – döntés a vizsgálatokról és a kezelésről- adjunk béta-blockolót

Mellkasi fájdalom karakterisztikája

- Fájdalom jellege, erőssége (10-es skála)
- Éles fájdalom- belégzésre és fekvé fokozódik- nem ischemiás eredetű
- Hogyan kezdődik, meddig tart, NG reagál-e
- Fokozatos erősödés – angina, hirtelen tépő acut aorta syndroma
- Néhány másodperces fájdalom – nem ischemia
- Szűk területre lokalizálódik – nem ischemia
- Precipitáló tényezők
- Emotionális stressz, terhelés mint trigger – angina
- Nyugalmi angina, vagy kisterheléskor jelentkező – ACS
- Nem minden nyugalmi(éjszakai) fájdalom ACS – elmúlt 2 nap,éjszaka
- Pozicionális – nem ischemiás (musculoskeletal)
- Kisérő tünetek – verejtékezés, hányinger, palpitatio, dyspnoe, syncope



- Central
- Pressure
- Squeezing
- Gripping
- Heaviness
- Tightness
- Exertional/stress-related
- Retrosternal

- Left-sided
- Dull
- Aching

- Stabbing
(szúró)

- Right-sided
- Tearing
- Ripping
- Burning

- Sharp
- Fleeting
- Shifting
- Pleuritic
- Positional

High

Low

Probability of Ischemia

Mellkasi fájdalom karakterisztikája

- Fájdalom jellege, erőssége (10-es skála)
- Éles fájdalom- belégzésre és fekvé fokozódik- nem ischemiás eredetű
- Hogyan kezdődik, meddig tart, NG reagál-e
- Fokozatos erősödés – angina, hirtelen tépő acut aorta syndroma
- Néhány másodperces fájdalom – nem ischemia
- Szűk területre lokalizálódik – nem ischemia
- Precipitáló tényezők
- Emotionális stressz, terhelés mint trigger – angina
- Nyugalmi angina, vagy kisterheléskor jelentkező – ACS
- Nem minden nyugalmi(éjszakai) fájdalom ACS – elmúlt 2 nap,éjszaka
- Pozicionális – nem ischemiás (musculoskeletal)
- Kisérő tünetek – verejtékezés, hányinger, palpitatio, dyspnoe, syncope

ACS-ben gyakori a refluxra utaló tünetegyüttes

- Retrosternalis égés-puffadás-20%
- Gyomorszájban érzett fájdalom-20%
- Antacidra kedvező hatás-15%
- Étkezés alatt kezdődik a fájdalom -8%
- Fokozódó böfögés-47%
- GERD gyakran együtt jár koronária betegséggel

Acute Coronary Syndromes

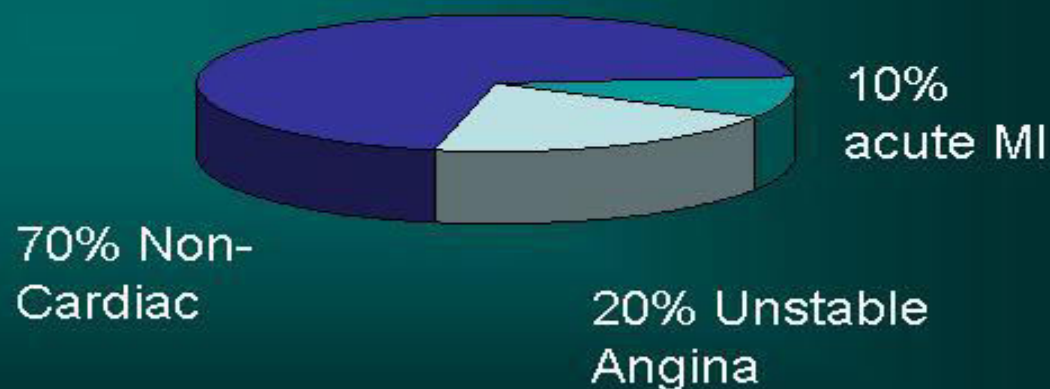
Chest Pain Evaluation

The Dilemma

- 1.4 million admissions for unstable angina in 1996¹
- Unnecessary hospitalization for chest pain costs > \$12 billion²

Diagnostic Marker Cooperative Study³

955 consecutive chest pain patients



¹ACC/AHA 2002 Unstable Angina/NSTEMI Guidelines

²DRG Handbook 1997

³Fromm et al J Am Coll Cardiol 1998;31(Suppl A):74A

1.4.2. Defining Chest Pain

Recommendations for Defining Chest Pain

Referenced studies that support the recommendations are summarized in [Online Data Supplements 1 and 2](#).

COR	LOE	Recommendations
1	B-NR	1. An initial assessment of chest pain is recommended to triage patients effectively on the basis of the likelihood that symptoms may be attributable to myocardial ischemia. ¹⁻⁷
1	C-LD	2. Chest pain should not be described as atypical, because it is not helpful in determining the cause and can be misinterpreted as benign in nature. Instead, chest pain should be described as cardiac, possibly cardiac, or noncardiac because these terms are more specific to the potential underlying diagnosis.

Patients with angina and/or dyspnoea and suspected coronary artery disease

Clinical classification of suspected angina

Typical angina	Meets the following three characteristics: 1. Constricting discomfort in the front of the chest or in the neck, jaw, shoulder, or arm; 2. Precipitated by physical exertion; 3. Relieved by rest or nitrates within 5 min.
Atypical angina	Meets two of these characteristics.
Non-anginal chest pain	Meets only one or none of these characteristics.

Patients with angina and/or dyspnoea and suspected coronary artery disease

Canadian Cardiovascular Society grading of effort angina severity

Class	Description of angina severity	
I	Angina only with strenuous exertion	Presence of angina during strenuous, rapid, or prolonged ordinary activity (walking or climbing the stairs).
II	Angina with moderate exertion	Slight limitation of ordinary activities when they are performed rapidly, after meals, in cold, in wind, under emotional stress, or during the first few hours after waking up, but also walking uphill, climbing more than one flight of ordinary stairs at a normal pace, and in normal conditions.
III	Angina with mild exertion	Having difficulties walking one or two blocks, or climbing one flight of stairs, at normal pace and conditions.
IV	Angina at rest	No exertion needed to trigger angina.

©ESC

Mellkasi fájdalom - teendők

1. Nő vagy férfi – kor (idős-fiatal) – perimenopausa, korai menopausa
2. Családi anamnézis - < 55 év infarctus
3. Rizikó faktorok – hypertonia, diabetes, dohányzás, hyperlipidaemia
4. Volt-e korábbi esemény (infarctus, instabil angina, TIA, stroke, perif.érbetegség)
5. Laborleletek (hsCRP, lipidek, HbA1c, GFR, TSH)
6. Korábbi vizsgálati leletek (carotis UH)
7. Mellkasi fájdalom részletes kikérdezése
8. Fizikális vizsgálat - ekg
9. Akut (ACS) leválasztása (tünetek, ekg, esetleg troponin)
10. Ha krónikus mellkasi fájdalom – mennyi a valószínűsége a koronária betegségnek?

Pre-test probabilitás a rizikó faktorokon és a tüneteken alapul

1. Kardiológiai konzílium – döntés a vizsgálatokról és a kezelésről- adjunk béta-blockolót

Patients with angina and/or dyspnoea and suspected coronary artery disease

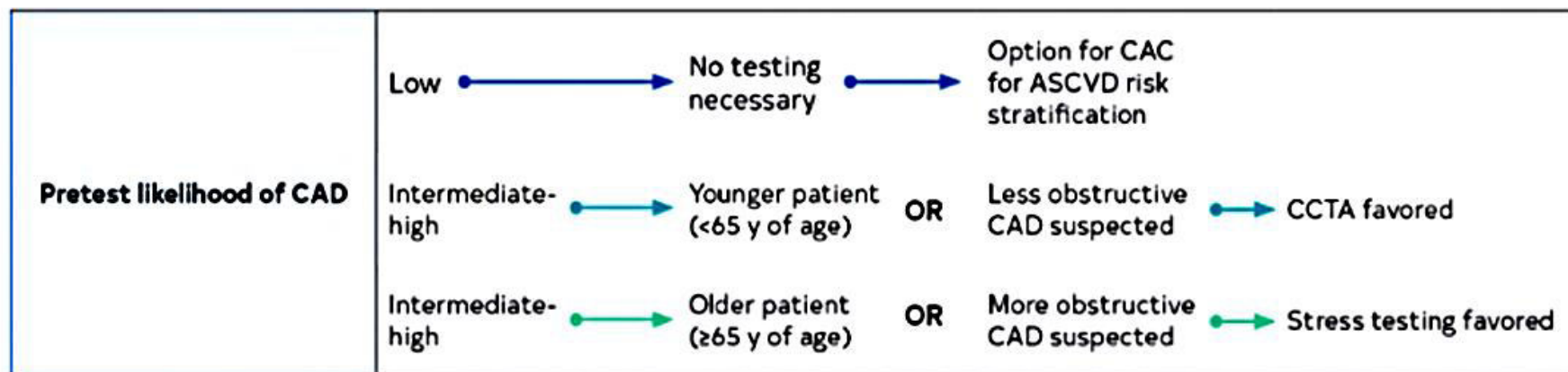
Pre-test probability of coronary artery disease

	Typical		Atypical		Non-anginal			Dyspnoea ^a	
Age	M	W	M	W	M	W		M	W
30–39	3%	5%	4%	3%	1%	1%		0%	3%
40–49	22%	10%	10%	6%	3%	2%		12%	3%
50–59	32%	13%	17%	6%	11%	3%		20%	9%
60–69	44%	16%	26%	11%	22%	6%		27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%		32%	12%

^a In addition to the classic Diamond and Forrester classes, patients with dyspnoea only or dyspnoea as the primary symptom are included. The dark green shaded regions denote the groups in which non-invasive testing is most beneficial (pre-test probability >15%). The light green shaded regions denote the groups with pre-test probability of CAD between 5-15% in which the testing for diagnosis may be considered after assessing the overall clinical likelihood based on modifiers of pre-test probability.

Table 2. High IHD Clinical Risk Markers for Symptomatic Women (Table view)

Peripheral arterial disease
Diabetes mellitus: 10-y history or poorly controlled in a woman >40 y of age
Chronic obstructive lung disease
Transient ischemic attacks or cerebrovascular accident
Chronic kidney disease
Functional disability: inability to perform activities of daily living or <5 estimated DASI METs



	Favors use of CCTA	Favors use of stress imaging
Goal	• Rule out obstructive CAD • Detect nonobstructive CAD	• Ischemia-guided management
Availability and expertise	• High-quality imaging and expert interpretation routinely available	• High-quality imaging and expert interpretation routinely available
Likelihood of obstructive CAD	• Age <65 y	• Age ≥65 y
Prior test results	• Prior functional study inconclusive	• Prior CCTA inconclusive
Other compelling indications	• Anomalous coronary arteries • Require evaluation of aorta or pulmonary arteries	• Suspect scar (especially if PET or stress CMR available) • Suspect coronary microvascular dysfunction (when PET or CMR available)

Patients with angina and/or dyspnoea and suspected coronary artery disease - Use of diagnostic imaging tests (1)

Recommendations	Class	Level
<u>Non-invasive functional imaging for myocardial ischaemia^a or coronary CTA is recommended as the initial test to diagnose CAD in symptomatic patients in whom obstructive CAD cannot be excluded by clinical assessment alone.</u>	I	B
It is recommended that selection of the initial non-invasive diagnostic test is done based on the clinical likelihood of CAD and other patient characteristics that influence test performance, ^b local expertise, and the availability of tests.	I	C
<u>Functional imaging for myocardial ischaemia is recommended if coronary CTA has shown CAD of uncertain functional significance or is not diagnostic.</u>	I	B
<u>Invasive angiography</u> is recommended as an alternative test to diagnose CAD in patients with a high clinical likelihood, severe symptoms refractory to medical therapy or typical angina at a low level <u>of exercise, and</u> clinical evaluation that indicates high event risk. Invasive functional assessment must be available and used to evaluate stenoses before revascularization, unless very high grade (>90% diameter stenosis).	I	B

^a Stress echocardiography, stress cardiac magnetic resonance, single-photon emission CT, or positron emission tomography. ^b Characteristics determining ability to exercise, likelihood of good image quality, expected radiation exposure, and risks or contraindications.

© ESC

Krónikus stabil angina kezelése

Megközelítési lehetőségek

- **Pathomechanizmus** – krónikus alacsony fokozatú gyulladás – jövő útja
- **Konzervatív gyógyszeres kezelés**
 - standard antianginás szerek – oxigén igény és ellátás
 - metabolikus modulátorok - trimetazidin
- **Revaszkularizáció** – PCI vagy CABG
- **Optimális gyógyszeres kezelés + PCI**

A legnehezebb döntés: Az optimális gyógyszeres kezelés mellett kell-e és mikor revaszkularizáció?

Kezelés megkezdése előtt:

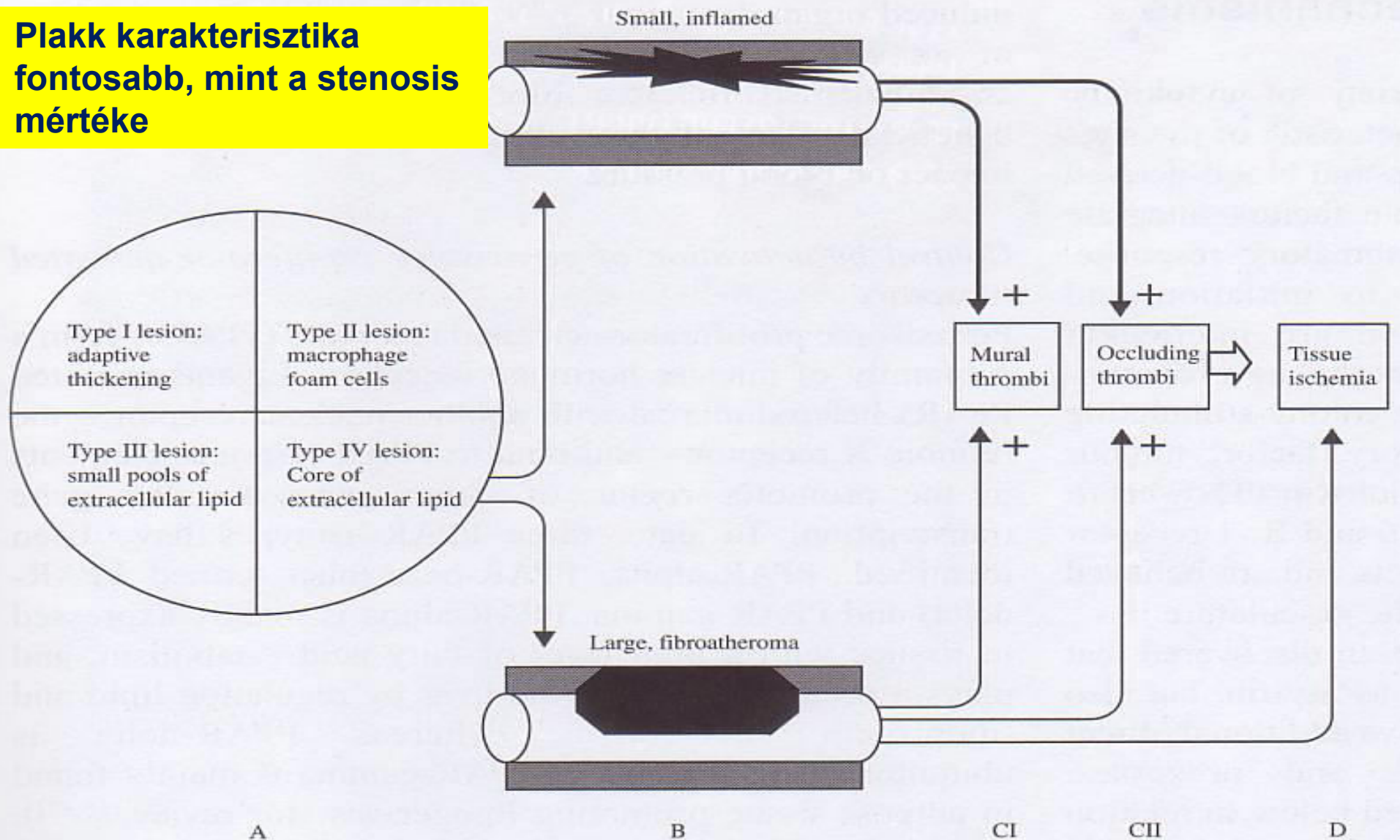
- A koronária betegség pontos diagnózisa
- Szívizom ischemia nem invazív vagy invazív módszerrel történt igazolása
- Plakk karakterisztika – a jövő útja
- A beteg rizikó besorolása - prognózis

Stabil angina kezelés

Kezelési stratégia – döntési szempontok:

- Angina súlyossága
- életminőség – funkcionális kapacitás
- nem, rassz
- ejectios fractio
- beteg compliance
- myocardium ischemia nagysága – nem-invazív tesztek alapján
- angiographiás kép
- plakk karakterisztika – ischemiás vagy nem ischemiás lézió
(IVUS, OCT, PET/CT, MRI, SPECT/CT, EBCT
Near-infrared fluorescence (NIRF) – strukturális-molekuláris
imaging
- társbetegségek (diabetes, vese)

**Plakk karakterisztika
fontosabb, mint a stenosis
mértéke**

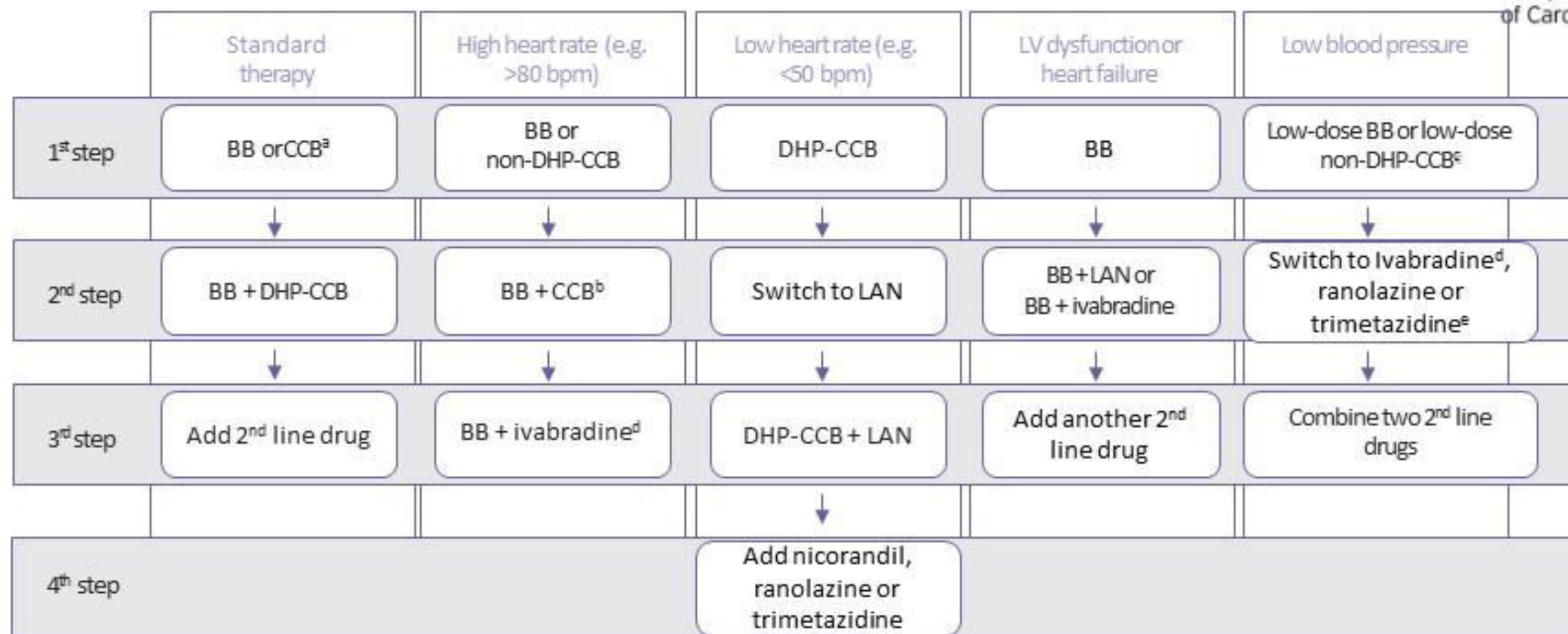


Atherosclerosis: krónikus „alacsony fokozatú” gyulladás
Az atherosclerosis egy autoimmun betegség? (sok evidencia van)

Patients with angina and/or dyspnoea and coronary artery disease –

Long term anti-ischaemic drug therapy in patients with chronic coronary syndromes and specific baseline characteristics.

The proposed stepwise approach must be adapted to each patient's characteristics and preferences.

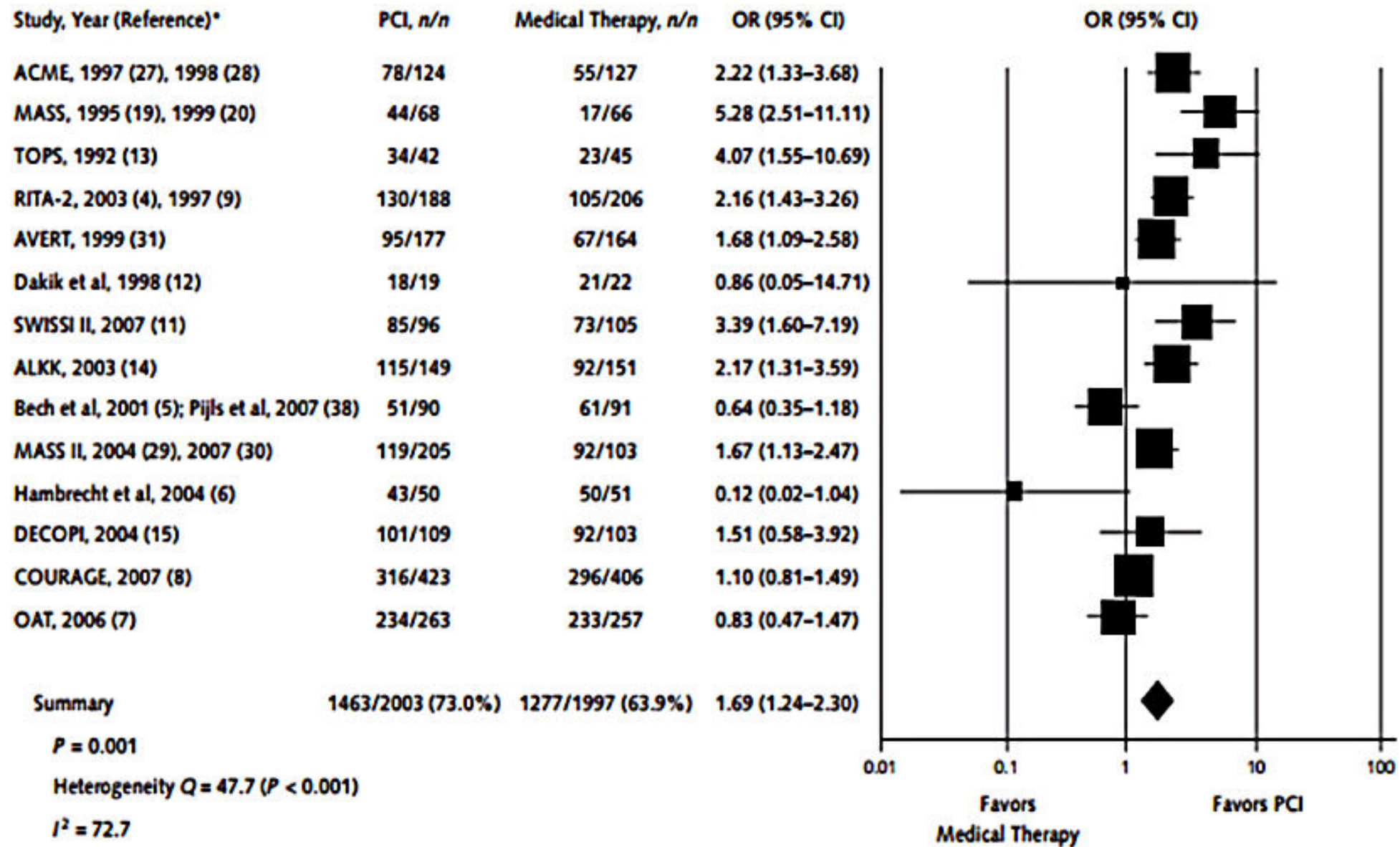


Given the limited evidence on various combinations of drugs in different clinical conditions, the proposed options are only indicative of potential combinations and do not represent formal recommendations. BB = beta-blocker; bpm = beats per minute; CCB = [any class of] calcium channel blocker; DHP-CCB = dihydropyridine calcium channel blocker; HF = heart failure; LAN = long-acting nitrate; LV = left ventricular; non-DHP-CCB = non-dihydropyridine calcium channel blocker. ^aCombination of a BB with a DHP-CCB should be considered as first step; combination of a BB or a CCB with a second-line drug may be considered as a first step; ^bThe combination of a BB and non-DHP-CCB should initially use low doses of each drug under close monitoring of tolerance, particularly heart rate and blood pressure; ^cLow-dose BB or low-dose non-DHP-CCB should be used under close monitoring of tolerance, particularly heart rate and blood pressure. ^dIvabradine should not be combined with non-DHP-CCB. ^eConsider adding the drug chosen at step 2 to the drug tested at step 1 if blood pressure remains unchanged.

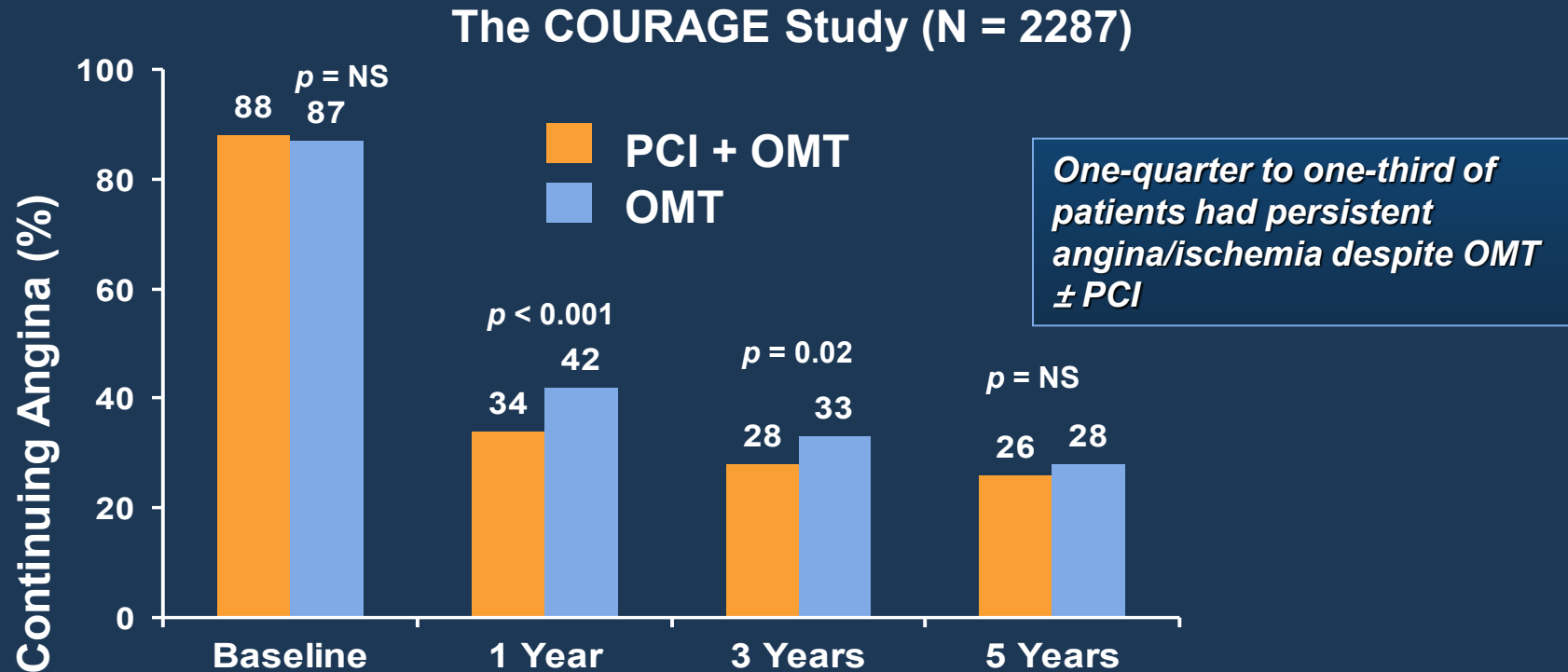
Célfrekvencia

„Stabil angina pectorisban a javasolt nyugalmi célfrekvencia **55-60/perc**, súlyosabb anginában azonban a szívfrekvencia akár 50/perc alá is csökkenthető, ha a bradycardia nem okoz tüneteket”

A revaszkularizáció javítja az anginás tüneteket?



Symptoms of Angina Persist Despite OMT $\pm$ PCI



Ranexa was approved after the COURAGE trial was initiated, and therefore was not part of the trial.

PCI = percutaneous coronary intervention; OMT = optimal medical therapy; CAD = coronary artery disease.

Boden WE, et al. *N Engl J Med.* 2007;356:1503-1516.

**A revaszkularizáció csökkenti-e az infarctus
előfordulását és a halálozást?
Javítja-e a prognózist?**

Chronic CAD & Stable Angina: Revascularization and Outcome

		Mortality	MI
CASS	1981, 1990	↔	↔
ECSS	1982, 1988	↔↓	↔
VACSS	1984, 1998	↔	↔
MASS-1 (p-LAD)	1999	↔	↔
TIME	2001	↔	↔
RITA-2	2003	↔	↔
MASS-2	2007	↔	§↑, ↓*
COURAGE	2007	↔	↔
BARI-2D	2009	↔	↔

(↔) = No Effect, (↓) = Decrease, (↑) = Increase, (§) = Increased with PCI, (*) = Decreased with CABGS.

Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis

- 11 randomizált vizsgálat meta analysisét végezték el, amelyben stabil coronária betegeket vizsgáltak (N=2950)
- 1476 beteg PCI-ben részesült, 1474 gyógyszeres kezelést kapott

EREDMÉNY: a két kezelési forma között nem volt különbség az összhalálozás, a kardialis halálozás, a nem fatalis infarctus és a revaszkularizációs beavatkozások gyakorisága tekintetében

PCI Did Not Reduce Death or MI in SIHD Patients

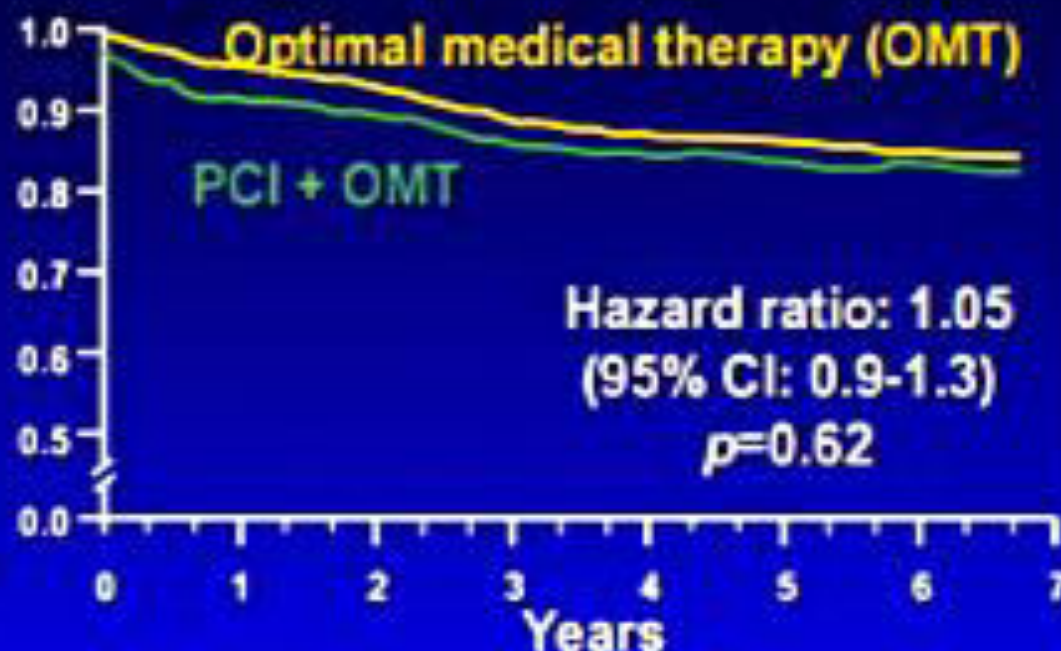
COURAGE Study

2287 stable CAD patients
randomized to
PCI+OMT vs OMT

PCI - complete
revascularization

Both groups received
intensive, guideline-driven
medical therapy & lifestyle
intervention

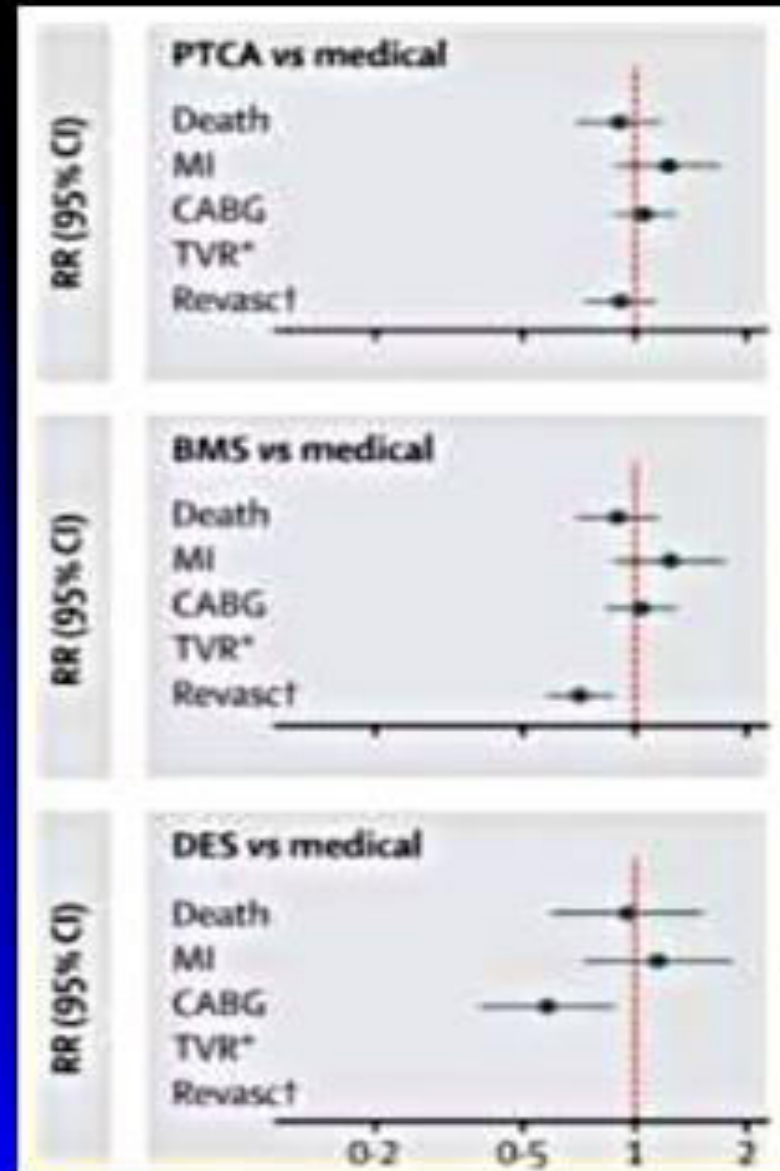
Main trial results – no difference in
long term outcome



Boden et al. *N Engl J Med* 2007 Apr 12;356(15):1503-16.

PCI vs. Medical Therapy in SIHD: A Network Meta-Analysis

- Network meta-analysis of 61 RCTs with 25,388 patients (including COURAGE) found no difference in death or MI between PCI vs. medical therapy
- Evidence supports optimal medical therapy as appropriate initial management approach to SIHD





ISCHEMIA

**International Study Of Comparative Health
Effectiveness With Medical And Invasive
Approaches (ISCHEMIA):**

Primary Report of Clinical Outcomes

Funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute

Judith S. Hochman, MD

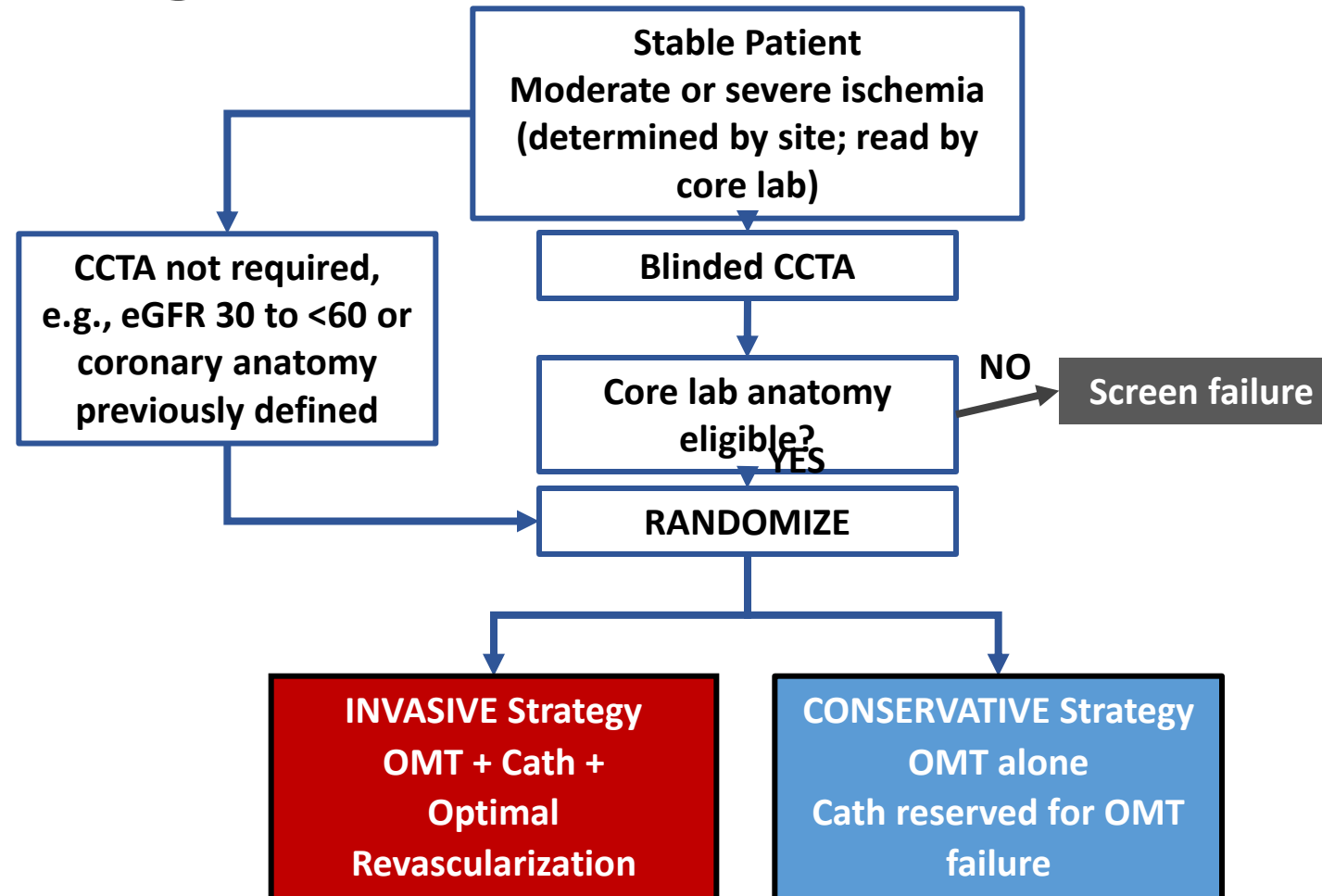
NYU School of Medicine

On behalf of the ISCHEMIA Research

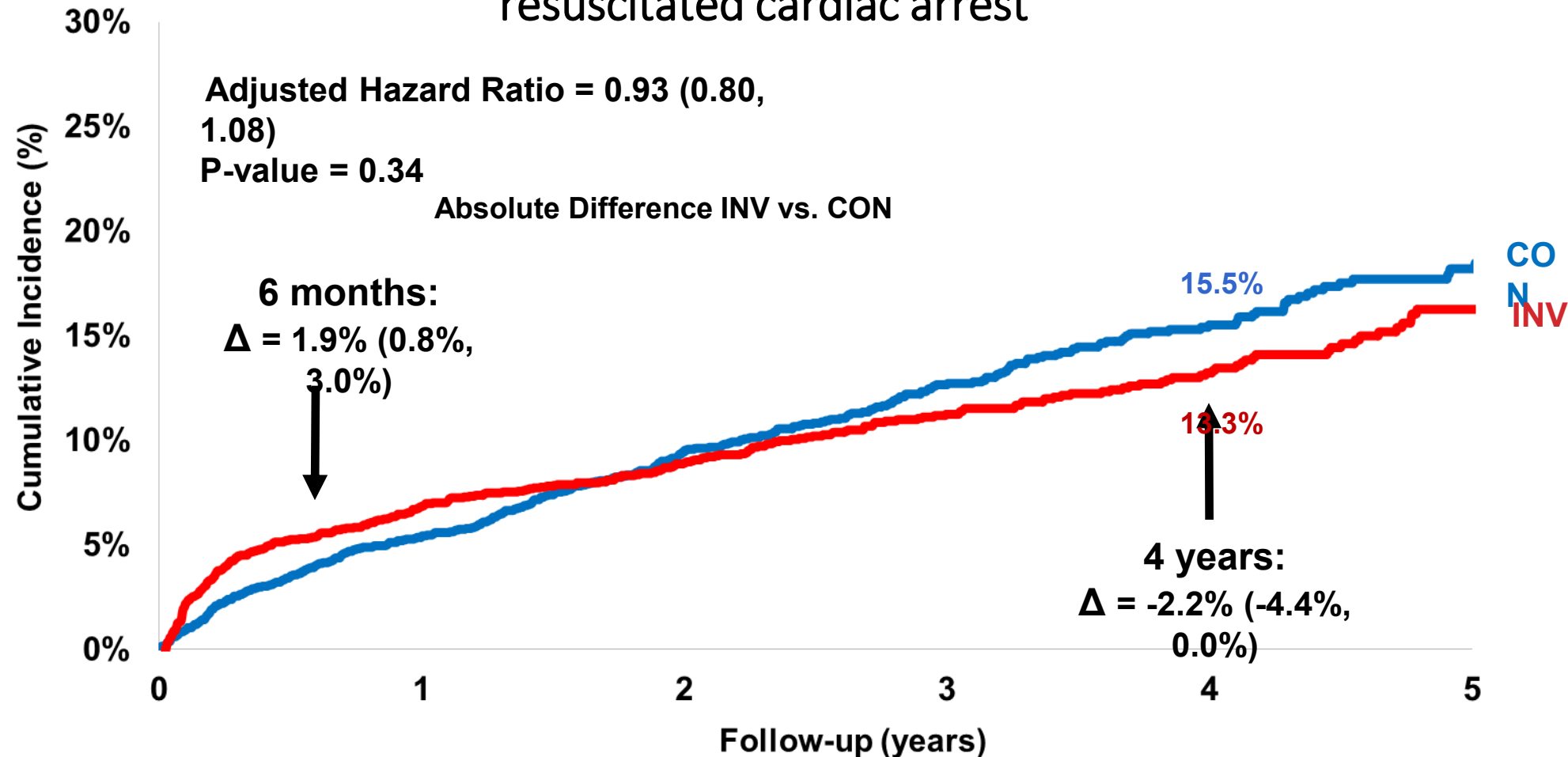
Group

#AHA19

Study Design



Primary Outcome: CV Death, MI, hospitalization for UA, HF or resuscitated cardiac arrest

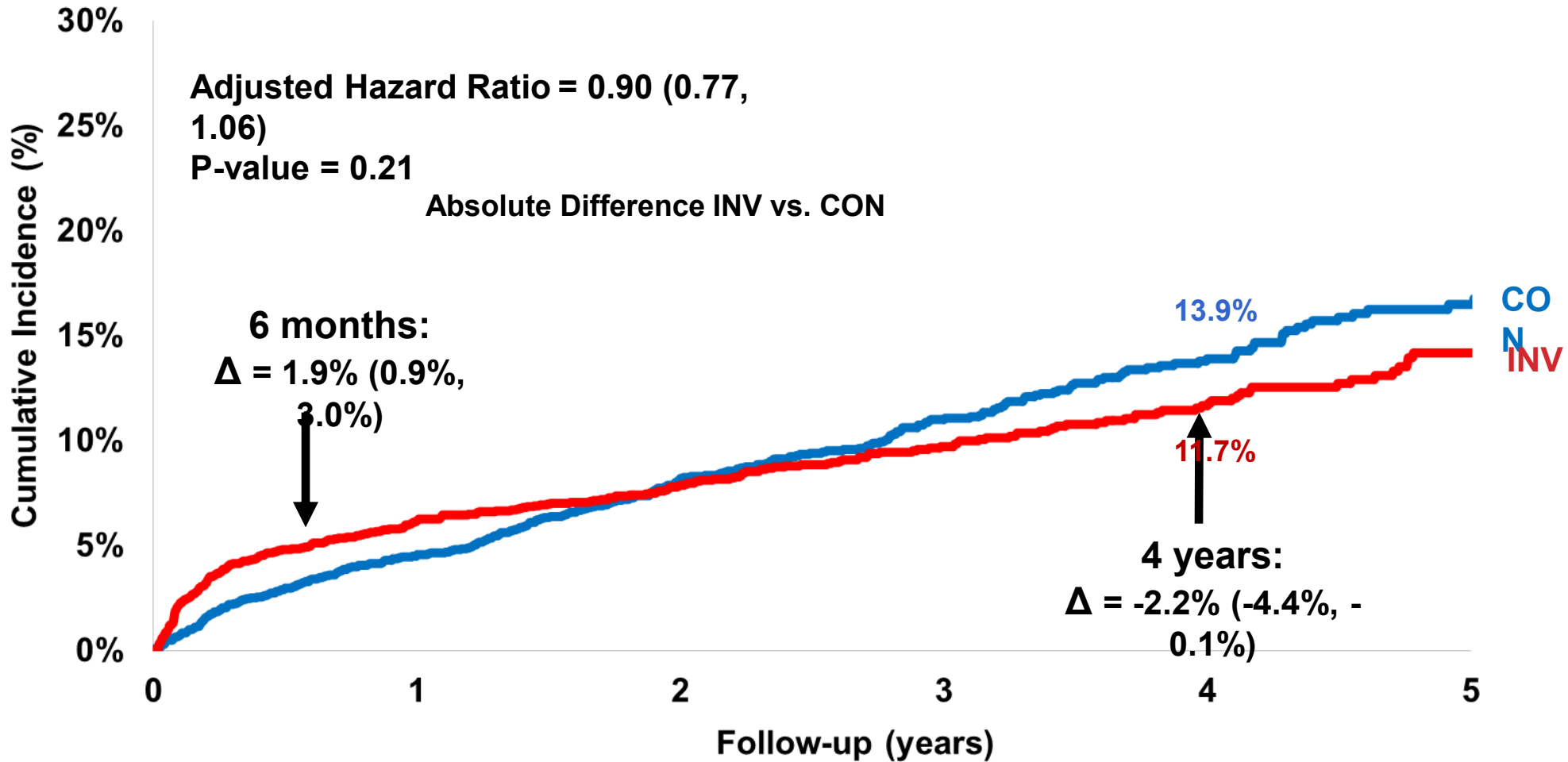


Subjects at Risk

CON	2591	2431	1907	1300	733	293
INV	2588	2364	1908	1291	730	271



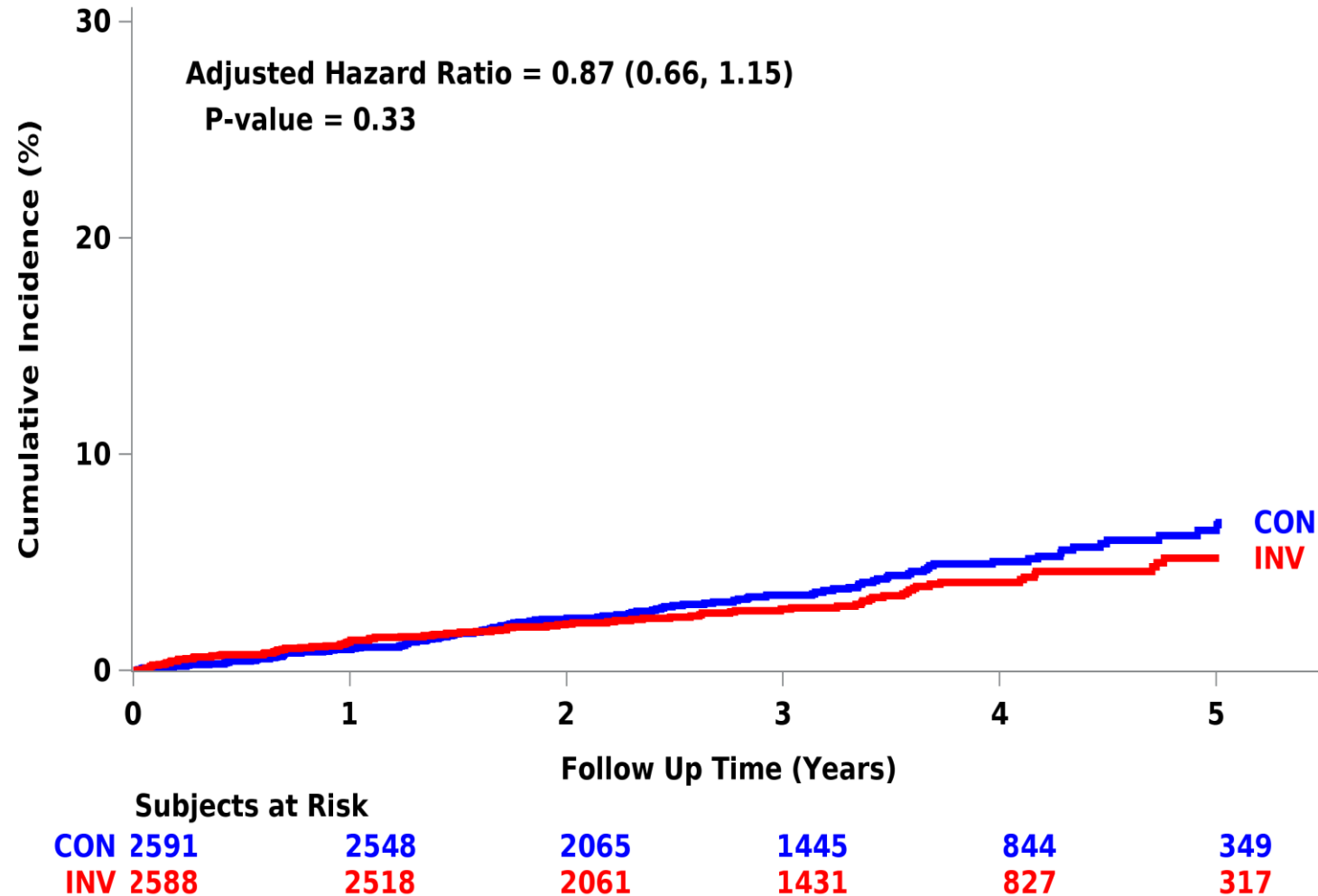
Major Secondary: CV Death or MI



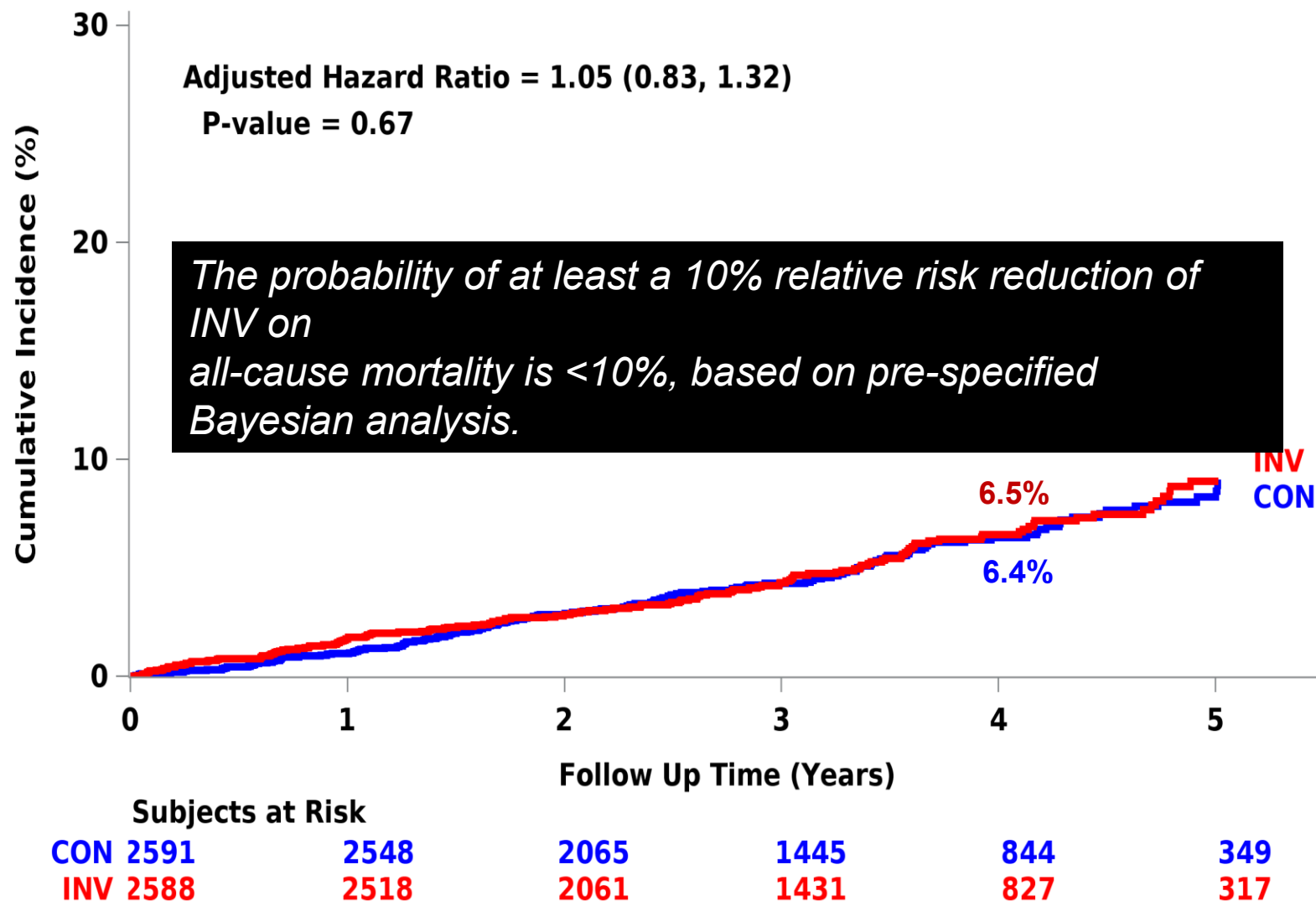
Subjects at Risk

CON	2591	2453	1933	1325	746	298
INV	2588	2383	1933	1314	752	282

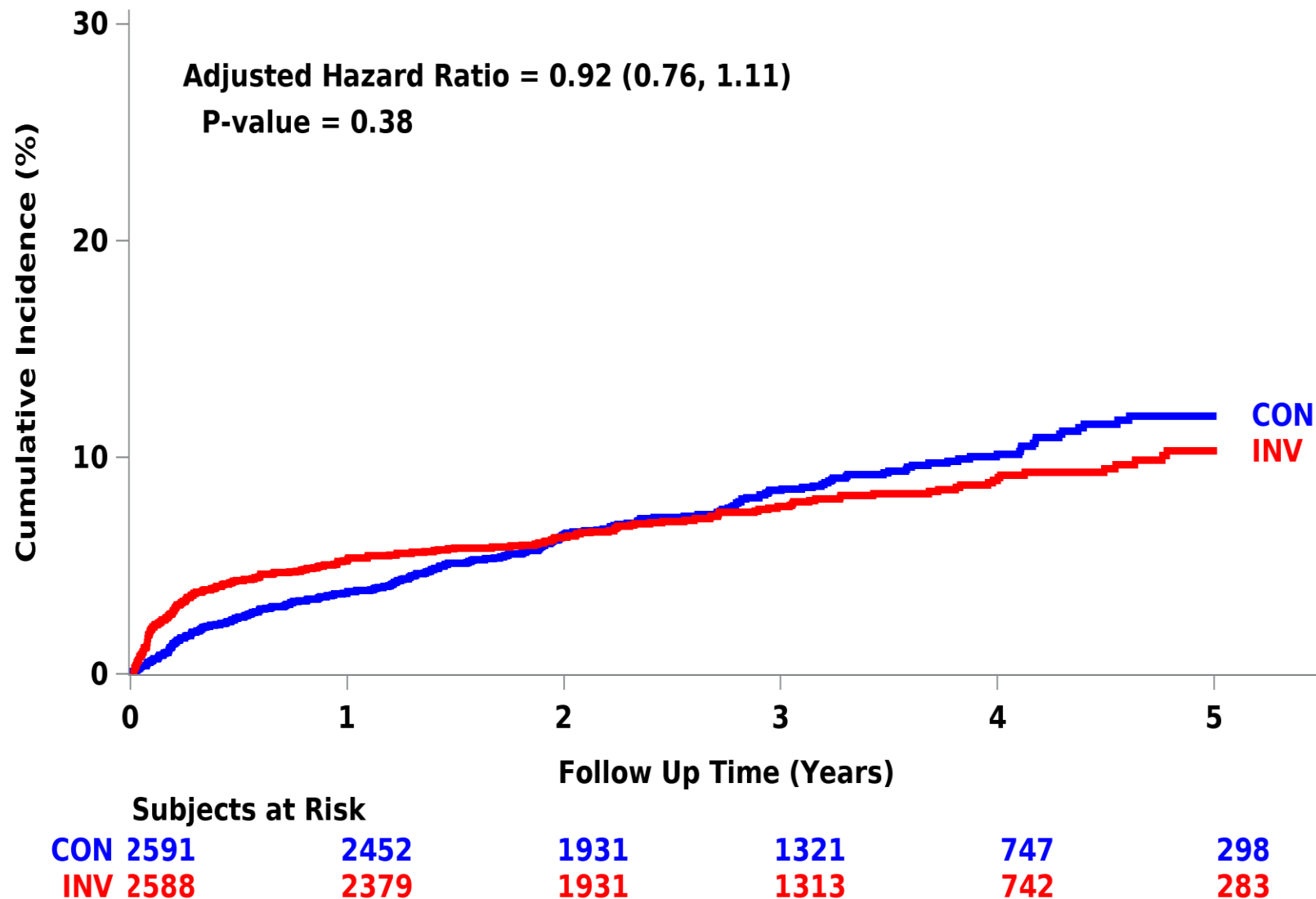
Cardiovascular Death

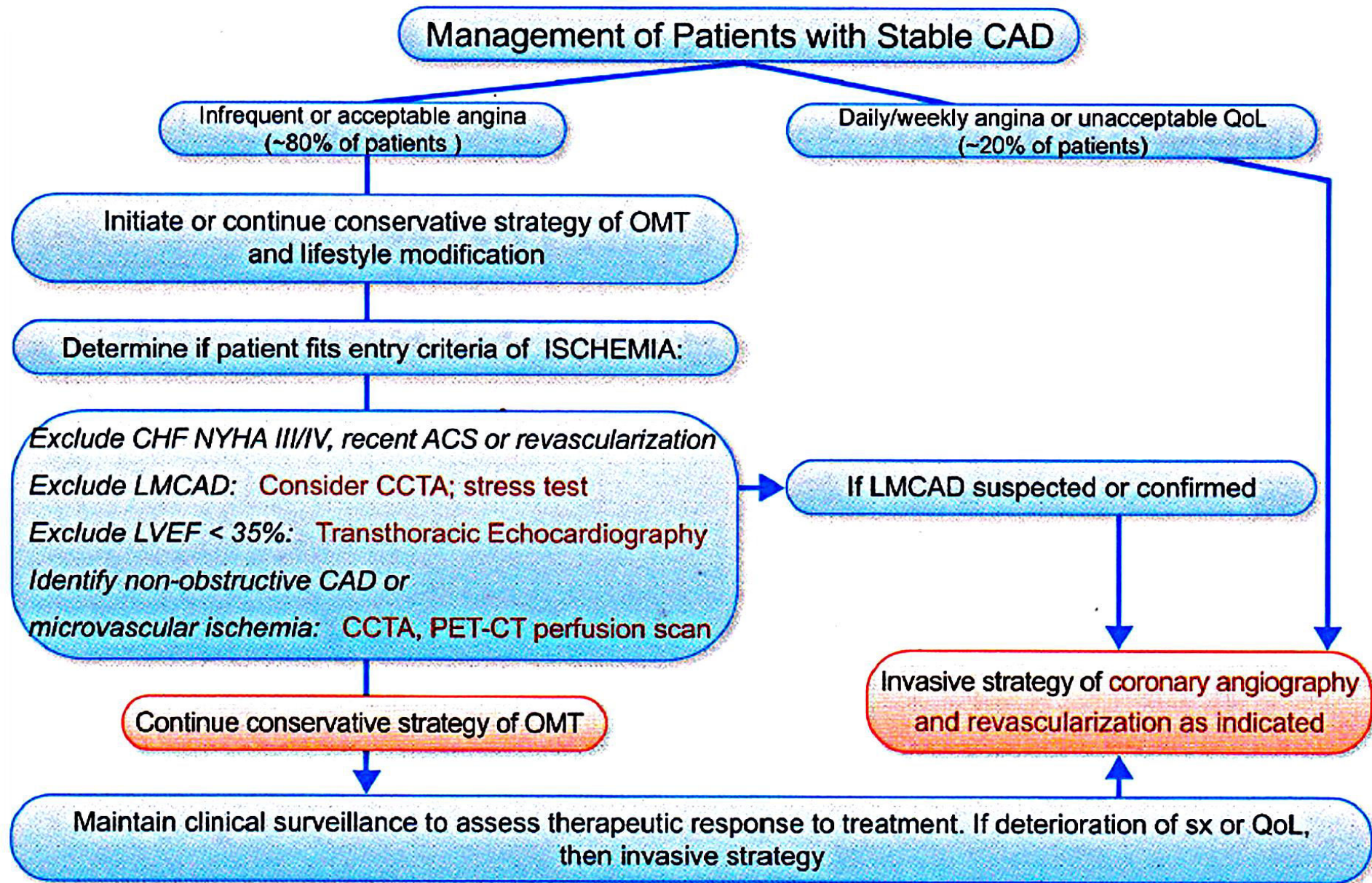


All-Cause Death



Myocardial Infarction





Mi az üzenet?

S
T
A
B
I
L

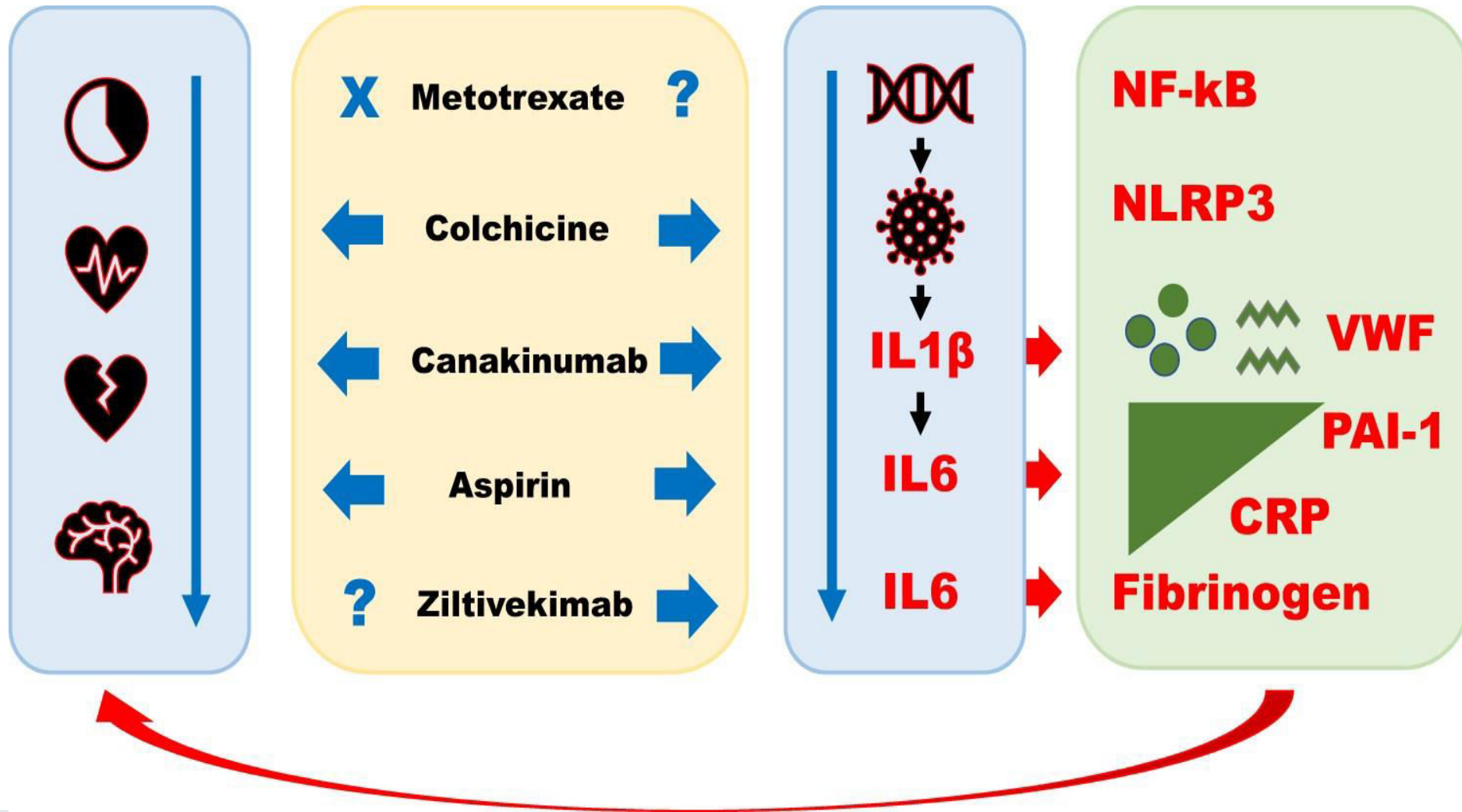
=

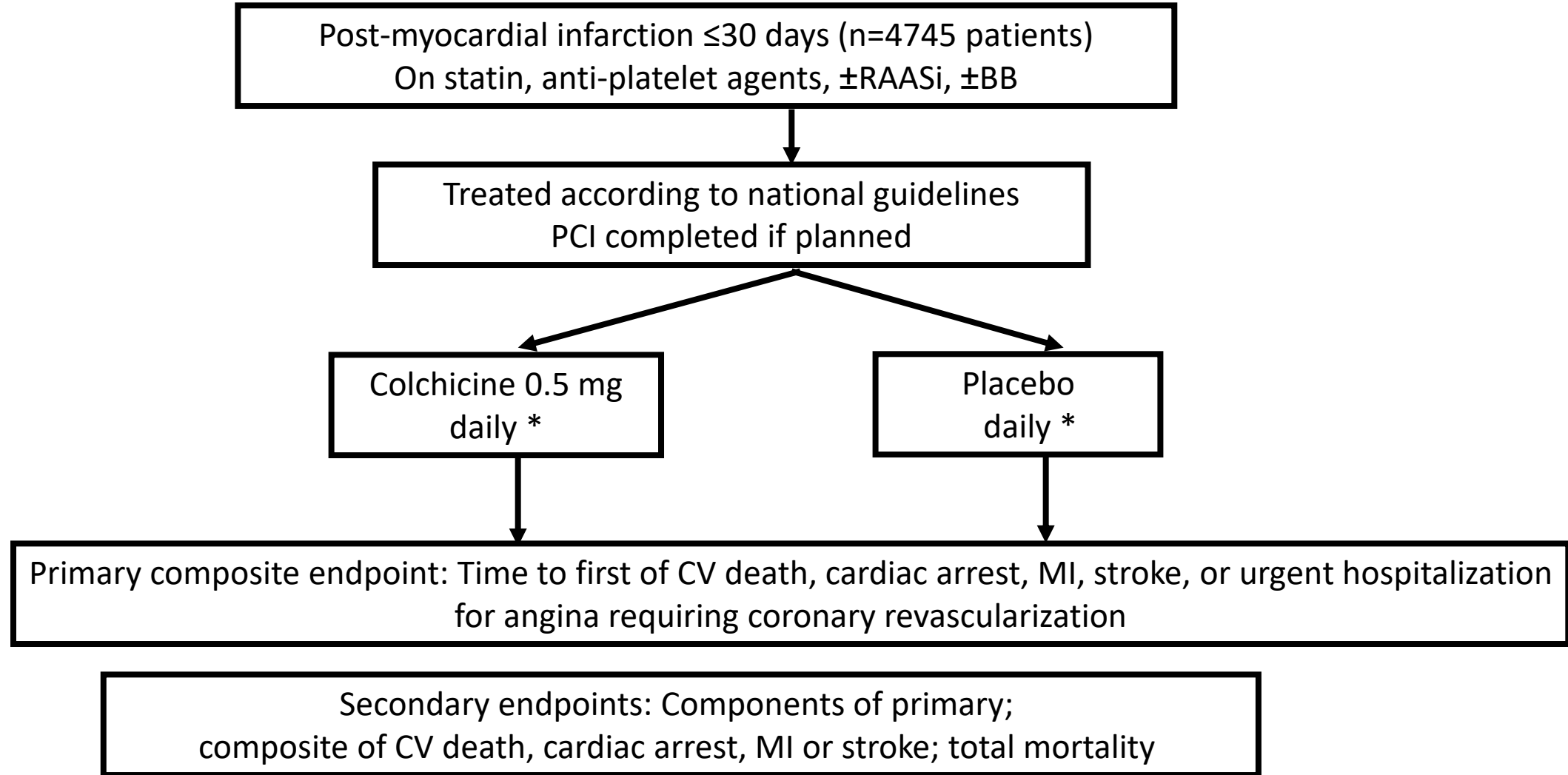
Optimális
gyógyszeres
kezelés

A
N
G
I
N
A

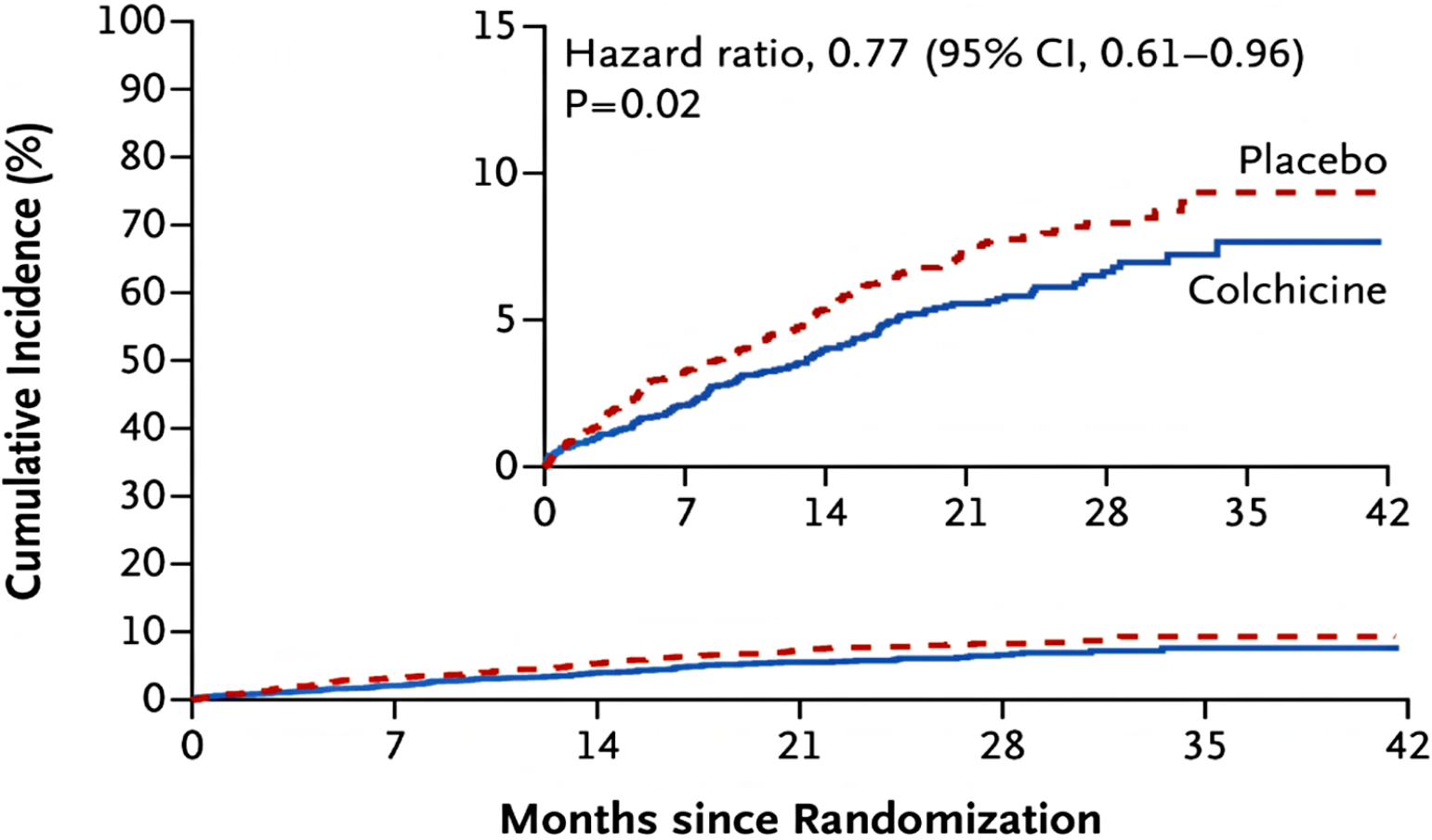
Kivétel: angina progresszió – instabilitás infarctus
nélkül is
gyógyszer refrakteritás
bal kamra funkció romlás

Anti-inflammatory drugs and ischaemic heart disease. Colchicine, canakinumab, and aspirin (but not low-dose ...





COLCOT Study

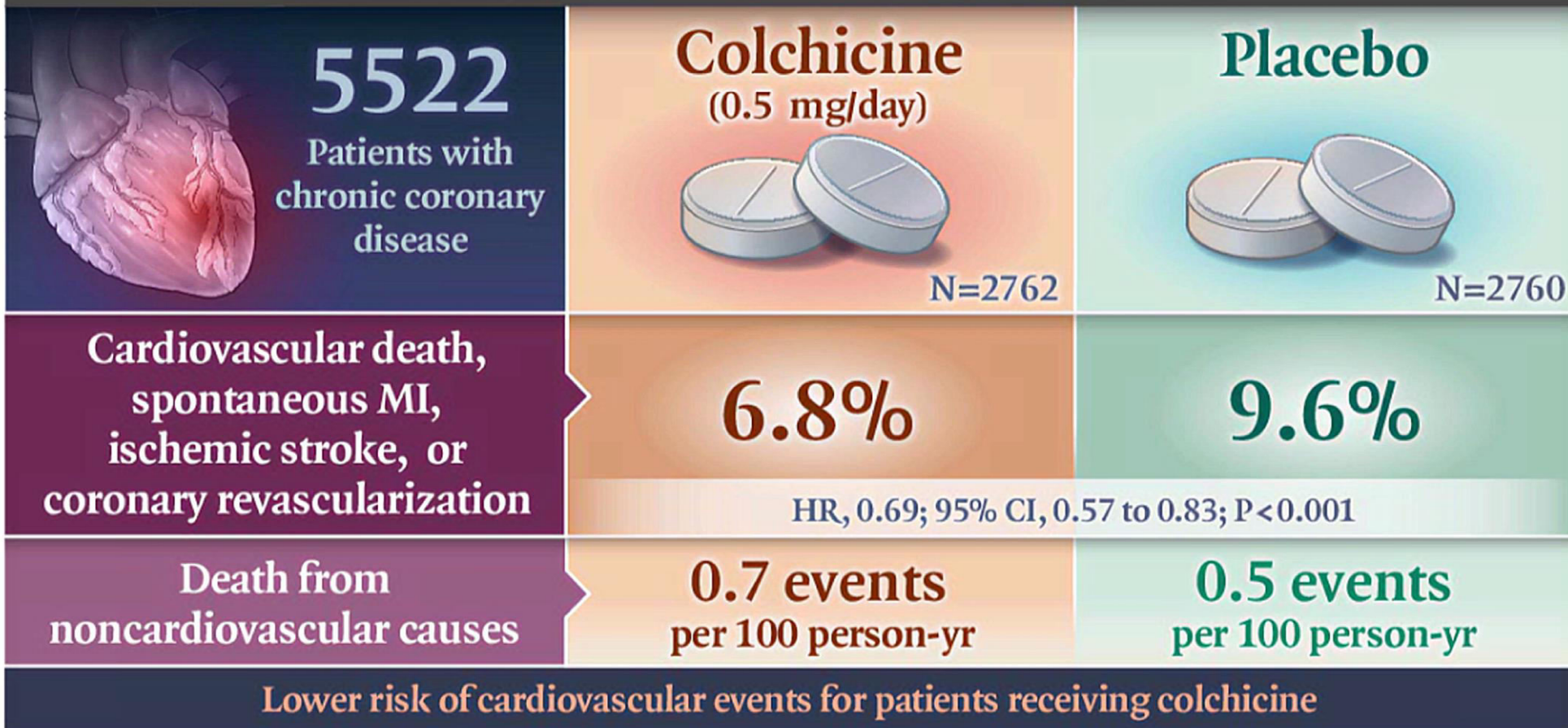


No. at Risk

Placebo	2379	2261	1854	1224	622	144	0
Colchicine	2366	2284	1868	1230	628	153	0

Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease

MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL





Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl–Intervention Trial

Deepak L. Bhatt, MD, MPH, Michael Miller, MD, Eliot A. Brinton, MD,
Terry A. Jacobson, MD, Ph. Gabriel Steg, MD, Steven B. Ketchum, PhD,
Ralph T. Doyle, Jr., BA, Rebecca A. Juliano, PhD, Lixia Jiao, PhD,
Craig Granowitz, MD, PhD, Jean-Claude Tardif, MD, Brian Olshansky, MD,
Mina K. Chung, MD, C. Michael Gibson, MS, MD, Robert P. Giugliano, MD, SM,
Matthew J. Budoff, MD, Christie M. Ballantyne, MD,
on Behalf of the **REDUCE-IT** Investigators



E-EPA (omega-3-ból) – **triglycerid csökkentő**

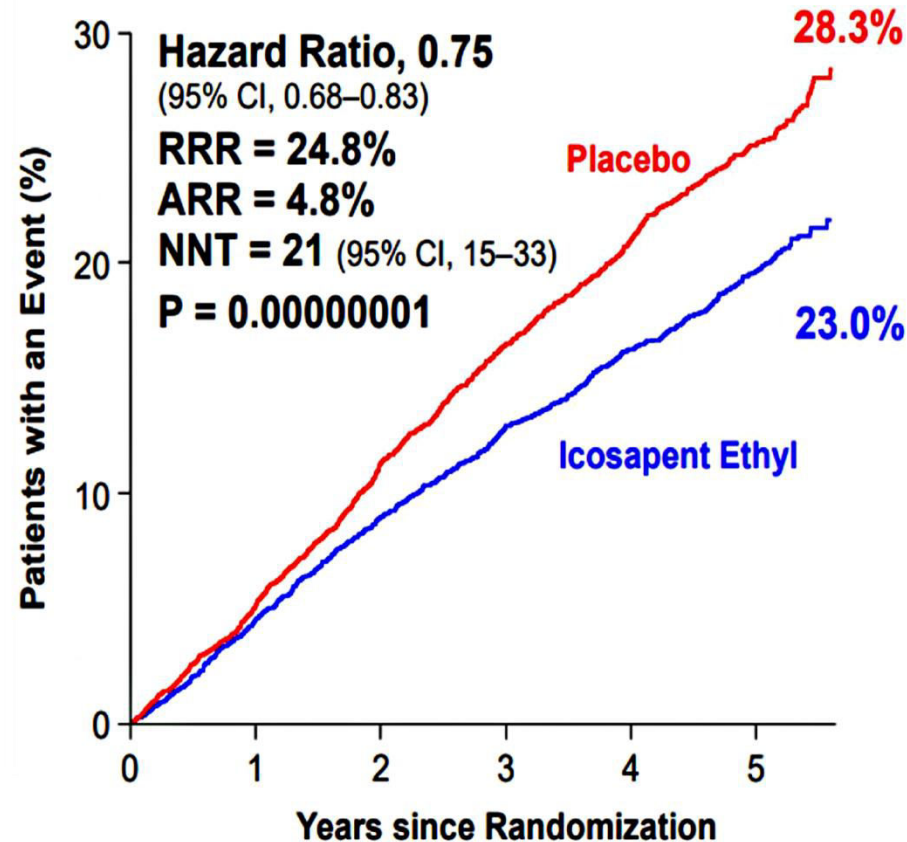
Primary and Key Secondary Composite Endpoints



VASCEPA

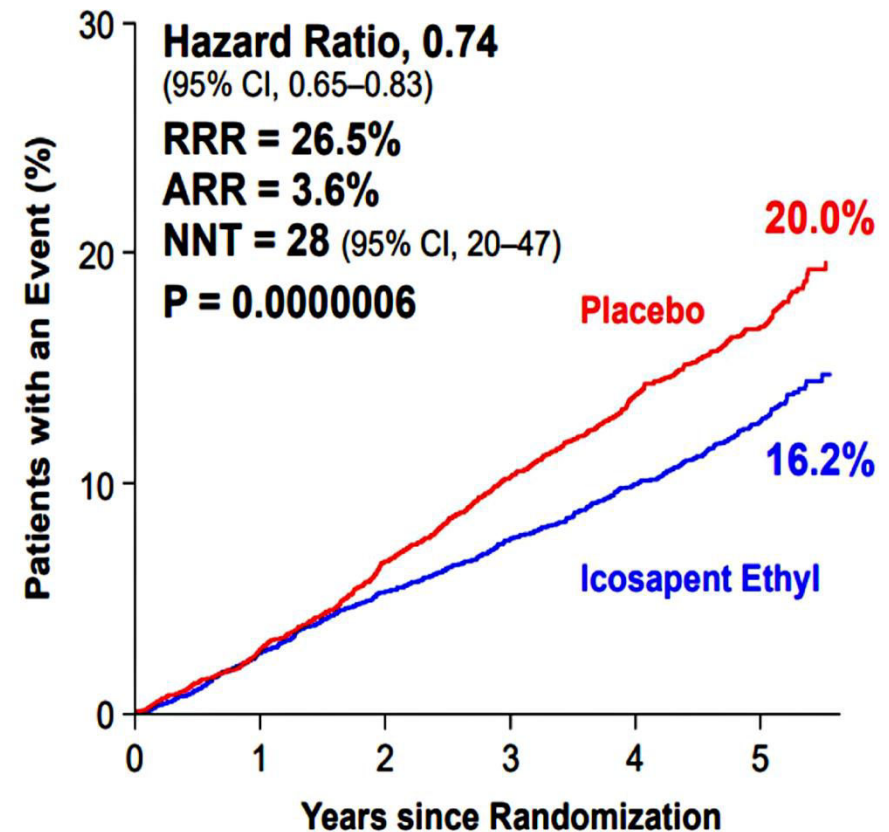
Primary Composite Endpoint:

CV Death, MI, Stroke, Coronary Revasc, Unstable Angina



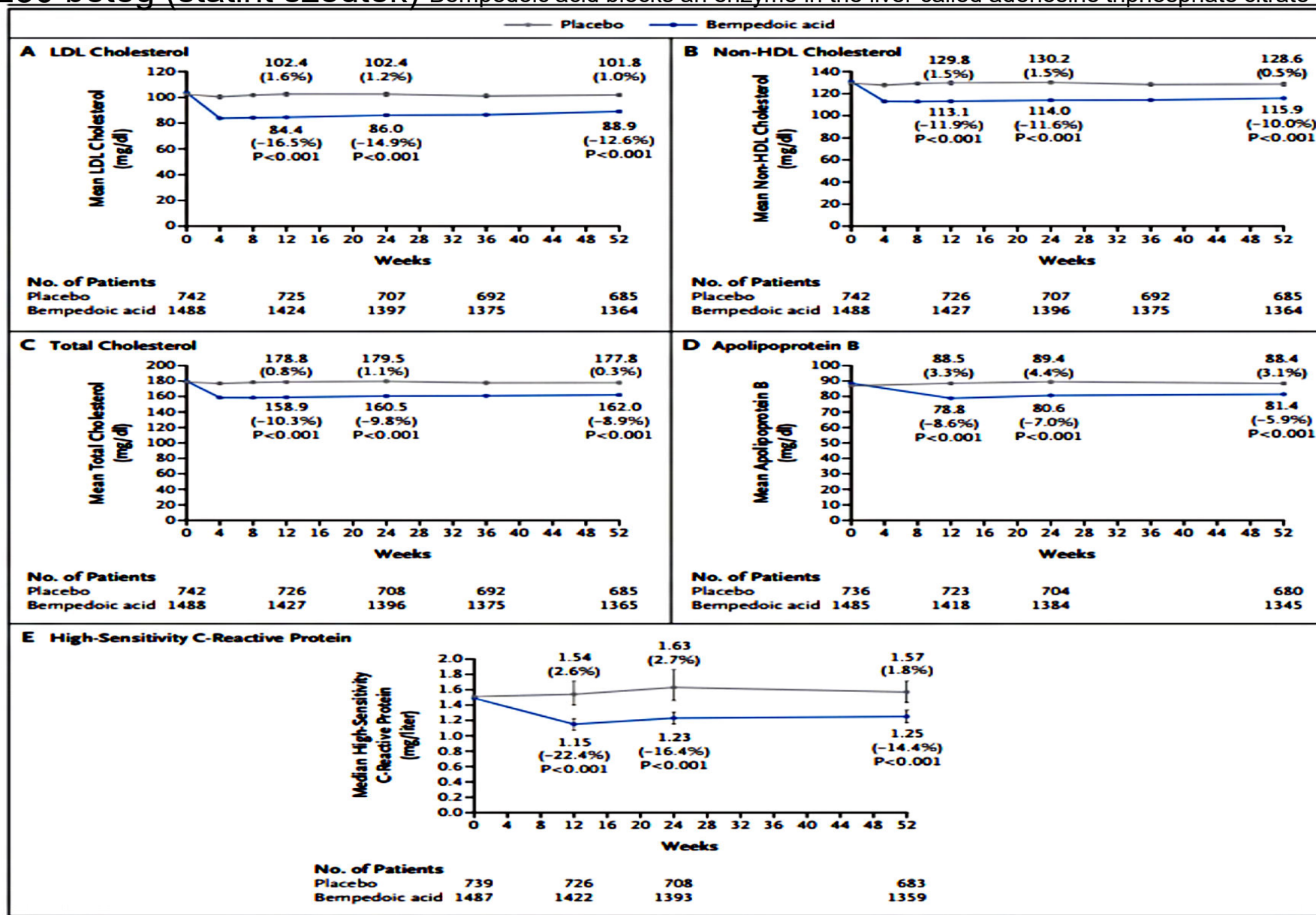
Key Secondary Composite Endpoint:

CV Death, MI, Stroke



Bempedoic Acid- non statin-azonos hatásmechanizmus CLEAR Harmony Study

2230 beteg (statint szedtek) Bempedoic acid blocks an enzyme in the liver called adenosine triphosphate citrate lyase,



Nexletol (FDA 2020 febr) Indikáció azonos a PCSK 9 gátlókkal

N Engl J Med 2019;380:1022-32

Inclisiran is a long-acting, synthetic siRNA (small interfering RNA) directed against PCSK9 and it has been shown to significantly decrease hepatic production of PCSK9 and cause a marked reduction in LDL-C levels.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

2x egy évben

Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol

TWO PHASE 3, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, CONTROLLED TRIALS

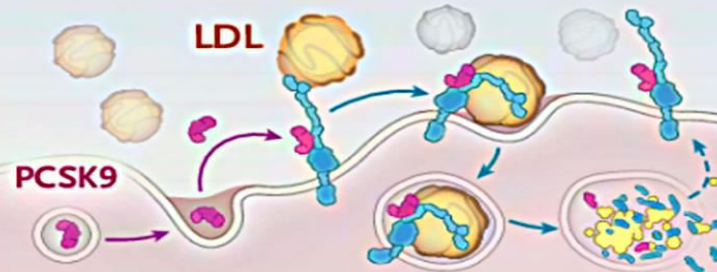
ORION-10

(U.S.)



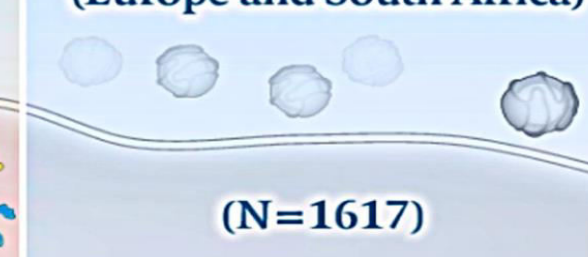
(N=1561)

Adults with CVD and elevated LDL



ORION-11

(Europe and South Africa)



(N=1617)

-51.3% with Inclisiran

Difference, -52.3%
(95% CI, -55.7 to -48.8;
P<0.001)

+1% with Placebo

**Percentage change
in LDL cholesterol
at 510 days**

-45.8% with Inclisiran

Difference, -49.9%
(95% CI, -53.1 to -46.6;
P<0.001)

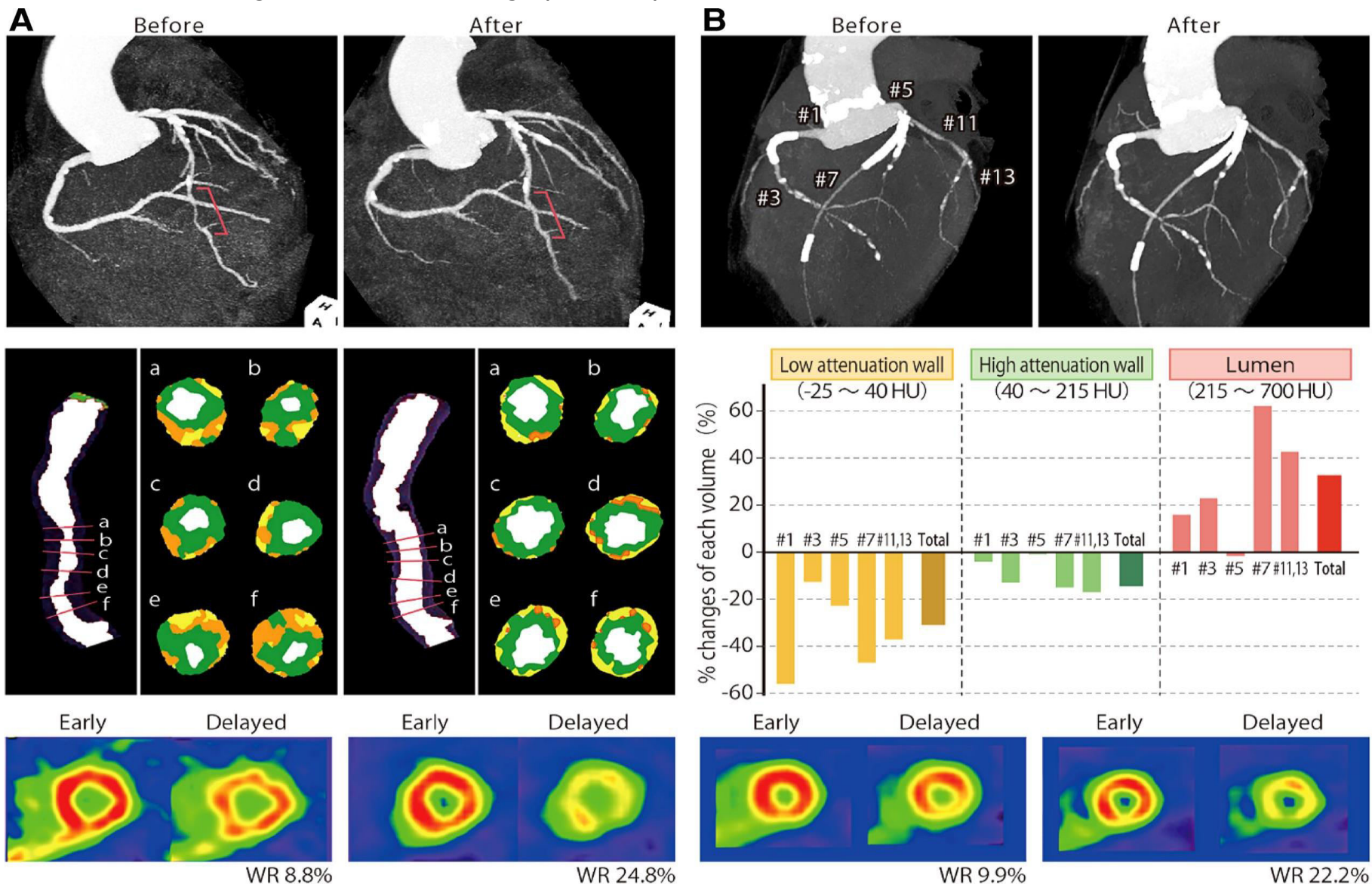
+4% with Placebo

Triglyceride deposit cardiomyovascuolopathy (TGCV) diffúz coronaria atherosclerosis

Ok: csökkent
intracelluláris
lipolysis

Tricaprin

Decanoic acid
precursora
PPAR receptorokat
aktiválja
Növeli az insulin
érzékenységet és
csökkenti az androgén
termelést



Üzenet otthonra

- A koronária betegség diagnózisa ma már nem nehéz, de az anatómia önmagában nem elég. Szívizom ischemiát kell igazolni.
- Döntés a konzervatív és invazív kezelés között sokszor nem könnyű
- A beteg panaszai, a klinikum és a vizsgálati adatok együttes értékelésére van szükség
- A gyulladásos teória új kezelési lehetőségekkel kecsegtet
- Legfontosabb a háziorvos és a kardiológus szoros együttműködése (igazi heart team)

Köszönöm a figyelmet



Patients with angina and/or dyspnoea and suspected coronary artery disease

Risk assessment in primary vs. secondary prevention

