



STATINE: GLI EFFETTI PLEIOTROPICI MIGLIORANO LA GESTIONE DELL'ICTUS ACUTO

Un ampio studio condotto in collaborazione tra 45 centri neurologici italiani evidenzia un possibile ruolo delle statine nella gestione acuta dei pazienti andati incontro a ischemia cerebrale e sottoposti a trombolisi endovenosa. I benefici, in termini di miglior recupero neurologico e sopravvivenza, si otterrebbero a prescindere dai valori di colesterolemia e dal fatto di aver assunto o meno la terapia prima dell'evento, supportando l'ipotesi di un'azione neuroprotettiva diretta o indiretta delle statine.

Recentemente messe in discussione da alcuni rispetto all'effettiva utilità nella prevenzione primaria cardiovascolare nei soggetti a rischio basso o moderato, le statine si stanno ritagliando un nuovo ruolo nella gestione degli eventi cerebrovascolari in fase acuta. I benefici associati al loro impiego sarebbero, in questo caso, indipendenti dai valori di colesterolemia del paziente, di immediato riscontro e direttamente verificabili in termini di recupero neurologico e sopravvivenza. In base ai risultati del *THRombolysis and STatins (THRaST) study*, studio multicentrico italiano cui hanno partecipato 45 Unità di Neurologia e Stroke Unit distribuite su tutto il territorio nazionale, la somministrazione di una qualsiasi statina, a qualunque dosaggio autorizzato, nelle 72 ore successive alla trombolisi endovenosa, sembra infatti determinare significativi vantaggi in termini sia di miglioramento neurologico nella prima settimana sia di esito funzionale a tre mesi dall'evento, riducendo anche la mortalità (Cappellari M et al. *Neurology*, 2013). Tutti i benefici che non dipenderebbero dall'azione ipocolesterolemizzante, ma da effetti pleiotropici diversi delle statine (azione antinfiammatoria e promozione della vascolarizzazione e della plasticità neuronale), dall'esito complessivamente neuroprotettivo. Le conclusioni, comunque in accordo con quelle di studi precedenti, restano da confermare, ma l'interesse che suscitano è notevole, considerata la criticità della questione e la sostanziale mancanza di mezzi adeguati a limitare i danni neurologici acuti dell'ischemia e a contenere la disabilità a lungo termine che ne consegue.

Lo studio

Per valutare gli effetti della terapia con statine sull'*outcome* a breve e medio termine nei pazienti colpiti da ictus ischemico e sottoposti a trattamento endovenoso con l'attivatore tissutale ricombinante del plasminogeno (rtPA), i ricercatori hanno confrontato gli esiti neurologici e di sopravvivenza nella prima settimana e a tre mesi in una coorte di 839 soggetti che avevano intrapreso il trattamento con statine entro 72 ore dall'esecuzione della trombolisi (gruppo degli "utilizzatori") e in una coorte di 1.233 soggetti che non aveva mai assunto statine o che, pur essendo in terapia ipocolesterolemizzante prima dell'evento ischemico, non aveva ricominciato ad assumerle entro questo lasso di tempo dopo l'ictus (gruppo dei "non utilizzatori").

Gli *outcome* primari di efficacia considerati comprendevano il miglioramento neurologico valutato con la NIH Stroke Scale (NHSS \leq 4 rispetto al basale o NHSS=0) e il miglioramento neurologico maggiore (NHSS \leq 8 rispetto al basale o NHSS=0) a sette giorni dall'evento ischemico e il riscontro di un esito funzionale a tre mesi, valutato con Rankin Scale modificata (mRS), buono (mRS \leq 2) o eccellente (mRS \leq 1). La sicurezza della somministrazione di statine dopo trombolisi è stata, invece, valutata in termini di deterioramento neurologico a sette giorni dall'ictus (NHSS \geq 4 rispetto al basale o morte), riscontro di emorragia intracerebrale di tipo 2 sintomatica con NHSS \geq 4 rispetto al basale o morte entro 36 ore e mortalità a tre mesi dall'evento.

Dosaggi e tipologia della statina somministrata sono stati, in ogni caso, liberamente definiti dal singolo medico, che poteva scegliere di mantenere inalterato lo schema terapeutico già in corso prima dell'evento ischemico, modificarlo (aumentando i dosaggi o passando a una diversa molecola) o intraprenderlo ex novo nei pazienti mai sottoposti alla terapia ipocolesterolemizzante specifica. La statina poteva essere somministrata per os o con sondino nasogastrico. Il trattamento avviato in fase acuta era mantenuto almeno fino al momento della dimissione ospedaliera.

Dalla valutazione sono stati esclusi i pazienti che soddisfacevano i criteri SIST-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study), ad eccezione dell'età superiore a 80 anni, la somministrazione di rtPA tra 3 e 4,5 ore dall'esordio dei sintomi, l'anamnesi positiva per ictus nei tre mesi precedenti o una storia di ictus e diabete e la somministrazione di terapie antipertensive aggressive prima della trombolisi. Inoltre, non sono stati considerati i soggetti con mRS $>$ 2 prima dell'evento indice.

I risultati

Dei 2.072 pazienti complessivamente arruolati (età media 66,6 anni, 58,2% uomini), 839 (40,5%) sono stati sottoposti a terapia con statine in fase acuta: 542 (26,2%) per la prima volta, 203 (9,8%) mantenendo il regime in corso prima dell'evento e 94 (4,5%) modificando i dosaggi o la molecola assunti in precedenza. In 260 (12,5%) casi la statina impiegata era atorvastatina al dosaggio di 10–20 mg/die; in 262 (12,6%) atorvastatina 40–80 mg/die; in 238 (11,5%)

simvastatina al dosaggio di 10–40 mg/die, mentre i restanti 79 (3,8%) pazienti assumevano statine diverse, a dosaggi variabili. La somministrazione della terapia è stata iniziata entro 24 ore dalla trombolisi in 531 (25,6%) pazienti, tra 24 e 48 ore in 153 (7,4%) e tra 48 e 72 ore in 155 (7,5%). Nel gruppo dei “non utilizzatori”, 1.170 pazienti (56,5% del campione totale arruolato) non hanno mai assunto statine né prima né dopo l'ictus mentre 63 (3%) hanno interrotto il trattamento dopo l'evento.

I pazienti inclusi nel gruppo degli “utilizzatori” di statine presentavano più spesso condizioni di ipercolesterolemia (colesterolo totale e LDL) e ipertensione, mentre i “non utilizzatori” tendevano a soffrire maggiormente di fibrillazione atriale. I primi, inoltre, erano stati trattati più frequentemente con farmaci antiaggreganti e antipertensivi prima dell'evento ischemico e sono stati sottoposti più spesso a trombolisi entro tre ore dall'esordio dei sintomi neurologici.

Relativamente al miglioramento/deterioramento neurologico e al miglioramento neurologico maggiore a sette giorni dall'evento ischemico sono stati raccolti i dati per quasi la totalità dei pazienti considerati (99,2%). In generale, nella prima settimana si è osservato un andamento favorevole in oltre la metà dei pazienti con miglioramento neurologico in 1.405 (68,4%) e miglioramento neurologico maggiore in 922 (44,8%), contro un riscontro di deterioramento neurologico in 218 (10,6%). L'analisi multivariata aggiustata ha segnalato che i primi due parametri erano positivamente associati all'assunzione di statine in fase acuta, con OR rispettivamente pari a 1,68 ($p < 0,001$) e a 1,43 ($p = 0,006$), mentre per il terzo era evidente una significativa relazione inversa con un OR pari a 0,31 ($p < 0,001$). Il trattamento con statine non ha, invece, avuto influenze significative sull'incidenza di emorragie intracraniche sintomatiche a 36 ore dall'ictus, riscontrate nel 2,8% del campione complessivo.

L'esito funzionale a tre mesi dall'evento è risultato buono nel 59,6% ed eccellente nel 45,5% dei pazienti; nel primo caso, inoltre, è apparso marcatamente correlato alla precocità della terapia con statine con un OR di 1,68 ($p = 0,003$).

Significativo e decisamente positivo anche l'impatto del trattamento sulla mortalità a tre mesi (pari al 10,1% nell'intera popolazione arruolata), con un OR per il rischio di morte pari a 0,48 ($p = 0,007$) a favore del gruppo degli “utilizzatori” di statine.

Tipologia ed entità dei benefici derivanti dalla terapia acuta con statine sono risultate sovrapponibili a prescindere dalla specifica molecola utilizzata e dal dosaggio, mentre l'avvio più precoce del trattamento (entro 24 ore dall'esordio) è apparso associato a vantaggi più consistenti. In generale, nel gruppo degli “utilizzatori” il miglioramento neurologico maggiore a sette giorni è stato riscontrato nel 50,7% dei casi e un esito funzionale eccellente a tre mesi nel 53,9%.

Le implicazioni per la pratica clinica

Finora, il rationale alla base dell'impiego di statine per questi pazienti si è fondato sul riconoscimento dell'ipercolesterolemia (totale e LDL) quale importante fattore di rischio per gli eventi cerebrovascolari acuti e sull'utilità di ridurla con una terapia mirata, regolare e a lungo termine.

Un crescente numero di evidenze raccolte nell'ultimo decennio nel contesto di studi clinici condotti in ambito cardiologico e neurologico e di ricerca di base indicano, tuttavia, che l'azione favorevole delle statine potrebbe dipendere anche da effetti pleotropici diversi, in particolare di tipo antinfiammatorio, pro-angiogenico e neurogenico. In particolare, in un modello animale di ictus la somministrazione di atorvastatina in acuto è risultata associata a una maggiore integrità e pervietà vascolare cerebrale, probabilmente derivanti da un effetto protettivo della statina nei confronti della trombosi secondaria al trattamento con rtPA¹. Mentre, in un secondo modello animale di ictus, la terapia precoce con statine è stata accompagnata da una maggiore espressione del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF), neurovascolarizzazione, proliferazione dei precursori dei neuroni e da sinaptogenesi².

I risultati dello studio *THRombolysis and SStatins (THRaST)*, la più ampia analisi esplorativa mai condotta sull'azione delle statine nell'ictus acuto, supportano ulteriormente questa ipotesi “neuroprotettiva”, deponendo a favore della somministrazione acuta di questi farmaci nei pazienti già sottoposti a trombolisi, a prescindere dai livelli di colesterolemia presenti. E il legame tra maggiore entità dei benefici clinici e somministrazione di una qualunque statina a qualunque dosaggio nelle 24 ore successive all'infusione di rtPA porta a supporre che la tempestività dell'intervento sia critica per prevenire e limitare il danno vascolare e neuronale derivanti dall'ischemia e dall'infiammazione locale conseguente, nonché per favorire l'avvio del processo di riparazione.

Benché solide e in accordo con quelle di lavori precedenti^{3,5}, le conclusioni dello studio *THRaST* dovrebbero essere verificate e confermate nel contesto di trial randomizzati controllati prima di poter essere adottate nella pratica clinica neurologica di routine. Una verifica necessaria anche per accertarsi che i risultati qui ottenuti non siano stati inficiati da limiti intrinseci al protocollo e riconosciuti dagli stessi Autori quali, per esempio, la disomogeneità tra alcune variabili delle due coorti (in particolare, la diversa distribuzione della severità degli ictus monitorati e la prevalenza di fibrillazione atriale, entrambe maggiori nel gruppo dei “non utilizzatori” di statine, e, di converso, il più frequente riscontro di ipertensione e ipercolesterolemia tra gli “utilizzatori”) e il monitoraggio della terapia con statine circoscritto al solo periodo di ricovero.

Tipo di studio: Analisi esplorativa su dati raccolti in modo prospettico in pazienti italiani andati incontro a ictus ischemico e sottoposti a trombolisi in fase acuta. **Citazione completa:** Manuel Cappellari, Paolo Bovi, Giuseppe Moretto, et al. The THRombolysis and SStatins (THRaST) study. *Neurology*, 2013; 80(7):655-61.

- 1) Zhang L et al. Atorvastatin extends the therapeutic window for tPA to 6 h after the onset of embolic stroke in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009; 29:1816–1824.
- 2) Chen J et al. Statins induce angiogen-esis, neurogenesis, and synaptogenesis after stroke. *Ann Neurol*, 2003; 53:743–751.
- 3) Cappellari M et al. Does statin in the acute phase of ischemic stroke improve outcome after intravenous thrombolysis? A retrospective study. *J Neurol Sci*, 2011; 308:128–134.

- 4) Ní Chróinín D et al. Association between acute statin therapy, survival, and improved functional outcome after ischemic stroke: the North Dublin Population Stroke Study. *Stroke*, 2011; 42:1021–1029.

Giugno 2013 - ASL della Provincia di Pavia