

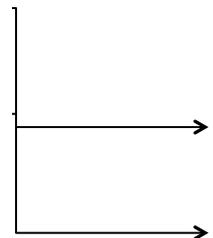
ICTUS CEREBRALE

ICTUS (*STROKE*):

Sindrome caratterizzata dall'esordio improvviso di deficit neurologici focali o diffusi, di durata superiore alle 24 ore, con esito anche letale, di origine vascolare

Nell'80% dei casi → origine ischemica

Nel 20% dei casi → origine emorragica

- 
- 10-15% parenchimali
 - 3-5% ESA

LA RILEVANZA EPIDEMIOLOGICA DELL'ICTUS

In Italia l'ictus rappresenta:

- la prima causa di disabilità
- la seconda causa di demenza
- la terza causa di morte dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie, causando il 10-12% di tutti i decessi per anno.

Epidemiologia

- Il tasso di prevalenza di ictus nella popolazione di età 65-84 anni italiana è del 6,5%
 - negli uomini 7,4%
 - nelle donne 5,9%
- L'incidenza dell'ictus aumenta progressivamente con l'età (8,72/1000 65-84 aa).
- Il 75% degli ictus si riscontra in soggetti di oltre 65 anni.

Spread

Epidemiologia

- L'incidenza dell'ictus cerebrale nei soggetti di età inferiore ai 45 anni è risultata a L'Aquila di 10,18 per 100·000. Minor percentuale di ictus ischemici (57,3%) e maggiore di ictus da emorragia intracerebrale (20,2%) e subaracnoidea (22,5%).

- Oltre 85 anni l'incidenza è tra 20‰ e 35‰ circa, con alta preponderanza di ictus ischemici e prognosi peggiore in termini di mortalità rispetto ai soggetti più giovani

Spread

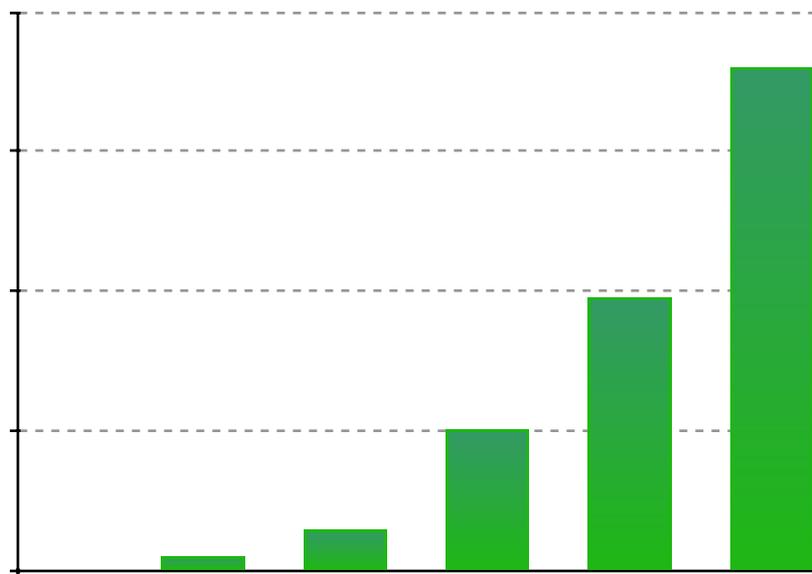
Tasso di prevalenza dell'ictus in 8 località italiane

analisi della tendenza nord-sud

Milano 6.9%
Padova 5.8%
Genova 6.2%
Italia settentrionale 6.2%
Firenze 4.6%
Fermo 6.9%
Italia centrale 5.7%
Napoli 7.4%
Bari 6.2%
Catania 8.7%
Italia meridionale 7.3%

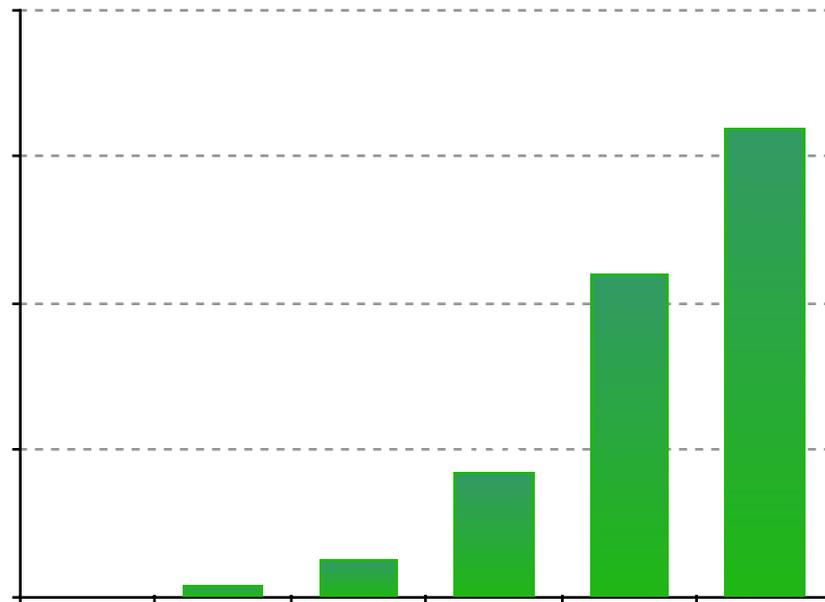


PREVALENZA E INCIDENZA DELL'ICTUS IN ITALIA



**PREVALENZA (circa 200.000=(400
ictus/100.000 abitanti)**

7% ultra-65enni



**INCIDENZA (circa 185.000
=300/100.000/anno)**

(ictus/anno/100.000 abitanti)

FATTORI DI RISCHIO NON MODIFICABILI

(l'incidenza di ictus aumenta con l'età e dopo i 55 anni raddoppia per ogni decade)

Sesso

Familiarità e razza

(il rischio di ictus è più alto nei familiari di chi ha avuto un ictus e nei cinesi)

FATTORI DI RISCHIO

MODIFICABILI BEN DOCUMENTATI

- **Ipertensione arteriosa**
- **Alcune cardiopatie**
- **Diabete mellito**
- **Iperomocisteinemia**
- **Ipertrofia ventricolare sinistra**
- **Stenosi carotidea asintomatica**
- **Fumo di sigaretta**
- **Attacco ischemico transitorio (TIA)**

Fibrillazione atriale
Endocardite infettiva
Stenosi mitralica
Infarto miocardico esteso e recente

(Rischio ictus: 11.6% entro un anno, 5.9%/anno nei successivi 4 anni)

FATTORI DI RISCHIO MODIFICABILI

NON COMPLETAMENTE DOCUMENTATI

- **Ipercolesterolemia**
- **Alcune cardiopatie** (*Forame ovale pervio, aneurisma settale, cardiomiopatia, endocardite batterica, calcificazione dell'anello mitralico, prollasso valvolare mitralico, anomalie della motilità parietale spontanea, stenosi aortica*)
- **Aterosclerosi dell'arco aortico**
- **Uso di contraccettivi orali**
- **Eccessivo consumo di alcool**
- **Uso di droghe**
- **Ridotta attività fisica e obesità**
- **Emicrania**
- **Infezioni**
- **Fattori emostatici**
- **Anticorpi antifosfolipidi**

Fisiopatologia del danno ischemico

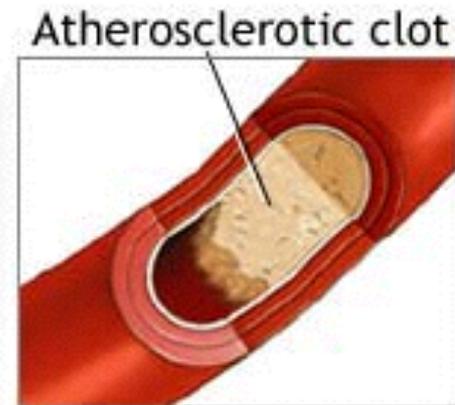
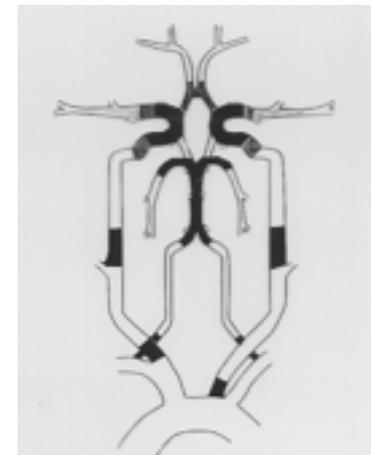
1. Trombosi

2. Embolia: (25% stroke ischemici)

3. Ipopertusione sistemico-emodinamica

1 Trombosi

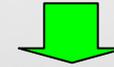
La sede più frequente è rappresentata dalle arterie di grosso calibro, in corrispondenza delle biforcazioni



Placca → progressiva ↓ lume



**compromissione
cerebrale distale**



Segni e Sintomi

I segni e i sintomi si sviluppano gradualmente in un tempo che va da alcuni minuti ad alcune ore.

... "may wax and wane in severity..."

Spesso c'è una storia positiva per sintomi simili e transitori che possono propendere per TIA nella stessa distribuzione vascolare.

2

Meccanismo Embolico

- origine cardiaca (vegetazioni valvolari, trombi murali)
- origine arteriosa
- origine dall'arco dell'aorta

Materiale intravascolare viene rilasciato nel circolo e va ad occludere un vaso distale. Al contrario dello stroke trombotico in quello embolico non c'è un danno intrinseco vascolare nel vaso occluso. Gli emboli sono meno aderenti e quindi è più probabile che si frammentino o che si muovano più distalmente rispetto alle occlusioni trombotiche.

3

Ipoperfusione sistemica

Meccanismo meno comune. È di solito dovuto ad insufficienza cardiaca ed il danno è più diffuso.

CLASSIFICAZIONE SU BASE FISIOPATOLOGICA DEI SOTTOTIPI DELL'ICTUS ISCHEMICO CRITERI DEL Trial of ORG 10172 in AcuteStrokeTreatment (TOAST), 1993

Rappresenta la classificazione maggiormente utilizzata nell'ambito degli studi clinici

1. Aterosclerosi dei vasi di grosso calibro
2. Cardioembolia (possibile/probabile)
3. Occlusione dei piccoli vasi
4. Ictus da cause diverse
5. Ictus da cause non determinate

1. Aterosclerosi dei vasi di grosso calibro

- Placca determinante una stenosi $> 50\%$ di un'arteria di grosso calibro a livello extracranico o intracranico.

- Occlusione di un'arteria di grosso calibro presumibilmente dovuta ad aterosclerosi.

2. Cardioembolia(possibile/probabile)

Fattori favorenti la formazione di emboli a livello cardiaco:

- Fibrillazione atriale non valvolare
- IMA recente
- Protesi valvolare
- Stenosi mitralica reumatica
- Trombo ventricolo sin
- Mixoma atriale
- Endocardite infettiva
- Miocardiopatia dilatativa
- Forame ovale pervio (poss.)
- Stenosi calcifica dell'aorta (poss.)
- Prolasso mitrale
- Calcificazione anulus mitralico

3. Occlusione dei piccoli vasi

- Presenza di una delle tradizionali sindromi lacunari: Stroke motorio puro, Stroke sensitivo puro, emiparesi atassica, disartria pura, Disartria con adiadococinesia della mano ecc.

- Storia di diabete ed ipertensione che supportino la diagnosi

- Lesioni sottocorticali o a livello del tronco encefalico alla TC/RM di diametro inferiore agli 1.5 cm.

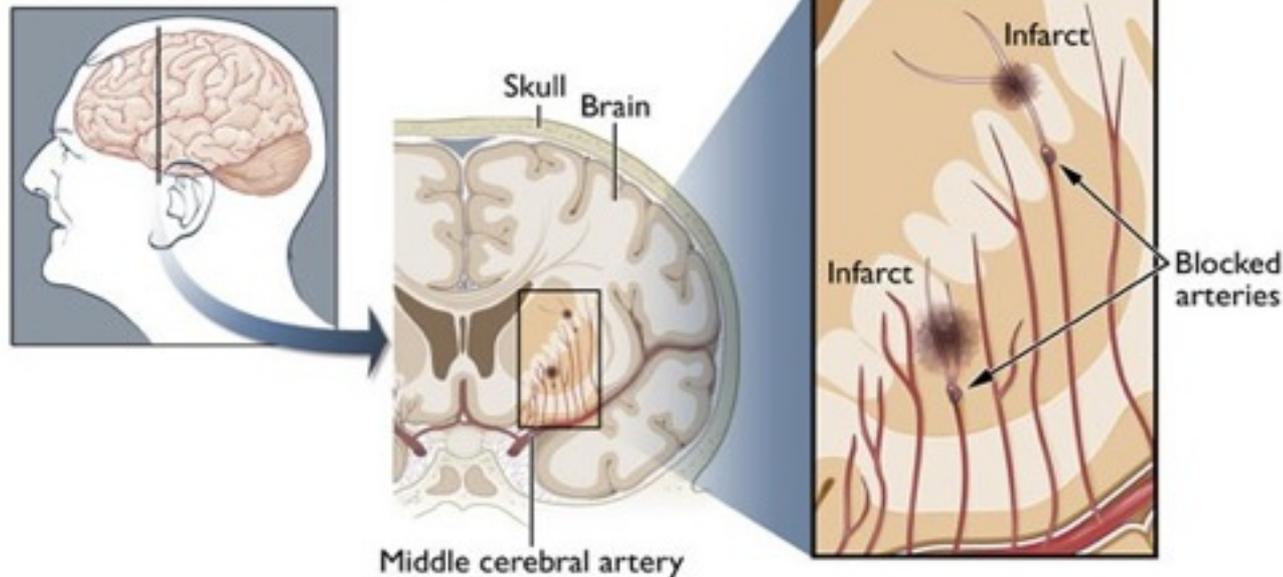
ICTUS LACUNARE

(arterie di piccolo calibro)

Occlusione dei piccoli **vasi penetranti** per la presenza di microateromi o per lipoalinosi.

- Fattori predisponenti: **ipertensione, diabete, età**
- Esclusione della presenza di fonti cardiache emboligene e di stenosi >50% in un'arteria extracranica ipsilaterale alla lesione

Small ischemic stroke in the brain



DIAGNOSI DI ICTUS – SINTOMATOLOGIA (2)

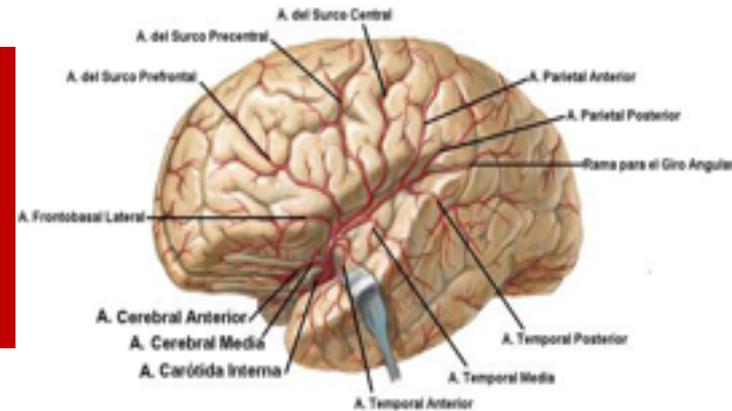
Tabella 9:II – Diagnosi sindromica (topografico-patologica) dell'ictus ischemico secondo l'OCSP

diagnosi	definizione
sindromi lacunari (<i>lacunar syndromes</i> o LACS)	<p>ictus (o TIA) senza afasia, disturbi visuospaziali, e senza compromissione definita del tronco encefalico e della vigilanza.</p> <p>Categorie:</p> <ul style="list-style-type: none">• ictus motorio puro: deficit motorio puro che deve coinvolgere almeno metà faccia e l'arto superiore o l'arto superiore e quello inferiore• ictus sensitivo puro: deficit sensitivo, anche solo soggettivo, che deve coinvolgere almeno metà faccia e l'arto superiore o l'arto superiore e quello inferiore• ictus sensitivo-motorio: ictus sensitivo+ictus motorio• emiparesi atassica: (includere la sindrome della mano goffa-disartria e la sindrome atassia omolaterale-paresi crurale)
sindromi del circolo posteriore (<i>posterior circulation syndromes</i> o POCS)	<p>Uno dei seguenti</p> <ul style="list-style-type: none">• paralisi di almeno un nervo cranico omolaterale con deficit motorio e/o sensitivo controlaterale• deficit motorio e/o sensitivo bilaterale• disturbo coniugato di sguardo (orizzontale o verticale)• disfunzione cerebellare senza deficit di vie lunghe omolaterale (come visto nell'emiparesi atassica)• emianopsia isolata o cecità corticale. <p>I casi con disturbi di funzione corticale ed uno dei punti sopra considerati devono essere considerati POCS</p>
sindrome completa del circolo anteriore (<i>total anterior circulation syndrome</i> o TACS)	<p>Tutti i seguenti</p> <ul style="list-style-type: none">• emiplegia controlaterale alla lesione• emianopsia controlaterale alla lesione• nuovo disturbo di una funzione corticale superiore (per esempio afasia o disturbo visuospaziale)
sindrome parziale del circolo anteriore (<i>partial anterior circulation syndrome</i> o PACS)	<p>Uno dei seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none">• deficit sensitivo/motorio + emianopsia• deficit sensitivo/motorio + nuova compromissione di una funzione corticale superiore• nuova compromissione di una funzione corticale superiore +emianopsia• deficit motorio/sensitivo puro meno esteso di una sindrome lacunare (per esempio la monoparesi)• deficit di una nuova funzione corticale superiore isolata <p>Quando sono presenti più deficit essi devono sempre essere riferibili ad uno stesso emisfero.</p>

Ischemia nel territorio dell'arteria cerebrale media (sindromi Silviane)

1) Infarto Completo (interessamento del territorio superficiale e profondo di irrorazione):

- 1.Emiplegia, Emianestesia ed Emianopsia omonima controlaterali alla lesione**
- 2.Afasia globale (se interessate ACM sinistra) o Neglect (se interessata ACM destra)**



2) Infarto profondo (interessamento del territorio profondo di irrorazione):

Emiparesi pura controlaterale alla lesione

3) Infarto superficiale (interessamento a valle delle arterie lenticolo-striate):

Ramo inferiore di suddivisione dell'ACM:

- 1.Afasia sensitiva (Wernicke)**
- 2.Emianopsia e (raramente) emiparesi controlaterale alla lesione**

Ramo superiore di suddivisione dell'ACM:

- 1.Afasia espressiva (Broca)**
- 2.Emiparesi ed ipoestesia controlaterale alla lesione**



DISTINZIONE DEL TIPO DI ICTUS

L'esame clinico non è sufficientemente accurato per differenziare l'ictus ischemico da quello emorragico in modo assoluto.

Per tale distinzione sono necessarie una TC o una RM.

Indagini diagnostiche

ESAMI EMATOCHIMICI (*di base*)

- Emocromo e conta piastrinica
- Glicemia
- Elettroliti (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺)
- Creatinina
- Coagulazione (PT, aptt, INR)
- Test di gravidanza (se opportuno)

Indagini diagnostiche

ESAMI EMATOCHIMICI

- Enzimi cardiaci (troponina, CPK, mioglobina)
- Esami tossicologici (cocaina, endocarditi da droghe e.v.)
- Colesterolo/trigliceridi
- VES/PCR
- Stati di ipercoagulabilità (ANA, AT III, antifosfolipidi, fattore V di Leiden, LAC, proteina C e S, FR, ab anti cardiolipina, fibrinogeno, D-dimero)
- Omocisteina
- Ammoniemia
- Vit. B12, folati
- TSH
- Lue screening
- Esame completo urine

Indagini diagnostiche

Valutazione cardiologica

Patologie cardiache associate a rischio di stroke

- **Fibrillazione atriale, Flutter atriale**
- Stenosi mitralica
- Valvole protesiche
- Trombo auricola sinistra
- Trombo ventricolare sinistro (associato a infarto recente o a cardiopatia dilatativa)
- Aterosclerosi arco aortico
- Endocardite infettiva
- Mixoma atriale
- Malformazioni congenite

Indagini diagnostiche

Valutazione cardiologica

Elettrocardiografia

- ECG essenziale per identificare fibrillazione atriale, flutter atriale, infarto in atto.
- Monitoraggio ECG prolungato è raccomandato per evidenziare aritmie atriali parossistiche sfuggite all'ECG di routine

Indagini diagnostiche

Valutazione cardiologica

Ecocardiografia Transtoracica-Transesofagea

- Potenziale fonte cardioembolica identificabile con ecocardiografia transtoracica (TT)
- TT in pazienti senza patologia dei grandi vasi
- Ecocardiogramma transesofageo nel sospetto di embolia cardiogena occulta al TT

Doppler transcranico

Ricerca microembolismo e valutazione shunt dx-sx

Indagini diagnostiche

ESAMI NEUROVASCOLARI (*valutazione stenosi vascolari*)

Non invasivi:

- **Ecocolordoppler vasi cerebroafferenti e transcranico:** ricerca di patologia aterosclerotica e/o stenosi dei vasi cerebroafferenti e/o intracerebrali

Invasivi:

- **Angio-TC**
- **Angio-RM**
- **Angiografia digitale**

Indagini diagnostiche

Neuroimmagini

TC cranio

- Esame più utilizzato in urgenza
- **Diagnosi differenziale fra stroke ischemico ed emorragico**
- **Diagnosi differenziale con patologie non ischemiche:**
 - ESA
 - Ematoma subdurale cronico
 - Neoplasie
- Nel 4-34% dei TIA ➔ lesioni ischemiche (*Messé, 2008*)
- Meno sensibile della RMN per ischemia acuta, lesioni del tronco, infarti di piccole dimensioni ed emorragie più vecchie

Indagini diagnostiche

Neuroimmagini

RM cranio

- Maggiore sensibilità per ischemia anche in fase acuta, soprattutto se in diffusione
- Stessa sensibilità della TC nell'individuare sanguinamenti acuti (T2 Gradient echo)
- Maggiore sensibilità nell'individuare sanguinamenti pregressi (T2 Gradient echo)
- Migliore capacità di diagnosi differenziale (gadolinio)
- Limiti: alto costo, necessità di collaborazione, durata esame, controindicazioni specifiche

Trattamento ictus in fase acuta

SOSPETTO ICTUS



PRONTO SOCCORSO

STABILIZZAZIONE CARDIOCIRCOLATORIA

VALUTAZIONE NEUROLOGICA

ICTUS

NON ICTUS

TC CRANIO

ICTUS ISCHEMICO

**ICTUS
EMORRAGICO**

SELEZIONE PER TROMBOLISI

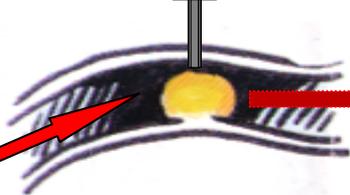
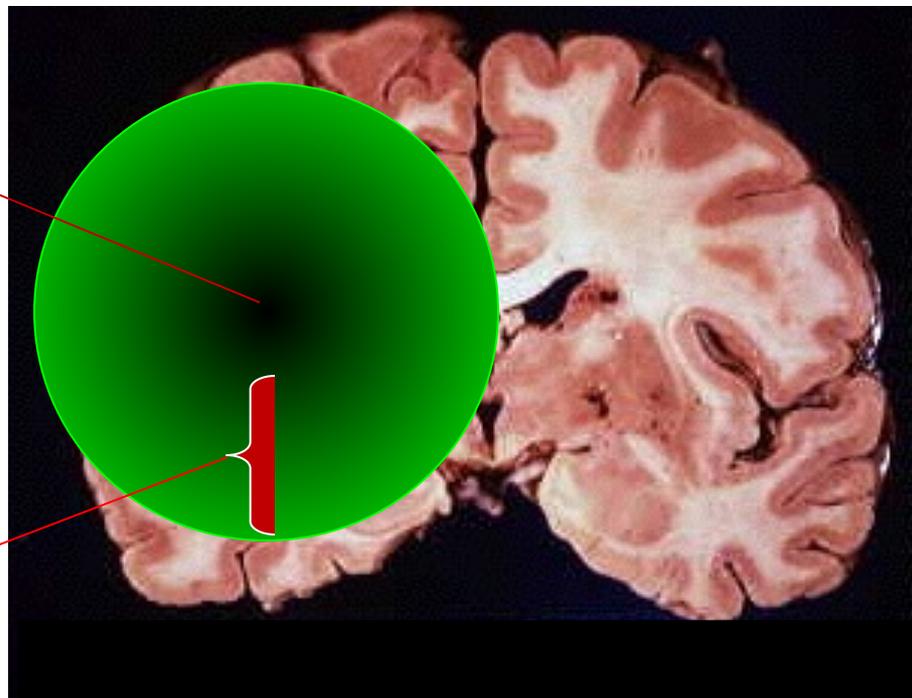


La trombolisi nell'ictus ischemico: razionale (1)

Core di necrosi
(irreversibile)



Area di penombra ischemica
(reversibile)



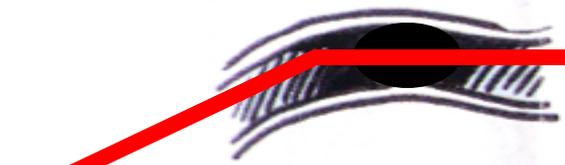
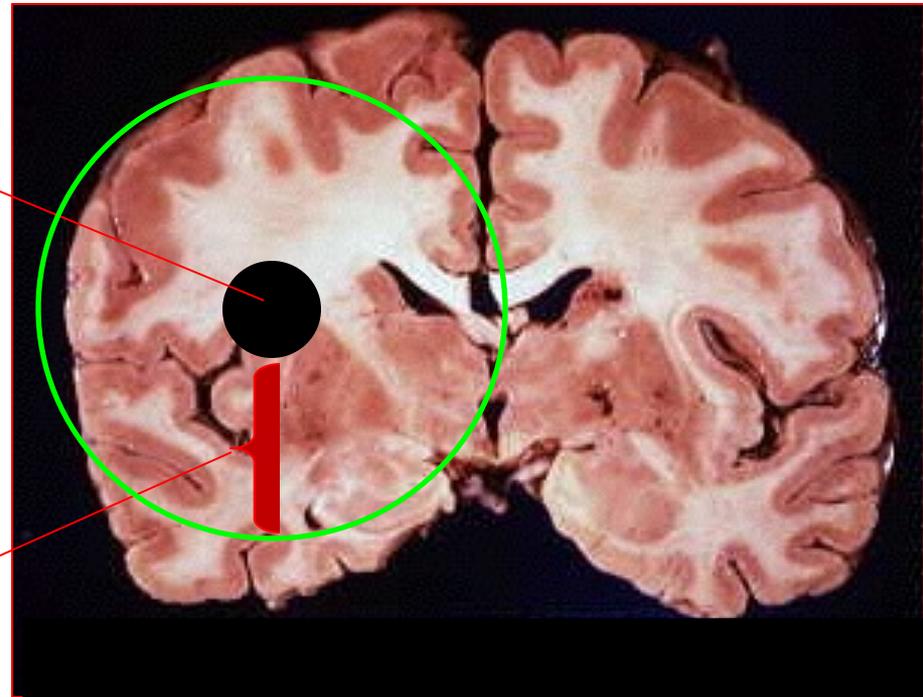
Occlusione trombotica di
un'arteria cerebroafferente

Drastica riduzione del
flusso ematico

La trombolisi nell'ictus ischemico: razionale (2)

Core di necrosi
(irreversibile)

Area precedentemente ischemica
(risparmiata)

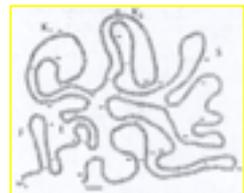


Dissoluzione del
materiale trombotico

Ripristino del
flusso ematico

a. trombolisi endovenosa

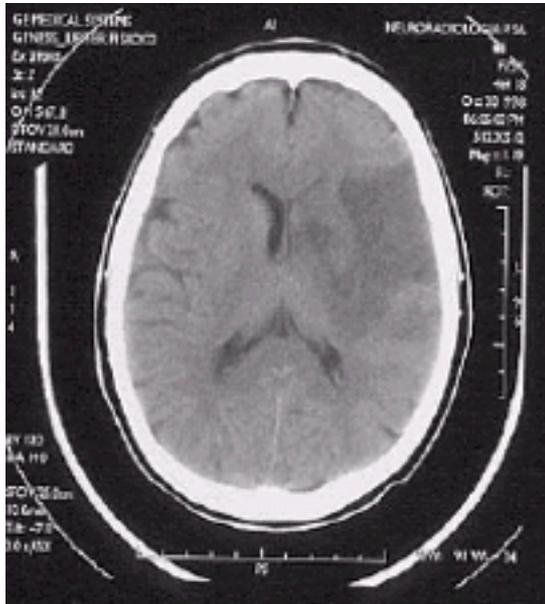
b. approccio endovascolare



La trombolisi nell'ictus ischemico: razionale (3)

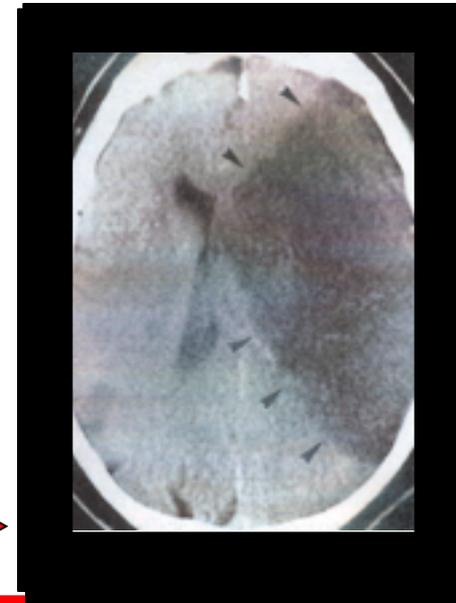


All'esordio dei sintomi



Trombolisi

Controllo
ipotetico



24 ore dopo l'esordio dei sintomi

SOSPETTO ICTUS

La domanda giusta al momento giusto

**DA QUANTO TEMPO E' INSORTO IL
DISTURBO?**

La domanda giusta al momento sbagliato

**FUMA? SOFFRE DI
IPERTENSIONE? HA IL DIABETE?**



TRATTAMENTO DELL' ICTUS IN FASE ACUTA (1)

Il trattamento con r-tPA e.v. (0,9 mg/kg, dose massima 90 mg, il 10% della dose in bolo, il rimanente in infusione di 60 minuti) è indicato in casi selezionati entro tre ore dall'esordio di un ictus ischemico.

È indicato che i pazienti con ictus acuto (**ischemico o emorragico**) siano ricoverati in una struttura dedicata (*Stroke Unit*).

CRITERI DI INCLUSIONE

trombolisi e.v.

- 1) Pazienti di ambo i sessi di età 18 - 80 anni (IST3: >80 anni)
- 2) Ictus ischemico responsabile di un deficit neurologico di entità moderata (NIHSS Score ≤ 25)
- 3) Inizio dei sintomi entro 3 ore (ECASS 3: 4,5 ore)
- 4) Sintomi presenti da almeno 30 minuti e non significativamente migliorati prima del trattamento

CRITERI DI ESCLUSIONE trombolisi e.v.

(sintesi)

CRITERI CLINICI

- ***Crisi convulsiva** all'esordio (sospetto deficit post-critico)
- *Sospetto clinico di emorragia subaracnoidea, anche se TC normale
- *Pregresso ictus ischemico con esiti disabilitanti (mRS >2)
- *Ictus ischemico negli **ultimi 3 mesi**
- ***Pregressa emorragia cerebrale**
- *Patologia ad aumentato rischio emorragico in fase attiva
- *Sanguinamento in atto o recente grave
- *Recenti (< 10 giorni) massaggio cardiaco esterno traumatico, parto, puntura di grosso vaso sanguigno in sede non comprimibile
- *Recenti (< **3 mesi**) intervento chirurgico maggiore o grave trauma
- ***NISS <5**

CRITERI DI LABORATORIO

- *Somministrazione di eparina nelle precedenti 48 ore con **aPTT aumentato**
- *Paziente in trattamento con anticoagulanti orali **con INR > 1,7**
- *Conta piastrinica < **100.000/mm³**
- *Glicemia < **50 o > 400 mg/dl**

CRITERI STRUMENTALI

- ***Emorragia** intracranica alla TC cerebrale o presenza di **ipodensità precoce in più di 1/3 del territorio dell'arteria cerebrale media**
- *Pressione art. **sistolica > 185 mmHg**, o pressione art. diastolica **>110 mmHg** non controllabile prima del trattamento

TIA (*transient ischemic attack*)

Definizione

“improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit focale cerebrale o visivo attribuibile a insufficiente apporto di sangue di durata inferiore alle 24 ore”.

(OMS)

TIA

Concetto emergente di TIA

il TIA si differenzia dallo STROKE per assenza di danno cerebrale permanente

Un quadro clinico neurologico di origine ischemica, di qualsiasi durata, dovrebbe essere considerato uno Stroke se evidenziate lesioni cerebrali.

La definizione di durata inferiore a 24 ore è arbitraria.

TIA

Nuova definizione

“Breve episodio di disfunzione neurologica causato da ischemia focale cerebrale o retinica, con sintomi clinici che durano tipicamente meno di un’ora e senza evidenza di infarto.”

Albers, 2002

TIA

Nuova definizione

- ha un range temporale impreciso “...tipicamente inferiore ad un’ora...”,
- non è più unicamente clinica (necessità di escludere un infarto).

In definitiva il limite di questa nuova definizione è nel fatto che la categoria diagnostica cui attribuire il paziente dipende dall’accuratezza degli esami effettuati (es. RM seq. DWI).

TIA

Il fine della nuova definizione è pratico:

Il TIA non deve essere considerato un quadro clinico benigno, ma il prodromo di uno stroke.

Analogia con la “sindrome coronarica acuta” che considera un continuum patofisiologico il quadro clinico che ha come suoi estremi l’angina e l’infarto miocardico con elevazione del tratto ST (*Lewandowski, 2008*).

TIA

EPIDEMIOLOGIA

- Incidenza:
 - Difficile da definire, rischio di sottostima (AHA/ASA 2011)
 - 37-107 casi per 100.000 abitanti/anno(?) (*Ovbiagele, 2003*)
- Il rischio di recidiva in soggetti con TIA è di oltre 10 volte più alto rispetto alla popolazione generale di pari età e sesso durante il primo anno (*Spread 2007*).
- TIA si manifestano in 1/3 dei soggetti che presenteranno stroke (*Spread 2007*).
- Il rischio di stroke nei soggetti con TIA è 17% con rischio maggiore entro la prima settimana (AHA/ASA 2011)

TIA

Sintomi non accettabili per la diagnosi di TIA se isolati (*Spread 2007*)

Perdita di coscienza

Sensazione di instabilità

Astenia generalizzata

Confusione mentale

Perdita o calo del visus associati a ridotto
livello di coscienza

Incontinenza di feci ed urine

Vertigine

Diplopia

Disfagia

Perdita d'equilibrio

Sintomi sensitivi confinati ad
una parte di un arto o al volto

Scotomi scintillanti

Amnesia

Drop attack

TIA

Estensione della definizione di TIA

Concettualmente il TIA si differenzia dallo STROKE per l'assenza di danno parenchimale cerebrale permanente.

Quindi la definizione di una durata inferiore a 24 ore è in realtà **arbitraria**.

PREVENZIONE PRIMARIA DELL'ICTUS

Informazione sull'ictus ed una educazione a stili di vita adeguati (*cessazione del fumo di sigaretta, limitazione del consumo di alcol, attività fisica di moderata intensità, adeguato stile alimentare*)

- Trattamento dell'ipertensione arteriosa
- Trattamento della fibrillazione atriale
- Trattamento del diabete mellito
- Trattamento dell'ipercolesterolemia
- Trattamento della stenosi carotidea di grave entità
- Endoarterectomia o stenting carotideo se stenosi >70%

PREVENZIONE SECONDARIA

ASA (160-300 mg/die)

Nell'ictus ischemico entro 48 ore dall'insorgenza dei sintomi
(grado A- riduzione recidiva precoce)



SPREAD

PREVENZIONE SECONDARIA DELL'ICTUS

EZIOPATOGENESI NON CARDIOEMBOLICA

- ASA 100-325 mg/die
- ASA 50 mg + Dipyridamolo 400 mg/die
- Ticlopidina 500 mg/die
- Clopidogrel 75 mg/die

Endoarterectomia o stenting carotideo

- Se stenosi sintomatiche (*anche TIA*) >50 %
- Endoarterectomia o stenting da valutare caso per caso
- intervento precoce da preferire a intervento ritardato (rischio di recidiva precoce)

EZIOPATOGENESI CARDIOEMBOLICA

- Warfarin con INR 2-3
- se controindicato*
- ASA 325 mg/die

Altre terapie:

- controllo e cura dei fattori di rischio e patologie associate
- statina

PREVENZIONE SECONDARIA

EMBOLIA PARADOSSA

Le raccomandazioni per la prevenzione secondaria dell'ictus sono pertanto:

- | | |
|---|---|
| gli antiaggreganti piastrinici in presenza di: | FOP isolato, primo evento tromboembolico, non evidenza di trombosi venosa profonda; |
| la terapia anticoagulante orale in presenza di: | FOP isolato, pregressi eventi tromboembolici, assenza di eziologie alternative, associazione di alterazioni emocoagulative; |
| la chiusura chirurgica o per via transcatetere del FOP in presenza di: | pazienti <45 anni, ampio <i>shunt</i> destro-sinistro, associazione con aneurisma del setto interatriale, elevata motilità della membrana, criteri positivi per embolia paradossa, assenza di eziologie alternative, eventi cerebrali multipli, recidive in corso di terapia anticoagulante orale, controindicazioni o non <i>compliance</i> per la terapia anticoagulante orale. |

PREVENZIONE SECONDARIA DELL'ICTUS

Table 14. Summary of Recommendations Regarding the Selection of Revascularization Techniques for Patients With Carotid Artery Stenosis

	Symptomatic Patients		Asymptomatic Patients:
	50% to 69% Stenosis	70% to 99% Stenosis*	70% to 99% Stenosis*
Endarterectomy	Class I LOE: B	Class I LOE: A	Class IIa LOE: A
Stenting	Class I LOE: B	Class I LOE: B	Class IIb LOE: B

The severity of stenosis is defined according to angiographic criteria by the method used in NASCET (70) but generally corresponds as well to assessment by sonography (136) and other accepted methods of measurement. See Sections 7.2 to 7.4.4 for details.

LOE indicates level of evidence.

PREVENZIONE SECONDARIA DELL'ICTUS

(nuovi anticoagulanti orali)

TABLE 1 Comparative features of vitamin K antagonists and novel oral anticoagulants

VKAs	NOACs
need for regular anticoagulation monitoring <ul style="list-style-type: none">– food and drug interactions– narrow therapeutic window– inter- and intraindividual variability in dose response	fixed dose regimen without need for routine monitoring <ul style="list-style-type: none">– low potential for food and drug interactions– wider therapeutic window– predictable anticoagulant effect
delayed onset of action	rapid onset of action
long half-life	short half-life
mainly hepatic metabolism	mainly renal clearance
available antidote	no available antidote
anticoagulant monitoring through INR	no standardized monitoring test

Abbreviations: INR – international normalized ratio, NOACs – novel oral anticoagulants, VKAs – vitamin K antagonists

PREVENZIONE SECONDARIA DELL'ICTUS

(nuovi anticoagulanti orali)

TABLE 2 Characteristics of novel oral anticoagulants in more advanced stages of development compared with warfarin

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Warfarin
mechanism of action	inhibition of factor II (thrombin)	inhibition of FXa	inhibition of FXa	reduced synthesis of vitamin K dependent coagulation factors (II, VII, IX, X, protein C and S)
dosing	bid	qd	bid	qd
bioavailability	~6%	66%–100% ^a	>50%	>95%
time to maximum plasma concentration	0.5–2 h	2–4 h	1–4 h	90 min ^b
half-life	12–14 h	5–9 h (young) 11–13 h (elderly)	8–13 h	36–42 h
route of clearance	80% renal	66% renal	25% renal	multiple ^c
plasma protein binding	35%	~90%	~90%	99%
cytochrome P450 metabolism	no	minor (mainly CYP3A4/5)	minor (mainly CYP3A4/5)	yes (mainly CYP2C9)
drug interactions	P-gp strong inhibitors and inducers	combined P-gp and CYP3A4 strong inhibitors and inducers	combined P-gp and CYP3A4 strong inhibitors and inducers	many different mechanisms of interaction
antidote	not available (suggested hemodialysis)	not available (suggested PCCs)	not available (suggested PCCs)	rapid reversal with PCCs or FFP; slow reversal with vitamin K

Abbreviations: FFP – fresh-frozen plasma, FXa – activated factor X, PCCs – prothrombin complex concentrates, P-gp – P-glycoprotein

a depending on dosage and fasting status

b however for peak action required 4–5 days

c almost entirely hepatic transformation into inactive metabolites, then mainly renal excretion

Emorragia cerebrale intraparenchimale

- 10-15% degli strokes
- 10-30 soggetti /100000 (incidenza pop generale)

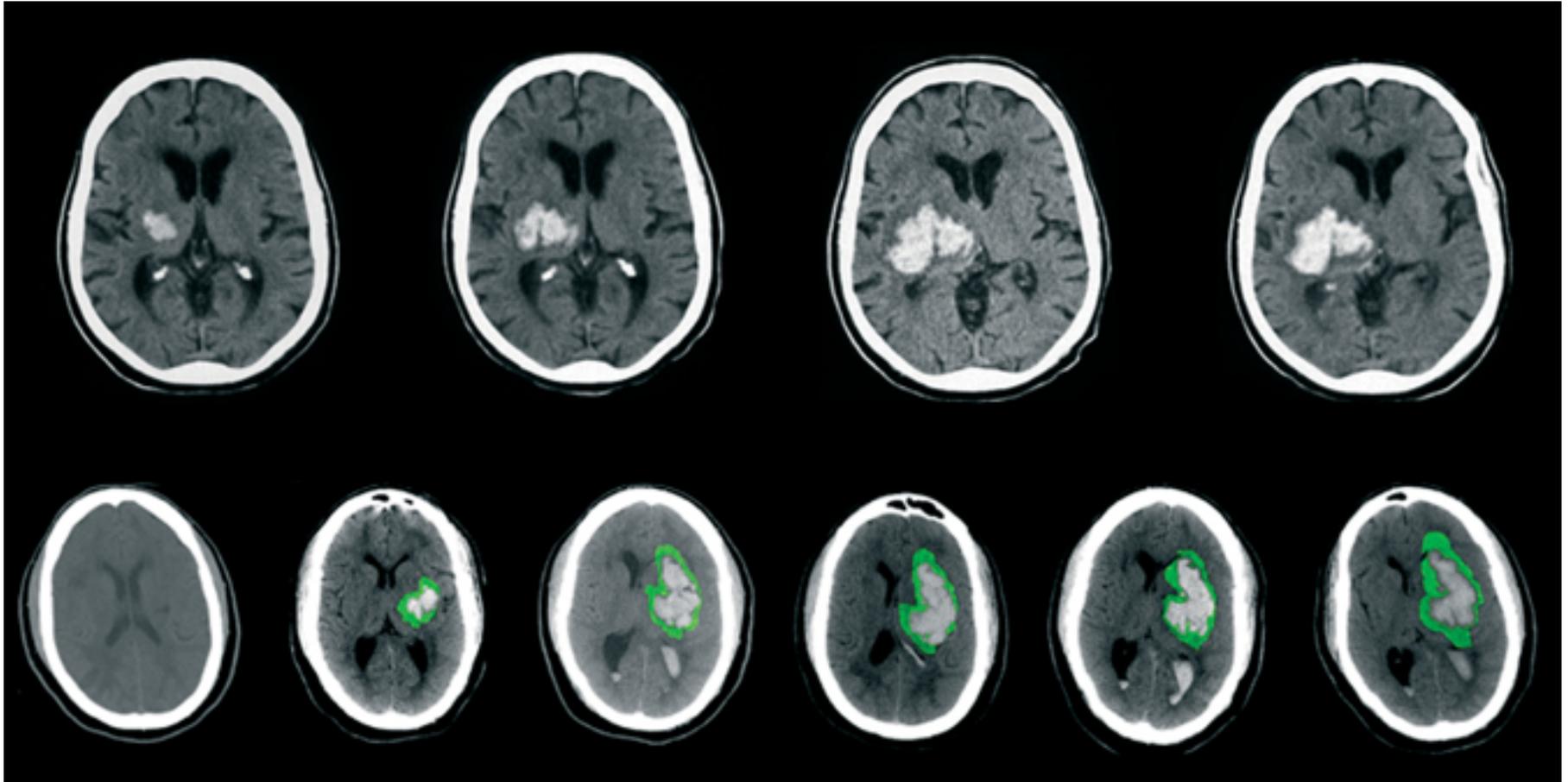
Localizzazione:

- gangli della base, talamica
- cerebellare
- intraventricolare
- lobare (*atipica*)

Eziologia e fattori di rischio:

- ipertensione arteriosa
- alcolismo cronico
- Terapia anticoagulante
- Terapia antiaggregante
- Encefalopatia vascolare cronica con multiple lesioni della sb
- Angiopatia amiloide
(*lesioni multiple della sb + depositi intracerebrali di emosiderina indicativi di esiti microemorragici*)
- Malformazione vascolare

Espansione dell'emorragia cerebrale e dell'edema alla TC cranio



La diagnosi dell'emorragia cerebrale

- TC cranio senza mdc
(iperdensità)



d.d. con ictus ischemico

- Angiografia

Emorragia intraventricolare

- Angiografia + RM



- Emorragia lobare (*identificazione di malformazioni vascolari e/o tumori cerebrali*)



- In tutte le emorragie cerebrali se età <45 aa con paziente normoteso

Terapia nella fase acuta dell'emorragia cerebrale

- Stabilizzazione parametri vitali, eventuale ventilazione assistita, monitoraggio pressione intracerebrale e di perfusione cerebrale, sollevamento della testa dal piano del letto
- Antiedemigeni (*mannitolo*)
- Pressione arteriosa sistolica <180 mmHg, pressione di perfusione cerebrale 50-70 mmHg
- Controllo delle glicemia
- Plasma fresco e fattori di coagulazione e Vit.K e.v. (*in caso di alterazione dell'INR*), o protamina (*se precedente terapia con eparina*)
- Profilassi antiepilettica a breve termine
- Profilassi antitrombotica (*calze elastiche ed eparina a basso peso molecolare s.c.*)
- Prevenzione delle emorragie gastriche

Terapia fase acuta dell'emorragia cerebrale

Terapia chirurgica:

- Emorragia cerebellare con ematoma >3 cm
- Emorragia lobare >30 ml di volume e <1 cm dalla superficie
- Derivazione ventricolare in caso di emorragia intraventricolare

Reintrodurre precedente terapia anticoagulante orale se rischio tromboembolico molto elevato (come portatori di valvole metalliche, fibrillazione atriale etc.) non prima di 2 settimane e considerare possibile terapia con nuovo anticoagulante orale (Pradaxa)

Complicanze dell'emorragia cerebrale

- Estensione dell'emorragia
- Idrocefalo
- Epilessia
- Trombosi venosa profonda
- Febbre e infezioni
- Iperglicemia
- Ipertensione arteriosa
- Emorragie gastriche

Prognosi

- Mortalità a 3 mesi del 30% circa
- Nuovo stroke nel 4%
- Nuova emorragia cerebrale 2%