



TERAPIA dello STROKE



I. Casetta

TARGETS

- **RIVASCOLARIZZAZIONE PRECOCE**
- **INTERVENTI** sulla **CASCATA** di eventi **FISIOPATOLOGICI** che caratterizzano l'ischemia
- **PROFILASSI PRECOCE**
- **PROVVEDIMENTI di ORDINE GENERALE**

FISIOPATOLOGIA

**Danno cerebrale da ischemia focale
si instaura a seguito di una
complessa serie di eventi
fisiopatologici che evolvono nello
spazio e nel tempo in modo
dipendente dalla gravità
dell' ischemia e dalla sua durata**

Siesjo, 1992,1997; Dirnagl, 1999,
Iadecola

ISCHEMIA CEREBRALE

Morphology

Infarction

Inflammation
and
apoptosis

PENUMBRA CORE

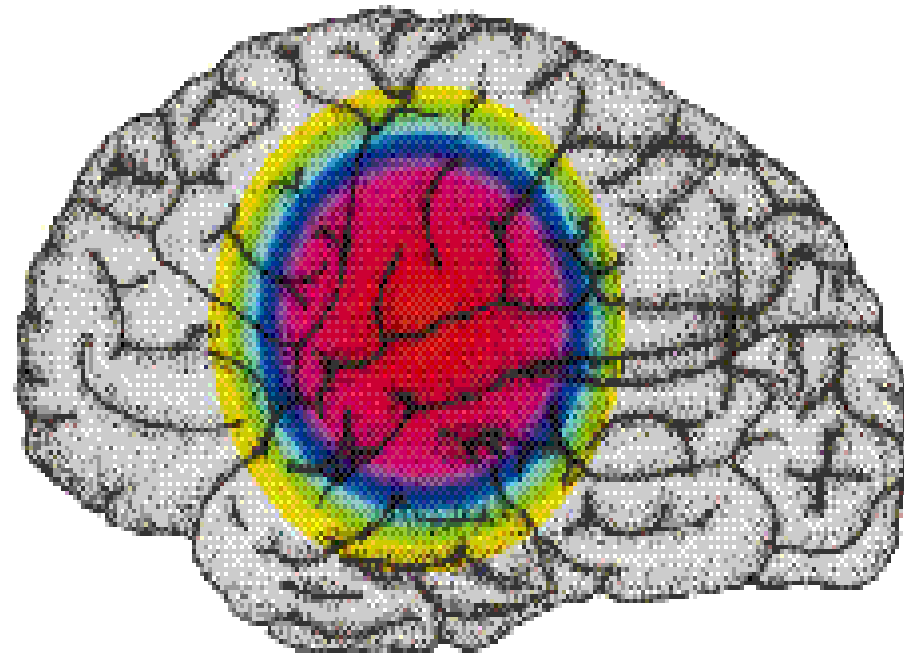
Biochemistry

Ionic failure
Anoxic depolarization
Glucose use ↓

Glutamate release
Glucose use ↑

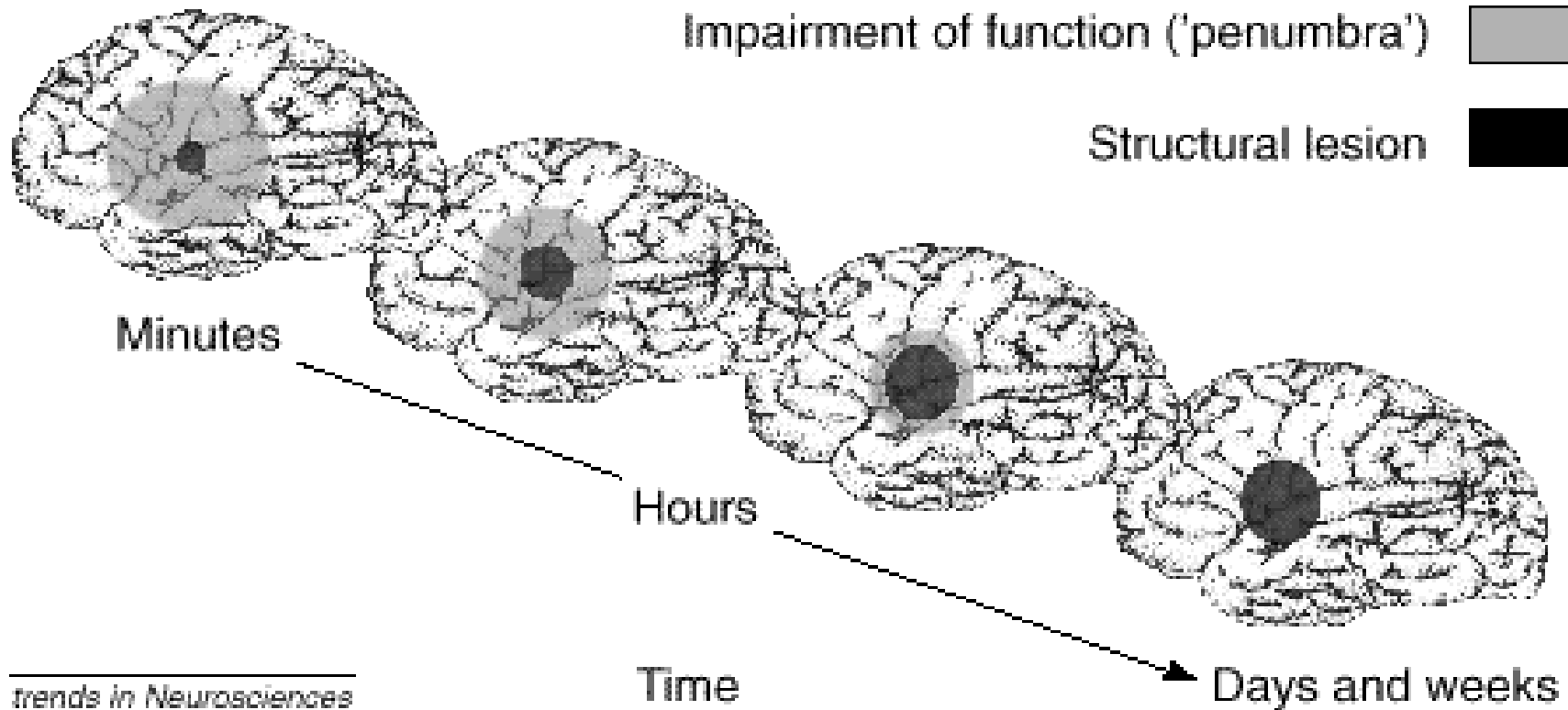
Protein synthesis ↓
Acidosis
Oxygen extraction ↑

Selective gene expression



trends in Neurosciences

Dirnagl et al., TINS, '99



Dirnagl et al., TINS, '99

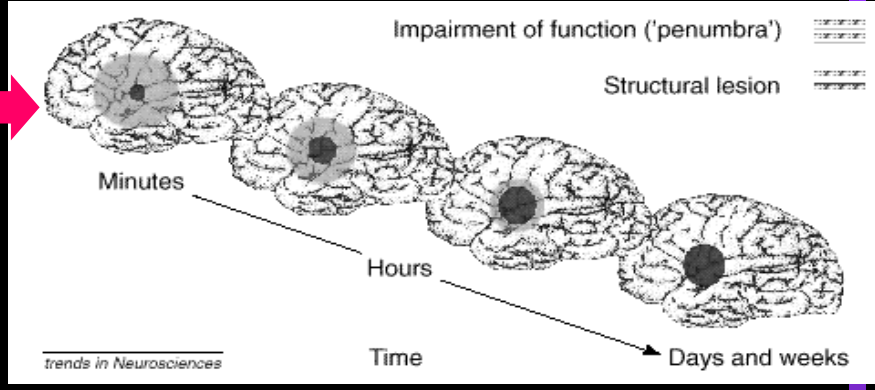
PENOMBRA ISCHEMICA



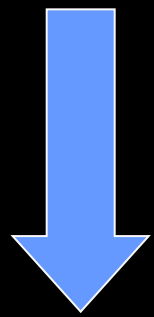
FINESTRA TERAPEUTICA

TERAPIE di RIPERFUSIONE

- **Penombra ischemica**

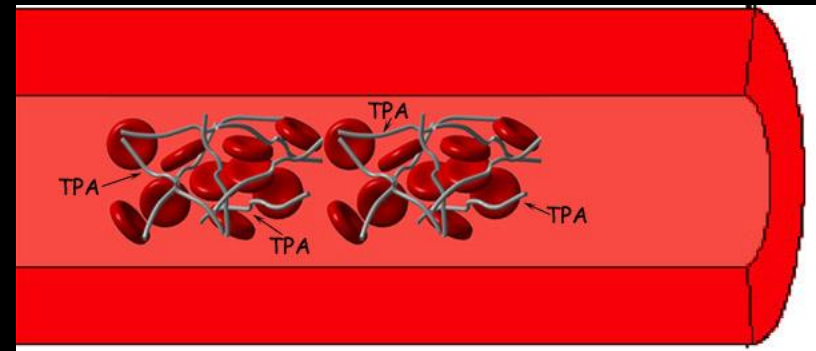
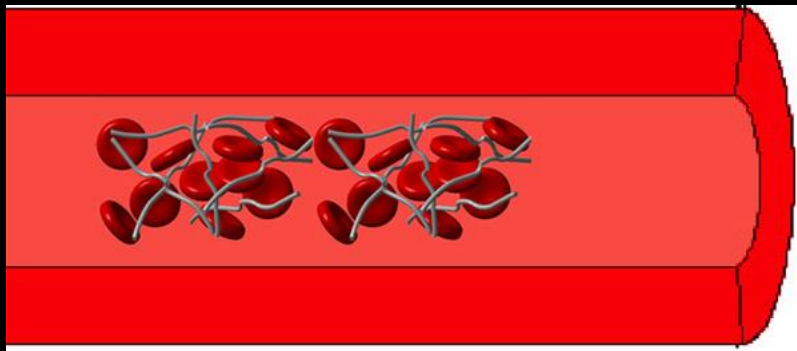


- **Integrità del microcircolo**

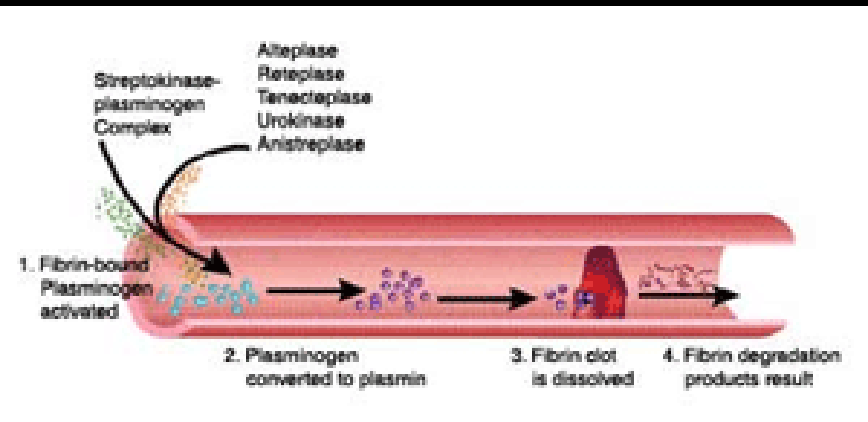
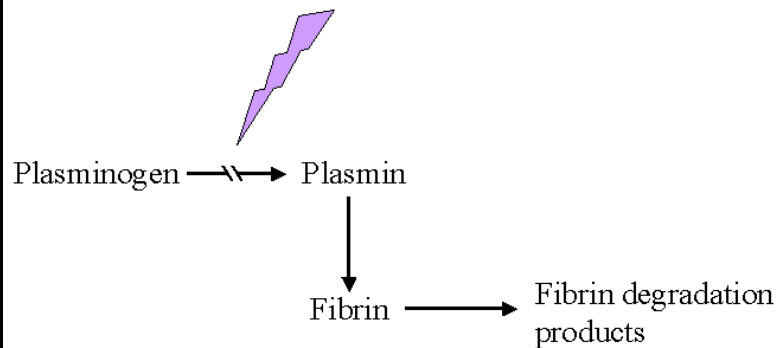


**FINESTRA
TERAPEUTICA**

rTPA



PLASMINOGEN ACTIVATORS



TROMBOLISI ev con rTPA (3 h)

<i>Event (in RCT)</i>	<i>Proportion</i>	<i>95% CI</i>
SICH	8.6% (40/465)	6.1 – 11.1
Mortality	17.3% (83/479)	13.9 – 20.7
Independence	50,1% (233/465)	45.6 – 54.6

Per 1·000 pazienti trattati con r-tPA entro 3 h 140 evitano morte o dipendenza a 3 mesi, malgrado la maggior frequenza di emorragia

NNT =7

NNH=34

La trombolisi va effettuata in centri esperti, dotati di caratteristiche organizzative che consentano di **minimizzare l'intervallo di tempo fra arrivo del paziente e inizio del trattamento (door to needle time)** , e che assicurino **un monitoraggio accurato dello stato neurologico e della pressione arteriosa per le 24 ore successive al trattamento in Unità dedicate (Stroke Units).**

A QUALI PZ?

- 18-80 aa → ≥ 18
- Entro 3 ore dall' esordio (4.5 ECASS 3)
- Deficit neurologico misurabile

CRITERI DI ESCLUSIONE

- **ORA ESORDIO NON NOTA**
- **ESORDIO > 4.5 h al trattamento**
- **STUPOR O COMA → modificato**
- **DEFICIT LIEVE < 6 NIHSS**
- **RAPIDO MIGLIORAMENTO**
- ***ESORDIO CON CRISI EPILETTICA***
- ***STORIA DI CRISI EPILETTICHE***

CRITERI DI ESCLUSIONE

- **ESITI INVALIDANTI DI PREGRESSO ICTUS ISCHEMICO**
- ***PREGRESSO ICTUS e DIABETE***
- **ICTUS ISCHEMICO < 3 mesi**
- **PREGRESSO ICTUS EMORRAGICO**
- **ALTRA MALATTIA NEUROLOGICA INVALIDANTE**
- **INTERVENTO NCH < 3 mesi**

CRITERI DI ESCLUSIONE

- **GRAVE TRAUMA CRANICO < 3 mesi**
- **TRAUMA CRANICO < 14 gg**
- **PRESUNTO EMBOLO SETTICO**
- **ENDOCARDITE INFETTIVA NOTA**
- **PERICARDITE PRESENZA NOTA DI TROMBO o DI ANEURISMA VENTRICOLARE DA IMA RECENTE**

CRITERI DI ESCLUSIONE

- **INTERVENTO CHIRURGICO O BIOPSIA D' ORGANO < 1 mese**
- **ULCERA PEPTICA; EMORRAGIA GASTROETERICA O URINARIA < 1 mese**
- **RCU, VARICI ESOFAGEE**
- **ANEURISMA AORTICO**

CRITERI DI ESCLUSIONE

- **USO ANTICOAGULANTI con INR > 1.7**
- **EPARINA 48 h con APTT ELEVATO**
- **PIASTRINE < 100.000**
- **GLICEMIA BASALE < 50 > 400**
- **PUNTURA LOMBARE o ARTERIOSA IN SEDE NON COMPRIMIBILE < 7 GG**
- **GRAVIDANZA, PARTO < 30 gg ALLATTAMENTO**

CRITERI DI ESCLUSIONE

**QUALUNQUE CONDIZIONE CLINICA CHE
RIDUCA L' ASPETTATIVA DI VITA A
BREVE TERMINE**

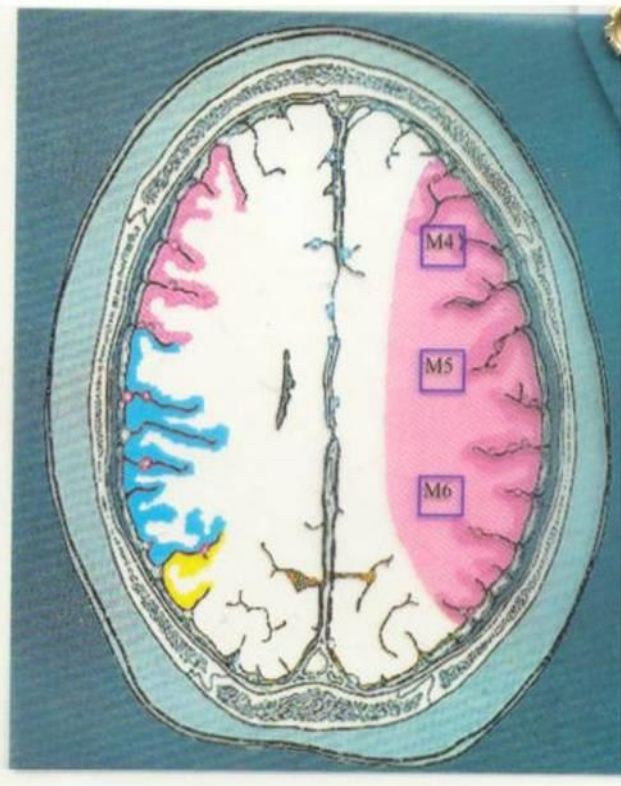
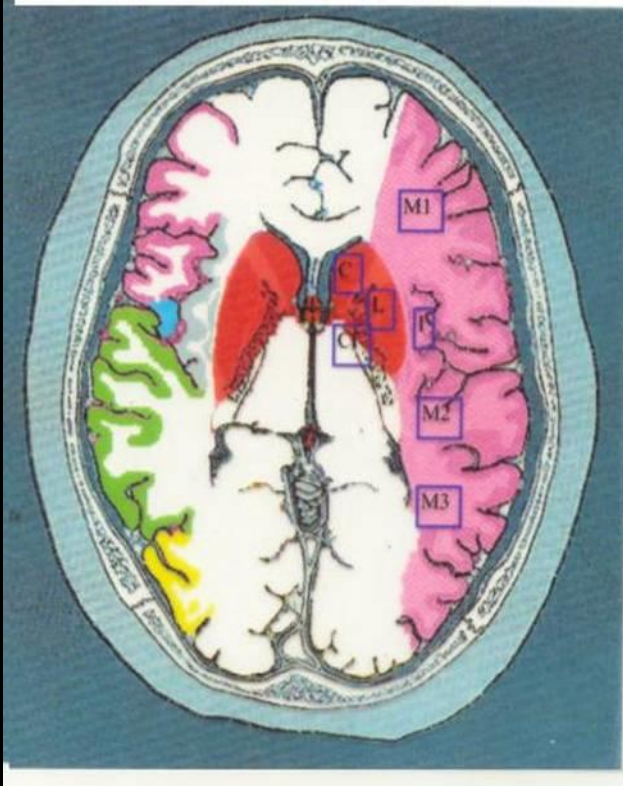
**(INSUFFICIENZA d' ORGANO GRAVE
NEOPLASIE etc..)**

CRITERI DI ESCLUSIONE

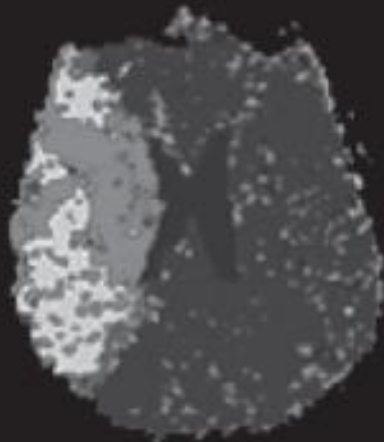
- **EMORRAGIA INTRACRANICA**
- **MAV**
- **TUMORE CEREBRALE**
- **ANEURISMA CEREBRALE**
- **GRAVE LEUCOARAIOSI/
ENCEFALOPATIA
MULTIINFARTUALE**
- **(TROMBOSI CAROTIDE)**

CRITERI DI ESCLUSIONE

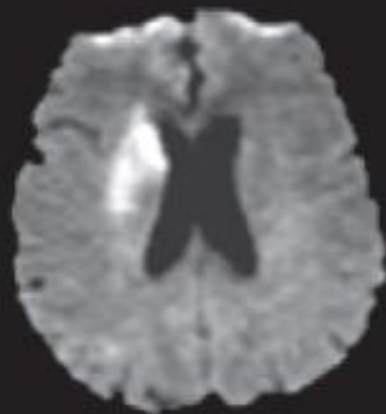
**PRESENZA DI SEGNI
PRECOCI TC > 1/3 DEL
TERRITORIO DELLA
ARTERIA CEREBRALE
MEDIA**



PWI



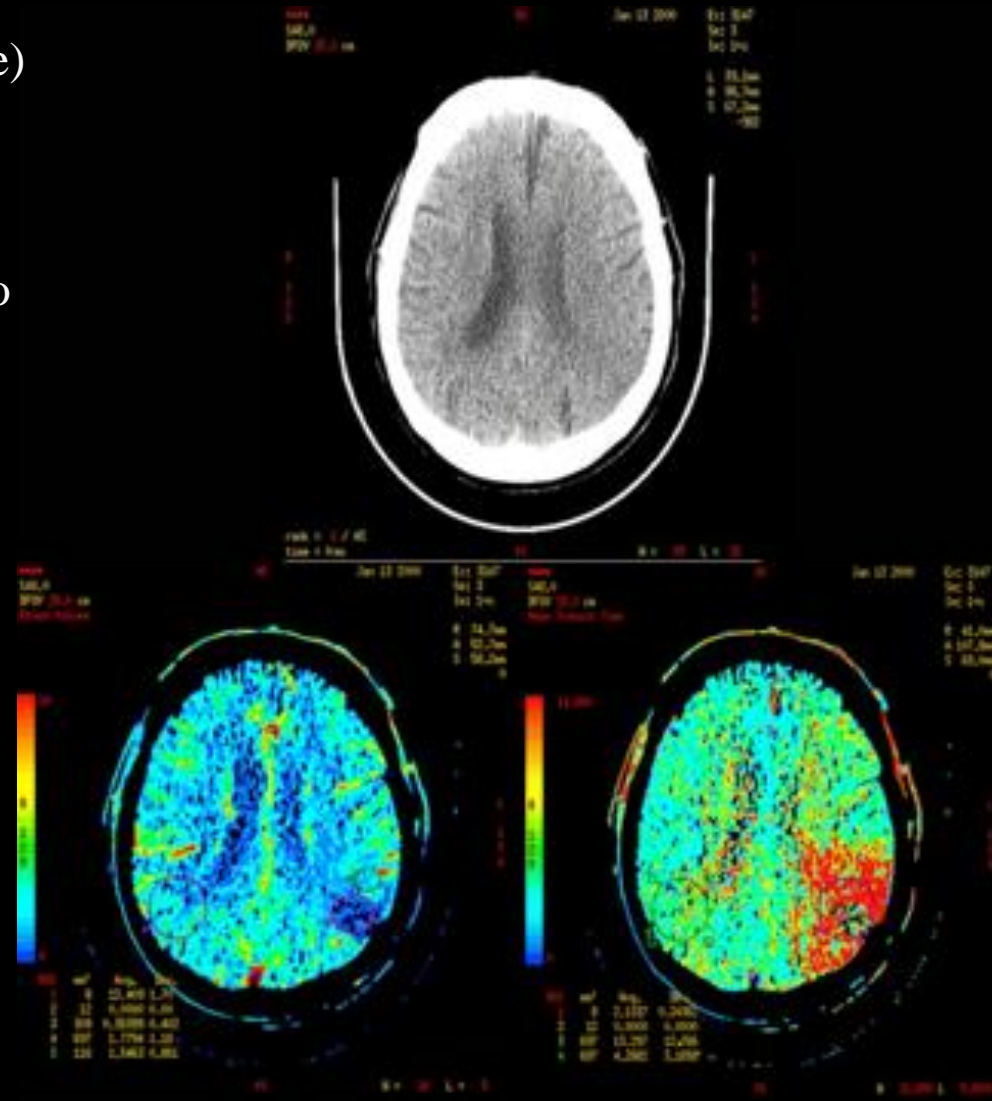
DWI

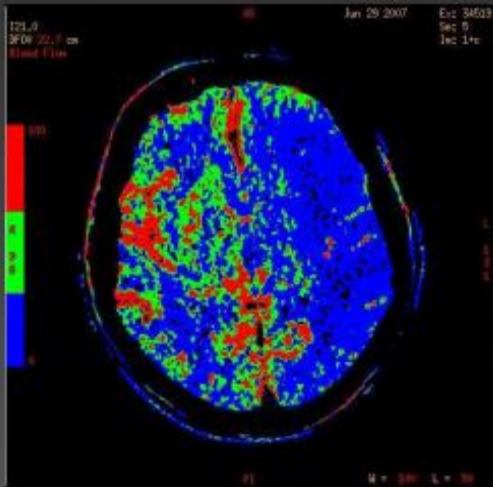


MRA

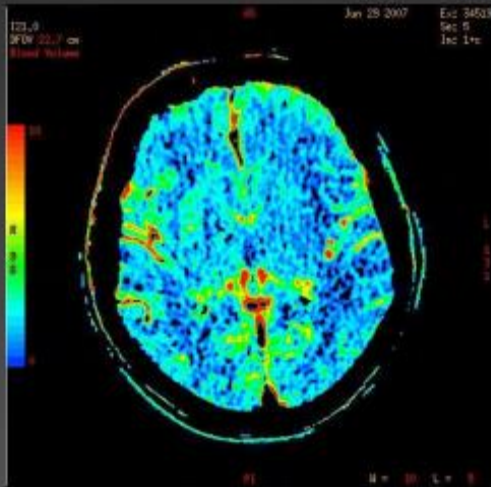


CBF: Cerebral Blood Flow
(flusso sanguigno cerebrale)
- MTT: Mean Transit Time
(tempo di transito medio)
- CBV: Cerebral Blood
Volume (volume sanguigno
cerebrale)

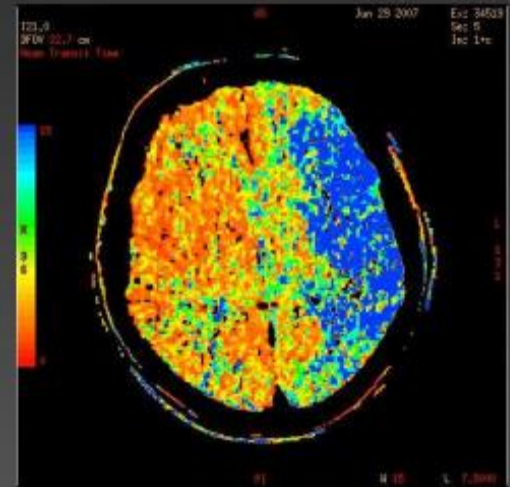




CBF



CBV

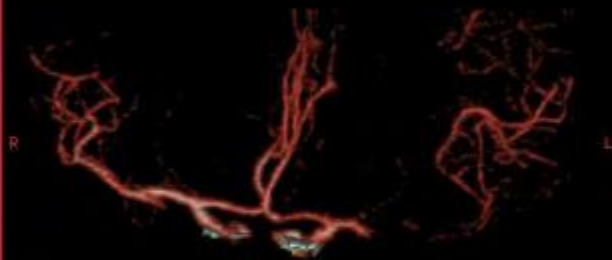


MTT

mismatch CBF-CBV o MTT-CBV

3D
Ex: 33675
Se: 6
Volume Rendering No cut

DFOV 14.1 cm
STND
216/2

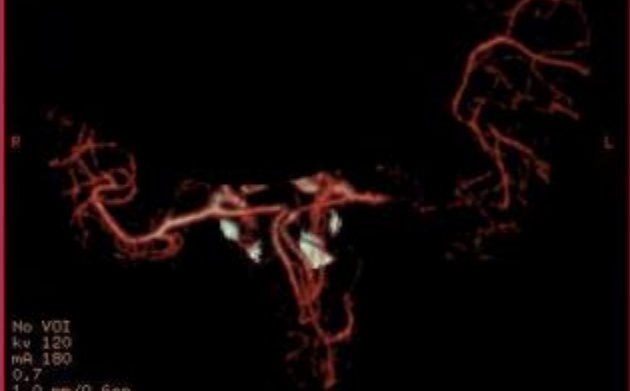


No VOI
kv 120
mA 180
0.7
1.0 mm/0.6sp
Tilt: 15.0
03:04:45 PM
W = 395 L = 396

IA

3D
Ex: 33675
Se: 6
Volume Rendering No cut

DFOV 14.1 cm
STND
216/7



No VOI
kv 120
mA 180
0.7
1.0 mm/0.6sp
Tilt: 15.0
03:04:45 PM
W = 395 L = 396

RS

- **ANAMNESI**
- **ESAME OBIETTIVO**
- **ESAMI UMORALI**
- **ECG**
- **TAC**
- **.....ECODOPPLER**
- **CONSENSO INFORMATO**

ORGANIZZAZIONE

**MINIMIZZARE I TEMPI
CONTENENDOLI ENTRO UN TEMPO
MASSIMO PREDEFINITO**

1 ora ?



TROMBOLISI entro 3 h

rtPA ev 0.9 mg/ kg (max 90)

10% a bolo (1 min)



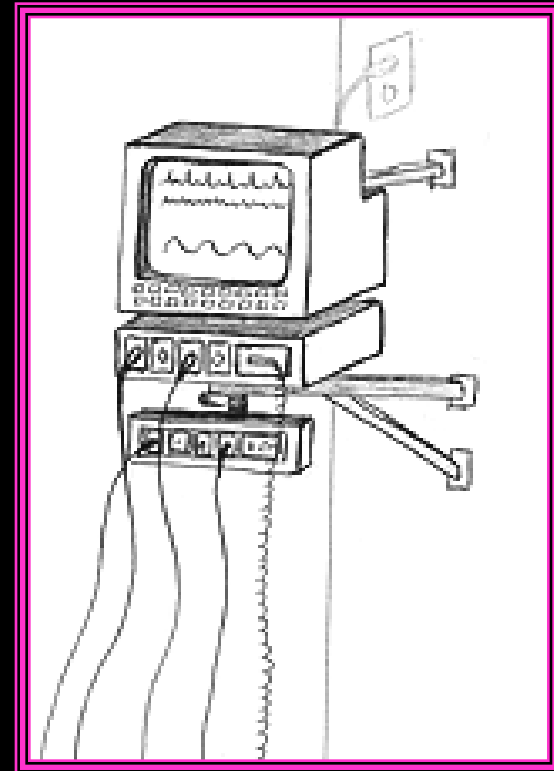
il resto in un ora



MONITORAGGIO

- **Neurologico**

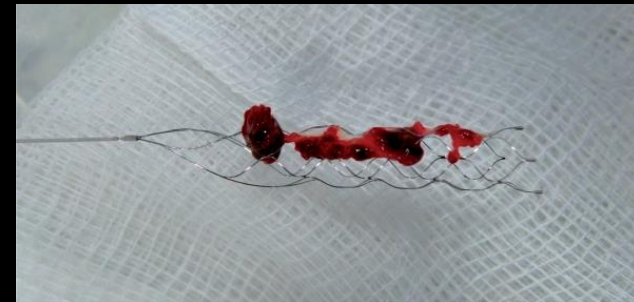
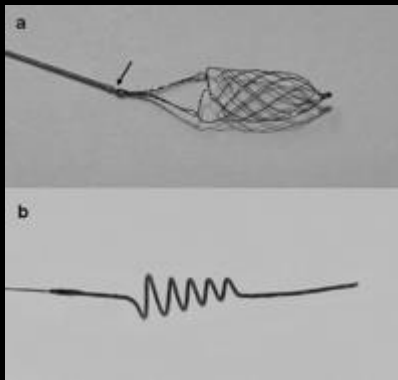
- ogni 15' durante infusione
- ogni 30' per 6 ore
- ogni ora per 16 ore



No antiaggreganti o anticoagulanti per 24 h

ALTE TERAPIE DI RIVASCOLARIZZAZIONE

- TROMBOLISI INTRAARTERIOSA
- RIVASCOLARIZZAZIONE MECCANICA



NEUROPROTETTORI

- **ANTAGONISTI RECETTORI GLUTAMATO**
- **CALCIO-ANTAGONISTI**
- **INIBITORI CANALI SODIO**
- **SCAVANGERS RADICALI LIBERI**
- **21-AMINOSTEROIDI**
- **INIBITORI COX**
- **INIBITORI NOS**
- **INIBITORI MOLECOLE ADESIONE**
- **IPOTERMIA**

Raccomandazione 10.10 a Grado A

- **L'uso di farmaci neuroprotettivi non è indicato nel trattamento dell'ictus ischemico acuto.**

SPREAD

Stroke Prevention And Educational Awareness Diffusion

- L'ASA (160-300 mg/die) è indicato in fase acuta (entro 48 ore) per pazienti non selezionati, qualora non sussistano indicazioni al trattamento anticoagulante o trombolitico

- L'uso sistematico di eparina non frazionata, eparina a basso peso molecolare, eparinoidi, non è indicato come terapia specifica dell'ictus ischemico.

- Il trattamento anticoagulante con eparina e.v. (LMW) è indicato in pazienti con dissecazione dei grossi tronchi arteriosi ed in quelli con stenosi dei grossi vasi intra o extracranici subocclusiva in attesa di trattamento chirurgico.
- E' indicata in caso di infarto venoso

- In pazienti con eziologia cardioembolica che hanno un elevato rischio di recidiva precoce, è indicata la terapia con eparina e.v. (PTT 1,5-2,5 il valore basale) seguita da TAO da embriare con l'eparina, con obiettivo INR (rapporto internazionale normalizzato) fra 2 e 3 (valvulopatie con o senza FA), e fra 2,5 e 3,5 (protesi valvolari meccaniche).
- LWH a dose scoagulante: 100 UI/kg x 2 sc die

PROFILASSI TVP

- **MOBILIZZAZIONE PRECOCE**
- Eparina per via sottocutanea solo in soggetti ad alto rischio (allettati)
- ASA

L' edema cerebrale si instaura progressivamente durante le prime 24-48 h dall' infarto e diviene complicanza temibile soprattutto nei soggetti con infarto completo della MCA (in particolare se giovani).

Questi soggetti mostrano un rapido declino della vigilanza e segni di DRC 2-4 gg dopo l' esordio.

TERAPIA dell' IEC nello STROKE ISCHEMICO

Osmoterapia (livello III)

tenere osmolarità circa 310 mOsm/L (v.n. 292-297)

- MANNITOLO/ GLICEROLO

Furesimide 40 mg a bolo in emergenza

No corticosteroidi (Livello I)

TERAPIA dell' IEC nello STROKE ISCHEMICO

- Inclinazione del capo circa 30°
- Controllare stress, dolore
- Trattare ipertermia, ipossia e ipercapnia
- *Iperventilazione (ogni 5-10 mm/Hg di pCO2 ==> 25-30% IEC)*
- Trattare le crisi

- Non usare soluzioni ipoosmolari

EDEMA CEREBRALE

- Nei casi di infarto esteso con grave effetto massa e mancata efficacia dei trattamenti antiedema, può essere considerata la chirurgia decompressiva, specialmente in pazienti giovani senza patologie associate e con lesione situata nell'emisfero non dominante.

PROVVEDIMENTI DI ORDINE GENERALE

- Il monitoraggio, continuo o discontinuo, dello stato di ossigenazione ematica . La somministrazione di ossigeno è indicata nei pazienti in stato di ipossiemia ($\text{SaO}_2 < 94\%$).
- Monitoraggio PA, FC

- Per il trattamento d'emergenza dell'ipertensione nei pazienti con ictus acuto è indicato il seguente algoritmo

Se i valori di pressione diastolica, in due misurazioni successive a distanza di 5 minuti, superano i 140 mm Hg, iniziare l'infusione continua e.v. di un agente antipertensivo come la nitroglicerina o il nitroprussiato di sodio (0,5-1,0 mg/kg/min), di cui però va attentamente monitorizzato il rischio di edema cerebrale, particolarmente nei grandi infarti, data la loro capacità di aumentare la pressione intracranica. Pazienti con tali rilievi non sono candidati al trattamento trombolitico con t-PA.

Se i valori di pressione sistolica sono >220 mm Hg, o la pressione diastolica è tra 121-140 mm Hg, o la pressione arteriosa media è >130 mm Hg in due misurazioni successive a distanza di 20 minuti, somministrare un farmaco antipertensivo facilmente dosabile come il **labetalolo, 10 mg e.v. in 1-2 minuti. Tale dose può essere ripetuta o raddoppiata ogni 10-20 minuti fino ad un dosaggio cumulativo di 300 mg. Successivamente a tale approccio iniziale, il labetalolo può essere somministrato ogni 6-8 ore se necessario. Il labetalolo è sconsigliato nei pazienti con asma, scompenso cardiaco o gravi turbe della conduzione. I pazienti che richiedono più di due dosi di labetalolo o altri farmaci antipertensivi per ridurre la pressione arteriosa sistolica <185 mm Hg o diastolica <110 mm Hg, non sono generalmente candidati alla terapia trombolitica.**

Se il valore di pressione sistolica è di 185-220 mm Hg o diastolica di 105-120 mm Hg, la terapia d'emergenza dovrebbe essere rimandata, se non coesiste una insufficienza ventricolare sinistra, una dissecazione aortica o un infarto miocardico acuto. Pazienti candidati alla terapia con t-PA, che presentino persistenti valori pressori elevati, sistolici >185 mm Hg

o diastolici >110 mm Hg, possono essere trattati con piccole dosi di antipertensivo e.v. per mantenere i valori di PA giusto al di sotto di tali limiti. Tuttavia la somministrazione di più di due dosi di antipertensivo per mantenere sotto controllo la PA rappresenta una controindicazione relativa alla terapia trombolitica.

Nei pazienti con ictus ischemico acuto e pressione sistolica <185 mm Hg o diastolica <105 mm Hg, la terapia antipertensiva non è usualmente indicata.

Non è indicato l'uso di calcio-antagonisti per via sublinguale per la rischiosa rapidità d'azione di questo tipo di somministrazione.

**In caso di emorragia cerebrale è indicata la terapia antiipertensiva qualora i valori pressori siano: pressione sistolica >180 mm Hg
pressione diastolica >105 mm Hg.**

- **Correzione ipertermia (Circa il 50% dei pazienti con ictus cerebrale presenta ipertermia nell'arco delle 48 ore dall'insorgenza dell'evento)**
- **Correzione iperglicemia**
- **BILANCIO IDRICO APPROPRIATO**
- **BILANCIO PROTEICO-ENERGETICO APPROPRIATO**

- Obiettivi del supporto nutrizionale in fase acuta sono la prevenzione o il trattamento della malnutrizione proteico-energetica, di squilibri idro-elettrolitici o di micronutrienti.
- Nel soggetto affetto da ictus in fase acuta la terapia nutrizionale artificiale di scelta è rappresentata dalla nutrizione enterale.

- PREVENZIONE TVP
- PREVENZIONE ULCERE DA PRESSIONE (Il rischio di piaghe da decubito è più alto nei pazienti obesi, nei diabetici e nei pazienti iponutriti).
- CONTROLLO ELIMINAZIONE

- Nei pazienti con ictus è indicato integrare fin dalla fase acuta l'attività di prevenzione della disabilità (mobilizzazione ed interventi riabilitativi precoci) con il programma diagnostico ed il trattamento di emergenza.

**PREVENZIONE SECONDARIA:
TERAPIA FARMACOLOGICA A
LUNGO TERMINE**

TIA e ICTUS ISCHEMICO **NON** CARDIOEMBOLICO

→ terapia antiaggregante con **ASA 100-325 mg/die**
in cronico il gruppo SPREAD raccomanda **100 mg/die**

alternative all'ASA, sicure ed efficaci:

→ **CLOPIDOGREL 75 mg/die**

→ associazione **ASA 50 mg/die + DIPIRIDAMOLO 400 mg/die**

→ **TICLOPIDINA 500 mg/die**, anch'essa efficace, ha un profilo di sicurezza meno favorevole.

In pazienti in cui l'ASA non è tollerato o è inefficace

→ **CLOPIDOGREL 75 mg/die**

GRADO **A**



TIA e ICTUS **CARDIOEMBOLICO** ASSOCIATO A CARDIOPATIE E VALVULOPATIE EMBOLIGENE

→ **terapia ANTICOAGULANTE ORALE**

mantenendo l'INR tra 2 e 3

(2,5-3,5 in portatori di protesi valvolari meccaniche)

I pazienti (selezionati e addestrati) vanno sottoposti a verifica periodica c/o centro di sorveglianza.



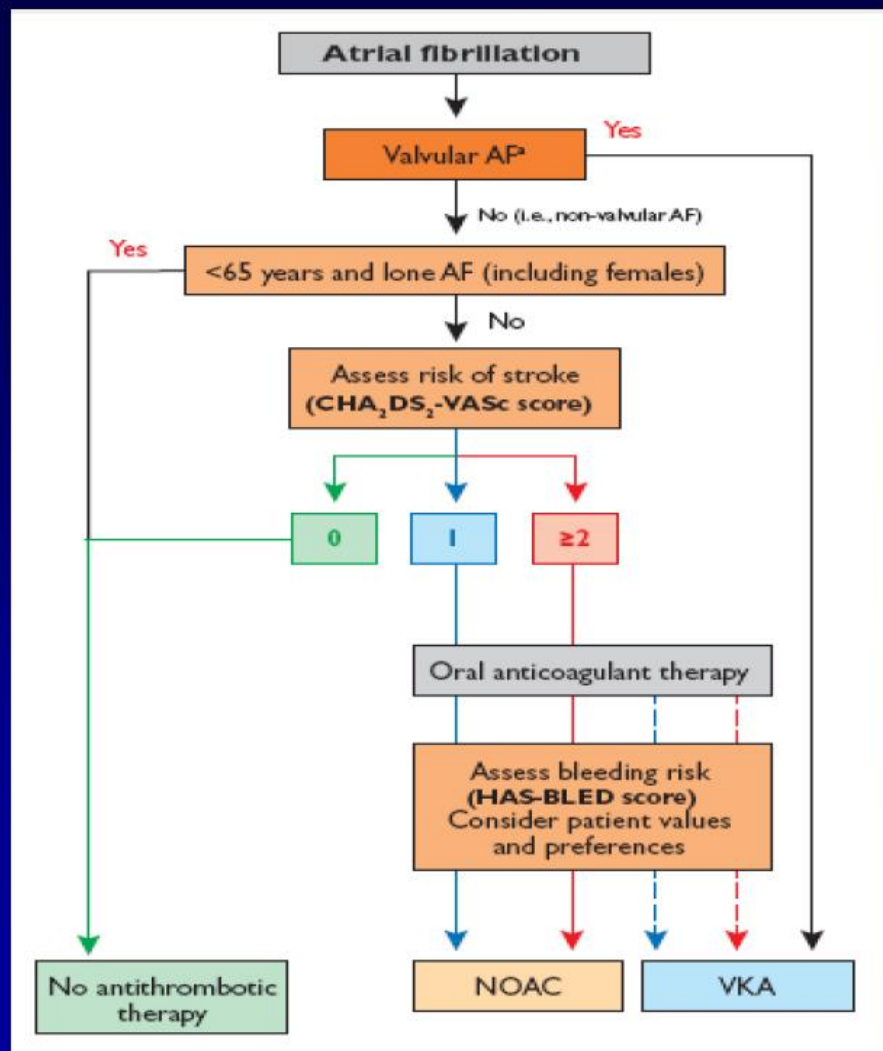
TIA e ICTUS **EMBOLICO** ASSOCIATO A **FIBRILLAZIONE**
ATRIALE NON VALVOLARE → **Terapia ANTICOAGULANTE**
ORALE

mantenendo l'INR tra 2 e 3

Nei pazienti che non possono essere sottoposti a **TAO**
→ **Terapia con INDOBUFENE 100-200 mg x2/die**



- 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 e benefici, tra terapia anticoagulante (INR 2-3) e la chiusura transcatetere.



RISCHIO in PZ CON FA

C	Congestive heart failure	1
H	Hypertension*	1
A	Age ≥ 75 years	1
D	Diabetes mellitus	1
S ₂	Prior stroke or TIA or systemic thromboembolism	2

(Gage et al., 2001)

CHADS₂

TOTAL = 6

C	Congestive heart failure	1
H	Hypertension	1
A ₂	Age ≥ 75 years	2
D	Diabetes mellitus	1
S ₂	Prior stroke or TIA or systemic thromboembolism	2
V	Vascular diseases	1
A	Age 65-74 years	1
Sc	Sex category (female)	1

(Limp et al., 2010)

CHA₂DS₂-VASc

TOTAL = 9

Table 3 Adjusted Risk of Stroke for CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc Scores^{9,15}

Score	CHADS ₂ (%/y)	CHA ₂ DS ₂ -VASc (%/y)
0	1.9	0
1	2.8	1.3
2	4	2.2
3	5.9	3.2
4	8.5	4.0
5	12.5	6.7
6	18.2	9.8
7		9.6
8		6.7
9		15.2

HAS BLED

HASBLED clinical characteristic [click on present risk factors]

CLINICAL CHARACTERISTIC	POINTS AWARDED
Hypertension	1
Abnormal liver function	1
Abnormal renal function	1
Stroke	1
Bleeding	1
Labile INRs	1
Elderly (Age >65)	1
Drugs	1
Alcohol	1
Your score	1

HASBLED clinical risk estimation. Adapted from Pistors et al.

HAS BLED SCORE	NUMBER OF PATIENTS	NUMBER OF BLEEDING	BLEEDS PER 100 PATIENT YEARS
0	798	9	1,13
1	1286	13	1,02
2	744	14	1,88
3	187	7	3,74
4	46	4	8,70
5	8	1	12,50
6	2	0	0
7	---	---	---
8	---	---	---
9	---	---	---
Total	2084	22	2.15

ANTICOAGULANTI ORALI

- Antagonisti K (Warfarin)
- Inibitori della trombina (Dabigatran – Pradaxa)
- Inibitori Fattore Xa (Rivaroxaban – Xarelto, Apixaban – Eliquis, Edoxaban)

TRIALS NAO

Trial	Intervention	Duration of f/u (year, median)	Primary outcome* (%/y)	Rate ratio (95% CIs)	Pvalue	Major bleeding (%/y)	Rate ratio (95% CIs)	Pvalue
RE-LY ⁴⁸	Warfarin	2.0	1.71			3.57		
	Dabigatran 110 mg bid		1.54	0.90 (0.74-1.10) [†]	0.30	2.87	0.80 (0.70-0.93) [†]	<0.01
	Dabigatran 150 mg bid		1.11	0.65 (0.52-0.81) [†]	<0.01	3.32	0.93 (0.81-1.07) [†]	0.32
ROCKET-AF ⁵⁰	Warfarin	1.9	2.40			3.40		
	Rivaroxaban 15-20 mg qd		2.10	0.88 (0.75-1.03) [‡]	0.12	3.60	1.04 (0.90-1.20) [‡]	0.58
ARISTOTLE ⁴⁹	Warfarin	1.8	1.60			3.09		
	Apixaban 2.5-5 mg bid		1.27	0.79 (0.66-0.95) [‡]	0.01	2.13	0.69 (0.60-0.80) [‡]	0.00

*Any type of stroke and systemic embolism; [†]Risk ratio; [‡]Hazard ratio. CI, confidence interval; bid, twice-daily; qd, once-daily.

Pradaxa[®]

Xarelto[®]

Eliquis[®]

- I NAO sono soggetti a prescrizione medica limitativa , sono vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (cardiologo, internista, neurologo,geriatra, ematologo che lavori in centri di trombosi ed emostasi)
- ai fini della prescrizione a carico del SSN, i centri utilizzatori specificamente individuati dalle Regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento.

RER

Il Gruppo di Lavoro regionale, sulla base delle evidenze attualmente disponibili ed in continua evoluzione, ritiene che **il trattamento con NAO è preferibile:**

1 Nei pazienti già in trattamento con AVK se negli ultimi 6 mesi il TTR* è $\leq 60\%$, o in alternativa, la percentuale dei controlli in range è $\leq 50\%$.

Il GdL, ritiene che nei pazienti con TTR $>60\%$ **il NAO è da preferire in caso di:**

- difficoltà logistico-organizzativa ad eseguire un adeguato monitoraggio di INR o condizioni cliniche particolari che rendono gravosa la terapia con AVK. Tale scelta dovrà fare riferimento alle strategie definite nelle singole Aziende Sanitarie;
- difficoltà nell'aggiustamento delle dosi di AVK in particolare quando sono molto basse ($< 8,75$ mg/sett. warfarin; < 6 mg/sett. acenocumarolo);
- comparsa di emorragie maggiori in corso di INR sovra terapeutico.

paziente ad alto rischio di interazioni farmacologiche con gli AVK;

FA di nuova diagnosi da sottoporre a cardioversione elettrica programmata.

MONITORAGGIO

Quale test di laboratorio?

(alla seconda ora dopo la somministrazione o prima della somministrazione successiva?)

Dabigatran

- ☐ Si raccomanda l'esecuzione del Tempo di Trombina diluito (dTT), del tempo di ecarina (Ecarin Clotting Time, ECT) o del tempo di trombina (Thrombin Clotting Time, TCT).

Rivaroxaban

- ☐ Si raccomanda l'esecuzione dell'attività anti-FXa o del tempo di protrombina (PT).
- ☐ I risultati del PT devono essere espressi in termini di rapporto (paziente su normale), mentre è sconsigliata l'espressione in termini di INR

Nei pazienti con TIA e ICTUS *è indicato* il miglior controllo possibile dell'**ipertensione arteriosa**, usando preferibilmente farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina

→ **ACE-inibitore da solo e, con > beneficio, associazione con diuretico** **in**

(studio PROGRESS – perindopril+indapamide)

Se concomita **ipercolesterolemia**, sono indicati tutti gli interventi necessari per ↓ i livelli plasmatici di colesterolo, indipendentemente da storia di eventi coronarici

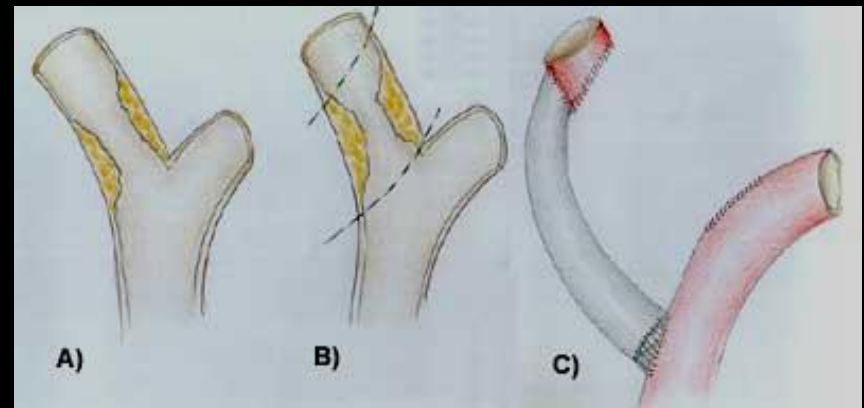
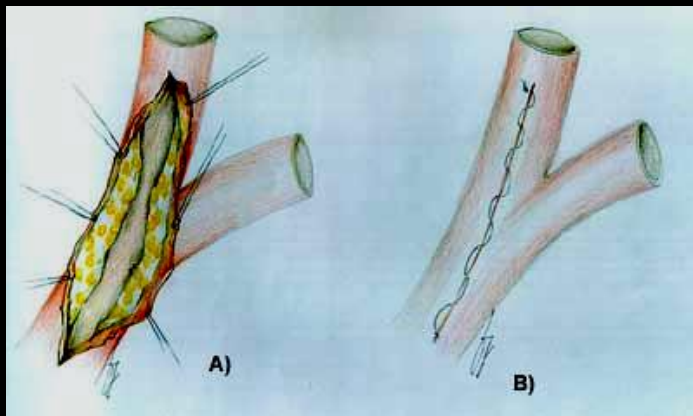
→ **simvastatina 40 mg/die**

(studio HPS - effetto benefico in pz. ad ↑ rischio vascolare, anche normocolesterolemici)



- 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.

PREVENZIONE SECONDARIA: TERAPIA CHIRURGICA



ENDOARTERIECTOMIA CAROTIDEA

Stenosi carotidea sintomatica = o > 70% → è indicata

Stenosi carotidea sintomatica <50% → NON è indicata

Stenosi carotidea sintomatica tra 50-69%

→ è indicata, anche se il beneficio è modesto,
almeno per i primi anni di *follow-up*

GRADO A

→ è indicata, con netto beneficio solo nei paz.a più ↑rischio
(ischemia recente, sintomi cerebrali e non oculari, placca ulcerata,
età + avanzata, sesso maschile, non diabetici)

GRADO B

ENDOARTERIECTOMIA CAROTIDEA

GRADO **A**

Stenosi carotidea asintomatica = o $> 60\%$ → è indicata solo se il rischio perioperatorio di complicanze gravi è $< 3\%$

..e comunque offre un beneficio modesto in termini di riduzione assoluta di rischio.

