

SPOL IN FUNKCIJSKI IZID TROMBOLITIČNEGA ZDRAVLJENJA AKUTNE ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI V SPLOŠNI BOLNIŠNICI CELJE

SEX-DIFFERENCES AND FUNCTIONAL OUTCOME IN ACUTE ISCHAEMIC STROKE AFTER THROMBOLYSIS IN THE CELJE GENERAL HOSPITAL

Andrej Bavec¹, dr. med., prim. asist. mag. Lidija Plaskan², dr. med.

¹Thermana Laško d.d., Laško

²Splošna bolnišnica Celje, Celje

Izvleček

Izhodišča:

Raziskave, ki proučujejo razlike med spoloma in njihov vpliv na funkcijski izid po trombolitičnem zdravljenju ishemične možganske kapi (IMK), imajo različne, tudi nasprotujoče si rezultate. Namen raziskave je bil proučiti klinične značilnosti in funkcijski izid oseb po IMK glede na spol.

Metode:

V retrospektivno raziskavo je bilo vključenih vseh 141 bolnikov, ki so bili zaradi akutne IMK zdravljeni s trombolizo v Splošni bolnišnici Celje od 1. 2. 2012 do 31.12. 2014. Podatke za analizo smo zbrali iz medicinske dokumentacije. Izključitveno merilo je bilo naknadno zdravljenje z mehansko revaskularizacijo ($n=7$). Za oceno razlik med spoloma smo uporabili test t in hi-kvadrat test. Funkcijski izid trombolitičnega zdravljenja smo ocenili z modificirano Rankinovo lestvico (mRS) in ga podali kot razmerje obojestranskih tveganj.

Rezultati:

Delež žensk je bil 42 %, bile so starejše kot moški (povprečna razlika 9,3 leta, 95 % interval zaupanja (IZ) 5,3 – 13,3 let, $p<0,001$) in s hujšo stopnjo nevrološke okvare, ocenjeno z lestvico NIHSS za povprečno 3,0 točke (IZ od 0,9 do 5,0; $p=0,006$). Med vaskularnimi dejavniki tveganja za slab izid sta bili pri ženskah pogostejši arterijska hipertenzija ($p=0,019$) in atrijska fibrilacija ($p=0,018$). Ocenjeno razmerje obojestranskih tveganj

Abstract

Background:

Several studies investigating the relation between sex and functional outcome after thrombolysis in ischaemic stroke patients show conflicting results. The aim of our study was to assess sex-differences in clinical characteristics and functional outcome in this population.

Methods:

Our retrospective study included all 141 ischaemic stroke patients treated with thrombolysis at the Celje General Hospital between 1 February 2012 and 31 December 2014. The data were obtained from medical records. The patients who were later treated with mechanical revascularization were excluded ($n = 7$). Statistical comparisons between women and men were done using t -test and chi-squared test. Functional outcome was measured with modified Rankin scale (mRS). Odds ratio for poor functional outcome was estimated using multiple logistic regression.

Results:

Forty-two per cent of patients were women; they were older than men on average (mean difference 9.3 years, 95 % confidence interval (CI) 5.3 – 13.3 years, $p<0.001$) and suffered more severe stroke on average as measured with the NIHSS scale (mean difference 3.0 points, CI 0.9 – 5.0, $p=0.006$). Among vascular risk factors for poor outcome, arterial hypertension ($p = 0.019$) and atrial fibrillation ($p = 0.018$) were more common in women. The

za slab funkcijski izid (ocena mRS 3-6) žensk v primerjavi z moškimi je bilo ob odpustu iz bolnišnice 2,5 (IZ 1,2-5,2, $p=0,017$), ob kontrolnem pregledu pa 1,0 (IZ 0,3-3,2, $p=0,930$).

Zaključki:

Ženske so v večji meri zastopane v višjih starostnih skupinah, v katerih so možganska kap in pridružene bolezni pogostejše, ter ob tem utrpijo obsežnejše nevrološke okvare kot moški. To je lahko povezano s funkcijskim izidom po trombolitičnem zdravljenju.

Ključne besede:

trombolitična terapija; ženske; starostna porazdelitev; čas do zdravljenja

estimated odds ratio for poor functional outcome (mRS score 3-6) in women as compared to men was 2.5 (CI 1.2-5.2, $p = 0.017$) at discharge and 1.0 (CI 0.3-3.2, $p = 0.930$) at follow-up.

Conclusions:

Women are overrepresented in higher age groups in which stroke is more common and comorbidities more frequent. This could be related to severity of neurological impairment in stroke and potentially influence functional outcome after thrombolytic treatment.

Keywords:

thrombolytic therapy; female; age distribution; time-to-treatment

UVOD

Možganska kap (MK) je za ishemično boleznijo srca drugi najpogostejši vzrok smrti in tretji najpogostejši vzrok invalidnosti v svetu (1). Absolutno število umrlih, pojavnost in breme zaradi zmanjšane zmožnosti zaradi posledic MK se v svetu povečuje (1). Glavni vzroki za to so najverjetneje izboljšanje zdravljenja in oskrbe, staranje ter rast števila prebivalstva v kombinaciji s povečano prisotnostjo številnih spremenljivih dejavnikov tveganja (1).

Epidemiološki podatki za Slovenijo kažejo, da je MK vodilni vzrok invalidnosti in drugi najpogostejši vzrok smrti med ženskami ter četrti med moškimi. V vseh starostnih skupinah zaradi možganske kapi zbolijo več moških kot žensk (2). Do leta 2006 se je stopnja umrljivosti zaradi MK v Sloveniji zmanjševala, po tem letu pa je začela naraščati pri obeh spolih (2). V Sloveniji se zaradi MK zdravi približno 4.400 prebivalcev letno. V približno dveh tretjinah gre za ishemično možgansko kap (IMK) (3).

Akutna IMK nastane zaradi zapore arterijske oskrbe možganov. To vodi do odmiranja možganskega tkiva in s tem povezanih funkcijskih motenj. Cilj zdravljenja IMK je čim hitrejša sprostitve arterijske zapore in ponovna vzpostavitev možganskega pretoka krvi ter s tem zmanjšanje poškodbe tkiva in izboljšanje funkcijskega izida zdravljenja. Uveljavljena metoda vzročnega zdravljenja akutne IMK je tromboliza z intravenskim dovajanjem rekombinantnega tkivnega aktivatorja plazminogena (rt-PA). Rt-PA je v Evropi registriran za uporabo pri izbranih bolnikih z IMK znotraj 4,5 ure po pojavu simptomov. Zdravljenje z rt-PA do 6 ur po pojavu simptomov pri različnih stopnjah IMK v različnih starostnih skupinah zmanjša delež umrlih in izboljša funkcijski izid v primerjavi s placebom (4).

S slabšim funkcijskim izidom so povezani višja starost, hiperglikemija, visoka ocena nevrološke okvare po lestvici Nacionalnega

zdravstvenega inštituta za možgansko kap (*angl.* National Institutes of Health Stroke Scale - NIHSS) in velikost infarkta, ki ga prikaže slikovna diagnostika (5). Tisti, ki so zdravljeni s trombolizo v prvih treh urah, imajo bistveno večjo korist kot tisti, ki so bili zdravljeni kasneje (4).

Raziskave, ki proučujejo razlike med spoloma in njihov vpliv na funkcijski izid po trombolitičnem zdravljenju IMK, imajo različne, tudi nasprotujoče si rezultate. Nekatere raziskave nakazujejo, da imajo ženske večjo korist od trombolitičnega zdravljenja kot moški (6, 7). Nasprotno druge raziskave kažejo, da imajo ženske po trombolizi podoben (8, 9) ali celo slabši (10-12) izid kot moški.

V raziskavi smo želeli glede na spol proučiti klinične značilnosti in funkcijski izid bolnikov, ki so bili v Splošni bolnišnici Celje (SB Celje) zaradi IMK zdravljeni s trombolizo.

METODE

V retrospektivno raziskavo smo vključili vse bolnike ($n=141$), ki so bili v SB Celje od 1. februarja 2012 do 31. decembra 2014 zaradi akutne IMK zdravljeni s trombolizo. Iz razpoložljive medicinske dokumentacije smo za analizo zbrali podatke o starosti, spolu, žilnih dejavnikih tveganja (arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, dislipidemija, atrijska fibrilacija, kajenje, predhodna kap ali tranzitorna ishemična ataka), podatke o oceni NIHSS pred zdravljenjem, o času od pojava simptomov do prihoda na urgenco, o času od prihoda v bolnišnico do trombolize, podatke o času od pojava simptomov do trombolize, trajanju hospitalizacije ter podatke o oceni po modificirani Rankinovi lestvici (*angl.* modified Rankin scale - mRS) pred IMK, ob odpustu in ob kontrolnem pregledu. Oceno ob kontrolnem pregledu je opravil specialist fizikalne in rehabilitacijske medicine ali specialist nevrologije. V analizo niso bili vključeni podatki bolnikov, ki so bili naknadno zdravljeni z mehansko revaskularizacijo ($n=7$).

Za starost, oceno NIHSS in na čas vezane spremenljivke smo izračunali povprečne vrednosti ter razlike, ki smo jih primerjali s testom *t* za neodvisne vzorce. Preostale klinične značilnosti smo predstavili kot deleže in jih primerjali s hi-kvadrat testom. Funkcijski izid trombolitičnega zdravljenja smo ocenili z mRS. Ocena od 0 do 2 po mRS predstavlja dober funkcijski izid, ocena od 3 do 6 pa slab izid (8–11). Rezultat statistične analize za dober oziroma slab izid smo podali kot razmerje oboj, ki smo ga ocenili z modelom logistične regresije, v katerem smo dodatno upoštevali različne dejavnike. Mejo statistične značilnosti smo postavili pri $p = 0,05$. Za statistično analizo smo uporabili program IBM SPSS Statistics za Macintosh, verzija 23.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ZDA).

REZULTATI

Opis bolnikov s kliničnimi značilnostmi

V obravnavanem obdobju je bilo v SB Celje zaradi akutne ishemične možganske kapi s trombolizo zdravljenih 141 bolnikov. Pri sedmih bolnikih so za tem opravili še mehansko revaskularizacijo, tako smo v analizo zajeli podatke 134 bolnikov. Delež žensk je bil 42 % in moških 58 %. Ženske so bile v povprečju stare 76,2 leta (SO 9,3, interkvartilni razmik 69,5 – 82,0, mediana 77,5).

Moški so bili v povprečju stari 66,9 let (SO 12,9, interkvartilni razmik 59,5 – 77,0, mediana 70,0). Med skupinama je bila statistično značilna povprečna razlika 9,3 leta (95 % interval zaupanja 5,3 – 13,3 let; $p < 0,001$).

Stopnjo nevrološke okvare zaradi kapi smo ocenili z lestvico NIHSS, ki vključuje več področij. Višja ocena kaže na hujši nevrološki deficit. Ženske so imele povprečno oceno NIHSS pred trombolizo 15,2 (SO 6,5, interkvartilni razmik 10,0–21,0, mediana 16,0). Moški so imeli povprečno oceno 12,2 (SO 5,7, interkvartilni razmik 6,75–17,25, mediana 12,0). Med skupinama je bila statistično značilna povprečna razlika 3,0 (95 % interval zaupanja 0,9 – 5,0; $p = 0,006$).

Večina oseb (93 %) pred MK ni potrebovala pomoči (mRS ocena 0–2), razlika med moškimi in ženskami ni bila statistično značilna. Najpogostejši žilni dejavnik tveganja za slab izid po MK je bila arterijska hipertenzija, ki je bila pogostejše prisotna pri ženskah kot pri moških ($p = 0,019$). Prav tako je bila pri ženskah že pred MK pogostejše znana atrijska fibrilacija ($p = 0,018$). Pojavnost preostalih dejavnikov tveganja za MK, vključenih v analizo, se med spoloma ni statistično značilno razlikovala (Tabela 1).

Čas od pojava simptomov do začetka obravnave v bolnišnici in nato do začetka trombolize (*angl.* door-to-needle time) se, tako kot tudi skupni čas od pojava simptomov do trombolize, med spoloma ni statistično značilno razlikoval (Tabela 2).

Tabela 1: Klinične značilnosti žensk v primerjavi z moškimi.

Table 1: Clinical characteristics of women compared with men.

Značilnost Characteristic	Ženske Women (<i>n</i> =56)	Moški Men (<i>n</i> =78)	Vrednost <i>p</i> <i>p</i> -value
Starost, leta (SO) Age, years (SD)	76,2 (9,3)	66,9 (12,9)	<0,001 *
NIHSS pred trombolizo (SO) NIHSS before thrombolysis (SD)	15,2 (6,5)	12,2 (5,7)	0,006 *
mRS ocena 0-2 pred IMK <i>n</i> / <i>N</i> [%] mRS score 0-2 before IS <i>n</i> / <i>N</i> [%]	49/52 (94,2)	66/72 (91,7)	0,587 ⁺
Arterijska hipertenzija <i>n</i> / <i>N</i> [%] Hypertension <i>n</i> / <i>N</i> [%]	52/55 (94,5)	61/76 (80,3)	0,019 ⁺
Sladkorna bolezen <i>n</i> / <i>N</i> [%] Diabetes <i>n</i> / <i>N</i> [%]	11/53 (20,8)	21/77 (27,3)	0,397 ⁺
Hiperholesterolemija <i>n</i> / <i>N</i> [%] Hypercholesterolemia <i>n</i> / <i>N</i> [%]	27/49 (55,1)	42/71 (59,2)	0,659 ⁺
Kajenje <i>n</i> / <i>N</i> [%] Smoking <i>n</i> / <i>N</i> [%]	7/33 (21,2)	20/61 (32,8)	0,236 ⁺
Predhodna TIA/IMK <i>n</i> / <i>N</i> [%] Previous TIA/IS <i>n</i> / <i>N</i> [%]	17/49 (34,7)	20/61 (32,8)	0,833 ⁺
Atrijska fibrilacija <i>n</i> / <i>N</i> [%] Atrial fibrillation <i>n</i> / <i>N</i> [%]	16/49 (32,7)	11/75 (14,7)	0,018 ⁺

Legenda: *Studentov test *t*; ⁺Pearsonov test hi-kvadrat; SO – standardni odklon; mRS – modificirana Rankinova lestvica; NIHSS – lestvica Nacionalnega zdravstvenega inštituta za možgansko kap; TIA – tranzitorna ishemična ataka; IMK – ishemična možganska kap.

Legend: *Student *t*-test; ⁺Pearson chi-squared test; SD – standard deviation; mRS – modified Rankin scale; NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale; TIA – transient ischemic attack; IS – ischaemic stroke.

Tabela 2: Časovni okvir zdravljenja glede na spol.**Table 2:** Time frame of treatment in women and men.

Značilnost Characteristic	Ženske Women (n=56)	Moški Men (n=78)	Povprečna razlika Mean difference	(95 % interval zaupanja) (95 % confidence interval)	Vrednost p p-value
Povprečen čas od pojava simptomov do trombolize, minute (SO) Average time from symptom onset to thrombolysis, minutes (SD)	158,4 (49,4)	167,1 (61,1)	-8,6	[-28,5 – 11,2]	0,390 *
Povprečen čas od pojava simptomov do prihoda na urgenco, minute (SO) Average time from symptom onset to emergency department arrival, minutes (SD)	92,0 (50,3)	96,9 (49,9)	-4,9	[-22,7 – 12,9]	0,588 *
Povprečen čas od prihoda na urgenco do trombolize, minute (SO) Average time from emergency department arrival to thrombolysis, minutes (SD)	67,0 (22,7)	73,2 (39,8)	-6,2	[-18,2 – 5,8]	0,311 *

Legenda: SO – standardni odklon; *Studentov test t

Legend: SD – standard deviation; *Student t-test

Funkcijski izid zdravljenja s trombolizo

Funkcijski izid zdravljenja smo ocenili ob odpustu iz bolnišnice in ob kontrolnem pregledu (Tabela 3). Hospitalizacija bolnikov (n=134) je v povprečju trajala 16,5 dni (SO 15,9; interkvartilni razmik 9,0-20,0; mediana 13,0). Ženske so bile v bolnišnici v povprečju dva dni dlje kot moški, vendar razlika med spoloma ni bila statistično značilna. V času zdravljenja v bolnišnici je umrlo 14 bolnikov (osem žensk, šest moških), pri katerih je bolnišnično zdravljenje v povprečju trajalo 20,4 dni (SO 40,9, interkvartilni razmik 2,0-17,5; mediana 6,0). Bolniki (n=51) so kontrolni pregled opravili 11,9 meseca po odpustu iz bolnišnice (SO 7,8; interkvartilni razmik 7-14; mediana 11). V analizo funkcijskega izida ob kontroli je zajetih tudi sedem bolnikov (štiri ženske, trije moški), ki so umrli v povprečju 9,9 meseca po odpustu iz bolnišnice (SO 6,4; interkvartilni razmik 2,0-15,0; mediana 11,0).

Ugotovili smo statistično značilno povezavo med spolom in funkcijskim izidom ob odpustu ($\chi^2(1) = 5,854$; $p = 0,016$). Razmerje obolevnosti za slab funkcijski izid (ocena mRS 3-6) žensk v primerjavi z moškimi je bilo ob odpustu iz bolnišnice 2,5 (95 % interval zaupanja 1,2-5,2, $p = 0,017$). V modelu logistične regresije je bilo ob upoštevanju dejavnikov (starost, ocena mRS pred kapjo, čas od pojava simptomov do trombolize, ocena NIHSS pred trombolizo, arterijska hipertenzija, atrijska fibrilacija, sladkorna bolezen, hiperholesterolemija, kajenje, predhodna tranzitorna ishemična ataka ali možganska kap) ocenjeno razmerje obolevnosti za slab funkcijski izid žensk v primerjavi z moškimi ob odpustu 2,4 (95 % interval zaupanja 0,5-11,7, $p = 0,290$).

Ob kontrolnem pregledu med spolom in dobrim funkcijskim izidom nismo ugotovili statistično značilne povezave ($\chi^2(1) = 0,008$; $p = 0,930$). Razmerje obolevnosti za slab funkcijski izid (ocena mRS 3-6) žensk v primerjavi z moškimi je bilo ob kontroli 1,0 (95 % interval zaupanja 0,3-3,2; $p = 0,930$).

Tabela 3: Funkcijski izid in trajanje hospitalizacije glede na spol.**Table 3:** Functional outcome and length of hospital stay in women and men.

	Ženske Women (n=56)	Moški Men (n=78)	P vrednost P value
Trajanje hospitalizacije, dnevi (SO) Length of hospital stay, days (SD)	17,6 (21,3)	15,6 (10,8)	0,481 *
mRS ocena 0-2 ob odpustu n/N [%] mRS score 0-2 at discharge n/N [%]	15/56 (26,8)	37/78 (47,4)	0,016 ⁺
mRS ocena 0-2 ob kontroli n/N [%] mRS score 0-2 at follow-up n/N [%]	11/20 (55,0)	18/32 (56,3)	0,930 ⁺

Legenda: ⁺Pearson hi kvadrat; *Student t testLegend: ⁺Pearson chi square; *Student t test

RAZPRAVLJANJE

V raziskavi, v katero so bili vključeni vsi bolniki, ki so bili v SB Celje zdravljeni s trombolizo zaradi akutne IMK, je r-tPA prejel manjši delež žensk kot moških. Ob tem so bile ženske starejše in imele pred trombolizo težjo nevrološko okvaro. O podobni zastopanosti med spoloma in starostni strukturi so poročali tudi v drugih epidemioloških raziskavah (13, 14). Kljub upoštevanju teh razlik je bilo v metaanalizi podatkovnih baz 18 raziskav ugotovljeno, da imajo ženske po akutni IMK 30 % manjšo verjetnost, da bodo zdravljene z r-tPA (15). Podobno je bilo ugotovljeno tudi v nizozemski raziskavi o spodbujanju trombolize pri akutni IMK, v kateri so nižji delež tako zdravljenih žensk pripisali kasnejšemu prihodu žensk v bolnišnico (16). Možni razlogi za to so neznaki simptomi MK in v povprečju višja starost žensk. Pri ženskah se, v primerjavi z moškimi, MK manj verjetno kaže s tipičnimi simptomi, vključno s težavami pri hoji, motnjami ravnotežja in omotico (17). To lahko prispeva k postavitvi napačne diagnoze, sprejetju na običajni oddelek namesto v enoto za osebe po možganski kapi in posledično k slabšemu izidu zdravljenja (18). Starejši ljudje pogosteje živijo sami in utrpijo kap brez prisotnosti prič. Samsko življenje tudi lahko oteži iskanje pomoči in povzroči zakasnelo ustrezno napotitev ter diagnostični proces (16).

V nasprotju z rezultati omenjenih raziskav analiza bolnikov, zdravljenih s trombolizo v SB Celje, ni pokazala statistično značilnih razlik med spoloma v času od pojava simptomov do pričetka trombolize (Tabela 2). Prav tako nismo našli razlik v času od pojava simptomov do prihoda v bolnišnico in nato trajanju obravnave do pričetka trombolize. Podobno tudi analiza avstrijskega registra bolnikov po preboleli MK ob upoštevanju starosti ni pokazala razlik v kakovosti oskrbe med spoloma s primerljivimi časi od pojava simptomov do prihoda na urgenco in nato do trombolize ter enako pogostostjo aplikacije r-tPA (12) specifically regarding stroke unit (SU). Analiza nemškega registra MK pri bolnikih, mlajših od 80 let, prav tako ni pokazala razlik v pogostosti zdravljenja z r-tPA med spoloma, so pa bile ženske redkeje sprejete v enote za možgansko kap kot moški (19).

Rezultati analize trombolitičnega zdravljenja v SB Celje nakazujejo slabši kratkoročni funkcijski izid zdravljenja pri ženskah, medtem ko dolgoročno razlike v izidu zdravljenja med spoloma niso bile izražene. Ženske so ob odpustu iz bolnišnice pogosteje potrebovale pomoč pri opravljanju osnovnih dnevnih aktivnostih in/ali hoji zaradi slabšega funkcijskega stanja, vendar razlika med spoloma ob upoštevanju drugih dejavnikov, vključenih v analizo, ni bila statistično značilna. Podobno kažejo tudi rezultati velike evropske multicentrične raziskave, v katerih je bil pri bolnikih, zdravljenih s trombolizo, po treh mesecih pri ženskah pogosteje ugotovljen slab funkcijski izid zdravljenja, ki ni bil odvisen od starosti (10). Tudi analiza avstrijskega registra MK je pokazala slabši funkcijski izid žensk po treh mesecih kljub enaki akutni oskrbi in primerljivem obsegu nevrorehabilitacije med spoloma (12). Ob tem so ugotavljali tudi višjo smrtnost žensk, ki pa je bila povezana predvsem z višjo starostjo (12). Višje tveganje za smrt po MK je pri ženskah ob višji starosti povezano tudi s stopnjo nevrološke okvare zaradi MK, z atrijsko fibrilacijo in zmanjšano zmožnostjo oz. slabšim funkcijskim stanjem pred kapjo (20).

Več raziskav, v katerih so proučevali povezavo med spolom in funkcijskim izidom po trombolizi, kaže nasprotujoče si rezultate. Tako je bilo v eni od raziskav ugotovljeno, da imajo moški in ženske različno napoved izida, ki je odvisna od starosti (21). Ženske v srednji starostni skupini (od 51 do 60 let) so imele boljši funkcijski izid kot moški, medtem ko so imeli moški v višji starosti (nad 80 let) boljši funkcijski izid kot ženske (21). Nasprotno so imele v danski raziskavi mladih bolnikov z IMK (starih od 18 do 50 let) ženske po 13 letih spremljanja 2- do 3-krat večje tveganje za slab izid kot moški (22). Druge raziskave niso pokazale razlik med spoloma v odzivu na r-tPA in v skupnem funkcionalnem izidu po treh mesecih (6–8) $n=4575$, 24.3% r-tPA, niti pri bolnikih, starejših od 80 let (9). V dveh raziskavah je bila ob upoštevanju različnih dejavnikov tveganja in višje smrtnosti pri moških ugotovljena celo relativno večja koristnost trombolize pri ženskah kot pri moških (6, 7). Teh ugotovitev v metaanalizi individualnih podatkov bolnikov z akutno IMK iz devetih randomiziranih kontroliranih raziskav niso potrdili (23). Pri tem je zanimiva nižja zastopanost žensk (manj kot 45 % preiskovancev) v osmih od devetih vključenih raziskav kot tudi v metaanalizi individualnih podatkov bolnikov (45 %). Po spolu uravnotežena randomizacija raziskav zdravljenja IMK bi omogočila bolj pošteno primerjavo moških in žensk. Tako bi dovoljevala bolj zanesljivo sklepanje glede kakršne koli morebitne interakcije med spolom in učinkovitostjo trombolize pri zdravljenju akutne IMK (24).

Pomen rezultatov za rehabilitacijo

Pri bolnikih po preboleli MK, ki niso zdravljeni s trombolizo, je zgodnejši začetek rehabilitacije povezan z večjo samostojnostjo v dnevnih aktivnostih in še posebej izboljšanjem funkcije gibanja spodnjih udov po 12 mesecih v primerjavi z odloženim začetkom (25). Nasprotno je bil v raziskavi pri bolnikih, zdravljenih s trombolizo, ki so začeli z gibanjem v 24 urah, večji obseg zelo zgodnje mobilizacije povezan z znižanjem obetov za ugoden izid po treh mesecih (26). V prihodnjih raziskavah bo potrebno podrobneje proučiti povezavo med obsegom mobilizacije in odzivom, saj je zgodnja mobilizacija po MK priporočena v številnih kliničnih smernicah. Čeprav se večina nevrološkega okrevanja zgodi že pred začetkom bolnišnične rehabilitacije, se funkcionalno stanje bolnikov, zdravljenih s trombolizo, v nadaljnjem poteku rehabilitacijskega obdobja izboljšuje hitreje in v večji meri, kar nakazuje, da se koristni učinki trombolize nadaljujejo tudi v obdobju po akutni fazi (27). V večini raziskav, v katerih so proučevali funkcijski izid trombolitičnega zdravljenja, so kot merilo funkcijskega izida uporabili mRS. Za celovito oceno funkcijskega stanja po MK in spremljanje okrevanja so primernejši drugi merilni instrumenti, kot so lestvice NIHSS, Barthel indeks ali lestvica funkcijske neodvisnosti (FIM) (28).

Omejitve raziskave

Pomanjkljivost raziskave je, da zaradi retrospektivnosti in pomanjkljive dokumentacije ni bilo možno uporabiti primernejših merilnih instrumentov za ocenjevanje funkcijskega izida. Vsi bolniki so ob odpustu prejeli navodilo, naj pridejo na kontrolni pregled. Kljub temu je kontrolni pregled opravilo le 45 bolnikov,

kar ob upoštevanju sedmih umrlih predstavlja manj kot polovico bolnikov, ki so bili zdravljeni s trombolizo. Razlog za manj kontrolnih pregledov je lahko v organizaciji zdravstvene oskrbe, saj Enota za možgansko kap v SB Celje pokriva več regij, kjer delujejo tudi regionalne bolnišnice in nevrološke ambulante, v katerih je možno vodenje bolnikov po preboleli možganski kapi. Na kontrolni pregled je prišlo več bolnikov z dobrim funkcijskim izidom, kar je pričakovano, saj so ti sposobni skrbeti zase brez tuje pomoči.

ZAKLJUČEK

Razlike med spoloma v pojavnosti MK so lahko posledica bioloških in družbenih dejavnikov. Zaradi daljše življenjske dobe so ženske v večji meri zastopane v starostnih skupinah, v katerih so kap in pridružena obolenja pogostejša, ob tem utrpijo tudi obsežnejše nevrološke okvare kot moški. Čas od pojava simptomov do pričetka trombolize se med spoloma ni razlikoval, čeprav lahko tudi dejavniki, kot sta preživetje partnerjev in/ali samsko življenje, vplivajo na zakasnitev dostopa do ustrezne oskrbe. To lahko ob časovni omejitvi za aplikacijo r-tPA zmanjša možnosti za trombolitično zdravljenje in vpliva na funkcijski izid.

Literatura:

- Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global burden of stroke. *Circ Res*. 2017; 120(3): 439–48.
- Šelb Šemerl J. Možganska kap: In: Maučec Zakotnik J, ur. Zdravje in vedenjski slog prebivalcev Slovenije: trendi v raziskavah CINDI 2001-2004-2008. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja; 2012: 229-38.
- Šelb Šemerl J, Nadrag P. Epidemiologija možgansko žilnih bolezni. In: Žvan B, Zaletel M, ur. Akutna možganska kap: učbenik za zdravnike in zdravstvene delavce. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni; 2010: 25–31.
- Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 7(4): CD000213.
- Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Davalos A, et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: safe implementation of thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST). *Stroke*. 2008; 39(12): 3316–22.
- Lorenzano S, Ahmed N, Falcou A, et al. Does sex influence the response to intravenous thrombolysis in ischemic stroke? Answers from safe implementation of treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register. *Stroke*. 2013; 44(12): 3401-6.
- Kent DM, Buchan AM, Hill MD. The gender effect in stroke thrombolysis: of CASES, controls, and treatment-effect modification. *Neurology*. 2008; 71(14): 1080-3.
- Hametner C, MacIsaac RL, Kellert L, Abdul-Rahim AH, Ringleb PA, Lees KR. Sex and stroke in thrombolized patients and controls. *Stroke*. 2017; 48(2): 367-74.
- Perren F, Eriksson A, Jönsson A-C, Kremer C. Older women benefit from thrombolysis as much as older men. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016; 25: 1882–6.
- Spaander FH, Zinkstok SM, Baharoglu IM, Gensicke H, Polymeris A, Traenka C, et al. Sex differences and functional outcome after intravenous thrombolysis. *Stroke*. 2017; 48(3): 699-703.
- Martínez-Sánchez P, Fuentes B, Alonso de Leciñana M, Masjuan J, Simal P, Egido J, et al. Female gender is a factor of worse outcome in acute stroke even after thrombolytic treatment. *Int J Stroke*. 2011; 6(4): 371-2.
- Gattringer T, Ferrari J, Knoflach M, Seyfang L, Horner S, Niederkorn K, et al. Sex-related differences of acute stroke unit care: results from the Austrian stroke unit registry. *Stroke*. 2014; 45(6): 1632-8.
- Giroud M, Delpont B, Daubail B, Blanc C, Durier J, Giroumd J, et al. Temporal trends in sex differences with regard to stroke incidence: the dijon stroke registry (1987-2012). *Stroke*. 2017; 48(4): 846-9.
- Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke*. 2009; 40(4): 1082-90.
- Reeves M, Bhatt A, Jajou P, Brown M, Lisabeth L. Sex differences in the use of intravenous rt-PA thrombolysis treatment for acute ischemic stroke: a meta-analysis. *Stroke*. 2009; 40(5): 1743-9.
- De Ridder I, Dirks M, Niessen L, Dippel D. Unequal access to treatment with intravenous alteplase for women with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013; 44(9): 2610-2.
- Gargano JW, Wehner S, Reeves MJ. Do presenting symptoms explain sex differences in emergency department delays among patients with acute stroke? *Stroke*. 2009; 40(4): 1114-20.
- Caso V, Paciaroni M. Sex is not a risk factor in outcome when a stroke unit treats the patient. *Stroke*. 2017; 48(2): 250-1.
- Krogias C, Bartig D, Kitzrow M, Weber R, Eyding J. Trends of hospitalized acute stroke care in Germany from clinical trials to bedside. Comparison of nation-wide administrative data 2008–2012. *J Neurol Sci*. 2014; 345(1-2): 202-8.
- Phan HT, Blizzard CL, Reeves MJ, Thrift AG, Cadilhac D, Sturm J, et al. Sex differences in long-term mortality after stroke in the INSTRUCT (INternational STroke oUtComes sTudy). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017; 10(2): e003436.
- Buijs JE, Uyttenboogaart M, Brouns R, de Keyser J, Kamphuisen PW, Luijckx GJ. The effect of age and sex on clinical outcome after intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment in patients with acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016; 25(2): 312-6.
- Synhaeve NE, Arntz RM, van Alebeek ME, van Pamelen J, Maaijwee NA, Rutten-Jacobs LC, et al. Women have a poorer very long-term functional outcome after stroke among adults aged 18–50 years: the FUTURE study. *J Neurol*. 2016; 263(6): 1099-105.
- Embersson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014; 384(9958): 1929-35.
- Tsivgoulis G, Katsanos AH, Caso V. Under-representation of women in stroke randomized controlled trials: inadvertent selection bias leading to suboptimal conclusions. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017; 10(5): 241-4.

25. Morreale M, Marchione P, Pili A, Lauta A, Castiglia SF, Spallone A, et al. Early versus delayed rehabilitation treatment in hemiplegic patients with ischemic stroke: proprioceptive or cognitive approach? *Eur J Phys Rehabil Med.* 2016; 52(1): 81-9.
26. AVERT Trial Collaboration group. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 386 (9988): 46-55.
27. Meiner Z, Sajin A, Schwartz I, Tsenter J, Yovchev I, Eichel R, et al. Rehabilitation outcomes of stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *PM R.* 2010; 2 (8): 698-702.
28. Goljar N. Klinične smernice za rehabilitacijo bolnikov po preboleli možganski kapi. In: Burger H, Goljar N, ur. *Klinične smernice v fizikalni in rehabilitacijski medicini.* 25. dnevi rehabilitacijske medicine: zbornik predavanj, 14. in 15. marec 2014. Ljubljana: Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije – Soča; 2014: 12-8.