

L'ICTUS NEL GRANDE ANZIANO

G.L. Lenzi, M. Altieri

I. INTRODUZIONE

a cura Dr.ssa M.G. Cislaghi

La gestione della patologia acuta nel soggetto anziano o molto anziano comporta necessariamente degli adattamenti correlati alla sua diversa biologia, così come avviene nel soggetto pediatrico. Ma adattare gli approcci clinici non significa certo rinunciare a trattare in modo efficace e questo è particolarmente vero per la patologia cerebrovascolare acuta che colpisce in modo estremamente significativo le fasce di età più avanzate. L'ictus è un'emergenza in tutte le età della vita. Gli atteggiamenti 'fatalistici' e 'rinunciatori' oltre che eticamente discutibili sono contraddetti dalle evidenze scientifiche di ampi trials clinici controllati; se la medicina ha ormai vinto la sfida di garantire una aumentata sopravvivenza alla popolazione, la sfida di oggi e di domani è quella di garantire una vita qualitativamente buona.

In questo primo modulo verranno quindi descritte le problematiche sociali ed epidemiologiche correlate all'ictus nel grande anziano, le caratteristiche neurobiologiche specifiche in riferimento alle modalità di trattamento acuto ed alle possibilità di recupero, l'interazione rispetto alle comorbidità, i migliori approcci terapeutici preventivi.

Il Gruppo che ne ha curato la stesura (**V Cattedra di Neurologia, Università di Roma 'La Sapienza'**) da anni si occupa dell'argomento, proponendone la discussione in ambito nazionale ed internazionale.

II. PREMESSA

L'imponente aumento della longevità e dell'aspettativa di vita ha senza dubbio polarizzato l'attenzione del medico e delle strutture socio-sanitarie verso la cosiddetta "terza età".

L'invecchiamento della popolazione generale è funzione di due velocità: quella con cui **crece il numero degli anziani**, che a sua volta dipende dalla variazione del tasso di mortalità, e quella con cui **decresce il numero dei giovani**, che è legato al tasso di fertilità. Questo aspetto è divenuto sempre più rilevante nei Paesi Occidentali ed in particolare nel nostro, ponendoci tra le Nazioni con il più alto numero di anziani al mondo.

Dai dati dell'ufficio statistico della Unione Europea infatti, sarà l'Italia a registrare tra il 2010 e il 2025 il più forte calo della popolazione attiva tra i Paesi dell'Unione Europea.

Quando, infatti, usciranno dal mondo del lavoro le generazioni del "baby boom" del dopoguerra, la forza lavoro subirà un calo pari al 7,5% su scala nazionale, con punte del -15,7% e del -14,3%, rispettivamente in Liguria e Piemonte (EUROSTAT, 2002).

Appare chiaro come questo possa avere grandi ripercussioni sull'assistenza socio-sanitaria, dal momento che gli ultraottantenni, dato l'alto grado di co-morbilità e di disabilità che li caratterizza, rappresentano la fascia di popolazione con i maggiori bisogni assistenziali.

Negli ultimi anni sono stati compiuti sempre maggiori sforzi, sia in termini di ricerca clinica che di spesa pubblica, atti a migliorare la prognosi di patologie tipiche dell'anziano il cui quadro nosografico è caratterizzato da un'alta prevalenza di malattie croniche.

Quest'ultime sono frutto da un lato di **interventi preventivi e curativi degli eventi acuti** che hanno portato ad una più elevata sopravvivenza, dall'altro del più lungo periodo di esposizione ai fattori di rischio. Tra le **malattie croniche** quella **cerebrovascolare**, oltre a rappresentare la **seconda causa di morte nei paesi industrializzati**, è la **prima causa di disabilità permanente**.

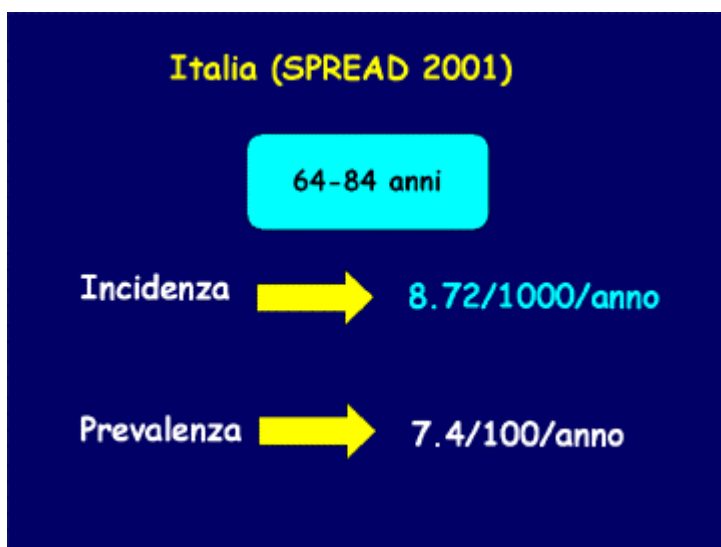
III. EPIDEMIOLOGIA

Secondo gli ultimi dati epidemiologici il rischio di stroke nella popolazione generale raddoppia ogni 10 anni a partire dai 55 anni di età ed il 72 % di tutti gli stroke si verifica dopo i 65 anni ⁽¹⁾.



La sua incidenza nei soggetti ultrasessantacinquenni varia tra i 12 ed i 20 casi/1000/anno e la prevalenza è compresa tra i 46 ed i 70 casi/1000/anno (1).

Appare quindi chiaro come l'incidenza della patologia cerebrovascolare aumenti progressivamente con l'aumentare dell'età, per cui se tre episodi su quattro si verificano in soggetti di età superiore ai sessantacinque anni, nelle persone che abbiano superato i settantacinque, i cosiddetti "grandi vecchi", l'incidenza sale ad uno su due ⁽²⁾.



In Italia l'incidenza di patologie cerebrovascolari nei pazienti ultrasessantacinquenni è di circa 8 casi/1000 abitanti l'anno mentre la prevalenza raggiunge i 7 casi/100/anno (dati SPREAD 2001). Tuttavia, i dati epidemiologici sembrano variare a seconda delle Regioni. Si contano infatti 155 nuovi casi di ictus su 100000 abitanti nella zona del Trasimeno ⁽³⁾, 215/100000 abitanti in Valle d'Aosta ⁽⁴⁾, fino ai 3.19 casi su 1000 abitanti registrati nel '98 nella provincia dell'Aquila ⁽⁵⁾.

IV. CLINICA

Dall'analisi della letteratura i pazienti cerebrovascolari anziani hanno di solito un quadro clinico d'esordio più grave rispetto ai pazienti giovani, una più alta mortalità a 30 giorni, ed un maggior numero di ricoveri in lungodegenza ⁽⁶⁾.

Ictus nel grande vecchio

1. quadro clinico più grave
2. Più alta mortalità a 30 gg
3. Maggior numero di ricoveri in lungodegenza

Asplund et al 1992

Tra i fattori clinici che concorrono nel determinare questo peggior outcome ve ne sono due che sembrano essere più importanti: la presenza di un quadro clinico iniziale più severo, e le ridotte capacità di recupero ⁽⁷⁾. Per quanto concerne il quadro clinico, pazienti cerebrovascolari anziani hanno più spesso un esordio con disturbo di coscienza, un deficit motorio severo, afasia, disturbi della deglutizione ed incontinenza urinaria ⁽⁸⁾. Tale quadro può essere indipendente dalla grandezza e dal tipo di lesione ⁽⁷⁾.

Quadro clinico più severo: Fattori determinanti

- ♣ Sesso femminile
 - ♣ Ricovero in lungodegenza
 - ♣ Basso Rankin score
- } pre-stroke
- ♣ Coma
 - ♣ Disfagia
 - ♣ Incontinenza urinaria
- } all'ingresso

Di Carlo et al 1999

Le ridotte capacità di recupero sono legate alla ridotta plasticità neuronale, alla scarsa motivazione, ed alla possibile presenza di disturbi cognitivi.

Ridotte capacità di recupero: perché?

- ↳ Ridotta plasticità neuronale
- ↳ Ridotta motivazione
- ↳ Maggiore incidenza di disturbi cognitivi

Per quanto riguarda la ridotta plasticità neuronale, studi neurofisiologici hanno dimostrato che l'invecchiamento fisiologico si accompagna sempre ad una serie di modificazioni neurobiologiche, anatomiche, e funzionali che si riflettono immancabilmente in una ridotta flessibilità neuronale ⁽⁹⁾. Tuttavia, anche nell'anziano è possibile osservare una certa flessibilità neuronale, sebbene il costo di tale operazione (in termini di impegno energetico) sia più elevato che nel giovane ⁽¹⁰⁾. Sul piano neurobiologico la ridotta plasticità neuronale è dovuta ad una riduzione di specifiche sottopopolazioni neuronali, alla perdita di alcune spine dendritiche (in particolare nella corteccia prefrontale), e di alcuni neurotrasmettitori (soprattutto dopaminergici) ⁽⁹⁾.

Ridotta brain plasticity

- ↳ ↓ specifiche sottopopolazioni di neuroni
- ↳ ↓ specifiche spine dendritiche (cortex prefrontale)
- ↳ ↓ specifici neurotrasmettitori (dopamina)

Inoltre, studi PET hanno dimostrato nei soggetti anziani un ipometabolismo nelle regioni frontali simile, ma meno importante, a quello riscontrato nei pazienti con malattia di Alzheimer ⁽¹¹⁾. Questo fattore potrebbe determinare un deficit attentivo che interferisce con l'apprendimento dei meccanismi riabilitativi. E' infatti noto che pazienti cognitivamente compromessi hanno una maggiore difficoltà nell'imparare e nel seguire le istruzioni date durante la fisioterapia.

Ciò determina un allungamento dei tempi di degenza nelle strutture riabilitative, ed un minor beneficio clinico complessivo rispetto ai soggetti non deteriorati. Infine, va segnalato che l'età di per sé è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di declino cognitivo. Nell'Helsinki Stroke Aging Memory Study disturbi cognitivi post-stroke erano presenti nel 69.7% dei pazienti anziani rispetto al 58,9% dei più giovani ($p=.014$) ⁽¹²⁾.

Disturbi cognitivi

Disturbi cognitivi post-stroke sono presenti nel 69.7% dei pazienti anziani rispetto al 58,9% dei più giovani ($p = .014$).

La presenza di una demenza pre-stroke aumenta il RR di mortalità precoce del 2.7

La demenza 6 mesi dopo lo stroke aumenta il RR di mortalità tardiva del 5.8

Pohjasvaara et al. 1997, Henon et al. 2003

Non va inoltre dimenticato che nel 16% circa dei pazienti il disturbo cognitivo è presente già prima dello stroke⁽¹³⁾.

V. TERAPIA

Dal punto di vista terapeutico la letteratura internazionale ha messo in evidenza alcune differenze nell'uso di farmaci sia nella fase acuta che nella prevenzione primaria e secondaria rispetto ai pazienti più giovani. L'Helsinki Stroke Aging Memory Study ha messo in evidenza che l'ictus nei soggetti anziani ha spesso un'eziologia cardiaca, essendo tali pazienti affetti frequentemente da coronaropatie, aritmie (in particolare la fibrillazione atriale) e scompenso cardiaco⁽¹²⁾.

A fronte di questi risultati, è stato più volte riscontrato uno scarso uso di farmaci anticoagulanti nella prevenzione primaria e secondaria nei pazienti grandi anziani affetti sia da fibrillazione atriale sia da infarto del miocardio, nonostante l'età avanzata non sia riconosciuta come una controindicazione assoluta all'uso di tali farmaci

Nella **tabella 1** sono riportati i risultati della meta-analisi di 16 studi randomizzati sull'uso dei farmaci antitrombotici nella fibrillazione atriale.

Tabella 1. Risultato della meta-analisi di 16 trials randomizzati sulla terapia antitrombotica nei pazienti con fibrillazione atriale

Terapia	Trials	Partecipanti	RRR (95% CI)
ACO vs placebo	6	2900	62 (48 a 72)
ASA vs placebo	6	3119	22 (2 a 38)
Alte dosi vs basse dosi di ACO	3	893	38 (- 20 a 78)
ASA vs basse dosi di ACO	2	934	15 (- 42 a 49)

Modificato da: Hart and Halperin, 1999

Da tale studio si evince chiaramente che la massima riduzione del rischio relativo di stroke si ottiene con l'uso di anticoagulanti orali a piene dosi ⁽¹⁴⁾.

E' stato inoltre messo in evidenza che la terapia più efficace nella prevenzione secondaria dell'ictus in pazienti con infarto del miocardio è l'associazione tra aspirina e anticoagulanti orali ⁽¹⁵⁾.

Tuttavia, è noto che nella pratica clinica almeno 1/4 dei pazienti affetti da fibrillazione atriale non riceve farmaci anticoagulanti ⁽¹⁶⁾.



Lo scarso uso di tali farmaci è naturalmente legato al timore di sanguinamenti secondari. Dall'analisi dei dati presenti in letteratura, il rischio di sanguinamenti "fatali" sotto terapia anticoagulante è intorno allo 0.25% per anno, quello di sanguinamenti "maggiori" è dell'1.1% per anno, e quello di sanguinamenti "minori" del 6.2% per anno ⁽¹⁷⁾.



Tra i fattori associati con un maggiore rischio di sanguinamento l'età > 75 anni, la razza nera, il sesso femminile, la pressione arteriosa (PA) sistolica superiore a 160 mmHg, il diabete, ed un INR > 4 sono quelli che vengono più spesso riportati in letteratura ⁽¹⁸⁾.

Fattori associati con sanguinamenti intracranici

- Età ≥ 75 y
- razza nera
- Donne
- Storia di ictus
- PA sistolica ≥ 160 mmHg
- Diabete
- INR > 4
- pz che assumono > 3 farmaci/die

Brass et al 2000, Wehinger et al 2001

Un discorso a parte va fatto per la trombolisi. Un'analisi retrospettiva dei dati NINDS ha mostrato che i pazienti anziani trattati con rt-PA non hanno un maggior rischio di emorragie rispetto ai pazienti più giovani⁽¹⁹⁾. Ciononostante, in Italia le linee guida SPREAD indicano tra le controindicazioni al trattamento con rt-PA un'età superiore ad 80 anni.

Un altro argomento importante nella gestione del paziente grande anziano con ictus è quello legato all'uso dei farmaci antiipertensivi. E' ormai noto che in pazienti di età compresa tra 40 e 70 anni ogni incremento di 20 mmHg della PA sistolica e di 10 mmHg della diastolica si associa ad un aumento di più del doppio del death rate per stroke⁽²⁰⁾.



Antiipertensivi

Il rischio di stroke negli ipertesi è tanto più elevato quanto da più tempo si è ipertesi.

In pazienti di età compresa tra 40 e 70 anni ogni incremento di 20 mmHg della PA sistolica e di 10 mmHg della diastolica si associa ad un aumento di più del doppio del death rate per stroke.

Seshadri 2001

Tuttavia, mentre è cruciale trattare la pressione arteriosa nella prevenzione primaria (e secondaria) dello stroke, meno chiaro è cosa fare nella fase iper-acuta dell'ictus. In altre parole, resta da chiarire se abbassare troppo la pressione arteriosa nella fase acuta dell'ictus possa agire negativamente sulla cosiddetta penombra ischemica. Il danno deriverebbe da un disturbo dell'autoregolazione del flusso ematico cerebrale (CBF). In genere, l'autoregolazione mantiene il CBF intorno a 55-60 ml/100 gr/min in rapporto ad un range piuttosto ampio di PA (tra 60-125 mmHg di PA media).

Autoregolazione



L'autoregolazione mantiene il CBF intorno a **55-60 ml/100 gr/min** in rapporto ad un range piuttosto ampio di PA (tra 60-125 mmHg di PA media).

Quando il CBF scende di circa il 30% si ha l'ipossia cerebrale (in genere a 40 mmHg). Pazienti ipertesi e gli anziani hanno un'autoregolazione spostata più in alto, per cui l'ipossia si verifica a livelli più alti di PA (intorno a 70 mmHg).

Autoregolazione

Quando il CBF scende di circa il 30% si ha l'ipossia cerebrale (in genere a **40 mmHg**).

Pazienti ipertesi e gli anziani hanno un'autoregolazione spostata più in alto per cui l'ipossia si verifica a livelli più alti di PA (intorno a **70 mmHg**).

Tenendo in considerazione tutti questi fattori secondo le linee guida SPREAD la correzione della PA nei pazienti ischemici non è indicata fino a valori di PA media = 130 mmHg o di sistolica < 220 mmHg. Negli emorragici i valori di riferimento sono PA sistolica > 180 mmHg, PA diastolica > 105 mmHg.

SPREAD 2001

La correzione della PA nei pazienti ischemici non è indicata fino a valori di PA **media** ≤ 130 mmHg o di **sistolica** < 220 mmHg.

Negli emorragici i valori di riferimento sono PA **sistolica** > 180 mmHg, PA **diastolica** > 105 mmHg.

Nel caso di una crisi ipertensiva la scelta andrà verso farmaci a somministrazione endovenosa facilmente dosabili, di breve durata e con minimo effetto vasodilatatorio cerebrale per il pericolo dell'incremento della pressione intracranica quali il Labetalolo, l'Urapidil o l'Enalapril. L'uso dei calcioantagonisti sublinguali non è indicato per la notevole rapidità di azione (SPREAD 2001).

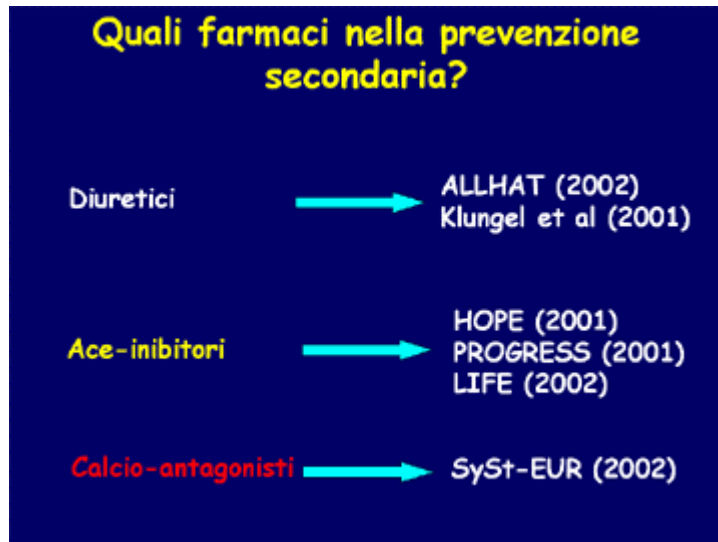
Come trattare? (SPREAD 2001)

Farmaci ev facilmente dosabili e di breve durata e minimo effetto vasodilatatorio cerebrale per il pericolo dell'incremento della pressione intracranica

- Labetalolo
- Urapidil
- Enalapril

Non è indicato l'uso di calcioantagonisti sublinguali per la rischiosa rapidità d'azione di questo tipo di somministrazione.

Per quanto riguarda sia la prevenzione primaria che secondaria, la scelta può ricadere sia sui diuretici ^(21, 22), sia sugli ace-inibitori ^(23, 24, 25) che sui calcioantagonisti ⁽²⁶⁾ a seconda dei casi.



Nella scelta del farmaco va inoltre tenuto in considerazione il possibile effetto neuroprotettivo e stabilizzante delle placche arteriosclerotiche di alcuni farmaci antiipertensivi (ace-inibitori).

VI. CONCLUSIONI e BIBLIOGRAFIA

Conclusioni

L'ictus rappresenta ancora oggi uno dei maggiori problemi sanitari per gli anziani sia in termini prognostici che assistenziali. La specificità neurobiologica del soggetto 'grande anziano' (ultraottantenne) esige parziali adattamenti terapeutici, sia nella fase acuta che in profilassi, ma non esistono controindicazioni assolute all'uso di farmaci trombolitici, anticoagulanti o di molecole in grado di migliorare il recupero motorio e cognitivo come serotoninergici, dopaminergici o colinomimetici.

Bibliografia

- (1) Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, 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.
- (2) La Rosa F, Celani MG, Duca E, Righetti E, Saltalamacchia G, Ricci S.
Stroke care in the next decades: a projection derived from a community-based study in Umbria, Italy.
Eur J Epidemiol. 1993;9:151-4.
- (3) Ricci S, Celani MG, La Rosa F, Vitali R, Duca E, Ferraguzzi R, Paolotti M, Seppoloni D, Caputo N, Chiurulla C, et al.
SEPIVAC: a community-based study of stroke incidence in Umbria, Italy.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1991;54:695-8.
- (4) D'Alessandro G, Di Giovanni M, Roveyaz L, Iannizzi L, Compagnoni MP, Blanc S, Bottacchi E.
Incidence and prognosis of stroke in the Valle d'Aosta, Italy. First-year results of a community-based study.
Stroke. 1992;23:1712-5.
- (5) Marini C, Triggiani L, Cimini N, Ciancarelli I, De Santis F, Russo T, Baldassarre M, di Orio F, Carolei A.
Proportion of older people in the community as a predictor of increasing stroke incidence.
Neuroepidemiology. 2001;20:91-5.
- (6) Asplund K, Carlberg B, Sundstrom G.
Stroke in the elderly. Observations in a population-based sample of hospitalized patients.
Cerebrovasc Dis 1992;2:152-157.
- (7) Nakayama H, Jørgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS.
The influence of age on stroke outcome.

Stroke 1994;25:808-813.

(8) Di Carlo A, Lamassa M, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, Wolfe CDA, Tilling K, Ebrahim S, Inzitari D for the European BIOMED Study of Stroke Care Group. Stroke in the very old.

Clinical presentation and determinants of 3-month functional outcome: a European perspective.

Stroke 1999;30:2313-2319.

(9) Li SC, Dinse HR

Aging of the brain, sensorimotor, and cognitive processes.

Neurosci Biobehav Rev. 2002;26:729-32.

(10) Li KZ, Lindenberger U.

Relations between aging sensory/sensorimotor and Neurosci

Biobehav Rev. 2002;26:777-83.

(11) Mielke R, Kessler J, Szelies B, Herholz K, Wienhard K, Heiss WD.

Normal and pathological aging--findings of positron-emission-tomography.

J Neural Transm. 1998;105:821-37.

(12) Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Vataja R, Kaste M.

Dementia three months after stroke. Baseline frequency and effect of different definitions of dementia in the Helsinki Stroke Aging Memory Study (SAM) cohort.

Stroke 1997;28:785-92.

(13) Henon H, Pasquier F, Durieu I, Godefroy O, Lucas C, Lebert F, Leys D.

Preexisting dementia in stroke patients. Baseline frequency, associated factors, and outcome.

Stroke. 1997;28:2429-36.

(14) Hart RG, Halperin JL.

Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention.

Ann Intern Med. 1999;131:688-95.

(15) Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H.

Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction.

N Engl J Med. 2002;347:969-74.

(16) Kalra L, Perez I, Melbourn A.

Risk assessment and anticoagulation for primary stroke prevention in atrial fibrillation.

Stroke. 1999;30:1218-22.

(17) Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, Erba N, Moia M, Ciavarella N, Devoto G, Berrettini M, Musolesi S.

Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy.

Lancet. 1996;348:423-8.

(18) Wehinger C, Stollberger C, Langer T, Schneider B, Finsterer J.

Evaluation of risk factors for stroke/embolism and of complications due to anticoagulant therapy in atrial fibrillation.

Stroke. 2001;32:2246-52.

(19) Effect of intravenous recombinant tissue plasminogen activator on ischemic stroke lesion size measured by computed tomography. NINDS;

The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group.

Stroke. 2000;31:2912-9.

(20) Seshadri S, Wolf PA, Beiser A, Vasan RS, Wilson PW, Kase CS, Kelly-Hayes M, Kannel WB, D'Agostino RB.

Elevated midlife blood pressure increases stroke risk in elderly persons: the Framingham Study.

Arch Intern Med. 2001;161:2343-50.

(21) Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT).

JAMA. 2002;288:2998-3007.

(22) Klungel OH, Heckbert SR, Longstreth WT Jr, Furberg CD, Kaplan RC, Smith NL, Lemaitre RN, Leufkens HG, de Boer A, Psaty BM.

Antihypertensive drug therapies and the risk of ischemic stroke.

Arch Intern Med. 2001;161:37-43.

(23) Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J.

Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial.

BMJ. 2002;324:699-702.

(24) Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack.

Lancet. 2001;358:1033-41.

(25) Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Snapinn S, Wedel H.

Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy.

JAMA. 2002;288:1491-8.

(26) Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremera B, Laks T, Kopalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Birkenhager WH.

The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study.

Arch Intern Med. 2002;162:2046-52