

# Učestalost nevalvularne atrijske fibrilacije u bolesnika s moždanim udarom liječenih u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Split u razdoblju od 2009.-2013.godine

---

**Poljak, Dolores**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2016**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split / Sveučilište u Splitu**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:176:226777>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-09**

*Repository / Repozitorij:*



[Repository of the University Department for Health Studies, University of Split](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLTU**

**Podružnica**

**SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Dolores Poljak**

**UČESTALOST NEVALVULARNE ATRIJSKE FIBRILACIJE U  
BOLESNIKA S MOŽDANIM UDAROM LIJEČENIH NA  
KLINICI ZA NEUROLOGIJU KBC SPLIT U  
RAZDOBLJU OD 2009.-2013.GODINE**

**Diplomski rad**

**Split, 2015.**

**SVEUČILIŠTE U SPLTU**

**Podružnica**

**SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Dolores Poljak**

**UČESTALOST NEVALVULARNE ATRIJSKE FIBRILACIJE U  
BOLESNIKA S MOŽDANIM UDAROM LIJEČENIH NA  
KLINICI ZA NEUROLOGIJU KBC SPLIT U  
RAZDOBLJU OD 2009.-2013.GODINE**

**THE INCIDENCE OF NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION IN  
PATIENTS WITH STROKE IN THE NEUROLOGICAL  
CLINIC KBC SPLIT IN TIME 2009.-2013.**

**Diplomski rad/ Master Thesis**

**Mentor:**

**Prof. dr. sc. Ivo Lušić**

**Split, 2015.**

Zahvala

Hvala prof.Lušiću na velikoj pomoći tijekom nastanka ovog rada

# SADRŽAJ

|        |   |    |
|--------|---|----|
| 1.     | UVOD .....  | 2  |
| 1.1.   | Definicija ishemijskog moždanog udara .....         | 2  |
| 1.1.1. | Etiologija i patofiziologija moždanog udara.....    | 2  |
| 1.1.2. | Klinička slika ishemijskog moždanog udara .....     | 4  |
| 1.1.3. | Dijagnostika moždanog udara .....                   | 6  |
| 1.1.4. | Liječenje ishemijskog moždanog udara.....           | 7  |
| 1.2.   | Fibrilacija atriya.....                             | 9  |
| 1.2.1. | Etiologija i klasifikacija fibrilacije atriya ..... | 10 |
| 1.2.2. | Dijagnoza fibrilacije atriya .....                  | 12 |
| 1.2.3. | Liječenje i prevencija fibrilacije atriya .....     | 12 |
| 2.     | CILJ ISTRAŽIVANJA .....                             | 16 |
| 3.     | ISPITANICI I METODE .....                           | 17 |
| 4.     | REZULTATI RADA .....                                | 18 |
| 5.     | RASPRAVA .....                                      | 44 |
| 6.     | ZAKLJUČAK .....                                     | 52 |
| 7.     | SAŽETAK .....                                       | 53 |
| 8.     | SUMMARY .....                                       | 54 |
| 9.     | LITERATURA .....                                    | 56 |
| 10.    | ŽIVOTOPIS.....                                      | 60 |

# 1. UVOD

Nevalvularna atrijska fibrilacija (NvAF) je jedan od čimbenika rizika za moždani udar. Rano prepoznavanje i liječenje NvAF može znatno utjecati na smanjenje rizika za moždani udar. Većina moždanih udara kod bolesnika s NvAF su ishemijski, a povezani su sa značajnom smrtnošću i invalidnošću, što osim medicinskog predstavlja i socioekonomski problem. Napredak dijagnostičke tehnologije, suradnja svih triju razina zdravstvene zaštite, te multidisciplinarni pristup kako u prevenciji, tako i u liječenju, predstavljaju temelj u efikasnoj borbi protiv ove bolesti.

## 1.1. Definicija ishemijskog moždanog udara

Moždani udar je iznenadni, lokalizirani poremećaj moždane cirkulacije koji izaziva neurološki ispad. Moždani udar može biti ishemijski (80%), a u pravilu nastaje uslijed tromboze ili embolije, te hemoragijski (20%) koji nastaje uslijed puknuća krvne žile (subarahnoidalno ili intracerebralno krvarenje). Simptomi moždanog udara koji traju <1 sata nazivaju se tranzitorna ishemijska ataka (TIA). Moždani udar dovodi do oštećenja moždanog parenhima koji se kod TIA-e u većini slučajeva ne nalazi, a u koliko postoji zamjetno je manje nego kod moždanog udara. U zapadnim zemljama moždani udar je trećem mjestu kao uzrok smrtnosti, a u Republici Hrvatskoj je na prvom mjestu, a kao uzrok invaliditeta je na prvom mjestu kako u nas tako i u svijetu

### 1.1.1. Etiologija i patofiziologija moždanog udara

Moždani udar zahvaća velike arterije mozga, točnije prednju cirkulaciju mozga koja se sastoji od ogranaka unutarnje karotidne arterije, te posteriornu cirkulaciju koja se sastoji od ogranaka bazilarne, odnosno vertebralnih arterija. Pokazatelj koje područje mozga je zahvaćeno je neurološki ispad, pa tako oštećenje parenhima u prednjoj cirkulaciji uzrokuje unilateralne smetnje, a oštećenja u stražnjoj cirkulaciji imaju bilateralni deficit i poremećaj stanja svijesti. Simptomi obično ukazuju na koju vrstu moždanog udara možemo sumnjati. Tako naglo nastala glavobolja ukazuje na subarahnoidalno krvarenje. Poremećaj svijesti praćen glavoboljom, mučninom i nagonom za povraćanje ukazuju na povećanje intrakranijalnog tlaka, koje može nastati 48-72 sata nakon masivnog ishemijskog moždanog udara ili u ranoj fazi moždanog krvarenja, može doći do hemijacije hemisfera mozga i smrtnog ishoda.

Ishemijski moždani udar je fokalno oštećenje mozga s naglo nastalim neurološkim deficitom koji traje više od sat vremena, a nastaje kao posljedica netrombotičkih okluzija malih dubokih kortikalnih arterija, embolizama iz srca, arterijskih tromboza s posljedičnim poremećajem lokalne hemodinamike i padom moždanog protoka, te kao arterijsko-arterijski embolizam.<sup>2</sup> Dijagnoza se uz klinički pregled postavlja CT-om ili MR-om mozga da bi se utvrdilo sjelo i obim lezije.

Trombolitička terapija može biti korisna u akutnoj fazi moždanog udara. Ovisno o uzroku moždanog udara primjenjuje se kao terapija karotidna endartektomija, antiagregacijski lijekovi, a antikoagulantna terapija može spriječiti recidiv moždanog udara.

Ishemija je posljedica tromboze ili embolije. Ateromi, posebno oni ulcerirani, potencijalni su trombi, a nastaju najčešće na mjestima nastajanja turbulencije u krvnoj struji, posebno na mjestu karotidne bifurkacije i granama unutarnje karotidne arterije. Proces intrakranijalne tromboze zahvaća srednju moždanu arteriju, bazilarnu i unutarnju karotidnu arteriju između kavernoznog sinusa i supraklinoidnog nastavka.

Upale u sklopu akutnog i kroničnog meningitisa, sifilisa, vaskulitisa, disekcije intrakranijalnih krvnih žila ili luka aorte, antifosfolipidni sindrom, hiperhomocisteinemija, hiperviskozna stanja, simpatikomimetici, kao i starije generacije oralnih kontraceptiva povećavaju rizik od aterotromboze.<sup>2</sup>

Embolusi mogu biti kardijalnog podrijetla, posebno kod bolesnika sa fibrilacijom atrijske prebradanjice, reumatskom vrućicom (mitralna stenoza), poslije infarkta miokarda, iz vegetacija na srčanim zaliscima koje su posljedica bakterijskog ili marantičkog endokarditisa, kod umjetnih zalistaka, ugrušaka stvorenih nakon operacija na otvorenom srcu, te ateromi luka aorte. Embolije mogu biti i masne (iz lomova dugih kostiju), zračne (dekompresijska bolest) ili trombovi iz venske cirkulacije koje su zbog arterio-venskog šanta u srcu prošle direktno iz venske u arterijsku cirkulaciju. Embolusi se mogu resorbirati spontano ili nakon invazivnog vaskularnog zahvata (kateterizacija i trombektomija). Ishemijski moždani udar može biti posljedica malih lakunarnih žarišta, do 1,5 cm, a javlja se kod bolesnika s neaterotrombotskim začepljenjem malih, perforantnih arterija koje snabdijevaju krvlju kortikalne strukture (lipohijalinoza). Rijetko se ishemijski moždani udar razvija kao posljedica vazospazma u sklopu napada migrene, subarahnoidalnog krvarenja ili kao posljedica venskog infarkta kod intrakranijalne infekcije, postoperativno, tijekom puerperija, ili u sklopu hiperkoagulabilnog stanja.

Smanjenje protoka u jednoj moždanoj arteriji može se nadoknaditi aktivacijom kolateralnog krvnog protoka, posebno preko između cirkulacijskog sustava unutarnjih karotidnih arterija i vertebralnih arterija (Wilisov krug). Ukoliko je moždani parenhim u hipoksiji, ali još nije ireverzibilno oštećen, ponovnom uspostavom protoka može se smanjiti ili potpuno spriječiti ishemična lezija parenhima.

Mehanizmi ishemičnog oštećenja moždanog parenhima uključuju edem, mikrovaskularnu trombozu, programiranu smrt stanice, te staničnu nekrozu, čemu pridonose smanjenje pričuvnog ATP-a, gubitak ionske homeostaze, peroksidativno oštećenje staničnih membrana slobodnim radikalima, ekscitacijski neurotoksini, kao i intracelularna acidoza uzrokovana nakupljanjem laktata. Ukoliko se brzo razvija edem mozga može značajno povećati intrakranijalni tlak.<sup>2</sup>

Čimbenici rizika za razvoj moždanog udara su moždani udar u osobnoj i obiteljskoj anamnezi, starija životna dob, muški spol, konzumacija alkohola, pušenje, povišene vrijednosti krvnog tlaka, povišene masnoće u serumu, šećerna bolest, srčane bolesti i poremećaji srčanog ritma i droge. Neki čimbenici rizika mogu se povezati s određenim vrstama moždanog udara, kao što su hiperkoagulabilna stanja s tromboemboličnim moždanim udarom, atrijska fibrilacija s emboličkim moždanim udarom, a intrakranijalne aneurizme sa subarahnoidalnim krvarenjem.<sup>2</sup>

### **1.1.2. Klinička slika ishemijskog moždanog udara**

Sumnja na moždani udar postavlja se ukoliko postoji neurološki deficit koji odgovara oštećenju moždanog parenhima u odgovarajućem opskrbnom području velikih krvnih žila mozga. Tako simptomi i znakovi poput kontralateralne hemipareze, inkontinencija urina, apatija, smetenost, slabo rasuđivanje, mutizam, Babinskijev znak pozitivan ukazuje na moždani udar prednje moždane arterije. Kontralateralna hemipareza, dizartrija, hemiparestezija, kontralateralna homonimna hemianopsija, afazija ili apraksija, monokularni gubitak vida simptomi su i znakovi neurološkog zbivanja u opskrbnom području srednje moždane arterije. Kod moždanog udara u području stražnje moždane arterije, pojavljuju se simptomi i znakovi poput kolateralne homonimne hemianopsije, jednostrane kortikalne sljepoće, jednostrana pareza n.trigeminusa i hemibalizam.



Moždani udar u području vertebrobazilarnog sliva daje simptome i znakove kao što je jednostrani ili obostrani deficit moždanih živaca (nistagmus, vertigo, disfagija, disartrija, diplopija, sljepilo), spastična pareza, ukriženi senzorni s motoričkim deficitom, poremećaj svijesti, koma i smrt.

Kod takvih bolesnika potrebno je učiniti hitni CT kako bi se izdiferenciralo radi li se o hemoragičnom ili ishemijskom moždanom udaru i postoji li povišenje intrakranijskog tlaka. Iako CT ima dobru rezoluciju u prepoznavanju prisutnosti krvi, ponekad je teško razlučiti rane ishemijske promjene unutar prvih sat vremena u opskrbnom području prednje moždane arterije. CT prikazom mogu se ponekad previdjeti i manji ishemični inzulti u opskrbnom području stražnje moždane arterije, kao i 3% subarahnoidalnih krvarenja.

Promjene ovise o tome koje je područje mozga oštećeno. Tipično za embolični moždani udar je klinička slika koja manifestira jasni neurološki ispad.

Za moždani udar koji je posljedica tromboze karakteristično je to da se simptomi razvijaju duže od 24 do 48 sati. U većini moždanih udara progresivnog tipa javlja se jednostrani ispad motoričkih funkcija koji najčešće započinju sa simptomima u ruci, bez pratećih znakova glavobolje, boli ili povišene tjelesne temperature.

Submaksimalan moždani udar je onaj kojem nije u potpunosti nestala motorička funkcija na oduzetim ekstremitetima i upućuje na vitalnost u zahvaćenom dijelu moždanog tkiva.

Embolični moždani udari se najčešće javljaju tijekom dana i znaju predhoditi glavoboljom. Trombotski moždani udar obično se događa noću pa se simptomi zamijete po buđenju.

Lakunarni moždani udari mogu izazvati jedan od karakterističnih lakunarnih sindroma poput motorne hemipareze, senzorne hemianestezije, ataksičnu hemiparezu, dizartriju, dok se znakovi kortikalne disfunkcije poput afazije ne pojavljuju. Višestruke lakunarne lezije (infarkti) mogu dovesti do multiinfarktne demencije.<sup>2</sup>

Unutar prvih 48 do 72h nakon pojave simptoma, dolazi do pogoršanja stanja bolesnika, posebno poremećaja svijesti, ali najčešće zbog pojave edema mozga, a ne zbog povećanja ishemijske lezije. Prvih nekoliko dana od nastanka simptoma, period je u kojem se vidi

funkcionalni oporavak, ukoliko moždani udar nije prevelik, dok se daljnje poboljšanje očekuje postepeno unutar godine dana.

### **1.1.3. Dijagnostika moždanog udara**

Dijagnoza se postavlja na temelju neuroloških deficita koji ukazuju na moždani udar u području jedne od velikih moždanih arterija. Pri postavljanju točne dijagnoze ishemijskog moždanog udara potrebno je isključiti stanja koja ga mogu imitirati poput hipoglikemije, migrene, postiktalna Toddova pareza, hemoragijski moždani udar, na koji može ukazivati glavobolja, koma ili stupor.

Dijagnoza se postavlja prema kliničkoj slici, te CT putem kojeg je potrebno isključiti moždano krvarenje, subduralni ili epiduralni hematoma, kao i nekrozu i krvarenje u tumor. Od pojave prvih simptoma, u vremenu od 24h, moždani udar je vidljiv u obliku hipodenziteta, osim malih moždanih udara u području ponsa i medule. U tom periodu u području prednje moždane cirkulacije ne mora biti jasno demarkirano područje oštećenja parenhima, ali mogu biti vidljivi znakovi brisanja sulkusa, gubitka vidljive granice između inzule i korteksa, granice između sive i bijele tvari.<sup>3</sup>

Kliničke razlike između emboličkog, trombotskog i lakunarnog moždanog udara nisu pouzdane, te je potrebno provesti dijagnostičke testove poput ultrazvučne obrade ekstrakranijalne i intrakranijalne cirkulacije kolor doplerom i transkranijalnim doplerom, EKG, transezofagealnim ultrazvukom srca, te različite pretrage krvi (KKS, PV, INR, profil GUK-a, lipidogram, serologija, homocistein, antifosfolipidna antitijela), sve u svrhu otkrivanja pravog uzroka i samim tim odgovarajućeg liječenja.

Lošu prognozu predviđaju starija životna dob, poremećaj svijesti afazija, te znakovi oštećenja moždanog debla, dok su mlađa životna dob i raniji oporavak predznak boljeg i bržeg opravka. Oko 50% bolesnika sa srednje jakim motoričkim deficitom i većina sa blažim može zadovoljiti svakodnevne potrebe, hodaju samostalno ili uz pomoć, te su dobrog kontakta i orijentacije. Oko 10% bolesnika imaju potpuni opravak. Korištenje oštećenog uda može biti ograničeno, a deficit koji zaostane i nakon 12 mjeseci najčešće je trajan. Mogu se javiti i recidivi moždanog udara i to dodatno pogoršava prognozu. Oko 20% bolesnika umire tijekom hospitalizacije, a stopa mortaliteta raste sa dobi.<sup>2</sup>

#### 1.1.4. Liječenje ishemijskog moždanog udara

Ukoliko se sumnja na porast intrakranijalnog tlaka, potrebno ga je pratiti, te uvesti terapiju koja će smanjiti edem mozga. Kod bolesnika sa poremećajem svijesti potrebno je osigurati prohodnost dišnih putova. Također je potrebno korigirati prateće poremećaje kao što su vrućica, hipoksija, dehidracija, hipertenzija ili hiperglikemija.

Tijekom samog oporavka potrebno je spriječiti mogućnost razvoja aspiracijske pneumonije, duboke venske tromboze, plućne embolije, dekubitusa, te paziti na dovoljan unos kalorija u prehrani kod nepokretnih bolesnika. Također potrebno je što ranije početi s izometrijskim vježbama oduzetih ekstremiteta kao mjeri prevencije kontraktura, kao i sa vježbama disanja u svrhu prevencije pneumonije i atelektaza.<sup>4</sup>

Velikoj većini bolesnika potrebna je okupacijska i fizikalna terapija, te terapiju govora, hipolipemijsku ili hipoglikemijsku dijetoterapiju. Kod bolesnika koji nakon moždanog udara pokazuju znakove depresije potrebno je uvesti antidepresive. Naravno bez promjene štetnih navika, kao što je prekomjerna konzumacija alkohola i pušenja, oporavak je vrlo upitan.

Činjenica je da bolesnik nakon preboljelog moždanog udara zahtjeva multidisciplinarni pristup i adekvatnu suradnju cijelog tima stručnjaka kao što su neurolog, medicinska sestra, fizijatar, fizioterapeut, logoped, psiholog i psihijatar, koji zajedničkim radom doprinose boljitku pacijenta, njegove obitelji i samim tim šire zajednice.

Perfuzija moždanog tkiva zahvaćenog ishemijom može zahtijevati viši krvni tlak je izgubljena moždana autoregulacija, te se krvni tlak ne treba snižavati ukoliko ne prijeđe 220 mmHg (sistolčki), odnosno 120 mmHg (diastolički), ukoliko postoje znakovi oštećenja drugih organa poput disekcije luka aorte, akutni infarkt miokarda, plućnog edema, hipertenzivne encefalopatije, retinalnog krvarenja, akutnog bubrežnog zatajenja ili ukoliko se želi upotrijebiti aktivator tkivnog plazminogena (tPA).<sup>2</sup>

Znatan dio ishemijskih moždanih infarkta u bolesnika s nereumatskom atrijskom fibrilacijom može se spriječiti primjenom zaštitnog antiagregacijskog i antikoagulantnog liječenja.

Antitrombotska terapija uključuje korištenje tPA, trombolizu „*in situ*“, antikoagulantne i antiagregacijske lijekove. Većina bolesnika nisu za kandidati za trombolizu, te je potrebno započeti antiagregatnu terapiju acetil salicilnom kiselinom u dozi od 325 mg

na dan unutar 24 do 48h od nastanka simptoma. Kontraindikacije za ovu terapiju je ASK-om ili NSAR-om uzrokovana astma i urtikarija, preosjetljivost na salicilate i tatrazin, odnosno akutno gastroenterološko krvarenje, manjak G6PD, te upotrebe varfarina.

Rekombinantni tPa koristi se kod bolesnika s akutnim ishemičnim udarom unutar prva tri sata od nastanka simptoma. Iako kod ovakve terapije postoji rizik za moždano krvarenje, kod bolesnika kod kojih se ova terapija primjenjivala pod striktnim protokolom, dolazim do boljeg neurološkog oporavka. Obzirom da se ova terapija mora dati unutar tri sata, važno je anamnestički doznati točno vrijeme nastanka istog, CT-om isključiti moždano krvarenje, ali i jasno demarkirani ishemični moždani udar. Prema protokolu prije davanja same tPA isključuju se kriteriji koji su kontraindikacija za samu aplikaciju spomenute terapije poput: intrakranijalno krvarenje potvrđeno CT-om, multilobarni moždani udar, hipodenziteta 1/3 teritorija srednje moždane arterije, naglo povlačenje simptoma, znakovi subarahnoidalnog krvarenja čak ako je i CT negativan, anamnestički moždano krvarenje, aneurizma ili tumor mozga, trauma glave ili moždani udar unutar zadnja tri mjeseca, sistolički tlak > 185mmHg ili dijastolički >110mmHg nakon antihipertenzivne terapije, punkcije arterije na mjestu koje se ne može komprimirati, unutar zadnjih sedam dana, velika operacija ili trauma unutar zadnjih četrnaest dana, krvarenje iz probavnog ili urotrakta u zadnjih 21 dan, broj trombocita <100.000/ $\mu$ L, primanje terapije heparinom unutar zadnjih 48h, trenutno uzimanje oralne antikoagulacijske terapije sa INR>1.7, ili PT>15, epileptički napadaj kao manifestacija moždanog udara, GUK <2.78, ili > 22.2, bakterijski endokarditis ili sumnja na perikarditis, trudnoća ili sumnja na trudnoću. tPA se daje u dozi od 0.9 mg/kg IV(maksimalna doza za 90 mg), i to na način da se 10% da odjednom, dok se ostatak daje u obliku infuzije kroz sat vremena. Potreban je monitoring vitalnih znakova kroz 24h po primjeni lijeka, kontrola znakova krvarenja, te bez antikoagulantne i antiagregacijske terapije unutar prva 24h.<sup>4</sup>

Kod moždanih udara uzrokovanih okluzijom srednje moždane arterije može se unutar 3-6 sati po nastanku moždanog udara koristiti i tromboliza in situ, tj. angiografski navođena tromboliza. Kod moždanog udara uzrokovano moždanom venskom trombozom, embolijama uzrokovanih aritmijskom fibrilacijom, te ukoliko postoji progresija moždanog udara unatoč primjeni antiagregacijske terapije ili ne postoji uvjet za liječenje primjenom tPA ili invazivnom metodom koristi se antikoagulantna terapija heparinom ili niskomolekularnim heparinom. Istovremeno se daje varfarin. Prije samog davanja terapije, CT-om se mora isključiti moždano krvarenje.<sup>2</sup>

Heparin u obliku trajne infuzije daje se da se poveća APTV na 1.5 do 2 puta od bazalne vrijednosti, a varfarin dok se ne poveća PV na 2.0 do 3.0. Kako varfarin ima sklonost krvarenju, njegovu primjenu treba ograničiti na bolesnike koji su suradljivi, potrebno je paziti na dozu i redovito kontrolirati parametre, te voditi računa da se taj lijek ne uvodi pacijentima sklonim padovima, a samim tim i traumama. Dugotrajno se ova terapija nastavlja provoditi u razdoblju oporavka.<sup>5</sup>

Kontroliranje hiperglikemije i tjelesne temperature može se spriječiti daljnje oštećenje mozga nakon moždanog udara, što vodi boljem ishodu što se tiče gubitka ili opravka tjelesnih funkcija.

Karotidna endarterektomija ima indikaciju kod bolesnika s nedavnim moždanim udarom kod kojeg se deficit povukao, a posljedica je simptomatskog suženja unutarnje karotidne arterije za 70% ili je uzrok moždanog udara ulceracija plaka. U bolesnika sa ili bez antiagregacijske terapije koji imaju jasnu simptomatologiju karotidna endarterektomija indicirana je kod suženja lumena žile  $\geq 60\%$ , sa ili bez ulceracije, uz očekivano petogodišnje preživljenje.<sup>2</sup>

U sekundarnoj prevenciji moždanog udara mogu se primjeniti i oralni antiagregacijski lijekovi, ASK u dozi od 85-325 mg/dan, klopidogrel 75 mg/dan, te kombinacija ASK-a 25 mg i dipiridamola 200mg/dan uz produženo otpuštanje. Kod bolesnika koji su od ranije na terapiji varfarinom, zbog rizika za krvarenje potrebno je izbjegavati ovu kombinaciju lijekova. Visokorizičnim bolesnicima ASK se može davati sa u kombinaciji sa varfarinom.<sup>2</sup>

## **1.2. Fibrilacija atrijska**

Brzi, nepravilan ritam atrijska naziva se fibrilacija. Simptomi su palpitacije, ponekad slabost, zaduha i presinkopa. Fibrilacija atrijska je često asimptomatska, no neki pacijenti imaju osjećaj neugode u prsima ili simptome zatajivanja srca, kao što su slabost, omaglice, zaduha osobito pri vrlo brzom ritmu ventrikula od 140-160 u minuti. Bolesnici se mogu očitovati slikom akutnog moždanog udara ili oštećenja drugih organa zbog sistemne embolije. Kao posljedica često nastaju atrijski trombi koji značajno povećavaju rizik od embolijskog infarkta.<sup>2</sup>

Nereumatska (nevalvularna) atrijska fibrilacija (NvAF) najčešći je postojani poremećaj srčanog ritma.<sup>6,7</sup> Bilježi se u 1-2% opće populacije, pa se pretpostavlja da od tog tipa aritmije

boluje u Republici Hrvatskoj između 50.000 i 100.000 bolesnika, a u Europi više od šest milijuna. Zbog starenja populacije, očekuje se povećanje broja bolesnika s nAF od 2,5 puta.<sup>8</sup>

### 1.2.1. Etiologija i klasifikacija fibrilacije atrijske

U mnogim slučajevima uzrok nastanku NvAF i njenom održavanju je odašiljanje impulsa iz nekog ektopičnog žarišta (najčešće su to plućne vene). Prilikom atake fibrilacije atrijske, atrijski se ne kontrahiraju, atrioventrikularni sustav provođenja biva zasut mnoštvom električnih impulsa, što rezultira nepravilnim ritmom ventrikula, što je obično u rasponu frekvencija tahikardije. NvAF je jedna od najčešćih aritmija, koja pogađa u SAD-u 2,3 milijuna osoba, najčešće bijelce, muškog spola. Prevalencija raste sa životnom dobi, te je približno 10% ljudi u dobi iznad 80 godina zahvaćeno fibrilacijom. Fibrilacija atrijske se može pojaviti u kardioloških bolesnika, te zna biti uzrok zatajivanja srca usred pada minutnog volumena kao posljedice izostanka atrijske kontrakcije. Upravo taj izostanak pogoduje formiranju tromba.<sup>2</sup>

Ishemijski infarkt miokarda kod bolesnika s NvAF su 5-7 puta češći u odnosu na bolesnike u sinusnom ritmu. Imaju teži klinički tijek, veći tjelesni deficit, češći smrtni ishod. Ukupna smrtnost bolesnika s NvAF dvostruko je veća od smrtnosti bolesnika u sinusnom ritmu. Godišnji rizik za cerebrovaskularni embolički inzult je oko 7%.<sup>9,10</sup>

Rizik od moždanog udara je povišen kod bolesnika sa reumatskim poremećajem zalistaka, hipertireozom, hipertenzijom, dijabetesom, sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke, te prethodnim tromboembolijskim udarom. Za izostanak i održavanje fibrilacije atrijske značajne su velike kružne putanje kretanja impulsa po atrijskim (engl. *Macroreentry*), a ne mali krugovi ili automatska središta.<sup>11,12</sup> Kruženje impulsa pogoduje dilatacija lijevog atrija i elektrofiziološka heterogenost miokarda uzrokovana degenerativnim i upalnim promjenama. NvAF može pokrenuti slijed brzih spontanih depolarizacija iz središta povećane automatičnosti koja se najčešće nalaze na ušćima plućnih vena ili pak kružni val depolarizacije koja se naknadno razdijeli na manje valove. Kruženje valova depolarizacije može spontano prestati, ali može i opstati zbog funkcionalnih i stabilnih krugova depolarizacije i impulsa iz plućnih vena.<sup>2</sup>

Ovisno o dužini trajanja, NvAF postaje tvrdokornija uslijed električnog i mehaničkog remodeliranja srčanog mišića, a obilježena je promjenama njegovih staničnih i tkivnih

elektrofizioloških osobina. Hemodinamski atrij miruje i ne obavlja svoju normalnu funkciju aktivnog punjenja ventrikula. Kao posljedica toga minutni volumen srca se smanjuje za oko 30%-40% što utječe na tjelesnu sposobnost, posebno kod bolesnika s graničnom funkcijom lijeve klijetke, koji ovise o punjenju tijekom učinkovite atrijske kontrakcije.

Mirovanje atrija uzrok je stazi krvi s posljedicom nastanka ugruška koji je uzrok tromboembolijskog incidenta, od kojeg je najveća komplikacija ishemijski moždani udar. Ugrušak nastaje u aurikuli lijeve pretklijetke kod više od 90% bolesnika, jer je to slijepi rukavac oblikovan dijelovima lijeve klijetke, lijeve pretklijetke i izlaznog trakta desne klijetke. Unutrašnjost joj je trabekuliranog obujma najčešće od 0.7-19.2 ml. Trajanje fibrilacije utječe na veličinu aurikule, pa je ona u bolesnika s NvAF značajno voluminoznija nego u bolesnika u sinusnom ritmu.<sup>13</sup>

Sistemske emboluse mogu izazvati poremećaj funkcije, kao i nekrozu drugih organa kao što su srce, bubrezi, probavni sustav, oči ili ekstremiteti. Najčešći uzroci su već spomenuti, kao što su hipertenzija, kardiomiopatija, poremećaji mitralnog ili trikuspidalnog zaliska, hipertireoza, te povremeno pretjerano uživanje alkohola. Manje učestali uzroci NvAF su plućna embolija, atrijski septalni defekt, druge prirodene malformacije, KOPB, miokarditis i perikarditis.<sup>2</sup> Atrijska fibrilacija bez uzroka može se identificirati u bolesnika mlađih od 60 godina, te se naziva izoliranom fibrilacijom atrija.

Akutna fibrilacija atrija je novonastala NvAF koja traje manje od 48 h.

Paroksizmalna NvAF je rekurentna AF koja traje manje od 48h te se spontano pretvori u sinus ritam.

Perzistentna NvAF traje više od tjedan dana i zahtjeva liječenje radi konverzije u normalni sinus ritam.

Permanentna NvAF se ne može konvertirati u sinus ritam. Što dulje traje, to je manje vjerojatna spontana konverzija i teža kardioverzija zbog remodeliranja atrija. Puls je nepravilan sa gubitkom a-valova u jugularnom venskom pulsu, te može biti izražen deficit pulsa jer udarni volumen lijeve klijetke nije uvijek dostatan da proizvede periferni tlačni val radi brze frekvencije ventrikula, te je auskultacijski apikalna ventrikulska frekvencija brža od frekvencija radijalnog pulsa).

### **1.2.2. Dijagnoza fibrilacije atrijske**

Fibrilacija atrijske se potvrđuje EKG-om, a terapija obuhvaća kontrolu frekvencije lijekovima, prevenciju tromboembolije antikoagulansima te katkada konverziju u sinus ritam lijekovima ili kardioverzijom. Fibrilacija atrijske (AF) je obilježena kaotičnim, kružnim lutanjem mnogostrukih malih valova kroz atrij. Nalaz uključuje odsutnost P-valova, fibrilacijske valove između QRS-kompleksa koji su nepravilni vremenski, nepravilni po morfologiji, te nepravilne R-R intervale.

Ostali nepravilni ritmovi mogu nalikovati AF u EKG zapisu, ali mogu se razlikovati po nazočnosti diskretnih P ili lepršavih valova koji ponekad mogu postati uočljivima pomoću vagusnih manevara. AF može proizvesti fenomen koji oponaša ventrikulske ekstrasistole ili ventrikulsku tahikardiju (Ashmalov fenomen). Ovaj fenomen zbiva se kad kratki R-R interval slijedi dugi R-R interval; dulji interval produžuje refraktorni period infra-Hisovog provodnog sustava i posljedični QRS-kompleksi se provode aberantno, tipično po morfologiji desne grane snopa.

Ehokardiografija i pretrage funkcije štitnjače su važne u početnoj procjeni. Ekokardiografijom se utvrđuju strukturalne defekte srca kao što je proširenje lijevog atrijske, abnormalne pokrete stijenke lijevog ventrikula koji ukazuju na prijašnju ili trenutačnu ishemiju, valvuklarnu poremećaje, kardiomiopatiju i utvrđujemo dodatne rizične čimbenike za moždani udar (npr. staza krvi ili tromb u atriju, složeni aortni plak). Atrijski trombi su najčešće u proširenjima atrijske, gdje se najbolje otkrivaju transezofagijskim ultrazvukom (umjesto transtorakalnom ehokardiografijom).<sup>2</sup>

### **1.2.3. Liječenje i prevencija fibrilacije atrijske**

Bolesnici sa novonastalom NvAF se hospitaliziraju ukoliko postoji značajan osnovni poremećaj, dok bolesnicima sa ponavljanim epizodama hospitalizacija nije potrebna – osim ako ne postoje drugi simptomi nužni za ostanak u bolnici. Nakon rješavanja simptoma, liječenje se usmjerava na reguliranje frekvencije ventrikula i ritma, te prevenciju tromboembolije. Reguliranje ventrikulske frekvencije je u pravilu do 80/min i potrebno je radi suzbijanja simptoma i sprječavanja kardiomiopatije inducirane tahikardijom.



Za akutne paroksizme velike frekvencije (od 140-160) se koriste intravenski blokatori AV čvora. Ako postoji sumnja na povećanu razinu katekolamina daju se b-blokatori (metoprolol, esmolol). Svoju učinkovitost imaju nehidropiridinski blokatori Ca kanala (verapamil i diltiazem). Digoksin je najmanje učinkovit, ali može imati prednost pri zatajenju srca. Amjodaron se daje u slučaju neučinkovitosti ranije spomenute terapije.

Bolesnicima koji ne reagiraju pozitivno na terapiju ili je ne mogu primati može se pokušati tzv. radiofrekventna ablacija AV čvora, čime se proizvede potpuni srčani blok, te je potrebna ugradnja elektrostimulatora srca. Ablacija samo jednog snopa iz AV čvora smanjuje broj impulsa koji dopiru do ventrikula i samim time otklanja potrebu za elektrostimulatorom, ali je manje učinkovita od potpune ablacije.

Reguliranje ritma, tj. ponovno uspostavljanje sinus ritma indicirano je kod bolesnika čije je zdravstveno stanje, poput zatajivanja srca izravna posljedica novonastale AF. Konverzija u sinus ritam ne otklanja potrebu za kroničnom upotrebom antiokagulantne terapije. Za akutnu kardioverziju mogu se koristiti sinkrona kardioverzija ili lijekovi. Sinkrona kardioverzija (100J, po potrebi slijedi 200J i 360J) pretvara AF u sinus ritam kod 75-90% bolesnika, iako je pojavnost ponovne atake fibrilacije i dalje visoka. Ovaj postupak je učinkovitiji kod kraćeg trajanja fibrilacije, izolirane AF kao i kod AF s reverzibilnim uzrokom. Manja učinkovitost prisutna je kod bolesnika sa proširenjem lijevog atrija (>5cm), smanjenog protoka kroz atrijska proširenja ili ako postoji značajan osnovni strukturalni poremećaj srca.

Lijekovi za konverziju u sinus ritam, obuhvaćaju antiaritmike različitih razreda, tako da su najčešći terapijski izbor prokainamid, kinidin, propafenon, amjodaron, dofetilid, sotalol. Njihova učinkovitost je vidljiva kod 50-60 % bolesnika, a nuspojave im se razlikuju. Koriste se za dugotrajno održavanje sinus ritma, bez obzira na način njegova postizanja, a bolesnikova podnošljivost lijeka utječe na njihov izbor.

Ishemijski moždani udar kao tromboembolijski događaj, najvažnija je komplikacija NvAF. Oko 15% ishemijskih moždanih infarkta povezan je sa fibrilacijom atrija, a kod bolesnika starijih od 70 godina taj udio se povećava na oko 25%.<sup>14,15</sup> Bolesnici sa moždanim infarktima povezanih sa nereumatskom atrijskom fibrilacijom imaju teži klinički tijek, sporiji i lošiji opravak, a gotovo polovina ih završava smrću.<sup>15,16</sup>

Kod AF koje se javljaju u mirovanju ili spavanju, tj. po visokim utjecajem tonusa vagusa, učinkovitost lijekova s vagolitičkim djelovanjem (disopiramid) je od presudnog značaja. Beta blokatori su lijek izbora kod NvAF izazvane fizičkim naporom.

Prevenција tromboembolije nužna je kako za vrijeme kardioverzije, tako i za vrijeme dugotrajnog liječenja bolesnika. Lijek izbora je varfarin, u njegovoj titriranoj dozi, u kojoj vrijednost INR-a (engl. international normalized ratio) 2.0-3.0, te ga treba davati > 3 tjedna prije elektivne kardioverzije izolirane AF koja traje > 48 sati, te se nakon uspješne kardioverzije nastavlja davati još četiri tjedna. Kod bolesnika sa ponavljanim paroksizmalnim, perzistentnim ili permanentnim atakama fibrilacije, treba doživotno davati antikoagulantnu terapiju. U zdravih pojedinaca sa epizodom izolirane AF treba antikoagulantnu terapiju nastaviti još mjesec dana.<sup>2</sup>

Kao lijek izbora u primarnoj prevenciji, varfarin smanjuje rizik za pojavnost moždanog udara za 68%, a dobro titrirana doza ima mali rizik za pojavnost krvarenja kod bolesnika koji ga uzimaju.<sup>17</sup> Primjenom antiagregacijskog liječenja, koje u pravilu razumijeva primjena acetilsalicilne kiseline, relativni rizik pojave moždanog udara smanjuje za oko 20%.<sup>18</sup>

Antiagregacijski lijekovi imaju ključnu ulogu, jer najveći broj komplikacija nastaje fisuriranjem ili rupturom plaka uz trombocitnu aktivaciju s trombozom kao posljedicom. Lijek izbora je acetilsalicilna kiselina (ASK), koja se koristi kako u sekundarnoj, tako i u primarnoj prevenciji koronarne ateroskleroze kod bolesnika sa visokim rizikom.

Doza od 70-160 mg PO/dan doživotno se upotrebljava u primarnoj prevenciji, upravo zbog svoje učinkovitosti i smanjenog rizika za krvarenje. Kod sekundarne prevencije i bolesnikom s lošom regulacijom čimbenika rizika, dokazana je učinkovitost uzimanja doze od 100-325 mg AKS-a.

U sekundarnoj prevenciji, kod 10-20% bolesnika koji su na terapiji ASK-om ipak dolazi do recidiva ishemijskog događaja. Razlog tom je, tzv. aspirinska rezistencija. Za kliničku uporabu razvijaju se metode kojima se otkiva manjak supresije tromboksana (povišen 11-dehidro tromboksana B<sub>2</sub> u urinu). Također postoje dokazi ometanja antiagregacijskog učinka prilikom uzimanja ibuprofena, pa se bolesnicima na preventivnoj terapiji acetyl-salicilnom kiselinom preporuča uzimanje NSAR-a. Ova terapija je manje učinkovita nego varfarin, te se koristi kod bolesnika bez faktora rizika za razvoj tromboembolije ili kod bolesnika kojima je kontraindicirana terapija varfarinom. Kombinirana terapija varfarinom (u nižim

koncentracijama) i ASK-om, pri kojima vrijednosti INR-a iznose 1.2-1.5 nisu se pokazale uspješnijima od standardne koncentracije varfarina u rasponu INR-a od 2.0-3.0.<sup>17</sup>

Meta analiza svih istraživanja koja su uspoređivala učinkovitost acetilsalicilne kiseline u odnosu na placebo pokazala je 22%-tno smanjenje pojavnosti ishemijskog udara u bolesnika liječenih acetilsalicilnom kiselinom (ASK).<sup>18,19</sup> Rezultati svih istraživanja unatoč različitim dnevnim dozama acetilsalicilne kiseline od 50-1.300 mg imali su isti pokazatelj iz kojih se zaključilo da doza ASK-e nema utjecaja na njenu trombofilaktičku učinkovitost.<sup>20</sup>

SPAF-I (engl. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) je istraživanje koje je pokazalo nadprosječnu učinkovitost 325 mg ASK-a, zabilježeno je 42% smanjenje rizika od ishemijskog moždanog udara, te je zabilježen slabiji učinak ASK u bolesnika mlađih od 75 godina, te značajno slabiji učinak ASK-a u prevenciji težih i ponovljenih moždanih udara.<sup>22</sup>

Usporedba acetilsalicilne kiseline u odnosu na placebo pokazala su veću sigurnost primjene acetilsalicilne kiseline u dnevnoj dozi  $\leq 100$  mg u odnosu na isti lijek primijenjen u dnevnoj dozi  $\geq 300$  mg veće doze ASK-a bile su praćene većom učestalošću gastroenteroloških krvarenja.<sup>22</sup>

BAFTA (engl. *The Birmingham Atrial Fibrillation treatment of the Aged study*) istražuje primjenu varfarina uz vrijednosti INR-a od 2.0-3.0 koja pokazuje veću učinkovitost od acetilsalicilne kiseline primijenjene u dnevnoj dozi od 75 mg. Kod bolesnika liječenih varfarinom zabilježeno je 52% manje ishemijskih i hemoragijskih moždanih udara praćenih smrću ili težom psihofizičkom nesposobnošću. Nije zabilježena značajna razlika u pogledu učestalosti velikih krvarenja.<sup>19</sup> Upotreba varfarina u odnosu na acetilsalicilnu kiselinu ima značajnu prednost.

Ksimelagatran je izravan inhibitor trombina za koji nije potreban nadzor INR vrijednosti, te se koristi u terapijskoj dozi od 36 mg PO 2x7dan. Njegova učinkovitost u prevenciji moždanog udara može biti istovjetna varfarinu, ali je još u fazi istraživanja. Kod apsolutne kontraindikacije terapije varfarinom i antitrombocitnim lijekovima kod bolesnika sa proširenjem lijevog atrija, podliježe se kirurškom tretmanu.<sup>2</sup>

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Značajan broj bolesnika hospitaliziranih na Klinici za neurologiju KBC-a Split zbog ishemijskog moždanog udara ima od ranije verificiranu NvAF, te se iz tog podatka javila ideja ispitati sljedeće ciljeve:

- 1.** Odrediti učestalost hospitalizacija zbog ishemijskog moždanog udara, te unutar tih ispitanika učestalost bolesnika sa NvAF
- 2.** Provjeriti učestalost primjene antikoagulacijske terapije u sklopu primarne ili sekundarne prevencije ishemijskog moždanog udara u populaciji bolesnika sa ishemijskim moždanim udarom i NvAF.

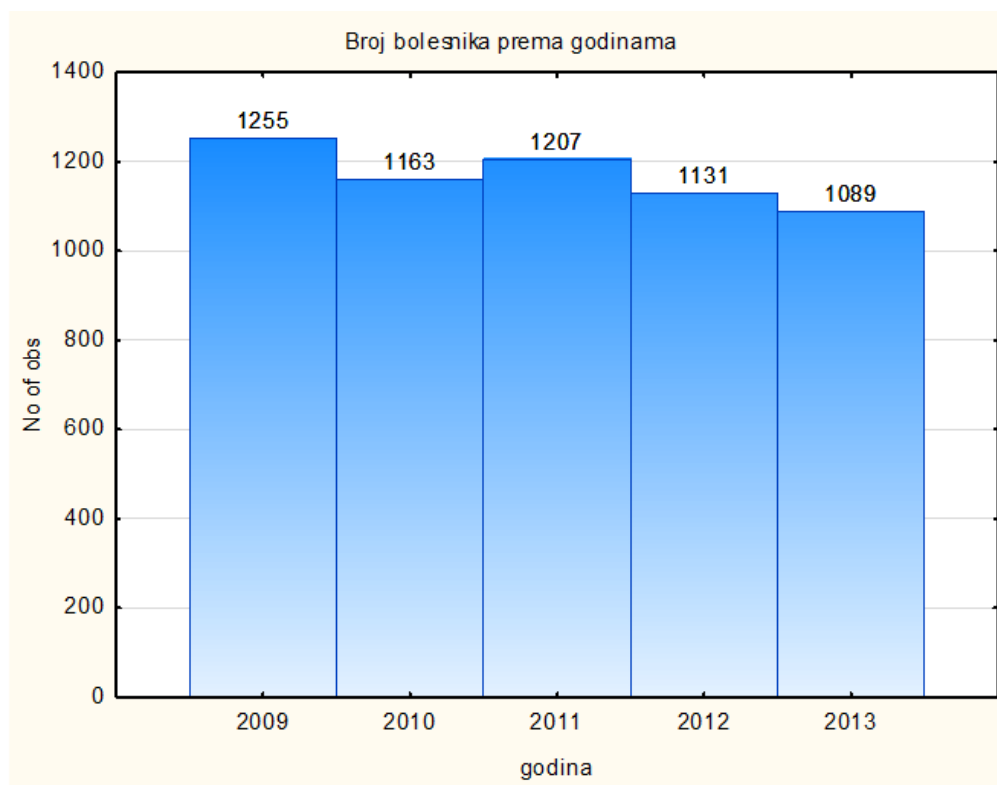
### 3. ISPITANICI I METODE

U dokumentaciji su korištene knjige Hitnog neurološkog prijama Klinike za neurologiju, te elektronički pohranjeni podatci od 2009. do 2013. godine, iz kojih su od ukupnog broja hospitaliziranih bolesnika izdvojene one s dijagnozom I 63 prema MKB-u (tj. dijagnozom cerebrovaskularnog infarkta).<sup>23</sup> Uvidom u povijest bolesti tih bolesnika, temeljem rutinskog EKG zapisa i/ili specijalističkog nalaza interniste/kardiologa identificirana je populacija bolesnika s fibrilacijom atrijske. Također, iz povijesti bolesti prikupljene su informacije o prethodnoj antikoagulacijskoj profilaksi, vrijednostima INR-a nakon prijama u Kliniku za neurologiju, kao i podatke o prethodnoj primjeni antikoagulacijskog i antiagregacijskog liječenja, te o uvođenju iste tijekom hospitalizacije ili s preporukom uzimanja po otpustu. U empirijskom dijelu ovog diplomskog rada koristeći metode biomedicinske statistike vrši se analiza bolesnika. U cilju ovog istraživanja prikupljeni su podatci bolesti 5.845 pacijenata Klinike za neurologiju KBC Split u vremenskom periodu od 2009. do 2013. godine. Korištene metode su metode inferencijalne statistike. Glavna karakteristika inferencijalne statistike je ta da se zaključci doneseni na temelju uzorka upotrebljavaju za cijelu populaciju uz određenu razinu pouzdanosti. U ovom radu korišten je uz tablično i grafičko prikazivanje podataka ANOVA, T-test i Hi kvadrat test. Glavna karakteristika ANOVA testa je testiranje razlike u numeričkoj varijabli (starosti, danima hospitalizacije i sl.) s obzirom na varijablu koja se promatra kao kategorijska varijabla (npr. godina 2009, 2010, ...). T-test parametrijski je test kojim se vrši testiranje statističke značajnosti razlike u vrijednostima dvaju varijabli s obzirom na kategorijsku varijablu (npr. spol) koja se pojavljuje u dva modaliteta.

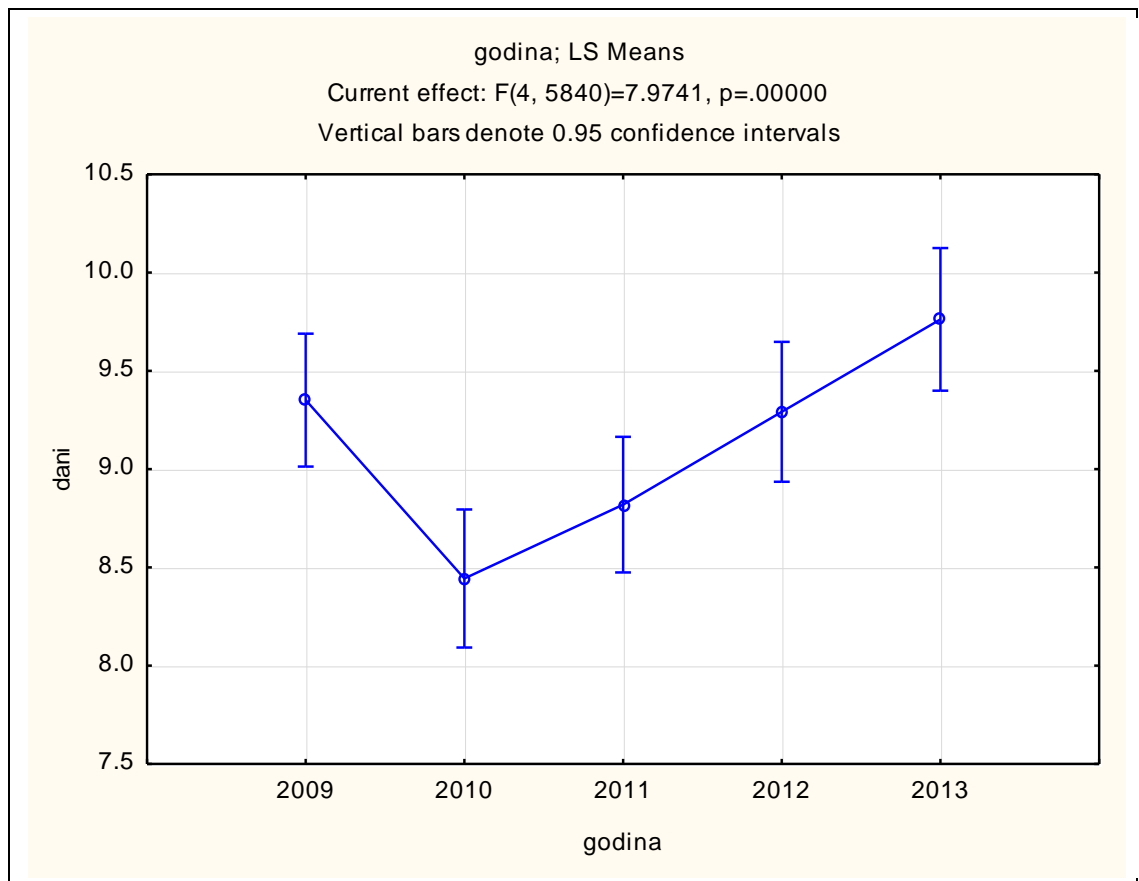
Hi kvadrat testom vrši se analiza povezanosti između dvije varijable. Dakle, npr. ukoliko su osobe sa ICV dijagnozom učestalije muškarci, Hi kvadrat testom će se dokazati da postoji da postoji statistički značajna razlika u dijagnozi obzirom na spol i sl. Analiza je rađena u statističkom programu STATISTICA 10. Prikupljeni podatci prikazani su u idućem poglavlju.

## 4. REZULTATI RADA

U uvodnom dijelu empirijskog dijela vrši se analiza općih karakteristika bolesnika. Dakle, promatrajući bolesnika po godinama može se uočiti da postoji blaga tendencija opadanja broja bolesnika u uzorku (slika 1).



**Slika 1.** Broj hospitaliziranih bolesnika tijekom godina.



**Slika 2.** Broj dana hospitalizacije.

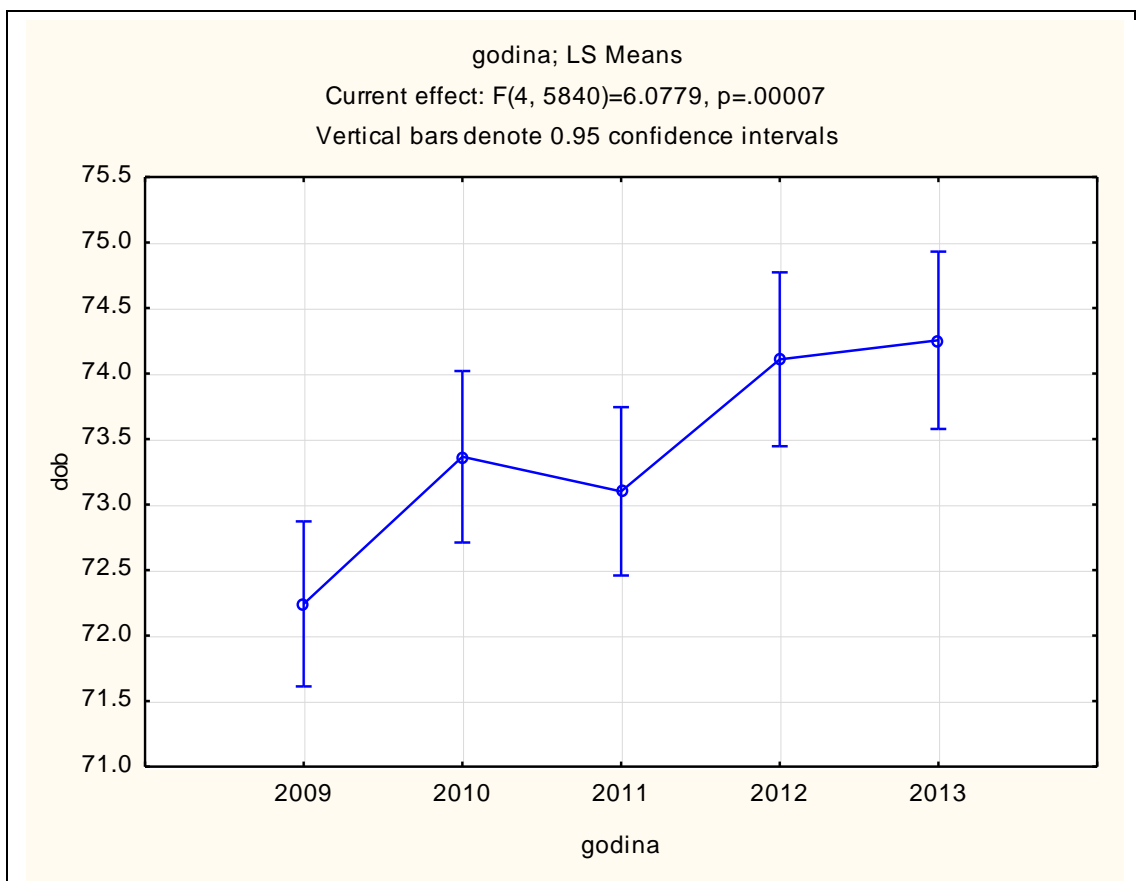
Na slici 2. vidljivo je da su 2010. godine osobe u prosjeku najkraće bile hospitalizirane (8,5 dana), nakon čega prosječan broj dana hospitalizacije bilježi kontinuiran rast

U nastavku rada vrši se testiranje statističke značajnosti razlike u starosnoj dobi ispitanika s obzirom na godinu promatranja (tablica 1). Razlika u starosnoj dobi ispitanika s obzirom na godinu promatranja testirana je ANOVA testom.

**Tablica 1.** Dob ispitanika s obzirom na godine

|               | DF   | Dob    |     |     |          |
|---------------|------|--------|-----|-----|----------|
|               |      | SS     | MS  | F   | p        |
| <b>Godina</b> | 4    | 3152   | 788 | 6.1 | 0.000071 |
| <b>Error</b>  | 5840 | 757150 | 130 |     |          |
| <b>Ukupno</b> | 5844 | 760302 |     |     |          |

Na temelju F vrijednosti 6,1 za 4 stupnja slobode može se donijeti zaključak da postoji statistički značajna razlika u prosječnoj starosnoj dobi ispitanika s obzirom na godinu promatranja. Zaključak je donesen pri razini signifikantnosti 0,0071.



**Slika 3.** Dob ispitanika tijekom ispitivanog razdoblja.



Iz grafičkog prikaza je vidljiv trend porasta dobi ispitanika s obzirom na godinu promatranja (slika 3).

**Tablica 2.** *Analiza dobi i duljine hospitalizacije*

|      | N    | Mean   | Minimum | Maximum | Std.Dev. | Coef.Var. |
|------|------|--------|---------|---------|----------|-----------|
| Dob  | 5845 | 73.379 | 18      | 99      | 11.40612 | 15.54409  |
| Dani | 5845 | 9.126  | 1       | 61      | 6.12385  | 67.10397  |

Iz tablice 2. deskriptivne statistike vidljivo je da je prosječna starosna dob pacijenta 73,379 godina. Najmlađi bolesnik je imao 18 godina, dok je najstariji bolesnik imao 99 godina. Prosječno odstupanje starosne dobi od aritmetičke sredine je 11,40 godina ili 15,54% (<30%), što ukazuje na to da je prosječna vrijednost reprezentativna, odnosno da se može koristiti u testiranjima kao adekvatan pokazatelj.

**Tablica 3.** *Razlike u dobi i danima hospitalizacije s obzirom na spol*

|             | Mean - Ž | Mean - M | t        | df   | p        | N (Ž) | N (M) |
|-------------|----------|----------|----------|------|----------|-------|-------|
| <b>dob</b>  | 75.5584  | 71.24195 | 14.73026 | 5843 | 0,000001 | 2894  | 2951  |
| <b>dani</b> | 9.38217  | 8.87462  | 3.17054  | 5843 | 0.001529 | 2894  | 2951  |

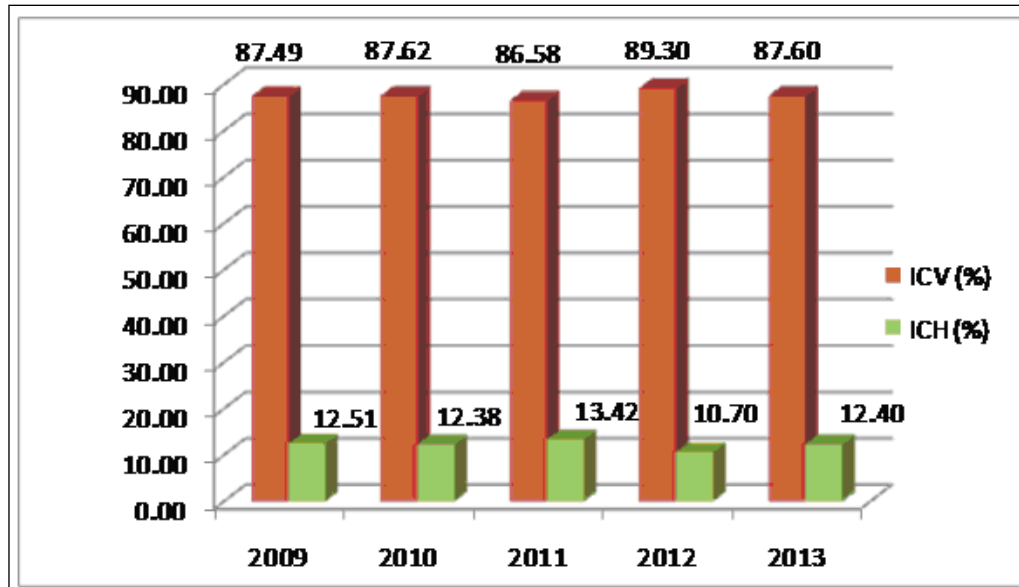
Na temelju t vrijednosti 14,73026 za 5843 stupnjeva slobode može se donijeti zaključak da postoji statistički značajna razlika u starosnoj dobi bolesnika s obzirom na spol. Zaključak je donesen pri razini signifikantnosti 0,0001% (<5%). Testiranje se vrši T-testom. Dakle, bolesnici ženskog spola su stariji od bolesnika muškog spola, te statistički značajno dulje ostaju hospitalizirane od bolesnika muškog spola (p=0,1529%) (tablica 3).

**Tablica 4.** *Dijagnoze bolesnika tijekom istraživanja*

|         | Godina | Broj ispitanika | %     |
|---------|--------|-----------------|-------|
| ICH     | 2009   | 157             | 12,51 |
| IMU     | 2009   | 1098            | 87,49 |
| Ukupno: | 2009   | 1255            | 100   |
| ICH     | 2010   | 144             | 12,38 |
| IMU     | 2010   | 1019            | 87,62 |
| Ukupno  | 2010   | 1163            | 100   |
| ICH     | 2011   | 162             | 13,42 |
| IMU     | 2011   | 1045            | 86,58 |
| Ukupno  | 2011   | 1207            | 100   |
| ICH     | 2012   | 121             | 10,70 |
| IMU     | 2012   | 1010            | 89,30 |
| Ukupno  | 2012   | 1131            | 100   |
| ICH     | 2013   | 135             | 12,40 |
| IMU     | 2013   | 954             | 87,60 |
| Ukupno  | 2013   | 1089            | 100   |

Promatrajući uzorak prema dijagnozi može se uočiti da je kod 5126 (89,70%) bolesnika dijagnoza bila ishemijski moždani udar (IMU), dok ih je 719 imalo hemoragijski moždani udar (ICH) (tablica 4). Promatrajući iste pokazatelje prema godinama, možemo uočiti da u

promatranom razdoblju ima značajnih promjena proporcije bolesnika koji imaju IMU/ICH dijagnozu (slika 4).



**Slika 4.** *Struktura bolesnika po dijagnozi po godinama.*

U nastavku rada vrši se analiza bolesnika prema spolu i dijagnozi. Iz tablice 5. je vidljivo da je proporcija osoba koji imaju ICH i ICV dijagnozu razlikuje s obzirom na spol. U ovom slučaju ICV podrazumijeva bolesnike sa ishemijskim moždanim udarom. Bolesnici muškog spola u većoj proporciji imaju ICH dijagnozu od osoba ženskog spola. Na temelju Hi kvadrat test vrijednosti 6,494121 za jedan stupanj slobode može se donijeti zaključak da postoji statistički značajna razlika u dijagnozi s obzirom na spol bolesnika. Zaključak je donesen pri razini signifikantnosti 1,082%.

**Tablica 5:** Podjela bolesnika prema dijagnozi i spolu

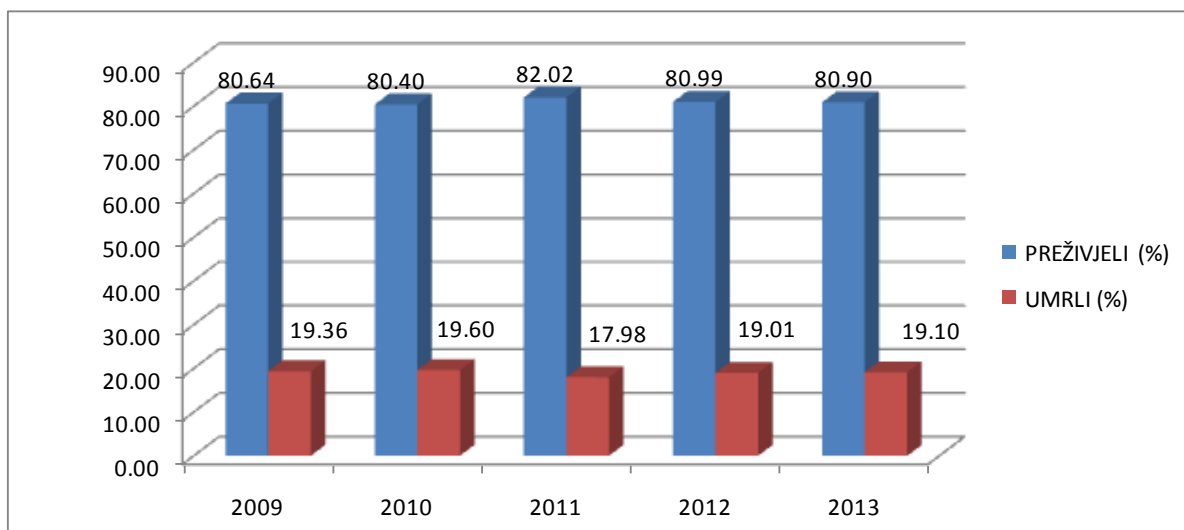
|               | <b>IMU</b> | <b>ICH</b> | <b>UKUPNO</b> |
|---------------|------------|------------|---------------|
| <b>M</b>      | 2556       | 395        | 2951          |
| <b>%</b>      | 86,61%     | 13,39%     | 100           |
| <b>Ž</b>      | 2570       | 324        | 2894          |
| <b>%</b>      | 88,80%     | 11,20%     | 100           |
| <b>UKUPNO</b> | 5126       | 719        | 5845          |

U daljnjem istraživanju vrši se analiza bolesnika prema ishodu liječenja (tablica 6).

**Tablica 6.** Podjela bolesnika prema ishodu liječenja

|                   | <b>Broj bolesnika</b> | <b>%</b> |
|-------------------|-----------------------|----------|
| <b>PREŽIVJELI</b> | 4734                  | 80,99    |
| <b>UMRLI</b>      | 1111                  | 19,01    |
| <b>UKUPNO</b>     | 5845                  | 100      |

Ishod liječenja u najvećem broju slučajeva (80,99%) je preživljavanje bolesnika, dok je kod 19,01% ispitanika smrtni ishod (slika 5).



**Slika 5.** *Struktura bolesnika s obzirom na ishod liječenja u razdoblju od 2009. do 2013. godine.*

U nastavku je prikazana struktura bolesnika obzirom na spol i ishod liječenja

Iz tablice 8. vidljivo da je proporcija osoba koje preživjele bolest i umrle razlikuje s obzirom na spol. Bolesnici muškog spola u većoj proporciji prežive bolest od osoba ženskog spola.

Na temelju Hi kvadrat test vrijednosti 11,07755 za jedan stupanj slobode može se donijeti zaključak da postoji statistički značajna razlika u ishodu bolesti s obzirom na spol bolesnika.

Zaključak je donesen pri razini signifikantnosti 0,087

**Tablica 8.** *Struktura bolesnika s obzirom na ishod liječenja i spol.*

|               | <b>PREŽIVJELI</b> | <b>UMRLI</b> | <b>UKUPNO</b> |
|---------------|-------------------|--------------|---------------|
| <b>M</b>      | 2440              | 511          | 2951          |
| <b>%</b>      | 82,68%            | 17,32%       | 100           |
| <b>Ž</b>      | 2294              | 600          | 2894          |
| <b>%</b>      | 79,27%            | 20,73%       | 100           |
| <b>UKUPNO</b> | 4734              | 1111         | 5845          |

U nastavku rada vrši se analiza veze između dijagnoze i ishoda bolesti (tablica 9).

**Tablica 9.** *Analiza bolesnika prema dijagnozi i ishodu liječenja*

|                   | <b>IMU</b> | <b>ICH</b> | <b>UKUPNO</b> |
|-------------------|------------|------------|---------------|
| <b>PREŽIVJELI</b> | 4242       | 492        | 4734          |
| <b>%</b>          | 89,61%     | 10,39%     | 100           |
| <b>UMRLI</b>      | 884        | 227        | 1111          |
| <b>%</b>          | 79,57%     | 20,43%     | 100           |
| <b>UKUPNO</b>     | 5126       | 719        | 5845          |

Iz tablice je vidljivo da je 89,61% ispitanika koji su preživjeli imalo IMU dijagnozu, dok je proporcija bolesnika s IMU dijagnozom koji su umrli 79,57%. Testiranje statističke značajnosti razlike u proporcijama dijagnoza s obzirom na ishod testira se Hi kvadrat testom.

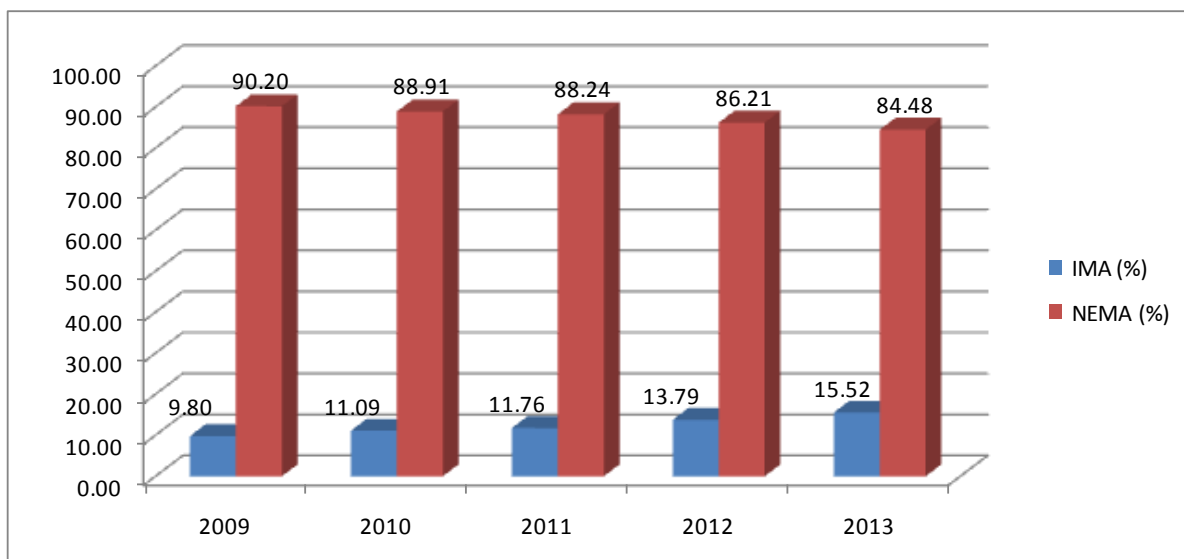
Na temelju Hi kvadrat test vrijednosti 84,06446 za jedan stupanj slobode može se donijeti zaključak da postoji statistički značajna razlika u dijagnozi s obzirom na ishod bolesti. Zaključak je donesen pri razini signifikantnosti 0,000%.

U nastavku rada vrši se analiza bolesnika s obzirom na postojanje nepravilnosti u radu srca tj. fibrilacije atrijske. Promatrajući ispitanike prema fibrilaciji atrijske može se uočiti da je 12,30% ispitanika imalo fibrilaciju atrijske, dok najveći broj ispitanika (87,70%) istu nije imalo (tablica 10).

**Tablica 10.** *Analiza bolesnika prema dijagnozi fibrilacije atrijske*

|               | <b>Broj bolesnika</b> | <b>%</b> |
|---------------|-----------------------|----------|
| <b>NEMA</b>   | 5126                  | 87,7     |
| <b>IMA</b>    | 719                   | 12,3     |
| <b>Ukupno</b> | 5845                  | 100      |

Promatrajući bolesnike prema pravilnosti rada srca u promatranom razdoblju može se uočiti da udio bolesnika koji imaju nepravilan rad srca ima rastući trend (slika 6).



**Slika 6.** Struktura bolesnika s obzirom na dijagnozu fibrilacije atrijske u razdoblju od 2009. do 2013. godine.

**Tablica 11.** Udio nepravilnog rada srca u periodu istraživanja

|                | Godina | Broj pacijenata | %       |
|----------------|--------|-----------------|---------|
| <b>NEMA</b>    | 2009   | 1132            | 90.199  |
| <b>IMA</b>     | 2009   | 123             | 9.800   |
| <b>Ukupno:</b> | 2009   | 1255            | 100.000 |
| <b>NEMA</b>    | 2010   | 1034            | 88.908  |
| <b>IMA</b>     | 2010   | 129             | 11.092  |
| <b>Ukupno:</b> | 2010   | 1163            | 100.000 |
| <b>NEMA</b>    | 2011   | 1065            | 88.235  |
| <b>IMA</b>     | 2011   | 142             | 11.765  |
| <b>Ukupno:</b> | 2011   | 1207            | 100.00  |
| <b>NEMA</b>    | 2012   | 975             | 86.207  |
| <b>IMA</b>     | 2012   | 156             | 13.793  |
| <b>Ukupno:</b> | 2012   | 1131            | 100.000 |
| <b>NEMA</b>    | 2013   | 920             | 84.481  |
| <b>IMA</b>     | 2013   | 169             | 15.519  |
| <b>Ukupno:</b> | 2013   | 1089            | 100.00  |



U nastavku (tablica 12) se procjenjuje linearni trend model koji je oblika:

$$FA_t = \alpha + \beta_1 T_i + e_t \quad (1)$$

gdje je:  $\alpha$ - Konstantni član,  $\beta_j$ -Parametar uz nezavisnu varijablu (vrijeme),  $e$ - Slučajna varijabla

**Tablica 12. Linearni trend model**

|                  | <b>B*</b> | <b>Std.Err. - of b*</b> | <b>B</b> | <b>Std.Err. - of b</b> | <b>t(3)</b> | <b>P</b> |
|------------------|-----------|-------------------------|----------|------------------------|-------------|----------|
| <b>Intercept</b> |           |                         | 9.566458 | 0.332266               | 28.79155    | 0.000092 |
| <b>Vrijeme</b>   | 0.98647   | 0.094653                | 1.413714 | 0.135647               | 10.422      | 0.001885 |

Procijenjeni parametri:

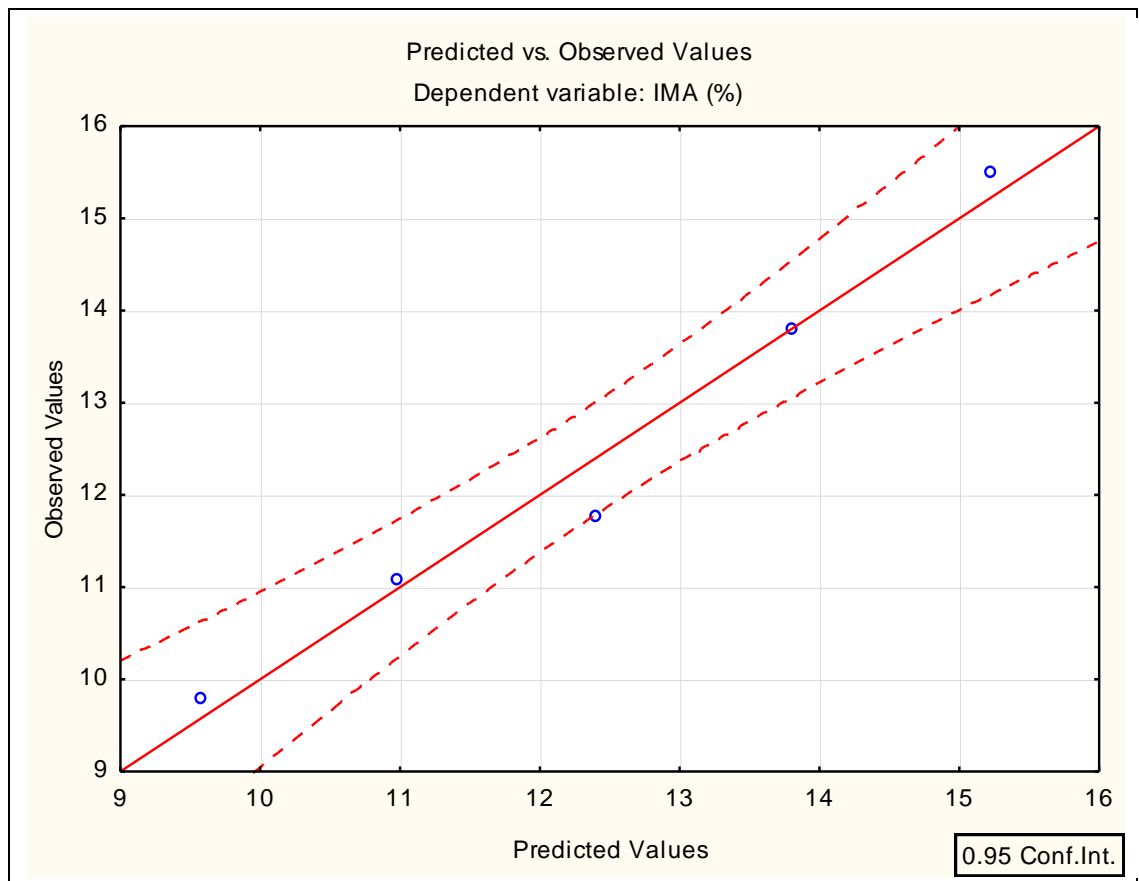
$$\alpha = 9,566458 \text{ (konstantni član)}$$

$$\beta_1 = 1,413714 \text{ (parametar uz nezavisnu varijablu „vrijeme“)}$$

Dakle, procijenjen linearni trend model glasi:

$$FA_t = 9,566458 + 1,413714 * T_i + e_t$$

Vrijednost konstantnog člana 9,566458 znači da je očekivan broj bolesnika koji maju nepravilnost u radu srca u ishodišnoj godini (2009.) 9,566458%. Vrijednost parametra uz nezavisnu varijablu „vrijeme“ 1,413714 znači da je u svakom sljedećem promatranom razdoblju očekivan rast broja bolesnika koji imaju nepravilnost u radu srca za 1,413714 postotni poen. Oba parametra su statistički značajna (p vrijednosti 0.000092 i 0.001885 su manje od 0,05).



**Slika 7.** Grafički prikaz kretanja stvarnih i očekivanih vrijednosti.

Iz grafičkog prikaza (slika 7) je vidljivo da stvarne vrijednosti proporcije ispitanika u velikoj mjeri prate očekivane vrijednosti (nalaze se unutar isprekidanih crta).

Na temelju F vrijednosti 108.62 može se donijeti zaključak da je procijenjeni model statistički značajan ( $p=0.001885 < 0,05$ ). Na temelju vrijednosti koeficijenta determinacije 97,312% može se donijeti zaključak da je procijenjen model reprezentativan. Dakle, 97,312 % odstupanja vrijednosti je protumačeno ovim trend modelom. Iz tablice 13 je vidljivo da je proporcija osoba koji imaju i nemaju nepravilnosti u radu srca razlikuje s obzirom na spol. Osobe ženskog spola u većoj proporciji imaju nepravilnosti u radu srca od bolesnika muškog spola.

**Tablica 13.** Podjela bolesnika prema spolu i dijagnozi fibrilacije atrijske

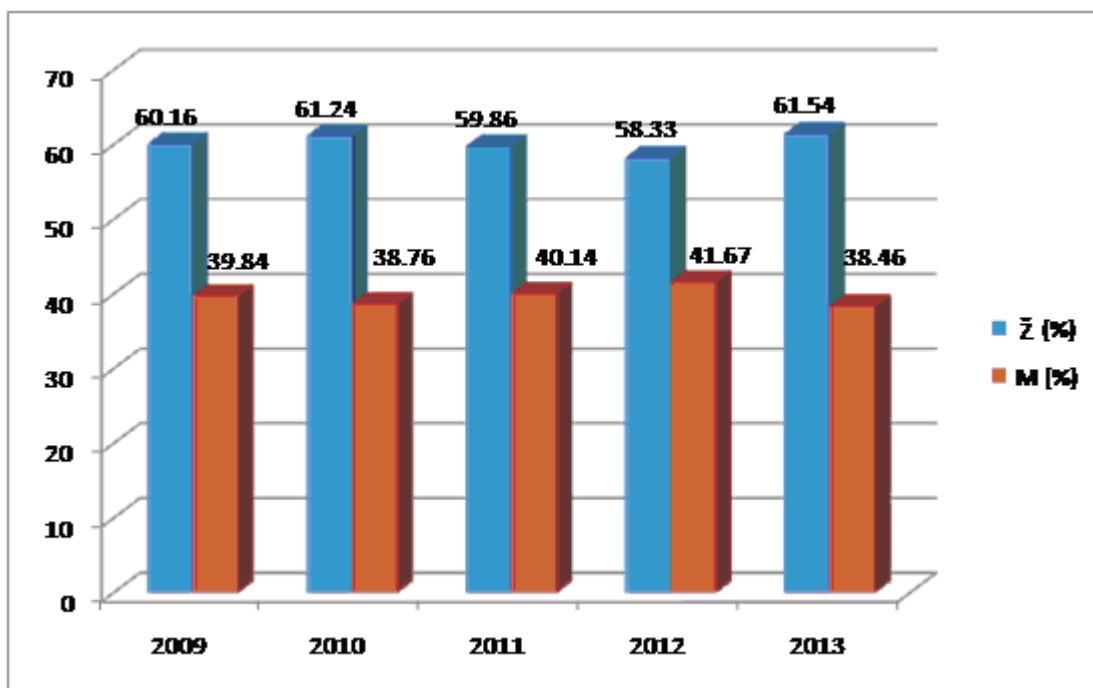
|               | <b>IMA</b> | <b>NEMA</b> | <b>UKUPNO</b> |
|---------------|------------|-------------|---------------|
| <b>M</b>      | 286        | 2665        | 2951          |
| <b>%</b>      | 9.69%      | 90.31%      |               |
| <b>Ž</b>      | 433        | 2461        | 2894          |
| <b>%</b>      | 14.96%     | 85.04%      |               |
| <b>UKUPNO</b> | 719        | 5126        | 5845          |

Na temelju Hi kvadrat test vrijednosti 37,62057 za jedan stupanj slobode može se donijeti zaključak da postoji statistički značajna razlika u nepravilnosti rada srca s obzirom na spol bolesnika. Zaključak je donesen pri razini signifikantnosti  $p < 0,001$

**Tablica 14.** Podjela bolesnika s fibrilacijom atrijske prema spolu

| <b>Spol</b>   | <b>N</b> | <b>%</b> |
|---------------|----------|----------|
| <b>Ž</b>      | 433      | 60.22    |
| <b>M</b>      | 286      | 39.78    |
| <b>Ukupno</b> | 719      | 100.00   |

Iz tabličnog prikaza vidljivo je da su osobe ženskog spola zastupljenije među osobama koje imaju atrijsku fibrilaciju (60,22%) (tablica 14).



**Slika 8.** *Struktura bolesnika s fibrilacijom atrijske prema spolu u razdoblju od 2009. do 2013.godine.*

Promatranjem udjela bolesnika prema spolu može se uočiti da udio bolesnika ženskog spola u promatranom petogodišnjem razdoblju oscilira između 58,33% i 61,54 % bez jasno izraženog trenda kretanja (slika 8; tablica 15). Na temelju Hi kvadrat test vrijednosti 0,4183784 za četiri stupnja slobode može se donijeti zaključak da postoji statistički značajna razlika u dijagnozi s obzirom na spol bolesnika, pri razini signifikantnosti 98,094%.

**Tablica 15.** *Struktura bolesnika s NvAF prema spolu tijekom godina*

|               | <b>Ž</b> | <b>M</b> | <b>UKUPNO</b> |
|---------------|----------|----------|---------------|
| <b>2009</b>   | 74       | 49       | 123           |
| <b>%</b>      | 60.16%   | 39.84%   |               |
| <b>2010</b>   | 79       | 50       | 129           |
| <b>%</b>      | 61.24%   | 38.76%   |               |
| <b>2011</b>   | 85       | 57       | 142           |
| <b>%</b>      | 59.86%   | 40.14%   |               |
| <b>2012</b>   | 91       | 65       | 156           |
| <b>%</b>      | 58.33%   | 41.67%   |               |
| <b>2013</b>   | 104      | 65       | 169           |
| <b>%</b>      | 61.54%   | 38.46%   |               |
| <b>UKUPNO</b> | 433      | 286      | 719           |

Razlika u starosnoj dobi i danima hospitalizacije osoba s NvAF s obzirom na spol testira se T-testom (tablica 16).

**Tablica 16.** *Struktura bolesnika s NvAF po dobi i danima hospitalizacije*

|             | <b>Ž</b> | <b>M</b> | <b>M (N)</b> | <b>Ž (N)</b> |
|-------------|----------|----------|--------------|--------------|
| <b>Dob</b>  | 78.9     | 75.6     | 433          | 286          |
| <b>Dani</b> | 10.52    | 10.02    | 433          | 286          |

Na temelju t vrijednosti 5,541989 za 717 stupnjeva slobode može se donijeti zaključak da postoji statistički značajna razlika u starosnoj dobi bolesnika s nepravilnosti rada srca s obzirom na spol. Zaključak je donesen pri razini signifikantnosti 0,0001% (<5%).

Dakle, bolesnici muškog spola su u prosjeku mlađi od bolesnika ženskog spola, dok se broj dana hospitalizacije statistički značajno ne razlikuje od bolesnika ženskog spola ( $p=24,0767\%$ ).

U nastavku rada vrši se analiza razlike u danima hospitalizacije s obzirom na godinu promatranja (tablica 17). Testiranje razlike vrši se ANOVA testom.

**Tablica 17.** *Izračun statističke razlike za dane hospitalizacije kod bolesnika s NvAF*

|               | <b>Stupnjevi slobode</b> | <b>dani – SS</b> | <b>dani – MS</b> | <b>dani - F</b> | <b>dani – p</b> |
|---------------|--------------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| <b>Godina</b> | 4                        | 301.56           | 75.39            | 2.344           | 0.053384        |
| <b>Error</b>  | 714                      | 22961.94         | 32.16            |                 |                 |
| <b>Ukupno</b> | 718                      | 23263.49         |                  |                 |                 |

Na temelju F vrijednosti 2,344 za 4 stupnja slobode može se donijeti zaključak da postoji statistički značajna razlika u danima hospitalizacije s obzirom na godinu promatranja. Zaključak je donesen pri razini signifikantnosti 5,3384% (<10%; pouzdanost testa 90%).

Iz tablice deskriptivne statistike vidljivo je da najmanji prosječan broj dana hospitalizacije je bio 2010. godine kada su bolesnici u prosjeku hospitalizirani 9,24 dana, dok su bolesnici bili najduže hospitalizirani 2013. godine kada su u prosjeku hospitalizirani 10,96 dana (tablica 18).

**Tablica 18.** *Duljina hospitalizacije bolesnika s NvAF po godinama*

| <b>Godina</b> | <b>N</b> | <b>dani</b> | <b>SD</b> | <b>SE</b> | <b>--95%</b> | <b>+95%</b> |
|---------------|----------|-------------|-----------|-----------|--------------|-------------|
| <b>2009</b>   | 123      | 10.84553    | 5.892524  | 0.531311  | 9.79375      | 11.89731    |
| <b>2010</b>   | 129      | 9.24031     | 5.947393  | 0.523639  | 8.2042       | 10.27642    |
| <b>2011</b>   | 142      | 9.80986     | 5.546621  | 0.465462  | 8.88967      | 10.73005    |
| <b>2012</b>   | 156      | 10.58974    | 4.996608  | 0.400049  | 9.79949      | 11.37999    |
| <b>2013</b>   | 169      | 10.95858    | 5.971515  | 0.459347  | 10.05174     | 11.86542    |
| <b>UKUPNO</b> | 719      | 10.32406    | 5.692136  | 0.212281  | 9.9073       | 10.74083    |

Iz tabličnog prikaza vidljivo je dijagnoza kod 98,05% bolesnika IMU (tablica 19).

**Tablica 19.** *Struktura bolesnika s fibrilacijom atrijske prema vrsti moždanog udara*

|               | <b>Broj bolesnika</b> | <b>%</b> |
|---------------|-----------------------|----------|
| <b>ICH</b>    | 14                    | 1.95     |
| <b>IMU</b>    | 705                   | 98.05    |
| <b>Ukupno</b> | 719                   | 100.00   |

U nastavku se vrši analiza kretanja dijagnoza u promatranom petogodišnjem razdoblju (tablica 20). Dakle, iz tabličnog prikaza vidljivo je da udio bolesnika s ICH dijagnozom u promatranom petogodišnjem razdoblju oscilira između 0,78% i 2,56% bez jasno izraženog trenda kretanja. Razlika u proporciji dijagnoze IMU/ICH s obzirom na godine promatranja testira se Hi kvadra testom.

Na temelju Hi kvadrat test vrijednosti 1,481765 za četiri stupnja slobode može se donijeti zaključak da ne postoji statistički značajna razlika u dijagnozi s obzirom na godinu promatranja. Zaključak je donesen pri razini signifikantnosti 82,987%.

**Tablica 20.** *Struktura bolesnika s fibrilacijom atrijske prema dijagnozi po godinama*

|               | <b>ICH</b> | <b>IMU</b> | <b>UKUPNO</b> |
|---------------|------------|------------|---------------|
| <b>2009</b>   | 2          | 121        | 123           |
| <b>%</b>      | 1.63%      | 98.37%     | 100           |
| <b>2010</b>   | 1          | 128        | 129           |
| <b>%</b>      | 0.78%      | 99.22%     | 100           |
| <b>2011</b>   | 3          | 139        | 142           |
| <b>%</b>      | 2.11%      | 97.89%     | 100           |
| <b>2012</b>   | 4          | 152        | 156           |
| <b>%</b>      | 2.56%      | 97.44%     | 100           |
| <b>2013</b>   | 4          | 165        | 169           |
| <b>%</b>      | 2.37%      | 97.63%     | 100           |
| <b>UKUPNO</b> | 14         | 705        | 719           |

U nastavku rada vrši se analiza ishoda liječenja ukupno i raščlanjeno po godinama promatranja. Iz tabličnog prikaza može se uočiti da 98,47% bolesnika sa fibrilacijom atrijske preživjelo bolest (tablica 21). Razlika u proporciji dijagnoze IMU/ICH s obzirom na godine promatranja testira se Hi kvadraT testom.



**Tablica 21.** Podjela bolesnika s fibrilacijom atriya prema ishodu liječenja

|                   | <b>Broj bolesnika</b> | <b>%</b> |
|-------------------|-----------------------|----------|
| <b>PREŽIVJELI</b> | 708                   | 98.47    |
| <b>UMRLI</b>      | 11                    | 1.53     |
| <b>Ukupno</b>     | 719                   | 100.00   |

**Tablica 22.** Ishod liječenja bolesnika s fibrilacijom atriya po godinama

|               | <b>GODINA</b> | <b>PREŽIVJELI</b> | <b>UMRLI</b> | <b>UKUPNO</b> |
|---------------|---------------|-------------------|--------------|---------------|
| <b>GODINA</b> | 2009          | 122               | 1            | 123           |
| <b>%</b>      |               | 99.19%            | 0.81%        |               |
| <b>GODINA</b> | 2010          | 126               | 3            | 129           |
| <b>%</b>      |               | 97.67%            | 2.33%        |               |
| <b>GODINA</b> | 2011          | 141               | 1            | 142           |
| <b>%</b>      |               | 99.30%            | 0.70%        |               |
| <b>GODINA</b> | 2012          | 152               | 4            | 156           |
| <b>%</b>      |               | 97.44%            | 2.56%        |               |
| <b>GODINA</b> | 2013          | 167               | 2            | 169           |
| <b>%</b>      |               | 98.82%            | 1.18%        |               |
| <b>UKUPNO</b> | 2009-2013     | 708               | 11           | 719           |

Iz tabličnog prikaza (tablica 22) vidljivo je da udio umrlih bolesnika u promatranom petogodišnjem razdoblju oscilira između 0,70% i 2,56% bez jasno izraženog trenda kretanja. Razlika u proporciji umrlih/preživjelih s obzirom na godine promatranja testira se Hi kvadrat testom.

Na temelju Hi kvadrat test vrijednosti 2,846553 za četiri stupnja slobode može se donijeti zaključak da ne postoji statistički značajna razlika u ishodu bolesti bolesnika s obzirom na godinu promatranja. Zaključak je donesen pri razini signifikantnosti 58,382%.

U nastavku rada ANOVA testom vrši se testiranje postojanja statistički značajne razlike u starosnoj dobi bolesnika s obzirom na godine promatranja (tablica 23).

**Tablica 23.** *Struktura dobi bolesnika sa fibrilacijom atrijsa po godinama*

|               | <b>Godina</b> | <b>N</b> | <b>Mean</b> | <b>SD</b> | <b>SE</b> | <b>-95%</b> | <b>+95%</b> |
|---------------|---------------|----------|-------------|-----------|-----------|-------------|-------------|
| <b>godina</b> | 2009          | 123      | 77.34959    | 8.09471   | 0.729875  | 75.90473    | 78.79445    |
| <b>godina</b> | 2010          | 129      | 78.0155     | 7.75603   | 0.68288   | 76.66431    | 79.3667     |
| <b>godina</b> | 2011          | 142      | 77.5        | 6.63512   | 0.556807  | 76.39923    | 78.60077    |
| <b>godina</b> | 2012          | 156      | 76.55769    | 8.481662  | 0.679076  | 75.21625    | 77.89913    |
| <b>godina</b> | 2013          | 169      | 78.57988    | 8.129595  | 0.625353  | 77.34532    | 79.81445    |
| <b>Ukupno</b> | 2009-2013     | 719      | 77.61613    | 7.874189  | 0.293658  | 77.0396     | 78.19266    |

**Tablica 24.** *Struktura dobi bolesnika sa fibrilacijom atrijske*

|               | <b>Stupnjevi slobode</b> | <b>Dob – SS</b> | <b>dob - MS</b> | <b>dob - F</b> | <b>dob – p</b> |
|---------------|--------------------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|
| <b>godina</b> | 4                        | 363             | 91              | 1.47           | 0.210366       |
| <b>Error</b>  | 714                      | 44155           | 62              |                |                |
| <b>Ukupno</b> | 718                      | 44518           |                 |                |                |

Na temelju F vrijednosti 1,47 za 4 stupnja slobode može se donijeti zaključak da ne postoji statistički značajna razlika u starosti bolesnika s obzirom na godinu promatranja (tablica 24). Zaključak je donesen pri razini signifikantnosti 21,0366% (>10%).

U nastavku slijedi analiza ispitanika po uzimanju antikoagulantne terapije, prije tijekom i način hospitalizacije, te pojavnost moždanog udara kod istih (tablica 25).

**Tablica 25.** *Struktura bolesnika s NvAF prema uzimanju varfarina*

|                          | <b>Broj bolesnika</b> | <b>%</b> |
|--------------------------|-----------------------|----------|
| <b>NIJE UZIMAO LIJEK</b> | 535                   | 74.51    |
| <b>UZIMAO LIJEK</b>      | 184                   | 25.49    |
| <b>UKUPNO</b>            | 719                   | 100.00   |

Analizom se utvrdi da 74,51% bolesnika sa NvAF nije prije hospitalizacije primalo varfarin.

Međutim, prisutan je rastući trend uzimanja varfarina po godinama, koji se kreće od 18,70% u 2009.godini, do 34,52% u godini 2013 (tablica 26).

**Tablica 26.** *Struktura bolesnika prema uzimanju varfarina po godinama*

| <b>godina</b>           | <b>nije uzimao varfarin prije bolnice (%)</b> | <b>uzimao varfarin prije bolnice (%)</b> | <b>ukupno</b> |
|-------------------------|---|--|---------------|
| <b>ukupno 2009-2013</b> | 535   | 184                                      | 719           |
| <b>2009</b>             | 100 (81,30%)                                  | 23 (18,70%)                              | 123           |
| <b>2010</b>             | 102 (79,07%)                                  | 27 (20,93%)                              | 129           |
| <b>2011</b>             | 116 (81,69%)                                  | 26 (18,31%)                              | 142           |
| <b>2012</b>             | 107 (68,59%)                                  | 50 (31,41%)                              | 157           |
| <b>2013</b>             | 110 (65,48%)                                  | 58 (34,52%)                              | 169           |

Ukupno je 49,37% bolesnika sa fibrilacijom atriya bilo tretirano antikoagulantnom terapijom tijekom hospitalizacije, te je njih 18,64% dobilo kao preporuku uzimanje varfarina po otpustu (tablica 27).

**Tablica 27.** *Struktura bolesnika prema uvođenju varfarina tijekom hospitalizacije*

|   | <b>Broj bolesnika</b> | <b>Struktura (%)</b> |
|---|-----------------------|----------------------|
| <b>Lijek nije uključen tijekom hospitalizacije</b>            | 230                   | 31.99                |
| <b>Lijek uključen u terapiju tijekom liječenja na klinici</b> | 355                   | 49.37                |
| <b>Lijek preporučen za terapiju nakon otpusta</b>             | 134                   | 18.64                |

Prisutan je negativan trend u pogledu broja bolesnika sa NvAF kojima tijekom boravka u bolnici nije uključena antikoagulantna terapija (tablica 28), dok u tom istom

vremenskom razdoblju 2009.-2013. godine postoji pozitivan trend uvođenja antikoagulacijske terapije tijekom boravka u bolnici kod bolesnika sa NvAF (tablica 29).

**Tablica 28.** *Struktura bolesnika prema ne uzimanju terapije varfarinom u bolnici po godinama*

| <b>godina</b>           | <b>ima FA</b> | <b>varfarin nije uključen u bolnici</b> | <b>%</b> |
|-------------------------|---------------|---|----------|
| <b>2009</b>             | 123           | 56                                      | 45,53%   |
| <b>2010</b>             | 129           | 64                                      | 49,61%   |
| <b>2011</b>             | 142           | 59                                      | 41,55%   |
| <b>2012</b>             | 156           | 34                                      | 21,79%   |
| <b>2013</b>             | 169           | 17                                      | 10,06%   |
| <b>ukupno 2009-2013</b> | 719           | 230                                     | 31,99%   |

**Tablica 29.** *Struktura bolesnika prema uključenju terapije u bolnici po godinama*

| <b>godina</b>           | <b>ima FA</b> | <b>varfarin uključen u bolnici</b> | <b>%</b> |
|-------------------------|---------------|------------------------------------|----------|
| <b>2009</b>             | 123           | 38                                 | 30,89%   |
| <b>2010</b>             | 129           | 29                                 | 22,48%   |
| <b>2011</b>             | 142           | 51                                 | 35,92%   |
| <b>2012</b>             | 156           | 103                                | 66,03%   |
| <b>2013</b>             | 169           | 134                                | 79,29%   |
| <b>ukupno 2009-2013</b> | 719           | 355                                | 49,37%   |

Postoji negativan trend u postotku bolesnika sa NvAF kojima je preporučeno uzimanje antikoagulacijske terapije po otpustu iz bolnice (tablica 30).

**Tablica 30.** *Struktura bolesnika sa preporukom varfarina po otpustu*

| <b>godina</b>           | <b>ima FA</b> | <b>preporuka po otpustu</b> | <b>%</b> |
|-------------------------|---------------|-----------------------------|----------|
| <b>2009</b>             | 123           | 29                          | 23,58%   |
| <b>2010</b>             | 129           | 36                          | 27,91%   |
| <b>2011</b>             | 142           | 32                          | 22,54%   |
| <b>2012</b>             | 156           | 19                          | 12,18%   |
| <b>2013</b>             | 169           | 18                          | 10,65%   |
| <b>ukupno 2009-2013</b> | 719           | 134                         | 18,64%   |

U nastavku se vrši analiza pojavnosti moždanog udara kod bolesnika sa NvAF koji imaju već uključenu antikoagulacijsku terapiju (tablica 31).

**Tablica 31.** *Struktura bolesnika obzirom dijagnozu i varfarin u terapiji*

| <b>godina</b>           | <b>varfarin prije bolnice</b> | <b>ICH</b> | <b>%</b> | <b>IMU</b> | <b>%</b> |
|-------------------------|-------------------------------|------------|----------|------------|----------|
| <b>2009</b>             | 23                            | 0          | 0,00%    | 23         | 100,00%  |
| <b>2010</b>             | 27                            | 0          | 0,00%    | 27         | 100,00%  |
| <b>2011</b>             | 26                            | 1          | 3,85%    | 25         | 96,15%   |
| <b>2012</b>             | 50                            | 3          | 6,00%    | 47         | 94,00%   |
| <b>2013</b>             | 58                            | 1          | 1,72%    | 57         | 98,28%   |
| <b>ukupno 2009-2013</b> | 184                           | 5          | 2,72%    | 179        | 97,28%   |

Od 184 bolesnika sa NvAF koji su uzimali varfarin prije hospitalizacije, njih 97;28% ih je razvilo ishemijski moždani udar, dok ih je 2,72% dobilo hemoragijski moždani udar.

Prosječna životna dob bolesnika koji su uzimali antikoagulacijsku terapiju prije dolaska u bolnicu, tj. prije razvoja moždanog udara iznosila je 76 godina (tablica 32), kao i kod bolesnika kojima je lijek uključen u bolnici (tablica 33).

**Tablica 32.** *Struktura bolesnika obzirom na dob i uzimanje varfarina*

| <b>godina</b>    | <b>lijek prije bolnice</b> | <b>prosječna dob</b> |
|------------------|----------------------------|----------------------|
| <b>2009</b>      | 23                         | 75                   |
| <b>2010</b>      | 27                         | 73                   |
| <b>2011</b>      | 26                         | 76                   |
| <b>2012</b>      | 50                         | 77                   |
| <b>2013</b>      | 58                         | 77                   |
| <b>2009-2013</b> | 184                        | 76                   |

**Tablica 33.** *Struktura bolesnika po dobi i uključivanju varfarina u bolnici*

| <b>Godina</b>    | <b>lijek u bolnici</b> | <b>prosječna dob</b> |
|------------------|------------------------|----------------------|
| <b>2009</b>      | 38                     | 74                   |
| <b>2010</b>      | 29                     | 73                   |
| <b>2011</b>      | 51                     | 76                   |
| <b>2012</b>      | 103                    | 75                   |
| <b>2013</b>      | 134                    | 78                   |
| <b>2009-2013</b> | 355                    | 76                   |

## 5. RASPRAVA

Radom je obuhvaćeno 5845 ispitanika, točnije bolesnika hospitaliziranih na Klinici za neurologiju KBC Split u vremenskom razdoblju do 2009.-2013.godine pod dijagnozom „cerebrovaskularni inzult“, bilo da se radilo o ishemijskom ili o hemoragijskom moždanom udaru. Promatrajući broj bolesnika po godinama, razvidno je da postoji blaga tendencija opadanja broja bolesnika. Kako je moždani udar bolest koja osim medicinskog problema ima i socioekonomski aspekt, ovaj pad broja hospitaliziranih bolesnika zasigurno možemo zahvaliti multidisciplinarnim mjerama prevencije ove bolesti.

Daljnje istraživanje nam ukazuje na starosnu dob bolesnika koja prosječno iznosi 73,379 godina. Najmlađi hospitalizirani bolesnik imao je 18 godina dok je životna dob najstarijeg bolesnika iznosila 99 godina. Ovakav raspon životne dobi jasno govori u prilog tome da suvremeni stil života koji je sedentarnog tipa, neadekvatnih higijensko-dijetetskih navika, te prepun stresora pogoduje ranijem razvoju bolesti ovog tipa, kao i tome da je razvojem medicine produžen životni vijek koji je upitne kvalitete. Duljina hospitalizacije iznosi u prosjeku 9.126 dana, s najkraćim trajanjem od jednog do najduljim danima ležanja koji iznose 61 dan. Ovi podatci govore u prilog kompleksnosti ovih bolesnika koji u pravilu imaju komorbiditete i razvijaju komplikacije liječenja i zdravstvene njege, kao i socioekonomskom benefitu ustanove u kojoj se liječe kao i šire društvene zajednice.

Od ukupnog broja ispitivanih bolesnika, veći broj su bili muškarci, točnije 2951 u odnosu na žene kojih je bilo 2894. Žene su bile prosječno starije od hospitaliziranih muškaraca, a prosječno imaju duže vrijeme trajanja hospitalizacije. Naime, prosječna životna dob ispitanica iznosila je 75,5558 dok je prosječno dob za muškarce iznosila 71,2419, što možemo protumačiti time da žene žive dulje, imaju uredniji stil života, pridržavaju se općih mjera prevencije bolesti, te da su tijekom svoje generativne dobi duže vremena zaštićene od razvoja kardiovaskularnih bolesti. Vrijeme hospitalizacije za žene iznosi 9,383, a za muškarce 8,874.

Daljnjom analizom razvidno je da od ukupnog broja bolesnika sa cerebrovaskularnim inzultom, njih 5126 imalo ishemijski moždani udar, dok ih je 719 imalo hemoragijski moždani udar (12,30%). Tijekom promatranog razdoblja nisu uočene značajne promjene proporcije bolesnika sa ishemijskim i hemoragijskim moždanim udarom.



Analiza podjele prema spolu i dijagnozi ukazuje da je hemoragijskog moždani udar češći kod bolesnika muškog spola u odnosu na žene, sa razinom signifikantnosti od 1,082%.

Od ukupnog broja bolesnika hospitaliziranih zbog moždanog udara, njih 80,99% ih je preživjelo, točnije 4734, a preminulo 1111, točnije 19,01%. Tijekom ispitivane četiri godine razvidno je da je stopa smrtnosti 19% u svim godinama, osim u 2011. godini kada je ista iznosila 17,978%. Daljnje ispitivanje ukazalo je da smrtnost kod muških ispitanika iznosila 511 bolesnika, točnije 17,32%, dok je ista za žene bila 20,73% i iznosila 600 preminulih bolesnica.

Analizom ukupnog broja preživjelih ispitanika tj. njih 4734 ili 89,61% imalo je dijagnozu ishemijskog moždanog udara, dok je od ukupnog broja umrlih bolesnika, točnije 1111, njih 884 ili 79,57% imalo ishemijski moždani udar. Na temelju Hi kvadrat test vrijednosti 84,06446 za jedan stupanj slobode može se donijeti zaključak da postoji statistički značajna razlika u dijagnozi s obzirom na ishod bolesti. Zaključak je donesen pri razini signifikantnosti 0,000%.

Analizom srčanog ritma naših ispitanika vidi se da od ukupnog broja hospitaliziranih bolesnika radi moždanog udara njih 719 ima NvAF (12,30%), dok ih 5126 ili 87,70% ima pravilan ritam srca. Promatrajući kretanja u promatranom razdoblju od 2009. do 2013. godine može se uočiti da proporcija bolesnika sa NvAF ima rastući trend, te je kreiran linearni trend model koji je u visokom stupnju reprezentativan. Istraživanja drugih autora pokazuju da je učestalost NvAF u uzorku bolesnika s ishemijskim moždanim udarom bila nešto viša od jedne četvrtine (26,74%), te da ti bolesnici čine približno desetinu (9,66%) od ukupnog broja obrađenih hospitalizacija. Iznenadujuće je da se u dostupnoj literaturi ne nalazi značajniji broj studija koje bi za cilj imale utvrditi učestalost NvAF u bolesnika sa ishemijskim moždanim udarom. Naime, to je iznimno važno pitanje s medicinskog, organizacijskog i ekonomskog aspekta.<sup>44</sup>

Među ispitanicima kojima je dijagnosticirana NvAF bilo je 433 žena (60,22%). Na temelju Hi kvadrat test vrijednosti 37,62057 za jedan stupanj slobode može se donijeti zaključak da postoji statistički značajna razlika u nepravilnosti rada srca s obzirom na spol bolesnika. Zaključak je donesen pri razini signifikantnosti 0,00%. Promatranjem udjela bolesnika prema spolu može se uočiti da udio bolesnika ženskog spola u promatranom petogodišnjem razdoblju oscilira između 58,33% i 61,54 % bez jasno izraženog trenda kretanja. Uspoređujući sa radovima drugih autora u kojima se uočava se da je NvAF u našem

istraživanju bila učestalija u žena (59,60%) negoli u muškaraca (40,40%), što je u skladu s podatkom da u osoba starijih od 75 godina NvAF zahvaća približno 60% žena. Vjerojatan uzrok tome je dulji prosječni životni vijek žena.<sup>44</sup>

Bolesnici muškog spola sa NvAF su u prosjeku mlađi od ispitanica sa NvAF, točnije prosjek životne dobi za muškarce iznosi 75,638, a za žene 78,912. Broj dana hospitalizacije u ovom slučaju se ne razlikuje statistički ( $p=24,0767\%$ ).

Iz tablice deskriptivne statistike vidljivo je da najmanji prosječan broj dana hospitalizacije bolesnika sa NvAF bio 2010. godine kada su bolesnici u prosjeku bolnički liječeni 9,24 dana, dok su bolesnici bili najduže hospitalizirani 2013. godine kada su u prosjeku liječeni 10,96 dana.

Od ukupnog broja bolesnika sa NvAF njih 705 je imalo dijagnozu ishemijskog moždanog udara, točnije 98,05%. Proučavajući po godinama promatranja, na nalazi se statistički značajna razlika.

Prilikom istraživanja ishoda liječenja kod bolesnika sa NvAF uočava se da je 98,47% bolesnika, tj. njih 708 preživjelo bolest, te da ne postoji statistički značajna razlika u ishodu liječenja s obzirom na godine promatranja.

Proučavajući životnu dob bolesnika sa NvAF, uočava se da je prosječna životna dob takvih bolesnika 77,616 god, ta da ispitujući po godinama ne nalazimo statistički značajnu razliku u životnoj dobi naših bolesnika. Iz radova drugih autora zaključujemo da su NvAF i ishemijski moždani udar uglavnom bolesti osoba starije životne dobi. Otprilike dvije trećine (66,48%) oboljelih bili su stariji od 75 godina, dok ih je postotak bolesnika mlađih od 60 godina iznosio tek 2%. Dob je jedan od najznačajnijih rizičnih čimbenika za nastanak ishemijskog moždanog udara, a vjerojatan uzrok tome je dulje djelovanje svih štetnih čimbenika i faktora rizika<sup>44</sup>

Od ukupnog broja od 719 bolesnika sa NvAF njih 535 nije uzimalo antikoagulantnu terapiju prije hospitalizacije, tj. nastupa moždanog udara. Taj prosjek iznosi visokih 74,51% .

Proučavajući ispitanike po godinama prema podatku o primanju antikoagulantne terapije, uočava se pozitivan trend. Tako 18,70% u 2009. godini prerasta u 34,52% u 2013.godini. Ovakvom pozitivnom pristupu uključivanja antikoagulantne terapije zasigurno pogoduje i pozitivna suradnja svih razina zdravstvene zaštite u što boljoj prevenciji

cerebrovaskularnih bolesti kod bolesnika sa NvAF, starije životne dobi te komorbiditetima kao prediktorima razvoja moždanog udara.

Analizom ovih parametara po godinama vidi se pozitivan pomak u uključivanju antikoagulantne terapije u bolnici. Tako je postotak od 45,53% bolesnika koji nisu dobivali varfarin 2009.godine tijekom hospitalizacije, smanjen na 10,06% u 2013. godini.

Tijekom boravka u bolnici bolesnike sa moždanim udarom tretira se antikoagulantnom terapijom. Njih 355, tj. 49,37% dobilo je varfarin tijekom boravka u bolnici, a u 18,64% primjena antikoagulantne terapije preporučena je u otpusnom pismu. Ovisno o suradljivosti bolesnika, mogućnostima redovite kontrole putem primarne zdravstvene zaštite, donosi se odluka o njenoj primjeni.

Od 184 bolesnika sa NvAF koji su uzimali varfarin prije hospitalizacije, 97,28% je razvilo ishemijski moždani udar, dok je samo 2,72% dobilo hemoragijski moždani udar. Prosječna životna dob bolesnika koji su uzimali antikoagulacijsku terapiju prije dolaska u bolnicu, tj. prije razvoja moždanog udara, iznosila je 76 godina.

Dobrobit primjene varfarina izraženija je nakon raščlanjivanja ishoda bolesnika koji su trajno ostvarili terapijsku vrijednost protrombinskog indeksa iskazanog INR-om u rasponu od 2-3. U tih bolesnika rizik od tromboembolijskih komplikacija se smanjuje za čak 85%.<sup>22</sup> Kako je ranije i spomenuto, dvostruko agregacijsko liječenje (istodobna primjena acetilsalicilne kiseline i klopidogrela) manje je učinkovito u sprečavanju ishemijskih moždanih udara od primjene varfarina.<sup>24</sup>

Kod bolesnika koji i dožive ishemijski moždani udar tijekom primjene varfarina oštećenje mozga je značajno manje, a klinički oporavak značajno bolji u odnosu na bolesnike koji taj lijek nisu primjenjivali ili su uzimali antiagregacijska sredstva.<sup>25,26</sup> Pri tom težina ishemijskog moždanog udara negativno korelira s vrijednostima protrombinskog indeksa u trenutku njegova nastajanja.<sup>25,26</sup> Novije Schwammenthalovo istraživanje otklonilo strah da primjena varfarina prati veća učestalost hemoragijske konverzije moždanih ishemijskih infakta.<sup>27</sup>

Brojna istraživanja pokazuju da liječenje u bolesnika s NvAF nedovoljno primjenjuje, a u slučaju primjenjivanja ne pripisuje se u skladu s tromboembolijskim rizikom bolesnika.<sup>14</sup> Značajan postotak bolesnika s NvAF i velikim tromboembolijskim rizikom izložen je opasnostima od tromboembolijskih komplikacija. Važan je podatak sa veliki dio bolesnika s

NvAF unatoč primjeni varfarina ne postiže terapijske vrijednosti protrombinskog indeksa, pa samim tim ni potpunu zaštitu od mogućih tromboembolijskih događaja.<sup>15,26,28</sup>

Na ishemijski moždani udar otpada gotovo 90% svih tromboembolijskih događaja, a ujedno je to najteža najteža komplikacije NvAF.<sup>29,30</sup> Iako je rizik za pojavu moždanog infarkta u bolesnika s NvAF šesterostruko veći od rizika u bolesnika sa sinusnim ritmom, klinička istraživanja pokazuju da značajan broj bolesnika s NvAF nikad ne doživi tromboembolijsku komplikaciju. Procjena odluke o primjeni antikoagulansa ovisi o pridruženim bolestima i čimbenicima kardiovaskularnog rizika. Disfunkcija lijeve klijetke, koronarna bolest srca, prethodni tromboembolijski događaji, cerebrovaskularna bolest i čimbenici kardiovaskularnog rizika (dob, spol, arterijska hipertenzija, šećerna bolest) u bolesnika s NvAF značajno povećavaju rizik od nastanka tromboembolijskih komplikacija.<sup>29,31</sup>

Čimbenici tromboembolijskog rizika, potvrđeni nizom kliničkih istraživanja, ugrađeni su u bodovni sustav poznat pod akronimom CHADS<sub>2</sub> (engl. *Congestiv heart failure, Hypertension, Age > 75, Diabetes mellitus, Stroke*).<sup>32</sup> Prema tom sustavu vrednovanja veliki postotak bolesnika s NvAF pripadao je skupini umjerenog rizika u kojoj preporuka o primjeni i odabiru antiagregacijskog ili antikoagulantnog liječenja nije jasno određena. Tako se događalo da se dio pacijenata s umjerenim rizikom nepotrebno izlaže neželjenim učincima varfarina, dok se dio bolesnika nedovoljno štiti jednako valjanom primjenom acetilsalicilne kiseline.<sup>33</sup>

Unaprjeđenje sustava CHADS<sub>2</sub> u sustav vrednovanja CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc imalo je za cilj iz područja umjerenog rizika izdvojiti bolesnike s većom koristi od štetnosti primjene antikoagulantnog liječenja. Novi sustav za razliku od starog sustava koji je imao najveći tromboembolijski rizik iskazan zbrojem 6, ima sustav vrednovanja iskazan najvećim zbrojem 9. Pri tom se godišnji tromboembolijski rizik progresivno povećava s 1,3% u bolesnika sa zbrojem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc1, do 15,2% na godinu u bolesnika sa zbrojem 9. Zbog sklonosti ponavljanju tromboembolijskog događaja podatak o ranijoj tromboembolijskoj komplikaciji i u starom i novom sustavu procjene tromboembolijskog rizika vrjednovan je s dva boda, čime se ti bolesnici neovisno o drugim čimbenicima tromboembolijskog rizika, svrstavamo u skupinu u kojoj je antikoagulantno liječenje obavezno.

Dob bolesnika pokazala se nezavisnim pokazateljem tromboembolijskih komplikacija u Framinghamskoj kohorti, te se rizik od tromboembolijskih komplikacija progresivno

povećavao od 0.5% u bolesnika mlađih od 65 godina do 24% u osamdesetogodišnjaka, čak i u slučaju nepridruženih srčanih bolesti i čimbenika kardiovaskularnog rizika.<sup>35</sup> Novi sustav vrjednovanja CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc u odnosu na stari sustav CHADS<sub>2</sub> dobi bolesnika su pridružena dva boda, čime se bolesnici te dobi i u slučaju ne postojanja drugih čimbenika svrstavaju u skupinu velikog tromboembolijskog rizika, koja zahtijeva upotrebu antikoagulantne terapije.<sup>7</sup> Jednako tako je i pridruživanje po jednog boda ženskom spolu, dobi od 64 do 75 godina te bolestima žilnog sustava (koronarna bolest srca, periferna arteriopatija, aterosklerotski plakovi aorte) omogućeno je pribrajanje dodatnih bodova bolesnicima mlađim od 75 godina i njihovo svrstavanje u skupinu velikog rizika u kojoj je jedina ispravna terapijska odluka antikoagulantno liječenje, za razliku od dosadašnjeg svrstavanja u skupinu malog ili umjerenog rizika kojima je dovoljno i antiagregacijsko liječenje.<sup>7</sup>

Antikoagulantno ili antiagregacijsko liječenje mogu se primijeniti u bolesnika u umjerenom tromboembolijskom riziku (zbroj CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 1), ali je i u ovoj skupini bolesnika prednost dana antikoagulantnoj terapiji, dok se isključiva primjena acetilsalicilne kiseline preporuča se u bolesnika s NvAF i malim tromboembolijskim rizikom (zbroj CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 0), u kojih je prihvatljivo i neprimjenjivanje zaštitnog liječenja.<sup>7</sup>

Primjenu terapije varfarinom odlikuje uzak terapijski profil, te na njega utječe primjena drugih lijekova, konzumiranje alkohola, promjenjivost unosa i apsorpcije vitamina K, bolest jetara i bubrega.<sup>36</sup> Najčešće komplikacije primjene varfarina su životno opasna krvarenja u središnji živčani, probavni ili spolno-mokraćni sustav. Godišnji rizik od smrtonosnog krvarenja procijenjen je na 0.6%, za velika nesmrtonosna krvarenja 3%, a za mala krvarenja 9,6%.<sup>37</sup>

Rizik od smrtonosnih moždanih infarkta, ovisno o pojedinačnim značajkama bolesnika, kreće se u rasponu od 2.2% do 15.2%. Jednogodišnjom primjenom varfarina u 1000 bolesnika s nAF i 5%-tnim godišnjim rizikom od pojavnosti ishemijskog moždanog udara spriječiti će se 30 ishemijskih moždanih udara uz rizik pojave dvaju velikih krvarenja.<sup>38</sup>

Analize na više od 40000 bolesnika s nAF potvrdile su najpovoljniji terapijski raspon INR-a na 2.2-2.3.<sup>7</sup>

Najčešći razlog neprimjenjivanja trajne antikoagulantne terapije kod bolesnika s NvAF je strah od krvarenja opasnih po život. Radi brze procjene rizika od krvarenja, a temeljem

presječnog istraživanja s gotovo 4000 ispitanika, oblikovan je bodovni sustav HAS-BLED, u kojem je najveći zbroj bodova procijenjen bodovnim sustavom za jednog bolesnika iznosi 9.

Smrt, teško mentalno i tjelesno onesposobljavanje bolesnika kao posljedice tromboembolijske komplikacije, teže od posljedica možebitnog krvarenja, znanstveni dokazi su na strani antikoagulantnog liječenja.

Varfarin se primjenjuje kod bolesnika s NvAF u značajno manjem broju od broja bolesnika koji bi ga trebali uzimati prema smjernicama stručnih društava, upravo zbog straha od povećanog rizika od krvarenja, te zbog potreba trajnog praćenja učinka.<sup>39</sup>

Bolesnici koji primjenjuju terapiju varfarinom imaju tijekom 30-50% vremena njegova uzimanja vrijednost protrombinskog indeksa izvan terapijskih raspona.<sup>40</sup>

Upravo su to razlozi zbog kojih se teži pronalaženju novog ili novih antikoagulansa koji bi u usporedbi sa varfarinom imali jednaku ili veću učinkovitost, sa manje nuspojava i krvarenja opasnih po život.

Posljednjih nekoliko godina u kliničkoj praksi su se pojavili novi oralni antikoagulansi koje prema svojim farmakodinamskim osobinama dijelimo na: neposredne inhibitore protrombina (FIIa), poput dabigatrana, te inhibitore FXa, poput apiksabana i rivaroksabana.

Tri su kontrolirana randomizirana kliničko farmakološka istraživanja, RE-LY ( The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy), ARISTOTLE (The Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) i ROCKET AF (The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K in Atrial Fibrillation), uspoređivala kliničke učinke novih antikoagulansa i varfarina.<sup>41</sup> Njihovi rezultati pokazuju jednaku ili veću trombofilaktičku učinkovitost novih antikoagulansa (veće smanjenje pojavnosti ishemijskih moždanih udara i sustavnih tromboembolizama), uz značajno manju pojavu intrakranijalnih krvarenja, ali je u bolesnika liječenih novim oralnim antikoagulansima zabilježena veća učestalost velikih krvarenja u probavni sustav.<sup>42</sup>

RE-LY studija primjenjuje dabigatran u dvije dnevne doze po 110 mg, te je kao takav učinkovit u prevenciji ishemijskog moždanog infarkta i sustavnih embolizacija kao i varfarin u dozama prilagođenim terapijskom rasponu protrombinskog indeksa, te je kod bolesnika liječenih dabigatranom zabilježeno 20% manje velikih krvarenja.<sup>42</sup> Veće doze dabigatrana tj.

2x 150 mg dnevno povećavaju njegov tromboprolifaktičku učinkovitost, uz jednaku učestalost intrakranijalnih i veću učestalost gastrointestinalnih krvarenja.<sup>42</sup> Izglednu veću učinkovitost dabigatrana u odnosu na varfarin, neovisno u kojoj je dozi primjenjivan, njegovu učinkovitost pratilo 22%-tno povećanje rizika od nastajanja akutnog infarkta miokarda, i samim tim umanjilo njegovu prednost kao lijeka izbora, ali i uputilo na mogući zaštitni učinak varfarina u odnosu na nastajanje akutnih oblika koronarne bolesti.<sup>41</sup>

ARISTOTLE istraživanje ispituje trombofilaktički učinak apiksabana u dnevnoj dozi primjene od 5 mg, koji ima veći učinak od varfarina, uz manji postotak velikih intra i ekstrakranijalnih krvarenja.<sup>41</sup>

ROCKET-AF istraživanje uspoređuje trombofilaktički učinak rivaroksabana u dnevnoj dozi do 20 mg, a kod bolesnika s vrijednostima kreatinin klirensa 30-40 ml/min u dozi od 15mg/dan i varfarina doziranog u terapijskim rasponima INR-a nije dokazalo razliku između njihove tromboprolifaktičke učinkovitosti, uz istodobno bilježenje značajno manje intrakranijalnih krvarenja i smrtonosnih nekranijalnih krvarenja, ali više krvarenja u probavni sustav.

Novi oralni antikoagulansi imaju potencijalne nedostatke. Naime, ne postoji protuotrov, nije moguće izmjeriti njihov antikoagulantni učinak, teška je procjena suradljivosti bolesnika, nema preporuke za “premoštenje“ liječenja pred kirurško liječenje, nepoznat dugoročni sigurnosni profil, nema usporednih istraživanja učinka. Nadalje, dabigatran i apiksaban zahtijevanju dvokratnu dnevnu dozu, što može uzrokovati preskakanje doze, dabigatran uzrokuje probavne smetnje, a rivaroksaban i dabigatran zahtijevaju oprez kod bolesnika sa oslabljenom bubrežnom funkcijom. Zbog ovih nedostataka varfarin se još uvijek smatra antikoagulantnim lijekom izbora u bolesnika s nAF i klirensom kreatinina  $\leq 30$  ml/min, u bolesnika sa bolestima jetara, čije pridružene bolesti mogu poništavati učinak antikoagulantnih lijekova, te kod bolesnika kod kojih postoji rizik za krvarenje u probavni sustav.<sup>43</sup>

Nije zanemariv ni podatak o cijeni novih oralnih antikoagulansa. Jedino je dabigatran u pogledu cijene i učinkovitosti usporediv sa varfarinom u njegovim terapijskim vrijednostima. Do konačne odluke o upotrebi novih oralnih antikoagulansa, potrebno je uzeti u obzir uz potencijalnu štetnost i ekonomsku komponentu, te će varfarin još neko vrijeme biti lijek izbora u trombofilaktičnoj profilaksi.



## 6. ZAKLJUČAK

Veliki postotak bolesnika sa NvAF hospitaliziranih zbog moždanog udara, unatoč velikom riziku za tromboemboliju, nije prije hospitalizacije primao antikoagulantnu terapiju. Pozitivna je činjenica da se posljednjih godina povećava broj pacijenata koji uzimaju takav tip terapije u cilju prevencije moždanog udara. Također je u porastu i broj bolesnika hospitaliziranih zbog moždanog udara kojima je tijekom bolničkog liječenja propisano uzimanje antikoagulantne terapije. U suradnji sa bolesnikom, obitelji i liječnikom obiteljske medicine postižu se rezultati liječenja najoptimalniji za bolesnika.

Edukacije bolesnika i obitelji ako je potrebno o važnosti uzimanja antikoagulantne terapije, adekvatna suradljivost u pravilnom uzimanju ovog lijeka i suradnja sa primarnom zdravstvenom zaštitom ključni su faktori u liječenju. Kako je moždani udar bolest koja zahtjeva multidisciplinarnu suradnju kao i socijalno-ekonomsku podršku cjelokupne zajednice, važno mjesto ima prevencija. Zdrav stil života, redoviti sistematski pregledi i slične opće smjernice za prevenciju bolesti zasigurno imaju svoje mjesto u tom procesu. Bolesniku je važno osigurati redovite kontrole INR-a, u početku jedan put tjedno, a potom jednom mjesečno, uz edukaciju o dijetoterapiji te o znakovima možebitnih komplikacija uzimanja antikoagulantnih lijekova. Iako se životna dob za pojavu moždanog udara snizila, a napretkom medicine životni vijek produžio, moždani udar još uvijek u najvećem broju pogađa osobe starije životne dobi, koji kao takvi posebno zahtijevaju skrb kako obitelji tako i šire društvene zajednice važnost spomenutih mjera ima ključnu ulogu. Rizik za nastanak mogućih komplikacija i nuspojava najvjerojatniji je razlog zbog čega se antikoagulantna terapija unatoč smjericama ne primjenjuje u omjeru u kojem bi trebala. Pridržavanje adekvatnih terapijskih smjernica, praćenje novih spoznaja, te edukacija zdravstvenih djelatnika preduvjet su adekvatne i učinkovite skrbi, a samim tim i uspješne prevencije moždanog udara.



## 7. SAŽETAK

Koristeći metode biomedicinske statistike vršena je analiza pokazatelja bolesti 5.845 bolesnika s dijagnozom moždanog udara liječenih u Klinici za neurologiju KBC-a Split tijekom vremenskog razdoblja od 2009. do 2013. godine. Analizom općih karakteristika cijelog uzorka uočeno je da je najčešća bila dijagnoza ishemijskog moždanog udara (IMU), te da je ista postavljena u 87,70% bolesnika. 80,99% ispitanika bilo je živo u trenutku otpusta. Dijagnoza nevalvularne atrijske fibrilacije (NvAF) postavljena je u 12,30% bolesnika. Promatrajući kretanja tijekom promatranog razdoblja uočeno je da proporcija bolesnika sa NvAF iskazuje trend porasta, te je kreiran linearni trend model koji je u visokom stupnju reprezentativan. Promatrajući ispitanike prema spolu uočeno je da je dijagnoza IMU bila češća u žena, dok je preživljenje u trenutku otpusta bilo više u muških bolesnika. NvAF je bila značajno češća u oboljelih žena. Povezujući dijagnozu i ishod bolesti moguće je zaključiti da bolesnici s dijagnozom IMU u većem stupnju prežive bolest u odnosu na bolesnike s moždanim krvarenjem (ICH). I u bolesnika s moždanim udarom i NvAF najčešća je bila dijagnoza IMU. Promatrajući uzorak prema godinama promatranja uočeno je da je kretanje proporcije preživjelih muških bolesnika s ICH jednaka (konstantna), škao i da je konstantna proporcija umrlih žena s IMU. Prosječna starosna dob ispitanika u različitim godinama promatranja nije se statistički značajno razlikovala, dok je broj dana hospitalizacije u prve dvije godine bilježio pad, a zatim kontinuirani rast. Broj bolesnika sa NvAF koji primaju antikoagulantnu terapiju u prevenciji moždanog udara raste, a u porastu je i broj bolesnika kojima je tijekom hospitalizacije zbog moždanog udara preporučeno taj vid liječenja. Suradnja svih razina zdravstvene zaštite, edukacija bolesnika i obitelji kao i edukacija zdravstvenih djelatnika preduvjet su dobroj prevenciji ove bolesti koja je kompleksan socioekonomski problem.

## 8. SUMMARY

Largest percentage of patients with non-valvular atrial fibrillation, which were hospitalized for a stroke, did not take anticoagulant therapy prior to hospitalization, despite a high risk of thromboembolism. In the last few years the number of patients which take this type of treatment in order to prevent cerebrovascular diseases, has increased. Also, there is increasing number of patients hospitalized for a stroke to whom is recommended intake of anticoagulant therapy during hospitalization or after discharge. In collaboration with the patient, family and general practitioner, optimal treatment results for patients are achieved. The key factors in the successful treatment of patients are: education of patients and families about the importance of taking anticoagulant therapy, adequate compliance in proper administration of the drug and collaboration with the primary health care. Stroke is a disease that requires multidisciplinary collaboration as well as social and economic support of the whole community; therefore, an important place must be given to prevention. A healthy lifestyle, regular systematic reviews and similar general guidelines for the prevention of disease definitely have their place in prevention. It is important to provide to the patient education on dietotherapy, and education about signs of potential complications of taking anticoagulant therapy. Regular controls of INR (international normalized ratio), initially once a week, then once a month, are mandatory.

Although the life span for the appearance of a stroke dropped, the most affected are the elderly. This population requires special care from the family and wider social community. The risk of possible complications and side effects is the most likely reason why the anticoagulant therapy, despite the guidelines, is not applicable to the extent that it should.

Adherence to appropriate treatment guidelines, tracking of new knowledge with training of health professionals, are a precondition for an adequate and effective care and prevention of a stroke. By using the methods of biomedical statistics, we analyzed indicators of the disease on 5,845 patients from Clinical Hospital Centre Split, in the period from 2009 to 2013.

Analysis of the general characteristics of the entire sample revealed that the most common diagnosis was cerebrovascular insult, for the 87.70% of patients. Atrial fibrillation was observed in 12.30% of patients, and 80.99% of the patients survived the disease. In the period from 2009 to 2013 we can see that the proportion of patients with atrial fibrillation is

rising, with linear increasing trend, which is highly representative. Dividing the respondents by sex it was observed that cerebrovascular insult was more characteristic for women, while the higher degree of survival was observed in men. Atrial fibrillation is also more characteristic for females. By connecting the diagnosis and outcome of the disease, it can be concluded that patients with the stroke to a greater degree survive the disease. Observing the sample according to observation for years, we found that the the movement of the male patients with stroke is constant. This means that the proportion of deaths from the stroke in female sex is also constant. The average age of subjects in different years of observation was not significantly different, while the length of hospitalization (days) in the first two years have fallen, and then continued to grow. The number of patients with atrial fibrillation who are taking anticoagulant therapy to prevent cerebrovascular disease is growing. There has been an increase in the number of stroke patients that during hospitalization start anticoagulant therapy, or are advised on release. Cooperation at all levels of health care, education of patients and families, as well as education of healthcare teams, are a precondition for a good prevention of this disease, which is a complex socio-economic problem.

## 9. LITERATURA

1. Demarin V: Moždani udar-rastući medicinski i socijalno ekonomski problem. *Acta Clin Croat* 2004; 43 (Suppl 1):9-141
2. Ivančević Ž: MSD priručnik dijagnostike i terapije. Placebo d.o.o., Split, 2010
3. Kalousek M, Kalousek V, Popić J: Metode slikovnog prikaza u dijagnostici moždanog udara. *Acta Clin Croat* 2004; 43(Suppl 1):9-141
4. Demarin V, Lovrenčić-Huzjan A, Trkanjec Z, Vuković V, Vargek-Solter V, Šerić V, Lušić I, Kadojić D, Bielen I, Tuškan-Mohar L, Aleksić-Shihabi A, Dikanović M, Hat J, DeSyo D, Lupret V, Beroš V: Recommendations for stroke management 2006 update. *Acta Clin Croat* 2006; 45:219-285
5. Olsen TS, Langhorne P, Diener HC, Hennerici M, Ferro J, Sivenius J, Wahlgren NG, Bath P: European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16:311-337
6. Go AS, Hylek EM, Phillips KA i sur: Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the An Ticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285:2370-5
7. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY i sur: European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010; 31:2369-429
8. Stewart S, Murphy N, Walker A, Mc Guire A, Mc Murray JJ, Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004; 90:286-92
9. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, Mc Murray JJ: A population-based study of the long-term risk associated with atrial fibrillation: 20 years follow up of the Renfrew/ Paisley Study. *Am J Med* 2002;113:359-64
10. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB i sur: Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52
11. Šmalcelj A: Suvremeni pogledi na fibrilaciju atrijske. *Medicus* 2003; 12:101-7
12. Eckstein J, Kuhne M, Oswald S, i sur: Mapping of atrial fibrillation-basic research and clinical applications. *Swiss Med Wkly* 2009;139:496-504
13. Watson T, Shantisila E, Lip GY: Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009;373:155-6

14. Poli D, Lip YHG, Antonucci E, Grifoni E, Lane D: Stroke risk stratification in a „Real world“ elderly anticoagulated atrial fibrillation population. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22:25-30
15. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A i sur: Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949-53
16. O' Donnell M, Oczkowski W, Fang J i sur: Preadmission antithrombotic treatment and stroke severity in patient with atrial fibrillation and acute ischemic stroke: an observational study. *Lancet Neurol* 2006;5:749-54
17. Howard PA: Guidelines for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Drugs* 1999 Dec;58(6):997-1009
18. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B: Plcebo–controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989;1:175-9
19. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K,i sur: Varfarin versus aspirin stroke prevention in an eledery community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Treatment of the Aged study, BAFTA): A randomised controled trial. *Lancet* 2007; 370:493-503
20. van Walraren C, Hart RG, Singer DE, i sur: Oral anticoagulants vs.aspirin in non valvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis.*JAMA* 2002;288:2441-8
21. Bergovec M, Vražić H: Antiagregcijska terapija. *Medicus* 2010;3:181-190
22. Hart RG; Pearce LA, Aguilarn MI: Meta-analysis:antithrombotic therapy to prevent stroke in patient who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67
23. Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Međunarodna klasifikacija bolesti MKB-10. Medicinska naklada, Zagreb,1994
24. Connolly S, Pogue J, Hart R i sur: Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W):a radomized contolled trial. *Lancet* 2006;67:1903-12
25. Hannon N, Callaly E, Moore A i sur: Improved late survival and disability after stroke with therapeutic anticoagulation for atrial fibrillation:a population study. *Stroke* 2011;42:2503-8
26. Inderedavik B, Rohweder G, Lydersen: Frequency and effect of optimal anticoagulation before onset of ischaemic stroke in patient with known atrial fibrillation. *J Intern Med* 2005; 258:133-44

27. Schwammenthal Y, Bornstein N, Schwammenthal E i sur: Relation of effective anticoagulation in patients with atrial fibrillation to stroke severity and survival (from the National acute stroke Israeli survey. *Am J Cardiol* 2010; 105:411-6
28. Gladstone DJ, Bui E, Fang J i sur: Potentially preventable strokes in high-risk patient with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke* 2009;40:235-4016.
29. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ: A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year followup of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359–64
30. 30.. Martini C, De Santis F, Sacco S i sur: Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population based study. *Stroke* 2005;36:1115–9
31. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ i sur: Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422–34
32. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ: Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–70
33. Lip GY: Anticoagulation therapy and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation at 'moderate risk' (CHADS2 score): simplifying stroke risk assessment and thromboprophylaxis in real-life clinical practice. *Thromb Haemost* 2010;103:683–5
34. Karthikeyan G, Eikelboom JW: The CHADS2 score for stroke risk stratification in atrial fibrillation – friend or foe? *Thromb Haemost* 2010;104:45–8.
35. Marinking R, Lip GY, Fiotti N, Giansante C, Lane DA: Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: Implications for thromboprophylaxis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:827-37
36. Fox KAA, White H, Opie JJS, Gersh BJ, Opie LH: Antithrombotic agents: platelet inhibitors, anticoagulants, and fibrinolytics. U: Opie LH, Gersh BJ. ur. *Drugs for the heart*, 7. izd. Philadelphia: Saunders;2009, str. 319–24
37. Palareti G, Cosmi B: Bleeding with anticoagulation therapy – who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost* 2009; 102:268–78
38. Hankey GJ: Anticoagulant therapy for patients with ischaemic stroke. *Nat Rev Neurol* 2012;8:319–28

39. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY: Anovel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey Chest 2010;138:1093–100
40. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM i sur: Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patient. Thromb Haemost 2011;106:968–77
41. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD i sur: RE-LY study group. Dabigatran compared with warfarin in patient with atria fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. Lancet Neurol 2010;9:1157–63
42. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC i sur: Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trail. Lancet Neurol 2012;11:503–11
43. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J i sur: ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883–91
44. Krstulović Jelić D: Antikoagulacijska terapija u prevenciji ishemijskog moždanog udara kod bolesnika sa fibrilacijom atrijske. Medicinski fakultet Split, 2007

## 10. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Dolores Poljak

**Datum rođenja:** 08. srpnja 1974. godine

Mjesto rođenja: Split

**Kućna adresa:** Fausta Vrančića 3, 21000 Split

Broj telefona: 021/464-334

Elektronička pošta: dpoljak74@gmail.com

### **Radno iskustvo:**

1995.-1996. Medicinska sestra- pripravnik

1996-2006. Medicinska sestra-Klinika za unutarnje bolesti, Hitni interni prijam

2006.-2013. Prvostupnica sestrinstva-Klinika za unutarnje bolesti, Hitni interni prijem

2013.-2015. Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma

### **Školovanje:**

1988.-1992. Zdravstveni obrazovni centar u Splitu

2002.-2005. Medicinski fakultet Split, Stručni studij sestrinstva

2011.-2015. Odjel zdravstvenih studija u Splitu, Diplomski studij sestrinstva

Strani jezik: engleski

**Ostale aktivnosti:** članica Izvršnog odbora Hrvatske komore medicinskih sestara i tehničara za Splitsko-dalmatinsku županiju

- članica Izvršnog odbora Društva za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma HUMS-a
- članica Upravnog odbora Hrvatskog katoličkog društva medicinskih sestara i tehničara, podružnica Split