

G. Micieli

Dalla Evidence Based Medicine alla pratica clinica: i fattori di rischio e la terapia nella prevenzione dell'ictus

Riassunto La rilevanza dei fattori di rischio nella prevenzione primaria e secondaria dell'ictus cerebrale rappresenta un dato certo dal quale partire per un approccio basato sulle evidenze scientifiche ma anche, più spesso ormai, dalla esperienza clinica. Tuttavia, al di là delle affermazioni di principio a più riprese ribadite, spesso il trattamento dei fattori di rischio in prevenzione anche secondaria non viene puntualmente consigliato o, piuttosto, non trova nel paziente una adeguata *compliance*. La scelta del trattamento da parte del clinico rappresenta probabilmente un elemento di notevole importanza nel favorire tale aderenza alla prescrizione stessa, dovendosi trovare nella facilità di uso, nella limitata frequenza di assunzione, nella buona tollerabilità, nell'assenza o paucità degli effetti collaterali le caratteristiche essenziali di qualunque preparato destinato a prevenire nuovi eventi o recidive di eventi come quelli cerebrovascolari, la cui comparsa (o ricomparsa in caso di recidive) nel tempo rappresenta una caratteristica saliente della manifestazione clinica.

Parole chiave Ictus cerebrale • Prevenzione primaria e secondaria • Compliance

G. Micieli (✉)
UC Malattie Cerebrovascolari/Stroke Unit
IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico C. Mondino"
Via Palestro 3, I-27100 Pavia, Italia
e-mail: giuseppe.micieli@mondino.it

Premessa

Lo stroke rappresenta, come è noto, una condizione patologica di cui si stima un graduale incremento in futuro, in funzione del progressivo invecchiamento della popolazione. Un primo evento ictale è altresì noto aumentare nettamente le probabilità di recidive, mentre solo in una ristretta minoranza di casi è al momento possibile una prevenzione con procedure chirurgiche o interventuali. Ne deriva che la prevenzione secondaria (e quella primaria dei fattori di rischio) rappresenta l'opzione più rilevante ancora attuabile, realizzata sulla base delle indicazioni che la medicina basata sulle evidenze (EBM) ha potuto fornire a Linee Guida sempre più dettagliate e complete.

Sia in prevenzione primaria, sia in quella secondaria, l'indicazione ai trattamenti, farmacologici e non, dei fattori di rischio modificabili per lo stroke deriva prevalentemente da studi clinici controllati e randomizzati che costituiscono un corpo di evidenze in grado di indicare le modalità di applicazione dei diversi possibili modelli terapeutici, forniti dagli stessi studi che hanno generato l'evidenza scientifica. Le linee guida sull'ictus cerebrale, ed in particolare quelle SPREAD per ciò che riguarda il nostro Paese, forniscono tali indicazioni basate sulle evidenze e dettagliano, con strumenti informativi di notevole efficacia, modalità, tempi, posologia, durata dei trattamenti [1].

Non è, tuttavia, un mistero che il trattamento dei principali fattori di rischio per l'ictus cerebrale, ancorché codificati da evidenze ineccepibili, venga disatteso del tutto, o in parte, a causa di problemi che sono inerenti, in qualche caso alla *compliance* del paziente, in altri a vere e proprie omissioni o non *compliance* alle linee guida da parte del medico.

La terapia dell'ipertensione arteriosa

Un esempio interessante è fornito dalla rilevanza del trattamento della ipertensione arteriosa e dall'inquietante dato derivante da studi di popolazione anche recenti [2] che documentano come un adeguato controllo pressorio venga raggiunto, in un consistente gruppo di pazienti italiani (2775 gli ipertesi seguiti per 12 mesi e con misurazione automatica, per 24 ore, della PA a 6 e 12 mesi), soltanto nel 37,5% dei casi, laddove tale controllo è maggiore per la pressione diastolica di quanto non sia per la sistolica, senza differenze sostanziali relative al sesso, all'area geografica (nord, centro o sud Italia) od alla attività lavorativa. Analogamente a quanto rilevato in altri studi di popolazione in Nigeria [3] o, ad esempio, in Tasmania [4], il controllo dei valori pressori nella popolazione italiana è risultato inversamente proporzionale all'età e direttamente correlato alla scolarità. Ancora più interessante è il dato secondo il quale sono proprio i pazienti a più alto rischio cardiovascolare a presentare il peggior controllo pressorio, rispetto a quelli a rischio basso o intermedio (34,9% verso 43,2% nello studio italiano).

Il settimo rapporto del Joint National Committee [5] ha definitivamente indicato come: (a) in soggetti di età superiore a 50 anni una pressione sistolica più alta di 140 mmHg costituisce un rischio maggiore della pressione diastolica; (b) il rischio cardiovascolare, a cominciare da valori pari a 115/75, raddoppia per ogni incremento pari a 20/10 mmHg; (c) i soggetti con valori di pressione sistolica compresi tra 120 e 139 e di diastolica compresi tra 80 ed 89 mmHg dovrebbero essere considerati come "pre-ipertesi": tale condizione (preipertensione) comporta un rischio praticamente raddoppiato di sviluppare in futuro una condizione di vera e propria ipertensione, così da richiedere interventi importanti rivolti a modificare lo stile di vita per una tempestiva prevenzione delle patologie cardiovascolari; (d) il miglior trattamento farmacologico, prescritto dal clinico più attento, sarà in grado di controllare l'ipertensione solo se il paziente è adeguatamente motivato; quindi un rapporto di empatia tra medico e paziente può contribuire molto alla sua partecipazione nella riuscita della terapia.

Queste asserzioni di principio, motivate, come è noto, da una serie di evidenze scientifiche e da tutti condivise, sottolineano come sia comunque difficile acquisire una consapevole adesione a protocolli terapeutici sicuramente validi. Basta, a tal proposito, citare alcune delle evidenze più recenti in letteratura per capire come tale obiettivo sia estremamente difficoltoso da raggiungere. In uno studio condotto a Taiwan [6] la continuità nella assunzione dei farmaci antiipertensivi nel corso dell'anno di osservazione (565.048 ipertesi) era del 51% (calcioantagonisti 40%; ACE inibitori 36%; beta-bloccanti 35%; diuretici 29%). Meno del 30% dei pazienti cambiava il farmaco ed oltre il 20% il medico (tale cambiamento comporta un rischio pari a sette volte di cambiamento del farmaco stesso). I trattamenti

meno modificati erano quelli a base di calcio antagonisti, con i quali si verificava la frequenza minore di *drop-out*.

I fattori che possono determinare la non *compliance* in *trials* clinici sull'ipertensione sono illustrati in un recente lavoro australiano [4] che riporta come ridotti valori pressori al momento della randomizzazione, precedenti trattamenti farmacologici, l'età più giovanile (65–84, anziché 80–84 anni), elevati valori, attuali od anamnestici, di colesterolo in assenza di evidenti malattie cardiovascolari o altri fattori di rischio possono condizionare l'aderenza al trattamento, verosimilmente dimostrando come l'aspetto motivazionale, e quindi un'adeguata illustrazione delle problematiche da cui deriva la prescrizione, è essenziale per una buona *compliance* anche all'interno di un *trial* (e quindi non ancora della pratica clinica). Va comunque sottolineato come non tutti sono d'accordo nel considerare acriticamente la mancanza di *compliance* come il fattore più importante in grado di spiegare l'inadeguato controllo dei valori di pressione arteriosa; una recente revisione sistematica dei lavori esistenti non fornisce, infatti, convincenti evidenze empiriche a supporto di tale ipotesi [7].

Ancora più problematica si rivela la gestione della terapia nei casi in cui sono concomitanti condizioni patologiche diverse: in uno studio che valutava l'aderenza al protocollo terapeutico di 8406 pazienti ad alto rischio cardiovascolare, con ipertensione e dislipidemia, valutati ogni tre mesi per una media di circa 12 mesi, la *compliance* decresceva rapidamente con soltanto il 44,7% dei soggetti che continuavano a seguire il trattamento combinato (antiipertensivo ed ipocolesterolemizzante) al 3° mese, il 35,9% al 6° ed il 35,8% al 12° mese. La presenza in anamnesi di patologia coronarica o scompenso cardiaco congestizio, la prescrizione contemporanea dei due trattamenti e l'assunzione di un numero ridotto di farmaci rappresentavano fattori predittivi positivi per una buona aderenza alla terapia per tutto il follow-up [8]. D'altronde, va considerato come le valutazioni da parte del Gruppo di Lavoro su Ipertensione e Diabete della *National Kidney Foundation* suggerivano come oltre il 65% dei pazienti affetti da diabete ed ipertensione (la quale contribuisce in modo sostanziale, come è noto, alla morbilità e mortalità cardiovascolare nei diabetici) avrebbero dovuto assumere 2 o più farmaci antiipertensivi allo scopo di raggiungere livelli allora considerati target (130/80) della PA, per un contenimento dei danni derivanti dall'ipertensione in questi pazienti [9].

Antiaggreganti ed anticoagulanti

I farmaci antiaggreganti rappresentano la prima scelta nella prevenzione secondaria dello stroke ischemico. Oltre all'aspirina (ASA), la cui posizione di leader indiscusso nel campo degli antiaggreganti è sottoposta a sempre più serra-

te verifiche, altre sostanze dotate di analoga attività (sia pure attraverso meccanismi d'azione differenti) si sono dimostrati efficaci nella prevenzione di nuovi eventi cerebrovascolari: tra essi la ticlopidina, il clopidogrel ed il dipiridamolo. L'associazione o meno di tali farmaci con ASA è ancora *sub judice* nel campo dello stroke, mentre evidenze di vario tipo sono chiaramente emerse, in particolare, in ambito cardiologico o anche nella protezione dei microembolismi da placca carotidea, nello specifico, riguardante quella tra ASA e clopidogrel. I dati dello studio MATCH, relativi alla associazione di ASA a clopidogrel nella prevenzione secondaria dello stroke in soggetti ad alto rischio, non ha fornito prove di efficacia a favore della associazione (anzi questa espone a maggiori rischi emorragici specie a livello gastroenterico) anche se un *trend* verso il beneficio della stessa associazione è osservabile nei casi di trattamento iniziato precocemente dopo un evento ischemico [10].

Gli anticoagulanti sono indicati dopo uno stroke cardioembolico, ma il rischio di emorragia ne rende l'uso difficoltoso specie nei pazienti anziani (quali sono prevalentemente quelli con fibrillazione atriale, che appunto dovrebbero essere trattati con gli anticoagulanti). Anche per queste indicazioni, quindi, si pone, come è ovvio, il problema della *compliance* che può marcatamente ridurre la già scarsa efficacia soprattutto degli antiaggreganti nella prevenzione dello stroke. Dati recenti suggeriscono come nei *trials* di prevenzione secondaria con antiaggreganti (per un totale di oltre 40.000 pazienti reclutati) sia stata largamente sottostimata la frequenza degli eventi avversi, delle sospensioni volontarie del trattamento e della perdita di casi al follow-up. Una discrepanza (superiore al 20%) è stata osservata attraverso la revisione sistematica di 10 *trial* di prevenzione con antiaggreganti, tra le frequenze di interruzione definitiva del trattamento e l'insieme degli eventi avversi citati dagli studi [11], a dimostrazione che una maggiore attenzione a questa problematica sia assolutamente necessaria per individuare fattori di *non-compliance*, e quindi di perdita di efficacia del trattamento somministrato. Una differente aderenza ai vari trattamenti è stata anche documentata nell'ambito del *German Stroke Data Bank* [12] in 3.420 pazienti seguiti per almeno tre mesi e di 2.640 pazienti controllati per almeno un anno. Dei pazienti che avevano ricevuto ASA alle dimissioni, il 96,2% usava ancora il farmaco a tre mesi e l'84% dopo un anno, mentre 81,6 e 61,6 erano le percentuali riguardanti l'uso del Clopidogrel, e l'85,2 ed il 77,4 quelli degli anticoagulanti orali.

Conclusioni

Per quanto numerose siano le evidenze a favore di vari trattamenti dei fattori di rischio nella patologia cerebrovascolare, altrettanto frequenti e problematici sono gli eventi che possono invalidare la prescrizione stessa e quindi il livello di

prevenzione secondaria e, forse in maggior misura, anche primaria. Le problematiche derivanti dalla corretta applicazione nella "vita reale" dei dati derivanti dai *trials* clinici controllati dovrebbero indurre a comportamenti prescrittivi "virtuosi", a modelli di informazione del paziente, alla valutazione delle peculiarità individuali, assolutamente necessari per la definizione di un giusto profilo del paziente e delle sue potenzialità di aderire ai trattamenti prescritti. Dalla EBM alla pratica clinica, cioè, il passo non sempre è breve e, anzi, talora può diventare discretamente indaginoso e privo dei preventivati successi.

Bibliografia

1. SPREAD (2003) Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. Catel Edizioni, Milano
2. Mancía G, Pessina AC, Trimarco B et al (2004) Blood pressure control according to the new guidelines targets in low- to high-risk hypertensives managed in specialist practice. *J Hypertens* 22:2387–2396
3. Akpa MR, Agomuoh DI, Odia OJ (2005) Drug compliance among hypertensive patients in Port Harcourt, Nigeria. *Niger J Med* 14:55–57
4. Nelson MR, Ryan P, Willson K et al (2005) Predictors of failure to initiate randomized treatment in a large trial of antihypertensive drug therapy in the aged. *Am J Hypertens* 18:885–888
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al (2003) The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 289:2560–2572
6. Chou I CC, Lee MS, Ke I CH, Chuang MH (2005) Factors influencing the switch in the use of antihypertensive medications. *Int J Clin Pract* 59:85–91
7. Wetzels GEC, Nelemans P, Schoutens JS, Prins MH (2004) Facts and fiction of poor compliance as a cause of inadequate blood pressure control: a systematic review. *J Hypertens* 22:1849–1855
8. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA et al (2005) Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med* 165:1147–1152
9. Bakris GL, Williams M, Dworkin L et al (2000) Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 36:646–661
10. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al (2004) 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* 364:331–337
11. Gencheva E, Sloana M, Leurgansa S et al (2004) Attrition and non-compliance in secondary stroke prevention trials. *Neuroepidemiology* 23:61–66
12. Hamann GF, Weimar C, Glahn J et al (2003) Adherence to secondary stroke prevention strategies – results from the German Stroke Data Bank. *Cerebrovasc Dis* 15:282–288