

REACH, PATHOS e SIRIO: quali indicazioni nella gestione della patologia aterotrombotica

REACH, PATHOS and SIRIO: indications for managing atherothrombosis

Davide Imberti *, Matteo Giorgi Pierfranceschi, Enrico Sverzellati, Sergio Orlando

Centro Trombosi, UO Medicina Interna Area Critica, Dipartimento di Emergenza, Ospedale Civile di Piacenza

KEY WORDS

Atherothrombosis
Risk factors
Diagnosis
Treatment
Prognosis

Summary **BACKGROUND** Atherothrombosis includes a broad spectrum of clinical manifestations (coronary artery disease, cerebrovascular disease and peripheral artery disease) and is associated with the main causes of morbidity and mortality on a world-wide scale. Thus far, most of the available information on atherothrombosis has been derived especially from randomized clinical trials (RCTs). Due to their strict inclusion and exclusion criteria, RCTs not always provide an accurate view of the entire spectrum of atherosclerotic clinical syndromes and are not fully representative of the real-world situation. Recently, three important observational clinical studies performed in unselected populations (REACH, PATHOS, SIRIO) have described the demographic characteristics, risk profiles, management and prognosis of a very large cohort of patients suffering from atherothrombosis. **AIM OF THE STUDY** In this article we focus on the description of the main results of REACH, PATHOS and SIRIO studies and we discuss about their relevance in the daily clinical practice.

Introduzione

L'aterotrombosi comprende un ampio spettro di differenti manifestazioni cliniche caratterizzate da eventi ischemici a carico soprattutto del circolo cerebrale, coronarico e degli arti inferiori; tali patologie sono un'importante causa di morte e disabilità e rappresentano una delle più frequenti cause di morbidità nei Paesi industrializzati [1-8]. Fino a poco tempo fa, le conoscenze relative ai fattori di rischio, alle caratteristiche cliniche e agli approcci terapeutici del paziente con aterotrombosi derivavano soprattutto dai risultati di trial clinici randomizzati; è altresì noto che, in ragione dei ristretti criteri di inclusione ed esclusione, non sempre tali studi rispecchiano fedelmente le reali dimensioni della patologia, le sue differenti manifestazioni cliniche e l'effettivo approccio terapeutico nella pratica clinica quotidiana. Grande interesse, quindi, hanno suscitato i risultati di tre importanti studi osservazionali recenti, che hanno indagato diversi aspetti della patologia aterotrombotica (studi REACH, PATHOS e SIRIO) [9-12] (Tab. 1).

Questi studi nel complesso si propongono di verificare quali siano nella pratica clinica gli effettivi fattori di rischio dell'aterotrombosi, le strategie diagnostiche e gli aspetti prognostici, unitamente alle indicazioni terapeutiche attuali e la loro rispondenza alle linee guida.

Studio REACH

REACH (*Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry*) è il primo registro internazionale che si è proposto di verificare quali siano nella pratica clinica gli

Tabella 1 Caratteristiche principali dei pazienti arruolati negli studi REACH, PATHOS, SIRIO

Studio	Setting	Patologia	N. pazienti
REACH	Ambulatoriali	CAD, CVD, PAD ≥ 3 FR per AT	67.888
PATHOS	Ricoverati	CAD, CVD acuto	1.769
SIRIO	Ricoverati	CVD acuto	3.018

Legenda: CAD = *Coronary Artery Disease*; CVD = *Cerebrovascular Disease*; PAD = *Peripheral Arterial Disease*; FR = Fattori di Rischio; AT = Aterotrombosi.

* Corrispondenza:

Davide Imberti, Centro Trombosi, UO Medicina Interna Area Critica, Dipartimento di Emergenza, Ospedale Civile di Piacenza, via Taverna 49, 29100 Piacenza, e-mail: d.imberti@ausl.pc.it

effettivi fattori di rischio dell'aterotrombosi e la sua storia naturale, le indicazioni terapeutiche attuali e la loro rispondenza alle linee guida, evidenziando altresì eventuali differenze geografiche e razziali [9].

Nel registro REACH sono stati inclusi complessivamente 67.888 pazienti ambulatoriali di età > 45 anni, arruolati tra il 2003 e il 2004 in 5.473 Centri distribuiti in 44 Paesi (Tab. 2). I criteri di inclusione erano costituiti dalla presenza di una malattia aterotrombotica conclamata (cardiopatia ischemica in 40.258 pazienti, cerebrovasculopatia ischemica in 18.843 pazienti, arteriopatia periferica in 8.273 pazienti) oppure dalla coesistenza di almeno tre fattori di rischio per aterotrombosi (abitudine al fumo, età ≥ 65 anni nell'uomo o ≥ 70 anni nella donna, diabete, ipercolesterolemia, nefropatia diabetica, ipertensione, *Ankle-Brachial Index*, ABI, < 0,9, stenosi carotidea asintomatica $\geq 70\%$, presenza di almeno una placca carotidea) (12.389 pazienti).

I risultati sono stati molto chiari e di grande interesse, sia per quanto riguarda i fattori di rischio e di presentazione clinica sia per gli aspetti relativi alla terapia.

I fattori di rischio per aterotrombosi sono risultati complessivamente simili in tutto il mondo, essendo costituiti soprattutto da ipertensione arteriosa (presente nell'81,8% dei pazienti), ipercolesterolemia (72,4%), diabete (44,3%), obesità (46,6%), sovrappeso (39,8%), fumo di sigaretta (56,9%); la distribuzione dei fattori di rischio, inoltre, è stata sovrapponibile nei vari sottogruppi dei pazienti arruolati (Tab. 3). Tra i pazienti con aterotrombosi sintomatica, circa il 16% presentava un interessamento polidistrettuale clinicamente manifesto.

Frequente era altresì il sottoutilizzo dei farmaci ipolipizzanti (impiegati solamente nel 75% dei casi) e antiaggreganti (prescritti in circa l'80% dei pazienti) (Fig. 1), ma anche gli interventi sullo stile di vita non erano ottimali; basti pensare, per esempio, che circa il 15% dei pazienti con malattia aterotrombotica sintomatica faceva ancora uso abituale di tabacco (Tab. 3).

Un altro dato interessante è che spesso non erano adeguatamente controllati alcuni fattori di rischio già noti, oppure che questi ultimi erano stati diagnosticati per la prima volta in un rilevante numero di pazienti. Per esempio, i

Tabella 2 Registro REACH: distribuzione geografica dei Centri partecipanti

Oltre 67.888 pazienti reclutati tra dicembre 2003 e giugno 2004 in 5.473 Centri di 44 Paesi (oltre 15 pazienti reclutati per ogni Centro; oltre 20 pazienti per Centro negli Stati Uniti)

Asia	5.987	Europa	23.830			Nordamerica	28.330
Cina	711	Austria	1.590	Olanda	332	Canada	1.998
Corea del Sud	510	Belgio	391	Portogallo	221	Stati Uniti	26.332
Filippine	1.039	Bulgaria	1.000	Regno Unito	625	America Latina	1.970
Hong Kong	195	Danimarca	425	Romania	2.017	Brasile	444
Indonesia	504	Finlandia	311	Russia	999	Cile	256
Malesia	527	Francia	4.653	Spagna	2.551	Messico	915
Singapore	894	Germania	5.544	Svizzera	698	Interlatina*	355
Tailandia	526	Grecia	708	Ucraina	600		
Taiwan	1.081	Lituania	100	Ungheria	965		
Medio Oriente	863	Giappone	5.121			Oceania	2.877
Arabia Saudita	203	REACH Registry Japan				Australia	2.877
Emirati Arabi	150	(settembre-dicembre 2004)					
Israele	390						
Libano	120						

* Interlatina: Panama, Costa Rica, Cuba, Repubblica Dominicana, Ecuador, Guatemala, Perù.

Tabella 3 Registro REACH: caratteristiche dei pazienti all'arruolamento (dati in percentuale)

	Totale (N = 67.888)	Sintomatici (N = 55.499)	Solo FR multipli (N = 12.389)
Età media (anni) (deviazione standard)	68,5 (10,1)	68,4 (10,1)	69,0 (9,8)
Maschi	63,7	66,9	49,5
Diabete	44,3	37,5	74,9
Ipercolesterolemia	81,8	80,0	90,3
Sovrappeso (25 < BMI < 30)	72,4	70,2	82,2
Obesità (BMI > 30)	39,8	40,9	35,0
Tabagismo (pregresso)	30,2	27,4	42,4
Tabagismo (corrente)	41,6	44,6	28,4
	15,3	14,4	19,2

Legenda: BMI = *Body Mass Index*; FR = Fattori di Rischio.

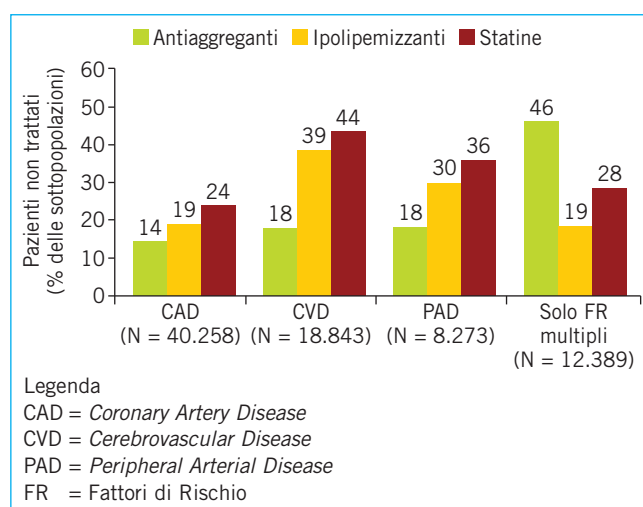


Figura 1 Registro REACH: sottoutilizzo dei farmaci in tutte le sottopopolazioni arruolate

I livelli pressori erano alti al momento dell'arruolamento nel 55% circa dei pazienti con anamnesi positiva e nel 27% dei pazienti con anamnesi negativa per ipertensione arteriosa; inoltre, nel 5% circa dei pazienti è stato riscontrato un diabete e nel 36,5% un'intolleranza ai carboidrati, sconosciuti fino al momento dell'inclusione nello studio.

I dati relativi al follow-up a un anno dei pazienti arruolati nel registro REACH sono stati pubblicati recentemente [10] e hanno dimostrato come la patologia aterotrombotica, ancorché in fase di stabilità clinica, si associ a un elevato numero di eventi cardiovascolari nel follow-up (**Tab. 4**). In particolare, l'incidenza dell'end-point cumulativo a 12 mesi dall'arruolamento di morte cardiovascolare, infarto miocardico acuto (IMA), stroke e ricovero per cause vascolari è stata complessivamente del 12,8% (14,4% nei pazienti sintomatici; 5,3% nei pazienti con solo fattori di rischio). Un altro dato interessante è che la localizzazione polidistrettuale dell'aterotrombosi è risultata associata a un rischio molto elevato di eventi vascolari; infatti, l'incidenza a un anno dell'end-point primario è stata rispettivamente del 12,5% nei pazienti con interessamento di un

solo distretto vascolare, del 21,1% di due distretti e del 26,2% di tre distretti.

In conclusione, il registro REACH ha fornito importanti informazioni relative alla prevalenza, alla diagnosi e alla terapia dei fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da aterotrombosi, dimostrando che:

- i pazienti affetti da aterotrombosi hanno un elevato profilo di rischio vascolare e frequentemente tale patologia è multidistrettuale;
- la patologia aterotrombotica, ancorché in fase di stabilità clinica, si associa a un elevato numero di eventi cardiovascolari nel follow-up;
- sia le terapie mediche sia gli interventi sullo stile di vita sono costantemente sottoutilizzati, indipendentemente dall'area geografica e dal tipo di patologia aterotrombotica;
- soprattutto le statine e il trattamento antiaggregante vengono prescritti in misura insufficiente;
- l'approccio terapeutico varia sensibilmente tra i differenti specialisti che partecipano alla gestione del paziente con aterotrombosi;
- soltanto in una minoranza dei pazienti i fattori di rischio (pressione arteriosa, glicemia, colesterolemia, peso corporeo e astensione dal fumo di sigaretta) sono ben controllati;
- esiste un'importante differenza tra quanto raccomandano le linee guida e la pratica clinica quotidiana.

Studio PATHOS

I pazienti con anamnesi di IMA, angina instabile (AI), ictus ischemico o attacco ischemico cerebrale transitorio (TIA) hanno un rischio elevato di sviluppare ulteriori eventi ischemici [13,14]; è stato, inoltre, già evidenziato come la presenza contestuale di arteriopatia periferica in pazienti affetti da cardiopatia ischemica e cerebrovasculopatia arteriosclerotica aumenti il rischio di sviluppare ulteriori eventi sia precoci che tardivi [15,16]. Occorre tenere conto, però, che solo una piccola parte dei pazienti con ridotto indice caviglia/braccio è sintomatica per *claudicatio* [17] e per ta-

Tabella 4 Registro REACH: eventi cardiovascolari dopo un anno di follow-up (percentuali di pazienti)

	Totale (N = 64.977)	Sintomatici (N = 53.390)	Solo FR multipli (N = 11.766)
Morte (tutte le cause)	2,6	2,8	1,5
Morte cardiovascolare	1,7	1,8	0,8
Infarto miocardico acuto non fatale	1,1	1,2	0,8
Stroke non fatale	1,7	1,9	0,8
Morte cardiovascolare/infarto miocardico acuto/stroke	4,2	4,7	2,2
Morte cardiovascolare/infarto miocardico acuto/stroke/ricoveri per eventi aterotrombotici*	12,8	14,4	5,3

* Inclusi attacchi ischemici transitori, angina instabile, arteriopatia periferica.

Legenda: FR = Fattori di Rischio.

Fonte: Steg PG, et al. JAMA 2007;297(11):1197-206.

le motivo l'arteriosclerosi degli arti inferiori deve essere ricercata attraverso la misurazione dell'ABI [18].

Lo studio PATHOS (*Polyvascular Atherothrombosis Observational Survey*) ha permesso di quantificare la percentuale di pazienti che, ricoverati in ospedale per eventi vascolari acuti coronarici e cerebrali, presentavano un ridotto ABI e di comprendere in che modo questo valore fosse predittivo del rischio di sviluppare un nuovo evento cardiovascolare acuto fatale o non fatale nell'anno successivo [11].

Sono stati arruolati pazienti consecutivi, ricoverati per evento vascolare acuto coronarico o cerebrale (IMA, AI, ictus, TIA); criteri di esclusione erano un'aspettativa di vita < 6 mesi, l'ictus emorragico e cardioembolico. L'end-point primario dello studio era valutare l'incidenza di arteriopatia periferica in pazienti ricoverati per un evento ischemico acuto cerebro o cardiovascolare, e registrare nei 12 mesi successivi le recidive vascolari o gli eventi fatali di qualsiasi natura. L'ABI è stato calcolato secondo i criteri di McDermott [18] e ritenuto patologico per valori $\geq 0,90$.

I risultati, ottenuti in 1.758 pazienti [1.003 ricoverati per sindrome coronarica acuta (633 IMA = 36%; 370 AI = 21%) e 755 per eventi cerebrovascolari (502 stroke = 28,6%; 253 TIA = 14,4%)], hanno mostrato valori patologici di ABI in 526 soggetti (29,9%) di cui 273 (27,2%) con sindrome coronarica acuta e 253 (33,5%) con ischemia cerebrale.

La mediana del periodo di osservazione è stata di 372 giorni e ha evidenziato 134 nuovi eventi in 130 diversi pazienti (7,4%). Nei pazienti con ABI patologico, il 10,8% ha presentato nuovi eventi rispetto al 5,9% riscontrato nei pazienti con ABI normale (OR 1,96; (IC 95%: 1,36-2,81); la frequenza di morte per eventi vascolari è stata del 5,9% nei pazienti con ABI patologico e del 2,9% nei pazienti con ABI normale (Fig. 2).

Si è riscontrata, inoltre, una correlazione lineare tra la riduzione dell'ABI e gli eventi vascolari; infatti, stratificando i pazienti per il valore di ABI (molto ridotto < 0,6; ridotto 0,6-0,9; normale > 0,9) si è osservata una più alta incidenza di eventi nei pazienti con ABI ridotto (Fig. 3).

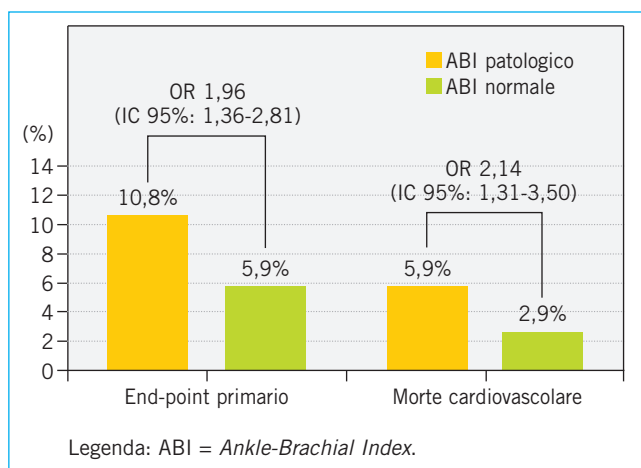


Figura 2 Studio PATHOS: percentuale di pazienti con eventi cardiovascolari validati durante i 12 mesi di follow-up (mediana 372 giorni)

Da questi risultati si possono trarre alcune considerazioni:

- un ABI patologico, riscontrato nel 30% circa dei pazienti arruolati, è un fattore di rischio indipendente per un'evoluzione sfavorevole in soggetti ospedalizzati per sindrome coronarica acuta ed eventi cerebrovascolari acuti;
- la frequenza di nuovi eventi cardiovascolari e di morte per qualsiasi causa risulta significativamente più elevata nei pazienti con ABI patologico, e tale differenza è presente già nel primo anno di osservazione dopo l'evento qualificante (10,8% vs 5,9%);
- la morte è stata l'evento avverso più frequente e, in particolare, la morte cardiovascolare si è verificata nell'81,7% dei casi.

L'elevato tasso di ABI patologico (circa il 30%) in una vasta coorte di pazienti affetti da SCA o stroke ne avvalorava il significato clinico. L'incidenza di ABI patologico è risultata più elevata nei pazienti che qualificavano per eventi cerebrovascolari (33,5%) rispetto a quelli ricoverati per sindrome coronarica acuta (27,2%), probabilmente per l'età più avanzata dei primi.

In conclusione, lo studio PATHOS ha dimostrato che un ABI patologico si riscontra in un terzo dei pazienti con ischemia acuta cerebrale o miocardica e identifica una popolazione ad alto rischio di recidiva di eventi cardiovascolari, meritevole di un monitoraggio clinico più stretto e di un approccio terapeutico più aggressivo.

Studio SIRIO

Lo studio SIRIO (*Stroke in Italy and Related Impact on Outcome*) ha raccolto informazioni dettagliate sul management dei pazienti colpiti da ictus nelle Neurologie italiane con o senza stroke-unit. È uno studio multicentrico, osservazionale, in cui ogni Centro ha registrato i casi consecutivi di ictus ischemico ed emorragico, esclusi le emorragie subaracnoidee e i TIA, per un periodo non superiore a 4 mesi e con un massimo di 60 casi [12].

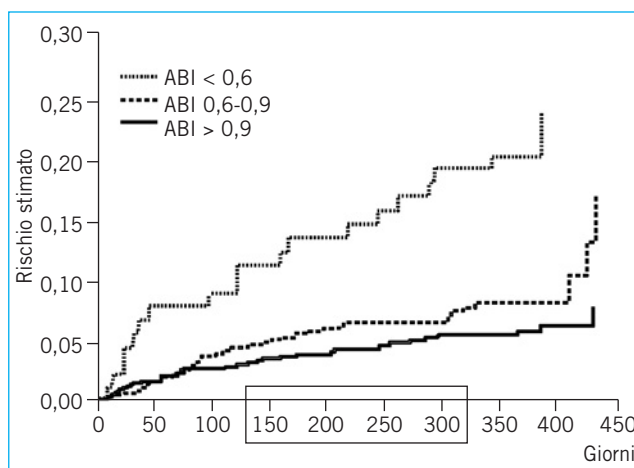


Figura 3 Studio PATHOS: rischio cumulativo per tutte le categorie di eventi cardiovascolari rispetto ai valori di Ankle-Brachial Index (ABI)

Da gennaio a ottobre 2005 sono stati registrati i casi di ictus con deficit valutabili mediante la scala dell'ictus del National Institute of Health (NIHSS) [19], la scala di Rankin [20] e l'indice di Barthel [21] e diagnosticati con tomografia computerizzata (TC) e/o risonanza magnetica nucleare (RMN). I dati raccolti includevano informazioni anagrafiche, fattori di rischio, comorbidità, modalità di trasporto in ospedale e i tempi trascorsi tra l'evento, l'accettazione in ospedale e l'esecuzione delle indagini diagnostiche (TC e RMN). Inoltre venivano registrati i farmaci assunti prima del ricovero e le cure prescritte in dimissione.

Nei 103 Centri partecipanti sono stati reclutati 3.018 casi (56,7% maschi e 43,3% femmine), di età media di 74,2 anni. Sono stati arruolati 2.573 pazienti per ictus ischemico (85,3%; 57% maschi; età media $71,9 \pm 12,3$ anni), 444 per ictus emorragico (14,7%; 54,8% maschi; età media $73,3 \pm 11,7$ anni), con netta prevalenza di stroke ischemico nelle fasce d'età più avanzate.

Circa la metà dei pazienti con ictus è giunta in ospedale con ambulanza (51%), con prevalenza per gli emorragici (63,3%) rispetto agli ischemici (48,8%). Il tempo intercorso tra evento e arrivo in ospedale era in media di 150 minuti per le forme ischemiche e 120 minuti per quelle emorragiche; meno del 30% dei pazienti giungeva in ospedale entro i primi 90 minuti dall'evento acuto; il 2,8% dei casi si presentava in corso di ospedalizzazione, spesso per accertamenti riguardo ai sintomi prodromici all'evento ischemico.

Indagini diagnostiche strumentali quali la TC e la RMN sono state prescritte ed eseguite in tutti i pazienti (solo RMN nel 2,9% dei pazienti). Il tempo medio intercorso tra l'ospedalizzazione e l'esame strumentale era di 60 minuti per le emorragie e di 157 minuti per le ischemie; soltanto il 30% dei pazienti ha completato l'indagine entro 60 minuti (45,6% delle emorragie e 27,7% delle ischemie). L'ecocolorDoppler dei tronchi sovraortici è stato effettuato nel 76,7% delle ischemie e, in particolare, non è stato eseguito nel 26% dei soggetti con evento di origine aterotrombotica; l'ecocardiogramma è stato effettuato solo nel 42% dei pazienti con ictus ischemico e anamnesi di coronaropatia; l'ecoDoppler transcranico è stato eseguito solo nell'11,9% dei casi di ictus ischemico.

Dal punto di vista eziologico, secondo la classificazione TOAST [22], si è trattato nel 29,4% dei casi di eventi secondari a patologia delle grandi arterie, nel 24,6% secondari a episodi cardioembolici e nel 26,2% secondari a occlusione delle piccole arterie; i rimanenti casi erano dovuti a cause indefinite o ad altre cause.

Nelle forme ischemiche, il 70% dei pazienti presentava all'ingresso da 2 a 5 patologie associate (comorbidità) (Fig. 4).

I fattori di rischio più frequenti al momento del ricovero erano l'ipertensione, presente con una frequenza sovrapponibile (70/71,4%) nei pazienti ischemici ed emorragici, e l'eccesso ponderale (obesi: 11,3/11,3%; sovrappeso: 44,8/39,4%) rispettivamente; il diabete (25/17%), il fumo di sigaretta (21/12%), la cardiopatia ischemica (19/12%), l'Arteriopatia Obliterante Periferica (AOP) (7/5%) prevalevano invece nel gruppo degli ictus ischemici.

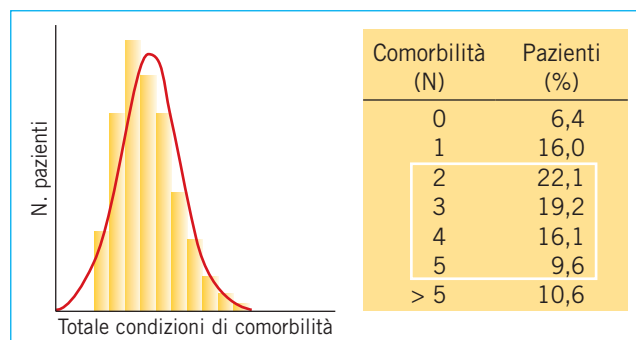


Figura 4 Studio SIRIO: comorbidità nei pazienti con ictus ischemico

Un'importante informazione che si evince dall'anamnesi farmacologica dei pazienti arruolati è che prima dell'evento ischemico cerebrale solo il 36% circa dei pazienti assumeva un antiaggregante piastrinico e appena il 5,4% un anticoagulante orale (Tab. 5); tale risultato assume ancor più significato se si osserva che una patologia aterotrombotica (AOP, coronaropatia, anamnesi di TIA e pregressi ictus ischemici) era presente nel 77% dei casi e la fibrillazione atriale nel 21% dei casi. I pazienti colpiti da ictus ischemico sono stati trattati con antiaggreganti nel 72,9% dei casi, con eparina nel 42,9% dei casi e 20 pazienti sono stati sottoposti a procedure chirurgiche di rivascolarizzazione o decompressione. Solo in 20 Centri è stata praticata la fibrinolisi sistemica o locoregionale nel 10% circa dei pazienti ricoverati per ictus ischemico.

In conclusione, i risultati dello studio SIRIO forniscono un aiuto importante nella gestione delle malattie cerebrovascolari e nella definizione dei percorsi logistico-organizzativi intra ed extraospedalieri, dimostrando in particolare che:

- il paziente con ictus presenta frequentemente molteplici fattori di rischio per aterotrombosi;

Tabella 5 Studio SIRIO: trattamenti prima dell'evento nei pazienti con ictus ischemico

Trattamenti prescritti	Pazienti (%)
Antitrombotici	
• Nessuno	56,4
• Antiaggreganti	36,6
• Anticoagulanti	5,4
• Eparina	1,6
Altri trattamenti	81,6
• Cardiovascolari	64,1
• Tratto alimentare/metabolismo	15,8
• Sistema nervoso centrale	13,6
Altri trattamenti, maggiori categorie	
• Sartani	19,3
• Calcio-antagonisti	9,4
• Cardiotonici	10,6
• Diuretici	9,7
• Antidiabetici	9,5
• β -bloccanti	6,5
• Ipolidemizzanti	5,2

- la terapia antiaggregante e anticoagulante in atto prima dell'evento cerebrovascolare è sottoutilizzata;
- il paziente con ictus necessita di un percorso dedicato fra territorio e ospedale al fine di ottimizzare la gestione della fase acuta intra ed extraospedaliera.

Bibliografia

- [1] Criqui MH. Peripheral arterial disease – Epidemiological aspects. *Vasc Med* 2001;6(3 Suppl):3-7.
- [2] Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286(11):1317-24.
- [3] Clagett GP, Sobel M, Jackson MR, Lip GY, Tangelder M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(Suppl 3):609-26S.
- [4] Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *J Am Coll Cardiol* 2006;47(6):1239-312.
- [5] Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J* 2004;25(14):1197-207.
- [6] Mas JL. Atherothrombosis: management of patients at risk. *Int J Clin Pract* 2005;59(4):407-14.
- [7] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324(7329):71-86.
- [8] The SPREAD Collaboration. Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. IV Ed. Milano: Catel, 2005:41-8.
- [9] Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295(2):180-9.
- [10] Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al; REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297(11):1197-206.
- [11] Agnelli G, Cimminiello C, Meneghetti G, Urbinati S; the Polyvascular Atherothrombosis Observational Survey (PATHOS) Investigators. Low ankle-brachial index predicts an adverse 1-year outcome after acute coronary and cerebrovascular events. *J Thromb Haemost* 2006;4(12):2599-606.
- [12] Toso V, Carolei A, Gensini GF, et al; SIRIO Study Investigators. The Stroke in Italy and Related Impact on Outcome (SIRIO) study: design and baseline data. *Neurol Sci* 2006;27(Suppl 3):S263-7.
- [13] Yusuf S, Flather M, Pogue J, et al. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) Registry Investigators. *Lancet* 1998;352(9127):507-14.
- [14] Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke recurrence: predictors, severity, and prognosis. The Copenhagen Stroke Study. *Neurology* 1997;48(4):891-5.
- [15] Chiu JH, Topol EJ, Whitlow PL, et al. Peripheral vascular disease and one-year mortality following percutaneous coronary revascularization. *Am J Cardiol* 2003;92(5):582-3.
- [16] Eagle KA, Rihal CS, Foster ED, Mickel MC, Gersh BJ. Long-term survival in patients with coronary artery disease: importance of peripheral vascular disease. The Coronary Artery Surgery Study (CASS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1994;23(5):1091-5.
- [17] Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286(11):1317-24.
- [18] McDermott MM. Ankle brachial index as a predictor of outcomes in peripheral arterial disease. *J Lab Clin Med* 1999;133(1):33-40.
- [19] Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20(7):864-70.
- [20] Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* 1957;2(5):200-15.
- [21] Granger CV, Dewis LS, Peters NC, Sherwood CC, Barrett JE. Stroke rehabilitation: analysis of repeated Barthel index measures. *Arch Phys Med Rehabil* 1979;60(1):14-7.
- [22] Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24(1):35-41.