

12 PREVENZIONE SECONDARIA: TERAPIA FARMACOLOGICA A LUNGO TERMINE

12.1 CONSIDERAZIONI GENERALI

12.1.1 Considerazioni bioetiche sull'impiego di trattamenti farmacologici

Un tipo di prevenzione (primaria e secondaria) sulla quale gli studi epidemiologici hanno fatto oggi chiarezza è la possibilità di prevenire l'ictus ischemico tramite la terapia anticoagulante nei pazienti con fibrillazione atriale. Un tale trattamento, benché altamente efficace, pone come è ben noto problemi a volte non facili di rapporto rischio/beneficio e soprattutto impone un monitoraggio clinico e laboratoristico che non sempre è largamente disponibile. A questo proposito crediamo anzitutto che l'indicazione a questo trattamento debba essere posta solo dopo un'attenta e rigorosa analisi del caso; in secondo luogo è indispensabile che esso venga istituito previa acquisizione del consenso informato del paziente. Non intendiamo con questo raccomandare che il paziente sottoscriva un documento di consenso, come si suole fare per gli interventi chirurgici e per le terapie o per le manovre diagnostiche ad alto rischio, ma semplicemente che il malato deve ben conoscere ciò che si sta facendo, i rischi cui si espone, le possibili interazioni farmacologiche, i segnali di allarme di un'anticoagulazione eccessiva. In alcuni casi, ove siano disponibili dati attendibili sulla prevenzione secondaria dell'ictus con farmaci antitrombotici diversi dagli anticoagulanti dicumarolici, per esempio con l'ASA o l'indobufene, i pazienti devono esserne messi al corrente, ricevendo informazioni sulla relativa efficacia, e devono poter essere in grado, se lo desiderano, di scegliere un trattamento magari meno efficace, ma con minori rischi e oneri. Qualora il paziente stesso non sia più competente, il consenso deve essere dato da un familiare che si faccia carico della somministrazione e del monitoraggio della cura. Sarebbero certamente utili, sia per il malato, sia per i familiari, opuscoli informativi sulla terapia e sui vari aspetti del trattamento.

Viene raccomandata l'organizzazione e la diffusione capillare sul territorio di centri o ambulatori per l'emostasi e la trombosi in cui sia assicurato il monitoraggio e la supervisione della cura da parte di medici competenti o in alternativa, che i medici di medicina generale si organizzino in modo da assicurare comunque una risposta competente e sufficientemente decentrata per i numerosi pazienti che sono attualmente e ancor più saranno in futuro sottoposti a queste terapie.

12.1.2 Prevenzione secondaria–interventi per migliorare la pratica clinica

In Italia le misure di prevenzione secondaria sono ampiamente sotto utilizzate.¹ Sono pertanto necessarie iniziative che migliorino la pratica clinica. Gli interventi in tal senso devono essere multifattoriali e riferirsi alle necessità locali.² Tra questi interventi è da privilegiarsi, nell'ambito delle cure primarie, l'*audit* e il *feed-back*.³ Per facilitare l'*audit* sono stati recentemente elaborati indicatori e standard di qualità (Tabella 12:I) per la medicina generale italiana.⁴ Anche l'utilizzo di *reminders* si è dimostrato utile, sia durante la degenza sia nell'ambito delle cure primarie, per migliorare l'utilizzo di provvedimenti semplici, quali vaccinazioni e prescrizioni farmacologiche appropriate.⁵⁻⁷

12.1.3 La valutazione cardiologica nella prevenzione delle recidive

L'ictus e l'infarto miocardico condividono un processo fisiopatologico in gran parte comune, l'aterotrombosi, e questo concetto è rinforzato dal fatto che entrambe le patologie hanno fattori di rischio in gran parte simili.⁸ Tra l'altro la cardiopatia ischemica rappresenta la più frequente causa di morte dei pazienti con patologia cerebrovascolare, non tanto nell'immediato periodo dopo l'evento cerebrale quanto piuttosto a distanza.⁸ Pertanto un punto chiave nel percorso del paziente con patologia cerebrovascolare (TIA, ictus o stenosi carotidea asintomatica) è rappresentato da un'accurata valutazione cardiologica per identificare od escludere una cardiopatia ischemica associata, magari silente, visto lo sfavorevole significato prognostico che ne consegue.⁹

I principali studi evidenziano che il 20%-30% dei pazienti con ictus ha già una diagnosi di cardiopatia ischemica al momento del ricovero ed anche tra i rimanenti questa patologia è individuabile in un altro 20%-30% dei casi quando vengono impiegate indagini non invasive.⁸ Pertanto in gran parte dei pazienti con patologia cerebrovascolare è fondamentale effet-

Raccomandazione 12.1 a Grado B

Per migliorare l'implementazione delle misure di prevenzione secondaria dell'ictus è indicato adottare procedure di audit.

Raccomandazione 12.1 b Grado B

Per migliorare la prescrizione delle misure preventive della recidiva di ictus è indicato l'utilizzo di supporti computerizzati sul tipo dei promemoria.

Tabella 12:1 – Indicatori e standard di qualità utilizzabili per audit in medicina generale

indicatore	modalità di calcolo	validità e limiti	benchmark e/o standard
Registrazione patologie aterosclerotiche	numero di pazienti con ictus >40 anni	dato di prevalenza correlabile al <i>case-mix</i> del medico e alla qualità dei dati registrati. Indicatore di attenzione al problema e premessa agli interventi preventivi. <i>Limiti:</i> possibile disomogeneità nei criteri diagnostici.	da definire
Registrazione dato fumo e BMI	numero di pazienti con ictus con dato fumo e BMI registrato / N° pazienti con ictus	premessa al trattamento non farmacologico di sedentarietà, oltre che per la cessazione del fumo. <i>Limiti:</i> non fornisce necessariamente informazioni sull'andamento temporale, sugli interventi effettuati e sul loro risultato.	≥90%
Misurazione di colesterolo totale, HDL, LDL e trigliceridi, creatinina, glicemia, ECG	numero di pazienti con almeno una registrazione di tutti i predetti parametri ogni tre anni / N° pazienti con ictus	premessa per la valutazione del rischio e per il trattamento di fattori di rischio modificabili <i>Limiti:</i> non si valuta la ripetizione durante il <i>follow-up</i> .	≥90%
Misurazione pressione arteriosa	numero di pazienti con ictus con almeno una registrazione di PA negli ultimi 9 mesi / N° pazienti con ictus	premessa al trattamento dell'ipertensione arteriosa; valutazione dei risultati degli interventi antipertensivi. <i>Limiti:</i> valutazione "puntiforme", influenzabile dalle modalità di misurazione.	≥90%
PA ≤140 e ≤90 (ultima misurazione negli ultimi 9 mesi)	numero di pazienti con PA ≤140 e ≤90 / N° pazienti con ictus	indicatore di adeguato controllo pressorio <i>Limiti:</i> valutazione "puntiforme", influenzabile dalle modalità di misurazione.	≥70%
Prescrizione di antiaggreganti/anticoagulanti	numero di pazienti con ictus in terapia antiaggregante o anticoagulante (almeno due prescrizioni registrate negli ultimi 6 mesi) / N° pazienti con ictus	indicatore di adeguata prescrizione terapia profilattica. <i>Limiti:</i> non viene valutata effettiva <i>compliance</i> e/o presenza di controindicazioni (e l'adeguatezza del dosaggio per quanto riguarda TAO).	≥90%
Livello LDL ≤100 mg/dL	numero di pazienti con ictus con ultimo valore registrato di colesterolo LDL ≤100mg/dL negli ultimi 3 anni / N° pazienti con ictus	adeguatezza del controllo dei valori lipidici <i>Limiti:</i> scarsa valutazione del controllo nel tempo.	≥70%
Prescrizione di ACE inibitori (o sartanici)	numero di pazienti con ictus in terapia (almeno due prescrizione registrate negli ultimi 6 mesi) / N° pazienti con ictus	indicatore di adeguata prescrizione terapia profilattica. <i>Limiti:</i> non viene valutata effettiva <i>compliance</i> e/o presenza di controindicazioni, oltre che il dosaggio.	≥70%

tuare un'attenta valutazione cardiologica (esame clinico, ECG, test non invasivi di ischemia) a questo scopo. Nei pazienti in grado di eseguire un esercizio fisico l'indagine di scelta è rappresentata dal test ergometrico, quando l'ECG sia ben interpretabile (p.es., assenza blocco di branca, etc.), o dalla scintigrafia miocardica da sforzo negli altri casi. Quando queste metodiche sono utilizzate in modo complementare per incrementarne il potere predittivo, esse possono identificare una cardiopatia ischemica silente in circa il 25%-40% dei pazienti con patologie cerebrovascolari.¹⁰⁻¹³

Qualora i pazienti non siano in grado di eseguire un esercizio fisico, essi possono essere studiati con altri esami quali l'Holter o meglio con la scintigrafia miocardica con stress farmacologico (dipiridamolo od adenosina) o con l'ecocardiografia da stress (dipiridamolo, adenosina, o dobutamina).^{8,14} La coronarografia invece è indicata nei pazienti con caratteristiche cliniche di alto rischio (sintomatici per angina o che hanno sviluppato una sindrome coronarica acuta durante la convalescenza per la patologia cerebrovascolare) o quando i test strumentali indicano una grave patologia coronarica, in particolare quando vi è ischemia per bassi carichi di lavoro, oppure quando l'area ischemica è estesa, coinvolge territori importanti quali la parete anteriore od il setto interventricolare, o interessa più distretti. Alla coronarografia lesioni significative sono presenti nel 65% dei pazienti con malattia cerebrovascolare extracranica e nel 40% di quelli senza sintomi di cardiopatia ischemica prima dell'indagine.¹⁵

Dal punto di vista pratico le più recenti raccomandazioni americane sottolineano la necessità di sottoporre ad una valutazione diagnostica non invasiva per coronaropatia i pazienti con ictus secondario ad una patologia carotidea critica o con un elevato profilo di rischio per malattia coronarica (fumatori, diabetici, dislipidemic, ipertesi, etc.). Al contrario, i pazienti con un basso profilo di rischio per coronaropatia, privi di patologia carotidea significativa o con particolari sottotipi di ictus raramente associati ad una malattia coronarica, non richiedono una valutazione diagnostica di routine.⁸ Infatti è importante ricordare che, da uno stretto punto di vista fisiopatologico, alcuni sottotipi di ictus quali quelli lacunari sono raramente associati ad

una patologia coronarica. Queste forme sono più facilmente in relazione al diabete ed all'ipertensione, patologie a loro volta importanti fattori di rischio per la cardiopatia ischemica.⁸

Il riscontro alla coronarografia di una malattia coronarica grave o multivasale pone importanti problemi decisionali quando il paziente deve essere sottoposto ad una rivascolarizzazione coronarica. Il quadro diviene ancor più complesso quando il paziente deve effettuare anche un'endoarteriectomia carotidea (vedi § 13.4.1). Nei casi in cui è necessaria una rivascolarizzazione combinata nei due distretti, la scelta del tipo di intervento (angioplastica o *by-pass*) e dei tempi, sequenziale o simultaneo, degli interventi stessi è determinata dalla gravità e dal rischio delle patologie nei singoli distretti vascolari.¹⁶ Infatti il trattamento chirurgico di entrambi i distretti, sia esso effettuato nel medesimo tempo operatorio od in tempi diversi, ha un rischio di mortalità o di ictus peri-operatorio paragonabile, indipendentemente dalla strategia scelta.¹⁷

Per quanto riguarda il *timing* degli interventi, si veda anche il § 13.4.1. In genere, salvo protocolli diversi attuati nei singoli Centri, quando prevalgono i sintomi cardiaci (angina instabile, scompenso) e la stenosi carotidea sia unilaterale ed asintomatica è opportuno dare la precedenza alla rivascolarizzazione coronarica. Nei pazienti in cui prevalgono i sintomi neurologici (TIA recidivanti, ictus recente) l'approccio più sicuro e più logico è quello di dare la priorità alla endoarteriectomia carotidea, ricordando che un adeguato trattamento con beta-bloccanti peri-operatorio può ridurre sensibilmente il rischio chirurgico.¹⁸ L'intervento simultaneo è la strategia preferita nei pazienti affetti sia da grave malattia coronarica (angina instabile, lesioni coronariche multivasali, stenosi del tronco comune della coronaria sinistra, grave disfunzione ventricolare sinistra) che da grave malattia carotidea (TIA recidivanti, ictus recente o stenosi carotidee bilaterali). In particolare la presenza di stenosi carotidee bilaterali rappresenta in molti Centri la principale motivazione per la scelta dell'intervento simultaneo.¹⁷

Negli ultimi anni nelle scelte tra le strategie di rivascolarizzazione coronarica si è aggiunta l'angioplastica con *stent*, la quale ha minori rischi peri-procedurali del *by-pass* aortocoronarico ed alte probabilità di successo.¹⁹ In molti casi, quando il quadro cardiologico è particolarmente instabile e l'anatomia coronarica favorevole, essa potrebbe essere facilmente impiegata prima della endoarteriectomia per ridurre il rischio operatorio. Tuttavia anche in questi casi occorre ricordare che alcuni studi sembrano escludere che sottoporre un paziente ad una rivascolarizzazione coronarica prima di un intervento chirurgico vascolare maggiore, per ridurre il rischio di quest'ultimo, determini qualche vantaggio rispetto all'uso della terapia medica piena.²⁰ Inoltre se l'endoarteriectomia segue di pochi giorni o settimane l'impianto dello *stent*, la terapia antiaggregante non può essere sospesa visto l'alto rischio di eventi cardiaci che l'interruzione della terapia antiaggregante in questa fase comporterebbe.²¹ Sporadiche segnalazioni esistono oggi riguardo l'ipotesi di una rivascolarizzazione completa di entrambe le patologie, coronarica e carotidea, con angioplastica e *stent*, ma il reale ruolo di questa strategia è ancora da definire.

12.1.4 Il rapporto medico-paziente

Accanto alle difficoltà di trasferire nella pratica quotidiana i risultati dei grandi studi clinici, esiste pure la necessità di raggiungere un accordo con i pazienti. La convergenza sulle strategie da usare e sugli obiettivi da raggiungere pretende la migliore conoscenza possibile dei problemi clinici. Se per i medici lo strumento corretto è quello della formazione e dell'aggiornamento, per i pazienti l'unica consapevolezza possibile dipende dalla capacità di comunicazione del medico. Correttezza professionale, onestà intellettuale e abilità di informare rappresentano le virtù indispensabili per ottenere la convinta adesione dei pazienti, definita dagli anglosassoni con il termine di *concordance*. Una funzione importante può essere quella dell'informazione attraverso i *mass media*, pur considerando che essa è spesso insufficiente o bisognosa del ruolo esplicativo e di guida da parte del medico.

La consapevolezza

È giusto pensare che dopo un disturbo del circolo cerebrale, ma per analogia anche quello di qualsiasi altro territorio, il paziente sia allarmato e sappia, in modo concreto, cosa può accadergli in caso di recidiva. Basandosi su questa reazione emotiva è più facile ottenere un comportamento collaborativo. A questo si aggiunga la possibile alleanza tra medico e familiare, o con chi si prende cura del paziente, con la funzione di ricordargli i consigli di vita, le azioni

necessarie e i farmaci da assumere, utili per ridurre la minaccia. Una equilibrata, corretta e semplice informazione sui rischi futuri, meglio se sostenuta da dati percentuali sia sulla possibile ripetizione dei disturbi, sia sulla protezione ottenibile con le misure consigliate, sono la tappa fondamentale su cui costruire l'accordo. A sostegno della consapevolezza è utile dare, a richiesta degli interessati, nozioni di fisiopatologia e dei meccanismi patogenetici. Inoltre è necessario che il medico attribuisca al tempo dedicato alla informazione un valore simile a quello usato nella diagnosi e nella terapia, senza stancarsi di ripetere, ogni volta che sia necessario, i consigli e le raccomandazioni. Talora la funzione della consapevolezza è ottenibile solo nel familiare perché il danno cerebrale ha ridotto la capacità di comprendere e di fare previsioni del paziente. Allontanandosi nel tempo dall'episodio ictale la consapevolezza tende ad affievolirsi, per questo è compito del medico mantenere l'attenzione e l'impegno del paziente o del familiare.

I pregiudizi

Alla stregua di quello che succede in altri campi della scienza, i pregiudizi rappresentano un ostacolo resistente, in quanto sostenuti da una cultura radicata nel pensare comune e spesso accettati acriticamente, perché condivisi dalla maggioranza e da molto tempo. Il campo della farmaceutica non sfugge alle critiche. Il difetto di essere un prodotto "chimico" in opposizione agli elementi derivati dalla natura, e in quanto tali ritenuti frutti buoni perché assimilati agli alimenti, è un classico. La nostalgia dei tempi passati in cui, per la semplificazione dovuta ai ricordi remoti o per l'azione del sentito dire, si viveva bene fino a tarda età e senza particolari malattie costituisce una testarda convinzione che le cose della vita vadano meglio se lasciate al loro corso naturale. È perfino difficile fare accettare che il fantastico aumento della durata della vita, ottenuto nell'ultimo secolo, dipenda proprio dai cambi nell'alimentazione e dalle migliorate condizioni di vita, intese come condizioni igieniche e comfort nelle abitazioni e negli ambienti di lavoro.

L'affollamento terapeutico

Conseguenza dell'eccessiva prescrizione di farmaci è il cosiddetto "affollamento terapeutico", che rappresenta una situazione difficile sia per il paziente sia per il medico. Non accorgersi di questo può generare le incomprensioni tra i due contraenti dell'accordo e l'impossibilità di spiegare certi accadimenti. Nella patologia vascolare, più frequente nell'età anziana, l'associazione di più malattie è condizione comune e causa di trattamenti talora difficilmente accettabili, per la quantità delle compresse da assumere e per la pericolosità di certe associazioni. La sommatoria degli effetti indesiderati, anche se sopportabili, può generare sfiducia verso i trattamenti. I ripetuti studi che dimostrano il precoce abbandono dei farmaci, compresi quelli a giudizio del medico indispensabili, sono giustificabili o con la mancanza di dialogo tra paziente e personale sanitario (medico o infermiere) o con l'eccesso di terapie o con l'eccessiva tolleranza, fino all'autorizzazione, del "fai da te". Specialmente nella cura della pressione arteriosa elevata, troppo frequentemente il paziente modifica le dosi in rapporto alla temperatura ambientale legata alle stagioni, o sulla base di valori massimi e minimi stabiliti dal paziente stesso e basandosi su automisurazioni spesso non attendibili. In modo analogo, anche se per ragioni opposte, una cura della pressione elevata, corretta nella prescrizione e nell'assunzione, può fallire solo per il mancato rispetto di alcune banali regole di vita, come la riduzione dell'introduzione di sale. Conseguenza non solo di trasgressioni, spesso negate dal paziente, ma anche di carenza di informazioni e di consigli e causa di modifiche della cura che potevano essere risparmiate.

La pericolosità dei farmaci

La pericolosità dei farmaci è talora un dato reale sottovalutato dal medico stesso e che porta alla sospensione, per effetti indesiderati o per sospettosa sfiducia. Gli strumenti perché questo non avvenga sono ancora due: la cultura del medico e la consapevolezza del paziente. L'inganno della dose della sostanza consigliata e del numero complessivo dei farmaci da assumere pretende una paziente e convinta azione d'informazione. Bisogna fare comprendere che un farmaco a dosaggio unitario maggiore non significa un farmaco più "forte" e come tale da

ritenere più pericoloso. Solo dosaggi diversi della stessa molecola significano un aumento o una diminuzione della dose necessaria. Per fare un esempio di frequente riscontro, i dosaggi dei tre antiaggreganti più comunemente usati, aspirina, clopidigrel e ticlopidina sono diversi se si assume di ognuno di loro il dosaggio in milligrammi, ma devono essere considerati equivalenti come efficacia sull'aggregazione piastrinica. Al contrario 100 mg di aspirina sono sicuramente inferiori ai 325 o 500 mg di altre confezioni e di conseguenza hanno meno effetti indesiderati, questo senza perdere la richiesta capacità di tenere le piastrine disaggregate. Un'altra fonte di dubbi, di sospetti e di autoriduzioni è legata al numero totale di farmaci da prendere. Il termine spesso usato di "manciata di farmaci da ingoiare" non rappresenta un'evenienza rara e deve essere tenuto in considerazione, per due ordini di motivi. Il primo riguarda l'attenzione del medico a consigliare solo farmaci utili e ad informarsi sempre di quali altre sostanze il paziente sia già consumatore. A questo proposito va sottolineato il ruolo fondamentale del medico di medicina generale che, più di ogni altro, si accorge dell'effetto cumulativo delle prescrizioni per un paziente seguito da più specialisti. E questa è la regola nelle età avanzate. L'altro aspetto riguarda il vissuto del paziente che misura "la gravità" del suo stato sul numero dei farmaci prescritti. La proposta di compresse che contengano più principi attivi consegue anche a questa preoccupazione dei pazienti, oltre che alla constatazione che l'associazione di vari principi attivi è costante e perfino più efficace, in certe patologie. Se, come dice la carta di Firenze, il tempo dell'informazione è una fase della cura, il medico deve fare capire al paziente che le sue preoccupazioni coincidono con quelle di chi prescrive i farmaci; che il numero degli stessi rappresenta il necessario, almeno in quella fase; che le associazioni attuate non sono pericolose e che solo poche sostanze chimiche pretendono precauzioni particolari. Includendo la necessità di assumerli a stomaco pieno o vuoto, di ricorrere ad assunzioni frazionate per la brevità d'azione del farmaco, e l'informazione sulle associazioni da evitare. In ogni caso resta la garanzia che qualsiasi medico, se correttamente informato sui farmaci che il paziente già assume, è a conoscenza sulle associazioni da non fare, perché pericolose. Bisogna inoltre spiegare che le conoscenze sull'efficacia e sulla tollerabilità dei farmaci sono attualmente molto elevate, proprio per le severe regole vigenti prima di introdurre una sostanza nella pratica clinica, e che le periodiche notizie che appaiono sui mass media, anche se usano toni scandalistici, significano l'attenzione e il controllo da parte dei consumatori e contemporaneamente il ruolo dei sistemi che fanno opinione, e che operano contro chi potrebbe desiderare il silenzio. In sintesi si può dire che i pregi della trasparenza superano i suoi possibili inconvenienti.

12.2 ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

L'*Antiplatelet Trialists' Collaboration* ha provveduto a una prima metanalisi, pubblicata nel 1988,²² di tutti gli studi condotti con antiaggreganti piastrinici (ASA, sulfipirazone, dipiridamolo) in pazienti con TIA, ictus (senza differenziazione fra forme cardioemboliche o aterosclerotiche), angina instabile o infarto del miocardio. Questa metanalisi – che ha raccolto i risultati di 25 studi per un totale di circa 29.000 pazienti – ha mostrato una riduzione del 25% di eventi vascolari (ictus, infarto miocardico, morte da cause vascolari) e del 15% di morti per causa vascolare in favore della terapia antiaggregante, qualunque farmaco fosse considerato e qualunque delle quattro patologie citate fosse stata alla base dell'inclusione nello studio. In particolare è stata evidenziata una riduzione del 27% del rischio di ictus non fatale. In termini assoluti, la terapia antiaggregante consente di evitare 10 morti per causa vascolare e 20 eventi vascolari non fatali ogni 1.000 pazienti trattati per un periodo di circa due anni dimostrando come, nella prevenzione secondaria degli eventi ischemici, sia necessario trattare 100 pazienti a rischio per evitare una morte o 2 eventi vascolari. Una seconda metanalisi dello stesso gruppo, pubblicata nel 1994, ha analizzato i risultati di 145 studi che avevano randomizzato complessivamente più di 100.000 pazienti.²³ I risultati di questa seconda metanalisi erano sovrapponibili a quelli della prima: è stata dimostrata una riduzione del 22% di eventi vascolari, del 23% di ictus non fatali e del 17% di morti per causa vascolare in pazienti con pregresso TIA o *minor stroke* trattati con antiaggreganti.

L'ultima metanalisi del 2002 dell'*Antithrombotic Trialist's Collaboration*, che riguarda 287 studi, ha confermato l'efficacia degli antiaggreganti piastrinici per la prevenzione di seri eventi vascolari (morte vascolare, infarto miocardico e ictus non fatali) pur registrando un lieve calo della percentuale essendo del 22% in confronto al 27% della metanalisi del 1988. La prevenzione dell'ictus non fatale, nella terapia a lungo termine, consiste nella riduzione del 25%, valida per pazienti ad alto rischio per la malattia delle arterie in qualsiasi territorio e per la fibrillazione atriale.²⁴ La revisione conferma la maggiore efficacia delle dosi di ASA tra 325 e 75 mg al giorno, e considera non ancora convincenti le dosi inferiori a 75 mg. Bisogna ricordare la particolare importanza che la *compliance* riveste nelle terapie preventive di lunga durata. Nel caso degli antiaggreganti piastrinici la *non compliance* media era del 20%. È probabile che questo dato sia maggiore nella pratica clinica e per gli schemi che prevedono più somministrazioni giornaliere.

I farmaci attualmente a disposizione sono:

- ASA;
- clopidogrel;
- ticlopidina;
- dipiridamolo;
- indobufene;
- triflusal.

12.2.1 ASA

Harrison e coll. hanno condotto nel 1971 uno studio in cui è stata dimostrata l'efficacia dell'ASA nella prevenzione secondaria dell'amaurosi fugace.²⁵ Partendo dal presupposto dell'esistenza di un meccanismo patogenetico comune fra l'occlusione dell'arteria retinica – causa dell'amaurosi fugace – e quella dei vasi del collo o intracranici nell'ischemia cerebrale, questa dimostrazione ha gettato le basi per successivi studi atti a valutare l'efficacia degli antiaggreganti piastrinici nella prevenzione secondaria dell'ictus ischemico.

Il primo studio volto a dimostrare l'efficacia della terapia antiaggregante nella profilassi degli eventi ischemici cerebrali è stato condotto dal *Canadian Cooperative Study Group*.²⁶ Sono stati coinvolti 585 pazienti con pregresso TIA o *minor stroke* nel territorio carotideo o vertebro-basilare trattati con ASA, sulfipirazone, l'associazione dei due principi attivi oppure placebo. Lo studio ha dimostrato una riduzione del 31% del rischio relativo dell'*endpoint* cumulato ictus più morte per qualsiasi causa nel gruppo trattato solo con ASA 1300 mg/die rispetto al gruppo trattato solo con placebo (pari a una riduzione assoluta del 3,6%: 21,6% nel gruppo placebo; 18,0% nel gruppo in terapia con ASA). La riduzione del rischio tuttavia era significativa solo per il gruppo dei maschi; tale dato è stato successivamente spiegato come una conseguenza della ridotta potenza statistica dell'analisi del sottogruppo delle donne.

Una *review* di Barnett e coll. del 1995²⁷ riporta molti altri studi condotti successivamente con diversi farmaci antiaggreganti, ma principalmente con ASA, su un totale di circa 14-000 pazienti con TIA o *minor stroke* di origine non cardiaca. Questi studi hanno confermato l'efficacia dell'ASA, mentre non hanno confermato l'efficacia di altri farmaci come il sulfipirazone e il suloctidil nella prevenzione dell'ictus.²⁷

12.2.2 ASA: problematica del dosaggio e della compliance

Nell'ambito di un programma di prevenzione secondaria di lunga durata, una delle problematiche più importanti è quella della *compliance* del paziente al trattamento. Le variabili che più influenzano tale parametro, infatti, sono rappresentate dalla tollerabilità del farmaco assunto, dall'incidenza e gravità degli eventi avversi e dal dosaggio e numero di somministrazioni quotidiane, spesso strettamente collegati.

In quest'ottica, il dosaggio giornaliero di ASA più efficace, e anche più tollerato dal paziente, nella prevenzione secondaria dell'ictus è tuttora dibattuto.²⁸ I dosaggi proposti oscillano fra i 30 e 1200 mg/die, con la propensione di alcuni autori nordamericani in favore dei dosaggi più elevati. Lo *United Kingdom Transient Ischemic Attack (UK-TIA) Aspirin Trial*, uno studio a tre bracci in cui sono stati randomizzati circa 2-400 pazienti, ha cercato di affrontare questo problema, senza poter giungere a conclusioni definitive. I pazienti sono stati assegnati a uno dei tre trattamenti: 1200, 300 mg/die di ASA oppure placebo.²⁹ L'aderenza al trattamento si è dimostrata inversamente correlata alla dose somministrata. Nell'analisi *intention-to-treat*, quella cioè che non tiene conto dell'aderenza o meno al trattamento, l'efficacia degli alti dosaggi

Raccomandazione 12.2

Grado A

Nei TIA e nell'ictus ischemico non cardioembolico è indicato il trattamento antiaggregante con ASA 100-325 mg/die.*

*GPP

Per il trattamento prolungato il gruppo SPREAD raccomanda 100 mg/die.

di ASA nel ridurre gli eventi vascolari gravi e la mortalità si è dimostrata tendenzialmente superiore, seppure in misura non significativa, rispetto ai dosaggi più bassi, essendo entrambi più efficaci del placebo. Questi risultati non hanno dato con chiarezza le risposte attese, sia per l'inusuale basso tasso annuale di ictus nel gruppo placebo (3,2%),³⁰ sia per il modesto beneficio connesso con la terapia antiaggregante (considerando unitamente i gruppi a diverso dosaggio di ASA). Quest'ultimo aspetto è stato attribuito al fatto che, come previsto dal protocollo, solo la metà dei pazienti era stata trattata con la dose giornaliera più alta, per la quale esisteva una tendenza – anche se non significativa – verso un miglior effetto preventivo.

L'efficacia dell'ASA anche a dosi molto basse è stata valutata da due studi: lo *Swedish Aspirin Low-dose Trial* (SALT) e il *Dutch TIA Trial Study*. Lo studio SALT ha dimostrato come l'ASA sia efficace nella prevenzione secondaria dell'ictus (riduzione del 18% del rischio relativo di ictus o morte, con riduzione assoluta del 4,6%: 25% nel gruppo placebo; 20,4% nel gruppo in terapia con ASA) anche a dosaggi di 75 mg/die, in confronto al placebo.³¹ Nel *Dutch TIA Trial Study* sono stati confrontati due dosaggi di ASA (30 vs 283 mg/die) nel prevenire la morte da ogni causa vascolare, l'ictus non fatale e l'infarto miocardico non fatale, in 3·131 pazienti con pregresso TIA o *minor stroke*.³² I risultati hanno dimostrato un eguale rischio di eventi per entrambi i dosaggi, con una minore incidenza di effetti collaterali (emorragie e disturbi gastrointestinali) nei pazienti cui era stato somministrato il dosaggio più basso (21% vs 26%).

La scelta dell'*endpoint* (ictus o morte, o ictus da solo vs eventi vascolari combinati) sembra cruciale per la valutazione dell'efficacia delle varie dosi di ASA nelle diverse analisi. Una recente mini-metanalisi,³³ che ha rivisto 10 studi controllati nei quali è stato impiegato solo ASA a dosaggi differenti (<100 mg, 300-325 mg e >900 mg) su un totale di 6·171 pazienti con TIA o ictus non invalidante, ha portato gli Autori a concludere che la riduzione del rischio relativo di eventi combinati, quali morte per causa vascolare, ictus e infarto miocardico, non è significativamente diversa per le dosi basse, medie o alte di ASA (13%, 9%, e 14% rispettivamente, riduzione assoluta del 2,9% nel gruppo trattato con ASA, rispetto al placebo: 23,2% nel gruppo trattato con placebo vs 20,3% nel gruppo in terapia con ASA). Un'altra metanalisi, invece, in cui sono stati considerati solo gli studi che avevano come *endpoint* l'ictus o la morte, ha mostrato che per dosi superiori a 900 mg è possibile ottenere una più consistente riduzione del rischio (dal 25% al 42% su un totale di 7 studi).²⁸ Tuttavia, né la metanalisi condotta dall'*Antiplatelet Trialists' Collaboration*,²³ né le recenti osservazioni di Barnett e coll.,^{27,30} hanno dimostrato con chiarezza una differenza significativa fra le alte e le basse dosi di ASA nella prevenzione secondaria dell'ictus. Pertanto, in considerazione della relativa minore incidenza di effetti collaterali e della migliore *compliance*, la dose più utilizzata dai medici americani è quella di 325 mg.³⁴

12.2.3 Clopidogrel

Clopidogrel è una nuova tienopiridina, strutturalmente simile alla ticlopidina, della quale condivide – oltre al nucleo tienopiridinico – il meccanismo d'azione di inibitore del recettore piastrinico dell'ADP e il graduale inizio dell'effetto antiplastrinico, mentre ha un profilo di tossicità più favorevole. Lo studio CAPRIE (*Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events*)³⁵ è uno studio randomizzato in cui è stata confrontata l'efficacia del clopidogrel (75 mg/die) con quella dell'ASA (325 mg/die) nel ridurre l'incidenza di ictus ischemico, infarto del miocardio e morte per cause vascolari in 9·185 pazienti con recente evento vascolare: 1/3 della popolazione aveva avuto un pregresso *minor stroke*, 1/3 un pregresso infarto del miocardio, 1/3 aveva segni o sintomi di arteriopatia periferica. I pazienti sono stati seguiti per un massimo di 3 anni. L'incidenza dell'*endpoint* primario (incidenza combinata di ictus ischemico letale e non letale, infarto miocardico letale e non letale, e morte per altra causa vascolare) verificatasi nel gruppo trattato con clopidogrel è stata di 5,32% per anno, rispetto al 5,83% per anno nel gruppo trattato con ASA, con riduzione assoluta dello 0,51% per anno (P=0,043). Il clopidogrel è risultato pertanto in grado di ridurre gli eventi studiati di un ulteriore 8,7% (relativo) rispetto all'ASA. Tuttavia, dall'analisi condotta separatamente nei tre sottogruppi è emersa l'efficacia significativamente superiore del clopidogrel, rispetto all'ASA, nel prevenire eventi ischemici maggiori nei pazienti con arteriopatia periferica (3,71% eventi l'anno nel gruppo clopidogrel vs 4,86% nel gruppo ASA, pari a una riduzione del rischio relativo del 23,8%; P=0,0028), lievemente superiore nel sottogruppo con pregresso ictus (7,15% eventi l'anno nel gruppo clopidogrel vs 7,71% nel gruppo ASA, pari a una riduzione del rischio relativo del 7,3%; P=0,26), mentre tale beneficio non è stato dimostrato nel sotto-

Raccomandazione 12.3 Grado A

Il clopidogrel 75 mg/die e l'associazione ASA 50 mg/die-dipiridamolo 400 mg/die sono indicati come alternative all'ASA sicure ed efficaci.

La ticlopidina 500 mg/die, anch'essa efficace, ha un profilo di sicurezza meno favorevole.

Raccomandazione 12.4 Grado A

In pazienti con ictus ischemico o TIA, nei quali l'ASA sia non tollerato o inefficace, è indicato il trattamento con clopidogrel 75 mg/die oppure con ticlopidina 500 mg/die, controllando l'emocromo due volte al mese nei primi 3 mesi di trattamento.

gruppo con pregresso infarto del miocardio. Nello studio non è stata registrata alcuna differenza significativa nell'incidenza di neutropenia nei due gruppi di trattamento. *Rash* cutanei e diarrea grave sono risultati più frequenti nel gruppo trattato con clopidogrel sebbene con un'incidenza inferiore rispetto a quella riportata per la ticlopidina, mentre il gruppo trattato con ASA è stato gravato da una maggiore incidenza di disturbi gastrointestinali, emorragie gastrointestinali e intracraniche. Sommando la casistica d'impiego di tienopiridine in studi RCT (CAPRIE,³⁵ CATS,³⁶ TASS³⁷) si arriva a più di 13·000 pazienti.

Recenti sottoanalisi dello studio CAPRIE hanno focalizzato l'interesse su specifiche categorie di pazienti che avevano partecipato allo studio come i diabetici³⁸ o quelli con precedenti eventi ischemici nell'anamnesi.³⁹ Questo studio di confronto in pazienti con preesistente aterosclerosi sintomatica in tre diversi distretti (cuore, cervello, arti inferiori) ha dimostrato che l'impiego del clopidogrel comportava un guadagno rispetto ad ASA. Infatti valutando l'*endpoint* composito infarto miocardico, ictus ischemico e morte cerebrale, la riduzione del rischio assoluto era del 3,4% (IC₉₅ da -0,2 a 7,0) e, aggiungendo ai precedenti *endpoint* anche il ricovero per ischemie, la riduzione del rischio era del 3,9% (IC₉₅ da -0,4 a 8,1). Inoltre dimostrava che i soggetti con storia di pregresso infarto miocardico avevano un rischio di successivi eventi significativamente aumentato del 38% rispetto a quanti non presentavano tale storia. Nei soggetti con storia di ictus ischemico lo stesso rischio aumentava significativamente del 48%. Nei soggetti con precedenti eventi ischemici maggiori (ictus ischemico o infarto miocardico), complessivamente 4·496 sul totale di 19·185 pazienti del CAPRIE, la riduzione relativa del rischio osservata nei trattati con clopidogrel appariva più ampia di quella osservata nella popolazione generale (14,9% vs 8,7%). Come recenti osservazioni hanno fatto rimarcare,⁴⁰ non è possibile sostenere formalmente che l'effetto della terapia con clopidogrel sia superiore rispetto ad ASA nel sottogruppo dei pazienti con storia di eventi poiché si tratta di popolazioni (quella globale ed il sottogruppo) in cui gli intervalli di confidenza relativi alla dimensione dell'effetto si sovrappongono abbondantemente. Si tratta di fluttuazioni all'interno di un intervallo di confidenza che non evidenziano ulteriori differenze (tra ASA e clopidogrel) rispetto a quelle già emerse nella popolazione generale. Queste considerazioni sono riprese anche nella metanalisi della *Cochrane collaboration*, che riconferma come, nei pazienti ad alto rischio vascolare, la riduzione degli eventi cumulativi (ictus, infarto miocardico, morte vascolare) del 9% data dalle tienopiridine (ticlopidina e clopidogrel) in confronto all'ASA sia di entità reale tuttora da definire, per i limiti di confidenza molto ampi (da 2% a 16%) e perché la riduzione assoluta del rischio a due anni è di 1%.⁴¹

12.2.4 Ticlopidina

In due studi clinici randomizzati la ticlopidina si è dimostrata più efficace del placebo³⁶ e dell'ASA³⁷ nella prevenzione secondaria dell'ictus ischemico. Nel *Canadian American Ticlopidine Study* (CATS) sono stati arruolati più di 1·000 pazienti con pregresso ictus tromboembolico (lacunare e non, con esclusione dei cardioembolici) e randomizzati in due gruppi: uno trattato con ticlopidina 500 mg/die e uno con placebo. Nel gruppo ticlopidina vi è stata una riduzione del 30% del rischio relativo degli eventi combinati ictus, infarto del miocardio e morte da causa vascolare.³⁶ Una caratteristica di questo studio è quella di essere stato il primo a includere solo pazienti con ictus grave. Nel *Ticlopidine Aspirin Stroke Study* (TASS) l'efficacia della ticlopidina (500 mg/die) è stata confrontata con quella di 1300 mg/die di ASA. Negli oltre 3·000 pazienti arruolati, la riduzione del rischio relativo di ictus non fatale o di morte da ogni causa vascolare era, a tre anni, del 12% – pari a una riduzione del rischio assoluto del 2% in favore della ticlopidina (incidenza del 17% e 19%, rispettivamente, nel gruppo trattato con ticlopidina o ASA) – corrispondente a 20 eventi risparmiati ogni 1·000 pazienti trattati con ticlopidina.³⁷ Tra i pazienti trattati con ticlopidina è stato rilevato un numero maggiore di effetti collaterali, quali mielodepressione e successiva leucopenia, reversibile in tutti i casi dopo interruzione del trattamento, diarrea, *rash* cutanei ed emorragie. Purtroppo, non in tutti i casi la soppressione midollare è reversibile.⁴² Per tale motivo, è necessario un monitoraggio attento dell'emocromo e della formula leucocitaria almeno nei primi tre mesi di trattamento con ticlopidina.

I vantaggi della ticlopidina nei confronti dell'ASA continuano a essere controversi. Nella sua analisi, Oster conclude che la ticlopidina ha un rapporto costo-beneficio migliore rispetto a quello dell'ASA.⁴³ Ciononostante, considerando che l'efficacia della ticlopidina nella prevenzione secondaria dell'ictus sembra essere solo lievemente superiore a quella dell'ASA, ma è

gravata da una maggiore incidenza di effetti collaterali, dalla necessità di un controllo ematologico periodico (attualmente si raccomanda due volte al mese nei primi tre mesi),⁴⁴ e da un costo più elevato, alcuni *consensus panel* raccomandano l'ASA come terapia di primo impiego.^{45,46} L'uso della ticlopidina deve quindi essere riservato solo a pazienti con intolleranza all'ASA o inefficacia dell'ASA nel prevenire ulteriori eventi ischemici.

Inoltre non è accertata l'efficacia della ticlopidina nel prevenire l'infarto del miocardio, la principale causa di morte nei pazienti con pregresso TIA.

12.2.5 Associazioni di antiaggreganti

12.2.5.1 Dipiridamolo e associazione ASA-dipiridamolo

Come già evidenziato dai risultati della metanalisi di Algra e van Gijn,³³ l'efficacia dell'ASA nella prevenzione secondaria dell'ictus ischemico è relativamente limitata. La combinazione di farmaci antiaggreganti a meccanismo d'azione diverso potrebbe potenziare l'efficacia preventiva.

Lo *European Stroke Prevention Study-2* (ESPS-2) è uno studio multicentrico internazionale, controllato e randomizzato, che ha valutato l'efficacia del dipiridamolo (formulazione retard 200 mg × 2/die), dell'ASA a basso dosaggio (25 mg × 2/die) e della loro associazione agli stessi dosaggi. I 6-602 pazienti arruolati sono stati randomizzati ai trattamenti previsti dai quattro bracci dello studio: 1) ASA a basso dosaggio; 2) dipiridamolo; 3) associazione di ASA e dipiridamolo; 4) placebo. L'analisi fattoriale ha dimostrato l'efficacia dell'ASA e del dipiridamolo nel prevenire nuovi episodi di ictus e l'*endpoint* ictus più morte in pazienti con pregressi TIA o *minor stroke*. Il dipiridamolo da solo ha mostrato un'efficacia paragonabile a quella dell'ASA: rispettivamente una riduzione del 16,3% del rischio relativo (corrispondente a 26 episodi di ictus evitati per 1-000 pazienti trattati per un periodo di due anni con dipiridamolo) e del 18,1% (corrispondente a 29 episodi di ictus evitati per 1-000 pazienti trattati per un periodo di due anni) con l'ASA. L'associazione dipiridamolo-ASA è risultata più efficace dei due singoli farmaci nel prevenire nuovi episodi ischemici cerebrali (riduzione del rischio relativo di ictus del 37% rispetto al gruppo placebo, pari a 58 episodi di ictus evitati per 1-000 pazienti trattati per un periodo di due anni).⁴⁷ La cefalea è stato l'evento avverso più frequente nel gruppo in trattamento con dipiridamolo. L'incidenza di sanguinamenti, in particolare del tratto gastrointestinale, pur essendo relativamente bassa nei due gruppi, era significativamente maggiore nel gruppo che riceveva ASA. Una recente metanalisi degli studi randomizzati controllati sull'utilizzo del dipiridamolo con o senza aspirina per la prevenzione secondaria di ictus o TIA in 11-459 pazienti ha mostrato una riduzione significativa del 18% (OR 0,82; IC₉₅ 0,68-1,00) di recidiva di ictus con dipiridamolo rispetto a placebo e, se associato ad ASA, del 39% (OR 0,61; IC₉₅ 0,51-0,71) rispetto a placebo; oppure del 22% (OR 0,78; IC₉₅ 0,65-0,93) dell'associazione rispetto ad ASA da solo, e del 26% (OR 0,74; IC₉₅ 0,60-0,90) rispetto a dipiridamolo da solo.⁴⁸ Il dipiridamolo, da solo o in associazione con ASA riduce quindi in modo significativo la recidiva di ictus in pazienti che hanno già avuto un precedente evento cerebrovascolare acuto.

12.2.5.2 Associazione ASA-clopidogrel

Lo studio *Management of ATHERothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients with Recent Transient Ischemic Attacks or Ischemic Stroke* (MATCH)⁴⁹ ha confrontato l'aggiunta di ASA (75 mg) a clopidogrel (75 mg) rispetto a clopidogrel in monoterapia in una popolazione di 7-599 pazienti con TIA o ictus ischemico esorditi da non più di tre mesi. I pazienti dovevano inoltre presentare almeno una delle seguenti condizioni: precedente ictus ischemico o infarto miocardico nei tre anni precedenti, storia di documentata *angina pectoris*, arteriopatia periferica sintomatica, diabete mellito. La durata del *follow-up* era di 18 mesi. I criteri di inclusione hanno portato a selezionare una popolazione di soggetti con TIA (circa il 20% della casistica totale) o con ictus ischemico costituita in larga percentuale da diabetici (68,4%). La classificazione dell'ictus, effettuata sulla base dei criteri TOAST, evidenziava una larga prevalenza di ictus dei piccoli vasi (53%) con le forme delle grandi arterie del collo che costituivano il 34% della casistica (gli ictus di natura cardioembolica erano esclusi dallo studio). L'associazione di ASA e clopidogrel non ha ridotto significativamente rispetto a clopidogrel in monoterapia l'*end-point* primario costituito da morte vascolare, ictus non fatale, infarto miocardico non fatale e riospedalizzazione per causa cardiovascolare che è stato osservato con una

Raccomandazione 12.5 Grado B

Nei casi di ictus o TIA in soggetti con diabete o precedenti di ischemia cardiaca o cerebrale, l'associazione di ASA e clopidogrel non è indicata perché la riduzione degli eventi ischemici combinati è inferiore alle complicanze emorragiche maggiori e a rischio per la vita.

frequenza del 15,7% nei trattati con la doppia terapia antiaggregante e nel 16,7% di quelli trattati con solo clopidogrel (RRR 6,4%; IC₉₅ -4,6 a 16,3; P=0,24). L'analisi dei differenti sottogruppi che comprendevano, tra gli altri, i pazienti di sesso femminile o maschile, quelli con meno di 65 anni o più anziani, i soggetti arruolati entro la prima settimana dall'esordio dei sintomi o più tardivamente, confermava la coerenza del risultato generale che veniva replicato in misura proporzionalmente simile nei diversi gruppi. Si registrava un incremento delle emorragie gravi nel braccio della doppia antiaggregazione (2% vs. 1%, P<0,001) ed anche le emorragie gravi che ponevano a rischio la vita dei pazienti erano più frequenti nei trattati con ASA e clopidogrel (2,6% vs 1,3%, IC₉₅ 0,64-1,9; P<0,001). Le emorragie gravi e minacciose per la vita del paziente si verificavano più di frequente a livello gastrointestinale ma anche le emorragie intracraniche erano significativamente più frequenti nei pazienti che ricevevano la doppia terapia antiaggregante (0,7% vs. 1,1%; P=0,029).

12.2.6 Indobufene

L'indobufene è un farmaco in grado di inibire reversibilmente la cicloossigenasi piastrinica determinando conseguentemente una diminuita produzione di trombossano B₂. Inoltre l'indobufene si differenzia dall'ASA anche per la capacità di inibire la COX2 extrapiastrinica, come recentemente dimostrato in uno studio in pazienti con angina instabile.⁵⁰ Questo aspetto assume particolare rilevanza in quanto numerose evidenze suggeriscono l'aumento dell'espressione di tale enzima non solo nella malattia coronarica, ma anche in quella ischemica cerebrale. Esistono inoltre dati che indicano che l'indobufene può ridurre il rischio di eventi ischemici, fra cui l'ictus, in pazienti con cardiopatie associate ad un aumento del rischio di embolia.⁵¹ Sulla base di questa evidenza è stato realizzato lo Studio Italiano Fibrillazione Atriale (SIFA), in cui l'indobufene è stato confrontato con warfarin in 916 pazienti con fibrillazione atriale non valvolare e pregresso TIA o ictus, pazienti considerati ad alto rischio di eventi tromboembolici. Le conclusioni indicano un'efficacia dell'indobufene simile a quella dell'anticoagulante orale, ma con minori eventi emorragici.⁵² Lo studio SIFA è stato inserito in alcune metanalisi pubblicate recentemente in letteratura riguardanti la profilassi antitrombotica nella fibrillazione atriale non reumatica.^{53,54} Alla luce dei risultati ottenuti è stato recentemente avviato lo studio SIFA II, disegnato per valutare l'efficacia e la tollerabilità di indobufene verso ASA in 2-200 pazienti con FANV, secondo lo schema "family of trials". Pertanto verranno arruolati 1-300 pazienti in prevenzione primaria (rischio moderato o moderato-alto) e 900 pazienti in prevenzione secondaria (rischio elevato) nei quali la TAO sia controindicata. Lo studio avrà una durata complessiva di 42 mesi. Lo *Steering Committee* dello studio ha recentemente confermato che l'arruolamento per la prevenzione primaria è quasi terminato, mentre per la prevenzione secondaria continua solo il *follow up* dei primi 180 casi arruolati.

12.2.7 Triflusal

Il triflusal è un antiaggregante di sintesi, nuovo in Italia, che agisce sia direttamente sia attraverso il suo metabolita attivo HTB (acido 2-idrossi-4-trifluorometilbenzoico) inibendo in maniera irreversibile la ciclossigenasi piastrinica senza – a differenza dell'ASA – effetti inibenti di rilievo sull'omonimo enzima endoteliale e quindi sulla sintesi di prostaciclina e di altre prostaglandine vasodilatanti.⁵⁵

Il farmaco è stato sviluppato e studiato prevalentemente in Spagna, dove è disponibile in commercio da anni. Uno studio clinico in doppio cieco verso placebo ha mostrato l'efficacia del triflusal nella prevenzione dell'infarto miocardico non fatale (riduzione del rischio relativo del 65,8%) e della morte cardiaca, nel paziente con angina instabile.⁵⁶

Lo studio *Triflusal in acute Myocardial Infarction*,⁵⁷ randomizzato, in doppio cieco vs ASA, nel quale oltre 2-000 pazienti con infarto miocardico insorto da meno di 24 ore sono stati trattati con triflusal (600 mg) o ASA (300 mg) al fine di valutarne l'efficacia nella prevenzione di successivi eventi cardiovascolari (morte, re-infarto, evento cerebrale non fatale). Il triflusal ha mostrato un'efficacia paragonabile a quella dell'ASA nel ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari (incidenza di eventi del 9,1% e 10,1% nei gruppi trattati con triflusal e ASA rispettivamente; OR 0,88; IC₉₅ 0,63-1,23) e della mortalità (OR 0,82; IC₉₅ 0,56-1,18; P=0,278). Si è inoltre dimostrato significativamente più efficace nella prevenzione di eventi cerebrovascolari non fatali (OR 0,36; IC₉₅ 0,15-0,91; P=0,030), con una riduzione del rischio di eventi di tipo emorragico.

Lo studio in doppio cieco randomizzato, multicentrico, denominato TACIP (*Triflusal, Aspirin, Cerebral Infarction Prevention*) ha seguito per 30 mesi 2.113 pazienti, con precedenti di ictus o TIA, trattati con ASA 325 mg o triflusal 600 mg. L'incidenza dell'*endpoint* combinato (morte vascolare, infarto miocardico o ictus non fatale) non è apparsa diversa essendo il 13,1% per triflusal e il 12,4% per ASA (*hazard ratio* – HR – di triflusal vs ASA: 1,09; IC₉₅ 0,75-1,96). Lo studio dei sottogruppi ha dato HR 1,09 (IC₉₅ 0,82-1,44) per l'ictus non fatale; HR 0,95 (IC₉₅ 0,46-1,98) per l'infarto miocardico non fatale; HR 1,22 (IC₉₅ 0,75-1,96) per la morte vascolare. Le complicanze emorragiche sono state del 16,7% per il triflusal e il 25,2% per ASA (HR 0,76; IC₉₅ 0,67-0,86; P<0,001). La conclusione è che il triflusal non ha efficacia superiore all'ASA nella prevenzione a lungo termine di recidive di TIA e ictus.⁵⁸ Analoghe conclusioni sono state tratte dallo studio TAPIRISS (*Triflusal versus Aspirin for Prevention of Infarction: a Randomized Stroke Study*).⁵⁹

12.2.8 Il problema della resistenza agli antiaggreganti piastrinici

Le tienopiridine (ticlopidina e clopidogrel) ed in particolare l'aspirina (ASA) sono i farmaci maggiormente utilizzati per la prevenzione secondaria dell'ictus ischemico.

L'ASA, attraverso l'inibizione della cicloossigenasi-1 (COX-1), riduce la probabilità di nuovi eventi cerebro-cardiovascolari nei pazienti ad alto rischio,²⁴ è utilizzata nei pazienti a basso rischio con fibrillazione atriale non valvolare⁶⁰ e studi più recenti^{61,62} suggeriscono che in pazienti ad alto rischio come diabetici, soggetti affetti da arteriopatie periferiche, stenosi carotidiche e policitemia vera, potrebbe essere usata in prevenzione primaria.

Sin dal 1991 in vari studi si è evidenziato il cosiddetto “problema della resistenza all'ASA”⁶³⁻⁷³ in quanto, attraverso metodiche di laboratorio, alcuni pazienti nonostante la terapia mostrano una inadeguata inibizione della funzione piastrinica.

La resistenza all'ASA non ha una definizione univoca ed universalmente accettata dai vari autori ed in letteratura scientifica i seguenti diversi possibili meccanismi sono stati invocati per spiegare questo fenomeno:

- a) vie alternative di attivazione piastrinica come ad esempio un aumento della risposta al collagene,⁷⁴ mancata inibizione dell'aggregazione piastrinica catecolamino-mediata (stress psico-fisico)⁷⁵ o iperlipidemia;⁷⁶
- b) biosintesi di trombossano attraverso la via biochimica della cicloossigenasi tipo due non bloccata dall'ASA;^{77,78}
- c) competizione con altri farmaci antinfiammatori non steroidei per l'acetilazione della serina in posizione 530 della COX-1;^{79,80}
- d) variabili genetiche come mutazioni e/o polimorfismi della COX-1 o del complesso recettoriale glicoproteico IIb/IIIa;^{81,82}
- e) scarsa *compliance*.⁸³

Recentemente è emersa una variabilità individuale di risposta ed una possibile resistenza alla terapia con tienopiridine in cui il problema di fondo pare essere una resistenza geneticamente determinata, in relazione al ruolo del P₄₅₀. Infatti vari studi – prevalentemente in campo cardiovascolare – con clopidogrel, che inibisce il recettore piastrinico dell'adenosina difosfato (ADP) P2Y₁₂, hanno dimostrato una variabilità tempo- e dose-dipendente misurata con metodiche di aggregabilità piastrinica in risposta all'ADP.⁸⁴⁻⁸⁷

Anche per il clopidogrel sono possibili vari meccanismi alla base della resistenza:

- a) dosaggio inadeguato o interazioni con altri farmaci;^{88,89}
- b) stretta relazione con l'attività del citocromo epatico P450 3A4 che trasforma il clopidogrel nel metabolita attivo;⁹⁰
- c) polimorfismo del recettore P2Y₁₂ degli individui.⁹¹

Nonostante alcuni studi su un numero limitato di pazienti abbiano dimostrato che la resistenza all'ASA ed al clopidogrel si associano, rispettivamente, con un aumento del rischio di recidive di eventi cerebro-⁶⁷ e cardiovascolari,⁹² ad oggi non disponiamo di validi e sicuri metodi di laboratorio che permettano di riconoscere i casi in cui i farmaci falliranno.^{93,94}

Raccomandazione 12.6
Grado C

Nell'ictus o TIA cardioembolico associato a cardiopatie e valvulopatie emboligene è indicata la terapia anticoagulante orale mantenendo l'INR tra 2 e 3.

12.3 ANTICOAGULANTI ORALI

L'interesse per questi farmaci riguarda soprattutto il loro uso in presenza di fibrillazione atriale ma essi sono usati in numerose condizioni cardiologiche ad elevato rischio cardioembolico (si veda in merito quanto già esposto nei capitoli precedenti).

12.3.1 Gestione della terapia anticoagulante orale

L'efficacia degli anticoagulanti orali nella prevenzione del tromboembolismo è stata dimostrata da numerosi studi clinici controllati. Alcuni studi clinici hanno mostrato come, nella maggior parte delle indicazioni, *range* terapeutici pari a INR 2-3 siano altrettanto efficaci di *range* più elevati (INR 3-4,5) ma associati con minor rischio di sanguinamento.

La TAO può essere iniziata con una moderata dose di induzione (5-10 mg di warfarin o 4-8 mg di acecumarolo).^{95,96} L'uso di elevate dosi di carico (20-40 mg di warfarin) non presenta vantaggi rispetto alle dosi più ridotte, anzi rende più difficile la stabilizzazione del dosaggio ed è potenzialmente pericolosa. Infatti, la rapida diminuzione della proteina C (anticoagulante fisiologico, vitamina K-dipendente, a corta emivita) non compensata dalla concomitante riduzione dei fattori vitamina K-dipendenti ad emivita più lunga (fattori II, IX e X) può indurre la comparsa di necrosi cutanea, particolarmente nei pazienti con deficit congenito di proteina C ed S.⁹⁷

Se non è necessario iniziare la TAO in maniera urgente (come avviene nella fibrillazione atriale cronica), il trattamento può essere iniziato con una dose di 5 mg al giorno di warfarin e questa dose consente il raggiungimento di una anticoagulazione stabile in 5-7 giorni. Se l'effetto antitrombotico è urgente (p.es. cardiopatie ad alto rischio di embolizzazione), il warfarin può essere iniziato alla dose di 10 mg al giorno per i primi due giorni e di 5 mg nei due giorni successivi, con controllo del PT dopo 4 giorni e poi ogni 4-7 giorni fino a raggiungere e mantenere un valore nel *range* terapeutico. Per una anticoagulazione immediata (ad es. trombosi in atto), è necessario iniziare con l'eparina e introdurre precocemente il warfarin.³³ È raccomandato di iniziare precocemente il warfarin (5-10 mg/die) sin dal 2°-3° giorno di terapia eparinica, sospendendo l'eparina quando l'INR raggiunge valori >2 e rimane a tale livello per almeno due giorni consecutivi.⁹⁶ In questo modo si riduce il periodo di trattamento con eparina con il vantaggio di abbreviare l'ospedalizzazione del paziente e ridurre il rischio di piastrinopenia da eparina.³³

Il controllo di aPTT e PT deve essere eseguito tutti i giorni fino alla sospensione dell'eparina. Per eseguire il PT è preferibile utilizzare metodi poco sensibili alla presenza di eparina, come quelli basati sulla prediluizione del campione o contenenti polibrene.

L'assunzione della TAO va effettuata in unica somministrazione, sempre alla stessa ora del giorno e comunque dopo il risultato del controllo.

Per una ottimale sicurezza ed efficacia della TAO occorre che i pazienti siano periodicamente controllati, sia dal punto di vista clinico che laboratoristico. Pertanto la sorveglianza dei pazienti in terapia anticoagulante presuppone il convergere di svariate attività e competenze, ed implica operazioni di guida e di controllo, i cui risultati migliorano con la specializzazione e l'esperienza del personale medico e paramedico. Tale integrazione è ottenuta in modo ottimale in Centri Specializzati (Centri per la Sorveglianza degli Anticoagulati) che si occupano del trattamento delle condizioni tromboemboliche, una realtà che comincia ad affermarsi anche in Italia, al pari di altri paesi europei (p.es. Olanda).

La Federazione dei Centri per la Sorveglianza dei pazienti Anticoagulati (FCSA) ha recentemente condotto uno studio prospettico, multicentrico sulle complicanze emorragiche della TAO, che ha coinvolto 34 centri distribuiti in tutto il territorio nazionale. In tale studio 2.700 pazienti, non selezionati, sono stati seguiti sin dall'inizio del loro trattamento anticoagulante per un *follow-up* totale di 2.000 anni-paziente.⁹⁸ In questo studio l'incidenza di complicanze emorragiche è risultata pari a 7,5% anni-paziente. Di queste, 0,25% anni-paziente sono risultate fatali (emorragie cerebrali); 1,09% anni-paziente maggiori (6 digestive, 5 oculari, 4 cerebrali, 3 ematriti, 2 emottisi, 1 retroperitoneale, 1 ematuria); e 6,2% anni-paziente minori (ematurie, proctorragie, meno-metrorragie, emorragie digestive, ematomi, ecchimosi, epistassi). L'incidenza di emorragie registrata in questo studio è risultata nettamente inferiore, di circa 1/3, rispetto a quella osservata mediamente in altri analoghi studi osservazionali e analoga a quella registrata in studi clinici anche recenti ai quali erano ammessi solo pazienti altamente selezionati e quindi a basso rischio emorragico.⁹⁹

Nel corso dello studio ISCOAT è stato registrato che le seguenti condizioni costituivano un fattore di rischio per la comparsa di complicanze emorragiche:⁹⁸

- quando i valori di INR correlati temporalmente all'evento emorragico erano >4,5 (rischio relativo, RR, verso valori <4,5: 5,96; P<0,001);
- quando l'indicazione alla TAO era una vasculopatia arteriosa periferica o cerebrale (RR verso tutte le altre indicazioni: 1,72; P<0,001);
- quando l'età era superiore a 70 anni (RR verso <70 anni: 1,69; P<0,001);
- i primi 90 giorni di trattamento (RR del trattamento oltre 90 giorni rispetto ai primi 90 giorni: 0,4; P<0,001).

Non vi era correlazione significativa con il sesso, il *range* terapeutico desiderato, il tipo di farmaco anticoagulante usato (acecumarolo o warfarin).

Sebbene il numero di complicanze emorragiche aumenti in misura esponenziale per valori di INR >4,5, emorragie compaiono anche per valori molto bassi di INR. Nello studio ISCOAT si è verificata un'incidenza di emorragie del 7,6% anni-paziente a valori di INR <2.⁹⁸ Ciò conferma il fatto che la comparsa di manifestazioni emorragiche è talvolta da mettere in relazione alla presenza di lesioni organiche locali occulte.

12.3.2 Controindicazioni alla TAO e condizioni a rischio di complicanze

Al momento di iniziare la TAO, è opportuno tenere presente il cosiddetto "triangolo della buona condotta terapeutica" costituito da:

1. laboratorio affidabile,
2. medico esperto,
3. paziente collaborante.

Quando uno dei tre lati del triangolo non è corretto, aumentano i rischi della TAO.

Controindicazioni assolute sono:

- gravidanza (1° trimestre e ultime settimane di gravidanza);
- emorragia maggiore (entro 1 mese dall'insorgenza dell'evento, specie se a rischio vitale).

Condizioni a rischio di complicanze:

- malattie psichiatriche (alcolismo, paziente non collaborante);
- malattie cardiovascolari (ipertensione grave, endocardite batterica, pericardite, insufficienza cardiaca grave);
- malattie renali (insufficienza renale grave, biopsia renale recente);
- malattie neurologiche (recente accidente cerebrale di natura non embolica, recente chirurgia o trauma del SNC o dell'occhio [<3 mesi], aneurismi cerebrali);
- malattie gastrointestinali (ulcera peptica attiva, varici esofagee, ernia iatale, diverticolosi del colon);
- malattie epatiche (insufficienza epatica grave, malattie biliari, biopsia epatica recente);
- malattie ematologiche (preesistenti difetti dell'emostasi, piastrinopenia, piastrinopatia);
- miscellanee (puntura lombare, iniezioni arteriose [<3 mesi]). Anche le iniezioni intramuscolari vanno evitate. Per le vaccinazioni (p.e. antinfluenzale, antiepatite) si consiglia iniezione sottocutanea o nella massa muscolare comprimibile e controllabile a vista come il deltoide.

L'età avanzata (>80 anni) è fattore di rischio emorragico, ma al tempo stesso coincide con l'epoca di insorgenza di un aumentato rischio tromboembolico legato a malattie cardiovascolari (p.es. fibrillazione atriale non reumatica). Laddove la TAO sia indicata si valuterà attentamente il rapporto rischio/beneficio.

Va ricordato che esiste nell'anziano un maggior rischio di emorragie cerebrali per alterazione del metabolismo dei farmaci e probabilmente per alterazioni degenerative dei piccoli vasi. Questo rende necessaria un'attenta sorveglianza clinica, ma non costituisce di per sé una controindicazione.

Prima di iniziare la TAO in un paziente, sia ricoverato in ospedale sia ambulatoriale, è opportuno che sia seguita una procedura standard al fine di:

- escludere la presenza di controindicazioni maggiori e valutare le minori;
- definire il motivo principale che porta al trattamento anticoagulante (ed eventuali altri motivi accessori);

- definire il *range* terapeutico voluto;
- stabilire la durata prevista del trattamento;
- chiarire come e da chi sarà controllato ambulatorialmente il paziente.

La procedura standard da seguire per rispondere ai punti suddetti deve prevedere una visita generale e l'esecuzione di alcuni esami di laboratorio.

Occorre valutare il grado di cooperazione del paziente e la possibile presenza di condizioni che ne riducano o escludano l'affidabilità (deficit mentali, gravi psicosi, alcolismo, tossicodipendenza). Bisogna infatti considerare che per un adeguato trattamento occorre una completa e consapevole collaborazione da parte del paziente oppure la collaborazione da parte di familiari/conoscenti disponibili ad accudire il paziente stesso. La mancanza di entrambe queste condizioni è da considerare come una controindicazione assoluta al trattamento. La visita e la raccolta anamnestica escluderà la presenza di controindicazioni assolute e valuterà l'entità della controindicazioni relative.

Esami di laboratorio preliminari:

- test coagulativi di base (PT, aPTT, fibrinogeno, tempo di stillicidio);
- esame emocromocitometrico completo con piastrine;
- sideremia;
- transaminasi, gamma-GT, colinesterasi, creatininemia, glicemia, uricemia, colesterolo, trigliceridi;
- test di gravidanza in tutte le donne in età fertile.

12.3.3 Problemi legati alla terapia anticoagulante

Non è raro trovarsi di fronte a valori eccessivamente bassi o alti di INR. Nel primo caso la risposta è agevole, nel secondo ci si può trovare in difficoltà. In caso di sovradosaggio ci si può riferire allo schema di Tabella 12:II.

Può essere utile ricordare che gli effetti della somministrazione di vitamina K si protraggono per alcuni giorni, soprattutto per dosi relativamente elevate.

In caso di emorragia "maggiore" in presenza di INR ≤ 3 il paziente è ad alto rischio di successivi episodi emorragici. Deve quindi essere seguito da un centro specialistico dopo attenta valutazione della reale necessità di proseguire la terapia anticoagulante.

In caso di importante emorragia gastroenterica o renale in presenza di INR ≤ 3 si deve sospettare e ricercare una concomitante patologia neoplastica.

In caso di interventi odontoiatrici che non comportino rischi di significative emorragie (otturazione, ablazione tartaro, estrazioni semplici, etc.) non è necessario sospendere la terapia anticoagulante.

In caso di interventi chirurgici programmati o di cure odontoiatriche che possano comportare emorragie è sufficiente interrompere la terapia per 24 o 48 ore (a seconda dei risultati dell'ultimo prelievo) per ottenere valori di INR < 2 .

In caso di notevole variabilità dei valori di INR è spesso (ma non sempre) possibile identificare una causa:

- variazione dell'apporto dietetico di vitamina K (si veda § 12.3.4);

Tabella 12:II – Azioni in caso di sovradosaggio di anticoagulante

INR > 5 in assenza di emorragia	ridurre il dosaggio o sospendere la terapia per 1-3 giorni. Inoltre se INR > 6 somministrare vitamina K 0,25 mg per os e ricontrollare INR dopo 24 ore. Successivamente regolarsi in base ai valori di INR.
INR > 5 ed emorragia scarsamente significativa (p.es. modesta epistassi)	sospendere la terapia, somministrare vitamina K 0,25 mg per os, ricontrollare INR entro 24 ore e istruire il paziente a recarsi immediatamente in ospedale in caso di peggioramento dell'emorragia.
Emorragia minore con INR in <i>range</i> terapeutico	prima di sospendere la terapia ricercare eventuali lesioni locali.
Situazioni di maggiore rischio rispetto ai tre punti precedenti	inviare il paziente al centro ospedaliero.

- uso concomitante di farmaci, anche da erboristeria, che interferiscono con gli anticoagulanti (riferirsi ai numerosi testi in proposito);
- scarsa *compliance* del paziente;
- scarso rispetto dei corretti intervalli per i controlli dell'INR.

12.3.4 Istruzioni per il paziente in terapia con anticoagulanti orali

Ancor più che per ogni altra terapia il paziente deve comprendere vantaggi e svantaggi degli anticoagulanti orali, le modalità d'uso e di monitoraggio. La certezza della *compliance* è indispensabile. È opportuno che la famiglia venga coinvolta ogni volta questo sia possibile.

Il paziente deve portare sempre con sé un cartellino che lo faccia identificare come soggetto in terapia anticoagulante.

Deve essere concordato e verificato un metodo che consenta la corretta assunzione del farmaco evitando dimenticanze o confusioni (p.es. segnare il dosaggio giorno per giorno sul calendario e spuntarlo al momento dell'assunzione; utilizzare i contenitori preparati con la dose giorno per giorno etc.).

Il paziente deve sapere come comportarsi in caso di emorragia minore o maggiore e cosa fare in caso di intervento odontoiatrico.

Si deve comunicare quali farmaci di uso comune può assumere autonomamente e quali deve sempre evitare e come comportarsi nei casi dubbi (telefonare sempre prima al medico, mostrare il cartellino di cui sopra in farmacia prima di ogni acquisto, etc.).

La dieta deve avere una composizione piuttosto stabile ed uniforme.

12.3.5 Automonitoraggio nella terapia anticoagulante orale

La disponibilità di apparecchiature portatili, affidabili e di semplice uso, in grado di determinare l'INR su sangue capillare, ha reso possibile il controllo domiciliare della terapia anticoagulante da parte del paziente. Studi recenti eseguiti per lo più nel Nord-Europa hanno dimostrato che l'automonitoraggio è efficace e sicuro almeno quanto l'utilizzo di centri ospedalieri per la sorveglianza della terapia anticoagulante e che il gradimento del paziente è sicuramente a favore dell'autocontrollo.¹⁰⁰⁻¹⁰⁴ La valutazione economica, effettuata in riferimento a realtà diverse da quella italiana (USA e Germania)^{105,106} ha evidenziato costi minori per l'autocontrollo rispetto alle forme usuali di monitoraggio. È bene precisare che i pazienti arruolati negli studi non rappresentano la globalità dei soggetti in trattamento anticoagulante orale, essendo presenti *bias* di selezione: perfetta autonomia, motivazione, assenza di deficit visivi, ecc. Tutti i soggetti avevano inoltre frequentato un apposito corso a piccoli gruppi (durata media di quattro ore) durante il quale erano stati appositamente istruiti alla determinazione dell'INR e a modificare il dosaggio del farmaco in relazione ai valori riscontrati. La frequenza con cui i pazienti valutavano il grado di anticoagulazione era poi, in media, settimanale, superiore quindi a quella usualmente proposta nella normale pratica. A questo proposito, però, lo studio di Cromheecke e coll.¹⁰⁴ ha mostrato comunque un vantaggio dell'automonitoraggio rispetto al controllo specialistico anche a parità di frequenza di controlli. Al momento non vi è dubbio che pazienti addestrati (o i loro familiari) possano procedere all'autodeterminazione dell'INR. La gestione autonoma della terapia invece non può comunque prescindere dalla necessità di una selezione iniziale dei pazienti e di verifiche periodiche della gestione da parte del medico di medicina generale e/o del centro di sorveglianza per la terapia anticoagulante.

12.3.6 Nuovi approcci alla terapia antitrombotica nella fibrillazione atriale

Nella maggior parte dei pazienti con fibrillazione atriale è stato dimostrato che la terapia anticoagulante orale con antagonisti della vitamina K è in grado di ottenere il miglior effetto protettivo verso l'ictus. Tuttavia, la presenza di controindicazioni, le difficoltà connesse al controllo dei fattori della coagulazione per un periodo di tempo molto prolungato, soprattutto in pazienti anziani e non sempre completamente collaboranti, e i timori spesso non giustificati dei medici che dovrebbero prescrivere una terapia anticoagulante, fanno sì che solo una minoranza di coloro che potrebbero beneficiare di tale terapia sia trattata in modo adeguato. Inoltre, anche quando la terapia anticoagulante orale viene utilizzata, il valore di INR non è mantenuto in modo costante tra 2 e 3, rendendo spesso inefficace il trattamento. È per tali motivi che si stanno cercando nuovi approcci terapeutici altrettanto efficaci, ma più semplici da gestire nella pratica clinica. In questa direzione vanno gli studi in cui si valuta l'efficacia di

Sintesi 12-1

In pazienti selezionati e appositamente addestrati presso un centro per la sorveglianza degli anticoagulati è possibile l'automonitoraggio della terapia anticoagulante orale purché il paziente sia sottoposto a verifica periodica da parte del medico di medicina generale e/o del centro di sorveglianza.

farmaci che non necessitano di un continuo monitoraggio dei fattori della coagulazione, fra cui gli inibitori diretti della trombina.

Lo ximelagatran, la molecola finora in fase più avanzata di sperimentazione, è rapidamente assorbito e trasformato nella forma attiva melagatran, svolge l'attività antitrombotica inibendo direttamente la trombina in modo irreversibile e non necessita di alcun monitoraggio dello stato coagulativo. Lo ximelagatran è stato valutato in studi randomizzati controllati per varie condizioni cliniche, tra cui la prevenzione dell'ictus nella fibrillazione atriale. Recentemente sono stati completati due studi clinici in cui la somministrazione orale di ximelagatran (36 mg due volte al giorno) è stata confrontata con quella di warfarin (INR 2-3) in pazienti con fibrillazione atriale a moderato o alto rischio di ictus.

Lo studio SPORTIF III (*Stroke Prevention with an ORal Thrombin Inhibitor in atrial Fibrillation*)¹⁰⁷ ha arruolato 3.407 pazienti con fibrillazione atriale che sono stati randomizzati a ximelagatran o warfarin in aperto con valutazione in cieco ed un *follow-up* medio di 17,4 mesi. Il 24% dei pazienti aveva già avuto un ictus o un TIA. Non si sono osservate differenze nell'*endpoint* primario di ictus ed eventi embolici sistemici o nella mortalità totale, mentre l'occorrenza di emorragie maggiori e minori era ridotta nei pazienti trattati con ximelagatran. La percentuale di pazienti con un'aumento di ALT superiore a 3 volte il limite di normalità era significativamente maggiore con ximelagatran (6%) che con warfarin (1%).

Lo studio SPORTIF V,¹⁰⁸ non ancora pubblicato *in extenso*, ha randomizzato 3.922 pazienti con fibrillazione atriale e almeno un fattore di rischio, a ximelagatran o warfarin ed il *follow up* è stato di 20 mesi. Il 18% dei pazienti aveva già avuto un ictus o un TIA. Il disegno dello studio era lo stesso dello SPORTIF III, con la differenza che lo SPORTIF V era in doppio cieco dato che i pazienti trattati con ximelagatran venivano anch'essi sottoposti al controllo dell'INR con risultati generati dal computer. L'INR nei pazienti trattati con warfarin è rimasto all'interno del *range* terapeutico nel 68% del tempo dello studio. Non si sono osservate differenze fra i due gruppi nell'*endpoint* primario di ictus ed eventi embolici sistemici, nell'incidenza di emorragia intracranica o emorragia maggiore e nella mortalità totale. L'incidenza combinata di emorragie maggiori e minori era significativamente inferiore nei pazienti trattati con ximelagatran rispetto a quelli trattati con warfarin (37% per anno rispetto a 47% per anno, $P < 0,0001$). Tuttavia, il gruppo trattato con ximelagatran presentava una più elevata percentuale di incremento di ALT 3 volte superiore i limiti di normalità (6% rispetto allo 0,8%, $P < 0,001$).

I risultati di questi due studi dimostrano la non inferiorità del trattamento con ximelagatran rispetto a quello con warfarin nella prevenzione dell'ictus e degli eventi embolici sistemici in pazienti con fibrillazione atriale con almeno un fattore di rischio e di cui il 18%-24% aveva già avuto un evento cerebrovascolare acuto. Lo ximelagatran è associato ad un rischio ridotto di emorragie, soprattutto minori, e ad un aumento più frequente delle transaminasi epatiche da 2 a 6 mesi dopo l'inizio del trattamento. È tuttavia ancora prematuro considerare lo ximelagatran un'alternativa agli inibitori della vitamina K nella terapia antitrombotica della fibrillazione atriale.

È possibile che ximelagatran – o uno dei suoi successori – rimpiazzi gli attuali anticoagulanti come farmaco di riferimento perché di rapida azione, a minor rischio di sanguinamenti maggiori e decisamente più maneggevole. La relativamente piccola incidenza di effetti avversi a livello epatico costituirebbe infatti un inconveniente accettabile a fronte dei vantaggi pratici, anche se non di efficacia.^{109,110}

Tuttavia, allo stato attuale i risultati degli studi condotti, pur avendo dato risultati univoci in termini di *endpoint* prefissato (non inferiorità rispetto a warfarin), non consentono di raggiungere una conclusione univoca. Infatti, pur accettando che non è possibile ipotizzare *a priori* una superiore efficacia di ximelagatran rispetto a warfarin – e quindi accettando come ragionevole l'obiettivo prefissato di studi di non-inferiorità – rimane da valutare il significato del risultato puntiforme (incidenza di eventi osservata) nei due studi. Questa discussione è ampiamente affrontata, sotto il profilo teorico-statistico, in un documento EMEA, cui si rimanda, affrontando qui solo gli aspetti più rilevanti.¹¹¹

Uno studio di non-inferiorità è ragionevole quando la differenza attesa di efficacia fra due trattamenti è veramente nulla o comunque troppo piccola per essere dimostrata con uno studio di dimensioni ragionevoli. Il principio dello studio è che si intende dimostrare con un grado accettabile di confidenza che l'entità della eventuale differenza di efficacia a sfavore del nuovo

farmaco è comunque di scarsa rilevanza clinica, e che qualunque differenza più grande viene invece rilevata statisticamente. Ciò è applicabile in generale, ma nel caso di ximelagatran vs. warfarin (e degli altri studi in corso con altri farmaci a confronto con warfarin) richiede alcune considerazioni aggiuntive.

Warfarin viene impiegato in questo contesto per evitare la morte o gravi e spesso irreversibili eventi morbosi. In questi casi, accettare un qualsiasi margine di inferiorità è eticamente molto difficile, ma diventa necessario per non respingere un trattamento che potenzialmente è ugualmente utile ma con effetti collaterali meno gravi. Tuttavia, pur accettando che, sul piano teorico, possa sussistere una inferiorità del nuovo trattamento rispetto al riferimento, quando l'obiettivo di efficacia è di questa rilevanza, risulta difficile accettare che la stima puntiforme dell'effetto (ovvero, l'incidenza di eventi) cada dalla parte "sbagliata" dello zero (punto di equivalenza). Ciò è quanto si è verificato con ximelagatran. Sia lo SPORTIF III sia lo SPORTIF V hanno dimostrato che l'intervallo di confidenza dell'effetto ha un limite inferiore non più basso di quello considerato dimostrare significativa inferiorità. Tuttavia la stima puntiforme dell'effetto è caduta dalla parte "giusta" dello zero (meno eventi) nello SPORTIF III, ma dalla parte "sbagliata" (più eventi) nello SPORTIF V. Poiché gli eventi sono di natura critica, si ritiene corretto un momento di riflessione sui risultati ed eventualmente la raccolta di ulteriori informazioni, prima di considerare provata l'equivalente efficacia dello ximelagatran rispetto a warfarin, e poterne quindi sfruttare i vantaggi senza esporre a gravi rischi aggiuntivi i pazienti.

Altri studi clinici sono recentemente terminati o attualmente in corso per valutare nuovi approcci alla terapia antitrombotica nella fibrillazione atriale. Lo studio ACTIVE ha l'obiettivo di valutare se l'associazione di acido acetilsalicilico 75 mg e clopidogrel 75 mg sia non inferiore al warfarin nella prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale. Analogamente lo studio AMADEUS valuterà la non inferiorità dell'idraparinux sottocute, una volta la settimana, rispetto agli inibitori della vitamina K in una popolazione simile.

12.4 TERAPIA ANTIPERTENSIVA

Fra il 1970 e il 1995, 4 studi hanno valutato gli effetti della terapia antipertensiva nella prevenzione secondaria delle recidive di ictus. Due erano stati condotti su pazienti ipertesi,^{112,113} e gli altri due sui pazienti senza ipertensione,^{114,115} ma tutti con storia di ictus (3/4) o di TIA (1/4). La pressione arteriosa complessiva dei 2-742 pazienti all'inizio dello studio era 160/92 mm Hg e l'età media 66 anni. Durante la *follow-up* di 2,6 anni la pressione arteriosa era mediamente più bassa di 9/4 mm Hg nei pazienti trattati rispetto al gruppo controllo.

Nel complesso dei 4 studi¹¹⁶ il rischio di ictus è risultato non significativamente ridotto del 19% nei pazienti trattati rispetto ai controlli, anche se gli effetti erano non significativamente maggiori nei due studi comprendenti solo pazienti ipertesi rispetto agli altri due che comprendevano prevalentemente normotesi. Tuttavia, dagli studi epidemiologici osservazionali sull'associazione tra livelli pressori e recidiva di ictus risulta che l'incidenza di ictus per una differenza nei valori pressori come quella osservata mediamente nei 4 studi dovrebbe essere intorno al 20%-25% e quindi non diversa dal 19% riscontrato in questi studi. Pur considerando questi risultati solo promettenti, c'è un forte consenso tra gli esperti del gruppo SPREAD per il miglior controllo possibile dell'ipertensione arteriosa anche in prevenzione secondaria.

Studio PROGRESS

Lo studio PROGRESS¹¹⁷ è stato condotto su 6-105 pazienti con pregressa patologia cerebrovascolare, ma non necessariamente ipertesi, seguiti per un periodo medio di 4,2 anni. In questo studio l'impiego dell'ACE-inibitore perindopril – associato o meno, a giudizio del medico, a indapamide – comporta una riduzione relativa del rischio di recidiva di ictus, rispetto al placebo, pari al 28% (IC₉₅ 17-38; P<0,0001) nel totale dei pazienti, costituita da una riduzione del 32% nei pazienti ipertesi e del 27% nei pazienti normotesi; in particolare l'incidenza di ictus emorragico si è ridotta del 50% (P<0,0001). Per quanto riguarda l'*endpoint* combinato ictus, infarto miocardico e morte vascolare, la riduzione relativa del rischio è stata del 26% con IC₉₅ dal 16% al 33% (P<0,0001). In questo studio per la prima volta in prevenzione secondaria, è stato dimostrato il beneficio dell'ACE-inibitore perindopril nella prevenzione della recidiva di ictus e TIA sia nei pazienti ipertesi che normotesi. Il Ministero della Salute ha autorizzato l'indicazione terapeutica "prevenzione delle ricorrenze di eventi cerebrovascolari" nella scheda tecnica del perindopril.

Raccomandazione 12.7 a Grado B

Nei pazienti che hanno sofferto di ictus o TIA è indicato il miglior controllo possibile dell'ipertensione arteriosa usando preferibilmente farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina, calcio antagonisti e diuretici.

Raccomandazione 12.7 b Grado B

Nei pazienti con ictus o TIA è indicato l'uso dell'ACE-inibitore perindopril, associato al diuretico indapamide, per ottenere un'adeguata riduzione pressoria e la prevenzione di nuovi eventi cerebrovascolari.

Nel gennaio 2004 alcuni membri del gruppo collaborativo dello studio PROGRESS hanno pubblicato un articolo¹¹⁸ che, pur usando nel titolo la criticata dizione di “terapia basata sul perindopril”, sostengono che il calo della pressione arteriosa, comunque ottenuto, è il solo motivo dell’efficacia. Il testo conferma che il perindopril da solo ha determinato un calo di 5/3 mm Hg, rispettivamente, della pressione sistolica e diastolica, e solo del 5% delle recidive, in confronto al calo di 12/5 mm di Hg dell’associazione di perindopril con il diuretico indapamide. Infatti i dati cumulativi dello studio, cioè il calo del 26% degli ictus ischemici e del 49% di quelli emorragici, dipende in modo significativo dall’efficacia della terapia associata e correlano con l’intensità del calo pressorio. L’effetto protettivo sulle recidive non raggiunge la significatività statistica per gli ictus lacunari e quelli cardioembolici. Sulla base dei risultati di questo studio e di altri che hanno dimostrato la superiorità dei diuretici, dei calcio antagonisti e dei bloccanti dei recettori dell’angiotensina II si ipotizza un’azione cerebroprotettiva di queste molecole. Questo assunto si basa su studi sperimentali e sui risultati di alcuni studi clinici di superiorità in confronto ai beta-bloccanti e agli ACE inibitori. Il meccanismo invocato è quello che gli AT2 recettori presenti nelle piccole arterie cerebrali, sotto lo stimolo dell’angiotensina II favoriscano il circolo collaterale e la resistenza neuronale all’anossia.¹¹⁹

Studio HOPE, segmento di prevenzione secondaria

Lo studio HOPE ha seguito per 5 anni 9.297 pazienti ad alto rischio di eventi vascolari, con una media di pressione arteriosa uguale a 139/79, e trattati con un ACE-inibitore (ramipril) vs placebo. Sull’*endpoint* combinato (morte cardiovascolare, ictus, infarto miocardico) si riscontra un guadagno dell’ACE-inibitore statisticamente significativo dal secondo anno e che raggiunge un RR di 0,78 (IC₉₅: 0,70-0,86) al quinto anno. Nel sottogruppo di 1.013 pazienti con precedenti di TIA e ictus, che quindi qualificano i risultati come di effettiva prevenzione secondaria, il RR per l’*endpoint* primario composito è 0,75 (IC₉₅: 0,57-0,97),¹²⁰ tuttavia, in una analisi per sottogruppi la riduzione di rischio di ictus in prevenzione secondaria non risulta statisticamente significativa.¹²¹

Studio LIFE, segmento di prevenzione secondaria

Anche nello studio LIFE, di confronto tra un’antagonista dell’angiotensina 1 e un beta-bloccante, i 9.193 pazienti ipertesi essenziali con ipertrofia ventricolare sinistra, ugualmente normalizzati nei valori pressori, a distanza di 4 anni, hanno un RR di 0,87 (IC₉₅ 0,77-0,98) a favore dell’AT1 per l’*endpoint* cumulativo di decesso, infarto miocardico e ictus. Rientrano in questa misura di beneficio anche 728 pazienti che avevano sofferto in precedenza di malattia cerebrovascolare, sottogruppo per il quale, tuttavia, non è disponibile l’analisi avulsa.¹²²

Studio MOSES

Lo studio MOSES (*Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention*)¹²³ ha confrontato in 1.405 soggetti ipertesi con pregresso evento cerebrovascolare (confermato da TC o RM) nei precedenti 24 mesi, il trattamento con eprosartan (antagonista dell’angiotensina II) con il calcio-antagonista nitrendipina, durante un *follow-up* medio di 2,5 anni. A parità di effetto antipertensivo (76% vs. 78% soggetti con pressione arteriosa <140/90 mm Hg), l’incidenza dell’*endpoint* primario combinato (mortalità totale e tutti gli eventi cardiovascolari e cerebrovascolari, incluse le recidive) è stata significativamente inferiore con eprosartan (IDR [*incidence density ratio*]: 0,79; IC₉₅ 0,66-0,96; P=0,014). L’analisi avulsa – quindi puramente descrittiva – dei singoli componenti dell’*endpoint* primario combinato indica una diminuzione degli eventi cerebrovascolari (IDR 0,75; IC₉₅ 0,58-0,97; P=0,03) e una tendenza alla riduzione degli eventi cardiovascolari (sindrome coronarica acuta, scompenso cardiaco, aritmia fatale, embolia polmonare; IDR=0,75; IC₉₅ 0,55-1,02) nei trattati con eprosartan. Lo studio è interessante soprattutto perché è il primo caso di studio di prevenzione condotto con un bloccante dell’angiotensina II, confrontato con il calcio antagonista nitrendipina.

12.5 UTILIZZO DELLE STATINE

Le metanalisi pubblicate sull'utilizzo di statine in coronaropatici hanno dimostrato che con tale trattamento la frequenza dell'ictus ischemico diminuisce del 29%.¹²⁴⁻¹²⁶ L'azione delle statine sui processi infiammatori, proliferativi e trombogenici nella placca aterosclerotica e di miglioramento della funzione endoteliale, suggeriscono che l'effetto ipocolesterolemizzante non sia l'elemento fondamentale del successo.¹²⁷

Ulteriori contributi che derivano dai casi inclusi negli studi con pravastatina 40 mg/die hanno confermato la riduzione di circa il 30% degli ictus in pazienti con colesterolo totale elevato e precedenti di infarto miocardico (studio CARE) e in casi di angina instabile anche con livelli di colesterolo totale normali (studio LIPID).

Tuttavia, la revisione Cochrane del marzo 2002 su cinque lavori, di cui due soli usavano pravastatina, conclude per la mancanza di efficacia degli interventi sui lipidi per ridurre le recidive di ictus.¹²⁸ Nel novembre 2002 sono apparsi i risultati dello studio PROSPER che ha utilizzato pravastatina 40 mg in 5.804 anziani (70-82 anni) con storia o fattori di rischio di malattia vascolare, seguiti per circa tre anni. A fronte della riduzione del 34% del colesterolo LDL è stata rilevata la riduzione delle manifestazioni da malattia coronarica con RR 0,81 (CI₉₅ 0,69-0,94) ma nessun effetto sull'ictus.¹²⁹

Questi dati sono coerenti con la mancanza di significatività statistica per l'impiego delle statine nella prevenzione primaria dell'ictus,¹³⁰ anche se nello studio ASCOT – a differenza degli studi WOSCOPS¹³¹ e ALLHAT¹³², che non hanno osservato riduzioni significative del rischio – si è osservata una diminuzione statisticamente significativa del rischio di ictus con atorvastatina rispetto a placebo (*hazard ratio* 0,73; IC₉₅ 0,56-0,96; P=0,024).¹³³ Tali benefici sono stati osservati anche in soggetti diabetici senza storia di coronaropatia pregressa ma con retinopatia o albuminuria o ipertensione o fumo attuale, nonché LDL ≤160 mg/dL e trigliceridi ≤600 mg/dL; nei quali il trattamento con atorvastatina (studio CARDS) ha determinato una riduzione dell'*endpoint* secondario "incidenza di ictus" rispetto al placebo (HR 0,52; IC₉₅ 0,31-0,89).¹³⁴

Le statine sono state ad oggi studiate in 7 differenti categorie di pazienti: coronaropatici, con ipercolesterolemia, con valori normali di colesterolo, negli anziani, negli ipertesi, nei diabetici e nei pazienti con pregresso ictus. L'incidenza di ictus è risultata ridotta in tutte le categorie eccetto quella dei pazienti con pregresso ictus, per i quali sono disponibili solo dati provenienti dallo studio HPS.¹³⁵ Questo studio, condotto per 5 anni su 20.536 pazienti, tra 40 e 80 anni, con precedenti di coronaropatia, o ipertensione trattata, o arteriopatia periferica o diabete mellito, e valori di colesterolo totale ≥135 mg/dL, trattati con simvastatina 40 mg. Per quanto riguarda l'ictus il trattamento è risultato molto efficace con una riduzione del 25% di primo ictus per un RR 0,75 (IC₉₅ 0,66-0,85). La riduzione del tasso di eventi è risultato simile in ognuna delle sottocategorie partecipanti allo studio, compresi i soggetti con precedenti di malattia cerebrovascolare (3.280) di cui 1.822 erano senza diagnosi di coronaropatia. L'analisi di questo sottogruppo dimostra l'efficacia della simvastatina nella prevenzione secondaria in pazienti a rischio di vasculopatia, anche se non coronaropatici.¹³⁴

La superiorità delle statine in confronto ad altri ipolipemizzanti è confermata anche dalla revisione di Di Mascio che riguarda la metanalisi di 41 studi su 80.000 soggetti.¹³⁶

Dall'analisi di recenti contributi comparsi in letteratura sull'utilità di usare le statine per ridurre il rischio di recidiva di ictus in varie categorie di pazienti, infatti gli studi includono pazienti affetti da diabete,¹³⁷ sofferenti o no di ischemia coronarica e cerebrale¹³⁸ o di alterazioni dell'assetto lipidico, si può accordarsi sulla seguente conclusione. Pur non essendovi una documentata dimostrazione dell'utilità di utilizzare le statine nella prevenzione secondaria dell'ictus, è comunque opportuno introdurle in soggetti ad alto rischio di malattia aterosclerotica, in particolar modo in pazienti diabetici o con precedenti di coronaropatia o di ictus, anche in presenza di valori di colesterolo nei limiti della norma, considerando la diminuzione del 20% di eventi ischemici diversi dall'ictus.¹³⁹ Inoltre la recidiva di ictus in pazienti trattati con statine ha un esito più favorevole rispetto ai non trattati per quanto riguarda la *Rankin Scale* (80% vs. 61%; P=0,059) e il *Barthel Index* (76,7% vs. 51,8%; P=0,015).¹⁴⁰ Questi risultati sembrerebbero sostenere l'ipotesi che le statine associno un effetto antiaterogeno a livello coronarico a quello antinfiammatorio, che comporterebbe la stabilizzazione di placca e migliorerebbe il funzionamento dell'endotelio.

Raccomandazione 12.8

Grado B

Nei casi di ictus e TIA con alto rischio vascolare, non necessariamente con colesterolo elevato, è indicato l'utilizzo di statine perché determinano una riduzione degli eventi ischemici maggiori.

Sintesi 12-2

Lo studio HPS ha mostrato un effetto benefico con simvastatina 40 mg/die anche nei pazienti normocolesterolemici.

Raccomandazione 12.9

Grado A

Nell'ictus ischemico e TIA non cardioembolico non è indicato l'uso di anticoagulanti orali, in quanto equivalenti agli antiaggreganti nel beneficio per INR tra 2-3 e a maggior rischio di complicanze emorragiche cerebrali per INR tra 3,0 e 4,5.

12.6 INDICAZIONI CLINICHE SPECIFICHE

12.6.1 Attacchi ischemici transitori e ictus minore

Mentre l'efficacia degli anticoagulanti orali nella prevenzione dell'ictus cardioembolico è dimostrata, la loro efficacia nella prevenzione secondaria dell'ictus aterotrombotico non è stata ancora chiaramente accertata. Considerazioni di tipo fisiopatologico ne suggeriscono l'utilizzo in caso di fallimento delle terapie antiaggreganti, ma mancano dati conclusivi.

Lo studio SPIRIT (*Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial*),¹⁴¹ multicentrico, randomizzato, aveva lo scopo di confrontare l'efficacia del warfarin (INR 3-4,5) con quella di basse dosi di ASA (30 mg) in pazienti con TIA o ictus lieve in ritmo sinusale, nel prevenire gli *endpoint* morte, ictus ed infarto miocardico non fatali. Lo studio è stato interrotto anticipatamente, quando erano stati arruolati 1.370 pazienti, in quanto l'analisi *ad interim* aveva dimostrato un eccesso di eventi emorragici maggiori (fatali o invalidanti) nel gruppo trattato con warfarin. In particolare venivano registrate 53 emorragie maggiori – di cui 17 fatali – vs 6 – di cui solo una fatale – nel gruppo trattato con ASA. Il rischio emorragico aumentava significativamente per valori di INR >4, con incremento ancora maggiore per valori superiori a 4,5. Tuttavia nei gruppi con INR più basso veniva osservata una tendenza favorevole per quanto riguarda la riduzione degli eventi ischemici.

Per tale motivo, è iniziato un secondo studio (ESPRIT: *European Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial*), con un disegno simile a quello dello studio SPIRIT, ma con minore intensità di trattamento anticoagulante (INR 2-3) e dosaggi di ASA fino a 325 mg (con o senza l'aggiunta di dipiridamolo 400 mg/die). Un'analisi *ad interim* in cieco ha confermato che il tasso di emorragie intracraniche nell'intera popolazione si mantiene piuttosto basso (0,31 per 100 anni-paziente).¹⁴² Il tasso effettivo attribuibile ai due gruppi di trattamento sarà valutabile solo alla fine dello studio.

Nel frattempo si sono resi disponibili i risultati dello studio WARSS (*Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study*), uno studio con un disegno simile allo SPIRIT salvo che l'INR era mantenuto fra 1,4 e 2,8, cioè su livelli più bassi di quelli normalmente utilizzati (2-3).¹⁴³ Lo studio non ha evidenziato differenze fra warfarina ed ASA nella prevenzione di recidive di ictus o di morte da qualunque causa, né nell'incidenza di emorragie maggiori. Gli autori concludono affermando che warfarina – a questi livelli di anticoagulazione – ed ASA sono ragionevoli alternative terapeutiche. Al momento attuale, quindi, gli anticoagulanti andrebbero riservati ai casi di recidive plurime malgrado terapia antiaggregante.¹⁴³

12.6.2 Fibrillazione atriale ed altre situazioni cardioemboliche

12.6.2.1 Fibrillazione atriale non valvolare

In pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV) sono stati condotti due studi di prevenzione secondaria: lo *European Atrial Fibrillation Trial Study* (EAFT),¹⁴⁴ e lo Studio Italiano sulla Fibrillazione Atriale (SIFA),⁵² mentre sono disponibili anche i dati dello SPAF III (*Stroke Prevention in Atrial Fibrillation*),¹⁴⁵ relativi al sottogruppo con pregresso evento tromboembolico. In questo studio di prevenzione primaria, infatti, il 14% (n=146) dei pazienti affetti da FANV e trattati con l'associazione warfarin a dose fissa (dose necessaria ad ottenere un INR di 1,2-1,5 alle due prime rilevazioni) e ASA (325 mg/die) oppure warfarin a valori di INR compresi fra 2 e 3, aveva già avuto un evento cardio-embolico nei 3 mesi precedenti l'arruolamento. In questo sottogruppo l'efficacia della terapia anticoagulante orale – a livelli di scagolazione corrispondenti ad INR di 2-3 – nella prevenzione secondaria di eventi cerebrali è risultata superiore all'associazione warfarin a dosi fisse+ASA (rispettivamente 3,4% e 11,9% per anno, l'incidenza di ictus ischemico ed embolia periferica).

Lo studio EAFT ha valutato l'efficacia del trattamento con dicumarolici (INR 2,5-4) vs. ASA (300 mg/die) o placebo in 1.007 pazienti con FANV e TIA o ictus lieve verificatosi nei 3 mesi precedenti l'arruolamento. Gli *endpoint* primari erano rappresentati da: morte da ogni causa vascolare, ictus non fatale, infarto miocardico non fatale ed embolie sistemiche. Al termine del *follow-up*, della durata media di 2,3 anni, è stata osservata un'incidenza annua di eventi primari dell'8% nei pazienti trattati con warfarin, rispetto al 17% nel gruppo trattato con placebo, riduzione assoluta del 9% per anno; in particolare l'incidenza di ictus si è ridotta dal 12% al 4% l'anno. Nel gruppo di pazienti in terapia con ASA, rispetto al gruppo di controllo, l'in-

Raccomandazione 12.10

Grado A

Nell'ictus o TIA embolico attribuito a fibrillazione atriale non valvolare, la terapia anticoagulante orale è indicata mantenendo un INR di 2-3.

Raccomandazione 12.11

Grado A

Nei pazienti con ictus o TIA embolico attribuito a fibrillazione atriale non valvolare che non possono essere sottoposti alla terapia anticoagulante orale è indicato il trattamento con ASA 325 mg/die.

cidenza annuale di eventi primari è stata rispettivamente del 15% e del 19%, con riduzione assoluta del 4% per anno, nettamente inferiore rispetto a quella offerta dagli anticoagulanti orali. Nel complesso, questo studio ha dimostrato l'efficacia della terapia anticoagulante nel ridurre il rischio di ictus del 67%. Circa 90 eventi trombotici possono essere prevenuti ogni anno trattando 1.000 pazienti con anticoagulanti orali. L'ASA, pur rimanendo una valida alternativa nei pazienti con controindicazioni all'uso di anticoagulanti orali, ha dimostrato un'efficacia minore, prevenendo solo 40 eventi trombotici ogni 1.000 pazienti trattati. In questo studio è stata registrata, inoltre, una bassa incidenza di eventi emorragici (2,8% nel gruppo in terapia con warfarin; 0,9% nel gruppo in terapia con ASA), nessuno dei quali era rappresentato da emorragie intracraniche.¹⁴⁴ Una rivalutazione dello stesso studio ha dimostrato che il dosaggio ottimale della terapia anticoagulante per la prevenzione dell'ictus nel paziente con FANV era quello che garantiva un *range* di INR compreso fra 2,0 e 3,5.¹⁴⁶

Lo Studio Italiano sulla Fibrillazione Atriale (SIFA),⁵² studio multicentrico, randomizzato, ha valutato, in 916 pazienti con FANV che avevano avuto un TIA o *minor stroke* nei 14 giorni precedenti, l'efficacia della terapia con warfarin (INR 2-3,5) vs. l'antiaggregante piastrinico indobufene (100 o 200 mg × 2 die), nella prevenzione secondaria dell'ictus. Per ragioni etiche, nello studio non era previsto un gruppo di confronto con placebo. Gli *endpoint* principali erano l'ictus non fatale (inclusa l'emorragia cerebrale), l'embolia polmonare o sistemica, l'infarto miocardico non fatale, e la morte per causa vascolare. I risultati dello studio indicano che l'incidenza di eventi primari nell'anno di *follow-up* è stata di circa il 10%, senza differenza significativa fra il gruppo trattato con dicumarolici (9,0%) e quello trattato con indobufene (10,6%).⁵² Tuttavia, nello studio SIFA, nel gruppo in trattamento con indobufene, 4 delle 31 morti per causa vascolare (12%) sono state determinate da embolia polmonare, evenienza che non si è verificata nel gruppo in terapia con warfarin. Globalmente, l'incidenza di eventi maggiori riportati nel gruppo di pazienti in trattamento anticoagulante nello studio SIFA e nello studio EAFT è sovrapponibile; nello studio SIFA, l'incidenza di eventi nei pazienti in terapia con indobufene è risultata lievemente superiore a quella del gruppo di confronto in trattamento con warfarin (10,6% vs 9,0%, rispettivamente), ma inferiore rispetto a quella riferita nello studio EAFT per i pazienti in trattamento con ASA e/o placebo. Dal confronto dei risultati di questi due studi emerge che il trattamento di scelta nella prevenzione secondaria dell'ictus in pazienti con FANV è rappresentato dalla terapia anticoagulante orale, pur restando la terapia con antiaggreganti piastrinici un'alternativa proponibile, sebbene meno efficace, in pazienti con controindicazioni all'uso di anticoagulanti orali.

Per confermare l'efficacia dell'indobufene è iniziato un nuovo studio multicentrico Italiano (SIFA II) di confronto tra indobufene 200 o 400 mg die secondo la funzionalità renale, versus ASA 300 mg/die.

Il problema della *compliance* e le possibili complicanze emorragiche riducono il numero dei casi in cui è possibile il trattamento con dicumarolici. I tentativi di utilizzare dosi basse, associate o no ad ASA, non hanno dato risultati paragonabili a quelli del dicumarolico con INR tra 2 e 3. Prendono perciò importanza gli studi di stratificazione del rischio cardioembolico in corso di FANV, che permettono di individuare i casi con più alta probabilità embolica, in cui il trattamento con dicumarolici diventa di prima scelta, in confronto ad altri casi in cui è utile iniziare con ASA.

Uno schema di riferimento può essere il seguente proposto da Lip:¹⁴⁷

1. **Rischio alto** (8-12% annuo) in cui preferire warfarin con INR 2-3:
 - pazienti con pregresso TIA/ictus;
 - pazienti diabetici/ipertesi di età >75 anni;
 - pazienti con valvulopatia, insufficienza cardiaca, patologia tiroidea, disfunzione ventricolare sinistra all'ecocardiogramma;
2. **Rischio moderato** (4% annuo): trattamento con warfarin o ASA a seconda della clinica e dell'ecocardiogramma:
 - pazienti sotto i 65 anni con diabete, ipertensione arteriosa, arteriopatia periferica, cardiopatia ischemica;
 - pazienti sopra i 65 anni che non rientrano nel rischio alto;
3. **Rischio basso** (1% annuo): trattamento con ASA
 - pazienti sotto i 65 anni senza precedenti cardioembolici, ipertensione, diabete o altri fattori di rischio.

Raccomandazione 12.12 Grado B

Nei pazienti con ictus o TIA embolico attribuito a fibrillazione atriale non valvolare che non possono essere sottoposti alla terapia anticoagulante orale è indicato il trattamento con indobufene 100-200 mg×2 al giorno.

Un'altra metodica può essere quella delle linee guida basate sull'analisi decisionale, come proposto da Thomson et al.¹⁴⁸ Gli autori, applicando il modello di Markov ai dati disponibili, hanno concluso che il trattamento con warfarin è di prima scelta sui casi con precedenti di TIA e di ictus nei maschi con ipertrofia ventricolare sinistra ed un altro fattore di rischio, e nei casi con tre o più dei seguenti fattori di rischio: fumo, terapia antipertensiva, diabete, malattia cardiovascolare, ipertrofia ventricolare sinistra. Per i soggetti non inclusi in queste categorie hanno ideato delle tabelle di classificazione del rischio sulla base della fascia di età, del sesso e dei fattori di rischio, isolati o meno (vedi anche Figura 7–2 nel § 7.2.2.2).

Va però precisato che i pazienti con pregresso TIA/ictus sono classificati nel gruppo a maggior rischio in qualsiasi schema di stratificazione, e che in tale gruppo i dicumarolici rappresentano la terapia di scelta salvo controindicazioni.

12.6.2.2 FANV e stenosi carotidea

Nei pazienti con ictus e FANV non è raro riscontrare lesioni carotidiche congruenti con l'emisfero cerebrale colpito. L'incidenza di stenosi carotidea ipsilaterale nei pazienti con ictus e FANV è stimata intorno al 15%.¹⁴⁹⁻¹⁵¹ Nel singolo paziente può essere difficile stabilire l'eziologia cardioembolica o carotidea responsabile dell'ictus.

Le caratteristiche dei sintomi neurologici non sono specifiche per porre diagnosi clinica di embolia cerebrale di origine cardiaca o carotidea e neppure la localizzazione dell'infarto cerebrale alla TAC è specifica di embolia cardiogenica. L'ecocardiografia transesofagea e l'eco-Doppler carotideo possono fornire elementi orientativi per l'eziologia.

L'eziologia cardioembolica è molto probabile in presenza di uno o più *marker* di rischio tromboembolico all'ecocardiografia transesofagea (trombosi atriale sinistra, ecocontrasto spontaneo, bassa velocità di flusso in auricola <25 cm/sec, aneurisma del setto interatriale).¹⁵² L'eziologia carotidea è molto probabile in presenza di uno o più *marker* di rischio tromboembolico della placca carotidea all'eco-Doppler (stenosi grave, placca *soft*, ulcerazione etc). Combinando i dati provenienti dall'eco-transesofageo e dall'eco-Doppler carotideo è possibile una diagnosi presuntiva dell'eziologia dell'ictus nel singolo paziente.

Dal punto di vista pratico è possibile suggerire le seguenti raccomandazioni per la prevenzione secondaria dopo ictus:

- TAO (INR 2,0-3,0) indicata in tutti i pazienti, indipendentemente dal grado e dalla morfologia della lesione carotidea (EAFT);
- terapia antiaggregante piastrinica con ASA (325 mg) o indobufene (200 mg × 2) indicata nei pazienti con controindicazione per la TAO o elevato rischio tromboembolico (EAFT, SIFA);
- per quanto gli studi NASCET, ECST abbiano escluso pazienti con FA, la TEA carotidea potrebbe essere indicata in presenza di stenosi carotidea >70% congruente. Quindi la decisione sul trattamento deve essere presa empiricamente nei singoli casi.

12.6.2.3 Cardiomiopatia dilatativa

Fattori predittivi di aumentato rischio tromboembolico nella cardiomiopatia dilatativa sono rappresentati da: fibrillazione atriale (FA), gravità della dilatazione e disfunzione ventricolare sinistra, presenza di trombo ventricolare sinistro e pregressa tromboembolia. Un pregresso episodio tromboembolico, indipendentemente dalla presenza o meno di FA, identifica nell'ambito dei pazienti con scompenso cardiaco un sottogruppo ad elevato rischio di recidiva tromboembolica.

Esiste un ampio consenso riguardo alle indicazioni alla TAO nella cardiomiopatia dilatativa in presenza di FA, trombo ventricolare sinistro o pregresso evento tromboembolico.^{153,154} Ne deriva che nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa e ictus vi sono indicazioni sicure alla profilassi tromboembolica con TAO (INR 2,0-3,0) a lungo termine. Deve essere tuttavia tenuto presente che la TAO nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa può comportare un rischio emorragico particolarmente elevato a causa del fluttuante stato metabolico di questi pazienti. I pazienti con cardiomiopatia dilatativa spesso presentano, a causa della bassa portata cardiaca, una ridotta funzionalità epatica e renale; inoltre spesso sono sottoposti a polifarmacoterapia che può interferire con il warfarin.

Raccomandazione 12.13

Grado C

Nei pazienti con ictus embolico o TIA che presentino cardiomiopatia dilatativa isolata o associata a fibrillazione atriale non valvolare o trombo ventricolare, è indicata la terapia anticoagulante orale mantenendo un INR 2-3.

In considerazione del rischio emorragico potenzialmente aumentato la gestione della TAO deve essere particolarmente accurata. È raccomandabile che i pazienti siano seguiti presso Centri per la sorveglianza della TAO per minimizzare il rischio di complicanze emorragiche.

12.6.2.4 Forame ovale pervio ed embolia paradossa

Numerosi studi hanno riportato una aumentata prevalenza di forme ovale pervio (FOP) e aneurisma del setto interatriale (ASI) nei pazienti con ictus criptogenetico rispetto ai controlli. Incertezze sussistono invece tuttora sul meccanismo patogenetico in presenza di FOP e ASI: oltre all'embolia paradossa vengono invocati la formazione di trombi *in situ* e la predisposizione allo sviluppo di tachiaritmie quali la fibrillazione atriale.

In un paziente con ictus o TIA in cui vengano riscontrate tali anomalie del setto interatriale, prima di attribuire ad esse un ruolo eziologico e di definire le strategie preventive occorre escludere nel modo più accurato possibile tutti gli altri meccanismi patogenetici. Ossia l'ictus deve essere "rigorosamente" criptogenetico. Ad esempio la presenza di un FOP in un paziente con infarto lacunare (notoriamente non correlato ad un meccanismo embolico) dovrebbe essere considerata come riscontro accidentale. Occorre inoltre escludere le tachiaritmie parossistiche, quali la FA parossistica, e la dissecazione dei vasi epiaortici. Se non adeguatamente ricercata la diagnosi di dissecazione può risultare difficile e il suo ruolo patogenetico essere sottostimato; particolarmente difficile risulta la diagnosi di dissecazione vertebrale data la frequente presenza di ipoplasia congenita del vaso. Occorre inoltre valutare su base clinica (esordio in condizioni "simil-Valsalva") e con accertamenti strumentali (eco-Doppler venoso arti inferiori) e di laboratorio (parametri emocoagulativi) la presenza dei presupposti patogenetici dell'embolia paradossa, in modo particolare la presenza di potenziali sorgenti emboliche nell'albero venoso.

Successivamente occorre tenere presente il rischio di recidiva di ictus o TIA nei pazienti con ictus criptogenetico e FOP ed i fattori che ne aumentino il rischio embolico. Disponiamo al riguardo di alcuni studi recentemente pubblicati.

Uno studio prospettico italiano includente 86 pazienti (età media 47 ± 14 anni) con ictus criptogenetico senza anomalie del setto atriale e 74 pazienti (età media 53 ± 4 anni) con FOP aveva riportato che in pazienti con *shunt* destro-sinistro a riposo in associazione con un'escursione del setto interatriale $>6,5$ mm ($n=27$) il rischio di recidiva di ictus o TIA a tre anni era significativamente più alto (12,5%; IC_{95} 0%-26%) rispetto ai pazienti che avevano FOP e mobilità del setto $<6,5$ mm o mobilità $>6,5$ mm ma *shunt* solo durante manovra di Valsalva (4,3%; IC_{95} 0%-10%). Nei pazienti con ictus criptogenetico senza anomalie del setto il rischio di recidiva a tre anni era del 16,3% (IC_{95} 7,2%-25,4%). La validità di questi risultati è tuttavia in parte inficiata dall'assenza di randomizzazione al trattamento e dalla mancanza di dati riguardanti l'esito clinico a seconda del trattamento. Inoltre in 18 dei 74 pazienti con FOP coesistevano altre potenziali fonti emboliche a livello del cuore o dell'arco aortico.¹⁵⁵ In tale studio la ipermobilità del setto e la presenza di *shunt* destro-sinistro in condizioni di riposo rappresentavano i fattori associati al FOP condizionanti un maggiore rischio embolico.

Più recentemente, uno studio osservazionale prospettico francese ha calcolato il rischio di recidiva di ictus ischemico o TIA a quattro anni dall'esordio su 581 pazienti di età inferiore a 55 anni con ictus di origine sconosciuta e in terapia con aspirina 300 mg/die.¹⁵⁶ Nei pazienti senza anomalie del setto interatriale il rischio di ictus era del 4,2% (IC_{95} 1,8%-6,6%) e il rischio di ictus o TIA del 6,2% (IC_{95} 3,0%-9,3%). Nel caso di FOP isolato il rischio era del 2,3% (IC_{95} 0,3%-4,3%) per l'ictus e del 5,6% (IC_{95} 2,5%-8,7%) per TIA o ictus. Nessun paziente con solo aneurisma del setto interatriale (ASI) aveva presentato TIA o ictus. Nei pazienti con associazione di FOP e ASI il rischio era pari al 15,2% (IC_{95} 1,8%-28,6%) per l'ictus e pari al 19,2% (CI_{95} 5,0%-33,4%) per ictus o TIA. La presenza di entrambe le alterazioni era un indicatore predittivo di recidiva (HR 4,17; IC_{95} 1,47-11,84). Si deve rilevare tuttavia che il gruppo dei pazienti senza anomalie del setto interatriale presentava una prevalenza significativamente maggiore di fattori di rischio cerebrovascolare quali ipertensione arteriosa (21,4% vs 9%) e ipercolesterolemia (23% vs 11,6%) e un'età superiore (44,5 vs 40,3 anni) rispetto ai pazienti con FOP, ASI o entrambe le anomalie. Poiché tutti i pazienti assumevano aspirina, i risultati dello studio suggeriscono l'opportunità di strategie terapeutiche più aggressive se coesistono FOP e ASI.

Raccomandazione 12.14 a Grado D

Nei pazienti con ictus ischemico o TIA e forame ovale pervio, esenti da trombosi venose profonde e al primo evento tromboembolico è indicato il trattamento con ASA.

Raccomandazione 12.14 b Grado D

Nei casi di ictus o TIA e

- FOP associato ad ASI e primo evento;
- FOP isolato e TVP o diatesi trombofilica;
- FOP isolato, con *shunt* di grosse dimensioni, e multipli eventi ischemici;

dopo avere escluso altre eziologie è indicato scegliere, sulla base del rapporto tra rischi benefici, tra terapia anticoagulante (INR 2-3) e la chiusura transcaterete.

Raccomandazione 12.14 c Grado D

Nei casi di ictus o TIA e

- FOP associato ad ASI al primo evento ma con TVP o diatesi trombofilica e controindicazioni alla TAO;
- FOP con sintomatologia recidivante nonostante TAO;

dopo avere escluso altre eziologie è indicata la chiusura transcaterete e, in caso di fallimento, la chiusura chirurgica.

Sintesi 12-3

In accordo con la Raccomandazione 5.7, il Doppler transcranico (TCD) va raccomandato come tecnica meno invasiva ed ugualmente sensibile rispetto all'ecografia transesofagea (TEE) per l'identificazione dello *shunt* destro sinistro. Tuttavia l'entità dello *shunt* non è ancora elemento decisivo e vincolante nelle scelte terapeutiche.

Lo studio prospettico multicentrico PICSS (*Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study*)¹⁵⁷ ha arruolato 630 pazienti con ictus – di cui 265 di origine sconosciuta – dai 30 agli 85 anni di età, randomizzati ad aspirina 325 mg o warfarin (INR 1,4-2,8) e sottoposti ad ecocardiografia transesofagea nell'ambito dello studio WARSS (*Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study*). Il FOP era presente in 203 pazienti: il 29,9% aveva avuto un ictus con causa nota e il 39,2% di origine sconosciuta. Non si sono osservate differenze nell'incidenza a due anni dell'*endpoint* primario combinato recidiva di ictus o morte fra pazienti con o senza FOP nella popolazione studiata (14,8% vs. 12,7%) o nel sottogruppo con ictus criptogenetico (14,3% vs. 12,7%). Non vi era differenza fra pazienti senza FOP, FOP piccolo o FOP grande (15,4%; 18,5% e 9,5% rispettivamente). In contrasto con i risultati dello studio francese non vi era differenza fra pazienti con FOP isolato e pazienti con FOP+ASI nella popolazione globale studiata (14,5% vs. 15,9%). Lo studio non riporta i dati sull'effetto dell'associazione FOP-ASI nel sottogruppo con ictus criptogenetico.

È chiaro che i risultati del PICSS sono in parte conflittuali con quelli dello studio francese. Si deve però considerare che le popolazioni studiate nei due studi non sono confrontabili in quanto:

- i pazienti del PICSS erano di età più avanzata rispetto a quelli arruolati nello studio francese (59,0 vs. 42,5 anni);¹⁵⁸
- i fattori di rischio cerebrovascolare avevano una prevalenza maggiore nel PICSS: il 60,1% dei pazienti nel PICSS era iperteso vs. 15,5% nello studio francese; il diabete aveva una prevalenza del 28,4% nel PICSS e del 4,1% nello studio francese e l'anamnesi di eventi cerebrovascolari precedenti era positiva nel 14,7% dei pazienti arruolati nel PICSS e solo nel 2,8% dei pazienti dello studio francese.

Studi retrospettivi e con numerosità campionarie limitate suggeriscono infine alcune caratteristiche che sembrano importanti nell'aumentare il rischio di recidiva in soggetti con ictus criptogenetico e FOP.

In un gruppo di 159 pazienti con ictus criptogenetico e FOP con *follow-up* mediano di 29 mesi la percentuale annuale di recidiva di TIA o ictus è stata del 3,7% in pazienti con singolo evento ischemico e del 9,9% nei pazienti che avevano avuto eventi multipli prima dell'inclusione.¹⁵⁹ In un altro studio, valutando la frequenza di recidive di ischemia cerebrale (TIA o ictus) nel corso di 23 mesi in 59 giovani (età media 43±13 anni) con ictus attribuito a FOP, l'unica variabile indipendente predittiva della recidiva è risultata l'entità dello *shunt*. Misurando con Doppler transcranico il numero di bolle, solo i casi con >10 bolle nei vasi cerebrali aveva un rischio significativo di recidiva (8,2% per anno; OR 17,1; IC₉₅ 2,1-75,2; P=0,0012) in confronto a <10 bolle (0,66% per anno).¹⁶⁰

Il ruolo delle anomalie della coagulazione non è stato studiato in modo sistematico. In singoli studi caso-controllo la prevalenza di condizioni di trombofilia quali il fattore V Leiden e la variante G20210A della protrombina sembra maggiore nei pazienti con FOP rispetto ai controlli,^{161,162} così come la presenza di segni strumentali di trombosi delle vene pelviche.¹⁶³

La conclusione che si può al momento derivare dai dati pur contraddittori della letteratura è che la presenza di FOP in pazienti con ictus criptogenetico aumenta il rischio di recidiva se in associazione con ASI, se è presente *shunt* a riposo, se l'entità dello *shunt* a livello cerebrale è >10 bolle, se nell'anamnesi vi sono eventi cerebrovascolari multipli, l'età è >65 anni e se, verosimilmente, coesistono anomalie della coagulazione in senso trombofilico.

Le opzioni terapeutiche disponibili per la profilassi delle recidive sono gli antiaggreganti piastrinici, la terapia anticoagulante orale, la chiusura chirurgica e quella transcutanea con catetere.

Una metanalisi che aveva incluso i risultati di 5 studi retrospettivi non randomizzati di confronto fra ASA e warfarin concludeva che la terapia anticoagulante è superiore all'ASA nella prevenzione di eventi cerebrovascolari ricorrenti con OR 0,37 (IC₉₅ 0,23-0,60).¹⁶⁴

L'unico studio randomizzato controllato in doppio cieco che ha confrontato l'efficacia della terapia antiaggregante con quella anticoagulante orale è il PICSS, menzionato sopra.¹⁵⁷ A due anni dall'inclusione non si sono osservate differenze nell'incidenza di recidiva di ictus o morte fra i pazienti trattati con aspirina o warfarin, indipendentemente dalle dimensioni del FOP o dalla coesistenza di aneurisma del setto. Non vi erano inoltre differenze nella recidiva di ictus o morte fra i pazienti con o senza FOP. A limitare la validità generale di questo risultato concorrono, oltre ai fattori segnalati sopra, il fatto che pazienti arruolati nel PICSS hanno avuto

percentuali di recidiva di eventi cerebrovascolari drasticamente più alte rispetto a tutti gli studi precedenti e il fatto che i pazienti in terapia anticoagulante avevano in media un INR pari a $2,04 \pm 0,99$ con una mediana di 1,86.

I risultati dell'approccio chirurgico non sono univoci ed hanno riportato un certo grado di complicanze perioperatorie,¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ mentre la chiusura transcateretere del FOP ha una percentuale di successo superiore al 90% con una bassa incidenza di complicanze e di recidive di ictus.¹⁶⁸⁻¹⁷¹ Pur non esistendo studi diretti di confronto fra terapia chirurgica e percutanea, quest'ultima si pone attualmente come alternativa di prima scelta alla terapia medica.

Un unico studio non randomizzato ha confrontato la percentuale di recidive di TIA o ictus e la mortalità a 4 anni in pazienti sottoposti a chiusura transcateretere o a terapia medica.¹⁷² I risultati indicano una tendenza non significativa per una riduzione dell'*endpoint* combinato TIA, ictus o morte nei pazienti sottoposti a chiusura transcateretere rispetto a quelli trattati con terapia medica (8,5% vs. 24,3%; IC_{95} 0,23-1,01; $P=0,05$). Il disegno non randomizzato e la variabilità del trattamento medico (antiaggreganti-anticoagulanti) limitano però grandemente il valore di questo risultato.

Parimenti, non è possibile derivare da revisioni sistematiche¹⁷³ una stima comparativa dell'efficacia profilattica del trattamento medico e della chiusura transcateretere per la sovrabbondante eterogeneità delle variabili confondenti (età, fattori di rischio cerebrovascolare, tipo di trattamento medico, tipo di dispositivo occlusore utilizzato). Un dato relativamente costante è la percentuale di complicanze della chiusura transcateretere pari a 1,5% circa per gli eventi maggiori (morte, emorragia con necessità di trasfusione, tamponamento cardiaco, necessità di intervento chirurgico, embolia polmonare fatale) mentre mancano dati sulle potenziali complicanze a lungo termine. Fra le complicanze minori si deve segnalare inoltre l'occorrenza di fibrillazione atriale parossistica nel 2%-8% dei casi trattati.¹⁷¹

Da un punto di vista pratico la domanda che ci si deve porre è, sostanzialmente, quando impiegare strategie alternative agli antiplastrinici considerando che sia la terapia anticoagulante sia la chiusura transcateretere rappresentano soluzioni terapeutiche più impegnative rispetto alla semplice terapia antiaggregante. Le due soluzioni vengono pertanto proposte assieme in un secondo livello, anche per la totale mancanza di dati in letteratura che favoriscano l'una o l'altra delle due alternative. Nei casi enumerati è probabilmente indicato offrire al singolo paziente le due alternative e discutere, partendo da una posizione concettualmente neutrale, rischi e benefici (rischio della TAO, morbosità della procedura, etc). La chiusura transcateretere potrebbe risultare preferibile qualora consenta di evitare il ricorso ad una prolungata terapia con anticoagulanti orali. Da evitare in ogni caso un incondizionato ricorso alla chiusura transcateretere. Anche in presenza di ictus/TIA recidivanti occorre attentamente riconsiderare la presenza di eziologie alternative.

12.6.2.5 *Protesi valvolari cardiache*

Nei pazienti con protesi valvolari cardiache, una TAO a regime inadeguato può favorire una significativa incidenza di tromboembolie.

L'incidenza di trombosi valvolare protesica e di tromboembolia sistemica in corso di TAO è in media 0,2% e 1,8% per anno rispettivamente, dipendendo dal tipo e posizione della protesi e soprattutto dall'adeguatezza del regime anticoagulante.¹⁷⁴

Nei pazienti con protesi valvolari in cui si verifichi un ictus sono proponibili le seguenti raccomandazioni:

1. nei pazienti con protesi valvolari biologiche, che al momento dell'ictus sono in trattamento con ASA, è indicata una TAO a lungo termine;
2. nei pazienti con protesi valvolari meccaniche in cui l'ictus si sia verificato in corso di TAO ad intensità inadeguata è opportuno riprendere la TAO ad intensità ottimale (INR 2,5-3,5 per le protesi a disco singolo o doppio emidisco e INR 3-4,5 per le protesi a palla e le protesi multiple);
3. nei pazienti con protesi meccaniche che hanno embolizzato malgrado una TAO adeguata è consigliabile l'associazione alla TAO di ASA 100 mg o in alternativa dipiridamolo 400 mg/die. Queste raccomandazioni sono basate sulla estrapolazione di risultati ottenuti in prevenzione primaria in pazienti con protesi valvolari meccaniche ad elevato rischio cardioembolico;¹⁷⁵⁻¹⁷⁷

Raccomandazione 12.15 Grado C

In pazienti portatori di protesi valvolari con recidiva di ictus dopo ictus ischemico o TIA, durante un trattamento con anticoagulanti orali a dose appropriata, è indicata l'associazione di anticoagulanti orali e dipiridamolo 400 mg/die o ASA 100 mg/die.

4. in tutti i pazienti con protesi in cui si è verificato un ictus è raccomandabile l'esecuzione dell'ecocardiografia transesofagea per la ricerca di un'eventuale trombosi valvolare protesica.

Nei pazienti con trombosi valvolare protesica e ictus deve essere attuata una terapia anticoagulante.¹⁷⁸ Nei pazienti in cui persista una trombosi protesica e vi sia una ricorrenza di eventi nonostante il trattamento anticoagulante deve essere preso in considerazione un approccio cardiocirurgico.

12.6.2.6 Placche dell'arco aortico

Le placche aterosclerotiche dell'aorta toracica sono state recentemente riconosciute come causa importante di ictus ed embolia periferica. La prevalenza di ateromi aortici nei pazienti con ictus è di circa 21%-27%.¹⁷⁹⁻¹⁸¹ L'ecografia transesofagea è la metodica d'elezione per studiare le placche aortiche, mentre la TC, la RM e l'ultrasonografia epiaortica perioperatoria possono essere considerate metodiche complementari. In presenza di placche aortiche il meccanismo embolico è quello degli ateroemboli oppure, più frequentemente, quello dei tromboemboli. Elementi morfologici della placca correlati con il rischio embolico sono costituiti dal trombo sovrapposto e dallo spessore della placca (\varnothing 4 mm). Il rischio di futuri emboli nei pazienti con placche aortiche è del 12% ad un anno, mentre l'incidenza di embolie complessive (ictus + embolia periferica) ad un anno è di circa il 33%. Inoltre le placche aortiche sono una causa importante di ictus durante la chirurgia cardiaca a cuore aperto. In presenza di placche aortiche evidenziabili all'ecocardiografia transeofagea il rischio di ictus intraoperatorio è di circa il 12%, cioè sei volte superiore al rischio generale di ictus associato alla chirurgia di *by-pass* cardiopolmonare. Le possibili strategie terapeutiche nei pazienti con ictus e placche aortiche comprendono gli antiaggreganti piastrinici, la terapia anticoagulante orale, le statine e la rimozione chirurgica dell'ateroma. Esiste una significativa resistenza all'utilizzo del warfarin per il rischio teorico di favorire l'emorragia intraplaacca e che questa possa generare embolie sistemiche (sindrome "blue toes" da embolia di cristalli di colesterolo, spesso associata a insufficienza renale o infarto intestinale). Esistono *report* di pazienti con questa sindrome durante la terapia anticoagulante orale. Tuttavia il rischio di sindrome clinica da ateroemboli durante la terapia anticoagulante, in pazienti con placche aortiche documentate dall'ecocardiografia transesofagea, è molto basso (solo un episodio in 134 pazienti nello studio SPAF III).

Tre studi recenti hanno documentato che nei pazienti con placche aortiche il warfarin non è pericoloso ed è in grado di ridurre il rischio di ictus.¹⁸²⁻¹⁸⁴ Si tratta comunque di studi non randomizzati che hanno incluso un numero limitato di pazienti. Soltanto studi prospettici di confronto tra gli antiaggreganti piastrinici e il warfarin potranno indicare qual è il trattamento ottimale per la prevenzione delle recidive nei pazienti con placche aortiche e ictus.

12.6.2.7 Recidiva di ictus in corso di trattamento anticoagulante

Non ci sono indicazioni precise per ciò che riguarda la migliore condotta terapeutica in questa evenienza. In letteratura sono disponibili solo *case series* e *case reports*.¹⁸⁵ È indicata la sospensione temporanea della TAO per evitare il rischio di trasformazione emorragica. Nel periodo di sospensione, il rischio di recidiva rimane basso per i pazienti con FA, che sono la maggioranza.

La TAO potrà essere ripresa non prima di una settimana-dieci giorni dopo aver escluso con TC cerebrale la trasformazione emorragica.

Nei pazienti con protesi valvolari meccaniche che presentino embolismo cerebrale o sistemico nonostante un'adeguata terapia anticoagulante è consigliabile l'associazione con ASA a basse dosi (80-100 mg/die) o in alternativa dipiridamolo 400 mg/die.¹⁸⁶

12.6.2.8 Terapia medica delle stenosi arteriose intracraniche

Lo studio WASID, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico e sponsorizzato dal NINDS, di confronto tra ASA e warfarin, di recente pubblicazione, ha studiato 569 pazienti con TIA o *minor stroke* e dimostrata stenosi di arterie intracraniche. Sono stati confrontati i trattamenti con ASA 1300 mg/die e warfarin con INR normalizzato tra 2-3. I casi trattati con warfarin hanno avuto più morti per ogni causa: 9,7% vs. 4,3% con ASA (HR 0,46; IC₉₅ 0,23-0,90; P=0,02); più emorragie maggiori: 8,3% vs. 3,2% (HR 0,39; IC₉₅ 0,18-0,84; P=0,01); più infarti miocardici e morti improvvise: 7,3% vs. 2,9% (HR 0,40; IC₉₅ 0,18-0,91; P=0,02) Questi

effetti negativi non sono compensati dalla minore incidenza di ictus ischemici, emorragie cerebrali e morti vascolari presenti nel 21,8% dei trattati con warfarin contro il 22,1% dei casi trattati con ASA.¹⁸⁷

12.6.3 Profilassi dell'ictus nelle arteriopatie periferiche

Studi epidemiologici hanno dimostrato come i soggetti con arteriopatia periferica presentino un rischio relativo di morte per eventi maggiori cardiovascolari (ictus ischemico e infarto) 2-3 volte superiore rispetto ai soggetti della stessa età senza arteriopatia.¹⁸⁸

La metanalisi *Antiplatelet Trialists' Collaboration*²³ ha dimostrato come ASA 75-325 mg sia in grado di ridurre il rischio di eventi vascolari cerebrali del 27% nei pazienti ad alto rischio. In particolare nei soggetti con arteriopatia periferica la riduzione del rischio di eventi vascolari risultava pari al 28%. Tuttavia non esiste uno studio singolo che provi che la somministrazione cronica di ASA riduce il rischio di eventi cardiovascolari in una casistica di pazienti con arteriopatie periferiche. Pertanto la raccomandazione di somministrare ASA a questi pazienti, basata fondamentalmente su questa metanalisi, non può considerarsi basata su una evidenza di livello 1. Uno studio con la ticlopidina nello stesso tipo di pazienti ha dimostrato un'efficacia nel ridurre gli *endpoint* vascolari cumulati (e non l'*endpoint* "ictus cerebrale") soltanto all'analisi "on treatment".¹⁸⁹

Il derivato della ticlopidina, clopidogrel si è dimostrato marginalmente più efficace dell'ASA nella profilassi degli eventi cardiovascolari maggiori. Nello studio CAPRIE nel sottogruppo di 6.452 pazienti con arteriopatia periferica, la riduzione del rischio relativo è stata del 24% con clopidogrel rispetto all'ASA per l'*endpoint* composito di eventi cardiovascolari.³⁵

Non ci sono dati convincenti per ciò che riguarda l'efficacia degli anticoagulanti orali per questa indicazione.

In definitiva, è ragionevole, anche se non basato su un'evidenza di livello 1, trattare cronicamente i pazienti affetti da arteriopatie periferiche con antiaggreganti piastrinici, e in particolare con ASA, per la prevenzione di eventi cardiovascolari maggiori incluso l'ictus. Ticlopidina e clopidogrel potranno essere riservati ai pazienti che non tollerano l'ASA.

12.7 APPROCCIO FARMACOLOGICO IN CLIMA DI RISORSE LIMITATE

L'impiego dei farmaci descritti nel presente capitolo è determinato, oltre che dalle indicazioni facenti riferimento all'efficacia, anche dal loro costo. In particolare vanno ricordati quattro elementi che concorrono a modificare il grado di utilizzo di un farmaco sulla base di evidenze economiche.

1. *Il grado di rimborsabilità.* Trattandosi di terapie preventive di lungo periodo, la non rimborsabilità di un farmaco comporta la sua esclusione dall'impiego certamente per i pazienti appartenenti a classi sociali meno abbienti. Inoltre, data la frequente alta correlazione tra l'appartenenza alla classe di farmaci non rimborsati e l'elevato costo degli stessi, può accadere che anche in ambiente ospedaliero, ove viene meno il fattore di rimborsabilità, l'attenzione per il budget farmaceutico dell'ospedale ne limiti l'utilizzo.
2. *Il prezzo di acquisizione.* Anche nel caso di rimborso totale carico del SSN, un farmaco con un prezzo relativamente più elevato di altri farmaci utilizzabili in sostituzione (anche se con caratteristiche talvolta differenti: ad esempio grado di tollerabilità) può trovare una limitazione nella sua prescrivibilità sia ambulatorialmente che nell'ospedale. Per l'ospedale valgono le considerazioni del punto precedente, mentre per il medico di famiglia vanno prese in considerazione le misure di contenimento della spesa farmaceutica messe in opera dalle ASL. In tal caso, sarà lo stesso medico di famiglia ad includere tra i criteri di scelta, accanto a quello dell'efficacia, anche quello economico.
3. *Il punto di vista di chi sostiene il costo economico.* Per il paziente sono importanti gli esborsi diretti cui è sottoposto seguendo una data terapia: questo può limitare la scelta di una terapia farmacologica non rimborsata, ma non solo. Ad esempio, è molto oneroso lo sforzo economico delle famiglie sostenuto per l'assistenza dei pazienti in riabilitazione post-ictus o comunque con un grado elevato di invalidità a seguito di eventi cardiovascolari. Purtroppo, non è dato di scegliere al paziente sulla base di questi costi, poiché quasi mai vengono presi in considerazione nel momento di prescrivere la terapia (tali costi possono però variare in relazione alla terapia farmacologica adottata; si veda il richiamo al punto 4).

Per il medico e per la struttura sanitaria possono essere visti come prioritari i costi afferenti alla struttura stessa o il *budget* a disposizione del singolo medico, ignorando spesso se un trattamento comporti uno slittamento di costi, ad esempio, dall'ambito ospedaliero a quello domiciliare/ambulatoriale o viceversa. Per le autorità sanitarie dovrebbe essere importante il costo sanitario totale, non solo quindi quello del farmaco, addebitato al sistema di assistenza. Infine, considerando la società nel suo insieme, andrebbero valutati anche i costi rappresentati dalla perdita di produttività lavorativa che in misura molto consistente accompagna i pazienti trattati con le terapie farmacologiche esposte in questo capitolo.

4. *L'interrelazione tra il costo della terapia farmacologica e gli altri costi sanitari che accompagnano il trattamento* (antiipertensivo, anticoagulante o antipertensivo). Differenti farmaci possono infatti comportare un diverso costo per la terapia farmacologica ed un ancor più diverso costo rappresentato, ad esempio, dalle terapie associate, dalla diagnostica per il monitoraggio della terapia, nonché, e in queste patologie è l'elemento più importante, dai costi legati agli eventi acuti che si possono evitare con un trattamento rispetto ad un altro. Questo è l'elemento attorno al quale ruota la valutazione economica di una terapia farmacologica. Il peso economico indotto dall'utilizzo di un farmaco piuttosto di un altro va calcolato stimando il costo della terapia, ma soprattutto individuando l'intero percorso che il paziente mediamente percorrerà se trattato in quello specifico modo. Il tasso di eventi acuti, ad esempio di ictus, di decessi, di condizioni invalidanti, può differire per una coorte di pazienti trattati con un farmaco rispetto ad una coorte tratta con un altro farmaco. Sono i costi totali rapportati all'indicatore di efficacia desiderato che permettono di affrontare con maggiori informazioni la scelta di approcci farmacologici in un sistema di risorse limitate.

Ancor più che nell'ambito della diagnostica e delle procedure chirurgiche, nei trattamenti farmacologici i risultati delle valutazioni economiche variano sensibilmente al variare dei costi unitari, cioè del costo della singola terapia. Tali differenze sono in molti casi enormi, tenendo conto che due principi attivi possono avere prezzi relativi tra loro estremamente diversi se acquistati negli USA o in un paese europeo, e anche in Europa, per alcuni prodotti, rimangono forti differenze. Non è quindi di alcun conforto esaminare studi condotti all'estero. Non resta che auspicare un maggior ricorso a studi italiani di confronto fra differenti trattamenti farmacologici condotti secondo il paradigma dell'analisi costi-benefici.

12.8 BIBLIOGRAFIA

1. Filippi A, Bignamini AA, Sessa E, Samani F, Mazaglia G. Secondary prevention of stroke in Italy. *Stroke* 2003; **34**: 1010-1014.
2. Hulscher MEJL, Wensing M, van der Weijden T, Grol R. Interventions to implement prevention in primary care. *The Cochrane Library*, Issue 1, Oxford: Update Software, 2002.
3. Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT, Thomson O'Brien MA, Oxman AD. Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 3, Oxford: Update Software, 2003.
4. www.simg.it/areavc
5. Walton RT, Harvey E, Dovey S, Freemantle N. Computerised advice on drug dosage to improve prescribing practice (Cochrane Review). *The Cochrane Library* Issue 3: 2001.
6. Filippi A, Sabatini A, Badioli L, Samani F, Mazzaglia G, Catapano A, Cricelli C. Effects of an automated electronic reminder in changing the antiplatelet drugs prescribing behaviour among Italian General Practitioners in diabetics patients: an intervention trial. *Diabetes Care* 2003; **26**:1497-1500.
7. Dexter PR, Perkins S, Overhage JM, Maharry K, Kohler RB, McDonald CJ. A computerized reminder system to increase the use of preventive care for hospitalised patients. *N Engl J Med* 2001; **345**: 965-970
8. Adams RJ, Chimowitz MI, Alpert JS, Awad IA, Cerqueira MD, Fayad P, Taubert KA. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke. A Scientific Statement for healthcare professional from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. *Circulation* 2003; **108**: 1278-1290.
9. Urbinati S, Di Pasquale G, Andreoli A, Lusa AM, Ruffini M, Lanzino G, Pinelli G. Frequency and prognostic significance of silent ischemic coronary artery disease in patients with cerebral ischemia undergoing carotid endarterectomy. *Am J Cardiol* 1992; **69**: 1166-1170.
10. Rokey R, Rolak LA, Harati Y, Kutkna N, Verani MS. Coronary artery disease in patients with cerebrovasculare disease: a prospective study. *Ann Neurol* 1984; **16**: 50-53.
11. Di Pasquale G, Andreoli A, Pinelli G, Grazi P, Manini G, Tognetti F, Testa C. Cerebral ischemia and asymptomatic coronary artery disease: a prospective study of 83 patients. *Stroke* 1986; **17**: 1098-1101.
12. Chimowitz MI, Mancini J. Asymptomatic coronary artery disease in patients with stroke: prevalence, prognosis, diagnosis, and treatment. *Stroke* 1992; **23**: 433-436.
13. Chimowitz MI, Poole RM, Starling MR, Schwaiger M, Gross MD. Frequency and severity of asymptomatic coronary disease in patients with different causes of stroke. *Stroke* 1997; **28**: 941-945.
14. Landesberg G, Wolf Y, Schechter D, Mosseri M, Weissman C, Anner H, Chisin R, Luria MH, Kovalski N, Bocher M, Erel J, Berlatzky Y. Preoperative Thallium scanning, selective coronary revascularization and long-term survival after carotid endarterectomy. *Stroke* 1998; **29**: 2541-2548.
15. Hertzner NR, Young JR, Beven EG, Graor RA, O'Hara PJ, Ruschhaupt WF 3d, deWolfe VG, Maljovec LC. Coronary angiography in 506 patients with extracranial cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 1985; **145**: 849-852.
16. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, Hart JC, Herrmann HC, Hillis LD, Hutter AM Jr, Lytle BW, Marlow RA, Nugent WC, Orszulak TA. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). American Heart Association Web Site. Available at: <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=9181>.
17. Moore WS, Barnett HJM, Beebe HG, Bernstein EF, Brener BJ, Brott T, Caplan LR, Day A, Goldstone J, Hobson RW 2nd, Kempczinski RF, Matchar DB, Mayberg MR, Nicolaides AN, Norris JW, Ricotta JJ, Robertson JT, Rutherford RB, Thomas D, Toole JF, Trout HH 3rd, Wiebers DO. Guidelines for Carotid Endarterectomy: A Multidisciplinary Consensus Statement From the Ad Hoc Committee, American Heart Association. *Circulation* 1995; **91**: 566-579.
18. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LL, Blankensteijn JD, Baars HF, Yo TI, Trocino G, Vigna C, Roelandt JR, van Urk H. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 1999; **341**: 1789-1794.
19. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W; Task Force Members. Guidelines for percutaneous coronary interventions: the task force for percutaneous coronary interventions of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2005; **26**: 804-847. Epub 2005 Mar 15.
20. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, Pierpont G, Santilli S, Rapp J, Hattler B, Shunk K, Jaenicke C, Thottapurathu L, Ellis N, Reda DJ, Henderson WC. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004; **351**: 2795-804.
21. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE. Catastrophic outcomes of non-cardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 1288-1294.
22. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; **296**: 320-331.
23. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; **308**: 81-106.
24. Antithrombotic Trialist's Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; **324**: 71-86.
25. Harrison MJG, Marshall J, Meadows JC, Russell RWR. Effect of aspirin in amaurosis fugax. *Lancet* 1971; **ii**: 743-744.
26. Canadian Cooperative Study Group. A randomised trial of aspirin and sulfipyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med* 1978; **299**: 53-59.
27. Barnett HJM, Eliasziw M, Meldrum HE. Drugs and surgery in the prevention of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; **332**: 238-248.
28. Dyken ML, Barnett HJ, Easton JD, Fields WS, Fuster V, Hachinski V, Norris JW, Sherman DG. Low-dose aspirin and stroke. "It ain't necessarily so". *Stroke* 1992; **23**: 1395-1399.
29. UK-TIA Study Group. The United Kingdom transient ischemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; **54**: 1044-1054.
30. Barnett HJM, Kaste M, Meldrum H, Eliasziw M. Aspirin dose in stroke prevention. Beautiful hypotheses slain by ugly facts. *Stroke* 1996; **27**: 588-592.
31. The SALT Collaborative Group. Swedish aspirin low-dose trail (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991; **338**: 1345-1349.
32. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack of minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991; **325**: 1261-1266.

33. Algra A, van Gijn J. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; **60**: 197-199.
34. Goldstein LB, Bonito AJ, Matchar DB, Duncan PW, DeFries GH, Oddone EZ, Paul JE, Akin DR, Samsa GP. US national survey of physician practices for the secondary and tertiary prevention of ischemic stroke. Design, service availability, and common practices. *Stroke* 1995; **26**: 1607-1615.
35. CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; **348**: 1329-1339.
36. Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, Panak E, Roberts RS, Sicurella J, Turpie AG. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in the thromboembolic stroke. *Lancet* 1989; **i**: 1215-1220.
37. Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, Kamm B. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1989; **321**: 501-507.
38. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; **90**: 625-628.
39. Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, Topol EJ, Hacke W; Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events Investigators. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke* 2004; **35**: 528-532. Epub 2004 Jan 22.
40. Lewis SC, Warlow CP. There is no evidence that the benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke* 2004; **35**: 2241. Epub 2004 Aug 12.
41. Hankey GJ, Sudlow CLM, Dunbabin DW. Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 4.
42. Shear NH, Appel C. Prevention of ischemic stroke (letter). *N Engl J Med* 1995; **333**: 460.
43. Oster G, Huse DM, Lacey MJ, Epstein AM. Cost effectiveness of ticlopidine in preventing stroke in high-risk patients. *Stroke* 1994; **25**: 1149-1156.
44. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Anti-thrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 2001; **115**: 300S-320S.
45. Feinberg WM, Albers GW, Barnett HJM, Biller J, Caplan LR, Carter LP, Hart RG, Hobson RW, Kronmal RA, Moore WS, Robertson JT, Adams HP, Mayberg M. Guidelines for the management of transient ischemic attacks, From the ad hoc committee on guidelines for the management of transient ischemic attacks of the stroke council of the American heart association. *Stroke* 1994; **25**: 1320-1335.
46. Sherman DG, Dyken ML, Gent M, Harrison MJG, Hart RG, Mohr JP. Anti-thrombotic therapy for cerebrovascular disorders: an update. Fourth American College of Chest Physicians Consensus Conference on Anti-thrombotic therapy. *Chest* 1995; **108** (suppl): 444S-456S.
47. European Stroke Prevention Study (ESPS-2) Working Group. Secondary stroke prevention: aspirin/dipyridamole combination is superior to either agent alone and to placebo. *J Neurol Sci* 1996; **143**: 1-13.
48. Leonardi-Bee J, Bath PM, Bousser MG, Davalos A, Diener HC, Guiraud-Chaumeil B, Sivenius J, Yatsu F, Dewey ME. Dipyridamole for preventing recurrent ischemic stroke and other vascular events. A meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Stroke* 2004; [Epub ahead of print].
49. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ; MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; **364**: 331-337.
50. Cipollone F, Patrignani P, Greco A, Panara MR, Padovano R, Cuccurullo F, Patrono C, Rebuzzi AG, Liuzzo G, Quaranta G, Maseri A. Differential suppression of thromboxane biosynthesis by indobufen and aspirin in patients with unstable angina. *Circulation* 1997; **96**: 1109-1116.
51. Fornaro G, Rossi P, Mantica PG, Caccia ME, Aralda D, Lavezzari M, Pamparana F, Milanesi G. Indobufen in the prevention of thromboembolic complications in patients with heart disease. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Circulation* 1993; **87**: 162-164.
52. Morocutti C, Amabile G, Fattapposta F, Nicolosi A, Matteoli S, Trappolini M, Cataldo G, Milanesi G, Lavezzari M, Pamparana F, Coccheri S. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) Investigators. *Stroke* 1997; **28**: 1015-1021.
53. Taylor FC, Cohen H, Ebrahim S. Systematic review of long term anticoagulation or antiplatelet treatment in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *BMJ* 2001; **322**: 321-326.
54. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE. Anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001; **119** (1 Suppl): 194S-206S.
55. Francia E, Marin A, Garcia Rafanell J. Triflusal. Anti-thrombotic agent. *Drugs Fut* 1978; **3**: 225-228.
56. Plaza L, Lopez-Bescos L, Martin Jadraque L. Protective effect of triflusal against acute myocardial infarction in patients with unstable angina: results of a Spanish multi-center trial. *Cardiology* 1993; **82**: 388-398.
57. Cruz-Fernandez JM, Lopez-Bescos L, Garcia-Dorado D, Lopez Garcia-Aranda V, Cabades A, Martin-Jadraque L, Velasco JA, Castro-Beiras A, Torres F, Marfil F, Navarro E. Randomized comparative trial of triflusal and aspirin following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; **21**: 457-465.
58. Matias-Guiu J, Ferro JM; Alvarez-Sabin J, Torres F, Jimenez MD; Lago A; Melo T, for the TACIP Investigators. Comparison of Triflusal and Aspirin for Prevention of Vascular Events in Patients After Cerebral Infarction. The TACIP Study: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Trial. *Stroke* 2003, **34**: 840-848. Epub 2003 Mar 20.
59. Culebras A, Rotta-Escalante R, Vila J, Dominguez R, Abiusi G, Famulari A, Rey R, Bauso-Tosselli L, Gori H, Ferrari J, Reich E; TAPIRSS investigators. Triflusal vs aspirin for prevention of cerebral infarction: a randomized stroke study. *Neurology* 2004; **62**: 1073-1080.
60. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *JAMA* 1998; **279**: 1273-1277.
61. Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM, Hennekens CH. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; **163**: 2006-2010.
62. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, Barbui T; European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera Investigators. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004; **350**: 114-124.
63. Grottemeyer KH. Effects of acetylsalicylic acid in stroke patients. Evidence of nonresponders in a subpopulation of treated patients. *Thromb Res* 1991; **63**: 587-593.
64. Grottemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res* 1993; **71**: 397-403.
65. Buchanan MR, Brister SJ. Individual variation in the effects of ASA on platelet function: implications for the use of ASA clinically. *Can J Cardiol* 1995; **11**: 221-227.

66. Pappas JM, Westengard JC, Bull BS. Population variability in the effect of aspirin on platelet function. Implications for clinical trials and therapy. *Arch Pathol Lab Med* 1994; **118**: 801-804.
67. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 961-965.
68. Chen WH, Lee PY, Ng W, Tse HF, Lau CP. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 1122-1126.
69. Wang JC, Aucoin-Barry D, Manuelian D, Monbouquette R, Reisman M, Gray W, Block PC, Block EH, Ladenheim M, Simon DI. Incidence of aspirin nonresponsiveness using the Ultegra Rapid Platelet Function Assay-ASA. *Am J Cardiol* 2003; **92**: 1492-1494.
70. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, Winkler SR, Mangat A, Tortorice KL, Brace LD. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994; **25**: 2331-2336.
71. Macchi L, Christiaens L, Brabant S, Sorel N, Allal J, Mauco G, Brizard A. Resistance to aspirin in vitro is associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate. *Thromb Res* 2002; **107**: 45-49.
72. Andersen K, Hurlen M, Arnesen H, Seljeflot I. Aspirin non-responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease. *Thromb Res* 2002; **108**: 37-42.
73. Grundmann K, Jaschonek K, Kleine B, Dichgans J, Topka H. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. *J Neurol* 2003; **250**: 63-66.
74. Kawasaki T, Ozeki Y, Igawa T, Kambayashi J. Increased platelet sensitivity to collagen in individuals resistant to low-dose aspirin. *Stroke* 2000; **31**: 591-595.
75. De Gaetano G, Cerletti C. Aspirin resistance: a revival of platelet aggregation tests? *J Thromb Haemost* 2003; **1**: 2048-2050.
76. Friend M, Vucenik I, Miller M. Research pointers: Platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidaemia. *BMJ* 2003; **326**: 82-83.
77. Weber AA, Zimmermann KC, Meyer-Kirchath J, Schror K. Cyclooxygenase-2 in human platelets as a possible factor in aspirin resistance. *Lancet* 1999; **353**: 900.
78. Halushka MK, Halushka PV. Why are some individuals resistant to the cardioprotective effects of aspirin? Could it be thromboxane A₂? *Circulation* 2002; **105**: 1620-1622.
79. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; **345**: 1809-1817.
80. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, Chan KA, Buring JE, Hennekens CH, Gaziano JM. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Circulation* 2003; **108**: 1191-1195. Epub 2003 Aug 25.
81. Undas A, Brummel K, Musial J, Mann KG, Szczeklik A. PI(A2) polymorphism of beta(3) integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury. *Circulation* 2001; **104**: 2666-2722.
82. Michelson AD, Furman MI, Goldschmidt-Clermont P, Mascelli MA, Hendrix C, Coleman L, Hamlington J, Barnard MR, Kickler T, Christie DJ, Kundu S, Bray PF. Platelet GP IIIa PI(A) polymorphisms display different sensitivities to agonists. *Circulation* 2000; **101**: 1013-1018.
83. Cotter G, Shemesh E, Zehavi M, Dinur I, Rudnick A, Milo O, Vered Z, Krakover R, Kaluski E, Kornberg A. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am Heart J* 2004; **147**: 293-300.
84. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003; **107**: 2908-2913. Epub 2003 Jun 9.
85. Muller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schonig A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003; **89**: 783-787.
86. Jaremo P, Lindahl TL, Fransson SG, Richter A. Individual variations of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel. *J Intern Med* 2002; **252**: 233-238.
87. Gurbel PA, Bliden KP. Durability of platelet inhibition by clopidogrel. *Am J Cardiol* 2003; **91**: 1123-1125.
88. Saw J, Steinhilber SR, Berger PB, Kereiakes DJ, Serebruany VL, Brennan D, Topol EJ; Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation Investigators. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial. *Circulation* 2003; **108**: 921-924. Epub 2003 Aug 18.
89. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, Tait AR, Carville DG, Guyer KE, Bates ER. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003; **107**: 32-37.
90. Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, Neer CJ, Hopp AS, Carville DG, Guyer KE, Tait AR, Bates ER. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation* 2004; **109**: 166-171. Epub 2004 Jan 5.
91. Fontana P, Dupont A, Gandrille S, Bachelot-Loza C, Reny JL, Aiach M, Gaussem P. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y₁₂ gene sequence variations in healthy subjects. *Circulation* 2003; **108**: 989-995. Epub 2003 Aug 11.
92. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, Goldenberg I, Novikov I, Pres H, Savion N, Varon D, Hod H. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; **109**: 3171-3175. Epub 2004 Jun 7.
93. Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel: efficacy, safety and the issue of drug resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; **24**: 1980-1987.
94. Wiviott SD, Antman EM. Related Articles, Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story. *Circulation* 2004; **109**: 3064-307.
95. Nuova Guida alla Terapia con Anticoagulanti Orali. Raccomandazioni della Federazione Centri di Sorveglianza Anticoagulanti (FCSA), n. 5, II edizione, Settembre 1997.
96. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 2: Oral anticoagulants. *Circulation* 1994; **89**: 1469-1480.
97. Broekmans AW, Bertina RM, Loeliger EA, Hofmann V, Klingemann HG. Protein C and the development of skin necrosis during anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1983; **49**: 244-251.
98. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, Erba N, Moia M, Ciavarella N, Devoto G, Berrettini M, Musolesi S. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996; **348**: 423-428.
99. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction and prevention. *Am J Med* 1993; **95**: 315-328.
100. Caliezi C, Waber M, Pfiffner D, Saner H, Lammle B, Willemin WA. Patient self-monitoring of oral anticoagulation with CoaguChek [in Tedesco]. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; **130**: 916-923.
101. Sawicki PT. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation. *JAMA* 1999; **281**: 145-150.

102. Heidinger KS, Bernardo A, Taborski U, Muller-Berghaus G. Clinical outcome of self-management of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation or deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2000; **98**: 287-293.
103. Watzke HH, Forberg E, Svolba G, Jimenez-Boj E, Kringinger B. A prospective controlled trial comparing weekly self-testing and self-dosing with the standard management of patients on stable oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2000; **83**: 661-665.
104. Cromheecke ME, Levi M, Colly LP, de Moi BJM, Prins MH, Hutten BA, Mak R, Keyzers KCJ, Buller HR. Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised cross-over comparison. *Lancet* 2000; **356**: 97-102.
105. Lafata JE, Martin SA, Kaatz S, Ward RE. Anticoagulation clinics and patient self-testing for patients on chronic warfarin therapy: a cost-effectiveness analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2000; **9** Suppl 1: S13-S19.
106. Taborski U, Wittstamm FJ, Bernardo A. Cost-effectiveness of self-managed anticoagulant therapy in Germany. *Semin Thromb Hem* 1999; **25**: 104-107.
107. Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; **362**: 1691-1698.
108. Albers GW for the Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF V Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor Ximelagatran in patients with nonvalvular atrial fibrillation (SPORTIF V). *American Academy of Neurology, 56th Annual Meeting*, 2004.
109. Hankey GJ, Klijn CJM, Eikelboom JW. Ximelagatran or warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation? *Stroke* 2004; **35**: 39.
110. Eikelboom JW, Hankey GJ. The beginning of the end of warfarin? *Med J Aust* 2004; **180**: 549-551.
111. EMEA. CPMP/EWP/2158/99 Draft. Points to consider on the choice of non-inferiority margin. Londra, 26 febbraio 2004.
112. Carter AB. Hypotensive therapy in stroke survivors. *Lancet* 1970; **i**: 1485-1489.
113. Hypertension-Stroke Cooperative Study Group: effect of antihypertensive treatment on stroke recurrence. *JAMA* 1974; **229**: 409-418.
114. Dutch TIA Trial Study Group. Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic stroke. *Stroke* 1993; **24**: 543-548.
115. Eriksson S, Olofsson B-O, Wester P-O, for the TEST study group. Atenolol in the secondary prevention after stroke. *Cerebrovasc Dis* 1995; **5**: 21-25.
116. Mac Mahon S. Blood pressure and prevention of stroke. *J Hypertens* 1996; **14** (suppl 6): S39-S46.
117. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. PROGRESS Collaborative Group. *Lancet* 2001; **358**: 1033-1041.
118. Chapman N, Huxley R, Anderson C, Bousser MG, Chalmers J, Colman S, Davis S, Donnan G, MacMahon S, Neal B, Warlow C, Woodward M. Effects of perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history. *Stroke* 2004; **35**: 116-121.
119. Fournier A, Messerli FH, Achard JM, Fernandez L. Cerebroprotection mediated by angiotensin II. A hypothesis supported by recent randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 1343-1347.
120. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; **342**: 145-153.
121. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J; HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002; **324**: 699-702.
122. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H. The LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; **359**: 995-1003.
123. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HC. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention. Principal Results of a Prospective Randomized Controlled Study (MOSES). *Stroke* 2005 May 5; [Epub ahead of print].
124. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 1997; **278**: 313-321.
125. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized trials. *Ann Intern Med* 1998; **128**: 89-95.
126. Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AH, Westendorp RG. Stroke, statins, and cholesterol. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke* 1997; **28**: 946-950.
127. Delauty N, Vaughan CJ. Vascular effects of statins in stroke. *Stroke* 1997; **28**: 2315-2320.
128. Manktelow B, Gillies C, Potter JF. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1 2003. Oxford: Update Software.
129. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; **360**: 1623-1630.
130. Hess DC, Demchuk AM, Brass LM, Yatsu FM. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) A promising approach to stroke prevention. *Neurology* 2000; **54**: 790-796.
131. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1301-1307.
132. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; **288**: 2998-3007.
133. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; **361**: 1149-1158.

134. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; **364**: 685-696.
135. Heart protection study collaborative group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; **360**: 7-22.
136. Di Mascio R, Marchioli R, Tognoni G. Cholesterol reduction and stroke recurrence: an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc Dis* 2000; **10**: 85-92.
137. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; **361**: 2005-2016.
138. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; **363**: 757-767.
139. Amarenco P, Lavallee P, Touboul PJ. Stroke prevention, blood cholesterol, and statins. *Lancet Neurol* 2004; **3**: 271-278.
140. Marti-Fabregas J, Gomis M, Arboix A, Aleu A, Pagonabarraga J, Belvis R, Cocho D, Roquer J, Rodriguez A, Garcia MD, Molina-Porcel L, Diaz-Manera J, Marti-Vilalta JL. Favorable outcome of ischemic stroke in patients pretreated with statins. *Stroke* 2004; **35**: 1117-1121. Epub 2004 Apr 8.
141. Gorter JW for the SPIRIT Study Group. SPIRIT: predictors of anticoagulant-related bleeding complications in patients after cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis* 1997; **7** (suppl 4): 3 (abs).
142. The European/Australasian Stroke Prevention in reversible Ischaemia Trial (ESPRIT) Study Group. Oral anticoagulation in patients after cerebral ischemia of arterial origin and risk of intracranial hemorrhage. *Stroke* 2003; **34**: e45-e47.
143. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP Jr, Jackson CM, Pullicino P. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; **345**: 1444-1451.
144. The EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after a transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; **342**: 1255-1262.
145. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: stroke prevention in atrial fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; **348**: 633-638.
146. The EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995; **333**: 5-10.
147. Lip GYH. Thromboprophylaxis for atrial fibrillation. *Lancet* 1999; **353**: 4-6.
148. Thomson R, Parkin D, Eccles M, Sudlow M, Robinson A. Decision analysis and guidelines for anticoagulant therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet* 2000; **355**: 956-962.
149. Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, Feinberg WM, Hart RG, Anderson DC. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. *Neurology* 1993; **43**: 32-36.
150. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F, Kappenberg L. Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology* 1990; **40**: 1046-1050.
151. Kanter MC, Tegeler CH, Pearce LA, Weinberger J, Feinberg WM, Anderson DC, Gomez CR, Rothrock JF, Helgason CM, Hart RG. Carotid stenosis in patients with atrial fibrillation. Prevalence, risk factors, and relationship to stroke in the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *Arch Intern Med* 1994; **154**: 1372-1377.
152. Di Pasquale G, Urbinati S, Pinelli G. New echocardiographic markers of embolic risk in atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 1995; **5**: 315-322.
153. Di Pasquale G, Passarelli P, Ribani MA, Borgatti ML, Urbinati S, Pinelli G. Prophylaxis of thromboembolic events in congestive heart failure. *Arch Gerontol Geriatr* 1996; **23**: 329-336.
154. Koniaris JS, Goldhaber SZ. Anticoagulation in dilated cardiomyopathy (Review article). *J Am Coll Cardiol* 1998; **31**: 745-748.
155. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, Rasura M, Anziani A, Zanette EM, Beccia M, MD; Colonnese C, Fedele F, Fieschi C, Pandian NG. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke* 2000; **31**: 2407-2413.
156. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med*. 2001; **345**: 1740-1746.
157. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale. *Circulation* 2002; **105**: 2625-2631.
158. Homma S, DiTullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Mohr JP. Age As a Determinant of Adverse Events in Medically Treated Cryptogenic Stroke Patients With Patent Foramen Ovale. *Stroke* 2004; **35**: 2145-2149.
159. Nedelchev K, Arnold M, Wahl A, Sturzenegger M, Vella EE, Windecker S, Meier B, Mattie HP. Outcome of patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; **72**: 347-350.
160. Anzola GP, Zavarise P, Morandi E, Rozzini L, Parrinello G. Transcranial doppler and risk of recurrence in patients with stroke and patent foramen ovale. *Eur J Neurol* 2003; **10**: 129-135.
161. Karttunen V, Hiltunen L, Rasi V, Vahtera E, Hillbom M. Factor V Leiden and prothrombin gene mutation may predispose to paradoxical embolism in subjects with patent foramen ovale. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; **14**: 261-268.
162. Pezzini A, Del Zotto E, Magoni M, Costa A, Archetti S, Grassi M, Akkawi NM, Alberini A, Assanelli D, Vignolo LA Padovani A. Inherited thrombophilic disorders in young adults with ischemic stroke and patent foramen ovale. *Stroke* 2003; **34**: 28-33.
163. Cramer SC, Rordorf G, Maki JH, Kramer LA, Grotta JC, Burgin WS, Hinchey JA, Benesch C, Furie KL, Lutsep HL, Kelly E, Longstreth WT. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke. Results of the Paradoxical Emboli From Large Veins in IschemicStroke (PELVIS) Study. *Stroke* 2004; **35**: 46-50.
164. Orgera MA, O'Malley PG, Taylor AJ. Secondary prevention of cerebral ischemia in patent foramen ovale: systematic review and meta-analysis. *South Med J* 2001; **94**: 699-703.
165. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Smith C, Mohr JP. Surgical closure of patent foramen ovale in cryptogenic stroke patients. *Stroke* 1997; **28**: 2376-2381.
166. Dearani JA, Ugurlu BS, Danielson GK, Daly RC, McGregor CG, Mullany CJ, Puga FJ, Orszulak TA, Anderson BJ, Brown RD Jr, Schaff HV. Surgical patent foramen ovale closure for prevention of paradoxical embolism-related cerebrovascular ischemic events. *Circulation* 1999; **100** (19 suppl): II-171-175.
167. Ruchat P, Bogousslavsky J, Hurni M, Fischer AP, Jeanrenaud X, von Segesser LK. Systematic closure of patent foramen ovale in selected patients with arteriovascular events due to paradoxical embolism. *Eur J Cardiothoracic Surg* 1997; **11**: 8824-8827.
168. Windecker S, Wahl A, Chatterjee T, Garachemani A, Eberli Fr, Seiler C, Meier B. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. Long-term risk of recurrent thromboembolic events. *Circulation* 2000; **101**: 893-898.

169. Braun Mu, Fassbender D, Schoen Sp, Haass M, Schraeder R, Scholtz W, Strasser RH. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with cerebral ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 2019-2025.
170. Martin F, Sanchez PL, Doherty E, Colon Hernandez PJ, Delgado G, Inglessis I, Scott N, Hung J, King MEE, Buonanno F, Demirjian Z, de Moor M, Palacios IF. Percutaneous transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. *Circulation* 2002; **106**: 1121-1126.
171. Anzola GP, Moranti E, Casilli F, Onorato E. Does Transcatheter Closure of Patent Foramen Ovale Really "Shut the Door?" A Prospective Study With Transcranial Doppler. *Stroke* 2004; **35**: 2140-2144.
172. Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M, Seiler C, Mattle HP, Meier B. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**: 750-758.
173. Khairy P, O'Donnell C, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003; **139**: 753-760.
174. Cannegieter SC, Rosendaal FR. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994; **89**: 635-641.
175. Turpie AGG, Gent M, Laupacis A, Latour Y, Gunstensen J, Basile F, Klimek M, Hirsh J. Comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1993; **329**: 524-529.
176. Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, McGoon DC, Pluth JR, Puga FJ, Wallace RB, Danielson GK, Orszulak TA, Piehler JM, Schaff HV. Trial of combined warfarin plus dipyridamole or aspirin therapy in prosthetic heart valve replacement: danger of aspirin compared with dipyridamole. *Am J Cardiol* 1983; **51**: 1537-1541.
177. Pouleur H, Boyse M. Effects of dipyridamole in combination with anticoagulant therapy on survival and thromboembolic events in patients with prosthetic heart valves. A meta-analysis of the randomised trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; **110**: 463-472.
178. Lengyel M, Fuster V, Keltai M, Roudaut R, Schulte HD, Seward JB, Chesebro JH, Turpie AG. Guidelines for management of left-sided prosthetic valve thrombosis: a role for thrombolytic therapy. Consensus Conference on Prosthetic Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**: 1521-1526.
179. Tunick PA, Perez JL, Kronzon I. Protruding atheromas in the thoracic aorta and systemic embolization. *Ann Intern Med* 1991; **115**: 423-427.
180. Jones EF, Kalman JM, Calafiore P, Tonkin AM, Donnan GA. Proximal aortic atheroma: an independent risk factor for cerebral ischemia. *Stroke* 1995; **26**: 218-224.
181. Di Tullio MR, Sacco RL, Gersony D, Nayak H, Weslow RG, Kargman DE, Homma S. Aortic atheromas and acute ischemic stroke: a transesophageal echocardiographic study in an ethnically mixed population. *Neurology* 1996; **46**: 1560-1566.
182. Tunick PA, Kronzon I. Atheromas of the thoracic aorta: clinical and therapeutic update. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 545-554; 5-Dressler FA, Graig WR, Castello R, Labovitz AJ. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol* 1998; **31**: 134-138.
183. Ferrari E, Vidal R, Chevallier T, Baudouy M. Atherosclerosis of the thoracic aorta and aortic debris as a marker of poor prognosis: benefit of oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 1999; **33**: 1317-1322.
184. The stroke prevention in atrial fibrillation investigators committee on echocardiography. Transesophageal echocardiography correlates of thromboembolism in high-risk patients with non valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998; **128**: 639-647.
185. Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism. *Arch Neurol* 1986; **43**: 71-84.
186. Stein PD, Alpert JS, Copeland T, Dalen JE, Goldman S, Turpie AGG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 1995; **108** (Suppl 4): 371S-379S.
187. Chimowitz MI, Lynn MJ, Harriet Howlwett-Smith RN, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Seermant Chatuverdi, Kasner SE, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG. For the warfarin-aspirin symptomatic intracranial disease trial investigators. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005; **352**: 1305-1316.
188. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, Strandness E, Taylor LM. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 1996; **94**: 3026-3049.
189. Balsano F, Coccheri S, Libretti A, Nenci GG, Catalano M, Fortunato G, Grasselli S, Violi F, Hellemans H, Vanhove P. Ticlopidine in the treatment of intermittent claudication: a 21-month double-blind trial. *J Lab Clin Med* 1989; **114**: 84-91.