

Retrospektivna analiza liječenja akutnog koronarnog sindroma u onkoloških bolesnika u Kliničkom bolničkom centru Zagreb

Babić, Dorijan

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:268295>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-28**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Dorijan Babić

**Retrospektivna analiza liječenja akutnog
koronarnog sindroma u onkoloških bolesnika u
Kliničkom bolničkom centru Zagreb**

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za prirođene bolesti srca u Kliničkom bolničkom centru Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Kristine Marić Bešić dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023/2024.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U OVOM RADU:

ACEi - inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

AF - atrijska fibrilacija

AKS - akutni koronarni sindrom

BB - beta blokatori

BIS - Bolnički Informacijski Sustav

BMI - indeks tjelesne težine, prema engl. *body mass index*

CABG - aortokoronarno premoštenje, prema engl. *Coronary Artery Bypass Graft Surgery*

CRT - srčani resinkronizacijski uređaj, prema engl. *cardiac resynchronization therapy*

CT - kompjutorizirana tomografija

CVI - cerebrovaskularni inzult

DALY - godine života izgubljene zbog smrti ili nesposobnosti, prema engl. *disability-adjusted life year*

DM - šećerna bolest, prema lat. *diabetes mellitus*

EKG - elektrokardiogram

ESC - Europsko kardiološko društvo, prema engl. *European Society of Cardiology*

Hb - hemoglobin

HLP - hiperlipidemija

HTN - hipertenzija

ICD - implantibilni kardioverter defibrilator, prema engl. *implantable cardioverter defibrillator*

KBC - Klinički Bolnički Centar

KV - kardiovaskularni

Lkc - leukociti

LVEF - ejectiveska funkcija lijevog ventrikla

LBBB - blok lijeve grane prema, engl. *left bundle branch block*

MACE - veliki neželjeni kardiovaskularni događaj, prema engl. *major adverse cardiovascular events*

MR - magnetska rezonanca

MRA - antagonisti mineralokortikoidnih receptora

NSTEMI - infarkt miokarda bez ST elevacije

NSTE-AKS - akutni koronarni sindrom bez ST elevacije

PCI - perkutana koronarna intervencija

PPCI - primarna perkutana koronarna intervencija

SAD - Sjedinjene Američke Države

SGLT2i - inhibitor kotransportera natrija i glukoze

STEMI - infarkt miokarda sa ST elevacijom

Trc - trombociti

VF - ventrikularna fibrilacija

VT - ventrikularna tahikardija

YLD - godine provedene s negativnim utjecajem na kvalitetu života, prema engl. *years of life lived with disability*

YLL - godine života izgubljene prijevremenom smrću, prema engl. *years of life lost*

SADRŽAJ:

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
1.1 Akutni koronarni sindrom	1
1.1.1 Definicija i klasifikacija	1
1.1.2 Epidemiologija	2
1.1.3 Klinička slika	3
1.1.4 Dijagnostika	4
1.1.5 Terapija	5
1.1.6 Komplikacije i prognoza	7
1.2 Onkološki aspekti	8
1.2.1 Definicija	8
1.2.2 Epidemiologija	9
1.2.3 Čimbenici rizika i prevencija	10
1.2.4 Klinička slika	10
1.2.5 Terapijske opcije	11
1.3 Međudnos kardiologije i onkologije	12
1.4 Posebna stanja	13
2. HIPOTEZA	15
3. CILJEVI RADA	15
4. MATERIJALI I METODE	16
5. REZULTATI	17
6. RASPRAVA	26
7. ZAKLJUČCI	30
8. ZAHVALE	31
9. LITERATURA	32
10. ŽIVOTOPIS	43

SAŽETAK

Retrospektivna analiza liječenja akutnog koronarnog sindroma u onkoloških bolesnika u Kliničkom bolničkom centru Zagreb

Uvod: Akutni koronarni sindrom (AKS) sve se češće dijagnosticira u onkoloških bolesnika. Posljedica je to boljeg liječenja onkoloških bolesnika zbog čega im se produžuje život, ali i činjenice da ti bolesnici imaju brojne čimbenike rizika za razvoj kardiovaskularnih (KV) bolesti. Zadnjih desetljeća, u Hrvatskoj i ostalim razvijenijim zemljama, dva najveća i najznačajnija uzroka smrtnosti upravo su KV bolesti te maligne neoplazme.

Cilj istraživanja: Analiza pristupa liječenju onkoloških bolesnika s AKS-om ovisno o tipu AKS-a te utjecaj liječenja (konzervativni odnosno invazivni pristup) na ishod bolesnika. Nadalje, istraživan je utjecaj primarnog sijela karcinoma na prognozu nakon AKS-a te utjecaj kliničkih karakteristika bolesnika na ishod liječenja.

Metode i ispitanici: Ova retrospektivno monocentrično istraživanje uključilo je 269 bolesnika hospitaliziranih u Kliničkom bolničkom centru Zagreb s kliničkom slikom AKS-a u 11-godišnjem periodu. Uključeni su samo bolesnici koji su u trenutku hospitalizacije ili u petogodišnjem razdoblju prije hospitalizacije imali aktivnu tumorsku bolest.

Rezultati: Bolesnici s NSTEMI-AKS-om češće su liječeni konzervativno (50,4%) dok su bolesnici sa STEMI-jem najčešće bili podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji - PCI (74,6%) ($P < 0,001$). Bolesnici liječeni konzervativno imali su veću smrtnost u bolnici u odnosu na invazivno liječene (12,4% vs 4%) ($p = 0,032$). Sukladno tome invazivno liječeni bolesnici češće su preživjeli dulje od 6 mjeseci (79% vs 52,8%) ($P < 0,001$). Najučestalije primarno sijelo karcinoma bila su pluća (22,8%). Metastatska bolest je značajno utjecala na ishod bolesnika s AKS-om. Zabilježena je veća smrtnost u bolnici (16,5% vs 5,2%) ($P = 0,003$) i veća smrtnost unutar 6 mjeseci zbog progresije onkološke bolesti (12,7% vs 4,6%) ($P = 0,021$) te posljedično tome manje preživljenje dulje od 6 mjeseci (53,2% vs 74,1%) ($P = 0,001$).

Zaključak: Onkološki bolesnici s AKS-om imaju povišeni KV rizik i veću smrtnosti u odnosu na neonkološke bolesnike. U ovom retrospektivnom istraživanju četvrtina bolesnika sa STEMI-jem, te polovica s NSTEMI-jem liječena je konzervativno što je negativno utjecalo na njihovo preživljenje. S druge strane, intervencijsko ili kirurško liječenje imalo je pozitivan učinak na prognozu onkoloških bolesnika s AKS-om neovisno o primarnom sijelu tumora, osim u bolesnika s aktivnom metastatskom tumorskom bolesti. Smatramo da u svakodnevnoj kliničkoj praksi ima prostora za poboljšanje liječenja onkoloških bolesnika s AKS-om.

Ključne riječi: akutni koronarni sindrom, onkološki bolesnici, perkutana koronarna intervencija, konzervativno liječenje, ishodi liječenja

SUMMARY

Retrospective analysis of the treatment of acute coronary syndrome in oncology patients at the Zagreb Clinical Hospital Center

Introduction: Acute coronary syndrome (ACS) is increasingly diagnosed in oncology patients. This is a result of better treatment of oncology patients, which prolongs their lives, as well as the fact that these patients have numerous risk factors for developing cardiovascular (CV) diseases. In recent decades, in Croatia and other more developed countries, the two most common and significant causes of mortality are CV diseases and malignant neoplasms.

Research Objective: To analyze the treatment approach (conservative or invasive) for oncology patients with ACS depending on the type of ACS and the influence of the treatment choice on patient outcomes. Additionally, we examined how the primary cancer site and patients clinical characteristics affect prognosis after ACS.

Methods and Subjects: This retrospective single-center study included 269 patients hospitalized in University Hospital Centre Zagreb with clinical presentation of ACS over an 11-year period. Only patients who had active tumor disease at the time of hospitalization or within the five-year period prior to hospitalization were included.

Results: Patients with NSTEMI-ACS were more frequently treated conservatively (50.4%), while patients with STEMI were most often subjected to percutaneous coronary interventions- PCI (74.6%) ($P < 0.001$). Conservatively treated patients had higher in-hospital mortality compared to those treated invasively (12.4% vs. 4%) ($p = 0.032$). Accordingly, invasively treated patients more often survived longer than 6 months (79% vs. 52.8%) ($P < 0.001$). The most common primary cancer site was the lung (22.8%). Metastatic disease significantly affected the outcome of patients with ACS. Higher in-hospital mortality was recorded (16.5% vs. 5.2%) ($P = 0.003$) and higher mortality within 6 months due to oncological disease progression (12.7% vs. 4.6%) ($P = 0.021$), consequently leading to lower survival rate after 6 months (53.2% vs. 74.1%) ($P = 0.001$).

Conclusion: Oncology patients with ACS have a higher CV risk and mortality rate compared to non-oncology patients. In our retrospective study, a quarter of STEMI patients and half of NSTEMI patients were treated conservatively, which led to a higher mortality rate. On the other hand, interventional or surgical treatment had a positive effect on patients survival regardless of the primary tumor site, except in patients with metastatic tumor disease. There is room in everyday practice for improving the treatment of oncology patients with ACS.

Keywords: acute coronary syndrome, oncology patients, percutaneous coronary intervention, conservative treatment, treatment outcomes

1.UVOD

1.1 Akutni koronarni sindrom

1.1.1 Definicija i klasifikacija

Akutni koronarni sindrom (AKS) klinički je entitet koji obuhvaća tri patološka stanja koja imaju mnoge sličnosti u etiologiji, patogenezi, kliničkoj slici te liječenju i danas se smatraju različitim dijelovima istog kliničkog spektra. Dijeli se na nestabilnu anginu pektoris, potom infarkt miokarda bez ST elevacije (NSTEMI) te akutno prognostički najozbiljniji, infarkt miokarda sa ST elevacijom (STEMI) (1).

Nestabilna angina pektoris stanje je nedostatne prokrvljenosti srčanog mišića do kojeg dolazi zbog suženja koronarnih arterija uslijed kojeg se razvijaju tipični simptomi boli u grudima koji su novonastali (*de novo* angina), počinju se javljati u mirovanju (dekubitalna angina) ili se povećava njihova težina, trajanje i intenzitet za vrijeme aktivnosti (*crescendo* angina). Akutni infarkt miokarda obilježava nekroza miokarda do koje dolazi zbog značajnog suženja ili okluzije koronarnih arterija. U podlozi NSTEMI-a je najčešće hemodinamski značajno suženje, dok je kod STEMI-a najčešća patofiziološka osnova potpuna okluzija neke od koronarnih arterija (1).

Najnovije smjernice Europskog kardiološkog društva (ESC) za zbrinjavanje akutnog koronarnog sindroma iz 2023. preporučuju podjelu bolesnika s kliničkom slikom AKS-a prvo prema nalazu elektrokardiograma (EKG) na one s akutnim koronarnim sindromom (AKS) bez ST elevacije (NSTEMI-AKS) i one s akutnim koronarnim sindromom sa ST elevacijom (STEMI). Daljnja podjela skupine bez ST elevacije se temelji na troponinu. U slučaju normalnih vrijednosti troponina govorimo o nestabilnoj angini pektoris, a kod povišenih vrijednosti o NSTEMI (1).

S druge strane postoji i univerzalna klasifikacija infarkta miokarda koja prepoznaje slijedećih 5 tipova:

- Tip 1 obuhvaća infarkt miokarda do kojeg dolazi zbog rupture, ulceracije ili erozije aterosklerotskog plaka, koja uzrokuje intraluminalnu trombozu koronarne arterije te smanjenje ili prekid protoka krvi.
- Tip 2 infarkta miokarda definira nekrozu miokarda kojoj je uzrok smanjenje protoka krvi zbog nekog drugog patološkog stanja osim koronarne arterijske bolesti kao što su: spazam koronarnih arterija, disfunkcija koronarnog endotela, koronarna embolizacija, tahibradi-aritrije, anemija, respiratorno zatajenje, hipotenzija, hipertenzija s ili bez hipertrofije lijeve klijetke.

- Tip 3 je infarkt miokarda koji rezultira iznenadnom smrću prije nego što su biomarkeri dostupni; ili jer nisu sakupljeni uzorci krvi ili jer nisu stigle porasti vrijednosti biomarkera.
- Tip 4a infarkta miokarda je povezan s perkutanom koronarnom intervencijom (PCI). Definira se povišenjem srčanog troponina >5 puta 99. percentile u bolesnika s početno normalnim vrijednostima ili povećanjem većim od 20% u bolesnika s povišenim razinama odnosno onima već u padu. Dodatno se javljaju tipični bolovi u prsima, EKG promjene ili novonastali blok lijeve grane (LBBB). Tip 4b infarkta miokarda nastaje zbog stent tromboze i dijagnosticira se koronarnom angiografijom ili obdukcijom u uvjetima ishemije miokarda i porastom i/ili padom srčanih biomarkera od kojih je barem jedna vrijednost iznad 99. percentile.
- Tip 5 je povezan s aortokoronarnim premoštenjem nakon kojeg se zamjećuje povišenje srčanih biomarkera više od 10 puta 99. percentile u bolesnika s prethodno normalnim vrijednostima, pojava patoloških Q zubaca ili LBBB, uz angiografski dokaz okluzije odnosno slikovni dokaz gubitka zdravog miokarda (2).

1.1.2 Epidemiologija

Kardiovaskularne bolesti već su desetljećima vodeći uzrok obolijevanja i smrtnosti diljem svijeta, a najveći dio te smrtnosti otpada na srednje i nisko razvijene zemlje. Godine života izgubljene prijevremenom smrću („*years of life lost*“, YLL) su pokazatelji globalnog opterećenja bolešću, a njihova promjena upućuje na globalnu tranziciju. U nisko razvijenim zemljama svijeta dolazi do najvećeg pada YLL-a od infekcija probavnog sustava, respiratornih infekcija, tuberkuloze te bolesti roditelja i novorođenčadi, dok se istovremeno bilježi velik porast YLL-a od kardiovaskularnih i tumorskih bolesti (3).

S druge strane, prema jednom istraživanju iz 2019. godine, u 57 država članica ESC-a više od 20% populacije je pretilo a poznato je da pretilost predstavlja jedan od glavnih rizičnih čimbenika za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Nadalje, najčešća manifestacija kardiovaskularnih bolesti jest ishemijska srčana bolest s oko 5,8 milijuna oboljelih godišnje (2,6 milijuna žena i 3,2 milijuna muškaraca). Nakon dobno spolne standardizacije, incidencija ishemijske srčane bolesti iznosila je 293,4/100 000 stanovnika, a prevalencija 47,6 milijuna. Međutim, incidencija ishemijske srčane bolesti bila više od dvostruko veća u srednje razvijenim (552,1/100 000) u odnosu na visokorazvijene zemlje (203,2/100 000). Nadalje, broj godina provedenih s negativnim utjecajem na kvalitetu života zbog kardiovaskularnih oboljenja („*years of life lived with disability*“ YLD) bio je četiri puta veći u srednje razvijenim zemljama u odnosu na visoko razvijene. Najveći pad incidencije ishemijske srčane bolesti u periodu od 1990. do

2019. se bilježi u visokorazvijenim zemljama, dok je u srednje razvijenim taj pad manji, a u dijelu zemalja (njih sedam) je čak i porastao (4).

Sličan trend pokazuju i Sjedinjene Američke Države (SAD) gdje je koronarna srčana bolest glavni uzrok smrti u otprilike jedne trećine populacije iznad 35 godina iako je smrtnost od kardiovaskularnih bolesti u padu. U 2016. godini, u SAD-u je oko 15,5 milijuna ljudi dijagnosticirano s ishemijskom srčanom bolešću. Cjelokupni životni rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti s dva ili više velika čimbenika rizika iznosi 37,5% za muškarce i 18,3% za žene (5).

1.1.3 Klinička slika

Bol u području prsnog koša (stenokardija) stezajućeg i razdirućeg karaktera glavna je manifestacija AKS-a. Prilikom uzimanja anamneze važno je ciljanim pitanjima procijeniti ima li bolesnik osjećaj pritiska, težine ili pečenja u prsima te kojeg su intenziteta. Za ishemijsku srčanu bolest tipično je širenje boli u predilekcijska područja, ponajprije lijevo rame i ruku, vrat, između lopatica te lijevu mandibulu, a nešto rjeđe i u desnu ruku odnosno epigastrij.

Unatoč navedenom, nekada je prisutan samo jedva zamjetan osjećaj pritiska koji bolesnici, pa i liječnici, imaju tendenciju pripisati drugim uzrocima. Također, nerijetko, može biti prisutna samo dispneja, dispepsija ili bol u gornjem abdomenu koji kliničara mogu odvesti u potpuno pogrešnom smjeru prilikom kliničkog prosuđivanja.

Upravo zato treba sve navedene simptome imati na umu i činjenicu da u prsnom košu ne postoji samo miokard i koronarne arterije, već čitav niz organa i struktura koje mogu biti zahvaćene patološkim promjenama. One će se ispoljavati na više ili manje sličan način odnosno bolovima različitih karaktera i intenziteta uz prisustvo pratećih simptoma. Diferencijalno dijagnostički kliničaru je vrlo važno razmišljati o disekciji aorte, plućnoj emboliji, pneumotoraksu, rupturi jednjaka te peri/miokarditisu kao hitnim i životno ugrožavajućim stanjima, ali i pneumonija, gastroezofagealna refluksna bolest te psihosomatske bolesti i anksioznost mogu prouzročiti slične simptome.

Uz sve prethodno navedeno u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i dalje je najčešći uzrok boli u prsima koštano-mišićna bol, no s obzirom na reperkusije koje dolaze s previdom nekih od ovih stanja krucijalno je pristupiti boli u prsima s iznimnim oprezom i posvetiti veliku pažnju dijagnostici (6).

1.1.4 Dijagnostika

U dijagnostici akutnog koronarnog sindroma, kao i u ostalim kliničkim stanjima, od izrazite je važnosti ciljana anamneza s naglaskom na obiteljsku anamnezu, odnosno prisutnost ili odsustvo kardiovaskularnih bolesti i rizičnih čimbenika u bolesnikovoj užoj obitelji. U osobnoj anamnezi važno je saznati prethodne bolesti te stanja koja povećavaju kardiovaskularni rizik kao što su arterijska hipertenzija, dislipidemija, šećerna bolest i pretilost. Osim karaktera, intenziteta i širenja boli, važno je vrijeme njenog nastanka i trajanje te pogoršava li se pri fizičkoj aktivnosti, izlaskom na hladnoću odnosno popušta li na mirovanje ili nitroglicerina. Također, iznimnu ulogu ima pušenje, koje je odavno prepoznato kao jedan od najvećih rizičnih čimbenika za razvoj kardiovaskularnih bolesti (7).

Fizikalni pregled se započinje vitalnim parametrima koji mogu biti uredni, ali isto tako može doći do promjena poglavito tlaka i pulsa. Vitalni parametri nam ponajprije služe u procjeni bolesnikove trenutne hemodinamske stabilnosti odnosno ugroženosti. Auskultacija srca i pluća može biti od koristi u diferenciranju drugih uzroka boli te u dijagnostici akutnog srčanog popuštanja kao komplikacije infarkta miokarda. Već citirane najnovije smjernice ESC-a za zbrinjavanje akutnog koronarnog sindroma također naglašavaju važnost procjene cirkulacijske stabilnosti i znakova zatajivanja srca (1).

Zlatni standard u dijagnostici AKS je 12 kanalni EKG kojeg treba napraviti unutar prvih 10 minuta od prvog kontakta bolesnika s liječnikom (1). Ovisno o nalazu EKG-a, (kako je navedeno u 1.1 Definicija i klasifikacija) bolesnici se dijele na one s akutnom boli u prsima bez ST elevacije i sa ST elevacijom. Bolesnici s NSTEMI-AKS, mogu osim urednog nalaza imati slijedeće EKG promjene: prolaznu ST elevaciju, depresiju ST segmenta, inverziju T-valova te pojavu bifazičnih T-valova. Za dijagnozu ST elevacije potrebna je elevacija ST segmenta u odnosu na J točku u barem dva susjedna odvoda. Za sve odvode, osim V2-V3, elevacija ≥ 1 mm je dovoljan kriterij za postavljanje dijagnoze u odsustvu hipertrofije lijeve klijetke i LBBB. Za odvode V2-V3 kriterij je elevacija $\geq 2,5$ mm u muškaraca < 40 godina, odnosno ≥ 2 mm u muškaraca ≥ 40 godina, odnosno $\geq 1,5$ mm u žena neovisno o dobi. Kod sumnje na inferiorni infarkt potrebno je snimiti desne prekordijalne odvode V3R i V4R zbog njihove veće specifičnosti u dijagnostici pridruženog infarkta desne klijetke (1,8).

Osim EKG-a, za dijagnozu AKS-a (osobito bez ST elevacije) važno je mjerenje srčanog troponina iz krvi. Smjernice iz 2023. preporučaju tzv. „rule in“ i „rule out“ algoritme za bolesnike sa sumnjom na NSTEMI. Preporuča se određivanje vrijednosti troponina odmah pri dolasku, u nultom satu, te idealno nakon prvog sata ili, manje idealno, nakon drugog sata. Ukoliko je početni troponin nizak i ne dolazi do porasta u drugom mjerenju s velikom vjerojatnošću se isključuje NSTEMI. Veliki neželjeni kardiovaskularni događaji (MACE), unutar 30 dana,

zabilježeni su u samo 0,2% bolesnika kod kojih je na taj način isključen NSTEMI, dok je smrtnost nakon 30 dana bila 0,1%, a nakon godine dana 0,8% (9,10). Negativna prediktivna vrijednost je prelazila 99% u više velikih kohortnih istraživanja (1). S druge strane, visoke vrijednosti troponina u nultom satu ili njegovo povećanje u drugom mjerenju nakon sat odnosno dva mjerenja pokazatelj je veće šanse za NSTEMI i potrebe za daljnjom kardiološkom obradom. Pozitivna prediktivna vrijednost se kreće nešto niže između 70% i 75% (1). Bolesnici koji ne zadovoljavaju ni jedan ni drugi kriterij se opserviraju te se ovisno o kliničkoj slici određuje potreba za daljnjom kardiološkom obradom. Prema sustavnom pregledu i meta-analizi koja je obuhvaćala više od 11 000 bolesnika, smrtnost potonje skupine, koja nije zadovoljila niti „rule in“ niti „rule out“ kriterije, iznosila je 0,7% nakon 30 dana, ali je rasla na 8,1% nakon godine dana, što je usporedivo sa smrtnošću u „rule in“ skupini (10).

Ehokardiografija, ponajprije transtorakalni pristup, je metoda koja ima značajnu ulogu u diferencijalno dijagnostičkom pristupu bolesnika s bolovima u prsima te pomaže u isključivanju ishemije ili infarkta miokarda. Osobito je važna u bolesnika s kardiogenim šokom ili hemodinamskom nestabilnošću.

Zadnja, neinvazivna, metoda koja ostaje na raspolaganju je kompjuterizirana tomografija (CT) toraksa koja se, iako ima odličnu zadaću u isključivanju akutnih hitnih stanja poput disekcije aorte, plućne embolije i pneumotoraksa, u dijagnostici AKS-a nije pokazala nadmoćnijom od drugih dostupnijih metoda. Primjena CT koronarografije nije dovela do točnijih dijagnoza bolesnika s AKS kao ni do smanjenja vremena provedenog u bolnici u usporedbi s visoko specifičnim srčanim troponinom (11).

1.1.5 Terapija

Cilj početnog liječenja AKS je smanjivanje boli. Lijekovi izbora su nitroglicerini za smanjivanje ishemijske boli te intravenski opioidi, poput morfina, kod jake boli u prsima. Kod postavljanja dijagnoze AKS *ex-iuvantibus* nakon davanja nitroglicerina valja biti oprezan jer pozitivan učinak nitroglicerina ne potvrđuje koronarnu arterijsku bolest (12). Treba imati na umu da morfin može biti povezan s odgođenim djelovanjem antiagregacijske terapije kod bolesnika sa STEMI (13). Kod svih bolesnika sa saturacijom ispod 90% indicirana je nadoknada kisika, dok administracija kisika u bolesnika sa saturacijom višom od 90% nije pokazala značajno smanjenje jednogodišnje smrtnosti (14). Metoprolol, beta blokator, primjenjen što ranije, kod bolesnika sa STEMI, povezan je s manjom zonom infarkta nakon 7 dana i većom istisnom frakcijom lijeve klijetke (LVEF) nakon 45 dana (15).

Prema smjernicama ESC-a, u liječenju AKS-a indicirana je dvojna antiagregacijska terapija acetilsalicilnom kiselinom i prvenstveno prasugrelom ili tikagrelorom, a ako nisu dostupni ili su kontraindicirani i klopogrelom. (1) Acetilsalicilna kiselina se treba dati *per os* (p.o.) što prije u inicijalnoj dozi od 150-300 mg te se nastavlja s dozom održavanja od 75-100mg dnevno. Prasugrel, kod bolesnika s NSTEMI-em, pokazuje značajno manju incidenciju smrti, infarkta miokarda i cerebrovaskularnog inzulta od tikagrelora bez signifikantnog povećanja rizika od krvarenja (16).

U terapiji STEMI-ja, vrijeme je najvažniji faktor. Primarna perkutana koronarna intervencija (PPCI) terapijski je imperativ kod svih bolesnika s dijagnozom STEMI koji su unutar 120 minuta od PCI centra. Mnoge studije dokazale su, da što su kraći „*onset to balloon time*“ i „*door to balloon time*“ to su bolji dugoročni ishodi u tih bolesnika (17,18). Kod skupine bolesnika koji unutar 120 minuta ne mogu stići u PCI centar indicirana je fibrinolitička terapija, a zatim angiografija. Unutar 30 dana fibrinoliza s koronarnom angiografijom u nastavku (tzv. „farmakoinvazivni“ pristup) ima sličnu stopu smrtnosti (12,4%) kao i PPCI (14,3%), iako je rizik za intrakranijalno krvarenje veći u skupini koja je dobivala fibrinolitičku terapiju (1,0% prema 0,2%) (19).

Za NSTEMI-AKS meta-analize pokazuju da je najbolji rani invazivni pristup u bolesnika vrlo visokog i visokog rizika dok se konzervativna terapija može preporučiti onima niskog rizika (20). Iako rutinski invazivno liječeni bolesnici s NSTEMI-AKS imaju višu ranu smrtnost (1,8%) u odnosu na selektivno invazivno liječenje (1,1%), smrtnost nakon otpusta bila je značajno manja u prvoj grupi (3,8%) u odnosu na drugu (4,9%) (21). Meta-analiza koja je uključivala više od 10 000 bolesnika pokazuje da ne postoji značajna razlika u sveukupnoj smrtnosti kod bolesnika u kojih je provedena rana intervencija u odnosu na kasnu intervenciju, iako je kod rane intervencije smanjena pojava ponovne ishemija i vrijeme boravka u bolnici (22).

Dvojna antiagregacijska terapija u trajanju od, uglavnom, 12 mjeseci nakon infarkta miokarda uključuje uz acetilsalicilnu kiselinu primjenu jednog od inhibitora receptora P2Y₁₂, prasugrel ili tikagrelor, koji dovode do većeg smanjenja smrtnosti od alternative, klopogrela (16, 23). U kroničnu terapiju važno je uključiti i beta blokatore (BB) koji su pokazali izvrstan učinak na dugoročnu prognozu. U studiji iz 2020. prikupljeni su podaci o više od 17500 bolesnika s AKS-om u periodu između 2005. i 2017. Smrtnost bolesnika koji su bili na terapiji BB (13,1%) bila je značajno manja u odnosu na bolesnike koji nisu (19,5%) uz medijan praćenja od 5,3 godine. Najveći benefit od BB imali su bolesnici sa smanjenom LVEF (24). Statini se u sekundarnoj prevenciji infarkta miokarda preporučuju uvesti što prije jer rano uvođenje dovodi do signifikantno nižeg rizika od velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (MACE) unutar 30 dana kao i nakon 4 mjeseca (25,26).

1.1.6 Komplikacije i prognoza

U današnje vrijeme, sa širom dostupnošću PPCI, incidencija mehaničkih komplikacija (ruptura kordi i papilarnih mišića mitralnog zalistka, interventrikularnog septuma, slobodne stjenke lijeve klijetke) je niska. Prema jednom istraživanju provedenom u SAD-u 2019. godine na uzorku većem od devet milijuna bolesnika u periodu od 2003.- 2015., incidencija u STEMI iznosila je u 0,27%, a u NSTEMI svega 0,06% (27). Intrahospitalna smrtnost bolesnika s mehaničkim komplikacijama u STEMI bila je 42,4%, a 18,0% kod NSTEMI, bez promjene tijekom promatranog vremena. Iako su rijetke, one su po život opasne a liječe se uglavnom kirurški, rjeđe intervencijski, dok smrtnost ovisi o vrsti mehaničke komplikacije.

Manje ugrožavajuća, ali češća komplikacija je akutno zatajenje srca koje će se prezentirati znakovima dispneje u mirovanju i nakupljanjem viška tekućine. Liječi se prema smjernicama ESC-a iz 2021., primjenom ACEi, BB, antagonista mineralokortikoidnih receptora (MRA), inhibitora kotransportera natrija i glukoze (SGLT2i), diuretika te rjeđe digoksina. Ugradnja implantabilnog kardioverter defibrilatora (ICD) te srčanog resinkronizacijskog uređaja (CRT) namijenjena je liječenju kasnih komplikacija akutnog koronarnog sindroma (28).

Relativno česta i ozbiljna komplikacija akutnog infarkta miokarda je formiranje tromba u lijevoj klijetki kojom se komplicira 2,7% svih STEMI-ja, a čak 9,1% STEMI-ja prednje stjenke unutar 90 dana od akutnog koronarnog incidenta (29). Iako je dostupnost i isplativost veća kod ehokardiografije, osjetljivost magnetske rezonance (MR) srca u dijagnostici tromba u lijevoj klijetki je veća (30).

Aritmije su najčešće komplikacije AKS, poglavito atrijska fibrilacija (AF). Kod više od 150 000 bolesnika iz Švedskih registara s AF zabilježen je veći rizik od smrti, reinfarkta te cerebrovaskularnog infarkta (CVI) unutar 90 dana od infarkta miokarda (31). Ventrikularna tahikardija (VT) i fibrilacija ventrikla (VF) razvijaju se u 5,9% bolesnika (32). Terapija izbora su BB i amiodaron, te pravovremena koronarna revaskularizacija, učinkovita osobito u sprječavanju povrata polimorfni tahikardija, ugradnja ICD-a i radiofrekventna ablacija (32, 33).

Krvarenje nakon infarkta miokarda je negativni prediktivni čimbenik koji povećava rizik (omjer rizika je 3.5) od neželjenog ishoda unutar godine dana (34). Različiti čimbenici imaju utjecaj na prognozu bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma. PURSUIT studija je pratila više od devet tisuća bolesnika kroz 30 dana nakon NSTEMI-AKS. Smrtnost je iznosila 3,6% a identificirano je više od 20 signifikantnih prediktora lošijeg ishoda. Najznačajniji su bili dob i vrijednosti LVEF, potom frekvencija pulsa, depresija ST spojnice i šećerna bolest, prethodni

infarkt miokarda, nizak sistolički krvni tlak i znakovi srčanog popuštanja te razina kardioselektivnih enzima pri prijemu, a nakon multivarijantne analize i muški spol (35).

1.2 Onkološki aspekti

1.2.1 Definicija

Nekontrolirana stanična proliferacija koja je izbjegla kontrolu centralnim endogenim mehanizmima naziva se tumor (36). Zbog proliferacije dolazi do nakupljanja stanica koje, kod velikog broja tumora, stvaraju solidne nakupine stanica koje mogu, ali i ne moraju dovesti do simptoma. Daljnji razvoj bolesti, bez adekvatne terapije, dovodi do smrtnog ishoda ponajprije zbog nastanka metastaza koje su, prema norveškim registrima, uzrok smrtnog ishoda u 66,7% bolesnika s tumorima (37).

Kao i kod većine bolesti u medicini, etiologija tumora najčešće je multifaktorijalna. Unatoč tome do 10% tumora u podlozi ima samo nasljednu genetsku komponentu (38).

Osnovna podjela je na dobroćudne (benigne) i zloćudne (maligne). Uglavnom se dijele prema tkivu ili organu iz kojeg nastaju. Druga podjela je prema tipu stanica koje sadrže, a najčešći su karcinomi odnosno tumori epitelnih stanica, zatim sarkomi koji su maligni tumori stanica vezivnog tkiva, potom limfomi, karcinomi limfnih čvorova i stanica imunološkog sustava te leukemija čiji su izvor nezrele stanice koštane srži.

Najproširenija klasifikacija proširenosti tumora se naziva TNM klasifikacija. Koristi se kod solidnih tumora. T označava veličinu i invaziju primarnog tumora, N zahvaćenost limfnih čvorova, a M prisutnost udaljenih metastaza (39).

Stadij 0 je karcinom *in situ*, dakle bez proboja bazalne membrane, regionalnih i distalnih metastaza.

Stadij 1 označava lokalizirani tumor koji je probio bazalnu membranu, ali također ne postoje metastaze.

Stadij 2 rana je faza lokalno uznapredovalog tumora kod kojeg ne pronalazimo metastaze u limfnim čvorovima kao ni udaljene metastaze.

Stadij 3 je lokalno uznapredovali tumor u kasnoj fazi koji ima regionalne metastaze u limfne čvorove, ali bez prisustva udaljenih metastaza

Stadij 4 označava metastatski tumor koji je razvio i regionalne i udaljene metastaze

TNM klasifikacija je specifična za svaki tumor. Od velike je kliničke važnosti u procjeni proširenosti bolesti te se koristi u procjeni prognoze tumora.

1.2.2 Epidemiologija

Najbolji pokazatelj opterećenosti zloćudnim bolestima je podatak o godinama života izgubljenim zbog smrti ili nesposobnosti (DALY) koji je veći za neoplastične bolesti (244,6 milijuna DALY) nego kod ishemijske srčane bolesti koja je na drugom mjestu s 203,7 milijuna DALY. Sveukupni rizik za razvoj raka u dobnoj skupini između 0 i 74 godine iznosi 20,2%, a smrti od raka 10,6%. Muškarci imaju nešto viši rizik za oboljenje (22,4%) u odnosu na žene (18,2%). Godine 2018. godine dijagnosticirano je 18,08 milijuna novih karcinoma, najčešće sjelo su bilo pluća (2,09 milijuna), potom dojka (2,09 milijuna) i prostata (1,28 milijuna). Svi karcinomi, osim spolno specifičnih i karcinoma štitne žlijezde, su bili učestaliji u muškog spola. Maligne bolesti na drugom su mjestu po uzroku smrtnosti diljem svijeta, odmah nakon ishemijske srčane bolesti, a procjene su da će se do 2060. popeti na prvo mjesto. Karcinomi pluća, jetre i želuca povezani su s najvećom sveukupnom smrtnosti. Prostata i štitnjača, kao primarna sjela, imaju najbolju prognozu sa skoro 100% petogodišnjim preživljenjem, dok jednjak, jetra i gušterača najgoru s petogodišnjim preživljenjem manjim od 20% (40).

Prema registru za rak Republike Hrvatske iz 2020. godine novo dijagnosticirano je 23 230 zloćudnih bolesti, a umrlo je 13 138 osoba. Stopa incidencije je iznosila 573,9/100 000, a stopa smrtnosti 324,6/100 000. Svjetske trendove prati i Hrvatska, pa su tako incidencija i smrtnost bili viši u muškog spola. Pet najčešćih sjela raka u hrvatskih muškaraca su prostata (19%), traheja, bronh i pluća (16%), kolon, rektum, rektosigmoideum (13%), mokraćni mjehur (5%) i želudac (5%). Kod žena su to dojka (26%), kolon, rektum, rektosigmoideum (13%), traheja, bronh i pluća (10%), tijelo maternice (6%) te štitnjača (5%).

1.2.3 Čimbenici rizika i prevencija

Dob predstavlja najveći čimbenik rizika, no bez mogućnosti utjecaja na njega. Od čimbenika rizika za razvoj karcinoma, neizostavno se mora spomenuti pušenje i mnoge studije pokazuju da smanjenje pušenja ima najveći preventivni učinak (41, 42). Smanjenjem pušenja smanjuje se rizik ne samo od zloćudnih bolesti pluća, već i od karcinoma mokraćnog mjehura, cerviksa, kolorektalnog karcinoma, jednjaka, karcinoma bubrega, usne šupljine kao i gušterače te želuca (43). U jednom radu iz 1992. godine iz SAD-a, navodi se da je smanjenje prevalencije pušenja s 40% u 1965. na 29% u 1987. dovelo je znatnog smanjenja pojavnosti karcinoma pluća (42). Unatoč tome 32 godine kasnije, karcinom pluća je i dalje na prvom mjestu po incidenciji i smrtnosti među neoplazmama.

Prema istraživanjima preko pola obolijevanja od karcinoma može se prevenirati promjenom životnih navika odnosno implementacijom populacijskih mjera. Populacijske mjere uz navedenu redukciju korištenja duhana su povećanje fizičke aktivnosti i kontrola tjelesne težine koje dovode do smanjenja rizika od kolorektalnog karcinoma i karcinoma dojke, a potonje dodatno smanjuje rizik i od karcinoma jednjaka, bubrega te maternice. Zdrava prehrana ima utjecaj na većinu najučestalijih tumora, dok ograničenje konzumacije alkohola pozitivno utječe na rizik nastanka kolorektalnog karcinoma te karcinoma jednjaka, usne šupljine i dojke. Poticanje sigurnih spolnih odnosa kao i pravovremeni *screening* testovi imaju najveći utjecaj na smanjenje neoplastičnih promjena vrata maternice (43).

1.2.4 Klinička slika

U ranim fazama bolesti tumori u pravilu rijetko daju ikakve simptome. Klinička slika će se razviti tek kada tumor krene pritiskati na okolno tkivo. U nekim područjima već i mali rast uzrokovati će simptome npr. tumori mozga, koji se nemaju gdje širiti, te će najčešće uzrokovati fokalne neurološke ispade, ali i promjene mentalnog statusa kao i glavobolje (44).

S druge strane neoplastične bolesti poput kronične mijeloične leukemije, karcinoma gušterače i kolorektalnog karcinoma pokazuju dugi period između nastanka bolesti i pojave prvih znakova bolesti. Ovakvi tumori ako se dovoljno rano otkriju imaju odlične ishode, ali upravo zbog duge asimptomatske faze najčešće imaju lošu prognozu (45).

Kod uznapredovalih oblika tumora najčešći sistemski simptomi su bol, nenamjerni gubitak na tjelesnoj težini, slabost i mučnina te anksioznost i gubitak energije (46).

U kliničkoj praksi više od polovice bolesnika s neoplastičnim bolestima prezentira se svojem obiteljskom liječniku s općim simptomima i simptomima nespecifičnim za tumor što otežava pravovremenu dijagnozu (47).

Presječno (*cross-sectional*) istraživanje u Velikoj Britaniji ukazuje na važnost ranog kliničkog prepoznavanja tumorske bolesti. U istraživanju bolesnici koji su se javljali sa čvorovima na vratu, boli u prsima te boli u leđima učestalije su u podlozi kliničke slike imali stadij četiri karcinoma, dok su bolesnici s abnormalnim madežima, kvrgom u dojčkama, postmenopausalnim i rektalnim krvarenjima češće dijagnosticirani u ranijim stadijima (48).

Jedini adekvatni način pronalaska tumorske bolesti u ranim, asimptomatskim stadijima, koji se pokazao izvrsnim u smanjenju morbiditeta i mortaliteta su testovi probira (49,50). Najveće učinke pokazuju probiri na karcinom cerviksa (Papa test), kolorektalni karcinom (test na okultno krvarenje u stolici) kao i karcinom dojke (samopalpacija dojki, mamografija) (50).

1.2.5 Terapijske opcije

Veliki je broj terapijskih metoda koje se koriste u onkologiji. Ovo poglavlje ukratko i općenito prikazuje neke od najbitnijih terapijskih metoda te spominje novije terapijske opcije.

Široko rasprostranjene metode danas su i dalje klasične kirurške, kemoterapijske te radioterapijske metode. One su jeftinije i dostupnije od novih metoda, no nažalost često su praćene brojnim nuspojavama, poglavito u osoba na kemoterapiji. Nuspojave poput mučnine i povraćanja pojavljuju se u skoro 80% bolesnika u prvom ciklusu kemoterapije. Na drugom mjestu je umor koji je prijavilo 74,7% ispitanika u nekim studijama (51). Nešto rjeđi simptomi od navedenih, ali i dalje poprilično zastupljeni, su smanjeni apetit, gubitak kose, suha usta i konstipacija (51, 52). Navedene nuspojave su generalno dobro poznate, ali mnogi kemoterapeutske lijekovi uzrokuju i druge specifične nuspojave poput razvoja toksične kardiomiopatije i ireverzibilne plućne fibroze (53).

Kirurgija, kao najstarija onkološka terapija, već stoljećima je metoda izbora za liječenje različitih patoloških stanja ove grane medicine. Napretkom medicine, poglavito farmakoloških opcija, ali i minimalno invazivne kirurgije potreba za radikalnim kirurškim pristupom posljednjih desetljeća je u padu (54). Prednost kirurgije je naročito izražena u bolesnika s komplikacijama tumorske bolesti koji neposredno ugrožavaju njihov život. Govoreći o kirurškom liječenju ovih bolesti neki autori naglašavaju da je trenutna paradigma, o tome da je karcinom lokalna bolest koja se širi, kriva, te ističu kako je karcinom sustavna bolest i tome treba prilagoditi liječenje (55).

Posljednja konvencionalna metoda je radioterapija čiji je glavni cilj smanjiti potencijal dijeljenja tumorskih stanica. Dijeli se na teleterapiju gdje se bolesnik zrači izvana te brahiterapiju u kojoj se radioaktivni izvor stavlja u sam tumor ili njegovu neposrednu blizinu i na taj način omogućuje primjenu veće količine zračenja u samo tumorsko tkivo uz manje sustavnih nuspojava (56). Prema istraživanjima iz 2012., 50% onkoloških bolesnika je u nekom trenu liječenja bilo podvrgnuto radioterapiji te je zračenje doprinosilo 40% liječenju raka (57).

Unatoč velikom napretku u konvencionalnim granama liječenja, budućnost, izgleda, leži u terapiji matičnim stanicama, ciljanoj terapiji i ablacijskoj terapiji te prirodnim antioksidansima i ultrazvučnoj terapiji. Velike se nade polažu i u nanočestice. Zajednički nazivnik većine navedenih metoda je smanjenje štete na zdravim stanicama, a samim time i redukcija nuspojava (58).

1.3 Međudnos kardiologije i onkologije

AKS sve se češće dijagnosticira u onkoloških bolesnika. Posljedica je to boljeg liječenja onkoloških bolesti zbog čega im se produžuje život, ali i činjenice da ti bolesnici imaju brojne čimbenike rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti.

U zadnjim desetljećima, poglavito u razvijenijim zapadnim zemljama, neosporno dva najveća i najznačajnija uzroka smrtnosti upravo su kardiovaskularne bolesti te maligne neoplazme (59-62).

U SAD-u se u periodu od 2011. do 2018. na prvom mjestu dogodio porast apsolutne smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti (9,9%), te apsolutni porast smrtnosti od malignih bolesti (3,9%). Nakon dobne standardizacije, kardiovaskularna smrtnost je bila manja za 5,8%, a smrtnost od malignih bolesti za 11,8%. Navedeno je posljedica starenja populacije, no i napretka medicine i bolje skrbi za kardiovaskularne i onkološke bolesnike (62). U zemljama članicama ESC-a, također je sveukupna smrtnost od kardiovaskularnih bolesti uvjerljivo na prvom mjestu s tendencijom smanjenja kroz vrijeme, a maligne bolesti su na drugom. Unatoč tome smrtnost od malignih bolesti je na prvom mjestu za muškarce u 15 država, te u pet država za žene (4).

Subpopulacija kardioloških bolesnika, s onkološkom dijagnozom, imala je primarno sjelo najčešće u prostati, dojci, kolonu i plućima (63).

Zbog čestih komplikacija osnovnog onkološkog liječenja, te brojnih komorbiditeta, liječenje AKS-a u navedenih bolesnika predstavlja izazov uz neizvjesni ishod. Bolesnici s metastatskom

tumorskom bolesti češće se liječe konzervativno nego li perkutanom koronarnom intervencijom zbog komplikacija vezanih uz invazivni pristup liječenja (63). I smjernice o liječenju AKS-a iz 2023. godine ESC-a daju prednost konzervativnom kardiološkom liječenju u onkoloških bolesnika s prognozom očekivanog trajanja života manjim od šest mjeseci (1).

Iz navedenog proizlazi činjenica da su bolesti i stanja koja spadaju u domenu kardiologa i onkologa česte s tendencijom povećanja učestalosti u bliskoj budućnosti zbog čega se razvila i nova grana kliničke medicine – kardio-onkologija. Isprepletenost kardioloških i onkoloških dijagnoza često je vidljiva u svakodnevnom kliničkom radu, a liječenje kardioloških bolesnika s onkološkom dijagnozom kao i onkoloških bolesnika s kardiološkom je otežavajući prognostički čimbenik.

Zadaća svih liječnika je promicanje primarne prevencije, kao najučinkovitijeg načina prevencije i liječenja bolesti, poticanjem promjena obrazaca ponašanja pojedinaca. Najbitniji od njih su prestanak pušenja, tjelesna aktivnost, implementacija zdravije prehrane te ograničenje unosa alkohola. Modifikacijom navedenih čimbenika, smanjuje se incidencija i kardiovaskularnih i malignih bolesti, kao i drugih kroničnih nezaraznih bolesti poput šećerne bolesti tipa 2, dislipidemije, arterijske hipertenzije i drugih koje su bitan čimbenik rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti (43).

1.4 Posebna stanja

Onkološki bolesnici sa slikom AKS-a nerijetko u podlozi imaju neka specifična stanja poput infarkta miokarda bez opstruktivne koronarne bolesti (MINOCA) kao i Takotsubo kardiomiopatiju.

Stres kardiomiopatija drugo je ime za Takotsubo kardiomiopatiju. Obilježena je teškom prolaznom disfunkcijom lijeve klijetke uzrokovanom emocionalnim ili tjelesnim stresom. Često se teško razlikuje od infarkta miokarda, a predstavlja čak do 2% AKS (64). Postmenopausalne žene u najvećem su riziku od obolijevanja, a rizični čimbenici poput pušenja, alkohola, anksioznosti i hiperlipidemije doprinose također razvoju Takotsubo kardiomiopatije (65). Bolesnici s neoplastičnim bolestima imaju povećani rizik za razvoj stres kardiomiopatije, pogotovo nakon primjene kemoterapeutika poput fluorouracila i kapecitabina (66). Prognoza Takotsubo kardiomiopatije je loša, prema švedskim registrima i rani i kasni mortalitet sličan je kao kod STEMI-ja i NSTEMI-ja (67).

MINOCA je, kako samo ime kaže, klinički i laboratorijski dokazan infarkt miokarda s angiografski neopstruktivnim promjenama koronarnih arterija (stenoza <50%). Incidencija

MINOCA-e u populaciji s akutnim infarktom miokarda varira od 1% do 15% (68). Bolesnici s MINOCA-om su češće imali karcinom kao komorbiditet (29,2%) u odnosu na bolesnike s infarktom miokarda s opstruktivnom koronarnom bolesti (12,0%). Istraživanje je također pokazalo lošije dugoročno preživljenje u obje skupine bolesnika s aktivnom malignom bolesti (69). Za razliku od stres kardiomiopatije, u generalnoj populaciji MINOCA ima niži mortalitet nakon 25 mjeseci praćenja od infarkta miokarda iako on nije zanemariv (70).

2. HIPOTEZA

Onkološki bolesnici s akutnim koronarnim sindromom češće su liječeni konzervativno umjesto invazivno, prvenstveno perkutanom koronarnom intervencijom (PCI) što može negativno utjecati na njihovu prognozu i preživljenje.

3. CILJEVI RADA

Primarni cilj: Analizirati pristup liječenju (konzervativno ili invazivno - perkutana koronarna intervencija ili kirurška revaskularizacija) u onkoloških bolesnika s akutnim koronarnim sindromom s obzirom na dijagnozu: akutni koronarni sindrom bez ST elevacije (nestabilna angina pectoris i NSTEMI) - NSTEMI-AKS i infarkt miokarda sa ST elevacijom (STEMI).

Sekundarni ciljevi:

- 1) Istražiti da li postoji statistički značajna povezanost između pristupa liječenju i kliničkog ishoda bolesnika (novi akutni koronarni sindrom, bolnička smrtnost, smrtnost unutar 6 mjeseci te preživljenje dulje od 6 mjeseci) ovisno o vrsti akutnog koronarnog sindroma.
- 2) Ispitati utjecaj mjesta primarnog sjela karcinoma na prognozu bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma.
- 3) Usporediti kliničke karakteristike bolesnika s akutnim koronarnim sindromom liječenih konzervativnim ili invazivnim pristupom
- 4) Analizirati komplikacije perkutane koronarne intervencije u onkoloških bolesnika te eventualnu povezanost ovisno o vrsti onkološke terapije

4. MATERIJALI I METODE

Ova retrospektivna analiza obuhvatila je onkološke bolesnike s dijagnozom akutnog koronarnog sindroma koji su liječeni u Klinici za bolesti srca i krvnih žila u Kliničkom bolničkom centru Zagreb (KBC Zagreb) u razdoblju od siječnja 2012. do prosinca 2023. godine. Podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije bolničkog informacijskog sustava (BIS-a). U analizu su uključeni bolesnici koji su liječeni zbog maligne bolesti unazad pet godina od akutnog koronarnog sindroma te bolesnici koje se nalaze u aktivnom liječenju u trenutku dijagnoze AKS. Parametri koji su analizirani su dob i spol ispitanika, onkološka i kardiološka dijagnoza, kardiovaskularni čimbenici rizika, način onkološkog liječenja, laboratorijski nalazi, način liječenja akutnog koronarnog sindroma, komplikacije te klinički ishodi. Bolesnici su s obzirom na dijagnozu podijeljeni u skupine: akutni koronarni sindrom sa ST elevacijom (STEMI) i akutni koronarni sindrom bez ST elevacije (NSTEMI-AKS) (nestabilna angina i NSTEMI), Takotsubo kardiomiopatija i MINOCA te je svaka od tih dviju skupina podijeljena u dvije podgrupe s obzirom na način liječenja (invazivno vs konzervativno). Klinički ishodi uključuju smrt u bolnici, smrt kardiološke etiologije unutar 6 mjeseci od hospitalizacije, smrt onkološke etiologije unutar 6 mjeseci i smrt nepoznate etiologije unutar 6 mjeseci te preživljenje dulje od 6 mjeseci.

5. REZULTATI

Ovo retrospektivno monocentrično istraživanje uključilo je 269 bolesnika hospitaliziranih u KBC Zagreb s kliničkom slikom AKS-a u 11-godišnjem periodu. Uključeni su samo bolesnici koji su u trenutku hospitalizacije ili u petogodišnjem razdoblju prije hospitalizacije imali aktivnu tumorsku bolest. Podaci su skupljani iz BIS-a KBC-a Zagreb.

Prosječna dob bolesnika bila je 70 ± 10 godina od kojih je najmlađi imao 28 godina u vrijeme primitka, a najstariji 94 godine života. Muškaraca s onkološkom bolešću pod dijagnozom akutnog koronarnog sindroma primljeno je znatno više, 188 (69,9%), u odnosu na žene, 81 (30,1%). S obzirom na podvrstu akutnog koronarnog sindroma, najučestalija dijagnoza bila je NSTEMI-AKS (nestabilna angina i NSTEMI) u 127 (47,2%) slučajeva dok je STEMI zabilježen kod 59 (21,9%) bolesnika. Nešto rjeđa dijagnoza bila je Takotsubo kardiomiopatija pronađena kod 10 (3,7%) istraživanih bolesnika te MINOCA u 8 (3%) slučaja. Preostalih 65 (24,2%) bolesnika su kao uzrok kliničke slike imali neko drugo stanje izuzev navedenih. Prosječna vrijednost indeksa tjelesne mase (BMI) iznosila je $27,4 \pm 4,8$ kg/m². Od istraživanih kardiovaskularnih rizičnih čimbenika, arterijska hipertenzija je zabilježena kod 200 (74,3%) bolesnika dok je hiperlipidemija (HLP) dijagnosticirana kod njih 80 (29,7%). Aktivnih pušača u vrijeme postavljanja dijagnoze AKS-a bilo je 81 (30,2%), a dijabetičara (DM) 74 (27,5%). Prosječna vrijednost hemoglobina (Hb) iznosila je 121 ± 24 g/L, a leukocita (Lkc) $11 \pm 11 \times 10^9/L$ te trombocita (Trc) $251 \pm 122 \times 10^9/L$. Kolesterol izmjeren u 122 bolesnika u prosjeku je bio $4,1 \pm 1,3$ mmol/L. Od ukupnog broja bolesnika, njih 32 (11,9%) prethodno je već bilo podvrgnuto perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI), a njih 6 (2,2%) premoštenju koronarnih arterija (CABG). Navedene demografske osobine, rizični čimbenici te laboratorijski pokazatelji prikazani su u Tablici 1 i Tablici 2.

Tablica 1. Demografske osobine i rizični čimbenici bolesnika

		N	%
Spol	Muški	188	69,9%
	Ženski	81	30,1%
AKS	STEMI	59	21,9%
	NSTE-AKS	127	47,2%
	Takotsubo kardiomiopatija	10	3,7%
	MINOCA	8	3,0%
	Ostalo	65	24,2%
Anamneza CAD	Ništa	210	78,4%
	IM	20	7,5%
	PCI	32	11,9%
	CABG	6	2,2%
HTN		200	74,3%
HLP		80	29,7%
Pušenje		81	30,2%
DM		74	27,5%
Pretilost		38	14,1%

(CAD-koronarna arterijska bolest; IM-infarkt miokarda; PCI-perkutana koronarna intervencija; CABG-aortokoronarno premoštenje; HTN-hipertenzija; HLP-hiperlipidemija; DM-dijabetes melitus)

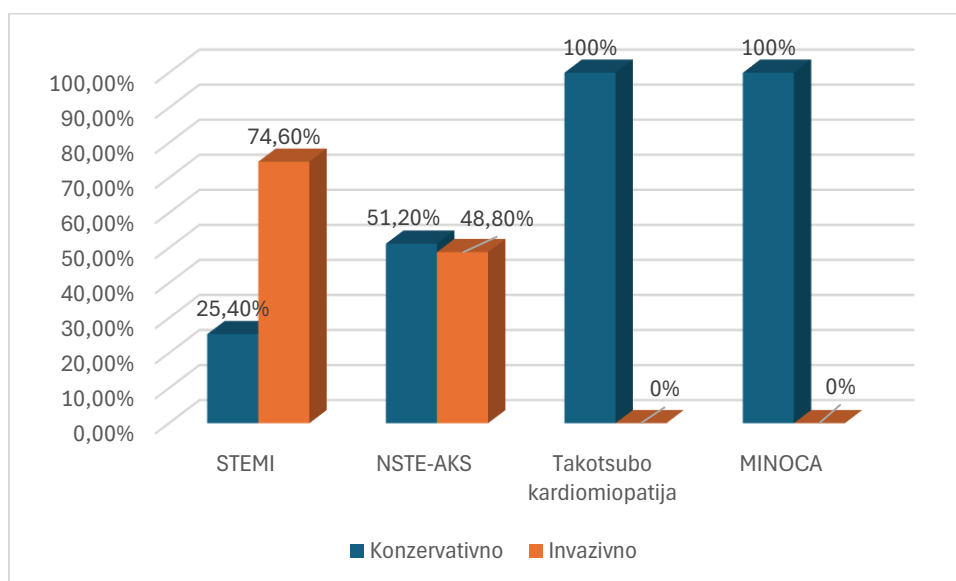
Tablica 2. Demografske osobine i laboratorijski pokazatelji bolesnika

	N	Mean	SD
Dob (godine)	268	69,65	10,17
BMI (kg/m ²)	120	27,40	4,80
Hb (g/L)	253	121,47	23,91
Lkc (x10 ⁹ /L)	252	11,14	11,32
Trb (x10 ⁹ /L)	251	241,93	121,96
Kolesterol (mmol/L)	122	4,10	1,33

(BMI-indeks tjelesne težine; Hb-hemoglobin; Lkc-leukociti; Trb-trombociti)

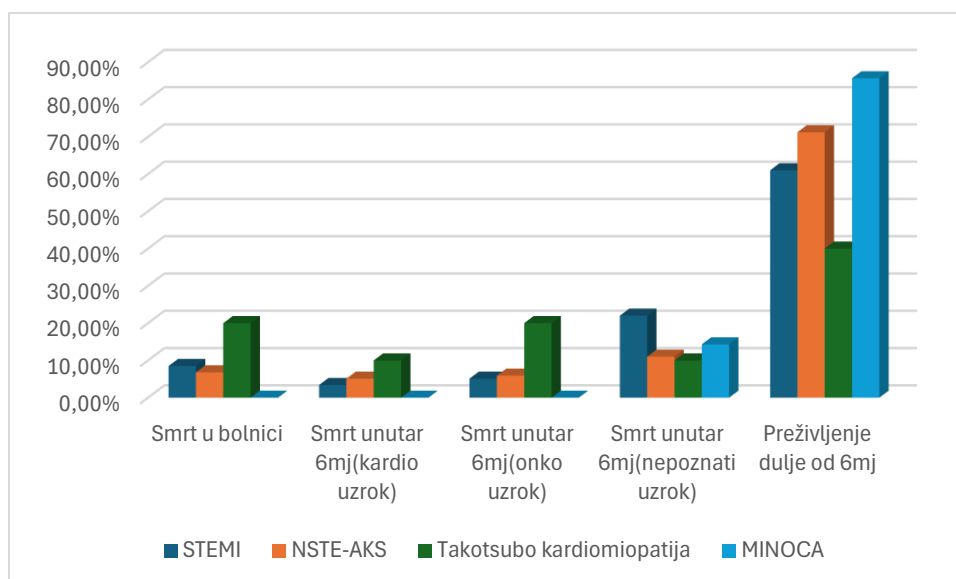
Od 248 bolesnika kojima je izmjeren troponin, njih 210 (84,7%) imalo ga je iznad referentnih vrijednosti, dok su povišene vrijednosti NT proBNP-a pronađene u njih 93 od 110 (84,5%). MSCT koronarografiji kao dijagnostičkoj metodi bilo je podvrgnuto 19 (7,1%) bolesnika.

Bolesnici s NSTE-AKS-om češće su liječeni konzervativno dok su bolesnici sa STEMI infarktom miokarda najčešće bili podvrgnuti invazivnom liječenju. Invazivno liječenje uz PCI s ugradnjom stenta uključuje i balonsku dilataciju te kardiokiruršku revaskularizaciju. Svi bolesnici s Takotsubo kardiomiopatijom te s dijagnozom MINOCA-e su liječeni konzervativno. Potonje je prikazano u Grafu 1. ($P < 0,001$)



Graf 1. Usporedba kardiološkog liječenja ovisno o dijagnozi

Najveću vjerojatnost za preživljenje dulje od 6 mjeseci imali su bolesnici s MINOCA-om (85,7%) i NSTE-AKS-om (71,2%), dok je vjerojatnost za smrt u bolnici veća kod bolesnika s Takotsubo kardiomiopatijom (20%) i STEMI (8,5%). Ishodi u odnosu na dijagnozu prikazani su u Grafu 2.



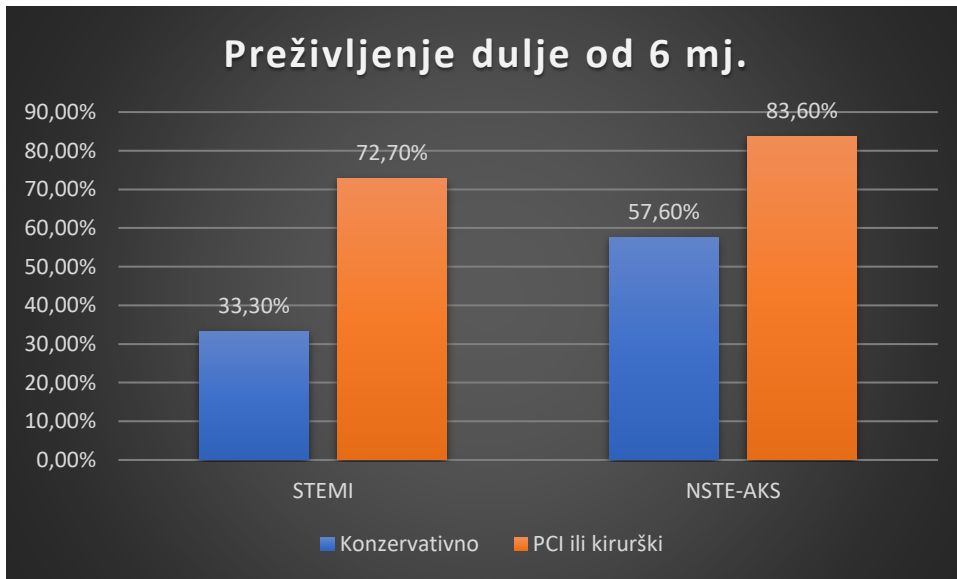
Graf 2. Ishod u odnosu na podgrupu AKS-a

Za usporedbu ishoda bolesnika u odnosu na način liječenja korišten je Fischerov egzaktni test. Konzervativno liječenje je povezano, sa statističkom značajnošću, s većom bolničkom smrtnošću (12,4% vs 4%), lošijim preživljenjem duljim od 6 mjeseci (52,8% vs 79%) te učestalijom smrtnošću od nepoznatog uzroka unutar 6 mjeseci. Smrti kardiološke i onkološke etiologije su također češće u skupini konzervativno liječenih bolesnika, ali bez statističke značajnosti. Navedeno je prikazano u Tablici 3.

Tablica 3. Utjecaj konzervativnog liječenja na ishod bolesnika

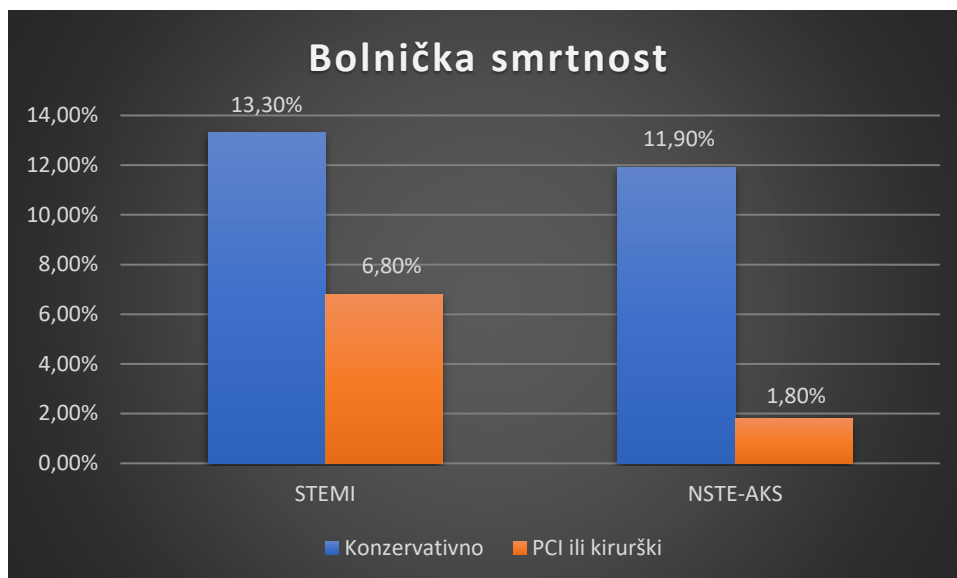
		LIJEČENJE konzervativno				P
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
Smrt u bolnici	Ne	101	96,2%	78	87,6%	0,032
	Da	4	3,8%	11	12,4%	
Smrt unutar 6m (kardio uzrok)	Ne	101	96,2%	84	94,4%	0,735
	Da	4	3,8%	5	5,6%	
Smrt unutar 6m (onko uzrok)	Ne	101	96,2%	81	91,0%	0,136
	Da	4	3,8%	8	9,0%	
Smrt unutar 6m (nepoznati uzrok)	Ne	95	90,5%	71	79,8%	0,041
	Da	10	9,5%	18	20,2%	
Preživljenje dulje od 6m	Ne	22	21,0%	42	47,2%	<0,001
	Da	83	79,0%	47	52,8%	

Ako se promatraju podvrste AKS-a, samo 5 (33,3%) bolesnika sa STEMI-jem liječenih konzervativno je preživjelo dulje od 6 mjeseci ($p=0,015$) dok je njih 32 (72,7%) preživjelo dulje od 6 mjeseci ukoliko su bili liječeni PCI-om ili kirurški ($p=0,002$). Sličan trend očituje se kod NSTE-AKS-a gdje je dulje od 6 mjeseci preživjelo 34 (57,6%) bolesnika liječenih konzervativno ($p=0,002$), dok je 46 (83,6%) bolesnika preživjelo navedeni period ukoliko su bili liječeni PCI-om ili kirurški ($p=0,008$). Povećanje 6-mjesečnog preživljenja nakon invazivnog liječenja prikazuje Graf 3.



Graf 3. Preživljenje dulje od 6 mjeseci u odnosu na vrstu liječenja i tip AKS-a

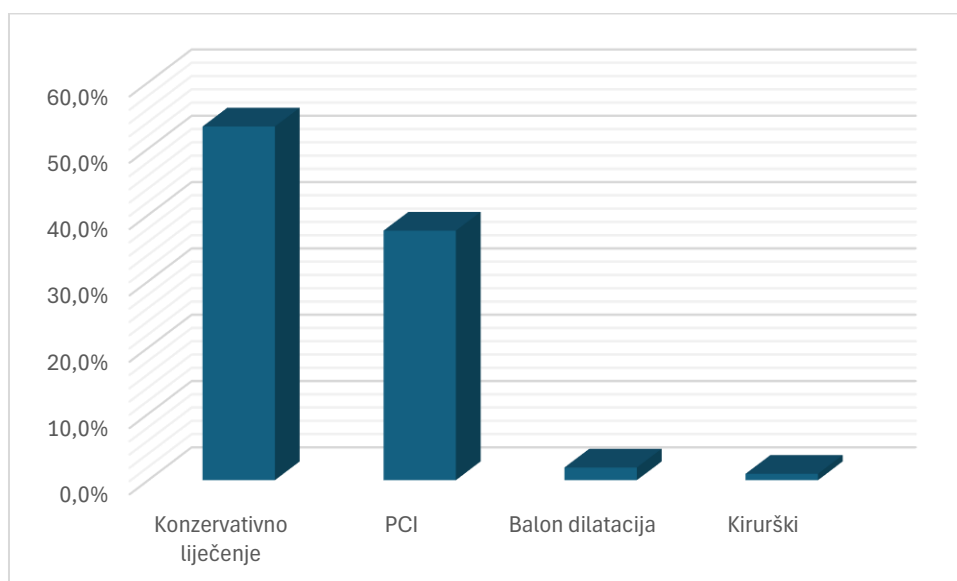
Slična tendencija, boljeg ishoda bolesnika liječenih invazivno, također se zamjećuje kod bolničke smrtnosti, koja je za bolesnike prezentirane NSTE-AKS-om vrlo blizu statističke značajnosti ($p=0,061$). Smanjenje bolničke smrtnosti nakon PCI-a ili kirurškog liječenja prikazuje Graf 4.



Graf 4. Bolnička smrtnost u odnosu na vrstu liječenja i tip AKS-a

U 30 (50,8%) bolesnika sa STEMI infarktom miokarda pronađena je jednožilna koronarna bolest dok je višežilnu bolest imalo njih 22 (37,3%); u preostalih 7 (11,9%) nije učinjena koronarografija. U podlozi NSTEMI-AKS-a u 48 (37,8%) bolesnika bila je višežilna koronarna bolest, a u 38 (29,9%) pronađena je zahvaćenost jedne žile. Angiografski granično signifikantna stenozna koronarne arterije verificirana je kod 12 (9,4%) bolesnika s NSTEMI-AKS-om, a koronarografija nije učinjena kod njih 29 (22,8%).

Kao što je već navedeno, povišene vrijednosti troponina pronađene su kod 84,7% bolesnika kojima je mjereno. Utjecaj povišenog troponina na odluku o vrsti liječenja prikazan je u Grafu 5.



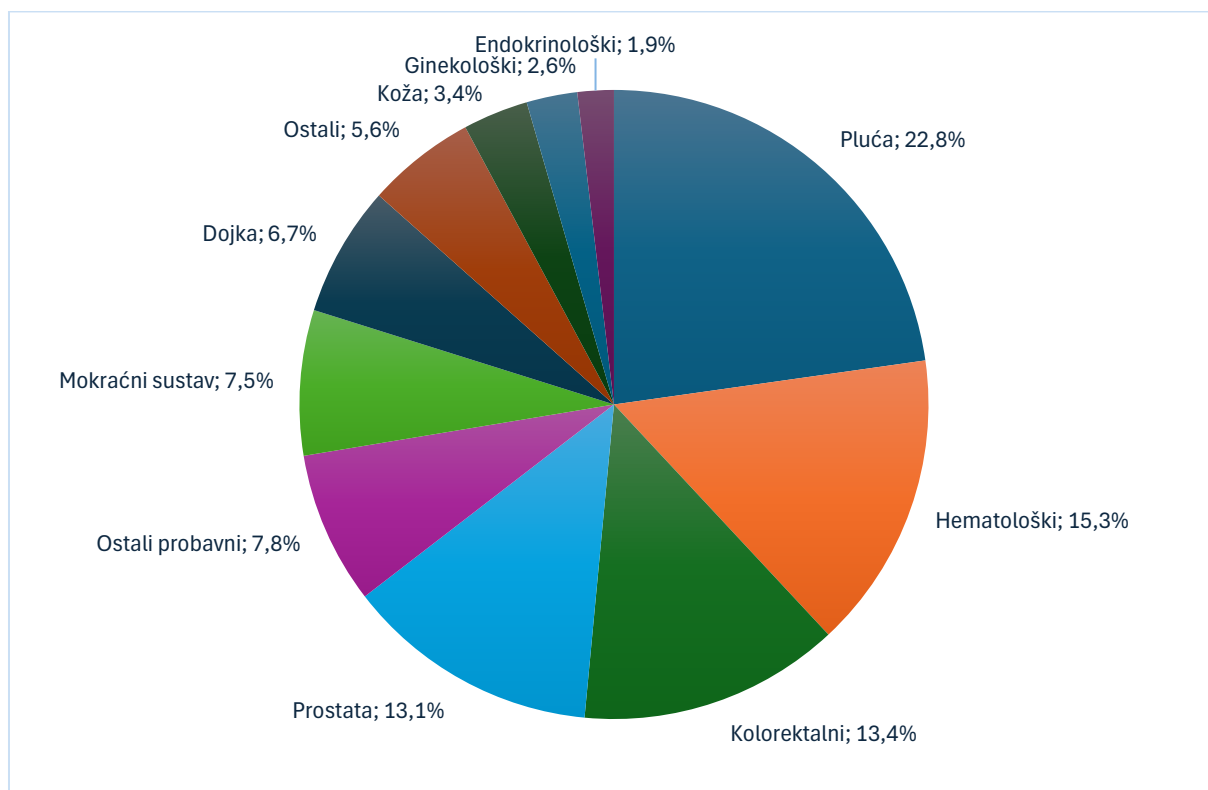
Graf 5. Utjecaj povišenog troponina na odluku o vrsti liječenja

Dvije najčešće komplikacije bile su stent tromboza te aritmije, obje učestalije kod bolesnika sa STEMI-jem. Komplikacije u odnosu na dijagnozu prikazane su u Tablici 4.

Tablica 4. Komplikacije u odnosu na dijagnozu

		STEMI		NSTE-AKS	
Stent tromboza	Ne	55	93,2%	123	96,9%
	Da	4	6,8%	4	3,1%
Aritmije	Ne	54	91,5%	121	95,3%
	Da	5	8,5%	6	4,7%

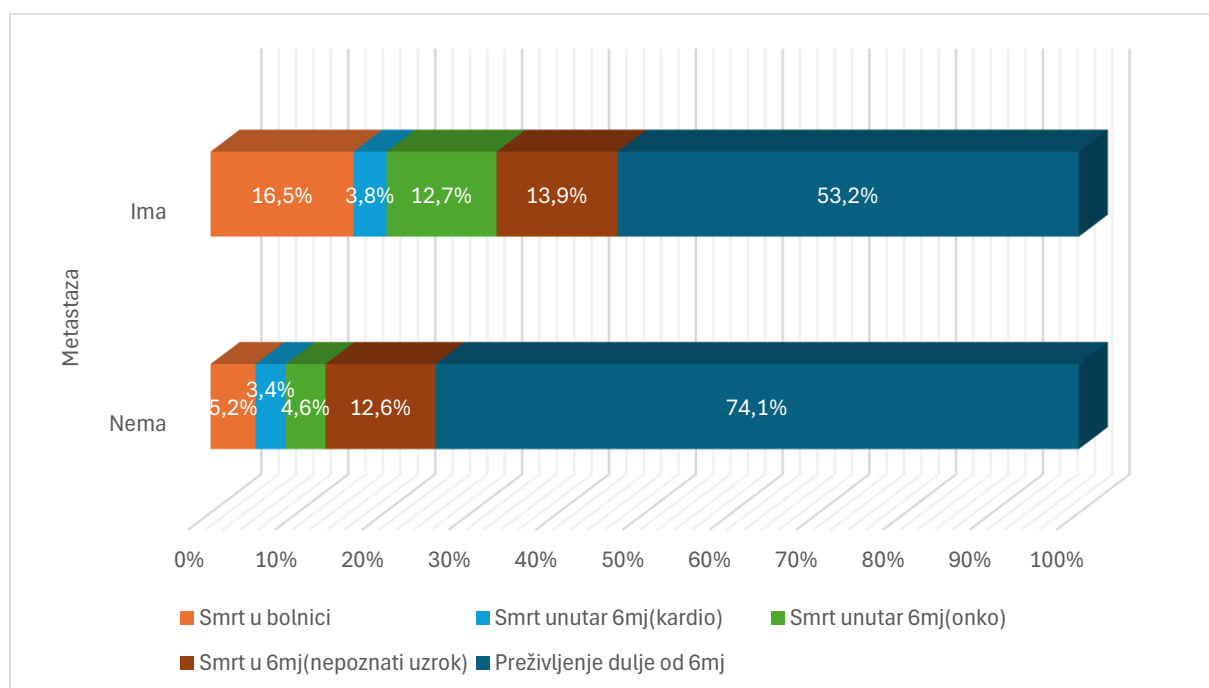
Najučestalije primarno sjelo karcinoma bila su pluća u 61 (22,8%) bolesnika. Raspodjela primarnih sjela karcinoma prikazana je u Grafu 6.



Graf 6. Raspodjela primarnih sjela karcinoma

Od svih istraživanih, njih 82 (30,6%) imalo je metastaze primarnog karcinoma. Najčešće su karcinomi metastazirali u probavni sustav (isključujući kolon i rektum) kod 24 (9%) bolesnika te u pluća u 13 (4,9%) svih slučajeva. Mokraćni sustav je zahvatila metastaza u 6 (2,2%) bolesnika.

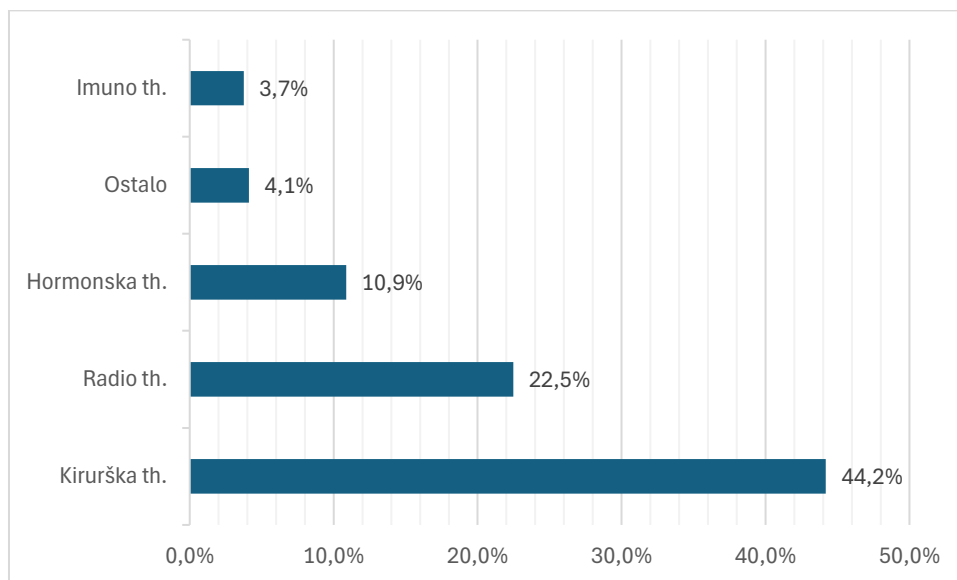
Metastatska bolest značajno utječe na lošiji ishod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Zabilježena je veća smrtnost u bolnici ($P=0,003$) i veća smrtnost unutar 6 mjeseci od onkološke bolesti ($P=0,021$) te posljedično tome manje preživljenje dulje od 6 mjeseci ($P=0,001$). Ishodi s obzirom na prisutnost metastatske bolesti prikazani su u Grafu 7.



Graf 7. Ishod s obzirom na prisutnost metastatske bolesti

Dodatno, nije pronađena statistički značajna povezanost niti jednog primarnog sjela karcinoma (kolorektalni, pluća, prostata, dojka, koža, mokraćni sustav, hematološki, endokrinološki, ginekološki i ostatak probavnog sustava) s lošijom prognozom ili pak duljim preživljenjem nakon razvitka AKS-a.

Od terapije onkološke bolesti, očekivano, najučestalija je bila kemoterapija kojom je bilo liječeno 127 (47,6%) bolesnika. Također ovo istraživanje nije dokazalo statistički značajan utjecaj kemoterapije ili ostalih vrsta onkološke terapije na razvitak komplikacija nakon AKS-a u vidu stent tromboze ili aritmija. Ostale oblike kemoterapije i njihovu zastupljenost prikazuje Graf 8.



Graf 8. Oblici i zastupljenost onkološke terapije

6. RASPRAVA

Kardiovaskularne bolesti, odnosno njihov najveći entitet AKS, daleko najčešći su uzrok pobola i smrti u zapadnom svijetu, a zajedno sa onkološkim bolestima zaslužni su za čak 62,4% smrti u Hrvatskoj prema Izvješću o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2022. godini. (71)

Uobičajeni kardio-onkološki bolesnik, prema našem istraživanju, biti će muškarac koji je stariji od prosječnog bolesnika s AKS-om, bez tumorske bolesti. Također takav će se bolesnik najčešće prezentirati s NSTE-AKS-om, sa češćom prisutnošću rizičnih čimbenika za razvoj kardiovaskularnih bolesti.

Prosječna dob kojom su se onkološki bolesnici prezentirali s AKS-om, u istraživanom periodu u KBC-u Zagreb, bila je 70 ± 10 godina što se podudara sa sličnim istraživanjem (67 godina) koje je uključilo onkološke bolesnike s AKS-om (72). Raspodjela po spolu (30,1% žena) minimalno odskakače od sličnih, većih, istraživanja gdje su žene činile 41,4%-42,2% ovisno o primarnom sijelu karcinoma (63).

Mnogi rizični čimbenici koji dovode do aterosklerotskih promjena koronarnih arterija prisutni su i u naših bolesnika. Arterijska hipertenzija kao glavni i najučestaliji rizični čimbenik pronađena je čak u 74,3% naših bolesnika. Do sličnih rezultata došli su i istraživači u studiji u SAD-u koji su 2008.godine, na populaciji prethodno zdravih bolesnika, pronašli hipertenziju kod 63,1% ispitanika s NSTEMI-jem te 52,1% sa STEMI -jem (73). Nešto veća incidencija hipertenzije u naših bolesnika može se pripisati starijoj dobi, brojnijim komorbiditetima koje imaju obzirom na onkološku bolest kao i samu onkološku terapiju. Navedeno potvrđuju istraživanja koja su uključila onkološke bolesnike u kojima je 65% bolesnika imalo dijagnozu hipertenzije u trenutku nastupa AKS-a (74).

Aktivno pušenje, kao sljedeći rizični čimbenik, identificiran je u 30,2% naših bolesnika što odgovara, već prethodno navedenim radovima koja pronalaze 34,3% pušača (63). Dijagnozu DM-a imalo je 27,5% bolesnika u ovoj studiji što se također podudara sa istraživanjima na istoj populaciji (28,7%) (74).

Iako je NSTE-AKS najučestalija dijagnoza (47,2%), a STEMI (21,9%), ovo istraživanje je pokazalo da kod kardio-onkoloških bolesnika prezentiranih simptomima AKS-a treba razmišljati i o rjeđim stanjima poput Takotsubo kardiomiopatije (3,7%) i MINOCA-e (3%) koja se javljaju učestalije nego u općoj populaciji.

U nemalom broju slučajeva bolesnici se hospitaliziraju i podvrgavaju pretragama sa sumnjom na AKS s nekom drugom etiologijom u podlozi (24,2%). Naše istraživanje je ukazalo da se kod takvih bolesnika najčešće radi o tipu 2 infarkta miokarda u čijoj su podlozi komplikacije tumorske bolesti kao što su anemija ili infekcija odnosno komplikacije aktivnog tumorskog liječenja kemoterapijom. Također, nerijetko je prezentacija s klasičnim simptomima AKS-a bila prva manifestacija onkološke bolesti u naših bolesnika. Dio bolesnika imalo je postoperativno povišen troponin u sklopu multiorganskog zatajenja ili su simptomi bili posljedica tahikardne forme fibrilacije atriya. Razumno je za pretpostaviti da je i psihološka komponenta kod onkoloških bolesnika, zbog težine dijagnoze, nerijetko zaslužna za razvitak širokog dijapazona simptoma. Kod ovih bolesnika češće je rađena MSCT koronarografija koja je manje invazivna, time i bolja, opcija od koronarografije, a pogotovo s obzirom na dostupnost kalcijskog skora.

Prema sustavnom pregledu literature koji obuhvaća 14 studija Takotsubo kardiomiopatija pojavljuje se u 2% opće populacije sa sumnjom na AKS. Naše istraživanje je identificiralo 10 (3,7%) bolesnika s navedenom dijagnozom. Značajna razlika u incidenciji ove dijagnoze između ova dva istraživanja očekivana je s obzirom da je glavni percipirajući faktor razvitka stresne kardiomiopatije upravo emocionalni i/ili fizički stres koji je kod naših istraživanih onkoloških bolesnika nesumnjivo izraženiji. Bolnička smrtnost prema navedenom istraživanju je 1,1% dok je ovim istraživanjem pronađeno 2 (20%) bolesnika s tim ishodom. Velika razlika u smrtnosti može se pripisati većem broju komorbiditeta naših bolesnika, ali dakako i malom broju ispitanika (75). Raspodjela po spolu stres kardiomiopatije u ovom istraživanju (80% žena) korelira s ostalim istraživanjima (omjer izgleda=8,8 za žene) (65).

MINOCA se javljala rjeđe u ovom istraživanju (3%) nego što istraživanja na onkološkim bolesnicima s AKS-om pokazuju (15,7%). Diskrepanci između rezultata najvjerojatniji uzrok je mali uzorak (69).

Ispitivani onkološki bolesnici znatno su češće nakon AKS-a umirali u bolnici (NSTE-AKS-6,8%; STEMI-8,5%) u usporedbi sa studijama koje uključuju ne-onkološke bolesnike nakon razvijenog AKS-a (NSTE-AKS-2,6%; STEMI-6,2%). Navedeno potvrđuju studije rađene također na onkološkoj populaciji s ukupnom bolničkom smrtnosti nakon AKS-a od 11,1% (63, 76).

Također, očekivana je veća smrtnost unutar 6 mjeseci naših bolesnika sa STEMI (39%) i NSTE-AKS-om (28,8%) u odnosu na populaciju bez tumorske bolesti (STEMI (6,2%), NSTEMI (3,6%), nestabilna angina (3,6%)) (77).

U ovom istraživanju pokazano je da je četvrtina onkoloških bolesnika sa STEMI-jem i polovina s NSTE-AKS-om bivala liječena konzervativno, a konzervativno liječenje je povezano sa značajno lošijim ishodima čime je potvrđena postavljena hipoteza.

Cilj Fischerovog egzaktnog testa bio je ustanoviti kolika je zaista prednost intervencijskog liječenja u odnosu na konzervativno kod onkoloških bolesnika s obzirom na njihove brojne komorbiditete, štetnu terapiju i samim time lošiju dugoročnu prognozu.

Zaključci ove studije o lošijoj prognozi tj. većoj bolničkoj smrtnosti kod bolesnika liječenih konzervativno (12,4% vs 4%) odgovaraju, istraživanju na onkološkim bolesnicima s AKS-om kod kojih bolnička smrtnost varira između 13,3% i 19,3% ovisno o primarnom sijelu (63).

Nadovezano na prethodno, ovo istraživanje pokazuje i značajno veće šestomjesečno preživljavanje je kod bolesnika liječenih PCI-om ili kirurškim zahvatom (79%) u odnosu na one liječene konzervativno (52,8%). Obzirom na specifičnu subpopulaciju bolesnika te kratki vremenski period praćenja, literatura na ovu temu je vrlo oskudna.

Očekivano, smrtnost u bolnici kao i smrt od onkološkog uzroka značajno su češće u populaciji bolesnika s metastatskom bolešću. Shodno tome i šestomjesečno preživljavanje je značajno niže kod takvih bolesnika. Istraživanja slične tematike potvrđuju naše rezultate i zaključuju da je prognoza lošija za sva primarna sjela karcinoma ukoliko postoje metastaze (63).

Kao od po život opasnu komplikaciju u bolesnika nakon perkutane koronarne intervencije treba spomenuti stent trombozu. Ona se dijeli na ranu (unutar 30 dana), kasnu (> od 30 dana) i jako kasnu (> od 12 mjeseci), dok se rana dijeli na akutnu (<od 24 sata) i subakutnu (0-30 dana) stent trombozu. Incidencija stent tromboze za sve bolesnike nakon perkutane koronarne intervencije u brojnim studijama kreće se oko 0.5-2%. Iako se to ne čini učestalom komplikacijom, ona bitno utječe na kliničke ishode budući da je smrtnost u tih bolesnika čak i do 45% (78).

Istraživanja pokazuju da je u populaciji neonkoloških bolesnika sa STEMI-jem incidencija stent tromboze oko 2,8%, dok je u NSTEMI bolesnika oko 2,3%. (79). Očekivano, zbog prokoagulantnog stanja koje je često kod onkoloških bolesnika, incidencija stent tromboze je bila veća u našem istraživanju. Tako je ako ona zabilježena kod 6,8% bolesnika sa STEMI-jem te 3,1% bolesnika s NSTEMI-jem što je bilo razlogom novog akutnog koronarnog sindroma. Potonje potvrđuju i studije rađene na istoj subpopulaciji bolesnika s akutnim koronarnim sindromom u kojima incidencija stent tromboze iznosi 5,56%. (80).

Najčešća sjela karcinoma kod onkoloških bolesnika s AKS-om, prema već navedenoj velikoj studiji u SAD-u bila su pluća (20,6%) potom prostata (16,5%) i leukemija (12,6%), dojka (5,2%) dok je kolorektalni karcinom zahvatio 4,8% istraživane populacije (63). Naše istraživanje pokazuje slične trendove s karcinomom pluća također na prvom mjestu (22,8%) zatim hematološkim tumorima (15,3%), kolorektalnim karcinomom (13,4%) te karcinomom prostate

(13,1%). Veća incidencija kolorektalnog karcinoma u našem istraživanju očekivana je zbog porasta incidencije kolorektalnog karcinoma u posljednjem desetljeću.

Za istaknuti je da ovo istraživanje nije pronašlo statističku značajnost između mjesta primarnog sjela karcinoma i lošijeg ishoda nakon AKS-a. Navedeno govori u prilog jednakom pristupu odnosno dijagnostici i terapiji svih kardio-onkoloških bolesnika neovisno o sijelu.

7. ZAKLJUČCI

Kardiovaskularne bolesti i novotvorine nesumnjivo su na prva dva mjesta uzroka pobola i smrtnosti kako u Hrvatskoj tako i svim u razvijenim zemljama. Adekvatno liječenje onkološkog bolesnika s AKS-om predstavlja ozbiljan izazov jer se ta kombinacija bolesti danas ne susreće rijetko s vjerojatnom tendencijom porasta učestalosti.

Na temelju dobivenih rezultata donosimo sljedeće zaključke:

1. Onkološki bolesnici s NSTE-AKS-om češće su liječeni konzervativno negoli invazivno, dok su bolesnici sa STEMI-jem češće liječeni invazivnim pristupom
2. Bolesnici, neovisno o podvrsti AKS-a, liječeni invazivno imali su znatno manju bolničku smrtnost kao i znatno veću vjerojatnost šestomjesečnog preživljenja
3. Najveću vjerojatnost za šestomjesečno preživljenje imali su bolesnici s dijagnozom MINOCA i NSTE-AKS
4. Bolesnici s Takotsubo kardiomiopatijom imali su najveću bolničku smrtnost i najmanje šestomjesečno preživljenje što je vjerojatno povezano s uznapredovalom tumorskom bolesti
5. Primarno sjelo karcinoma nije imalo statistički značajan utjecaj na prognozu nakon AKS-a
6. Metastatska tumorska bolest imala je negativan utjecaj na ishod bolesnika
7. Visok postotak stent tromboze (STEMI 6.8% i NSTE-AKS 3,1%) govori u prilog protrombotskog stanja u onkoloških bolesnika i doprinosi lošijem kliničkom ishodu
8. Veliki broj onkoloških bolesnika se prezentiralo s nespecifičnim bolovima u prsima uz povišene vrijednosti troponina, stoga bi prednost u isključenju AKS-a trebalo dati MSCT koronarografiji, pogotovo u mlađih onkološki bolesnika s očekivano niskim kalcijskim skorom

S obzirom na relativno mali broj kardio-onkoloških bolesnika istraživanih u ovoj studiji kao i rijetka stanja, češća kod tih bolesnika, poput Takotsubo kardiomiopatije i MINOCA-e, potrebna su daljnja veća multicentrična istraživanja kako bi se osigurala optimalna skrb takvim bolesnicima.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc. dr. sc. Kristini Marić Bešić dr. med., na neizmjernom strpljenju, pomoći i podršci tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se i prof. dr. sc. Milanu Miloševiću dr.med., za iznimnu pomoć oko statističke obrade podataka.

Veliko hvala cijeloj mojoj obitelji na podršci i razumijevanju tijekom svih šest godina studiranja.

Hvala i svim prijateljima koji su bili uz mene.

9. LITERATURA

1. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, i sur. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes [published correction appears in *Eur Heart J*. 2024 Apr 1;45(13):1145. doi: 10.1093/eurheartj/ehad870]. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, i sur. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1581-98. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.001
3. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [published correction appears in *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190):e44. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31049-9] [published correction appears in *Lancet*. 2018 Nov 17;392(10160):2170. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32833-2]. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-88. doi:10.1016/S0140-6736(18)32203-7
4. Timmis A, Vardas P, Townsend N, i sur. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021 [published correction appears in *Eur Heart J*. 2022 Feb 22;43(8):799. doi: 10.1093/eurheartj/ehac064]. *Eur Heart J*. 2022;43(8):716-99. doi:10.1093/eurheartj/ehab892
5. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016;4(13):256. doi:10.21037/atm.2016.06.33
6. Haasenritter J, Biroga T, Keunecke C, i sur. Causes of chest pain in primary care--a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J*. 2015;56(5):422-30. doi:10.3325/cmj.2015.56.422

7. Kondo T, Nakano Y, Adachi S, Murohara T. Effects of Tobacco Smoking on Cardiovascular Disease. *Circ J*. 2019;83(10):1980-5. doi:10.1253/circj.CJ-19-0323

8. Lopez-Sendon J, Coma-Canella I, Alcasena S, Seoane J, Gamallo C. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2, and V3. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6(6):1273-9. doi:10.1016/s0735-1097(85)80213-8.

9. Twerenbold R, Costabel JP, Nestelberger T, i sur. Outcome of Applying the ESC 0/1-hour Algorithm in Patients With Suspected Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(4):483-94. doi:10.1016/j.jacc.2019.05.046

10. Chiang CH, Chiang CH, Lee GH, i sur. Safety and efficacy of the European Society of Cardiology 0/1-hour algorithm for diagnosis of myocardial infarction: systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2020;106(13):985-91. doi:10.1136/heartjnl-2019-316343

11. Dedic A, Lubbers MM, Schaap J, i sur. Coronary CT Angiography for Suspected ACS in the Era of High-Sensitivity Troponins: Randomized Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(1):16-26. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.045

12. Henrikson CA, Howell EE, Bush DE, i sur. Chest pain relief by nitroglycerin does not predict active coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 2003;139(12):979-86. doi:10.7326/0003-4819-139-12-200312160-00007

13. Parodi G, Bellandi B, Xanthopoulou I, i sur. Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;8(1):e001593. Published 2014 Dec 31. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001593

14. Hofmann R, James SK, Jernberg T, i sur. Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1240-9. doi:10.1056/NEJMoa1706222
15. García-Ruiz JM, Fernández-Jiménez R, García-Alvarez A, i sur. Impact of the Timing of Metoprolol Administration During STEMI on Infarct Size and Ventricular Function. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(18):2093-104. doi:10.1016/j.jacc.2016.02.050
16. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, i sur. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1524-34. doi:10.1056/NEJMoa1908973
17. Shiomi H, Nakagawa Y, Morimoto T, i sur. Association of onset to balloon and door to balloon time with long term clinical outcome in patients with ST elevation acute myocardial infarction having primary percutaneous coronary intervention: observational study. *BMJ*. 2012;344:e3257. Published 2012 May 23. doi:10.1136/bmj.e3257
18. Karkabi B, Meir G, Zafrir B, i sur. Door-to-balloon time and mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021;7(4):422-6. doi:10.1093/ehjqcco/qcaa037
19. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, i sur. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1379-87. doi:10.1056/NEJMoa1301092
20. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, i sur. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(1):71-80. doi:10.1001/jama.300.1.71
21. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, i sur. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293(23):2908-17. doi:10.1001/jama.293.23.2908

22. Kite TA, Kurmani SA, Bountziouka V, i sur. Timing of invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2022;43(33):3148-61. doi:10.1093/eurheartj/ehac213
23. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, i sur. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57. doi:10.1056/NEJMoa0904327
24. Peck KY, Andrianopoulos N, Dinh D, i sur. Role of beta blockers following percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Heart*. 2021;107(9):728-33. doi:10.1136/heartjnl-2020-316605
25. Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, i sur. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2014;113(10):1753-64. doi:10.1016/j.amjcard.2014.02.034
26. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1814-21. doi:10.1001/archinte.166.17.1814
27. Elbadawi A, Elgendy IY, Mahmoud K, i sur. Temporal Trends and Outcomes of Mechanical Complications in Patients With Acute Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(18):1825-36. doi:10.1016/j.jcin.2019.04.039
28. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, i sur. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021 Dec 21;42(48):4901. doi: 10.1093/eurheartj/ehab670]. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368

29. Robinson AA, Jain A, Gentry M, McNamara RL. Left ventricular thrombi after STEMI in the primary PCI era: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016;221:554-9. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.069
30. Bulluck H, Chan MHH, Paradies V, i sur. Incidence and predictors of left ventricular thrombus by cardiovascular magnetic resonance in acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2018;20(1):72. Published 2018 Nov 8. doi:10.1186/s12968-018-0494-3
31. Batra G, Svennblad B, Held C, i sur. All types of atrial fibrillation in the setting of myocardial infarction are associated with impaired outcome. *Heart.* 2016;102(12):926-33. doi:10.1136/heartjnl-2015-308678
32. Piccini JP, Schulte PJ, Pieper KS, i sur. Antiarrhythmic drug therapy for sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med.* 2011;39(1):78-83. doi:10.1097/CCM.0b013e3181fd6ad7
32. Piccini JP, Hranitzky PM, Kilaru R, i sur. Relation of mortality to failure to prescribe beta blockers acutely in patients with sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation following acute myocardial infarction (from the VALsartan In Acute myocardial infarction trial [VALIANT] Registry). *Am J Cardiol.* 2008;102(11):1427-32. doi:10.1016/j.amjcard.2008.07.033
33. Wolfe CL, Nibley C, Bhandari A, Chatterjee K, Scheinman M. Polymorphous ventricular tachycardia associated with acute myocardial infarction. *Circulation.* 1991;84(4):1543-51. doi:10.1161/01.cir.84.4.1543
34. Mehran R, Pocock SJ, Stone GW, i sur. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUITY trial. *Eur Heart J.* 2009;30(12):1457-66. doi:10.1093/eurheartj/ehp110

35. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, i sur. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation*. 2000;101(22):2557-67. doi:10.1161/01.cir.101.22.2557
36. Kriehoff-Henning E, Folkerts J, Penzkofer A, Weg-Remers S. Cancer – an overview. Krebs – ein Überblick. *Med Monatsschr Pharm*. 2017;40(2):48-54.
37. Dillekås H, Rogers MS, Straume O. Are 90% of deaths from cancer caused by metastases?. *Cancer Med*. 2019;8(12):5574-6. doi:10.1002/cam4.2474
38. Van Cott C. Cancer Genetics. *Surg Clin North Am*. 2020;100(3):483-98. doi:10.1016/j.suc.2020.02.012
39. Rosen RD, Sapra A. TNM Classification. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 13, 2023.
40. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health*. 2019;9(4):217-22. doi:10.2991/jegh.k.191008.001
41. Andersson TM, Engholm G, Brink AL, i sur. Tackling the tobacco epidemic in the Nordic countries and lower cancer incidence by 1/5 in a 30-year period-The effect of envisaged scenarios changing smoking prevalence. *Eur J Cancer*. 2018;103:288-98. doi:10.1016/j.ejca.2018.02.031
42. Newcomb PA, Carbone PP. The health consequences of smoking. *Cancer. Med Clin North Am*. 1992;76(2):305-31. doi:10.1016/s0025-7125(16)30355-8

43. Stein CJ, Colditz GA. Modifiable risk factors for cancer. *Br J Cancer*. 2004;90(2):299-303. doi:10.1038/sj.bjc.6601509
44. Comelli I, Lippi G, Campana V, Servadei F, Cervellin G. Clinical presentation and epidemiology of brain tumors firstly diagnosed in adults in the Emergency Department: a 10-year, single center retrospective study. *Ann Transl Med*. 2017;5(13):269. doi:10.21037/atm.2017.06.12
45. Haney S, Reya T, Bazhenov M. Delayed Onset of Symptoms Through Feedback Interference in Chronic Cancers. *Converg Sci Phys Oncol*. 2016;2(4):045002. doi:10.1088/2057-1739/2/4/045002
46. Donnelly S, Walsh D. The symptoms of advanced cancer. *Semin Oncol*. 1995;22(2 Suppl 3):67-72.
47. Nielsen TN, Hansen RP, Vedsted P. Praesentation af symptomer i almen praksis hos patienter med cancer [Symptom presentation in cancer patients in general practice]. *Ugeskr Laeger*. 2010;172(41):2827-31.
48. Koo MM, Swann R, McPhail S, i sur. Presenting symptoms of cancer and stage at diagnosis: evidence from a cross-sectional, population-based study. *Lancet Oncol*. 2020;21(1):73-9. doi:10.1016/S1470-2045(19)30595-9
49. Loud JT, Murphy J. Cancer Screening and Early Detection in the 21st Century. *Semin Oncol Nurs*. 2017;33(2):121-8. doi:10.1016/j.soncn.2017.02.002
50. Moleyar-Narayana P, Leslie SW, Ranganathan S. Cancer Screening. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 31, 2024.

51. Altun İ, Sonkaya A. The Most Common Side Effects Experienced by Patients Were Receiving First Cycle of Chemotherapy. *Iran J Public Health*. 2018;47(8):1218-9.
52. Russo S, Cinausero M, Gerratana L, i sur. Factors affecting patient's perception of anticancer treatments side-effects: an observational study. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(2):139-50. doi:10.1517/14740338.2013.830710
53. Craig Carr, Julia Ng, Tim Wigmore. The side effects of chemotherapeutic agents. *Current Anaesthesia & Critical Care*. 2008; 19(2):70-9.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.cacc.2008.01.004>.
54. Wyld L, Audisio RA, Poston GJ. The evolution of cancer surgery and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(2):115-24. doi:10.1038/nrclinonc.2014.191
55. Benjamin DJ. The efficacy of surgical treatment of cancer - 20 years later. *Med Hypotheses*. 2014;82(4):412-20. doi:10.1016/j.mehy.2014.01.004
56. Maani EV, Maani CV. Radiation Therapy. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; October 24, 2022.
57. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Int J Med Sci*. 2012;9(3):193-9. doi:10.7150/ijms.3635.
58. Debela DT, Muzazu SG, Heraro KD, i sur. New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives. *SAGE Open Med*. 2021;9:20503121211034366. Published 2021 Aug 12. doi:10.1177/20503121211034366
59. Ahmad FB, Anderson RN. The Leading Causes of Death in the US for 2020. *JAMA*. 2021;325(18):1829-30. doi:10.1001/jama.2021.5469

60. Heron M. Deaths: Leading Causes for 2018. *Natl Vital Stat Rep*. 2021;70(4):1-115.
61. Townsend N, Kazakiewicz D, Lucy Wright F, i sur. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(2):133-43. doi:10.1038/s41569-021-00607-3
62. Rana JS, Khan SS, Lloyd-Jones DM, Sidney S. Changes in Mortality in Top 10 Causes of Death from 2011 to 2018. *J Gen Intern Med*. 2021;36(8):2517-8. doi:10.1007/s11606-020-06070-z
63. Bharadwaj A, Potts J, Mohamed MO, i sur. Acute myocardial infarction treatments and outcomes in 6.5 million patients with a current or historical diagnosis of cancer in the USA. *Eur Heart J*. 2020;41(23):2183-93. doi:10.1093/eurheartj/ehz851
64. Assad J, Femia G, Pender P, Badie T, Rajaratnam R. Takotsubo Syndrome: A Review of Presentation, Diagnosis and Management. *Clin Med Insights Cardiol*. 2022;16:11795468211065782. Published 2022 Jan 4. doi:10.1177/11795468211065782
65. Deshmukh A, Kumar G, Pant S, Rihal C, Murugiah K, Mehta JL. Prevalence of Takotsubo cardiomyopathy in the United States. *Am Heart J*. 2012;164(1):66-71.e1. doi:10.1016/j.ahj.2012.03.020
66. Desai A, Noor A, Joshi S, Kim AS. Takotsubo cardiomyopathy in cancer patients. *Cardiooncology*. 2019;5:7. Published 2019 Jul 1. doi:10.1186/s40959-019-0042-9
67. Redfors B, Vedad R, Angerås O, i sur. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction - A report from the SWEDEHEART registry. *Int J Cardiol*. 2015;185:282-9. doi:10.1016/j.ijcard.2015.03.162

68. Abdu FA, Mohammed AQ, Liu L, Xu Y, Che W. Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): A Review of the Current Position. *Cardiology*. 2020;145(9):543-52. doi:10.1159/000509100
69. Stepien K, Nowak K, Szlosarczyk B, Nessler J, Zalewski J. Clinical Characteristics and Long-Term Outcomes of MINOCA Accompanied by Active Cancer: A Retrospective Insight Into a Cardio-Oncology Center Registry. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:785246. Published 2022 May 20. doi:10.3389/fcvm.2022.785246
70. . Pelliccia F, Pasceri V, Niccoli G, i sur. Predictors of Mortality in Myocardial Infarction and Nonobstructed Coronary Arteries: A Systematic Review and Meta-Regression. *Am J Med*. 2020;133(1):73-83.e4. doi:10.1016/j.amjmed.2019.05.048
71. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; c2022. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2022.godini; 23.01.2024. [pristupljeno 30.07.2024]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/izvjesce-o-umrlim-osobama-u-hrvatskoj-u-2022-godini/>
72. Yusuf SW, Daraban N, Abbasi N, Lei X, Durand JB, Daher IN. Treatment and outcomes of acute coronary syndrome in the cancer population. *Clin Cardiol*. 2012;35(7):443-450. doi:10.1002/clc.22007
73. Shah B, Bangalore S, Gianos E, i sur. Temporal trends in clinical characteristics of patients without known cardiovascular disease with a first episode of myocardial infarction. *Am Heart J*. 2014;167(4):480-8.e1. doi:10.1016/j.ahj.2013.12.019
74. Iannaccone M, D'Ascenzo F, Vadalà P, i sur. Prevalence and outcome of patients with cancer and acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a BleeMACS substudy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7(7):631-8. doi:10.1177/2048872617706501

75. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J*. 2006;27(13):1523-9. doi:10.1093/eurheartj/ehl032
76. Jensen MT, Pereira M, Araujo C, i sur. Heart rate at admission is a predictor of in-hospital mortality in patients with acute coronary syndromes: Results from 58 European hospitals: The European Hospital Benchmarking by Outcomes in acute coronary syndrome Processes study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7(2):149-57. doi:10.1177/2048872616672077
77. Goldberg RJ, Currie K, White K, i sur. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol*. 2004;93(3):288-93. doi:10.1016/j.amjcard.2003.10.006
78. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, i sur. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293(17):2126-30. doi:10.1001/jama.293.17.2126
79. Kukreja N, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, i sur. The risk of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with bare-metal and drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(6):534-41. doi:10.1016/j.jcin.2009.04.003
80. Gross CM, Posch MG, Geier C, i sur. Subacute coronary stent thrombosis in cancer patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(12):1232-3. doi:10.1016/j.jacc.2007.11.061

10. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 31.03.2000. u Zagrebu. Završio sam OŠ Matka Laginje te V gimnaziju u Zagrebu. Medicinski fakultet u Zagrebu upisao sam 2018. godine. Tijekom osnovne i srednje škole trenirao sam mnogo sportova, od kojih najviše košarku i rugby u kojem sam nastupao i za juniorsku reprezentaciju Hrvatske. Tijekom studiranja bavio sam se različitim vannastavnim aktivnostima od kojih bi izdvojio aktivno članstvo, a potom i vodstvo Sekcije za kardiologiju te demonstrature na predmetu Klinička propedeutika. Sudjelovao sam u pisanju različitih znanstvenih radova i prezentacijama na kongresima te organizaciju tečajeva za mlađe kolege. Uz to član sam Studentskog zbora Sveučilišta u Zagrebu gdje ponajviše djelujem u Odboru za zdravlje, sport i prehranu u unapređenju studentskog života. Engleskim jezikom koristim se u govoru i pismu, a isto tako i njemačkim.