Statine e stroke emorragico nello studio SPARCL

Data 28 febbraio 2009
Categoria neurologia

Un' analisi a posteriori ha esaminato i rapporti esistenti tra statine ad alto dosaggio, pressione, colesterolo LDLe stroke emorragico.

Nello studio SPARCL, uno trial clinico prospettico, randomizzato, in doppio cieco, il trattamento con atorvastatina (80 mg/die) ha determinato una riduzione del rischio di stroke in pazienti con pregressi attacchi ischemici transitori (TIA) o stroke recenti (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Investigators. N Engl J Med 2006; 355:549-59). L'analisi post hoc ha mostrato un aumento nel numero di pazienti trattati che hanno avuto stroke emorragici (55 nel gruppo atorvastatina vs 33 in quello placebo).

L'ulteriore analisi, qui presentata, ha esplorato, nella coorte di SPARCL, la relazione tra il rischio di stroke emorragico e le caratteristiche dei pazienti al momento dell'arruolamento, il trattamento con atorvastatina, la pressione arteriosa (PA), i livelli di colesterolo-LDL.

I pazienti erano stati arruolati da settembre 1998 a marzo 2001; sono stati inclusi soggetti di entrambi i sessi, età >18 anni, che avevano avuto uno stroke ischemico, uno stroke emorragico (questi ultimi solo se considerati a rischio di stroke ischemico o coronaropatia da parte dei ricercatori), oppure un TIA, da 1-6 mesi precedenti la randomizzazione e con diagnosi entro 30 giorni dall'evento. I pazienti che assumevano farmaci ipolipidemizzanti hanno interrotto la terapia 30 giorni prima dell'inizio della fase di selezione (farmaci non consentiti durante lo studio). Sono stati esclusi i pazienti con fibrillazione atriale, con valvole cardiache protesiche o con emorragia subaracnoidea.

Dei 4731 pazienti considerati, il 67% ha avuto stroke ischemici, il 31% TIA e il 2% stroke emorragici; il follow up medio è stato 4,9 anni.

Brevemente si riportano di seguito i risultati dello studio citato in precedenza. Nella coorte considerata, il trattamento con atorvastatina ha determinato una riduzione del 21% del rischio di stroke ischemici fatali e non fatali (HR aggiustata 0,79, 95% CI 0,66 – 0,95), ma un aumento di quello di emorragia (HR 1,68, 95% CI 1,09 – 2,59). Ne deriva che, complessivamente, il trattamento con atorvastatina ha determinato una riduzione del rischio di stroke del 16% (HR 0,84, 95% CI 0,71 – 0,99, p=0,03; p aggiustata = 0,05).

Una prima analisi, che ha incluso variabili clinicamente significative all'arruolamento, ha mostrato che il rischio di stroke emorragico era più alto in quei pazienti che avevano avuto uno stroke emorragico come evento all'ingresso (HR 5,65, 95% CI 2,82 – 11,30, p<0,001), negli uomini (HR 1,79, 95% CI 1,13 – 2,84, p=0,01), nei pazienti in trattamento con atorvastatina (HR 1,68, 95% CI 1,09 – 2,59, p=0,02); questo rischio aumentava con l'età (per aumenti di 10 anni, HR 1,42, 95% CI 1,16 – 1,74, p=0,001). Non c'è stata interazione statistica tra il trattamento e le altre variabili.

In una seconda analisi di regressione è stato valutato l'effetto della variazione della PA dopo la randomizzazione. Delle 59547 misure effettuate (12,6 misure/soggetto), il 19% erano nel range di PA normale, il 37% in quello di pre-ipertensione, il 36% di ipertensione di stadio 1 e il 18% di ipertensione di stadio 2 (*). L'aumento della PA è risultato correlato in modo indipendente ad un incremento del rischio di stroke emorragico (p=0,01); i pazienti con ipertensione di stadio 2 presentavano un rischio più elevato.

In una terza analisi di regressione è stato valutato l'effetto della variazione nel tempo del livello del colesterolo-LDL nei pazienti del gruppo atorvastatina (n=2365). Il livello mediano di colesterolo-LDL è stato 66 mg/dL, con pochi valori >100 mg/dL. Non è stata rilevata una correlazione tra i livelli di colesterolo-LDL ed il rischio di stroke emorragico. Livelli molto bassi (<40 mg/dL) non sono risultati correlati ad un aumento del rischio e non è stato identificata una soglia al di sotto della quale il rischio è aumentato.

Nella discussione gli autori sottolineano la natura esplorativa dell'analisi, utile per suggerire delle ipotesi ma inadatta a trarre dati conclusivi.

Conflitto d'interesse: gli autori dichiarano di aver ricevuto onorari da parte della ditta produttrice del farmaco.

(*) Secondo i criteri del Joint National Commitee-7 che stabilisce la seguente classificazione dello stato pressorio: normale (PA sistolica <120 mmHg, PA diastolica <80 mmHg), pre-ipertensione (PA sistolica 120-139 mmHg, PA diastolica 80-89 mmHg), ipertensione di stadio 1 (PA sistolica 140-159 mmHg, PA diastolica 90-99 mmHg), ipertensione di stadio 2 (PA sistolica =160 mmHg, PA diastolica =100 mmHg).

Riferimentobibliografico

© 2004 - 2026 Pillole - Registrazione T. di Roma n. 2/06 | stampato il 21/11/2026 alle ore 2:58 | Pagina 1 di 2

Goldstein et al. Hemorrhagic stroke in Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. Neurology 2008; 70: 2364-70.

Nell'editoriale di accompagnamento, viene sottolineata la discrepanza tra i risultati riportati in questo studio e i dati di precedenti indagini epidemiologiche. Queste ultime suggerivano che bassi livelli sierici di colesterolo potessero scatenare uno stroke emorragico (Ariesen MJ et al. Stroke 2003; 34: 2060-65). Al contrario i dati di Golstein et al. escludono un nesso causale tra queste due variabili.

Gli editorialisti analizzano le conseguenze pratiche dei risultati riportati nello studio di Golstein et al. e cioè che gli effetti benefici delle statine sugli stroke ischemici recidivanti e su altri eventi cardiovascolari, sostanzialmente, superano i rischi.
La situazione è meno chiara per i pazienti con pregresso stroke emorragico nei quali lo studio esaminato suggerisce una prevalenza degli stroke emorragici rispetto a quelli ischemici.
Ai medici, nel prendere in considerazione le statine per i pazienti che hanno avuto uno stroke emorragico, è richiesto di pesare quei fattori che potrebbero indicare una maggiore probabilità di emorragie ricorrenti (ad es. profilo di rischio cardiovascolare, maggiore numero di emorragie). Il livello di colesterolo in sè, verosimilmente, non sembra essere un fattore importante nel determinare il rischio di stroke emorragico.

Riferimentobibliografico

Jacobs BS, Greenberg SM. Stantins, low cholesterol, and hemorrhagic stroke: an uncertain triangle. Neurology 2008; 70: 2355-56.

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Contributo gentilmente concesso dal [b]Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia[/b] - [url]http://www.pharmtox.org/sif/[/url]