

# Ictus

## Alessandro Filippi

Responsabile Area Cardiovascolare, SIMG

L'ictus rappresenta la terza causa di morte e la prima di disabilità. Si stima che ogni anno vi siano oltre 194.000 nuovi ictus in Italia, di cui una minoranza (circa il 20%) è causa di decesso nel primo mese successivo all'evento, mentre circa il 30% provoca esiti gravemente invalidanti. Di questi 194.000 casi, l'80% è rappresentato da primi episodi, pari a circa 155.000, mentre nel 20% dei casi si tratta di recidive, pari a circa 39.000<sup>1</sup>. Le conseguenze, in termini di sofferenza personale, familiare e di costi sociali sono ben evidenti. Dato che la comparsa di ictus è strettamente legata all'età, il problema è destinato ad aumentare con il progressivo invecchiamento della popolazione. La prevenzione primaria e, in gran parte, anche la prevenzione secondaria sono affidate alla Medicina Generale, i cui compiti sono sintetizzati nella Tabella I.

**TABELLA I**  
**Compiti della Medicina Generale.**

### Prevenzione primaria ed intervento precoce

- Intervento sui fattori di rischio cardiovascolari
- Profilassi del tromboembolismo in presenza di fibrillazione atriale
- Facilitare l'intervento tempestivo in caso di sintomi
- Riconoscere i sintomi atipici
- Istruire pazienti sui sintomi d'esordio dell'ictus

### Prevenzione secondaria

- Intervento intensivo sui fattori di rischio cardiovascolari
- Profilassi del tromboembolismo in presenza di fibrillazione atriale

### Supporto a pazienti colpiti da ictus e ai familiari

- Attivazione degli strumenti di supporto socio-assistenziale
- Educazione e formazione sulla gestione degli esiti funzionali dell'ictus
- Identificazione e terapia di ansia e depressione

## Prevenzione primaria

Tra le varie tipologie, l'ictus ischemico è la forma più frequente (80% circa), mentre le emorragie intraparenchimali variano dal 15 al 20% e le emorragie subaracnoidee rappresentano circa il 3% dei casi. Le cause più frequenti di ictus ischemico sono:

- la vasculopatia aterosclerotica;

- l'occlusione delle piccole arterie (attacco ischemico transitorio [TIA]; ictus lacunare);
- la cardioembolia-embolia transcadiaca.

Gli interventi preventivi saranno rivolti, di conseguenza, alla prevenzione dell'aterosclerosi e del tromboembolismo.

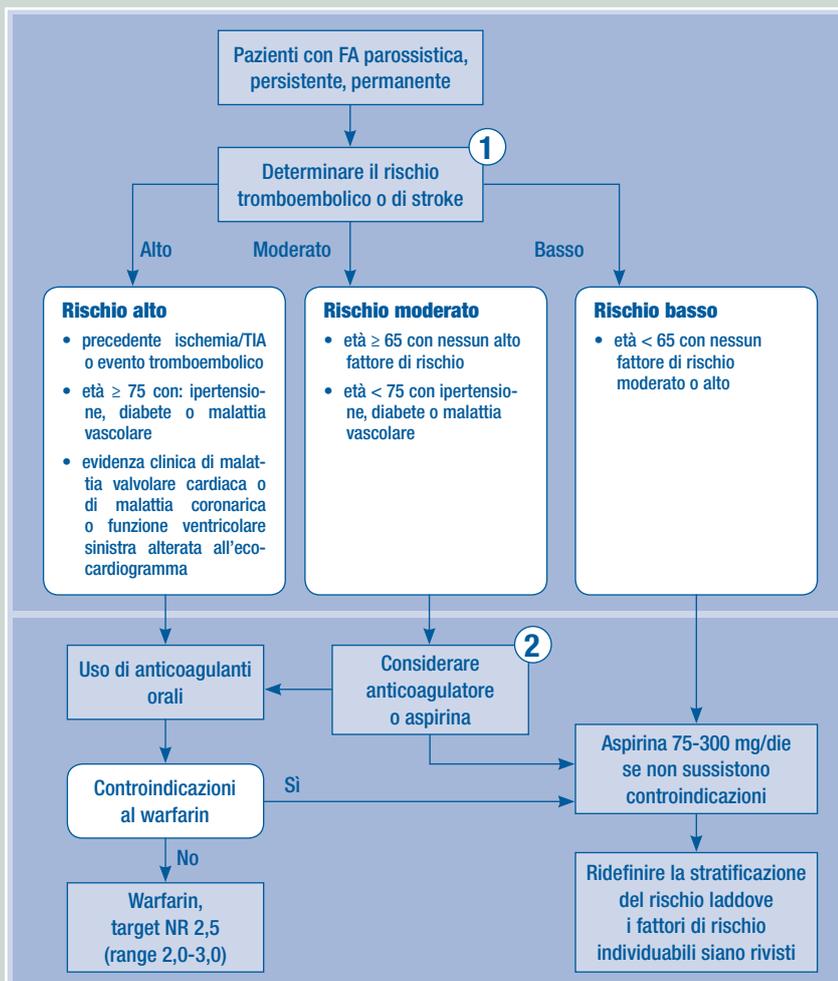
Non è questa la sede per analizzare in dettaglio la prevenzione primaria cardiovascolare, ma è opportuno sottolineare come, per l'ictus, di grande importanza sia il controllo pressorio, elemento cardine soprattutto per il danno delle piccole arterie. Alla luce della pratica professionale attuale, appare invece più utile una riflessione sulla prevenzione del tromboembolismo.

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia cardiaca più frequente nella pratica clinica ed è associata a un aumento di rischio di ictus. Il tasso di ictus ischemico nei pazienti con FA non valvolare è in media del 5% l'anno; un ictus su sei compare in pazienti con FA<sup>2</sup>. In generale, poi, i soggetti con FA riportano danni maggiori da ictus: elevata mortalità, degenze ospedaliere più lunghe e minori probabilità di fare ritorno a casa. I farmaci antitrombotici sono in grado di prevenire efficacemente il tromboembolismo, e le Linee Guida ACC/AHA/ESC (*American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology*) del 2006<sup>2</sup> affermano che "la terapia antitrombotica è raccomandata per tutti i pazienti con FA, tranne quelli con FA 'isolata' o con controindicazioni. La selezione del farmaco antitrombotico deve essere basata sul rischio assoluto di ictus e di emorragia e deve considerare il rapporto rischio-beneficio del singolo paziente". L'algoritmo per la prevenzione del tromboembolismo (tratto dalle Linee Guida NICE) è riportato nella Figura 1.

Può essere utile ribadire che, nonostante non vi siano studi che abbiano affrontato specificatamente il problema, la FA parossistica comporta gli stessi rischi di ictus rispetto alla FA permanente. Le Linee Guida NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) del 2006 sulla FA<sup>3</sup> affermano inoltre che la scelta di utilizzare o meno la terapia antitrombotica (e la scelta del farmaco) non deve essere influenzata dalla frequenza degli episodi di FA, ma solo dal livello di rischio (da valutarsi come per la FA permanente).

Nonostante le evidenze a favore della tromboprolifassi con anticoagulanti orali siano schiacciati, questa terapia rimane sostanzialmente sottoutilizzata: la *Euro Heart Survey of AF*<sup>4</sup> mostra che solo il 67% dei pazienti con indicazione alla scoagulazione utilizza questa terapia, ma la percentuale di prescrizione nella realtà quotidiana





1. Da notare che i fattori di rischio non sono mutualmente esclusivi, e si aggiungono l'un l'altro nel produrre un rischio composito. Poiché l'incidenza di ictus ed eventi tromboembolici nei pazienti con tireotossicosi appare simile ad altre eziologie della FA, le terapie antitrombotiche dovrebbero essere scelte sulla base della presenza di fattori di rischio per ictus validati.

2. A causa della mancanza di sufficienti, chiare evidenze, la terapia può essere decisa su base individuale ed il medico deve bilanciare il rischio ed i benefici del warfarin vs. aspirina. Poiché i fattori di rischio sono cumulativi, il warfarin può, ad esempio, essere usato in presenza di due o più fattori di rischio per ictus moderati. Una visita specialistica e l'ecocardiogramma possono essere di aiuto in caso di incertezza.

FA = Fibrillazione atriale; TIA = Attacco ischemico transitorio

**Figura 1**

Algoritmo della prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale (dalle Linee Guida NICE 2006, mod.).

è purtroppo ancora inferiore (intorno al 40%, in base ai dati di *Health Search*). Gli ostacoli all'utilizzo degli anticoagulanti orali sono molti e il tema è stato affrontato recentemente in un editoriale di Lane e Lip<sup>5</sup>. Un primo elemento è rappresentato dall'esperienza personale del medico, che si può sentire "responsabile" per un ictus comparso in assenza di anticoagulante o, al contrario, per un'emorragia cerebrale in un soggetto scoagulato. C'è inoltre una sovrastima del rischio di sanguinamento e una sottostima del rischio di ictus (più spesso, invece, i pazienti sono disposti a rischiare un'emorragia pur di ridurre la probabilità di ictus). Anche una scarsa esperienza personale nell'uso degli anticoagulanti gioca un ruolo rilevante: i medici con più anni d'esperienza hanno maggiori probabilità di mantenere la terapia anticoagulante dopo episodi emorragici minori. I pazienti anziani hanno minori probabilità di ricevere anticoagulanti orali, nonostante siano tra i soggetti che traggono maggiori benefici da questa terapia. In questi casi viene preferito l'ASA (acido acetilsalicylico), ritenuto più sicuro. In realtà, le evidenze non supportano questa impressione. In pazienti ultrasettantacinquenni<sup>6</sup>, nel gruppo trattato con warfarin si è rilevata una significativa riduzione degli eventi che

costituivano l'outcome primario rispetto all'ASA. In particolare, si è riscontrata una riduzione assoluta del rischio del 2% annuo (3,8% ASA, 1,8% terapia anticoagulante orale [TAO]) a cui corrisponde la necessità di trattare 50 pazienti per un anno per evitare un evento (*Number Needed to Treat* [NNT]). Non è stata evidenziata una differenza significativa nell'incidenza di eventi emorragici maggiori (outcome secondario) tra i due gruppi. Naturalmente, oltre a "problemi" dovuti ai medici vi sono difficoltà poste dai pazienti, che non verranno però affrontate in questa sede. Una sintesi dei maggiori ostacoli all'uso degli anticoagulanti orali è riportata nella Tabella II.

In sintesi, l'aspetto più allarmante è rappresentato dal fatto che, aumentando con l'età e il numero di copatologie sia il rischio emorragico sia quello di ictus, coloro che maggiormente possono beneficiare della terapia anticoagulante sono poi gli stessi che meno frequentemente ne ricevono la prescrizione. In questo campo sicuramente non aiuta la presenza di più strumenti di calcolo per la stima del rischio di ictus, alcuni non semplicissimi. Purtroppo, come accade in altri campi della medicina, anche metodi di valutazione semplici non vengono sempre utilizzati di routine. Le difficoltà nella diffusione della terapia anticoagulante



## TABELLA II Ostacoli all'uso degli anticoagulanti.

- Esperienze personali "sfavorevoli"
- Sovrastima del rischio emorragico e sottostima del rischio di ictus
- Eccessivi timori nei confronti dei pazienti anziani
- Scarsa esperienza con gli anticoagulanti orali
- Scarsa conoscenza delle linee guida
- Difficoltà nella stratificazione del rischio di ictus

orale unite alla capacità preventiva sub-ottimale dell'ASA, hanno spinto a ricercare altre terapie profilattiche. Per la prevenzione secondaria dell'ictus ischemico e del TIA l'attenzione si è concentrata particolarmente sull'associazione ASA + dipiridamolo a rilascio modificato che, in base anche a studi recenti<sup>7</sup>, rappresenta un'interessante opportunità (vedi *Non solo ASA*).

### Facilitare l'intervento tempestivo in caso di sintomi

L'intervento farmacologico precoce è particolarmente importante. Un recente studio ha evidenziato come, in caso di TIA o ictus "minore", l'inizio precoce dei trattamenti già raccomandati consente di ridurre dell'80% il rischio di ricorrenza precoce<sup>9</sup>. È quindi fondamentale che medici, pazienti e familiari identifichino immediatamente i segni/sintomi di ictus e che chi ne è colpito impari ad attivare immediatamente i servizi di pronto soccorso

(118). Se questo può non essere difficile in caso di ictus "maggiore", problemi più rilevanti si incontrano per TIA e ictus minori. Un interessante studio retrospettivo<sup>10</sup> ha evidenziato come segni e sintomi compatibili con la presenza di TIA o ictus "minori" non vengono rilevati in un gruppo non piccolo di pazienti. Considerata la natura della rilevazione dei dati, è impossibile sapere quanti di questi soggetti avessero effettivamente sofferto di un evento cerebrale, ma l'entità del problema è tale da far affermare agli autori che è necessaria una campagna educativa per migliorare il riconoscimento degli eventi cerebrovascolari "minori". Questo aspetto appare particolarmente importante in quanto il peso prognostico di questi eventi sembra essere maggiore rispetto a quanto ritenuto in passato. In base ai dati di Coull et al.<sup>11</sup>, dopo TIA o ictus minori il rischio stimato di comparsa di ictus corrisponde all'8% a sette giorni, 11,5% a un mese e 17,3% a tre mesi. Anche Bos et al.<sup>12</sup> concludono che, contrariamente a quanto abitualmente ritenuto, i pazienti che subiscono un attacco neurologico non focale hanno un rischio aumentato di ischemia cerebrale o di demenza. Il rischio è ancora più marcato ed esteso a un numero maggiore di eventi nei pazienti che subiscono un attacco neurologico di tipo misto.

### Prevenzione secondaria

Prevenire una recidiva dopo il primo evento (o dopo un TIA) è evidentemente di fondamentale importanza per il paziente. L'aumento della sopravvivenza dopo evento acuto, anche grazie alla diffusione delle *stroke-units*,

### Non solo ASA

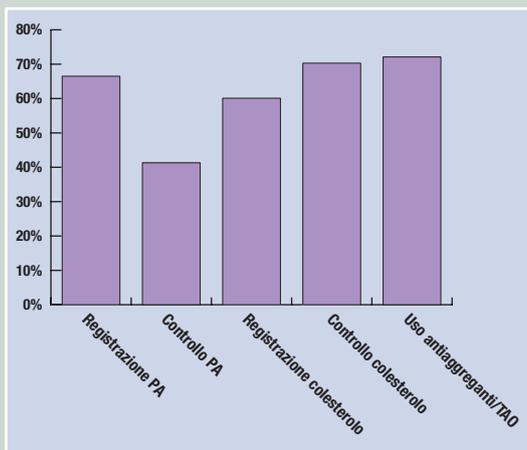
Una molecola che, già decenni fa, ha attratto l'attenzione è il dipiridamolo, utilizzato da solo o soprattutto in associazione a basse dosi di ASA. Già le Linee Guida NICE 2005 (*Technology appraisal 2005. Vascular diseases: clopidogrel and dipyridamole*) indicavano l'uso dell'associazione ASA + dipiridamolo a rilascio modificato per i primi due anni dopo ictus o TIA ischemici.

La revisione Cochrane<sup>8</sup> sul dipiridamolo afferma che "nei pazienti con malattia vascolare arteriosa non vi sono evidenze che il dipiridamolo, da solo o con altri antiaggreganti piastrinici, riduca il rischio di morte, anche se riduce gli eventi vascolari. Questo beneficio si è riscontrato solo nei pazienti con precedente ischemia cerebrale". Quest'ultima conclusione è stata ancora recentemente supportata dallo studio ESPRIT (*European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial*), che, sia pur con alcune limitazioni metodologiche, ha mostrato che nella prevenzione secondaria dell'ictus di origine arteriosa<sup>7</sup> l'associazione tra basse dosi di ASA (25 mg) + dipiridamolo (200 mg a rilascio modificato) è più efficace dell'aspirina da sola (*hazard ratio* 0,80, 95% CI 0,66-0,98; *absolute risk reduction* 1,0% in un anno, 95% CI 0,1-1,8). Il numero di pazienti da trattare per evitare un evento in un anno è di circa 100 (rispetto alla terapia con ASA), valore in linea con quello di altre misure preventive già da tempo raccomandate. Ulteriori informazioni sulla prevenzione dell'ictus ischemico saranno fornite dallo studio PRoFESS (*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes*), i cui dati saranno presentati in occasione della *European Stroke Conference* in programma a Nizza dal 13 al 16 maggio 2008.

L'associazione ASA + dipiridamolo a rilascio modificato non ha comportato un aumento di emorragie maggiori rispetto alla sola aspirina. Un effetto collaterale riportato frequentemente con il dipiridamolo è la cefalea, che ha comportato un maggiore abbandono della terapia; in un certo numero di casi, questo fenomeno tende ad attenuarsi spontaneamente nel giro di due settimane.

Anche in Italia, dal 4 febbraio, è già disponibile la terapia con dipiridamolo a rilascio modificato associato ad acido acetilsalicilico (Aggrenox®) per la prevenzione di nuovi eventi vascolari in pazienti che hanno già subito un attacco ischemico transitorio o ictus ischemico di presunta origine arteriosa.





**Figura 2**

Uso di antiaggreganti piastrinici/anticoagulanti orali, registrazione e livello di controllo di pressione arteriosa (PA) e colesterolo totale in 5310 pazienti con ictus e TIA (da Filippi et al.<sup>13,14</sup>, mod.).

rende questo aspetto della prevenzione ancor più rilevante. Il ruolo del Medico di Medicina Generale (MMG) è fondamentale, dato che dopo la dimissione sua è la responsabilità primaria di offrire al paziente gli interventi preventivi raccomandati. Se non consideriamo il problema delle recidive di ictus in pazienti con FA, argomento affrontato nelle precedenti sezioni, la prevenzione secondaria dopo ictus ischemico non differisce sostanzialmente da quella raccomandata dopo qualsiasi evento acuto di natura aterosclerotica. Come sempre gli interventi riguardano: a) non fumare; b) dieta ricca di frutta e verdura; c) attività fisica regolare (quando possibile, ovviamente); d) evitare sovrappeso e, soprattutto, obesità; e) stretto controllo dei livelli pressori (in caso di terapia farmacologica raccomandato l'uso di ACE-inibitori o sartani); f) controllo dei livelli lipidici; g) utilizzo di farmaci antitrombotici (generalmente antiaggreganti piastrinici). Sfortunatamente i dati che emergono dalla pratica corrente<sup>13,14</sup> mostrano un approccio sub-ottimale (Fig. 2): molti pazienti non presentano la registrazione dei principali fattori di rischio legati allo stile di vita, così come della registrazione dei valori pressori e lipidici. Il livello di controllo di pressione e colesterolo è ancora molto lontano dagli obiettivi raccomandati e la prescrizione dei farmaci indicati è inferiore a quanto suggerito dalla buona pratica clinica. È quindi evidente, a fronte di un evento devastante quale l'ictus, la necessità che ogni medico riveda periodicamente le misure di prevenzione secondaria e proponga al proprio paziente tutti gli interventi raccomandati per ridurre il rischio. In questo senso, procedure di revisione periodica (in singolo o in gruppo) delle cartelle cliniche dei pazienti con ictus (pochi, se consideriamo la pratica del singolo MMG) rappresenta una metodica efficace, così come l'uso di *reminders* automatici e la verifica periodica dell'aderenza terapeutica dei pazienti. Anche se non deve rappresentare la principale motivazione, è opportuno inoltre ricordare le potenziali conseguenze medico-legali di non aver proposto, in assenza di controindicazioni documentate, provvedimenti preventivi raccomandati.

## Conclusioni

La prevenzione primaria e secondaria dell'ictus è un obiettivo prioritario per l'intero Servizio Sanitario Nazionale e per il singolo MMG. Sono disponibili interventi farmacologici efficaci, che risultano però sottoutilizzati nella pratica clinica. L'adozione di semplici procedure di autoverifica professionale, da parte di medici singoli o in gruppo, consentirebbe un importante miglioramento in questo campo permettendo di evitare migliaia di eventi devastanti ogni anno.

## Bibliografia

- 1 www.spread.it
- 2 www.escardio.org
- 3 www.nice.org.uk
- 4 Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GYH, Bertil Olsson S, Prins MH, Nieman FH, et al.; Euro Heart Survey Investigators. *Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation*. Eur Heart J 2006;27:3018-26.
- 5 Lane DA, Lip GY. *Barriers to anticoagulation in patients with atrial fibrillation: changing physician-related factors*. Stroke 2008;39:7-9.
- 6 Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al.; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). *Warfarin vs. aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial*. Lancet 2007;370:493-503.
- 7 Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. *Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial*. Lancet 2006;367:1665-73.
- 8 De Schryver EL, Algra A, van Gijn J. *Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease*. Cochrane Database Syst Rev 2007;3:CD001820.
- 9 Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, et al.; Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study. *Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison*. Lancet 2007;370:1432-42.
- 10 Howard VJ, McClure LA, Meschia JF, Pulley L, Orr SC, Friday GH. *High prevalence of stroke symptoms among persons without a diagnosis of stroke or transient ischaemic attack in a general population: the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study*. Arch Intern Med 2006;166:1952-8.
- 11 Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. *Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services*. BMJ 2004;328:326.
- 12 Bos MJ, van Rijn MJ, Witteman JC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. *Incidence and prognosis of transient neurological attacks*. JAMA 2007;298:2877-85.
- 13 Filippi A, Bignamini AA, Sessa E, Samani F, Mazzaglia G. *Secondary prevention of stroke in Italy: a cross-sectional survey in family practice*. Stroke 2003;34:1010-4.
- 14 Filippi A, Traghi E, Bignamini AA, Sessa E, Merlini G, Brignoli O, et al. *Cholesterol control in stroke prevention in Italy: a cross-sectional study in family practice*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2005;12:159-63.

