

Prevenzione dell'ictus: quale ruolo per la terapia ipolipemizzante?

La prevenzione dell'ictus rappresenta un obiettivo cruciale per ridurre la mortalità e l'invalidità associate a questa patologia, ma è tuttora poco attuata nella pratica clinica quotidiana. Eppure, è oggi possibile intervenire su svariati fattori per ridurre drasticamente l'incidenza di ictus. In particolare, diversi studi epidemiologici hanno evidenziato che i tassi di colesterolo plasmatico correlano bene con il rischio di ictus ischemico. In accordo, l'abbassamento della lipemia ottenuto mediante trattamento con statine è risultato in grado di prevenire significativamente l'incidenza di eventi ictali, come dimostrato da numerosi studi clinici randomizzati che hanno incluso migliaia di pazienti. Le statine risultano efficaci sia nella prevenzione primaria che secondaria dell'ictus, proponendosi quindi come un valido strumento nel controllo del rischio cerebrovascolare. È interessante notare che la prevenzione dell'ictus, realizzata con statine, è presente a prescindere dai valori di colesterolemia di base del paziente. Questo dato suggerisce che meccanismi d'azione complementari alla ridotta sintesi di colesterolo, ancora non perfettamente caratterizzati, partecipino all'azione benefica delle statine sulle patologie cerebrovascolari.

Stroke prevention: what role can lipid lowering treatment play?

Summary

Stroke prevention is an extremely important aim in order to reduce the mortality and disability associated with this disease, but it is still poorly implemented in daily clinical practice. Yet, it is today possible to act on several factors in order to reduce stroke occurrence drastically. In particular, several epidemiological studies have shown a correlation between plasma cholesterol levels and the risk of stroke. In accordance with this, blood lipid level lowering through treatment with statins has turned out to be able to reduce the occurrence of strokes, as has been seen in several randomized clinical trials involving thousands of patients. Statins have proved effective in both primary and secondary stroke prevention, thus turning out to be a valid approach to the control of cerebrovascular risk. Interestingly, statins carry out their stroke prevention activity regardless of the baseline blood cholesterol levels of the patients. This fact suggests that there are mechanisms of action, complementary to the decrease in cholesterol synthesis, which have not yet been perfectly characterized and which participate in the beneficial action statins have on cerebrovascular diseases.

Maffei A, Lembo G. Stroke prevention: which role for lipid lowering therapy? *Trends Med* 2003; 3(1):1-8.

© 2003 Pharma Project Group srl

Angelo Maffei, Giuseppe Lembo
I.R.C.C.S. Neuromed, Pozzilli (IS)

Key words:
**stroke
prevention
statins**

 **Giuseppe Lembo**

Dipartimento di Medicina Sperimentale
e Patologia; Università "La Sapienza" -
Polo del Molise; I.R.C.C.S. "Neuromed"
Località Camerelle, 86077 Pozzilli (IS)
tel: +39 0865 915244
fax: +39 0865 927575
e-mail: lembo@neuromed.it

L'ictus cerebrale è una patologia gravata da notevoli costi sociali dato l'enorme impatto che il danno cerebrovascolare ha, sia in termini di mortalità che di invalidità permanente. L'ictus costituisce la seconda causa di morte nel mondo. Secondo stime recenti, esso è responsabile di circa il 10% di tutte le morti e di circa il 30% di quelle dovute a cause cardiovascolari¹. Inoltre, l'ictus costituisce la principale causa di invalidità cronica nei Paesi industrializzati, determinando numerose e gravi

patologie associate: il 48% di coloro che sopravvivono ad un ictus cerebrale presenterà emiparesi, il 32% depressione clinica, il 12% afasia, il 22% difficoltà di deambulazione ed il 24% dipende da altri nelle attività quotidiane². L'incidenza di ictus aumenta con l'età: dell'1‰ tra i 45 ed i 54 anni e del 9‰ tra i 65 ed i 74 anni³; è maggiore nei maschi e negli immigrati di origine africana. Le stime sulla prevalenza dell'ictus nella popolazione italiana, già preoccupanti allo stato attuale, potrebbero au-

mentare ulteriormente in seguito all'invecchiamento della popolazione ed alla trasformazione progressiva in società multirazziale.

Data l'alta incidenza e la gravità dei suoi effetti, l'ictus cerebrale comporta anche costi economici non trascurabili. Nell'analisi di tali costi vanno esaminati innanzitutto i costi diretti: questi sono costi sanitari (degenza o farmaci) e non sanitari (assistenza al paziente disabile). Inoltre, esistono numerosi costi indiretti, costituiti per esempio dalla perdita di produttività del paziente nel periodo di degenza e dalla conseguente disabilità. Prendendo in considerazione queste voci, è stato recentemente stimato che nella realtà italiana un ictus costa circa 100.000 Euro all'anno⁴.

Le conoscenze scientifiche relative al trattamento ed alla prevenzione dell'ictus sono sensibilmente migliorate negli ultimi decenni. Grazie ad esse ed alla crescente consapevolezza dei benefici di un efficace trattamento nella fase acuta dell'attacco ischemico, la mortalità è scesa del 60% negli ultimi 30 anni². Purtroppo, i progressi scientifici riguardanti la prevenzione primaria e secondaria dell'ictus cerebrale, non si sono tradotti in benefici pratici per la collettività con altrettanta efficacia. Un'adeguata attenzione verso il problema potrebbe ridurre significativamente l'incidenza di

questa grave patologia: oggi conosciamo infatti numerosi fattori di rischio che predispongono al danno cerebrovascolare e siamo in grado di abolire o ridurre molti di questi.

Fattori di rischio cerebrovascolare

I fattori di rischio cerebrovascolare sono parzialmente sovrapponibili a quelli già identificati per la coronaropatia e possono essere complessivamente raggruppati in modificabili e non modificabili (tabella 1).

Il fattore di rischio modificabile che maggiormente influisce sulla comparsa di ictus cerebrale è l'ipertensione arteriosa⁵. L'incidenza dell'ictus aumenta proporzionalmente ai valori di pressione arteriosa, sia sistolica che diastolica. In accordo con gli studi epidemiologici, diversi trials clinici hanno dimostrato come la terapia antiipertensiva sia in grado di prevenire la morbidità e la mortalità dovute ad ictus cerebrale, particolarmente in pazienti con pressione arteriosa superiore a 150/90 mmHg⁶. Inoltre, i farmaci antiipertensivi sono considerati utili anche nella prevenzione secondaria dell'ictus. Non esistono al momento evidenze forti circa eventuali differenze tra le diverse classi di antiipertensivi: una recente meta-analisi suggerisce che i bloccanti dei canali del calcio possano essere migliori in

termini di riduzione dell'ictus, ma questo vantaggio sarebbe controbalanciato da una minore prevenzione nei confronti degli eventi cardiaci⁶. Comunque, questa ipotesi è ancora oggetto di discussione, ed ulteriori dati sono necessari per una conferma definitiva.

Tra gli altri fattori di rischio modificabili, vanno ricordati il fumo di sigaretta, il diabete e la stenosi carotidea²⁻⁵. In particolare, il fumo di sigaretta aumenta il rischio relativo di ictus di circa 2 volte, con una chiara relazione dose-risposta, mentre la cessazione del fumo riduce questo rischio. Similmente, studi caso-controllo su pazienti affetti da ictus e studi epidemiologici prospettici hanno indicato un effetto indipendente del diabete sull'insorgenza dell'ictus ischemico, con un rischio relativo valutato tra 1,8 e 3. Per quanto non esistano ancora prove dirette sugli effetti della terapia antidiabetica, le Linee Guida italiane ed internazionali la suggeriscono in quanto è plausibile che possa contribuire a ridurre il rischio di ictus. Infine, in pazienti con stenosi carotidea asintomatica, l'endarterectomia si è dimostrata in grado di prevenire l'ictus cerebrale.

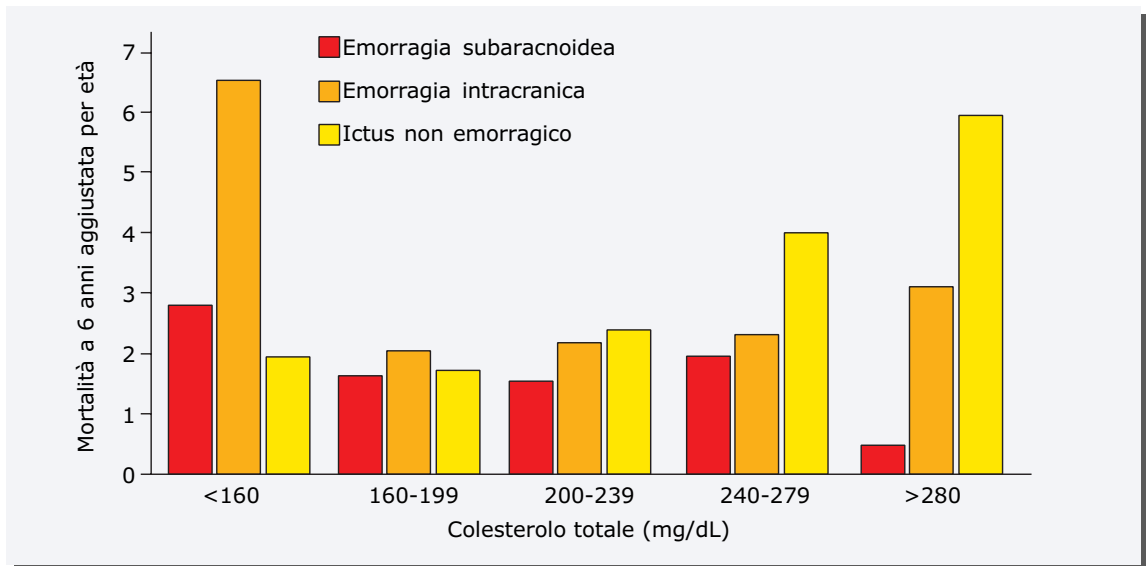
Ruolo dell'ipercolesterolemia

Diversi studi hanno rilevato che anche i valori ematici di lipoproteine sono correlati all'insorgenza dell'ictus. Pioniere tra questi studi è stato il MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), che ha esaminato i livelli di colesterolemia e l'insorgenza di ictus cerebrale in 350.000 soggetti⁷. I risultati di questo studio hanno dimostrato per la prima volta che vi è una correlazione diretta tra livelli di cole-

Tabella 1. Fattori di rischio con comprovata efficacia statistica in studi sia clinici che osservazionali.

Modificabili	Non modificabili
Iperensione	Età
Ipercolesterolemia	Sesso
Fumo	Razza
Diabete	
Stenosi coronarica	

Figura 1. Livelli di colesterolo sierico e mortalità per ictus cerebrale in 350.977 uomini esaminati nel Multiple Risk Factor Intervention Trial. (Adattata da Iso H et al.⁷).



sterolo sierico e morte per ictus non emorragico. In particolare, l'incremento del rischio relativo era di 1,8 per coloro che avevano livelli di colesterolo sierico >240 mg/dL e 2,6 per livelli di colesterolo sierico >280 mg/dL con incrementi significativi della mortalità (figura 1).

Per contro, in una successiva meta-analisi coinvolgente 45 studi clinici, la correlazione tra colesterolemia ed incidenza di ictus non è stata osservata⁸. I risultati pubblicati in questa meta-analisi hanno quindi messo in discussione il ruolo dell'iperlipidemia nell'insorgenza delle patologie cerebrovascolari. Tuttavia la validità scientifica dello studio in questione appare dubbia. Infatti, questa meta-analisi non ha preso in considerazione l'evidenza che vi è una maggiore

mortalità in seguito ad ictus emorragico in soggetti con livelli di colesterolo sierico <160 mg/dL e che tale correlazione è confinata ai pazienti ipertesi, nei quali l'emorragia intracranica è più comune^{7,9}. Poiché l'impatto dell'ictus ischemico sulla sanità pubblica è enormemente maggiore rispetto a quello dell'ictus emorragico (rapporto 4:1), l'associazione tra colesterolemia e mortalità cerebrovascolare totale appare netta. Questa correlazione è stata anche confermata da studi successivi, tra i quali l'Honolulu Heart Study ed il Northern Manhattan Stroke Study^{9,10}, che hanno anche evidenziato un aumento progressivo del rischio di ictus con l'aumentare dei livelli di colesterolemia.

Le statine nella prevenzione dell'ictus cerebrale

L'associazione epidemiologica tra ipercolesterolemia, morbilità e mortalità in seguito ad accidenti cerebrovascolari ha trovato immediata applicazione clini-

ca: numerosi studi di intervento hanno dimostrato che le statine sono efficaci nella prevenzione sia primaria che secondaria dell'ictus.

Tale prevenzione è stata inizialmente dimostrata in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare e con alti livelli di colesterolo. Uno dei primi studi clinici ad aver registrato risultati positivi della terapia ipolipemizzante nella prevenzione dell'ictus è stato lo studio 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) che ha analizzato pazienti con patologia coronarica ed elevati livelli di colesterolo totale¹¹. In questi pazienti, il trattamento con simvastatina ha significativamente ridotto l'incidenza sia di ictus ischemico che di attacchi ischemici transitori (TIA). In seguito ai risultati di questo studio, nel 1998 la FDA ha approvato per la simvastatina l'indicazione aggiuntiva della prevenzione primaria dell'ictus ischemico e degli attacchi ischemici transitori in pazienti con patologia coronarica ed elevati livelli di colesterolo. Allo stesso modo, la CUF ha ammesso in

Simvastatina è stata il primo ipolipemizzante approvato dalla FDA per la prevenzione dell'ictus e dei TIA.

Italia la rimborsabilità del trattamento con statine in pazienti con cardiopatia ischemica, colesterolo totale >210 mg/dL o LDL >130 mg/dL, cioè in quei pazienti iperlipemici nei quali è stato osservato il maggior beneficio in termini di prevenzione delle patologie cerebro- e cardiovascolari. La rimborsabilità è ammessa per due farmaci di questa classe: simvastatina e pravastatina.

Questa scelta si basa sul riscontro di altri trial clinici oltre al 4S, fra i quali WOSCOPS¹², CARE¹³ e LIPID¹⁴, che hanno dimostrato come anche la pravastatina sia altamente efficace nella prevenzione dell'ictus. In particolare, lo studio WOSCOPS ha provato un effetto benefico della pravastatina, anche se limitata alla prevenzione secondaria dell'ictus, mentre la prevenzione primaria, pur mostrando una diminuzione degli eventi dell'11%, non ha raggiunto la significatività statistica probabilmente a causa del basso numero di eventi registrati. Nello studio CARE, che prendeva in esame solo pazienti con pregresso infarto del miocardio, l'incidenza di ictus cerebrale, uno degli end-point primari dello studio, è stata ridotta del 32%. Infine, nello studio LIPID non è stata possibile una precisa quantificazione del beneficio del trattamento con pravastatina sull'insorgenza di ictus, perché lo studio è stato terminato precocemente quando l'analisi *ad interim* dei dati ha rivelato che pravastatina riduceva notevolmente la mortalità totale. Benchè al momento dell'interruzione, circa un paziente su cinque tra quelli randomizzati a placebo erano passati ad assumere il farmaco, con conseguente sottostima della riduzione del rischio, la prevenzione dell'ictus

cerebrale è stata statisticamente dimostrata.

Considerando anche trials minori, ricercatori del Consorzio Mario Negri Sud hanno recentemente analizzato 41 studi clinici di prevenzione primaria e secondaria dell'ictus, fatale o non fatale, tramite terapie ipolipemizzanti¹⁵. Questi studi, comprendenti un totale di circa 80.000 pazienti, hanno mostrato che alla riduzione dei livelli di colesterolo, che nei diversi studi esaminati variava tra il 7 ed il 32%, si accompagnava una concomitante riduzione del 16% del rischio di ictus rispetto ai controlli non trattati. In particolare, questa metanalisi ha dimostrato che una diminuzione della colesterolemia del 9% è sufficiente per ottenere una significativa riduzione della mortalità per ictus cerebrale. Quando venivano paragonati fra loro trattamenti diversi, solo le statine sono risultate significativamente associate alla riduzione del rischio, che arrivava al 23%. Gli altri trattamenti, quali la dieta, il clofibrato ed il gemfibro-

In studi clinici controllati di prevenzione primaria e secondaria, la riduzione totale degli eventi ictali è risultata proporzionale alla riduzione della colesterolemia, con una riduzione media del rischio del 16%.

zil, determinavano una minore riduzione della colesterolemia rispetto alle statine e non si sono dimostrate efficaci nella prevenzione dell'ictus.

Infine, si è appena concluso lo Heart Protection Study (HPS)¹⁶, il più esteso studio clinico realizzato con statine, che ha valutato l'efficacia della simvastatina nella prevenzione degli accidenti cardio- e cerebrovascolari in 20.536 pazienti ad elevato rischio, con un follow up di 5 anni. Questo studio, oltre a confermare l'utilità delle statine nel ridurre la mortalità totale, in particolare quella dovuta a cause cardiocircolatorie, ha evidenziato come simvastatina sia altrettanto efficace nella preven-

Figura 2. Effetti della simvastatina sulla riduzione del rischio cardiovascolare in diversi sottogruppi di pazienti inclusi nel Heart Protection Study.

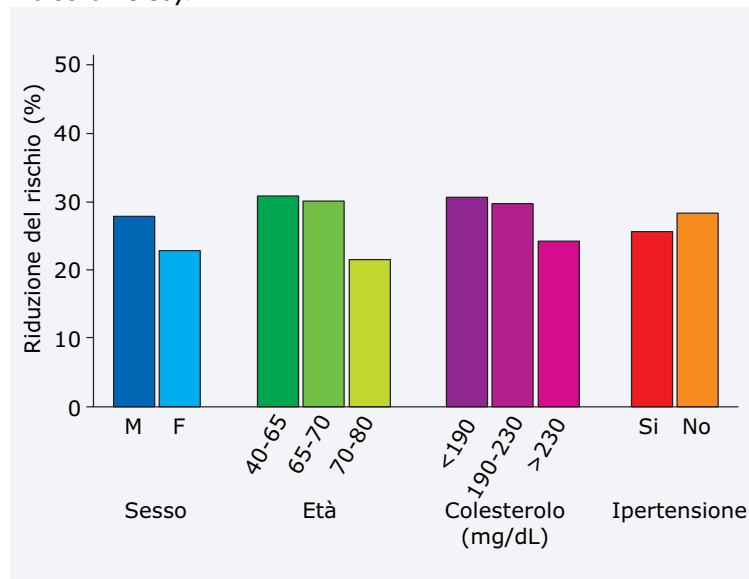


Tabella 2. Principali caratteristiche e risultati dei maggiori studi clinici randomizzati a doppio cieco contro placebo sulla prevenzione dell'ictus cerebrale con statine.

	4S	CARE	WOSCOPS	LIPID	HPS
Trattamento	Simvastatina (10-40 mg)	Pravastatina (40 mg)	Pravastatina (40 mg)	Pravastatina (40 mg)	Simvastatina (40 mg)
N° pazienti	4.444	4.159	6.595	9.014	20.536
Età	35-70	21-75	45-64	31-75	40-80
Tipo di prevenzione	Secondaria	Secondaria	Primaria	Secondaria	Primaria
Colesterolo totale di base (mg/dL)	213-321	<240	<252	155-271	>135
N° ictus (statine vs. placebo)	56 vs. 73	52 vs. 76	46 vs. 51	169 vs. 204	444 vs. 585
Riduzione assoluta del rischio (%)	0,8	1,2	0,1	1,8	1,4
Riduzione relativa del rischio (%)	23	32	10	17	24

zione delle patologie cerebrovascolari: infatti, simvastatina ha ridotto del 25% la mortalità per ictus cerebrale e del 40% l'incidenza di ictus ischemici fatali e non fatali. Inoltre, la riduzione degli eventi è risultata simile nei vari sottogruppi di pazienti inclusi nello studio, suggerendo che il farmaco sia altrettanto efficace nella prevenzione dell'ictus cerebrale sia negli uomini che nelle donne, sia nei pazienti giovani che in quelli anziani (figura 2). Un dato molto importante emerso da questo studio è stata la dimostrazione che gli effetti della terapia con statine sono in grado di sommarsi a quelli di terapie concomitanti quali l'aspirina, i β -bloccanti o gli ACE-inibitori, ottenendo così una riduzione addizionale del rischio di incorrere in incidenti cerebrovascolari.

Quali statine utilizzare?

Attualmente in Italia sono disponibili 4 farmaci appartenenti alla classe delle statine: ator-

vastatina, fluvastatina, pravastatina e simvastatina.

Gli studi clinici che hanno analizzato l'effetto delle statine nella prevenzione dell'ictus cerebrale si sono concentrati esclusivamente su simvastatina e pravastatina, oltre ad uno studio di prevenzione primaria con lovastatina¹⁷. Dagli studi effettuati non è stata riscontrata nessuna differenza tra le varie statine per quanto riguarda la loro capacità di riduzione del rischio, che varia fra il 17 ed il 32% (tabella 2). Per quanto le evidenze sperimentali dirette sui benefici clinici ottenuti dalla terapia con statine esistano unicamente per alcuni membri di questa classe, riteniamo che non sia improprio estendere la raccomandazione di trattare con statine pazienti ad alto rischio cerebrovascolare. Si rendono comunque necessari ulteriori studi che confermino l'appropriatezza di questa raccomandazione e stabiliscano se esistono differenze tra le varie statine, in grado di determinare una diversità di effetto nella prevenzione dell'ictus cerebrale.

Viceversa non è possibile, allo stato delle conoscenze, estendere tale raccomandazione ad altri ipolipemizzanti.

Meccanismi molecolari coinvolti nell'azione delle statine

Le statine sono inibitori potenti e reversibili dell'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reduttasi, che catalizza la trasformazione dell'HMG-CoA in mevalonato, un precursore del colesterolo (figura 3). Infatti, la formula di struttura delle statine è stericamente molto simile a quella dell'HMG-CoA; tuttavia tali farmaci hanno un'affinità per l'enzima notevolmente maggiore rispetto a quest'ultimo, impedendone quindi il legame e bloccando la catena enzimatica che porta alla neoformazione di colesterolo. Questo blocco porta alla spoliazione delle riserve intracellulari del colesterolo, che vengono reintegrate attraverso un aumentato riassorbimento e catabolismo, soprattutto da parte del

fegato, delle LDL circolanti, con conseguente riduzione dei livelli plasmatici.

Il meccanismo molecolare delle statine incide in maniera rilevante sulla loro applicabilità clinica. In primo luogo, la competitività e la reversibilità dell'inibizione dell'HMG-CoA reduttasi riduce ma non blocca la sintesi del colesterolo, consentendo una modulazione dell'effetto ipolipemizzante tramite un adeguato controllo della posologia rispetto all'obiettivo da realizzare nel singolo paziente. Il fatto che la riduzione dei livelli sierici di colesterolo sia ottenuta indirettamente, tramite riassorbimento epatico mediato dai recettori per le LDL, rende questi farmaci inefficaci in quelle forme di ipercolesterolemia familiare dove si osserva perdita totale dei recettori. Infine, l'azione tramite i recettori per le LDL, impone una selettività d'azione a livello epatico, onde evitare che le statine interferiscano col fisiologico utilizzo del colesterolo plasmatico da parte dei tessuti preposti. Questa caratteristica è stata ottenuta variando l'idrofilicità della molecola, in modo da determinare un profilo farmacocinetico che privilegi l'assorbimento epatico già al primo passaggio nella circolazione portale dopo l'assorbimento intestinale.

Statine e prevenzione dell'ictus cerebrale: oltre l'effetto ipolipemizzante

I vantaggi clinici della terapia con statine, sia sulla prevenzione dell'ictus cerebrale che delle altre patologie cardiovascolari, sono stati principalmente attribuiti alla riduzione dei livelli sierici delle LDL, oltre che al probabile innalzamento dei livelli di

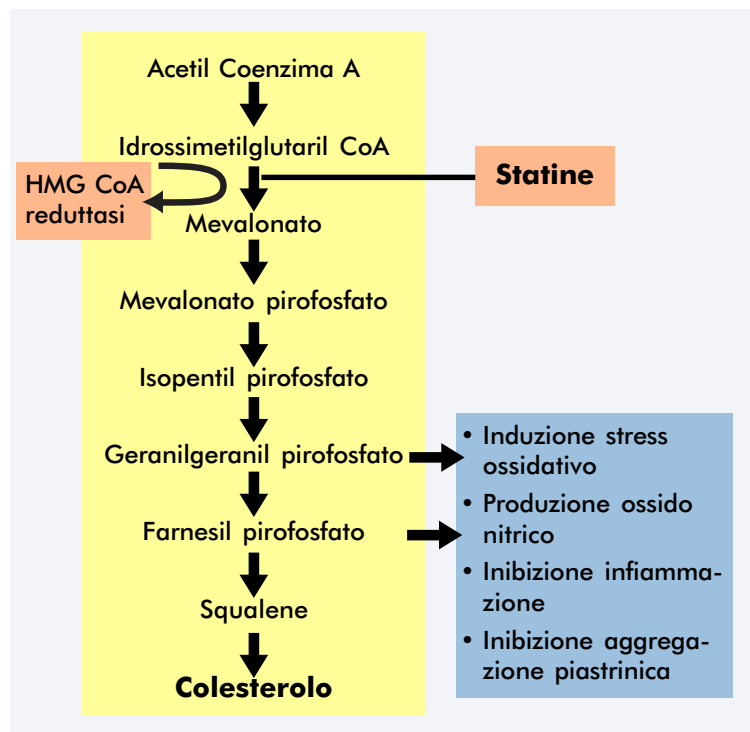
HDL. Tuttavia, diverse evidenze sperimentali suggeriscono che il solo effetto ipolipemizzante non sia in grado di spiegare totalmente la riduzione del rischio ottenuta con statine.

In particolare, lo studio WO-SCOPS ha rivelato che i pazienti trattati con statine sono meno soggetti ad ictus cerebrale, ed in generale ad accidenti cardiovascolari rispetto ad individui normocolesterolemici non trattati, ovvero che avevano livelli di colesterolo sierico simili a quelli ottenuti nei pazienti in seguito al controllo della lipemia con statine¹². Nello stesso studio, un'equazione di rischio derivata dallo studio Framingham che teneva in debito conto i livelli di colesterolemia, è stata in grado di predire adeguatamente gli eventi cardiovascolari riscontrati nel gruppo placebo ma sovrastimava il rischio nel gruppo

Numerosi studi di intervento suggeriscono che la riduzione degli eventi cerebrovascolari operata dalle statine sia solo in parte associata alla riduzione della colesterolemia.

trattato con pravastatina. Inoltre, nello studio 4S la riduzione del rischio cardio- e cerebrovascolare in seguito al trattamento con statine non dipendeva dai valori di colesterolemia precedenti il trattamento¹⁸. L'indipendenza dei risultati ottenuti con statine rispetto ai valori lipemici di base è stata osservata anche nello studio CARE; in questo studio, i ricercatori soffermandosi più specificatamente sulla prevenzione dell'ictus, hanno riscontrato che un test che

Figura 3. Meccanismo molecolare d'azione delle statine ed effetti pleotropici potenzialmente coinvolti nella riduzione del rischio cardio- e cerebrovascolare.



ponesse in correlazione gli effetti del trattamento ai quintili di LDL non era significativo¹³. Nello studio HPS infine, non è stato osservato nessun valore soglia di colesterolemia al di sotto del quale la terapia con statine non appare correlata ad una riduzione del rischio, anche in pazienti con livelli plasmatici di colesterolo al di sotto di quelli considerati pericolosi per l'insorgenza di patologie cardiovascolari¹⁶. Tali risultati suggeriscono che effetti delle statine non correlabili al colesterolo concorrano a ridurre il rischio di eventi cerebrovascolari.

D'altro canto, numerosi dati sperimentali hanno dimostrato che le statine sono in grado di esercitare varie azioni, sia sul sistema vascolare sia su altri sistemi, indipendentemente dalla riduzione dei livelli di colesterolo. In particolare, le statine esibiscono effetti pleiotropici che possono incidere favorevolmente sulle patologie cardiovascolari: esse infatti inibiscono la proliferazione delle cellule muscolari lisce vasali e l'aggregazione piastrinica, migliorano la funzione endoteliale ed esercitano azione anti-infiammatoria. Questi effetti potrebbero essere dovuti al fatto che l'acido mevalonico, il bersaglio farmacologico delle statine, funge da precursore non solo per la sintesi del colesterolo, ma anche di diversi composti isoprenoidi non steroidei, quali il geranilgeranil pi-

rofosfato ed il farnesil pirofosfato (figura 3).

Questi ultimi costituiscono importanti intermedi per segnalazioni intracellulari che, attraverso la localizzazione subcellulare e/o l'attivazione di proteine effettrici, influenzano numerose funzioni tissutali. In particolare, recenti evidenze hanno sottolineato che il trattamento con statine è in grado di ridurre lo stress ossidativo, mentre la sospensione di tale trattamento conduce ad un aumento del rilascio di radicali liberi da parte del vaso con conseguente disfunzione endoteliale, probabilmente per un effetto rimbalzo¹⁹. Inoltre, in un modello murino di ictus cerebrale, il pretrattamento con statine riesce ad incrementare il flusso sanguigno nel cervello, a ridurre l'area di infarto cerebrale ed a migliorare la funzione neurologica anche in animali normocolesterolemici attraverso un meccanismo di attivazione dell'ossido nitrico sintetasi endoteliale (eNOS) indotto dai prostanoidi²⁰. L'importanza di tale meccanismo era confermata dall'osservazione che la statina non era in grado di proteggere dall'ictus cerebrale topi con ablazione genica per eNOS.

E' quindi probabile che un miglioramento della funzione endoteliale, conseguente al trattamento con statine attraverso la contemporanea modulazione della produzione di ossido ni-

Lo studio HPS ha dimostrato che simvastatina riduce l'incidenza di ictus fatali e non del 40% e la mortalità del 25%. Questi effetti sono stati osservati sia nell'uomo che nella donna ed indipendentemente dall'età.

trico e radicali liberi, sia altrettanto importante quanto il controllo della lipemia nel determinare gli effetti benefici di questa classe di farmaci nella prevenzione degli eventi ictali.

E' anche possibile che altri effetti clinici esercitati dalle statine possano contribuire alla prevenzione cerebrovascolare. In particolare, candidati a questo ruolo possono essere un'azione inibitoria sulla componente infiammatoria dell'aterosclerosi e sull'attivazione dell'aggregazione piastrinica. Al momento, mancano ancora studi che puntino esplicitamente ad investigare la rilevanza della funzione endoteliale e di altri meccanismi nell'azione terapeutica delle statine nell'uomo. Si rendono dunque necessari appropriati studi clinici che chiariscano in maniera più approfondita il meccanismo farmacologico delle statine, i cui risultati potrebbero consentire un approccio più mirato al paziente ad alto rischio di accidenti cerebrovascolari. **TIM**

Bibliografia

1. **Bonita R.** Stroke prevention: a global perspective. In: Norris JW, Hachinski S (Eds). Stroke prevention. New York, NY, Oxford University Press. 2001: 259-274.
2. **Helgason CM, Wolf PA.** American Heart Association Prevention Conference IV: prevention and rehabilitation of stroke: executive summary. *Circulation* 1997; 96:701-707.
3. **Report of the Joint Committee for Stroke Facilities.** *Stroke* 1972; 3:351.
4. **SPREAD.** Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. 2001.
5. **Goldstein LB, Adams R, Becker 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.
6. **Staessen JA, Wang JG, Thijs L.** Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358:1305-1315.
7. **Iso H, Jacobs DR Jr, 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.

8. **Qizilbash N, Lewington S, Duffy S, et al.** Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 stroke in 450,000 people in 45 prospective cohorts: prospective studies collaboration. *Lancet* 1995; 346:1647-1653.
9. **Kagan A, Popper JS, Rhoads GG.** Factors related to stroke incidence in Hawaiian Japanese men: the Honolulu Heart Study. *Stroke* 1980; 11:14-21.
10. **Kargman DE, Tuck C, Berglund LF, et al.** Elevated high-density lipoprotein levels are more important in ischemic stroke subtypes: the Northern Manhattan Stroke Study. *Ann Neurol* 1998; 44:442-443.
11. **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.
12. **Packard CJ.** Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 87:1440-1445.
13. **Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, et al.** Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin. *Circulation* 1999; 99:216-223.
14. **The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group.** Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-1357.
15. **Di Mascio R, Marchioli R, Tognoni G.** Cholesterol reduction and stroke occurrence: an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10:85-92.
16. **Heart Protection Study Collaborative Group.** MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals. *Lancet* 2002; 360:7-22.
17. **Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al.** Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279:1615-1622.
18. **Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.** Baseline cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1995; 345:1274-1275.
19. **Vecchione C, Brandes RP.** Withdrawal of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors elicits oxidative stress and induces endothelial dysfunction in mice. *Circ Res* 2002; 91:173-179.
20. **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.