

# Sistemska tromboliza u liječenju ishemijskog moždanog udara, iskustvo jednog centra

---

**Bradić, Ivan**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:557099>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-25**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA**

**Ivan Bradić**

**Sistemska tromboliza u liječenju**  
**ishemijskog moždanog udara – iskustvo**  
**jednog centra**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA**

**Ivan Bradić**

**Sistemska tromboliza u liječenju**  
**ishemijskog moždanog udara – iskustvo**  
**jednog centra**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

Rad je ostvaren na Zavodu za cerebrovaskularne bolesti i intenzivnu neurologiju Klinike za neurologiju Kliničke bolnice „Sveti Duh“ u Zagrebu

Mentor rada: doc. dr. sc. Hrvoje Budinčević, dr. med

Diplomski rad ima 29 listova, 16 tablica i 1 sliku.

## ZAHVALA

*Zahvaljujem se doc. dr. sc. Hrvoju Budinčeviću dr. med., na mentorstvu i pomoći oko pisanja diplomskog rada.*

*Zahvale prof. dr. sc. Jasni Horvat, Luciji Rupčić i Katarini Pandži za lektoriranje i pomoći oko statističke obrade.*

*Najdublju zahvalnost izražavam svojoj obitelji, tetki Ljubici, majci Katici, braći Mirku i Tomislavu, te tati Robertu, baki Mari i djedovima Tomi i Mirku koji iako više nisu s nama, žive s nama kroz ljubav i vječne uspomene.*

*Rad posvećujem svom tati Robertu.*

## SADRŽAJ

POPIS KRATICA .....	II
1. UVOD .....	1
1.1. Moždani udar .....	1
1.2. Epidemiologija.....	1
1.3. Ishemijski moždani udar.....	1
1.4. Liječenje akutnog ishemijskog moždanog udara.....	2
1.5. SITS - registar.....	2
1.6. Primarna i sekundarna prevencija moždanog udara .....	3
1.7. Alteplaza i sistemska tromboliza .....	3
2. CILJEVI .....	5
3. ISPITANICI I METODE .....	6
3.1. Ustroj studije.....	6
3.2. Ispitanici .....	6
3.3. Metode .....	6
3.4. Statističke metode.....	7
4. REZULTATI.....	8
5. RASPRAVA.....	20
6. ZAKLJUČCI.....	24
7. SAŽETAK.....	25
8. SUMMARY .....	26
9. LITERATURA.....	27
10. ŽIVOTOPIS .....	29

## POPIS KRATICA

ECAS III – Europska Kooperativna Studija Akutnog Moždanog Udara III (*European Cooperative Acute Stroke Study III*)

IMU - Ishemijski moždani udar

LACI – Lakunarni cerebralni infarkt (*Lacunar cerebral infarct*)

mRS - Modificirana Rankinova ljestvica (*Modified Rankin Scale*)

NIHSS - Ljestvica moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje (*National Institutes of Health Stroke Scale*)

NINDS - Nacionalni institut za neurološke poremećaje i moždani udar (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*)

OCSP - Projekt moždanog udara zajednice Oxfordshire (*Oxfordshire Community Stroke Project*)

PACI - Djelomični prednji infarkt (*Partial anterior circulation infarct*)

POCI - Stražnji infarkt (*Posterior circulation infarction*)

SITS registar - Sigurna provedba trombolize kod moždanog udara (*Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke - Thrombolysis Register*)

TACI - Prednji totalni infarkt (*Total anterior circulation infarct*)

TIA - Tranzitorni ishemijski napad (*Transient ischemic attack*)

TICI - Tromboliza u moždanom udaru (*Thrombolysis in cerebral infarction*)

## 1. UVOD

### 1.1. Moždani udar

Etiološka klasifikacija moždanog udara uključuje ishemijski moždani udar (IMU), intracerebralno krvarenje te subarahnoidalno krvarenje. S obzirom na vremensku dinamiku, moždani udari se mogu podijeliti na tranzitornu ishemijsku ataku (TIA, prema engl. *Transient ischemic attack*), moždani udar u fazi razvoja i konačno dovršeni moždani udar. TIA se obično manifestira kao pojava simptoma koji traju manje od jednog sata. Moždani udar u fazi razvoja označava postupno pogoršanje simptoma uslijed postepenog zatvaranja krvne žile. Nasuprot tome, dovršeni moždani udar se događa nakon stabilizacije krvotoka u zahvaćenom području mozga te predstavlja trajni neurološki deficit koji ostaje nakon moždanog udara (1).

### 1.2. Epidemiologija

Moždani udar predstavlja drugi najčešći uzrok invaliditeta i smrtnosti globalno, te također spada među vodeće izazove u domeni javnog zdravstva današnjice. Posebno izražen epidemiološki značaj moždanog udara uočava se u manje razvijenim zemljama. U 2016. godini, diljem svijeta je zabilježeno 13,7 milijuna novih slučajeva moždanog udara, pri čemu je 87 % bilo ishemijskih moždanih udara, a procjenjuje se da se 10 % do 20 % tih slučajeva odnosilo na blokade većih krvnih žila. Globalno, manje od 5 % pacijenata s akutnim ishemijskim moždanim udarom je dobilo intravensku trombolizu unutar prihvatljivog vremenskog okvira terapije, a diljem svijeta je 2016. godine izvedeno manje od 100 000 mehaničkih trombektomija. Ovaj ozbiljan izazov u području javnog zdravlja potiče daljnja istraživanja o prevenciji i liječenju moždanog udara (2).

### 1.3. Ishemijski moždani udar

Ishemijski moždani udar manifestira se naglim neurološkim deficitom uzrokovanom lokalnim nedostatkom opskrbe krvlju u mozgu, što rezultira trajnim oštećenjem moždanog tkiva.

Nakon prekida cirkulacije krvi, prvo dolazi do privremenog gubitka funkcije tkiva, nakon čega slijedi formiranje infarkta uz gubitak neurona i potpornih stanica. Ishemijski događaji pokreću niz reakcija koji se započinje gubitkom električne aktivnosti, a zatim napreduje do



narušavanja integriteta stanične membrane. To rezultira povećanim unosom kalcija u stanice, što na koncu dovodi do neizbježne smrti stanica. Progresija prelaska reverzibilnih promjena u nepovratne promjene ovisi o smanjenju protoka krvi u mozgu i trajanju tog smanjenja protoka. Kada se protok smanji za 50 %, pacijent nema simptome. Međutim, ako suženje arterije nastavi napredovati, kod pacijenta nastupaju simptomi moždanog udara, u početnom stadiju mogu se javljati reverzibilne promjene u obliku oscilirajućih neuroloških simptoma koji su povezani s oštećenim dijelom mozga. Vrijeme potrebno za nastanak nepovratnih promjena ovisi o veličini smanjenja protoka krvi i vremenu trajanja tog stanja. U središtu infarkta, nepovratne promjene mogu se pojaviti unutar nekoliko minuta, dok je okolno tkivo nešto otpornija i nepovratne promjene nastupaju nešto kasnije (3).

#### **1.4. Liječenje akutnog ishemijskog moždanog udara**

Kako bi se osigurala optimalna skrb za pacijente s akutnim moždanim udarom unutar jedinica za moždani udar, potrebno je uspostaviti dobro strukturirani sustav skrbi. Standardni protokol skrbi trebao bi obuhvatiti različite aspekte. Treba razmotriti kontrolu krvnog tlaka ako vrijednosti prelaze 185/105 mmHg. Slično, treba liječiti hiperglikemiju iznad 8,6 mmol/l, a tjelesnu temperaturu višu od 37,5 °C treba riješiti primjenom antipiretika. Pravovremena prevencija i zbrinjavanje neuroloških i sistemskih komplikacija od ključne je važnosti. U slučajevima malignog edema mozga treba procijeniti potencijalnu korist od dekompresivne hemikraniotomije.

Za prihvatljive slučajeve, sistemsku odnosno intravensku trombolizu s rekombinantnim tkivnim aktivatorom plazminogena treba započeti unutar 4,5 sati od pojave simptoma, osim ako su prisutne kontraindikacije. U odabranim situacijama, intraarterijska tromboliza može se razmotriti unutar vremenskog okvira od šest sati, dok se mehanička trombektomija može izvesti i unutar osam sati nakon pojave simptoma za moždane udare prednje cirkulacije. Za moždane udare stražnje cirkulacije mehanička tromboliza se u određenim slučajevima može primijeniti i nakon od 12 do 24 sata od početka simptoma moždanog udara. Iako za upotrebu tzv. neuroprotektivnih lijekova nema dovoljno dokaza za rutinsku preporuku, antikoagulantu terapiju treba primijeniti u bolesnika s trombozom venskih sinusa mozga. Također, preporuča se rani početak rehabilitacijskih mjera (4).

#### **1.5. SITS - registar**

Sigurna provedba trombolize kod moždanog udara u sklopu SITS (prema engl. *Safe*

*Implementation of Thrombolysis in Stroke*) projekta predstavlja je neprofitnu, neovisnu međunarodna suradnja u istraživanju akutnog liječenja primjenom sistemske trombolize pomoć alteplaze kao i sekundarne prevencije moždanog udara. Uporaba alteplaze u ovom kontekstu odobrena je 2002. godine od strane Europske agencije za lijekove (EMA prema engl. *European Medicines Evaluation Agency*). U početku uključivanje u ovaj projekt (registar) bio je jedan od uvjeta europskih nadzornih agencija kako bi se nadzirala primjena sistemske trombolize i dobili podaci o sigurnosmom profilu alteplaze. Podaci svih liječenih pacijenata uvrštavali su se u registar SITS-ISTR (prema engl. *Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke - Thrombolysis Register*), u skladu s protokolom SITS-MOST (*SITS Monitoring Study*). Cilj ovog registra i protokola bila je procjena efikasnosti i sigurnosti trombolitičke terapije u standardnoj kliničkoj praksi, izvan okvira idealnih eksperimentalnih uvjeta, i usporedba posljedičnih zaključaka i rezultata sa drugim kliničkim istraživanjima (5).

### **1.6. Primarna i sekundarna prevencija moždanog udara**

Moždani udar značajno pridonosi dugotrajnoj onesposobljenosti. Posljedično, davanje prioriteta primarnoj i sekundarnoj prevenciji moždanih udara je ključno. Za primarnu prevenciju ishemijskog moždanog udara ključna je prilagodba načina života i uravnotežena prehrana, rješavanje čimbenika rizika kao što su arterijska hipertenzija, šećerna bolest i poremećaji lipida, uvođenje antiagregacijske terapije za pacijente s visokim vaskularnim rizikom i primjena antikoagulantne terapije za osobe s fibrilacijom atrijske. U kontekstu sekundarne prevencije ishemijskog moždanog udara, odabrani pacijenti s karotidnom bolesti mogu imati koristi od karotidne endarterektomije ili eventualno postavljanja endovaskularnog stenta. Nakon kriptogenog moždanog udara u obzir dolazi zatvaranje otvorenog foramena ovale. Liječenje inzulinske rezistencije i provođenje optimalne medicinske skrbi za intrakranijalnu stenozu daljnje su strategije unutar ove domene. U području primarne i sekundarne prevencije cerebralnog krvarenja, učinkovite mjere uključuju liječenje hipertenzije, umjerenu konzumaciju alkohola i razmatranje okluzije aurikule lijeve atrijske za pacijente s fibrilacijom atrijske koji se ne mogu podvrgnuti oralnoj antikoagulantnoj terapiji zbog trajnih kontraindikacija (6).

### **1.7. Alteplaza i sistemska tromboliza**

Alteplaza pripada skupini lijekova koji se nazivaju trombolitici. Alteplaza (označena kao

Actilyse(®) ili Activase(®)) je sintetička verzija tkivnog aktivatora plazminogena koji izravno pretvara plazminogen u plazmin. Ovaj lijek je jedina farmakološka intervencija trenutno odobrena za osobe suočene s akutnim ishemijskim moždanim udarom.

Metodički osmišljena klinička ispitivanja pokazala su da primjena alteplaze unutar prva tri sata (kao što je dokazano u ispitivanju *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS)) i između tri do 4,5 sati (kao što je primijećeno u ispitivanju *European Cooperative Acute Stroke Study III* (ECASS III) nakon početka moždanog udara značajno poboljšava kliničke ishode nakon 90 dana. Tijekom svih ovih ispitivanja, tolerancija alteplaze bila je općenito zadovoljavajuća. Značajno je da nije bilo izražene razlike u 90-dnevnim stopama smrtnosti između primatelja alteplaze i onih koji su primali placebo, unatoč značajnom porastu slučajeva bilo kojeg oblika intrakranijalnog krvarenja i simptomatskih intrakranijalnih krvarenja među primateljima alteplaze. Analize randomiziranih kliničkih ispitivanja sugeriraju da je prednost terapije alteplazom u odnosu na placebo opadala kako se povećavao vremenski raspon između početka simptoma moždanog udara i početka liječenja. Nije otkrivena značajna prednost kada je liječenje započeto nakon 4,5 sati od početka simptoma moždanog udara. Osim toga, izgledi za smrtnost povećavali su se kako se produljivao interval između početka simptoma moždanog udara i početka liječenja. Posljedično, najveća korist od terapije alteplazom proizlazi iz rane intervencije (7).

## 2. CILJEVI

Ciljevi istraživanja su:

- ispitati ishode liječenja moždanog udara primjenom sistemske trombolize u osoba liječenih na Klinici za neurologiju, KB „Sveti Duh“ u periodu od 2007. godine do 2017. godine
- ispitati trendove u pogledu broja tromboliza, pokazatelje kvalitete i sigurnosnog profila sistemske trombolize u osoba liječenih sistemskom trombolizom na Klinici za neurologiju, KB „Sveti Duh“ u periodu od 2007. godine do 2017. godine
- usporediti rezultate Klinike za neurologiju u pogledu primjene sistemske trombolize i usporediti ih s podacima iz međunarodnog SITS registra u periodu od 2007. godine do 2017. godine

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Istraživanje je provedeno kao presječno istraživanje s korištenjem povijesnih izvora (8).

#### 3.2. Ispitanici

U istraživanje bili su uključeni svi bolesnici s akutnim moždanim udarom stariji od 18 godina koji su hospitalizirani zbog akutnog ishemijskog moždanog udara na Zavodu za cerebrovaskularne bolesti i intenzivnu neurologiju Klinike za neurologiju Kliničke bolnice „Sveti Duh“ od razdoblju od 1. 1. 2007. godine i 31. 12. 2017. godine.

Isključni kriteriji: 1) osobe s hemoragijskim moždanim 2) osobe s nepotpunim podacima, 3) osobe koje nisu upisane u SITS registar.

#### 3.3. Metode

Analizom povijesti bolesti prikupljeni su sljedeći podatci: demografski podaci (dob, spol), arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest, kardiomiopatija, fibrilacija atrijske, prethodni moždani udar, pušenje, te slijedeća vremena: vrijeme od nastupa simptoma do dolaska u bolnicu, vrijeme od dolaska u bolnicu do primjene metode neuroslikovnog prikaza mozga, vrijeme od dolaska u bolnicu do primjene trombolize, vrijeme od nastupa simptoma do primjene trombolize. Ishemijski moždani udari dijagnosticirani su temeljem kliničkog pregleda i neuroradiološke obrade (CT-om ili MR-om). Ishod moždanog udara procijenjen je modificiranom Rankinovom ljestvicom pri otpustu iz bolnice. Raspon ljestvice je od 0 do 6 gdje 0 predstavlja odsutnost simptoma, a 6 smrt. Težinu moždanog udara procijenili smo National Institute of Health Stroke Scale ljestvicom (NIHSS). Raspon ljestvice je od 0 do 42. Težina moždanog udara može biti blaga (1 do 4 boda), umjerena (5 do 16 bodova) i teška (17-42 boda).

### 3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci su opisani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su *Chi-Square* ( $\chi^2$ ) testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane Studentovim t testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyevim U testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između više skupina nezavisnih skupina testirane su analizom varijance (ANOVA), a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Kruskal-Wallisovim testom. Za detekciju razlika korišten je i post-hoc Tukey HSD test. Povezanost normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli ocijenjena je Pearsonovim koeficijentom korelacije r, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Spearmanovim koeficijentom korelacije  $\rho$  (rho). Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je bila postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu koristio se statistički program MedCalc (inačica 16.2.0, MedCalc Software bvba, Ostend, Belgija). Za analizu numeričkih podataka korišten je ANOVA test. Za detekciju razlika korišten je post-hoc Tukey HSD test. Za analizu kategorijalnih podataka korišten je Chi-Square ( $\chi^2$ ) test.

#### 4. REZULTATI

Istraživanje je obuhvatilo 227 bolesnika s akutnim ishemijskim moždanim udarom koji su hospitalizirani i liječeni sistemskom (intravenskom) trombolizom u Kliničkoj bolnici „Sveti Duh“ u Zagrebu, u razdoblju od 01. 01. 2007. godine do 31. 12. 2017. godine.

Najveći udio (44 %) bolesnika u KB „Sveti Duh“ je imalo cerebralni infarkt s intrakranijskom trombozom (makroangiopatijom) velikih krvnih žila što je također slučaj i u uzorku u cijeloj Hrvatskoj (38 %). Što se tiče podataka iz cijelog svijeta na 220 715 bolesnika, kod skoro trećine je uzrok cerebralnih infarkta bila kardioembolija, a kod četvrtine neka druga bolest velikih žila. Postoji značajna razlika između navedenih grupa među sva 3 uzorka (*Chi-square*,  $P < 0,001$ ) (Tablica 1).

Tablica 1. Vrsta moždanog udara

	Klinička bolnica „Sveti Duh“ (HRGSD)		Hrvatska (HR)		Svijet		P*
	Postotak (†CI)	n / N	Postotak (†CI)	n / N	Postotak (†CI)	n / N	
<b>*ICD kod za ishemijski moždani udar (pri otpustu)</b>							
<b>I63.0: Moždani infarkt, bolest velikih krvnih žila sa značajnom stenozom karotidne arterije (&gt;50 % ‡NASCET)</b>	15,38 (11,22 – 20,73)	34 / 221	10,67 (9,19 – 12,37)	155 / 1452	10,50 (10,37 – 10,63)	23178 / 220715	<0,001
<b>I63.3: Moždani infarkt, druga bolest velikih krvnih žila</b>	44,34 (37,95 – 50,93)	98 / 221	38,50 (36,03 – 41,03)	559 / 1452	24,36 (24,18 – 24,54)	53769 / 220715	
<b>I63.4: Moždani infarkt, kardioembolija</b>	30,77 (25,06 – 37,14)	68 / 221	21,28 (19,25 – 23,46)	309 / 1452	29,01 (28,82 – 29,20)	64021 / 220715	
<b>I63.5: Moždani infarkt, malih žila/lakunarni</b>	6,33 (3,81 – 10,35)	14 / 221	9,09 (7,72 – 10,68)	132 / 1452	15,34 (15,19 – 15,49)	33853 / 220715	
<b>I63.6: Moždani infarkt, tromboza sinusa</b>	0,00 (0,00 – 1,73)	0 / 221	0,00 (0,00 – 0,28)	0 / 1452	0,23 (0,21 – 0,25)	507 / 220715	
<b>I63.8: Moždani infarkt, drugi/neobični uzroci</b>	0,45 (0,08 – 2,52)	1 / 221	0,83 (0,47 – 1,44)	12 / 1452	3,74 (3,66 – 3,82)	8245 / 220715	
<b>I63.9: Moždani infarkt, višestruki/nepoznati uzrok</b>	2,71 (1,25 – 5,80)	6 / 221	19,63 (17,67 – 21,75)	285 / 1452	16,83 (16,67 – 16,98)	37142 / 220715	

\*ICD – International Classification of Disease ; †CI – Confidence Interval; ‡ NASCET – North American Symptomatic Carotid

Endarterectomy Trial

Treba istaknuti da je dio pacijenata s ovim zdravstvenim stanjima u KB „Sveti Duh“ (100 %) u skladu s udjelom u regiji Hrvatske (98 %), što ukazuje na konzistentnost unutar nacionalnog okvira, dok je u svijetu manji postotak (70 %) (Tablica 2).

Tablica 2. Podaci vezani za intravensku trombolizu

Pregled obrasca podataka	Klinička bolnica "Sveti Duh" (HRGSD)		Hrvatska (HR)			Svijet
	Postotak (*CI)	n / N	Postotak (*CI)	n / N	Postotak (*CI)	n / N
<sup>†</sup> IVTP-S (I.V thrombolysis protocol - standard)	100,00 (98,32 – 100,00)	227 / 227	97,57 (96,69 – 98,23)	1528 / 1566	69,75 (69,55 – 69,96)	136055 / 195049

\*CI – Confidence Interval; <sup>†</sup>I.V Thrombolysis Protocol – Standard

Uspoređujući doze alteplaze s globalnom razinom, može se primijetiti da je prosjek doze u KB "Sveti Duh" (70 mg) gotovo jednak prosjeku u svijetu (71 mg), što ukazuje na slično liječenje. Što se tiče nacionalne razine, prosjek je malo veći (76 mg). Postoji statistički značajna razlika između vrijednosti doze alteplaze između uzoraka u Hrvatskoj i svijetu (ANOVA test i Tukey HSD Post-hoc test, P = 0,02) (Tablica 3).

S druge strane, razmatrajući dozu po kilogramima, može se zaključiti kako je prosjek jednak u sva 3 uzorka između 0,88 i 0,89 mg/kg. Prema statističkoj analizi, na razini značajnosti od 0,05 pokazano je da postoji razlika između podataka u KB „Sveti Duh“ i ostalih grupa (Hrvatska i svijet) (ANOVA test i Tukey HSD Post-hoc test, P < 0,001) (Tablica 3).

Tablica 3. Doza alteplaze

Detalji liječenja	Klinička bolnica "Sveti Duh" (HRGSD)		Hrvatska (HR)		Svijet	P*	
	Srednja vrijednost (*CI)	Medijan ( <sup>†</sup> IQR) (N)	Srednja vrijednost (*CI)	Medijan ( <sup>†</sup> IQR) (N)	Srednja vrijednost (*CI)		Medijan ( <sup>†</sup> IQR) (N)
<b>Doza Actilyse [mg]</b>	70,03 (68,29 – 71,78)	72,00 (60,60 – 81,00) (227)	76,41 (73,56 – 79,25)	72,00 (63,00 – 81,00) (1517)	70,89 (70,49 – 71,29)	68,00 (59,00 – 77,00) (134589)	0,02
<b>Doza Actilyse po kilogramu tjelesne mase* [mg/kg]</b>	0,88 (0,87 – 0,89)	0,90 (0,89 – 0,90) (227)	0,89 (0,89 – 0,90)	0,90 (0,90 – 0,90) (1306)	0,89 (0,89 – 0,89)	0,90 (0,89 – 0,90) (103417)	<0,001

\*CI – Confidence Interval; <sup>†</sup>IQR – interkvartilni raspon



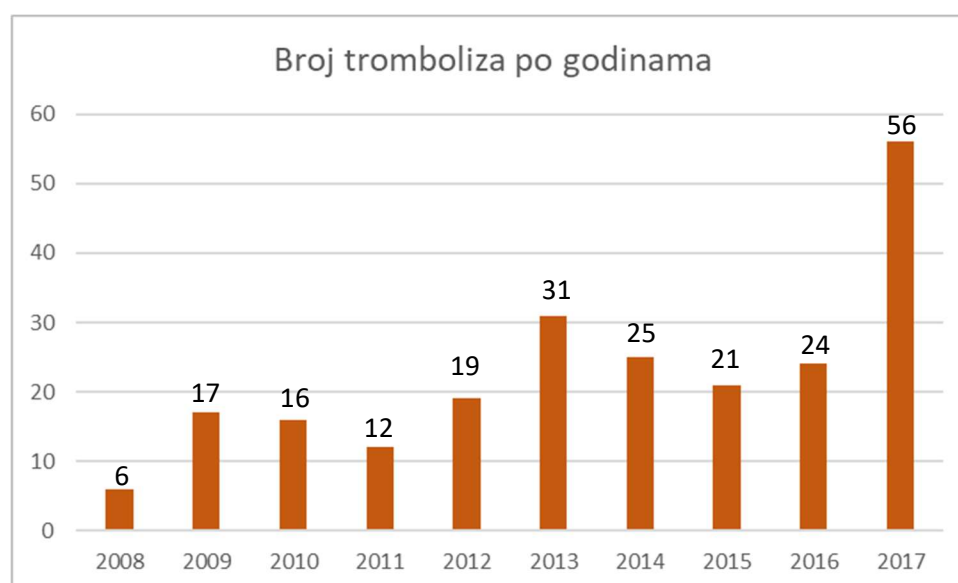
Ukupan broj bolesnika koji su liječeni je 100 % za sva 3 slučaja. Praćenje bolesnika sa potpunom akutnom fazom je veći od 78 % na globalnoj razini, 85 % na nacionalnoj razini i 100 % u KB „Sveti Duh“. Postoji statistički značajna razlika između pacijenata sa potpunom akutnom fazom i onih bez među uzorcima (*Chi-square*,  $P < 0,001$ ) (Tablica 4).

Praćenje bolesnika nakon tri mjeseca opada, stoga je na globalnoj razini 73 %, a na nacionalnoj razini i KB „Sveti Duh“ oko 90 % što čini veliki udio bolesnika koji se prate kroz tromjesečni period. Prema statističkoj analizi, na razini značajnosti od 0,05 pokazano je da postoji razlika među uzorcima između pacijenata sa potpunim praćenjem nakon tri mjeseca i onih bez praćenja (*Chi-square*,  $P < 0,001$ ) (Tablica 4).

Tablica 4. Popunjavanje podataka u bazi podataka

	Klinička bolnica „Sveti Duh“ (HRGSD)		Hrvatska (HR)		Svijet		P*
	Postotak (*CI)	n / N	Postotak (*CI)	n / N	Postotak (*CI)	n / N	
<b>Ukupan broj pacijenata liječenih</b>	100,00 (98,32 – 100,00)	227 / 227	100,00 (99,70 – 100)	1381 / 1381	100,00 (100,00 – 100,00)	14863 / 14863	/
<b>Pacijenti s potpunim praćenjem akutne faze*</b>	100,00 (98,32 – 100,00)	227 / 227	85,45 (83,60 – 87,13)	1310 / 1533	78,40 (78,21 – 78,60)	13613 / 17363	<0,001
<b>Pacijenti s potpunim praćenjem nakon 3 mjeseca*</b>	90,31 (85,76 – 93,51)	205 / 227	89,85 (88,25 – 91,25)	1407 / 1566	73,72 (73,52 – 73,91)	14378 / 19504	<0,001

\*CI – Confidence Interval



Slika 1. Broj tromboliza po godinama u KB „Sveti Duh“

Prema ukupnom broju tromboliza po godinama može se primijetiti skok 2013. (31 bolesnika) i 2017. (56 bolesnika) (Slika 1).

Gledajući *Oxfordshire Community Stroke Project* (OCSP) klasifikaciju moždanog udara, može se primijetiti da je u sva tri uzorka je najveći udio (40 - 56 %) bolesnika imalo djelomični infarkt prednjeg mozga (PACI) a najmanji udio (manje od 2 %) infarkt stražnjeg mozga (POCI). Primijećena je statistički značajna razlika između OCSP klasifikacije među trima različitim uzorcima (*Chi-square*,  $P < 0,001$ ) (Tablica 5).

Tablica 5. OCSP- *Oxfordshire Community Stroke Project* – klasifikacija koja bilježi početne simptome i kliničke znakove.

Izvešće o klasifikaciji OCSP	Klinička bolnica „Sveti Duh“ (HRGSD)		Hrvatska (HR)		Svijet		P*
	Postotak (*CI)	n / N	Postotak (*CI)	n / N	Postotak (*CI)	n / N	
<sup>†</sup> TACI	31,72 (26,01 – 38,03)	72 / 227	14,24 (12,46 – 16,23)	188 / 1320	27,51 (27,27 – 27,75)	35808 / 130164	<0,001
<sup>‡</sup> PACI	45,37 (39,03 – 51,87)	103 / 227	56,06 (53,37 – 58,72)	740 / 1320	39,62 (39,35 – 39,88)	51567 / 130158	
<sup>§</sup> LACI	21,15 (16,34 – 26,91)	48 / 227	29,02 (26,63 – 31,52)	383 / 1320	28,22 (27,98 – 28,47)	36733 / 130155	
POCI	1,76 (0,69 – 4,44)	4 / 227	0,61 (0,31 – 1,19)	8 / 1320	1,67 (1,60 – 1,74)	2177 / 130155	

\*CI – Confidence Interval; <sup>†</sup>TACI – Total Anterior Circulation Infarct; <sup>‡</sup>PACI – Partial Anterior Circulation Infarct; <sup>§</sup>LACI – Lacunar Infarct; ||POCI – Posterior Circulation Infarct

Prosjek godina kada je nastupio moždani udar je podjednak u KB „Sveti Duh“, u Hrvatskoj i u ostatku svijeta i iznosi 68 - 69 godina, a pogađa više muškarce (53 - 55 %) nego žene. Pokazano je da nema statistički značajne razlike među uzorcima što se tiče godina (ANOVA test,  $P = 0,52$ ) i spolovima (*Chi-square*,  $P = 0,33$ ). Preko 68 % bolesnika je imalo arterijsku hipertenziju, a samo 18 - 20 % šećernu bolest. Vrlo je mali udio aktivnih pušača, svega 15 - 18 %, a bivših pušača od 6 - 12 %. 11 % bolesnika je imalo prethodni moždani udar prije 3 mjeseca ili ranije, a samo 1 - 2 % unutar prethodna 3 mjeseca. Kardiomiopatija je prisutna u 8 - 9 % bolesnika, dok je fibrilaciju atriya imalo 20 % bolesnika na nacionalnoj razini (13 % u KB „Sveti Duh“ i 16 % u svijetu). Postoji razlika između svih ostalih čimbenika u usporedbi sa pacijentima koji su aktivni pušači, pacijenti kojima je postavljena dijagnoza prethodnog moždanog udara (> 3 mjeseca) i kardiomiopatije. Kod navedena tri čimbenika nema međusobne razlike (Tablica 6).

Tablica 6. Demografski podaci od prijema

Demografski podaci	Klinička bolnica „Sveti Duh“ (HRGSD)		Hrvatska (HR)		Svijet		P*
	Srednja vrijednost (*CI)	Medijan (IQR) (N)	Srednja vrijednost (*CI)	Medijan (IQR) (N)	Srednja vrijednost (*CI)	Medijan (IQR) (N)	
<b>Dob pri početku moždanog udara</b>	67,85 (66,30 – 69,41)	70,00 (60,25 – 77,00) (226)	68,39 (67,81 – 68,96)	70,00 (61,00 – 77,00) (1563)	68,64 (68,58 – 68,70)	71,00 (60,00 – 79,00) (194695)	0,52
	Postotak (*CI)	n / N	Postotak (*CI)	n / N	Postotak (*CI)	n / N	
<b>Osobe ženskog spola</b>	44,93 (38,60 – 51,44)	102 / 227	46,87 (44,41 – 49,35)	734 / 1566	44,95 (44,73 – 45,17)	87677 / 195046	0,33
<b>Osobe muškog spola</b>	55,07 (48,56 – 61,40)	125 / 227	53,13 (50,65 – 55,59)	832 / 1566	54,98 (54,76 – 55,20)	107243 / 195046	
<b>Arterijska hipertenzija</b>	84,51 (79,22 – 88,65)	191 / 226	77,78 (75,66 – 79,78)	1215 / 1562	67,70 (67,48 – 67,92)	121782 / 179886	<0,001
<b>Šećerna bolest</b>	18,58 (14,05 – 24,17)	42 / 226	18,51 (16,67 – 20,52)	289 / 1561	21,40 (21,21 – 21,59)	38749 / 181052	0,01
<b>Hiperlipidemija</b>	50,88 (44,41 – 57,33)	115 / 226	30,94 (28,70 – 33,28)	483 / 1561	28,77 (28,56 – 28,98)	51634 / 179469	<0,001
<b>Pušač (Aktivni)</b>	18,22 (13,73 – 23,79)	41 / 225	15,27 (13,57 – 17,14)	238 / 1559	16,05 (15,88 – 16,22)	28790 / 179392	0,47
<b>Pušač (bivši)</b>	9,43 (6,19 – 14,12)	20 / 212	5,65 (4,56 – 6,97)	80 / 1417	12,00 (11,84 – 12,15)	19977 / 166503	<0,001
<b>Prethodni moždani udar (&gt;3 mjeseca)</b>	11,56 (8,01 – 16,39)	26 / 225	11,82 (10,31 – 13,52)	184 / 1557	11,07 (10,93 – 11,22)	19981 / 180419	0,63
<b>Prethodni moždani udar (&lt;3 mjeseca)</b>	0,90 (0,25 – 3,22)	2 / 222	0,66 (0,36 – 1,21)	10 / 1521	2,29 (2,22 – 2,36)	4070 / 177646	<0,001
<b>Fibrilacija atrijska</b>	12,89 (9,13 – 17,90)	29 / 225	19,73 (17,83 – 21,78)	308 / 1561	15,54 (15,37 – 15,70)	28069 / 180672	<0,001
<b>Kongestivno zatajenje srca (kardiomiopatija)</b>	9,29 (6,16 – 13,79)	21 / 226	8,33 (7,06 – 9,80)	130 / 1561	9,39 (9,26 – 9,53)	16820 / 179138	0,36

\*CI – Confidence Interval; IQR – interkvartilni raspon

Većina bolesnika (87 - 93 %) prethodno nije imala nikakvih simptoma ili funkcionalne onesposobljenosti ili je ona bila neznčajna (prema mRS), no postoji statistički značajna razlika među podacima KB „Sveti Duh“, Hrvatskoj i svijetu prema vrsti simptoma i invaliditeta (*Chi-square*,  $P < 0,001$ ) (Tablica 7).

Tablica 7. Stupanj onesposobljenosti prije nastupa moždanog udara mjeren modificiranom Rankinovom ljestvicom

Modificirana Rankinova ljestvica (premorbidno vrijeme)	Postotak (*CI)	n / N	Postotak (*CI)	n / N	Postotak (*CI)	n / N	
<b>0 - Bez simptoma</b>	78,76 (72,97 – 83,59)	178 / 226	69,47 (67,08 – 71,76)	1033 / 1487	75,29 (75,08 – 75,49)	128106 / 170149	<0,001
<b>1 - Bez značajnih onesposobljavajućih simptoma</b>	14,16 (10,21 – 19,31)	32 / 226	17,15 (15,32 – 19,15)	255 / 1487	11,30 (11,15 – 11,45)	19222 / 170149	
<b>2 - Blaga onesposobljenost</b>	5,31 (3,06 – 9,05)	12 / 226	6,32 (5,19 – 7,67)	94 / 1487	7,00 (6,88 – 7,13)	11916 / 170149	
<b>3 - Umjerena onesposobljenost</b>	0,88 (0,24 – 3,17)	2 / 226	3,16 (2,39 – 4,18)	47 / 1487	4,18 (4,08 – 4,27)	7107 / 170149	
<b>4 - Umjereno teška onesposobljenost</b>	0,88 (0,24 – 3,17)	2 / 226	2,15 (1,53 – 3,02)	32 / 1487	1,58 (1,52 – 1,64)	2693 / 170149	
<b>5 Teška onesposobljenost</b>	0,00 (0,00 – 1,69)	0 / 226	1,75 (1,20 – 2,55)	26 / 1487	0,65 (0,61 – 0,69)	1105 / 170149	

\*CI – Confidence Interval

Prosjeci tlakova su podjednaki u svim trima uzorcima i iznose redom, sistolički krvni tlak između 153 - 154 i dijastolički krvni tlak 81 - 85, no pokazano je da postoji razlika koja je statistički značajna za sistolički krvni tlak i dijastolički krvni tlak (ANOVA test,  $P < 0,001$ ). Prosjek NIHSS ukazuje na podjednaku ozbiljnost/težinu moždanog udara (11 - 13) dok postoji značajna razlika između NIHSS skale pacijenata u KB „Sveti Duh“ s obzirom na Hrvatsku i ostatak svijeta (ANOVA test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 8).

Tablica 8. Inicijalne vrijednosti krvnog tlaka i težine moždanog udara

	Klinička bolnica „Sveti Duh“ (HRGSD)		Hrvatska (HR)		Svijet		P*
	Srednja vrijednost (*CI)	Medijan ( <sup>†</sup> IQR) (N)	Srednja vrijednost (*CI)	Medijan ( <sup>†</sup> IQR) (N)	Srednja vrijednost (*CI)	Medijan ( <sup>†</sup> IQR) (N)	
<b>Sistolički krvni tlak</b>	154,57 (151,89 – 157,24)	156,00 (140,00 – 170,00) (227)	153,66 (152,45 – 154,186)	153,00 (140,00 – 170,00) (1521)	153,05 (152,92 – 153,18)	151,00 (137,00 – 170,00) (138157)	<0,001
<b>Dijastolički krvni tlak</b>	81,41 (79,60 – 83,21)	80,00 (72,00 – 90,00) (227)	85,38 (84,65 – 86,11)	85,00 (76,00 – 95,00) (1521)	83,40 (83,32 – 83,48)	81,00 (74,00 – 91,00) (138121)	<0,001
<b>NIHSS (referentno vrijeme)</b>	12,90 (12,15 – 13,65)	13,00 (8,00 - 18,00) (227)	11,53 (11,24 – 11,82)	11,00 (7,00 – 16,00) (1321)	11,16 (11,13 – 11,20)	10,00 (6,00 – 16,00) (141211)	<0,001

\*CI – Confidence Interval; <sup>†</sup>IQR – interkvartilni raspon; NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale

Prosjeci na globalnoj razini se itekako razlikuju s prosjecima na nacionalnoj razini i u KB „Sveti Duh“ neovisno o periodu, puno duže treba vremena na globalnoj razini da se primijeti ili reagira na problem. Međutim, ne postoji značajna razlika za vrijeme od nastupa simptoma do dolaska u bolnicu (*onset to door*) (ANOVA test,  $P = 0,62$ ) i vremena od nastupa simptoma do primjene terapije (*onset to treatment*) (ANOVA test,  $P = 0,49$ ). Kada se sagleda vrijeme od nastanka simptoma do liječenja, za nacionalnu razinu i „Sveti Duh“ može se zaključiti da treba podjednako vremena (154 minute). No, postoji značajna razlika vremena za preostale parametre liječenja, od dolaska u bolnicu do neuroradiološke obrade (*door-to-imaging*) i od dolaska u bolnicu do primjene terapije (*door to treatment*) (ANOVA test,  $P < 0,001$ ). Iz dobivenih podataka vidljivo je da je vrijeme od dolaska do primjene terapije bilo značajno kraće nego što je u KB „Sveti Duh“ i Hrvatskoj (Tablica 9).

Tablica 9. Logistička raspodjela bolesnika po vremenskim parametrima

Logistika	Klinička bolnica "Sveti Duh" (HRGSD)	Hrvatska (HR)	Svijet	P*
	Medijan (†IQR) (N)	Medijan (†IQR) (N)	Medijan (†IQR) (N)	
Vrijeme od početka simptoma do dolaska u bolnicu (*IVT) (min)	65,00 (47,00 – 90,00) (216)	70,00 (50,00 – 101,00) (1453)	77,00 (54,00 – 116,00) (130190)	0,62
Vrijeme od početka simptoma do početka liječenja (min)	150,00 (120,00 – 180,00) (227)	150,00 (120,00 – 180,00) (1517)	150,00 (115,00 – 190,00) (135318)	0,49
Vrijeme od dolaska u bolnicu (*IVT) do početka slikovnog pregleda CT/MR (referentno vrijeme) (min)	21,50 (16,00 – 28,00) (212)	27,00 (18,00 – 39,00) (1356)	24,00 (15,00 – 38,00) (116624)	<0,001
Vrijeme od dolaska u bolnicu (*IVT) do početka liječenja (*IVT) (min)	79,50 (62,75 – 100,00) (216)	70,00 (53,00 – 93,00) (1462)	61,00 (40,00 – 90,00) (131080)	<0,001

\*IVT – intravenska tromboliza; † IQR – interkvartilni raspon

Podjednak udio intervencija za moždani udar preko 50 % bio je prisutan u KB „Sveti Duh“, Hrvatskoj i u svijetu. Gledajući intervenciju za trombolizu, 98 - 100 % bilo je prisutno u KB „Sveti Duh“ i na nacionalnoj razini, dok je na globalnoj razini manji postotak od 76 %, a time i postoji statistički značajna razlika (*Chi-square*,  $P < 0,001$ ) (Tablica 10).

Tablica 10. Intervencije za moždani udar

Pregled intervencija	Klinička bolnica "Sveti Duh" (HRGSD)		Hrvatska (HR)		Svijet	P*	
	Postotak (*CI)	n / N	Postotak (*CI)	n / N	Postotak (CI)	n / N	
<b>Akutne intervencije</b>							
Nema specifične intervencije	0,00 (0,00 – 1,68)	0 / 227	1,28 (0,83 – 1,96)	20 / 1566	10,92 (10,78 – 11,06)	21296 / 195049	<0,001
<b>Intravenska tromboliza</b>	<b>100,00</b> (98,32 – 100,00)	227 / 227	<b>97,70</b> (96,83 – 98,33)	1530 / 1566	<b>76,00</b> (75,81 – 76,19)	148230 / 195049	
<b>Skrb u jedinici za liječenje moždanog udara</b>	<b>54,63</b> (48,13 – 60,97)	124 / 227	<b>56,83</b> (54,37 – 59,27)	890 / 1566	<b>52,97</b> (52,75 – 53,19)	103317 / 195049	
<b>Intrarterijska tromboliza</b>	0,44 (0,08 – 2,45)	1 / 227	0,89 (0,53 – 1,50)	14 / 1566	1,21 (1,16 – 1,26)	2358 / 195049	
<b>Trombektomija</b>	3,08 (1,50 – 6,23)	7 / 227	0,64 (0,35 – 1,17)	10 / 1566	8,69 (8,56 – 8,81)	16944 / 195049	
<b>Hemikraniectomija - kirurško uklanjanje dijela lubanje</b>	0,00 (0,00 – 1,68)	0 / 227	0,13 (0,04 – 0,46)	2 / 1566	0,52 (0,49 – 0,55)	1009 / 195049	
<b>Karotidna endarterektomija -</b>	0,00 (0,00 – 1,68)	0 / 227	0,00 (0,00 – 0,26)	0 / 1566	0,41 (0,38 – 0,44)	798 / 195049	
<b>Angioplastika/stentiranje, intrakranijsko</b>	0,00 (0,00 – 1,68)	0 / 227	0,00 (0,00 – 0,26)	0 / 1566	0,44 (0,41 – 0,47)	858 / 195049	
<b>Angioplastika/stentiranje, ekstrakranijski</b>	0,44 (0,08 – 2,45)	1 / 227	0,13 (0,04 – 0,46)	2 / 1566	0,71 (0,67 – 0,75)	1385 / 195049	
<b>Druga specifična intervencija</b>	0,00 (0,00 – 1,68)	0 / 227	0,13 (0,04 – 0,46)	2 / 1566	0,46 (0,43 – 0,49)	900 / 195049	

\*CI – Confidence Interval

Preko 55 % bolesnika ima mRS između dva i šest, što ukazuje na to da imaju veći stupanj funkcionalnog oštećenja, a veće ocjene ukazuju na manju funkcionalnost i veći stupanj ovisnosti o skrbi. Rezultati su bolji za Hrvatsku i svijet, dok je u KB „Sveti Duh“ taj udio najveći, oko 68 %. Nema razlike u stupnju funkcionalnog oštećenja između pacijenata u KB „Sveti Duh“, u Hrvatskoj i u svijetu (*Chi-square*,  $P = 0,84$ ) (Tablica 11).

Tablica 11. Raspodjela bolesnika prema izvrsnom ishodu

	Klinička bolnica „Sveti Duh“ (HRGSD)		Hrvatska (HR)		Svijet		P*
	Postotak (†CI)	n / N	Postotak (†CI)	n / N	Postotak (†CI)	n / N	
<b>Odličan oporavak nakon 3 mjeseca</b>							
<b>*mRS između 0 i 1</b>	32,09 (25,81 – 39,08)	60 / 187	43,21 (40,18 – 46,30)	433 / 1002	42,55 (42,26 – 42,83)	48766 / 114614	0,84
<b>*mRS između 2 i 6</b>	67,91 (60,92 – 74,19)	127 / 187	56,79 (53,70 – 59,82)	569 / 1002	57,45 (57,17 – 57,74)	65848 / 114614	

\*mRS – Modificirana Rankinova ljestvica; †CI – Confidence Interval

Značajno pogoršanje najviše je primijećeno u KB „Sveti Duh“ (13 %), a najmanje u cijeloj Hrvatskoj (9 %). Preko 89 % bolesnika u svim trima uzorcima slučajevi su moždanog udara bez simptomatskog intracerebralnog krvarenja. Najmanji udio je slučajeva moždanog udara s neizvjesnošću oko prisutnosti simptomatskog intracerebralnog krvarenja (npr. moguće prisutno, ali nije potvrđeno). Testiranjem sigurnosnih profila, pokazano je da postoje statistički značajne razlike među grupama krvarenja za „Sveti Duh“, za Hrvatsku i za svijet (*Chi-square*,  $P < 0,05$ ) (Tablica 12).

Tablica 12. Testiranje sigurnosnih profila kod bolesnika sa SICH

	Klinička bolnica „Sveti Duh“ (HRGSD)		Hrvatska (HR)		Svijet		P*
	Postotak (*CI)	n / N	Postotak (*CI)	n / N	Postotak (*CI)	n / N	
<b>Značajno pogoršanje</b>	13,43 (9,51 – 18,62)	29 / 216	8,76 (7,33 – 10,43)	112 / 1279	11,24 (11,02 – 11,45)	9520 / 84731	0,01
<b>Bez †SICH ‡SITS-MOST*</b>	95,15 (91,53 – 97,27)	216 / 227	97,62 (96,72 – 98,27)	1475 / 1511	96,21 (96,10 – 96,31)	128221 / 133275	0,02
<b>Potvrđen †SICH</b>	2,20 (0,94 – 5,05)	5 / 227	1,39 (0,91 – 2,12)	21 / 1511	1,54 (1,47 – 1,60)	2048 / 133275	
<b>Nesiguran †SICH</b>	2,64 (1,22 – 5,65)	6 / 227	0,99 (0,60 – 1,63)	15 / 1511	2,26 (2,18 – 2,34)	3006 / 133275	
<b>Non †SICH§ ECASS2*</b>	92,07 (87,82 – 94,93)	209 / 227	94,41 (93,13 – 95,46)	1418 / 1502	91,88 (91,73 – 92,03)	120692 / 131355	<0,001
<b>Potvrđen †SICH</b>	5,29 (3,05 – 9,01)	12 / 227	4,39 (3,47 – 5,55)	66 / 1502	4,22 (4,11 – 4,33)	5544 / 131355	
<b>Nesiguran †SICH</b>	2,64 (1,22 – 5,65)	6 / 227	1,20 (0,76 – 1,89)	18 / 1502	3,90 (3,79 – 4,00)	5119 / 131355	
<b>Bez †SICH   NINDS*</b>	88,99 (84,25 – 92,43)	202 / 227	92,49 (91,05 – 93,72)	1392 / 1505	90,39 (90,23 – 90,54)	118745 / 131376	<0,001
<b>Potvrđen †SICH</b>	7,93 (5,07 – 12,18)	18 / 227	6,31 (5,19 – 7,66)	95 / 1505	6,02 (5,90 – 6,15)	7915 / 131376	

	Klinička bolnica "Sveti Duh" (HRGSD)		Hrvatska (HR)		Svijet		P*
	Postotak (*CI)	n / N	Postotak (*CI)	n / N	Postotak (*CI)	n / N	
Nesiguran ‡SICH	3,08 (1,50 – 6,23)	7 / 227	1,20 (0,76 – 1,88)	18 / 1505	3,59 (3,49 – 3,69)	4716 / 131376	

\*CI – Confidence Interval; †SICH – Symptomatic Intracerebral Hemorrhage; ‡SITS-MOST – Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study; §ECASS2 – European Cooperative Acute Stroke Study 2; ||NINDS – National Institute of Neurological Disorders

Prosječna ocjena prema NIHSS skali nakon 24 sata je ista za Hrvatsku i ostatak svijeta (7,8-8), dok je malo viša za KB „Sveti Duh“ u iznosu od 9,7. Nakon sedam dana primijećeno je da su izmjereni rezultati manji nego nakon 24 sata (prosjeak 6,3 za Hrvatsku, 6,5 za svijet, 8,7 za „Sveti Duh“). Unatoč tome, primijećena je statistički značajna razlika u ocjenama prema NIHSS skali između pacijenata u KB „Sveti Duh“ i ostatku svijeta (ujedno i Hrvatskoj) (ANOVA test i Tukey HSD Post-hoc test, P = 0,0002 za 24h i P < 0,001 nakon sedam dana) (Tablica 14.) Preko 63 % bolesnika izjasnilo se općenito puno bolje nakon 24 sata, a preko 68 % nakon sedam dana i izražena je značajna razlika u stanjima pacijenata u KB „Sveti Duh“, Hrvatskoj i svijetu (*Chi-square*, P = 0,01 za 24 h i P=0,004 nakon sedam dana) (Tablica 13).

Tablica 13. Klinički ishod prema NIHSS skali

	Klinička bolnica Sveti Duh (HRGSD)		Hrvatska (HR)		Svijet		P*
	Srednja vrijednost (†CI)	Medijan (‡IQR) (N)	Srednja vrijednost (†CI)	Medijan (‡IQR) (N)	Srednja vrijednost (†CI)	Medijan (‡IQR) (N)	
<b>*NIHSS (24 sata)</b>							
<b>*NIHSS (24 sata)</b>	<b>9,71</b> (8,69 – 10,73)	<b>8,00</b> (3,00 – 15,00) (220)	<b>7,97</b> (7,62 – 8,32)	6,00 (3,00 – 12,00) (1429)	<b>7,84</b> (7,79 – 7,88)	5,00 (2,00 – 12,00) (120375)	0,002
<b>*NIHSS (7 dana)</b>							
<b>*NIHSS (7 dana)</b>	<b>8,74</b> (7,70 – 9,78)	7,00 (3,00 – 14,00) (203)	<b>6,47</b> (6,12 – 6,83)	4,00 (2,00 – 10,00) (1267)	<b>6,32</b> (6,28 – 6,36)	4,00 (1,00 – 10,00) (105968)	<0,001
<b>Globalni ishod (24 sata)</b>	Postotak (†CI)	n / N	Postotak (†CI)	n / N	Postotak (†CI)	n / N	
<b>Mnogo bolje</b>	<b>32,29</b> (26,49 – 38,68)	72 / 223	<b>33,67</b> (31,32 – 36,10)	505 / 1500	<b>29,80</b> (29,55 – 30,05)	38301 / 128513	0,01
<b>Bolje</b>	<b>30,94</b> (25,24 – 37,29)	69 / 223	<b>34,53</b> (32,17 – 36,98)	518 / 1500	<b>33,61</b> (33,35 – 33,87)	43191 / 128513	
<b>Nepromijenjeno</b>	25,56 (20,28 – 31,67)	57 / 223	19,60 (17,67 – 21,69)	294 / 1500	23,16 (22,93 – 23,39)	29762 / 128513	
<b>Lošije</b>	7,62 (4,81 – 11,87)	17 / 223	7,40 (6,18 – 8,84)	111 / 1500	8,62 (8,47 – 8,78)	11082 / 128513	
<b>Mnogo lošije</b>	2,69 (1,24 – 5,74)	6 / 223	3,67 (2,83 – 4,74)	55 / 1500	3,91 (3,80 – 4,02)	5022 / 128513	
<b>Mrtav</b>	0,90 (0,25 – 3,21)	2 / 223	1,13 (0,71 – 1,81)	17 / 1500	0,90 (0,85 – 0,95)	1155 / 128513	
<b>Globalni ishod (7 dana)</b>	Postotak (†CI)	n / N	Postotak (†CI)	n / N	Postotak (†CI)	n / N	
<b>Mnogo bolje</b>	<b>38,05</b> (31,68 – 44,86)	78 / 205	<b>43,22</b> (40,65 – 45,83)	606 / 1402	<b>38,66</b> (38,37 – 38,95)	41471 / 107279	0,004
<b>Bolje</b>	<b>29,27</b> (23,47 – 35,83)	60 / 205	<b>29,46</b> (27,13 – 31,90)	413 / 1402	<b>30,79</b> (30,51 – 31,06)	33027 / 107279	
<b>Nepromijenjeno</b>	22,44 (17,27 – 28,63)	46 / 205	13,27 (11,59 – 15,14)	186 / 1402	16,06 (15,84 – 16,28)	17226 / 107279	
<b>Lošije</b>	4,39 (2,33 – 8,13)	9 / 205	4,85 (3,84 – 6,10)	68 / 1402	5,13 (5,00 – 5,26)	5502 / 107279	
<b>Mnogo lošije</b>	2,93 (1,35 – 6,24)	6 / 205	2,43 (1,74 – 3,37)	34 / 1402	2,85 (2,75 – 2,95)	3059 / 107279	

	Klinička bolnica Sveti Duh (HRGSD)	Hrvatska (HR)	Svijet	P*
Mrtav	2,93 (1,35 – 6,24) / 205	6,78 (5,58 – 8,21) / 1402	6,52 (6,37 – 6,67) / 6994 / 107279	

\*NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale; †CI – Confidence Interval; ‡IQR – interkvartilni raspon

Postotak bolesnika koji nemaju simptome ili imaju neznačajne simptome nakon 3 mjeseca je između 25 i 26 % dok postoji statistički značajna razlika između ostalih kategorija invalidnosti i stanja bolesnika (*Chi-square*,  $P < 0,001$ ). Veći je udio bolesnika sa minimalnom invalidanosti u KB „Sveti Duh“ nego u ostatku svijeta (ujedno i Hrvatske). Veći je udio bolesnika ima mRS između 0 i 2 (44 % u KB „Sveti Duh“, 38 % u Hrvatskoj i 34 % u svijetu) te je pokazano da nema značajne razlike među uzorcima (*Chi-square* test,  $P = 0,84$ ) (Tablica 14.)

Tablica 14. Funkcionalni ishod bolesnika nakon 3 mjeseca

Funkcionalna neovisnost nakon 3 mjeseca ***	Klinička bolnica Sveti Duh (HRGSD)	Hrvatska (HR)	Svijet	P*			
Modificirana Rankinova ljestvica - uključuje nedostajuće podatke (3 mjeseca)	Postotak (†CI)	n / N	Postotak (†CI)	n / N	Postotak (†CI)	n / N	
<b>0 - Bez simptoma</b>	<b>6,17</b> (3,71 – 10,08)	14 / 227	<b>12,01</b> (10,49 – 13,71)	188 / 1566	<b>13,59</b> (13,44 – 13,74)	26501 / 195049	<0,001
<b>1 - Bez značajnih onesposobljavajućih simptoma</b>	<b>20,26</b> (15,55 – 25,97)	46 / 227	<b>15,64</b> (13,93 – 17,53)	245 / 1566	<b>11,42</b> (11,27 – 11,56)	22265 / 195049	
<b>2 - Blaga onesposobljenost</b>	18,06 (13,60 – 23,58)	41 / 227	10,22 (8,81 – 11,82)	160 / 1566	9,07 (8,94 – 9,20)	17691 / 195049	
<b>3 - Umjerenjena onesposobljenost</b>	9,69 (6,49 – 14,24)	22 / 227	6,51 (5,39 – 7,85)	102 / 1566	7,40 (7,28 – 7,51)	14427 / 195049	
<b>4 - Umjerenjena teška onesposobljenost</b>	7,49 (4,73 – 11,66)	17 / 227	4,34 (3,44 – 5,47)	68 / 1566	5,72 (5,62 – 5,82)	11152 / 195049	
<b>5 - Teška onesposobljenost</b>	9,69 (6,49 – 14,24)	22 / 227	4,09 (3,21 – 5,19)	64 / 1566	3,03 (2,96 – 3,11)	5915 / 195049	
<b>6 - Mrtav</b>	11,01 (7,57 – 15,75)	25 / 227	11,17 (9,71 – 12,83)	175 / 1566	8,54 (8,42 – 8,67)	16663 / 195049	
<b>7 - Živ, Rankin nepoznat</b>	0,00 (0,00 – 1,68)	0 / 227	0,83 (0,49 – 1,42)	13 / 1566	1,72 (1,67 – 1,78)	3363 / 195049	
<b>Nedostaje</b>	17,62 (13,22 – 23,10)	40 / 227	35,19 (32,86 – 37,58)	551 / 1566	39,22 (39,01 – 39,44)	76503 / 195049	
Neovisnost (*mRS 0-2) - uključuje nedostajuće podatke (3 mjeseca)	Postotak (†CI)	n / N	Postotak (†CI)	n / N	Postotak (†CI)	n / N	
<b>*mRS 0 do 1</b>	26,43 (21,12 – 32,53)	60 / 227	27,65 (25,49 – 29,92)	433 / 1566	25,00 (24,81 – 25,19)	48766 / 195049	0,84
<b>*mRS 0 do 2</b>	44,49 (38,17 – 51,00)	101 / 227	37,87 (35,50 – 40,30)	593 / 1566	34,07 (33,86 – 34,28)	66457 / 195049	

\*mRS – Modificirana Rankinova ljestvica; †CI – Confidence Interval



Stopa umrlih tijekom sedam dana je 6 - 8 % u svim trima populacijama. Postoji statistički značajna razlika između postotka živih tijekom sedam dana u KB „Sveti Duh“ i ostatku svijeta (*Chi-square*,  $P < 0,001$ ). Najčešći uzrok smrti je moždani udar (3 - 5 %) (Tablica 15).

Tablica 15. Mortalitet i uzroci smrti unutar 7 dana

Mortalitet	Klinička bolnica Sveti Duh (HRGSD)		Hrvatska (HR)		Svijet		P*
	Postotak (*CI)	n / N	Postotak (*CI)	n / N	Postotak (*CI)	n / N	
Mrtav	6,61 (4,05 – 10,62)	15 / 227	7,98 (6,74 – 9,43)	125 / 1566	5,65 (5,55 – 5,76)	11030 / 195049	<0,001
Živ	92,51 (88,34 – 95,27)	210 / 227	88,51 (86,83 – 89,99)	1386 / 1566	80,60 (80,43 – 80,78)	157216 / 195049	
Nedostaje	0,88 (0,24 – 3,15)	2 / 227	3,51 (2,71 – 4,54)	55 / 1566	13,74 (13,59 – 13,90)	26803 / 195049	
<b>Uzrok smrti -</b>	<b>Postotak (*CI)</b>	<b>n / N</b>	<b>Postotak (*CI)</b>	<b>n / N</b>	<b>Postotak (*CI)</b>	<b>n / N</b>	
Cerebralni infarkt	<b>3,52</b> (1,80 – 6,80)	8 / 227	<b>4,98</b> (4,01 – 6,17)	78 / 1566	<b>2,76</b> (2,69 – 2,83)	5377 / 195049	/
Cerebralno krvarenje	1,76 (0,69 – 4,44)	4 / 227	0,83 (0,49 – 1,42)	13 / 1566	1,01 (0,96 – 1,05)	1963 / 195049	
Cerebralni infarkt i krvarenje, bez specifikacije	0,00 (0,00 – 1,68)	0 / 227	0,77 (0,44 – 1,33)	12 / 1566	0,62 (0,59 – 0,66)	1214 / 195049	
Infarkt miokarda (srčani udar)	0,00 (0,00 – 1,68)	0 / 227	0,19 (0,07 – 0,56)	3 / 1566	0,19 (0,17 – 0,21)	373 / 195049	
Plućna embolija	0,44 (0,08 – 2,45)	1 / 227	0,32 (0,14 – 0,75)	5 / 1566	0,06 (0,05 – 0,07)	112 / 195049	
Upala pluća (pneumonija)	0,44 (0,08 – 2,45)	1 / 227	0,13 (0,04 – 0,46)	2 / 1566	0,29 (0,27 – 0,32)	572 / 195049	
Drugi vaskularni uzrok	0,00 (0,00 – 1,68)	0 / 227	0,19 (0,07 – 0,56)	3 / 1566	0,10 (0,09 – 0,12)	203 / 195049	
Nepoznat	0,44 (0,08 – 2,45)	1 / 227	0,19 (0,07 – 0,56)	3 / 1566	0,23 (0,21 – 0,25)	444 / 195049	
Drugo	0,00 (0,00 – 1,68)	0 / 227	0,38 (0,18 – 0,83)	6 / 1566	0,29 (0,26 – 0,31)	557 / 195049	

\*CI – Confidence Interval

Stopa umrlih tijekom tri mjeseca povećala se na 11 - 15 %, a najčešći je uzrok smrti ostao moždani udar (4 - 6 %). Također, postoji značajna razlika u postotku živih uspoređujući KB „Sveti Duh“, Hrvatsku i ostatak svijeta (*Chi-square*,  $P < 0,001$ ). Postotak živih nakon tri mjeseca za KB „Sveti Duh“ bio je 71 % dok za Hrvatsku i svijet oko 52 - 54 % (Tablica 16).

Tablica 16. Mortalitet i uzroci smrti kroz 3 mjeseca

Mortalitet	Klinička bolnica Sveti Duh (HRGSD)		Hrvatska (HR)		Svijet		P*
	Postotak (*CI)	n / N	Postotak (*CI)	n / N	Postotak (*CI)	n / N	
Mrtav	14,54 (10,54 – 19,71)	33 / 227	14,18 (12,54 – 15,99)	222 / 1566	11,46 (11,32 – 11,60)	22346 / 195049	<0,001
Živ	71,37 (65,17 – 76,85)	162 / 227	53,58 (51,10 – 56,03)	839 / 1566	52,16 (51,94 – 52,38)	101737 / 195049	
Nedostaje	14,10 (10,17 – 19,22)	32 / 227	32,25 (29,98 – 34,60)	505 / 1566	36,38 (36,17 – 36,60)	70966 / 195049	
<b>Uzrok smrti -</b>	<b>Postotak (*CI)</b>	<b>n / N</b>	<b>Postotak (*CI)</b>	<b>n / N</b>	<b>Postotak (*CI)</b>	<b>n / N</b>	
Cerebralni infarkt	5,29 (3,05 – 9,01)	12 / 227	6,70 (5,57 – 8,05)	105 / 1566	4,35 (4,26 – 4,44)	8476 / 195049	/
Cerebralno krvarenje	1,76 (0,69 – 4,44)	4 / 227	1,09 (0,68 – 1,73)	17 / 1566	1,33 (1,28 – 1,38)	2597 / 195049	
Cerebralni infarkt i krvarenje, bez specifikacije	0,00 (0,00 – 1,68)	0 / 227	1,02 (0,63 – 1,65)	16 / 1566	0,90 (0,86 – 0,94)	1758 / 195049	
Infarkt miokarda	0,00 (0,00 – 1,68)	0 / 227	0,19 (0,07 – 0,56)	3 / 1566	0,42 (0,39 – 0,45)	822 / 195049	
Plućna embolija	0,88 (0,24 – 3,15)	2 / 227	1,02 (0,63 – 1,65)	16 / 1566	0,19 (0,18 – 0,22)	380 / 195049	
Upala pluća (pneumonija)	2,64 (1,22 – 5,65)	6 / 227	1,28 (0,83 – 1,96)	20 / 1566	1,27 (1,22 – 1,32)	2481 / 195049	
Drugi vaskularni uzrok	0,88 (0,24 – 3,15)	2 / 227	0,57 (0,30 – 1,09)	9 / 1566	0,27 (0,24 – 0,29)	518 / 195049	
Nepoznat	1,32 (0,45 – 3,81)	3 / 227	0,70 (0,39 – 1,25)	11 / 1566	1,19 (1,14 – 1,23)	2312 / 195049	
Drugo	1,76 (0,69 – 4,44)	4 / 227	1,47 (0,98 – 2,19)	23 / 1566	1,09 (1,05 – 1,14)	2135 / 195049	
Nedostaje	0,00 (0,00 – 1,68)	0 / 227	0,13 (0,04 – 0,46)	2 / 1566	0,44 (0,42 – 0,48)	867 / 195049	

\*CI – Confidence Interval

## 5. RASPRAVA

U našem istraživanju, porast broja tromboliza tijekom godina u KB „Sveti Duh“ bio je evidentiran 2013. godine (31 bolesnik) i 2017. godine (56 bolesnika). Također, mogao se primijetiti pozitivan trend u porastu broja tromboliza u periodu od 2007. godine do 2017. godine. Rekombinantni tkivni aktivator plazminogena (tPA), koji je dobio odobrenje za upotrebu u Sjedinjenim Američkim Državama u liječenju akutnih ishemijskih moždanih udara od 1996. godine, poboljšao je ukupne rezultate kod pacijenata koji su pažljivo odabrani za primjenu ovog tretmana (9). Američko istraživanje je od 2001. godine do 2006. godine identificiralo 22.842 bolesnika s primarnom dijagnozom ishemijskog moždanog udara. Od njih je 313 primilo terapiju intravenske trombolize (9). Nakon 2003. godine primijećen je porast u primjeni intravenske trombolize globalno (9, 10).

Prosječna doza alteplaze po kilogramu u KB „Sveti Duh“ bila je gotovo jednaka prosjeku u svijetu, što je ukazivalo na slično liječenje. Što se tiče nacionalne razine, prosjek je bio malo veći u Hrvatskoj nego u KB „Sveti Duh“. Postojala je statistički značajna razlika između vrijednosti doze alteplaze između uzoraka u Hrvatskoj i svijetu. Japansko istraživanje je provelo kliničko testiranje u kojem su primjenjivali niže doze alteplaze (0.6 mg/kg) nego u Hrvatskoj i svijetu. Zaključili su da bi alteplaza mogla u nižim dozama ponuditi kliničku učinkovitost i sigurnost koje su kompatibilne s podacima u ostatku svijeta, gdje se primjenjivala viša doza alteplaze (11). Praćenje bolesnika s potpunom akutnom fazom manje je bilo na globalnoj razini i na nacionalnoj razini u usporedbi s praćenjem u KB „Sveti Duh“. Postojala je statistički značajna razlika između pacijenata sa potpunom akutnom fazom i onih bez među uzorcima.

Praćenje bolesnika nakon tri mjeseca bilo je niže na globalnoj razini nego na nacionalnoj razini i u KB „Sveti Duh“, što je rezultiralo velikim udjelom bolesnika koji su bili praćeni kroz tromjesečni period.

U kineskom istraživanju otkriveno je da intravenska tromboliza u bolesnika s poviješću moždanog udara u posljednja tri mjeseca se nije pokazala tako ugrožavajuća kao što se prije vjerovalo. Kod bolesnika s relativno malim infarktom i dobr

om prognozom, intravenska tromboliza predstavlja dobru opciju liječenja (12). Prema ukupnom broju tromboliza po godinama, može se primijetiti skok 2013. godine (31 bolesnik) i 2017. godine (56 bolesnika).

Kada se sagleda vrijeme od nastanka simptoma do primjene sistemske trombolize, podjednako je vremena trebalo na globalnoj, nacionalnoj i lokalnoj razini (KB „Sveti Duh“). Studija o intravenskoj trombolizi za akutni ishemijski moždani udar u Grčkoj također je imala slične rezultate o vremenu od nastanka simptoma do liječenja (13). Slične rezultate o vremenu od nastanka simptoma do liječenja imala je i Britanska studija u kojoj je zabilježeno vrijeme od 155 minuta za vrijeme nastanka simptoma do liječenja (14). U istraživanju provedenom u Melbourneu, koristeći Helsinški model, uspješno se smanjila vremenska odgoda u primjeni trombolize za liječenje moždanog udara na samo 25 minuta u roku od svega četiri mjeseca. Primijetilo se da je vrijeme od nastupa simptoma do primjene terapije (prema engl. *Door-to-needle*) smanjeno s 61 minuta na 46 minuta. S druge strane, kašnjenje izvan radnog vremena ostalo je gotovo nepromijenjeno, ostavši na 67 minuta do 62 minuta (15).

Prema Oxfordshire klasifikaciji, najveći udio bolesnika imao je djelomični infarkt prednje cirkulacije (PACI prema engl. *Partial anterior circulation infarct*), dok je sistemska tromboliza najrjeđe primijenjena u osoba s infarktom stražnje moždane cirkulacije (POCI prema engl. *Posterior circulation infarction*). U istraživanju Sung SR i sur. na 145 pacijenata s ishemijskim moždanim udarom, oko polovice pacijenata imalo je totalni infarkt prednje cirkulacije, dok je oko 10% osoba imalo infarkt mozga u području stražnje cirkulacije (16). U navedenom istraživanju postoji razlika u mjestu pojavnosti moždanog udara u usporedbi s našim istraživanjem, samo postoji sličnost s našim istraživanjem u učestalosti ishemijskih moždanih udara u području stražnje moždane cirkulacije. Druga ispitivanja pokazala su da je u oko 20% slučajeva ishemijski moždani udar lokaliziran u području stražnje cirkulacije, te je samo mali broj pacijenata sa simptomima stražnje lubanjske jame dobiva sistemska trombolizu. Razlog leži u činjenici da su simptomi kod ovih bolesnika obično blaži. Sukladno smjernicama, blago neonesposobljavajući moždani udari se ne moraju nužno liječiti primjenom alteplaze. Primjena dvojnog antiagregacijske terapije predstavlja terapijsku opciju. Istraživanje iz 2015. godine provedeno u Poljskoj pokazuje da značajan broj pacijenata ne prima intravensku terapiju alteplazom zbog blagih simptoma ili simptoma koji se spontano poboljšavaju, te zbog nejasnog omjera rizika i koristi. S obzirom da se simptomi ne prepoznaju te pogoršaju, neki od ovih pacijenata mogu imati nepovoljne posljedice i potrebu za dugotrajnom rehabilitacijom i skrb (17).

Prosječna godina kada je nastupio moždani udar bio je podjednak u KB „Sveti Duh“, u Hrvatskoj i u ostatku svijeta, a sistemska tromboliza je češće primijenjena u muškaraca. Studija provedena u Poljskoj na 1500 pacijenata pokazala je veću učestalost moždanih udara u žena (52% naspram

48%) (18). Postoji razlika u pojavnosti moždanog udara među spolovima u našem i poljskom istraživanju.

Najveći broj pacijenata imao je arterijsku hipertenziju, također učestale dijagnoze su šećerna bolest i hiperlipidemija. Ovo su jedni od glavnih čimbenika rizika za razvoj ateroskleroze, koja uzrokuje većinu kardiovaskularnih bolesti, pa tako i ishemijskih moždanih udara (19). Pacijenti koji su liječeni sistemskom trombolizom u KB "Sveti Duh" imali su kod prijema težu kliničku sliku, viši postotak arterijske hipertenzije i hiperlipidemije te više inicijalne vrijednosti krvnog tlaka nego u drugim centrima u Hrvatskoj i svijetu. Uočeno je da je u svijetu bio značajno viši postotak osoba koji su prestali pušiti te da su imali recidiv moždanog udara unutar tri mjeseca. Podjednak udio vrsta intervencija za moždani udar bio je prisutan u KB „Sveti Duh“, Hrvatskoj i svijetu. Gledajući intervenciju za trombolizu na globalnoj razini, udio pacijenata bio je manji nego u KB „Sveti Duh“ i na nacionalnoj razini. Ovo je vjerojatno posljedica činjenice da su na globalnoj razini uključeni i pacijenti koji uopće nisu bili liječeni revaskularizacijskim procedurama koje uključuje tromboliza.

U istraživanju koje su proveli Mac Grory i suradnici na uzorku od 14.017 sudionika, intravenska tromboliza primijenjena je kod 12,5 % ispitanika. Također, primijetili su da se korištenje intravenske trombolize povezano s povoljnijim funkcionalnim rezultatima 90 dana nakon primjene, iako je postojao prihvatljiv porast rizika od intrakranijskog krvarenja (20). U danskom istraživanju, sudjelovalo je ukupno 23.688 bolesnika. Od tog broja, 2.049 bolesnika (8,6 %) primilo je terapiju alteplazom (21). U našem istraživanju, prisutnost simptomatskog intracerebralnog krvarenja bila je unutar prihvatljivih vrijednosti prema SITS-MOST kriterijima za definiranje intrakranijskog krvarenja povezanog sa sistemskom trombolizom. Jedna od najtežih komplikacija liječenja je simptomatsko intracerebralno krvarenje (SICH) povezano s trombolizom, koje se javlja u gotovo 6 % pacijenata i dovodi do smrtnosti od blizu 50% osoba (22). Nisu nađene razlike u stupnju funkcionalnog oštećenja između pacijenata u KB „Sveti Duh“, Hrvatskoj i svijetu. Prosječna ocjena prema NIHSS skali nakon 24 sata je ista za Hrvatsku i ostatak svijeta dok je malo viša za KB „Sveti Duh“. Nakon sedam dana primijećeno je da su izmjereni rezultati manji nego nakon 24 sata. Studija Farooque U i sur. pokazala je da inicijalna težina moždanog udara mjerena NIHSS ljestvicom i značajan utjecaj na mortalitet u osoba s akutnim moždanim udarom. (23). U ispitivanom razdoblju četvrtina bolesnika imala je značajke izvrsnog oporavka nakon tri mjeseca, tako da su bili bez simptoma ili s vrlo blagim simptomima. U jednoj studiji prosječni rezultati NIHSS i mRS pri prijemu bili su 9,7 i 3,2, ali nakon tri mjeseca praćenja značajno su se promijenili na 3,7 odnosno 2,4 (24).

Stopa umrlih kroz sedam dana bila je vrlo slična u KB „Sveti Duh“ uspoređeno s ostatkom Hrvatske i globalno. Postoji statistički značajna razlika između postotka preživjelih u prvih sedam dana u KB „Sveti Duh“ i u ostatku svijeta. Najčešći uzrok smrti je moždani udar. Međutim, stopa umrlih kroz tri mjeseca se povećala, a najčešći uzrok smrti ostao je moždani udar. Kanadska kohortna studija uključivala je 3631 bolesnika s ishemijskim moždanim udarom. Smrtnost u sedam dana bila je 6,9 % (249/3631), smrtnost u 30 dana bila je 12,6 % (457/3631). Može se vidjeti da su rezultati vrlo slični u kanadskoj studiji uspoređeno sa rezultatima iz KB „Sveti Duh“ (25). U navedenom kanadskom istraživanju utvrđeno je da su težina moždanog udara, neurološko pogoršanje tijekom boravka u bolnici, nepravilna primjena antitrombotskih lijekova tijekom prijema u bolnicu te nedostatak procjene od tima za moždani udar bili najkonzistentniji prediktivni čimbenici za smrtnost od moždanog udara u razdobljima od 7 dana i 30 dana nakon moždanog udara (25). U istraživanju provedenom u Nepal, 13 % pacijenata umrlo je unutar prvih sedam dana. U analizi pojedinačnih čimbenika, utvrđeno je da su težina moždanog udara, prisutnost groznice, fibrilacija atrijske, hipertenzija pri prijemu i rano neurološko pogoršanje bili povezani s povećanom smrtnošću unutar prvih sedam dana. S druge strane, dob, spol, pušenje, šećerna bolest, koronarna bolest, dislipidemija i hematokrit nisu pokazali statistički značajnu povezanost s ranom smrtnošću (26). Smrtnost u razdoblju od sedam dana bila je viša u Nepalskom istraživanju nego u našem istraživanju.

## 6. ZAKLJUČCI

Na osnovi istraživanja i pronađenih rezultata, možemo donijeti sljedeće zaključke:

- Pacijenti koji su liječeni sistemskom trombolizom u KB "Sveti Duh" imali su težu kliničku sliku, viši postotak arterijske hipertenzije i hiperlipidemije te više inicijalne vrijednosti krvnog tlaka nego u drugim centrima u Hrvatskoj i svijetu
- Istraživanje je pokazalo veću stopu preživljenja i neovisnost o tuđoj pomoći pacijenata liječenih u KB „Sveti Duh“ nakon 3 mjeseca od SITS centara u Hrvatskoj i svijetu, iako je u KB „Sveti Duh“ zabilježen veći bolnički mortalitet, manje izvrsnih ishoda uz češće kliničko pogoršanje simptoma s većim postotkom intrakranijskih krvarenja
- U ispitivanom razdoblju evidentan je porast broja tromboliza uz vrškove povećanja 2013. godine i 2017. godine.
- Od pokazatelja kvalitete vrijeme od dolaska u bolnicu do neuroradiološke obrade bilo je najkraće u KB „Sveti Duh“
- U Hrvatskoj je vrijeme od nastupa simptoma do primjenu sistemske trombolize bilo značajno duže nego u SITS centrima globalno.

## 7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Ispitivanje učinaka sistemske trombolize u liječenju moždanog udara u pacijenata u KB "Sveti Duh" tijekom razdoblja od 2007. godine do 2017. godine. Ciljevi uključuju analizu trendova u broju tromboliza, procjenu kvalitete i sigurnosti tretmana te usporedbu rezultata centra s podacima iz međunarodnog SITS registra za isto razdoblje.

Nacrt studije: Presječno ispitivanje s korištenjem povijesnih izvora.

Ispitanici i Metode: Svi pacijenti stariji od 18 godina koji su hospitalizirani i liječeni sistemskom trombolizom zbog akutnog moždanog udara u KB "Sveti Duh" između 2007. godine i 2017. godine.

Rezultati: Uključeno je 227 pacijenata s akutnim moždanim udarom koji su primili sistemsku trombolizu. Prosječna dob ispitanika bila je 70 godina. Najveći postotak pacijenata (44%) imao je cerebralni infarkt s intrakranijskom trombozom velikih arterija, što je slično uzorku u cijeloj Hrvatskoj (38%). Primjećena je značajna razlika u vremenu od dolaska u bolnicu do obrade i primjene terapije. Postotak pacijenata bez simptoma ili blagih simptoma nakon tri mjeseca iznosio je 25%. Stopa smrtnosti unutar sedam dana iznosila je 6 - 8% u sve tri populacije. Stopa smrtnosti unutar 3 mjeseca povećala se na 11 - 15%.

Zaključak: Pacijenti koji su primili sistemsku trombolizu u KB "Sveti Duh" imali su težu kliničku sliku i više čimbenika rizika, ali su ostvarili bolje dugoročne ishode preživljavanja i funkcionalnog ishoda. Broj tromboliza je rastao tijekom istraživanog razdoblja, posebno u 2013. godini i 2017. godini. Vrijeme od dolaska do obrade u KB "Sveti Duh" bilo je najkraće. Međutim, vrijeme od nastupa simptoma do primjene sistemske trombolize bilo je duže u Hrvatskoj naspram drugih SITS centara globalno.

Ključne riječi: *alteplaza; ishemijski moždani udar; sistemska tromboliza*



## 8. SUMMARY

Intravenous thrombolysis for ischemic stroke treatment - single center experience

**Objectives:** To investigate the effects of intravenous thrombolysis in the treatment of stroke patients at Sveti Duh University Hospital during the period from 2007 to 2017. Objectives include analyzing trends in the number of thrombolysis, evaluating the quality and safety of treatment, and comparing the center's results with data from the international SITS registry for the same period.

**Study design:** Cross-sectional study using historical sources.

**Participants and Methods:** All patients aged 18 and older hospitalized and treated with intravenous thrombolysis for acute stroke at the "Sveti Duh" University Hospital between 2007 and 2017.

**Results:** A total of 227 patients with acute stroke who received systemic thrombolysis were included. The average age of the participants was 70 years. The largest percentage of patients (44%) had a cerebral infarction with large vessel disease, similar to the pattern in the entire Croatia (38%). Significant differences were observed in the time from hospital arrival to treatment initiation. The percentage of patients without symptoms or with mild symptoms after three months was 25%. The 7-day mortality rate was 6 - 8% in all three populations. The 3-month mortality rate increased to 11 - 15%.

**Conclusion:** Patients who received systemic thrombolysis at "Sveti Duh" Hospital faced a more severe clinical presentation and multiple risk factors but achieved better long-term survival and independence outcomes. The number of thrombolysis increased during the study period, especially in 2013 and 2017. The time from arrival to treatment initiation at "Sveti Duh" University Hospital was the shortest. However, door-to-needle time was longer in Croatia in comparison to other SITS centers globally.

**Keywords:** *alteplase; ischemic stroke; intravenous thrombolysis.*

**9. LITERATURA**

1. Brinar V, i sur. Neurologija za medicinare. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
2. Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. *Neurology*. 2021;97(20 Suppl 2):S6–16.
3. Feske SK. Ischemic Stroke. *Am J Med*. 2021;134(12):1457–64.
4. Alonso de Leciñana M, Egido JA, Casado I, Ribó M, Dávalos A, Masjuan J, i sur. Guidelines for the treatment of acute ischaemic stroke. *Neurologia*. 2014;29(2):102–22.
5. Toni D, Lorenzano S, Puca E, Prencipe M. The SITS-MOST registry. *Neurol Sci*. 2006;27 (Suppl 3):S260-262.
6. Diener HC, Hankey GJ. Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Hemorrhage. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(15):1804–18.
7. Dhillon S. Alteplase. *CNS Drugs*. 2012;26(10):899–926.
8. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
9. Fang MC, Cutler DM, Rosen AB. Trends in thrombolytic use for ischemic stroke in the United States. *J Hosp Med*. 2010;5(7):406–9.
10. Toyoda K, Koga M, Iguchi Y, Itabashi R, Inoue M, Okada Y, i sur. Guidelines for Intravenous Thrombolysis (Recombinant Tissue-type Plasminogen Activator), the Third Edition, March 2019: A Guideline from the Japan Stroke Society. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2019;59(12):449–91.
11. Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Hashi K, Saito I, i sur. Alteplase at 0.6 mg/kg for Acute Ischemic Stroke Within 3 Hours of Onset. *Stroke*. 2006;37(7):1810–5.
12. Wu C, Wu D, Chen J, Li C, Ji X. Why not Intravenous Thrombolysis in Patients with Recurrent Stroke within 3 Months? *Aging Dis*. 2018;9(2):309-316.
13. Tsivgoulis G, Kargiotis O, Rudolf J, Komnos A, Tavernarakis A, Karapanayiotides T, i sur. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in Greece: the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke registry 15-year experience. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2018;11:175628641878357.
14. Lees KR, Ford GA, Muir KW, Ahmed N, Dyker AG, Atula S, i sur. Thrombolytic therapy for acute stroke in the United Kingdom: experience from the safe implementation of thrombolysis in stroke (SITS) register. *QJM*. 2008;101(11):863–9.

15. Meretoja A, Weir L, Ugalde M, Yassi N, Yan B, Hand P, i sur. Helsinki model cut stroke thrombolysis delays to 25 minutes in Melbourne in only 4 months. *Neurology*. 2013;81(12):1071–6.
16. Sung SF, Wu CS, Hsu YC, Tseng MC, Chen YW. Oxfordshire Community Stroke Project classification but not NIHSS predicts symptomatic intracerebral hemorrhage following thrombolysis. *J Neurol Sci*. 2013;324(1-2):65–9.
17. Sobolewski P. Difficulties in Making Decision on use of Intravenous Thrombolysis in Patients with Mild Ischemic Stroke Manifesting Isolate Cerebellar Syndrome. *Austin J Cerebrovasc Dis & Stroke*. 2015;2(1): 1034.
18. Drop B, Marek K, Marzena FN. Stroke epidemiology based on experience from Krasnik County in eastern Poland. *Ann Agric Environ Med AAEM*. 2020;27(3):448–55.
19. Johansson A, Drake I, Engström G, Acosta S. Modifiable and Non-Modifiable Risk Factors for Atherothrombotic Ischemic Stroke among Subjects in the Malmö Diet and Cancer Study. *Nutrients*. 2021;13(6):1952.
20. Mac Grory B, Saldanha IJ, Mistry EA, Stretz C, Poli S, Sykora M, i sur. Thrombolytic therapy for wake-up stroke: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2021;28(6):2006–16.
21. Drenck N, Grundtvig J, Christensen T, Iversen HK, Kruuse C, Truelsen T, i sur. Stroke admissions and revascularization treatments in Denmark during COVID-19. *Acta Neurol Scand*. 2022;145(2):160-170.
22. Yaghi S, Eisenberger A, Willey JZ. Symptomatic Intracerebral Hemorrhage in Acute Ischemic Stroke After Thrombolysis With Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator. *JAMA Neurology*. 2014;71(9):1181.
23. Farooque U, Lohano AK, Kumar A, Karimi S, Yasmin F, Bollampally VC, i sur. Validity of National Institutes of Health Stroke Scale for Severity of Stroke to Predict Mortality Among Patients Presenting With Symptoms of Stroke. *Cureus*. 2020;12(9):e10255.
24. Shani, SD. Functional Independence of Patients at Three Months after Ischaemic Stroke. *Nurs J India*. 2017;108(1):37-40.
25. Saposnik G, Hill MD, O'Donnell M, Fang J, Hachinski V, Kapral MK. Variables Associated With 7-Day, 30-Day, and 1-Year Fatality After Ischemic Stroke. *Stroke*. 2008;39(8):2318–24.
26. Dewan KR, Rana PVS. A study of seven day mortality in acute ischemic stroke in a teaching hospital in Chitwan. *J Nepal Health Res Counc*. 2014;12(26):33-8.

## 10. ŽIVOTOPIS

### Opći podatci:

Ime i prezime: Ivan Bradić

Datum i mjesto rođenja: 17. listopad 1997., Aachen, Njemačka

Adresa stanovanja: Kralja Zvonimira 46D, Pleternica, Hrvatska

Telefon: 099 191 2747

E-mail: ivan.bradic23@gmail.com, ibradic@mefos.hr

### Obrazovanje:

2003/2004. – 2006/2007. Osnovna škola "Königsknoll", Sindelfingen, Njemačka

2007/2008. – 2012/2013. Realna škola "Goldberg", Sindelfingen, Njemačka

2013. – 2016. Biotehnološka gimnazija "Mildred Scheel-Schule", Boeblingen, Njemačka

19.10.2016. Medicinski fakultet u Sofiji, Bugarska

2017. – 2023. Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij medicine