

Lavori originali

ICTUS CEREBRALE ISCHEMICO E FIBRILLAZIONE ATRIALE PREVALENZA E SIGNIFICATO DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE IN UNA CASISTICA NON SELEZIONATA DI ICTUS CEREBRALI RICOVERATI CONSE- CUTIVAMENTE PRESSO IL DIPARTIMENTO DI MEDICINA INTERNA DEL- L'OSPEDALE DI SCANDIANO (REGGIO EMILIA)

F. DALL'ORTO, E. SCALABRINI, M. FERRETTI, P. ZOBOLI, F. BONI, A. DONATINI,
A. REVERZANI, G. GAMBARATI, S. MATHEOU, G. CHESI

*Unità Operativa semplice di Medicina Interna - Unità Operativa semplice di Cardiologia -
Unità Operativa semplice di Lungodegenza
Dipartimento di AREA INTERNISTICA - Ospedale "C. Magati" Scandiano (Reggio Emilia)*

RIASSUNTO

Con l'avanzare dell'età della popolazione la fibrillazione atriale sta acquistando un ruolo sempre più importante tra i fattori di rischio per ictus ischemico.

Abbiamo analizzato le cartelle cliniche dei pazienti ricoverati nel corso del 2003 presso il Dipartimento di Medicina Interna dell'Ospedale Civile "Cesare Magati" di Scandiano (RE), Azienda USL di Reggio Emilia, per eventi cerebrovascolari e analizzato i fattori di rischio e le terapie attuate.

Trentaquattro dei 102 pazienti con ictus ischemico, corrispondenti al 33.33%, erano fibrillanti, di questi solamente 5 assumevano terapia anticoagulante. Con l'aumentare dell'età aumenta, come atteso, l'incidenza della fibrillazione atriale.

In conclusione la fibrillazione atriale rappresenta un fattore di rischio importante per l'ictus cerebrale, soprattutto di natura ischemica, con una prevalenza che aumenta con l'aumentare dell'età della popolazione. Questo fa sì che con l'invecchiamento della popolazione il suo ruolo acquisti sempre maggiore importanza. Purtroppo il trattamento anticoagulante non ha ancora raggiunto le percentuali che sarebbe lecito attendersi alla luce degli indubbi benefici ad esso correlati. E' possibile ed auspicabile che i nuovi e più maneggevoli farmaci anticoagulanti orali inibitori diretti della trombina possano contribuire a realizzare un miglioramento nell'ambito della terapia di prevenzione degli eventi cerebrovascolari.

Parole chiave: Ictus Cerebrale, Fibrillazione Atriale, Terapia anticoagulante.

ISCHEMIC STROKE AND ATRIAL FIBRILLATION

ABSTRACT

With the increase of aging population atrial fibrillation (AF) is gaining a more important role among stroke risk factors.

We have examined the hospital records of stroke patients admitted in the Department of Internal Medicine ("C. Magati" Civil Hospital, Scandiano (RE) from January to December 2003, in order to study the risk factors and evaluate the therapeutic approach.

34 patients with ischemic stroke (33.33%) were in AF. At the time of admission only 5 patients were receiving antithrombotic treatment with Warfarin in therapeutic range (INR 2-3).

Conclusion: AF represents an important risk factor for ischemic stroke, with a prevalence that increases with age of population. This lead to the increased role of AF according to the age. Unfortunately, besides evidence, the antithrombotic treatments are still widely underused. It could be possible to achieve the right target with the use of new antithrombotic drugs.

Key words: stroke, Atrial Fibrillation, antithrombotic treatment

INTRODUZIONE

L'ictus cerebrale rappresenta la seconda causa di morte nel mondo e la terza nei paesi più sviluppati (1). E' una patologia tipica dell'età avanzata e la sua incidenza aumenta progressivamente nelle diverse decadi di età (2-19). Questo fa sì che la fibrillazione atriale stia acquisendo un ruolo molto importante nell'ambito dei fattori predisponenti e questo è soprattutto vero per l'ictus di tipo cardioembolico.

Il nostro studio ha raccolto i dati relativi alla prevalenza di fibrillazione atriale in un gruppo di soggetti ricoverati consecutivamente per ictus cerebrale presso il Dipartimento di Medicina Interna del Presidio Ospedaliero di Scandiano (Reggio Emilia), uno degli ospedali di base della rete ospedaliera dell'Azienda USL di Reggio Emilia.

L'obiettivo era quello di comparare i dati raccolti dagli studi, ormai in parte datati, presenti in letteratura, con una casistica più recente e non selezionata quindi teoricamente più aderente alla realtà quotidiana della nostra pratica medica.

Tutto questo per valutare se realmente la fibrillazione atriale nella casistica di pazienti con ictus ricoverati presso la nostra rete ospedaliera sta assumendo quel ruolo sempre più rilevante, quale poteva essere atteso in base alle precedenti rilevazioni eseguite per fasce di età.

Inoltre abbiamo voluto verificare se nella pratica clinica quotidiana vengono attese le indicazioni in merito alla terapia di profilassi tromboembolica, per la quale, in questo subset di pazienti è già nota l'efficacia.

MATERIALI E METODI

Il nostro è uno studio retrospettivo in cui sono state analizzate tutte le cartelle cliniche dei pazienti dimessi nel corso dell'anno solare 2003 dal Dipartimento di Medicina Interna dall'Ospedale Civile "Cesare Magati" di Scandiano (Reggio Emilia), Azienda USL di Reggio Emilia. Sono state considerati in particolare tutti i pazienti dimessi con diagnosi principale di TIA (codice ICD-9 CM 435.8), ictus cerebrale (codice ICD-9 CM 434.11) o emor-

ragia cerebrale (codice ICD-9 CM 431) in regime di ricovero ordinario, Day-Hospital, osservazione breve intensiva o lungodegenza.

Per ogni paziente rispondente ai criteri sopraelencati è stata compilata una scheda comprendente i dati anagrafici, il tipo di evento cerebrovascolare, la presenza di fattori di rischio (in particolare la presenza di ipertensione, obesità, dislipidemia, diabete mellito, precedenti eventi cerebrovascolari, aterosclerosi carotidea, cardiopatia etc), la presenza di fibrillazione atriale cronica o parossistica (sia al momento dell'episodio cerebrovascolare che anamnestica), la TC encefalo, il referto, se disponibile dell'ecocardiogramma e dell'Eco-Doppler TSA, la terapia farmacologica e l'esito dell'evento cerebrovascolare.

RISULTATI

Nel corso dell'anno 2003 i pazienti che hanno avuto accesso al Dipartimento di Medicina Interna dall'Ospedale Civile "Cesare Magati" di Scandiano (Reggio Emilia) per eventi cerebrovascolari, sono stati complessivamente 121. L'età media dei pazienti era di 76.90 ± 8.94 anni con un range compreso tra 48 a 96 anni.

I pazienti di sesso maschile rappresentavano il 54,55% dei casi (66 casi), l'età media dei maschi era di 73.97 ± 9.08 anni comprendendo età da 48 a 95 anni; le pazienti di sesso femminile sono state invece 55 (pari al 45,45% dei casi), ed hanno presentato un'età media, superiore a quella dei maschi (80.42 ± 7.45 anni con un range compreso tra 61 e 96 anni) (Tabella 1).

Suddividendo i pazienti in decadi di età si notava che l'incidenza di ictus aumenta con l'aumentare dell'età della popolazione in esame, in particolare dalla settima decade di vita; circa l'84,30% degli eventi sono stati osservati in soggetti di età superiore o uguale a 70 anni.

Dei 121 casi osservati, 19, pari al 15,70% sono stati di natura emorragica, mentre i restanti 102 (84,30%) sono stati di natura ischemica (ictus ischemici e TIA); l'età media dei pazienti colpiti da eventi ischemici era di 76.69 ± 9.40 anni e non presentava differenze significative con quella dei pazienti colpiti da emorragia (78.05 ± 5.93) (Tabella 1).

TABELLA 1: Caratteristiche generali della nostra popolazione

	Eventi ischemici	Eventi emorragici	Totale
n° pazienti	102 (84,30%)	19 (15,70%)	121
- maschi	55 (53,92%)	11 (57,89%)	66 (54,55%)
- femmine	47 (46,08%)	8 (42,11%)	55 (45,45%)
età media$\pm$ds	76,69$\pm$9,40	78,05$\pm$5,93	76,90$\pm$8,94
- maschi	73,09 $\pm$ 9,39	78,36 $\pm$ 5,82	73,97 $\pm$ 9,08
- femmine	80,89 $\pm$ 7,56	77,63 $\pm$ 6,46	80,42 $\pm$ 7,45

I fattori di rischio più rappresentati sono stati l'età avanzata, che interessava circa il 61,98% dei casi (75 soggetti) e l'ipertensione arteriosa (66,12% corrispondenti a 80 casi); il 37,19% dei soggetti aveva avuto eventi cerebrovascolari pregressi, il 33,06% dei pazienti era affetto da cardiopatia ischemica mentre 35 pazienti, corrispondenti al 28,93% del totale dei casi, presentavano fibrillazione atriale (Tabella 2).

Quest'aritmia era presente nel 36,00% dei soggetti di età avanzata (27 pazienti), nel 31,25% degli ipertesi (25 pazienti), nel 28,89% degli individui con precedenti eventi cerebrovascolari (13 casi) ed in ben il 42,5% dei pazienti affetti da cardiopatia ischemica (Tabella 3).

Considerando invece il ruolo svolto dai singoli fattori di rischio cerebrovascolare nel sottogruppo di pazienti con fibrillazione atriale possiamo notare che, anche in questo caso, l'età avanzata ha rappresentato il fattore di rischio percentualmente più rilevante interessando il 77,14% dei pazienti; ipertensione, diabete, cardiopatia ischemica e

storia personale di precedenti eventi vascolari cerebrali interessavano, rispettivamente, il 71,43, 22,86, 48,57 e 37,14% dei portatori di fibrillazione atriale (Tabella 4). L'esito dell'evento cerebrovascolare è stato per 69 pazienti (57,02%) il ritorno alle condizioni precedenti l'episodio, in 31 casi (25,62%) l'esito è consistito nella perdita di almeno una funzione neurologica mentre in 21 casi (17,36%) si è assistito all'exitus. I pazienti deceduti, 12 maschi e 9 femmine, avevano un'età media di $78,76 \pm 7,18$ anni ($76,58 \pm 7,50$ i pazienti di sesso maschile; $80,67 \pm 5,92$ quelli di sesso femminile) (Figura 1).

Solamente sette pazienti (5,79%) assumevano terapia anticoagulante orale all'ingresso in reparto: 1 di essi aveva un INR inferiore al range terapeutico (1,37) e 2 un INR superiore al range terapeutico (3,86 e 4,77); 49 (40,50%) pazienti assumevano una corretta terapia antiaggregante.

I 35 pazienti affetti da fibrillazione atriale presentavano un'età media di $79,66 \pm 8,74$ anni; 62,86% erano di sesso

TABELLA 2: Incidenza dei fattori di rischio cerebrovascolare nei soggetti ricoverati nell'anno 2003

Fattore di rischio	pz con ictus ischemico	pz con ictus emorragico	totale pazienti
Età > 75 anni	63 (61,76%)	12 (63,16%)	75 (61,98%)
Iipertensione	69 (67,65%)	11 (57,89%)	80 (66,12%)
Dislipidemia	19 (18,63%)	3 (15,79%)	22 (18,18%)
Diabete	24 (23,53%)	7 (36,84%)	31 (25,62%)
Precedenti eventi	37 (36,27%)	8 (42,11%)	45 (37,19%)
Cardiopatia ischemica	36 (35,29%)	4 (21,05%)	40 (33,06%)
Fibrillazione Atriale (FAC o FAP)	34 (33,33%)	1 (5,26%)	35 (28,93%)
Stenosi TSA > 50%	19 (18,63%)	1 (5,26%)	20 (16,53%)

TABELLA 3: Prevalenza della Fibrillazione Atriale nei pazienti con altri fattori di rischio cardiovascolare nei soggetti nell'anno 2003

Fattore di rischio	n° pazienti	n° pazienti con FA	totale pazienti
Età > 75 anni	75	27	36,00
Iipertensione	80	25	31,25
Dislipidemia	22	6	27,27
Diabete	31	8	25,81
Precedenti eventi	45	13	28,89
Cardiopatia ischemica	40	17	42,50
Stenosi TSA > 50%	20	5	25,00

TABELLA 4: incidenza dei fattori di rischio cerebrovascolare nei soggetti con Fibrillazione Atriale ricoverati nell'anno 2003

Fattore di rischio	n° pazienti con FA	%
Età >75 anni	27	77,14
Ipertensione	25	71,43
Dislipidemia	6	17,14
Diabete	8	22,86
Precedenti eventi	13	37,14
Cardiopatía ischemica	17	48,57
Stenosi TSA >50%	5	14,29

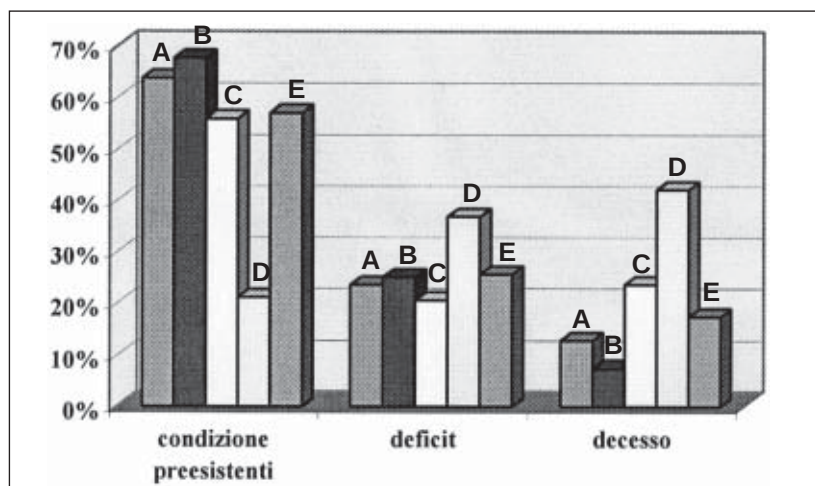


Figura 1: Esito dell'evento cerebrovascolare, espresso in percentuale.
 A ■ eventi ischemici, B ■ eventi ischemici in pazienti in Ritmo Sinusale,
 C ■ eventi ischemici in pazienti in Fibrillazione Atriale, D ■ eventi emorragici, E ■ eventi intera casistica.

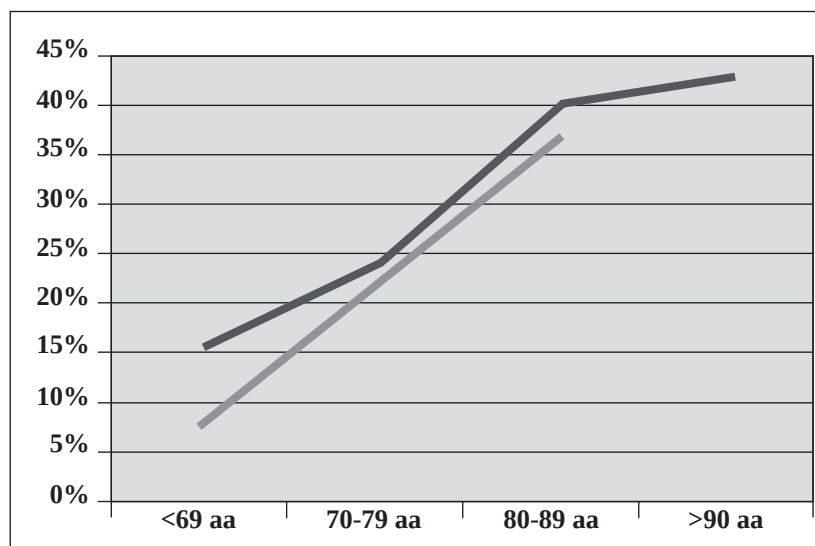


Figura 2: Prevalenza della Fibrillazione Atriale per decadi di età. —■— pazienti 2003 Scandiano (RE), —■— pazienti studio Framingham (20).

femminile (22 pazienti) e 37,14% di sesso maschile (13 pazienti). Questa aritmia interessava soprattutto le fasce di età più avanzate; infatti 28 pazienti (80%) presentavano un'età uguale o superiore a 75 anni. Con l'avanzare dell'età l'incidenza della fibrillazione atriale aumenta pro-

gressivamente infatti interessa solamente il 15,79% dei 19 soggetti di età inferiore a 69 anni, mentre interessa ben il 42,86% dei 7 individui di età superiore a 89 anni (Figura 2).

I trentacinque eventi che hanno interessato pazienti af-

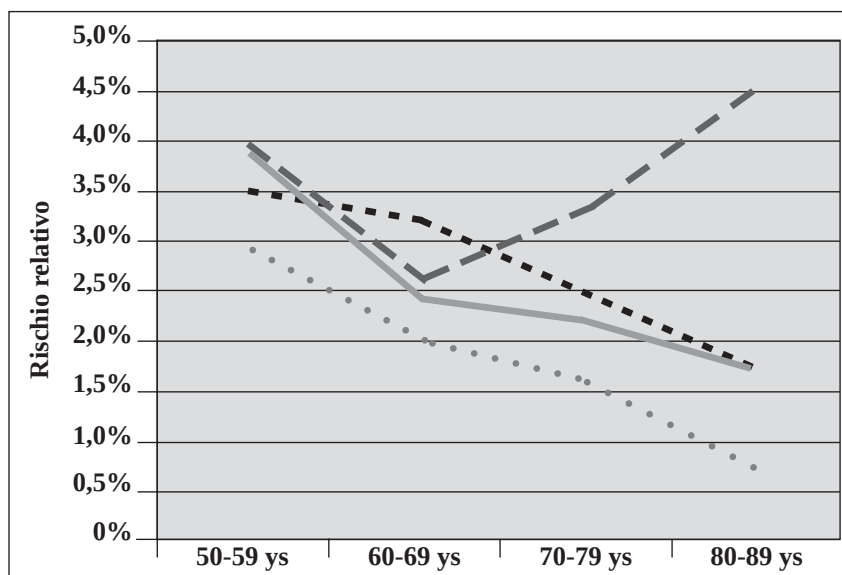


Figura 3: Rischio relativo di ictus per pazienti con fattori di rischio cardiovascolari rispetto a soggetti sani. ■ ■ ■ Iperensione, Coronaropatia, — Scompenso cardiaco, — · — Fibrillazione Atriale (23).

fetti da fibrillazione atriale sono stati quasi totalmente di natura ischemica, infatti, solamente un paziente è stato colpito da un evento emorragico.

In questo medesimo subset di pazienti con fibrillazione atriale il decesso si è verificato in 9 casi (27,51%), compreso l'unico evento emorragico; danni neurologici permanenti sono esitati in sette casi (20%) (Figura 1).

Dei complessivi 35 pazienti con fibrillazione atriale, solamente sei (17,15%) assumevano terapia anticoagulante orale tra cui il paziente colpito da emorragia. In un caso la terapia era sottodosata (1,37) ed in un caso sovradosata (4,77); il solo paziente con ictus emorragico che assumeva terapia anticoagulante orale aveva un INR, all'ingresso in reparto, all'interno del range terapeutico (2,77). Prendendo in considerazione solamente i centodue eventi cerebrovascolari di natura ischemica emergeva che l'età media dei pazienti era di $76,69 \pm 9,40$, anni; 55 erano di sesso maschile (53,92%), con un'età media di $73,09 \pm 9,39$ anni e 47 di sesso femminile (46,08%), con età media di $80,89 \pm 7,56$ anni.

Come nel caso dell'intera nostra casistica, anche tra i soli casi di ictus ischemico, i fattori di rischio più rappresentati sono stati età avanzata (63 casi pari al 61,76%), ipertensione (69 casi pari al 67,65%), storia di precedenti eventi vascolari cerebrali (37 casi, 36,27%), cardiopatia ischemica (36 casi, 35,29%); ben un terzo dei pazienti erano affetti da fibrillazione atriale (34 casi) (Tabella 2). Le conseguenze degli eventi di natura ischemica sono state il ritorno alla condizione preesistente in 65 casi (63,73%

degli ictus ischemica), la perdita di almeno una funzione neurologica in 24 casi (23,53%) e l'exitus in 13 casi (pari al 12,75 % degli eventi ischemici ed al 10,74% di tutti gli eventi cerebrali vascolari della nostra casistica) (Figura 1).

DISCUSSIONE

Dai dati del nostro studio emerge chiaramente come la fibrillazione atriale, in pazienti colpiti da ictus cerebrale, possa avere un ruolo decisamente superiore a quello finora atteso; infatti a fronte di incidenze e prevalenze in letteratura comprese tra il 14-18 % (20-22) nella nostra casistica i pazienti affetti da fibrillazione atriale rappresentano ben il 28,93% dell'intero gruppo dei pazienti affetti da ictus cerebrali. I numeri diventano ancora più significativi se consideriamo i soli ictus di natura ischemica, che sono quelli principalmente legati a questa aritmia: tra i 102 casi di eventi su base ischemica ben 34 pazienti, equivalenti ad un terzo del totale (33,33 %) erano infatti affetti da fibrillazione atriale, con un ulteriore significativo incremento nelle decadi di età più avanzate, con un picco di prevalenza del 42,86% oltre gli 89 anni (Figura 2). Inoltre, anche dai nostri dati si può osservare come i pazienti fibrillanti colpiti da ictus presentano una prognosi peggiore rispetto alla rimanenza degli ictus ischemici e questo dato dovrebbe fare ulteriormente riflettere sulla necessità di una maggiore attenzione alla

prevenzione nei soggetti con fibrillazione atriale.

Dopo l'età avanzata, la presenza di ipertensione e un'anamnesi patologica personale di precedenti eventi cerebrovascolari, la fibrillazione atriale costituisce il fattore di rischio più rappresentato. E' l'unico fattore di rischio inoltre caratterizzato da un trend in crescita con l'avanzare dell'età (Figura 3) (23).

L'età avanzata rappresenta un fattore di rischio non modificabile sul quale, quindi non è possibile attuare alcuna prevenzione.

Il corretto controllo dell'ipertensione, sia con terapie farmacologiche che comportamentali, consente di ridurre il rischio di ictus, in prevenzione primaria, del 35-45% (24-29); la riduzione del rischio si è dimostrata essere analoga anche in caso di pazienti anziani affetti da ipertensione sistolica isolata (30%) (30). La riduzione del rischio, con un **abbassamento** della pressione arteriosa sistolica di 5-6 mmHg viene rapidamente raggiunta dopo tre anni dall'inizio della terapia (25), ma è dimostrato che tanto più la pressione viene **abbassata** tanto maggiori sono i benefici in termini di riduzione del rischio (31).

In questo sottogruppo di pazienti non fibrillanti ed in presenza di precedenti episodi ictali è indicata una terapia medica imperniata sulla somministrazione di antiaggreganti piastrinici da soli od in combinazione (32,33). In alternativa può essere presa in considerazione una opzione chirurgica dopo adeguata selezione dei pazienti. Infatti i pazienti con stenosi carotidea asintomatica superiore al 50% che vengono sottoposti a tromboendoarterectomia (TEA) pur presentando un incremento del rischio di ictus o di decesso pari al 423% nel periodo perioperatorio, beneficiano di una riduzione del rischio pari al 30% nei successivi tre anni (34); è pertanto fondamentale la selezione di pazienti con minore rischio operatorio e con prospettiva di maggiori benefici. Questi sarebbero da avviare al trattamento chirurgico. In pazienti con coesistenza di ictus e cardiopatia ischemica occorre inoltre una gestione più aggressiva di eventuali altri fattori di rischio (per esempio ipertensione e diabete mellito).

Nell'ultimo decennio gli interventi, e gli studi, sulla fibrillazione atriale e le sue complicanze sono stati oggetto di grande interesse. Da numerosi studi appare oramai evidente l'efficacia della terapia anticoagulante orale nella prevenzione degli eventi tromboembolici in corso di fibrillazione atriale, sia in termini di prevenzione primaria che secondaria. In termini di prevenzione primaria i risultati degli studi AFASAK, SPAF I, BAATAF, CAFA e SPINAF hanno evidenziato come il Warfarin sia in grado di ridurre il rischio di Ictus del 68% (da 4,5%/anno a 1,4%/anno) senza significativi incrementi di emorragie mag-

giori (1,2%, 1,0%, 1,0% rispettivamente nel gruppo warfarin, acido acetilsalicilico, placebo). Globalmente l'utilizzo invece di acido acetilsalicilico, confrontato con placebo, consente una riduzione del rischio di ictus del 36% (35-39); non è stata stabilita con esattezza la dose ideale di ASA anche se il maggior numero di studi è relativo ai 325 mg/dl (40). Da questi studi è inoltre stata individuata una classe di pazienti fibrillanti, di età inferiore ai 65 anni e privi di altri fattori di rischio cerebrovascolare (ipertensione, diabete, storia di TIA o ictus) per i quali il rischio di ictus, anche in assenza di terapia anticoagulante, è pari all'1%/anno. Per questi soggetti che non traggono beneficio dalla terapia anticoagulante è sufficiente una sola terapia antiaggregante con aspirina.

I dati ricavati dagli studi di prevenzione secondaria confermano anche in questo caso i benefici derivanti dalla terapia con warfarin con una riduzione del rischio di ictus del 68% vs. placebo; anche con terapia anticoagulante è possibile ottenere una significativa riduzione del rischio rispetto al placebo (17-29%) (41-44). Non è ancora stato unanimemente stabilito il momento migliore per iniziare la terapia anticoagulante dopo un evento cerebrovascolare. Viene comunque generalmente sconsigliato l'inizio del warfarin nei giorni immediatamente successivi al fatto acuto, in particolar modo se si tratta di una lesione molto estesa, a causa del rischio di conversione emorragica (40).

Occorre inoltre ribadire, come i più recenti studi (lo studio AFFIRM in particolare) abbiano dimostrato come il maggior vantaggio, in termini di sopravvivenza, nei pazienti fibrillanti si abbia con la terapia anticoagulante piuttosto che nel mantenere il ritmo sinusale o controllare la frequenza cardiaca (45-48).

Premesso tutto questo risulta evidente la poca attenzione che, nella pratica quotidiana, viene rivolta alla prevenzione degli eventi cerebrovascolari nei pazienti con fibrillazione atriale ed in particolar modo nei pazienti a rischio elevato nei quali i vantaggi della terapia anticoagulante si sono dimostrati essere maggiori. Da un recente studio scandinavo emerge come anche in un paese come la Svezia, considerato estremamente evoluto dal punto di vista socio-sanitario, la percentuale dei pazienti fibrillanti scoagulati in modo corretto non superi la quota del 30% (49). I dati della nostra casistica sono ancora più eclatanti; infatti a fronte di 34 ictus ischemici in pazienti con fibrillazione atriale, caratterizzati da un'alta quota di comorbidità e conseguentemente con un rischio elevato per eventi cerebrovascolari, solamente cinque pazienti (14,70%) assumevano warfarin. Da una stima molto approssimativa risulta che se tutti i nostri 34 pazienti fibril-

lanti avessero assunto correttamente la terapia anticoagulante si sarebbero registrati solamente undici eventi ischemici, mentre sarebbero stati 25 se la percentuale di pazienti scoagulati fosse stata del 30% come nella casistica svedese.

Appare quindi necessaria una presa di coscienza, da parte dei medici, degli enormi vantaggi derivati dalla terapia antitrombotica nei confronti della quale esiste ancora una paura ed un'ignoranza "culturale" di fondo legata al timore di complicanze emorragiche maggiori, soprattutto nell'anziano, anche se, come è dimostrato dalla letteratura, in questi soggetti i rischi emorragici non sono significativamente maggiori che nei controlli (35-39). Saranno quindi fondamentali gli sforzi rivolti alla diffusione nella pratica clinica della terapia dicumarolica nei pazienti con fibrillazione atriale cronica e parossistica e specialmente in quei soggetti gravati di comorbidità tali da farli rientrare nella categoria a più alto rischio di eventi. Un notevole contributo, alla diffusione della terapia anticoagulante, si attende dai nuovi inibitori diretti della trombina il cui utilizzo non richiede il costante monitoraggio dei parametri coagulativi. In particolare diversi studi di fase II e III hanno dimostrato come con l'utilizzo di ximelagatran è possibile ottenere risultati sovrapponibili ai dicumarolici sia in termini di efficacia, che di sicurezza nell'ambito della prevenzione di trombosi venose profonde e di eventi cerebrovascolari in soggetti fibrillanti (50-52).

CONCLUSIONI

La fibrillazione atriale rappresenta un fattore di rischio importante per l'ictus cerebrale, soprattutto di natura ischemica, con una prevalenza che aumenta con l'aumentare dell'età della popolazione. Questo fa sì che con l'invecchiamento della popolazione il suo ruolo acquisti sempre maggiore importanza come confermato anche dai nostri dati. Seppure provenienti da casistica non selezionata, essi mostrano una prevalenza di questa aritmia che arriva fino al 33,33%, superando nettamente i dati delle casistiche presenti in letteratura ove questa percentuale si attesta attorno al 17%. Inoltre i pazienti fibrillanti, nell'ambito del gruppo complessivo degli ictus ischemici presentato una prognosi peggiore specie per quanto riguarda il rischio di morte. Purtroppo il trattamento anticoagulante non ha ancora raggiunto, nella nostra casistica, ma anche in casistiche di Paesi più "evoluti", le percentuali che sarebbe lecito attendersi alla luce degli indubbi benefici ad esso correlati. Occorre pertanto investire nell'educazione della classe medica, al fine di in-

crementare tale quota riducendo conseguentemente le spese sanitarie per i pazienti ictati e il peso sociale di tali patologie. E' possibile ed auspicabile che i nuovi e più maneggevoli farmaci anticoagulanti orali inibitori diretti della trombina, ormai in fase avanzata di sperimentazione possano contribuire a realizzare questo miglioramento nell'ambito della terapia di prevenzione degli eventi cerebrovascolari.

BIBLIOGRAFIA

1. Sarti C, Rastenyte D, Cepaitis Z, Tuomilehto J. *International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994*. Stroke 2000; 31: 1588-01.
2. Atrial Fibrillation Investigators. *Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation*. Arch Intern Med. 1999; 159: 1118-22.
3. Feigin VL, Lawes CMM, Bennet DA and Anderson CS. *Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence and case-fatality in the late 20th century*. Lancet Neurology 2003; 2: 43-53.
4. Thrift AG, Dewey HM, Macdonell RAL, McNeil JJ, Donnan GA. *Incidence of the major stroke subtypes: initial findings from the north east Melbourne stroke incidence study (NEMESIS)*. Stroke 2001; 32: 1732-8.
5. Jamrozik K, Broadhurst RJ, Lai N, Hankey GJ, Burvill PW, Anderson CS. *Trends in the incidence, severity, and short-term outcome of stroke in Perth, western Australia*. Stroke 1999; 30: 2105-11.
6. Jorgensen HS, Plesner AM, Hubbe P, Larsen K. *Marked increase of stroke incidence in men between 1972 and 1990 in Frederiksberg, Denmark*. Stroke 1992; 23: 1701-4.
7. Stewart JA, Dundas R, Howard RS, Rudd AG, Wolfe CDA. *Ethnic differences in incidence of stroke: prospective study with stroke register*. BMJ 1999; 318: 967-71.
8. Numminen H, Kotila M, Waltimo O, Aho K, Kaste M. *Declining incidence and mortality rates of stroke in Finland from 1972 to 1991: results of three population-based stroke registers*. Stroke 1996; 27: 1487-91.
9. Smadja D, Cabre P, May F, Fanon JL, René-Corail P, Riocreux C, et al. *ERMANCIA: epidemiology of stroke in Martinique, French West Indies, part I: methodology, incidence, and 30-day case fatality rate*. Stroke 2001; 32: 2741-7.
10. Morikawa Y, Nakagawa H, Naruse Y, Nishijo M, Miura K, Tabata M, et al. *Trends in stroke incidence and acute case fatality in a Japanese rural area: the Oyabe study*. Stroke 2000; 31: 1583-7.
11. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. *Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recur-*

- rence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes, a population-based study. *Stroke* 2001; 32: 2735-40.
12. Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S, Neundoerfer B, et al. *A prospective community-based study of stroke in Germany, the Erlangen stroke project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months.* *Stroke* 1998; 29: 2501-6.
 13. Vemmos KN, Bots ML, Tsibouris PK, Zis VP, Grobbee DE, Stranjalis GS et al. *Stroke incidence and case fatality in southern Greece: the Arcadia stroke registry.* *Stroke* 1999; 30: 363-70.
 14. Lauria G, Gentile M, Fassetta G, Casetta I, Agnoli F, Andreotta G, et al. *Incidence and prognosis of stroke in the Belluno province, Italy: first-year results of a community-based study.* *Stroke* 1995; 26: 1787-93.
 15. Carolei A, Marini C, Di Napoli M, Di Gianfilippo G, Santalucia P, Baldassarre M, et al. *High stroke incidence in the prospective community-based. L'Aquila registry (1994-1998): first year's results.* *Stroke* 1997; 28: 2500-6.
 16. Bonita R, Broad JB, Beaglehole R. *Changes in stroke incidence and case-fatality in Auckland, New Zealand, 1981-91.* *Lancet* 1993; 342: 1470-3.
 17. Ellekjaer H, Holmen J, Indredavik B, Terent A. *Epidemiology of stroke in Innherred, Norway, 1994 to 1996: incidence and 30-day case-fatality rate.* *Stroke* 1997; 28: 2180-4.
 18. Feigin VL, Wiebers DO, Nikitin YP, O'Fallon WM, Whisnant JP. *Stroke epidemiology in Novosibirsk, Russia: a population-based study.* *Mayo Clin Proc.* 1995; 70: 847-52.
 19. Mihalka L, Smolanka V, Bulecza B, Mulesa S, Bereczki D. *A population study of stroke in West Ukraine: incidence, stroke services, and 30-day case fatality.* *Stroke* 2001; 32: 2227-31.
 20. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. *Atrial Fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly, the Framingham study.* *Arch Intern Med.* 1987; 147: 1561-4.
 21. Hart RG, Halpenin JL. *Atrial fibrillation and stroke. Concepts and controversies.* *Stroke* 2001; 32: 803-8.
 22. Saxena R, Lewis S, Berge E, Sandercock PAG, Koudstaal PJ, for the International Stroke Trial Collaborative Group. *Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial.* *Stroke* 2001; 32: 2333-7.
 23. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. *Atrial Fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study.* *Stroke* 1991; 22: 983-8.
 24. Sever P, Beevers G, Bullpitt C, Lever A, Ramsay L, Reid J, Swales J. *Management guidelines in essential hypertension: report of the second working party of the British Hypertension Society.* *Br Med J.* 1993; 306: 983-7.
 25. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J et al. *Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias.* *Lancet* 1990; 335: 765-74.
 26. Wrigth JM, Lee C-H, Chambers GK. *Systemic review of antihypertensive therapies: does the evidence assist in choosing a first-line drug?* *CMAJ.* 1999; 161: 25-32.
 27. Pasty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, et al. *Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and metaanalysis.* *JAMA.* 1997; 277: 739-45.
 28. Perry HM, Davis BR, Price TR, Applegate WB, Fields WS, Guralnik JM, et al. *Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke.* *JAMA* 2000; 284: 465-71.
 29. Rodgers A, Mac Mahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P, Warlow C. *Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease.* *BMJ.* 1996; 313: 147.
 30. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel J-P, et al. *Risk of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials.* *Lancet* 2000; 355: 865-72.
 31. Neal B, Mac Mahon S, Chapman N, for the Blood Pressure Lowering Trialists' Collaboration: *Effects of ACE inhibitors, calcium antagonist, and other blood pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials.* *Lancet* 2000; 356: 1955-64.
 32. Stroke Council of the American Heart Association: *Guidelines for the management of transient ischaemic attacks. From the Ad Hoc committee on Guidelines for the Management of Transient Ischaemic Attacks of the Stroke Council of the American Heart Association.* *Stroke* 1994; 25: 1320-35.
 33. Warlow CP, Davenport RJ. *The management of transient ischaemic attacks.* *Prescriber's J.* 1996; 36: 1-8.
 34. Benavente O, Moher D, Pham B. *Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: a metanalysis.* *BMJ.* 1998; 317: 1477-80.
 35. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. *Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFA-SAK study.* *Lancet.* 1989; 1: 175-9.
 36. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: *Design of a multicenter randomized trial for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation study.* *Stroke.* 1990; 21: 538-45.
 37. Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in non rheumatic atrial fibrillation.* *N Engl J Med.* 1990; 323: 1505-11.
 38. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. *Canadian Atrial Fibrillation Anticoagula-*

- tion (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 18: 349-55.
39. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, et al. *Warfarin in the prevention of stroke associated with non rheumatic atrial fibrillation: the Veterans Affairs Cooperative Study.* *N Engl J Med.* 1992; 327: 1406-12.
 40. Ezekowitz MD, Levine JA. *Preventing stroke in patients with atrial fibrillation.* *JAMA* 1999; 281: 1830-5.
 41. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. *Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke.* *Lancet.* 1993; 342: 1255-62.
 42. Diener HC, Lowenthal A. *European Stroke Prevention Study 2.* *J Neurol Sci.* 1996; 143: 1-13.
 43. Benavente O, Hart R, Koudstal P, Laupacis A, McBride R. *Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD001925.
 44. 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: 633-8.
 45. The Planning and Steering Committees of the AFFIRM Study for the NHLBI AFFIRM Investigators. *Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management: The AFFIRM Study design.* *Am J Cardiol.* 1997; 79: 1198-202.
 46. The AFFIRM Investigators. *Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Study.* *Am Heart J.* 2002; 143: 991-1001.
 47. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. *A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation.* *N Engl J Med.* 2002; 347: 1825-33.
 48. Wyse DG, Waldo AL, Di Marco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. *A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation.* *N Engl J Med.* 2002; 347: 1825-33.
 49. Wändell E, for The "Husläkarna i OsterÅker" Health Centre, Åkersberga, and Family Medicine Stockholm, Karolinska Institutet, Huddinge, Sweden: *A survey of subjects with present or previous atrial fibrillation in a Sweden community.* *Scand J Health Care* 2001; 19: 20-4.
 50. Heit JA, Colwell CW, Francis CW, Ginsberg JS, Berkowitz SD, Whipple J, PetersG, for the AstraZeneca Arthroplasty Study Group. *Comparison of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran with enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolism after total knee replacement: A phase 2 dose-finding study.* *Arch Intern Med.* 2001; 161: 2215-21.
 51. Petersen P. *First experience with the oral direct thrombin inhibitor H 376/95 compared to warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAf).* *J Gen Intern Med.* 2001; 16 (1 Suppl):164.
 52. Connolly SJ. *Preventing stroke in patients with atrial fibrillation: current treatments and new concepts.* *Am Heart J.* 2003; 145: 418-23.

Indirizzo per la corrispondenza:

dr. Filippo Dall'Orto

U.O. Medicina Interna Ospedale "C.Magati" Scandiano

viale Martiri della Libertà 6 42019 Scandiano (Reggio Emilia)

e-mail: dallortof@ausl.re.it