

Protezione cerebrovascolare

Parte 2. I risultati dei nuovi trial con statine

Cerebrovascular protection

Part 2. Outcome of new trials including blood pressure and lipid lowering drugs

Summary

The results coming from clinical trial performed in last years are modifying our knowledge about the real role of some therapeutic intervention in stroke's prevention and treatment. The benefit of blood pressure lowering drugs has been consolidated from these trials; on the other hand the benefit of lipid lowering treatments is growing both in primary and secondary prevention. An emerging feature of these two class of drugs is the clinical benefit associated with their ancillary properties (anti-inflammatory, antioxidant etc.). In this review we show the data coming from the most recent trials in an homogeneous way, in the conviction that only a comprehensive rather than a fragmentary vision allows the clinicians the best therapeutic choice.

Manzato E, Malini PL. Cerebrovascular protection. Part 2. Outcome of new trials including blood pressure and lipid lowering drugs. *Trends Med* 2006; 6(3):235-245.

© 2006 Pharma Project Group srl

Enzo Manzato¹,
Pier Luigi Malini²

¹Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche, Università degli Studi, Padova

²Dipartimento di Medicina Interna, Policlinico "S. Orsola-Malpighi", Università degli Studi, Bologna

Key words:
stroke
lipids
hypertension
trial

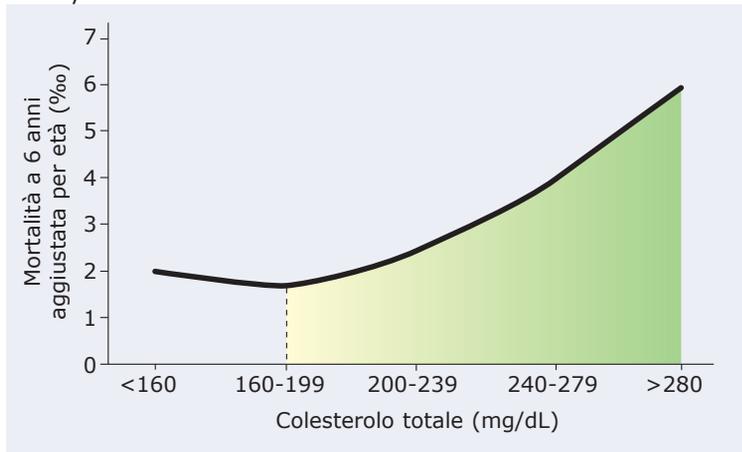
 **Enzo Manzato**

Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche
Università degli Studi
Via Giustiniani 2
35128 Padova

La relazione esistente fra colesterolemia ed eventi cerebrovascolari è stata per molti anni controversa: i dati di epidemiologia osservazionale non sono infatti univoci e coerenti e, salvo rare eccezioni, non hanno dimostrato in modo chiaro l'esistenza di una relazione certa fra colesterolemia totale (CT) ed ictus^{1,2}. Nel Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) è stata osservata per la prima volta una relazione fra colesterolo ed eventi cerebrovascolari, ma solo a partire da valori di colesterolemia totale >190 mg/dL (figura 1)³. Questo risultato non è stato confermato però da studi longitudinali successivi ed altrettanto accurati: per esempio Shahar e collaboratori hanno monitorato per 12 anni consecutivi 14.175 pazienti inclusi nel The Atherosclerosis Risk In Community study (ARIC) senza rileva-

re alcuna relazione fra ictus e numerosi parametri lipidici: LDL-C, Apo-B, HDL-C, Apo-A1 e trigliceridi⁴. Risultati ambigui sono stati riportati anche da Wannamethee e collaboratori su una coorte di 7.683 maschi di età compresa fra 40 e 59 anni, seguiti per 16.8 anni: in questo studio una relazione inversa è stata registrata solo fra HDL-C ed ictus non fatale, mentre la relazione diretta fra colesterolo totale ed ictus è risultata non significativa⁵. Allo stato dei fatti si può affermare che gli studi osservazionali, anche di dimensioni congrue per pazienti inclusi e durata del follow-up, non sono stati in grado di individuare l'esistenza di una relazione certa fra colesterolo totale (e colesterolo-LDL) e rischio cerebrovascolare. E' interessante infine notare che, a fronte di una scarsità di dati fra CT ed ic-

Figura 1. Relazione osservata fra colesterolemia totale e rischio di ictus ischemico nei pazienti dello studio MRFIT. (Dati da Iso H et al 1989³).



tus, l'esistenza di una relazione fra colesterolo-HDL ed ictus è stata invece individuata da numerosi rilevamenti, anche se con diversa forza nei due sessi⁶⁻⁸.

Ictus e terapia ipolipemizzante

Anche negli studi di intervento, la relazione fra LDL e rischio cerebrovascolare è apparsa controversa fino a quando non sono divenuti disponibili i risultati dei primi megatrial con statine^{9,10}. Un ampio margine di incertezza esiste infatti fino al 1995, prima dell'introduzione delle statine. Due studi sono particolarmente suggestivi in questo contesto, uno di tipo chirurgico, il POSCH, ed uno con clofibrato^{11,12}. Nel PrOgram on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH), pazienti obesi con dislipidemia familiare furono sottoposti a bypass ileale parziale: il trattamento chirurgico ridusse i livelli di colesterolo totale del 23%, di LDL-C del 38% ed incrementò i livelli di HDL-C del 4% rispetto al gruppo di controllo; a fronte di que-

ste variazioni dei parametri lipidici si registrò una riduzione a cinque anni della mortalità coronarica (-28%) ed una riduzione del 35% del numero di infarti miocardici acuti (IMA), *senza alcuna variazione significativa degli eventi cerebrovascolari*¹¹. In uno studio con clofibrato, a fronte di una riduzione del colesterolo totale dell'8% si osservò addirittura un raddoppio dei casi di ictus¹².

Solo dopo l'introduzione delle statine, si è osservato un capovolgimento delle precedenti acquisizioni. La maggior parte dei trial con statine ha infatti mostrato una riduzione degli eventi cerebrovascolari sostanzialmente sovrapponibile alla riduzione degli eventi coronarici¹³⁻¹⁶. Inoltre, studi recenti hanno evidenziato una prognosi migliore nei pazienti pre-trattati con statine rispetto a quelli non pre-trattati dopo un evento cerebrovascolare acuto¹⁷.

La discrepanza fra studi osservazionali e studi di intervento apre la strada a due possibilità: 1) le statine sortiscono risultati positivi in prevenzione cerebrovascolare perchè ridu-

cono in misura assai maggiore dei trattamenti precedenti la colesterolemia; 2) le statine hanno altri effetti, oltre quello ipocolesterolemizzante, utili nella prevenzione dell'ictus. In altri termini, per spiegare questo apparente "paradosso", si potrebbero invocare meccanismi specifici di neuroprotezione colesterolo-indipendenti, associati cioè alle statine e non ad altri farmaci o modalità di riduzione del colesterolo (come il bypass ileale, la dieta o le resine). Questi effetti sembrano essere peculiari delle statine (effetti di classe) ed esprimersi con meccanismo d'azione indipendente da quello primario sulla HMG-CoA reductasi. Nella prima parte di questa rassegna abbiamo discusso degli effetti "ancillari" associati ad alcuni antiipertensivi, dimostrando che l'interferenza con taluni sistemi biochimici può sortire effetti benefici supplementari rispetto all'azione primaria nota (riduzione pressoria). In questa seconda parte saranno esaminati i dati oggi disponibili che sembrano deporre a favore di un'azione cerebroprotettiva delle statine colesterolo-indipendente.

Effetti colesterolo-indipendenti

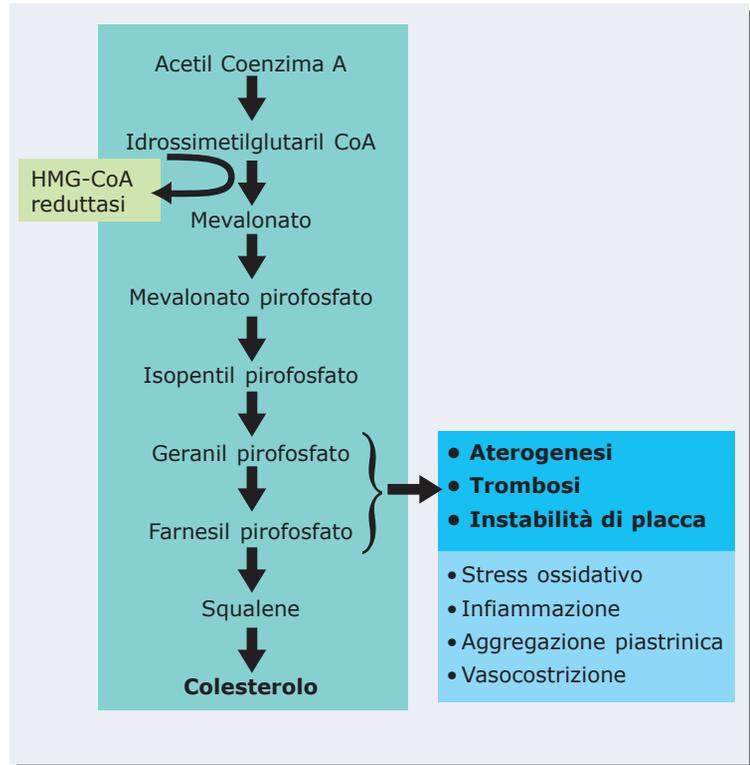
La maggior parte dei benefici associati al trattamento con statine nella riduzione degli eventi coronarici sono chiaramente connessi all'effetto inibitorio della HMG-CoA reductasi ed alla conseguente riduzione della frazione LDL (effetti colesterolo-dipendenti). Questo meccanismo è responsabile del rallentato processo di accrescimento delle placche coronariche. Nella

L'instabilità di placca gioca un ruolo determinante nella patogenesi dell'ictus.

patogenesi dell'ictus, i possibili effetti sull'accrescimento della placca sono però più modesti rispetto all'IMA, poiché solo una quota degli ictus ischemici origina dall'occlusione significativa di un vaso carotideo; un significativo contributo agli eventi ischemici proviene infatti da emboli di provenienza sistemica o cardiaca. Ne consegue che gli effetti di stabilizzazione della placca sono, in prevenzione cerebrovascolare, di gran lunga più importanti che in prevenzione coronarica, per ridurre gli episodi tromboembolici. Questo effetto di stabilizzazione è in buona misura colesterolo-indipendente. In che modo le statine contribuiscono alla stabilizzazione delle placche?

Nella via metabolica (interrotta dalle statine) che dall'Acetil-coenzima A porta alla formazione del colesterolo, vi sono almeno due metaboliti, il geranil pirofosfato (Geranil-PP) ed il farnesil pirofosfato (Farnesil-PP), da cui originano numerosi mediatori implicati nell'aterogenesi (figura 2). La

Figura 2. Possibili effetti antitrombotici ed antinfiammatori mediati dalle statine ed indipendenti dall'azione ipocolesterolemizzante.



ridotta produzione di questi due metaboliti si traduce in importanti effetti, sia a livello di placca sia a livello di circolo. Complessivamente, gli effetti non-lipidici delle statine possono essere suddivisi in tre gruppi (tabella 1). Alcuni di questi effetti si esprimono selettivamente sul circolo cerebrale e rendono conto di numerose osservazioni sperimen-

entali, come l'aumento del flusso cerebrale e la riduzione dell'area infartuata in ratti normocolesterolemici pretrattati con statine^{18,19}.

Ampiezza degli effetti extra-lipidici negli studi clinici con statine

La maggior parte dei dati attualmente disponibili in pre-

Tabella 1. Possibili azioni neuroprotettive indotte dalla somministrazione di statine sul circolo cerebrale.

Endotelio	Infiammazione/Coagulazione	Processi ossidoriduttivi
Vasodilatazione	Migrazione cellule infiammatorie	Perossidazione lipidica
Modulazione di NOS	Molecole di adesione (VCAM-1, ICAM-1, P-selectina, CD-11b/CD18, etc.)	Insulto da radicali liberi
Interfaccia flusso/intima	IL-1 β e TNF- α	Conservazione del sistema SOD
Attivazione leucocitaria locale	Viscosità plasmatica	Conservazione sistema delle paraoxonasi

Legenda: NOS=Ossido Nitrico Sintetasi; VCAM=Vascular Cell Adhesion Molecule; TNF=Tumor Necrosis Factor; SOD=Super Ossido Dismutasi

venzione cerebrovascolare proviene da trial originariamente condotti in pazienti con malattia coronarica. Nella stragrande maggioranza di questi studi il farmaco era costituito da una statina. Ne consegue che i risultati che di seguito andremo ad illustrare sono riferibili a questa classe di farmaci e, fino a prova contraria, non possono essere estrapolati, anche a parità di effetto ipocolesterolemizzante, ad altri ipolipemizzanti.

Questi risultati sono coerenti con quelli ottenuti in varie meta-analisi. Nel 1997 fu pubblicata la prima meta-analisi estensiva su 16 studi clinici con statine, per complessivi 29.000 pazienti valutati per 3.3 anni²⁰. Nella meta-analisi furono inclusi 13 studi di prevenzione secondaria (pazienti con pregresso IMA) e tre studi di prevenzione primaria. I risultati di questa e di altre tre meta-analisi sono sintetizzati in tabella 2. In questa valutazione comparativa, i pazienti con pregressa diagnosi di vasculopatia aterosclerotica (32 studi clinici per complessivi 2.311 eventi registrati), hanno evidenziato una riduzione del rischio relativo di ictus tromboembolico pari al 28% per 1 mmol/L (39 mg/dL) di ridu-

Gli effetti del trattamento ipocolesterolemizzante sul rischio di ictus sono proporzionali all'ampiezza della riduzione delle LDL e compaiono precocemente, già a partire da riduzioni del 2-5%. Il punto di cut-off, oltre il quale i benefici non sono più apprezzabili, si aggira intorno a valori finali del colesterolo totale prossimi a 232 mg/dL.

Tabella 2. Principali meta-analisi degli studi di intervento che hanno esaminato il rapporto fra colesterolo ed ictus.

Autore (anno)	RR (%)
Hebert PR (1997) ²⁰	-29 (fatali e non fatali)
Ross SD (1999) ²¹	-23 (fatali) -31 (non fatali)
Corvol JC (2003) ²²	-15 (prevenzione primaria) -26 (prevenzione secondaria)
Law MR (2003) ²³	-28 (prevenzione secondaria)
Briel M (2004) ²⁴	-25 con CHD -23 senza CHD

zione delle LDL, un valore sovrapponibile a quello osservato in questa stessa analisi per la cardiopatia ischemica dopo tre anni di follow-up (-31%). Ancora più recentemente il gruppo di Corvol ha esaminato 38 trial clinici per complessivi 83.161 pazienti inclusi e per una durata media del follow-up di 4.7 anni²². In questa meta-analisi sono stati presi in esame 15 trial con statine, 13 trial con farmaci diversi (resine, fibrati e niacina), 7 trial che avevano adottato solo restrizioni dietetiche e 3 trial di altro tipo [dieta più sospensione del fumo, bypass ileale (POSCH), o lovastatina più colestiramina (PCABGT)]. I risultati di questa meta-analisi sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli delle precedenti valutazioni, ma hanno fornito informazioni complementari.

In primo luogo è stato individuato un valore di cut-off della colesterolemia totale post-trattamento, al di sopra del quale la riduzione del rischio non è più apprezzabile (232 mg/dL). L'esistenza di una soglia di colesterolemia, oltre la quale i benefici non sono più apprezzabili, costituisce una sostanziale differenza rispetto alla prevenzione coronarica, per la quale non è sta-

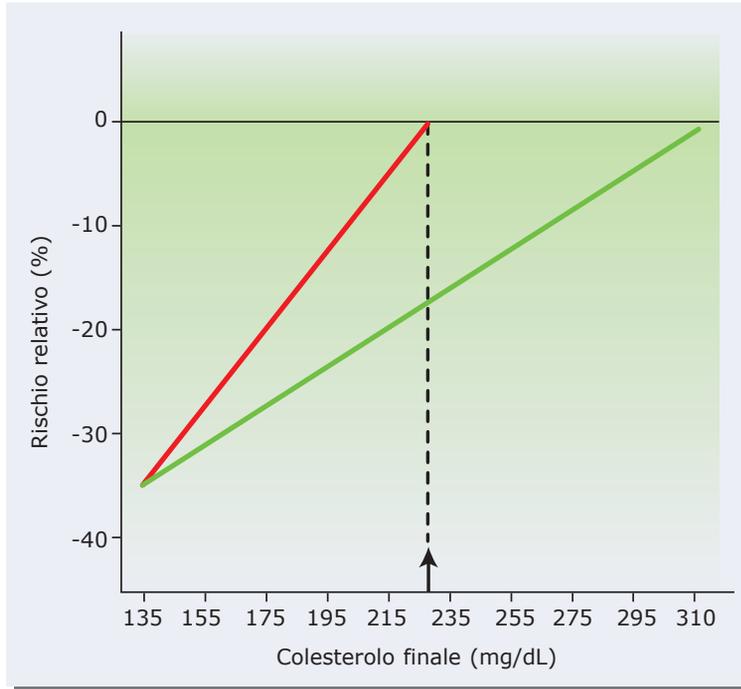
ta invece rilevata l'esistenza di alcun valore soglia (figura 3). Questo dato si sposa bene con i risultati "paradossali" degli studi osservazionali, in quanto suggerisce che la relazione colesterolo-ictus è forte solo in un range di valori ristretto e quindi, in una popolazione campione nella quale è presente un range di valori basali molto ampio, il rapporto fra le due variabili diventa ambiguo.

Questo dato ha inoltre notevole valenza clinica in quanto indica che, seppur in un range più ristretto di valori iniziali e finali, il trattamento con statine è più "efficace" nel ridurre gli eventi cerebrali che non quelli coronarici. Nella pratica clinica quindi, per ottenere risultati apprezzabili in termini di riduzione dell'ictus, sono importanti due aspetti:

- valori basali e finali (dopo il trattamento);
- colesterolemia basale non troppo elevata.

Un altro aspetto importante emerso dalla meta-analisi di Corvol ed evidente in figura 3 è che i benefici cerebrovascolari delle statine per riduzioni della colesterolemia comprese fra 230 e 135 mg/dL sono significativi anche per variazioni minime rispetto al ba-

Figura 3. Relazione fra colesterolemia e rischio di ictus (linea scura) e colesterolemia e rischio di IMA (linea chiara): la pendenza della retta è maggiore nel caso dell'ictus ma si azzerava per valori post-trattamento (finali) del colesterolo totale >232 mg/dL. Nel caso dell'infarto acuto la pendenza della curva è minore ma i benefici sono presenti anche per valori della colesterolemia finale >300 mg/dL. (Modificata da Corvol JC et al 2003²²).



sale (2-4%): ad una modesta riduzione della colesterolemia corrisponderà infatti una importante riduzione degli ictus. *Nel caso degli eventi coronarici, invece, i benefici sono apprezzabili indipendentemente dai valori iniziali e finali, ma sono meno marcati a parità di effetto ipolipemizzante.* La meta-analisi più recente è quella di Briel, che ha confermato l'esistenza di un beneficio solo quando l'ipolipemizzante è una statina: nessun effetto è stato infatti osservato per fibrati e resine²⁴.

Prevenzione cerebrovascolare nei pazienti ad alto rischio

Conformemente a quanto riportato nelle Linee Guida

NCEP-III del 2001, sono classificati ad alto rischio di eventi non solo i pazienti con precedente ictus o TIA, ma tutti quelli ad elevato rischio aterosclerotico, ovvero con fattori multipli di rischio o con vasculopatia aterosclerotica in qualunque sede²⁵. I fattori di rischio per ictus più forti rimangono comunque la fibrillazione atriale ed un precedente episodio cerebrovascolare (ictus, TIA).

Lo studio 4S

Nello Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), condotto in pazienti con pregresso IMA o angina instabile e con colesterolemia totale >270 mg/dL, la somministrazione di simvastatina (10-40 mg/die) ha ridotto dopo cin-

que anni di trattamento gli eventi coronarici del 34% e l'incidenza di ictus e TIA del 30% ($p=0.024$)¹⁵. La riduzione del rischio relativo summenzionata era prevalentemente da imputarsi alla ampia riduzione del numero di TIA piuttosto che di ictus. Poiché la valutazione diagnostica non era stata predisposta in maniera sufficientemente sensibile per porre diagnosi differenziali con altri disturbi neurologici transitori e potenzialmente confondibili con i TIA, il dato del 4S rimane importante dal punto di vista tendenziale.

Lo studio CARE

I risultati del 4S sono stati però confermati dal Cholesterol And Recurrent Event (CARE), nel quale 4.159 pazienti con precedente IMA e colesterolemia totale <240 mg/dL sono stati randomizzati al trattamento con pravastatina (40 mg/die). I risultati di una sub-analisi del CARE hanno dimostrato una riduzione del rischio relativo di ictus del 31% ed una riduzione di ictus più TIA del 27%¹³.

Lo studio HPS

Nello studio HPS sono stati inclusi 3.280 pazienti con pregressa diagnosi di malattia cerebrovascolare su un totale di 20.536 (16%). I pazienti inclusi avevano un'età media di 65 anni, presentavano un ampio range di valori lipidici ed altri fattori di rischio e furono allocati al trattamento con simvastatina (40 mg/die) o placebo per una durata media di 4.6 anni. La riduzione del rischio relativo di un nuovo evento è risultata pari al 25% per gli ictus totali (ischemici più emorragici) ed al 30% per i soli

Gli effetti protettivi associati alla somministrazione di simvastatina, sono apparsi nello studio HPS indipendenti dai valori basali di colesterolo e di altri fattori di rischio: benefici significativi sono stati osservati anche nei pazienti con valori di LDL-C <100 mg/dL, in quelli con pressione arteriosa normale (<140/90 mmHg), nei più giovani (<65 anni) ed indipendentemente dall'assunzione di ASA ed altri antiaggreganti.

ictus ischemici. I maggiori benefici sono stati osservati per riduzione delle LDL a valori sierici <117 mg/dL¹⁶.

Gli effetti del trattamento con statine sul tasso di eventi cerebrovascolari sono apparsi più modesti quando il paziente non era affetto da pregressa diagnosi di vasculopatia aterosclerotica (prevenzione primaria). Come noto, tutti i pazienti inclusi nell'HPS erano ad alto rischio. Oltre ai 3.280 pazienti con precedente ictus e oltre agli 11.926 pazienti con CHD, tutti i pazienti inclusi presentavano comorbilità cardiovascolari o metaboliche multiple tali da configurare un elevato rischio di eventi aterosclerotici (>20% a 10 anni). Dei 3.280 pazienti con

diagnosi di malattia cerebrovascolare all'inclusione, 1.460 (44.5%) erano anche portatori di CHD. La recente sub-analisi di questo sottogruppo ha fornito una imponente mole di dati dopo stratificazione per vari parametri lipidici, fattori di rischio o copatologie (tabella 3).

Lo studio HPS si distingue dagli altri trial fino ad oggi pubblicati per le dimensioni del campione incluso e, conseguentemente, per il numero molto elevato (n=1.029) di eventi cerebrali totali (ictus e TIA) registrati durante il follow-up. Questa caratteristica, insieme all'eterogeneità clinica del campione, fornisce dati molto utili e non sempre disponibili per altri trial. Alcuni di questi dati non sono stati ancora sufficientemente elaborati in forma aggregata. Trattandosi di soggetti con varie comorbilità cardiovascolari, tutte registrate all'inclusione, è utile ricercare eventuali relazioni esistenti non solo fra lipidi ed ictus, ma anche fra lipidi, altre comorbilità ed ictus. Per esempio, che rapporto esiste fra pressione arteriosa, valori di LDL (o di HDL) e rischio di ictus?

Dall'analisi di questi dati si può notare che l'effetto di simvastatina nei pazienti con valori di PAS più modesti (140-

160 mmHg) è maggiore (RR-28%) rispetto agli effetti registrati in pazienti con valori pressori più elevati (>160 mmHg), nei quali si osserva una riduzione del rischio compresa fra il 10 ed il 15%. Ciò significa che, pur in presenza di valori ottimali della pressione arteriosa, il trattamento con simvastatina *non deve essere trascurato e ciò, come si vedrà in seguito, indipendentemente dalla colesterolemia basale*. Inoltre questo trend si osserva anche in pazienti con valori di LDL-C basali <100 mg/dL e che in corso di trattamento avevano raggiunto valori medi intorno a 75-80 mg/dL. *In conclusione, la presenza di "buoni" valori lipidici (LDL-C <100 mg/dL) e pressori (<140/90 mmHg) non impedisce il recupero di un ulteriore margine di protezione impiegando simvastatina alla dose di 40 mg/die.*

Complessivamente, dai dati provenienti dallo studio HPS sin qui menzionati, si può affermare che il trattamento con simvastatina riduce sostanzialmente gli eventi ischemici (RR-30%) con nessun effetto significativo sulla quota di eventi emorragici. Inoltre, in aggiunta a quanto dimostrato dalle varie meta-analisi prima citate, questi risultati sono indipendenti dalla presenza di

Tabella 3. Effetti del trattamento con simvastatina (40 mg/die) sul rischio di nuovi eventi cerebrali (prevenzione primaria) o recidive (prevenzione secondaria) nello studio HPS. (Dati da HPS 2004¹⁶).

Evento	RR per tipo di paziente incluso (%)		
	Con ictus	Senza ictus	Tutti
Ictus ischemici totali	-18	-34	-30
Ictus ischemici fatali/gravi	-3 (p=ns)	-27	-19
Ictus ischemici lievi/moderati	-1 (p=ns)	-40	-30
Ictus emorragici totali	+1 (p=ns)	-28	-5 (p=ns)
Ictus tutti (emorragici+ischemici)			-25 (p<0.0001)

altri fattori di rischio (pressione, età, precedente IMA, etc.) e dai valori basali di LDL-C. Quest'ultima caratteristica sembra avallare, ancora una volta, l'ipotesi che il colesterolo eserciti i suoi effetti sulla malattia cerebrovascolare con modalità (parzialmente) diverse rispetto a quelle note per la malattia coronarica, e che una parte dei benefici del trattamento con statine siano colesterolo-indipendenti. Inoltre, se si considera che per valori del colesterolo totale >230 mg/dL si perde gran parte della protezione cerebrovascolare e che 40 mg/die di simvastatina riducono il colesterolo totale di circa 50-55 mg/dL, ne consegue che, per garantire una buona cerebro-protezione, i pazienti con colesterolemia totale >280 mg/dL dovrebbero essere trattati con dosaggi maggiori di 40 mg/die.

Prevenzione in pazienti a basso rischio

Nei pazienti a rischio basso-moderato, i dati di prevenzione cerebrovascolare sono scarsi a causa del ridotto numero di trial eseguiti. I pazienti inclusi nel West Of Scotland Prevention Study (WOSCOPS), per quanto convenzionalmente considerati in prevenzione primaria, presentavano tuttavia livelli molto elevati di colesterolemia e di comorbidità e, per questo mo-

tivo, dovrebbero essere considerati a rischio quanto meno moderato (>10%)²⁶. Purtroppo, neppure per i pazienti inclusi nel Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS), sono stati riportati i tassi specifici di icuts e TIA²⁷.

Lo studio ASCOT

L'Anglo-Scandinavian Collaborative Trial (ASCOT) è stato condotto su una popolazione di 19.342 pazienti senza precedente diagnosi di malattia coronarica, ma con numerosi fattori di rischio variamente combinati (ipertensione, ipertrofia ventricolare sinistra, diabete mellito, etc.)²⁸. In questa variegata popolazione, 10.297 pazienti con colesterolemia lievemente aumentata (<250 mg/dL) e già in terapia antiipertensiva, furono assegnati al trattamento con atorvastatina (10 mg/die) o placebo. A 5 anni di follow-up è stata osservata una riduzione dell'ictus pari al 27%, in aggiunta ad una riduzione del 40% ottenuta grazie al trattamento antiipertensivo. Questo studio indica chiaramente la necessità di un approccio globale al rischio cardiovascolare, poiché il trattamento ipolipemizzante, pur somministrato in presenza di ipercolesterolemia solo lievemente elevata, si è dimostrato altamente efficace in aggiunta al trattamento antiipertensivo.

Lo studio JLIT

Il Japan Lipid Intervention Trial (JLIT) costituisce il più ampio studio prospettico mai condotto in un "contesto reale", costituito da pazienti di medicina generale con ipercolesterolemia lieve-moderata

seguiti per oltre 4 anni²⁹. In una sub-analisi recente sono stati esaminati gli effetti del trattamento con simvastatina a basse dosi (5-10 mg/die) su una coorte di 41.088 pazienti a basso rischio, con colesterolemia totale all'inclusione pari a 270 mg/dL e colesterolemia media durante il trattamento pari a 220 mg/dL³⁰. Questo studio è significativo poiché ha consentito di correlare il numero di eventi (ischemici ed emorragici) a vari parametri lipidici (tabella 4).

Questo studio dimostra che il rischio di eventi cerebrovascolari aumenta sensibilmente per valori soglia di TC ≥ 240 mg/dL e per valori di LDL-C ≥ 160 mg/dL. La stratificazione per altri parametri lipidici ha evidenziato, per la prima volta e in modo esplicito, il ruolo della trigliceridemia: mentre il tasso di eventi coronarici è aumentato sensibilmente per valori di TG ≥ 300 mg/dL, il rischio di ictus inizia ad aumentare per valori di TG ≥ 150 mg/dL, suggerendo una relazione molto più stretta fra trigliceridi ed ictus che non fra trigliceridi ed IMA. In conclusione, dall'analisi della precedente tabella 4, si evincono cinque punti importanti:

1. il colesterolo totale è un predittore più sensibile e costante di eventi cerebrovascolari rispetto al colesterolo-LDL;
2. una CT borderline (200-219 mg/dL) comporta un aumento del rischio del 26% rispetto ad una CT <200 mg/dL;
3. la trigliceridemia è un fattore di rischio cerebrovascolare forte e con una soglia molto bassa, già a partire da valori di 150 mg/dL;

Lo studio HPS ha dimostrato che il trattamento con simvastatina riduce sensibilmente il numero di icuts anche in presenza di valori di colesterolemia e pressione arteriosa border-line.

Tabella 4. Ictus (ischemici ed emorragici) osservati nel Japan Lipid Intervention Trial dopo trattamento con simvastatina a basse dosi (5-10 mg/die). La riduzione del rischio è stata ottenuta dopo stratificazione per vari parametri lipidici di inclusione ed una riduzione media della colesterolemia totale in corso di trattamento pari a circa 50 mg/dL. (Dati da Nakaya N 2005³⁰).

Parametro (mg/dL)	Ictus ischemici		Ictus emorragici	
	RR	p	RR	p
TC				
<200	1.00		1.00	
200-219	1.26	0.216	0.98	0.940
220-239	1.38	0.100	0.61	0.112
240-259	1.76	0.012	0.85	0.638
≥260	2.49	<0.001	1.15	0.718
TG				
<150	1.00		1.00	
150-299	1.54	0.002	0.99	0.957
≥300	2.31	<0.001	0.73	0.504
HDL-C				
<40	1.00		1.00	
40-49	0.52	<0.001	0.68	0.217
50-59	0.49	<0.001	0.54	0.061
≥60	0.41	<0.001	0.60	0.117
LDL-C/HDL-C				
<2.0	1.00		1.00	
2.0-2.4	0.90	0.597	1.02	0.943
2.5-2.9	1.11	0.611	0.84	0.582
3.0-3.4	1.37	0.136	0.95	0.877
≥3.5	2.13	<0.001	1.75	0.061

- un aumento della frazione HDL di 5 mg/dL (da 39 a 44 mg/dL) riduce il rischio del 48%;
- tutti i benefici summenzionati rimangono di ampiezza invariata se il paziente è sottoposto a contemporaneo ed efficace trattamento antiipertensivo, che riduca i suoi valori di pressione sistolica al di sotto di 140 mmHg.

Statine vs altri trattamenti antitrombotici

Nonostante l'impressionante mole di dati accumulatasi ne-

gli ultimi anni circa i benefici del trattamento con statine nella prevenzione degli eventi cerebrovascolari, rimane la crescente sensazione che questo bagaglio di prove non sia ancora sufficientemente "sfruttato" dalle figure coinvolte nella gestione del paziente con (o a rischio di) ictus. Deve però essere sottolineato che il primo documento ufficiale nel quale è stata enfatizzata l'utilità del trattamento con statine in prevenzione primaria risale solo al 2001³¹. In questo documento inoltre, le ambiguità circa il ruolo del colesterolo nella patogenesi

dell'ictus, provenienti dagli studi osservazionali, sono ancora tutte presenti, benché i risultati delle sub-analisi del 4S, del CARE e di altri trial fossero già noti. Nell'ultima revisione del 2004 sono invece riportati i dati della prima pubblicazione dello studio HPS³² e si fa espresso riferimento alla meta-analisi di Corvol²², come elemento di evidenza a favore del trattamento ipolipemizzante. In questo documento purtroppo, i dati della sub-analisi dell'HPS relativa all'ictus e pubblicati da poche settimane non erano stati ancora acquisiti¹⁶.

Complessivamente si percepisce ancora l'esistenza di un gap fra dati acquisiti dagli studi di intervento, loro incorporazione nelle Linee Guida, e pratica clinica³³; questo aspetto è ancora più sentito nel paziente diabetico³⁴. Tale atteggiamento non nasce dalla mancanza di robustezza dei dati sperimentali, univoci e concordanti verso un effetto certo ed ampio delle statine, ma piuttosto dall'abitudine consolidata da anni di pratica clinica, a ritenere "ottimali" (e forse non ulteriormente migliorabili) protocolli di prevenzione cerebrovascolare costituiti sostanzialmente solo da antiipertensivi ed antiaggreganti.

Le statine conferiscono una protezione cerebrovascolare di ampiezza simile agli antiipertensivi ed agli antiaggreganti (lo standard di riferimento) e per questo motivo non devono essere "omesse" nel piano terapeutico del paziente a rischio di ictus/TIA.

Tabella 5. Efficacia comparativa di differenti strategie di prevenzione cerebrovascolare. Gli effetti sono riferiti al rischio globale di ictus (ischemici più emorragici) se non espressamente specificato. (Dati da Straus SE 2002³⁵, Corvol 2003²², ATC 2002³⁶).

Strategia	Riduzione del rischio di ictus
Prevenzione primaria	
Antiipertensivi	30-40%
Aspirina in precedente IMA	36%
Statine	18-22%
Endoarterectomia (per stenosi sintomatiche)	423 volte
Prevenzione secondaria (o pazienti ad alto rischio)	
Antiipertensivi	28%
Antiaggreganti (Meta-analisi ATC)	22%
Ipolipemizzanti (Meta-analisi di Corvol)	26%
Endoarterectomia (per stenosi sintomatiche)	44%
ATC=Antithrombotic Trialists' Collaboration	

In questo contesto, la somministrazione di statine appare sì utile, ma “complementare” ai trattamenti summenzionati e quindi, per ragioni di compliance (e/o di costi), molti pazienti non beneficiano dei benefici addizionali conferiti dall’assunzione di una statina. Per colmare questo gap e fugare ogni dubbio circa la reale utilità del trattamento con statine, è utile comparare i benefici del trattamento con statine con quelli dei farmaci considerati il *golden standard* in prevenzione cerebrovascolare.

In tabella 5 sono stati riassunti risultati di diverse strategie di prevenzione. Nel caso del trattamento ipolipemizzante,

i risultati ottenuti nei pazienti ad alto rischio sono sovrapponibili a quelli conseguiti con antiaggreganti o antiipertensivi: in tal senso l’effetto delle statine non deve quindi essere considerato “complementare”. Inoltre, lo studio HPS ha dimostrato che i risultati del trattamento con simvastatina si sommano a quelli ottenuti con antiipertensivi ed antiaggreganti, da cui sono totalmente indipendenti. Alla luce di questi dati consegue che la gestione ottimale del paziente ad alto rischio *dovrebbe sempre* prevedere la prescrizione di una statina a dosaggio intermedio, indipendentemente dai valori basali di LDL e dal controllo

più o meno adeguato degli altri fattori di rischio.

Conclusioni

Alla luce dei dati provenienti da numerosi studi di intervento, di ampie dimensione e ragguardevole durata del follow-up, vi sono evidenze persuasive che la somministrazione di statine protegge i pazienti, anche a basso rischio di ictus, da un primo evento, e che tale protezione è ancora maggiore nei pazienti ad alto rischio. Alla protezione cerebrovascolare degli eventi ischemici non si associa né l’aumento degli ictus emorragici né aumentata mortalità per cancro. **TiM**

Bibliografia

1. **Stoy NS.** Stroke and cholesterol: ‘enigma variations’? *J R Coll Physicians Lond* 1997; 31:521-526.
2. **Dayton S, Chapman JM, Pearce ML, et al.** Cholesterol, atherosclerosis, ischemic heart disease, and stroke. *Ann Intern Med* 1970; 72:97-109.
3. **Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, et al.** Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *N Engl J Med* 1989; 320:904-910.
4. **Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, et al.** Atherosclerosis Risk in Communities Study. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 2003; 34:623-631.
5. **Wannamethee SG, Shaper AG, Ebrahim S.** HDL-Cholesterol, total cholesterol, and the risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 2000; 31:1882-1888.
6. **Zhang X, Patel A, Horibe H, et al.** Asia Pacific Cohort Studies

- Collaboration. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol* 2003; 32:563-572.
7. **Bots ML, Elwood PC, Nikitin Y, et al.** Total and HDL cholesterol and risk of stroke. EURO-STROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56(Suppl 1):i19-i24.
 8. **Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, et al.** High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA* 2001; 285:2729-2735.
 9. **Sarti C, Kaarisalo M, Tuomilehto J.** The relationship between cholesterol and stroke: implications for antihyperlipidaemic therapy in older patients. *Drugs Aging* 2000; 17:33-51.
 10. **Di Mascio R, Marchioli R, Tognoni G.** Cholesterol reduction and stroke occurrence: an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10:85-92.
 11. **Buchwald H, Varco RL, Matts JP, et al.** Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (PO-SCH). *N Engl J Med* 1990; 323:946-955.
 12. **Committee of Principal Investigators.** A cooperative trial in the primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate. *Br Heart J* 1978; 40:1069-1078.
 13. **Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, et al.** Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation* 1999; 99:216-223.
 14. **Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al.** Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Drugs* 2004; 64(Suppl 2):43-60.
 15. **The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.** Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-1389.
 16. **Heart Protection Study Collaborative Group.** Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20,536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363:757-767.
 17. **Marti-Fabregas J, Gomis M, Arboix A, et al.** Favorable outcome of ischemic stroke in patients pretreated with statins. *Stroke* 2004; 35:1117-1121.
 18. **Iadecola C, Zhang F, Casey R, et al.** Delayed reduction of ischemic brain injury and neurological deficits in mice lacking the inducible nitric oxide synthase gene. *J Neurosci* 1997; 17:9157-9164.
 19. **Endres M, Laufs U, Huang Z, et al.** Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:8880-8885.
 20. **Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, et al.** Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 1997; 278:313-321.
 21. **Ross SD, Allen IE, Connelly JE, et al.** Clinical outcomes in statin treatment trials: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159:1793-1802.
 22. **Corvol JC, Bouzamondo A, Sirol M, et al.** Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2003; 163:669-676.
 23. **Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR.** Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326:1423.
 24. **Briel M, Studer M, Glass TR, et al.** Effects of statins on stroke prevention in patients with and without coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 117:596-606.
 25. **Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.** Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
 26. **Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al.** Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-1307.
 27. **Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al.** Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998; 279:1615-1622.
 28. **Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al.** Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-1158.
 29. **Matsuzawa Y, Itakura H, Dita T, et al.** Design and baseline characteristics of a cohort study in Japanese patients with hypercholesterolemia: The Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Curr Ther Res* 2000; 61:219-243.
 30. **Nakaya N, Kita T, Mabuchi H, et al.** Large-scale cohort study on the relationship between serum lipid concentrations and risk of cerebrovascular disease under low-dose simvastatin in Japanese patients with hyper-

- cholesterolemia. Sub-analysis of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Circ J* 2005; 69:1016-1021.
31. **Goldstein LB, Adams R, Boccker K, et al.** Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation* 2001; 103:163-182.
32. **AHA/ASA Scientific Advisory.** Statin after ischemic stroke and Transient Ischemic Attack. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:793.
33. **Amarenco P, Lavallee P, Touboul PJ.** Stroke prevention, blood cholesterol, and statins. *Lancet Neurol* 2004; 3:271-278.
34. **Banerji MA.** Statins and the prevention of stroke in diabetes. *Curr Diab Rep* 2005; 5:1-3.
35. **Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA.** New evidence for stroke prevention: scientific review. *JAMA* 2002; 288:1388-1395.
36. **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; 324:71-86. Erratum in: *BMJ* 2002; 324:141.

