

# Papel de la atorvastatina en la prevención del ictus. ¿Puede estar relacionado con su acción sobre la activación plaquetaria? Consideraciones basadas en nuestra propia experiencia

M. Labiós<sup>b</sup>, M. Martínez<sup>a</sup> y F. Gabriel<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Citometría de Flujo. Departamento de Biopatología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario. Valencia. España

Está bien establecido que la hipertensión arterial es el principal factor de riesgo de ictus y que los pacientes hipertensos presentan frecuentemente otros factores asociados de riesgo vascular, como una mayor activación plaquetaria. Nuestro grupo de trabajo ha comunicado que determinados fármacos hipotensores, además de normalizar las cifras tensionales, disminuyen dicha hiperactivación plaquetaria, lo que supone un beneficioso efecto añadido, dado el papel que las plaquetas juegan en el proceso aterotrombótico.

Actualmente no se ha establecido claramente si la hipercolesterolemia tiene algún papel en el ictus, pero, sin embargo, numerosos autores han demostrado que la administración de estatinas, que son potentes fármacos utilizados en el tratamiento de la hipercolesterolemia, produce una reducción significativa en la incidencia de ictus. Esta observación se ha atribuido a diversos efectos pleiotrópicos de las estatinas. Dado que nuestro grupo de trabajo ha descrito el efecto normalizador de la atorvastatina sobre la activación de las plaquetas, parece razonable especular que las estatinas reducen la incidencia de ictus a través de su efecto sobre la hiperactivación plaquetaria. Sin embargo, la confirmación de este probable mecanismo de acción requiere la realización de estudios clínicos más amplios.

Palabras clave: ictus, hipertensión arterial, activación plaquetaria, atorvastatina.

## Role of atorvastatin in the prevention of stroke. Can it be related with its action on platelets activation? Considerations based on our own experience

It is well known that arterial hypertension is the main stroke risk factor and hypertensive patients frequently have other vascular risk factors, such as high platelet activation. Our work group has reported that some hypotensive drugs not only normalize blood pressure values but decrease platelet hyperactivity, which is supposed to be an added beneficial factor as the platelets play an important role in atherothrombotic process. Currently, it has not been clearly established if hypercholesterolemia plays a role in stroke. However, many authors have demonstrated that administration of statins, a potent drug used in the hypercholesterolemia treatment, produces a significant reduction in the stroke incidents. This observation is attributed to different statin pleiotropic effects. Since our group has described the normalization of the platelet activation with atorvastatin, it seems reasonable to think that statins decrease stroke incidents due to their effect on platelet hyperactivation. However, the confirmation of the possible mechanism action requires a more extensive clinical study.

Key words: stroke, arterial hypertension, platelet activation, atorvastatin.

## Ictus e hipertensión

El ictus es una enfermedad vascular cerebral heterogénea que constituye una de las principales causas de muerte y minusvalía en los países de-

sarrollados, por lo que supone un grave problema sanitario, social y económico<sup>1</sup>. Diversos estudios epidemiológicos indican que hasta un 80% de los ictus son debidos a un evento isquémico y el resto son de causa hemorrágica o de origen desconocido<sup>2</sup>. El ictus hemorrágico, cuya incidencia es de 15-19 por cada 100.000 habitantes, presenta una elevada mortalidad de hasta el 50% en los 30 días posteriores al evento<sup>3</sup>. Los datos epidemiológicos publicados en España son similares a los de los países de nuestro entorno<sup>4,5</sup> y, dada la evolución demográfica actual, es de suponer que la prevalencia del ictus aumente en los próximos años.

Correspondencia:

M. Labiós

C./ Clariano, 1, 2.º

46021 Valencia. España.

Correo electrónico: mlabiosg@meditex.es

Recibido: 6 de marzo de 2006.

Aceptado: 22 de junio de 2006.

Actualmente está bien establecida la estrecha relación existente entre hipertensión arterial y riesgo de ictus en todo el intervalo de cifras tensionales registradas<sup>6</sup>. Así pues, la hipertensión, junto con la edad, es el primero de los factores de riesgo de ictus isquémico y hemorrágico<sup>7-11</sup>. Diversos fármacos hipotensores, tales como diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), calcioantagonistas y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA-II), pueden atenuar significativamente el riesgo de ictus, atribuyéndose este efecto a la disminución de la presión sanguínea<sup>6, 12-17</sup>.

Los pacientes hipertensos presentan frecuentemente otros factores asociados de riesgo vascular que interaccionan entre sí a través de vías complejas, difíciles de valorar. Existen diversas evidencias de que algunos fármacos antihipertensivos pueden prevenir la formación y progresión de la placa de ateroma a través de mecanismos que van más allá de su propia acción sobre la presión sanguínea. En este sentido, nuestro grupo de trabajo ha comunicado que la doxazosina, un  $\alpha$ -adrenobloqueador, disminuye la activación de las plaquetas en sangre circulante no estimulada, así como la respuesta plaquetaria a la acción de diversos agonistas, lo que supone un importante efecto beneficioso añadido, dado el papel que desempeñan las plaquetas en el proceso aterotrombótico<sup>18, 19</sup>. Otro tipo de fármaco hipotensor como el eprosartan, un ARA-II estudiado por nuestro grupo, también ha demostrado actividad antiplaquetaria, relacionada con la normalización de la movilización del calcio libre citoplasmático intra-plaquetario<sup>20</sup>, lo que también supone un importante efecto beneficioso añadido.

## El colesterol como factor de riesgo de ictus

A pesar de que la patología de la oclusión de la arteria carótidea, responsable de gran número de ictus isquémicos, tiene muchas similitudes con la patología obstructiva observada en la circulación coronaria<sup>21</sup> y de que existen numerosas evidencias acerca de la importancia de la hipercolesterolemia en el desarrollo de la enfermedad cardíaca coronaria<sup>22</sup>, no parece demostrado claramente que el colesterol tenga algún papel en la patogénesis de los accidentes cerebrovasculares, incluyendo el ictus<sup>23-30</sup>, por lo que sigue siendo un tema controvertido si la tasa de colesterol es, o no, un factor de riesgo para el ictus. La falta de relación entre ictus y colesterol se basa, entre otros, en los resultados de importantes metaanálisis y ensayos clínicos<sup>31, 32</sup> que han comunicado que la reducción de colesterol me-

dante cambios drásticos en la dieta, cirugía, o mediante fármacos distintos a las estatinas, no disminuye la morbilidad ni la mortalidad del ictus, si bien estos resultados son discutidos por otros autores<sup>33</sup>. Un metaanálisis que incluye 450.000 sujetos no encontró asociación entre niveles de colesterol e ictus<sup>34</sup>. Sin embargo, otros estudios muestran que la incidencia de muerte por ictus no hemorrágico aumenta con la concentración de colesterol<sup>35</sup>. Este último estudio describe una asociación negativa entre el nivel de colesterol y el ictus hemorrágico cuando dichos niveles son inferiores a 200 mg/dl (5,2 mmol/l). Esta asociación entre colesterol bajo e ictus hemorrágico también se ha descrito en otros metaanálisis posteriores. Actualmente es objeto de discusión si la posible asociación ictus-colesterol está estratificada en función de los niveles de colesterol, resultando positiva únicamente cuando la concentración de colesterol es muy elevada<sup>28, 35, 36</sup>. También parece existir asociación colesterol-ictus hemorrágico únicamente cuando los valores de colesterol son muy bajos<sup>35</sup>.

Todos estos datos indican que los grandes estudios epidemiológicos no han conseguido demostrar una clara relación entre riesgo de ictus e hipercolesterolemia. Esta falta de acuerdo puede ser debida a los distintos tipos de población estudiada, niveles de colesterol seleccionados, factores de riesgo añadidos, edad de los pacientes, tratamientos farmacológicos concomitantes y modelo de ensayo aplicado. Todos estos aspectos pueden ocasionar que los ensayos adolezcan de falta de potencia estadística, por lo que los resultados obtenidos no son concluyentes.

## Estatinas en la prevención del ictus

Como es bien sabido, las estatinas son antagonistas de la enzima HMG-CoA reductasa que cataliza la síntesis hepática de colesterol. Su acción reduce la síntesis y secreción de lipoproteínas por el hígado, así como el aumento de los receptores de c-LDL en los hepatocitos, con lo que se produce un aumento del aclaramiento de las lipoproteínas plasmáticas ricas en apolipoproteína B. Como consecuencia de estos mecanismos se observa una reducción de los niveles de c-LDL, aunque también disminuyen significativamente los niveles plasmáticos de c-VLDL.

Numerosos metaanálisis y distintos ensayos clínicos muestran que entre las diversas medidas terapéuticas y quirúrgicas solamente las estatinas han demostrado una reducción significativa en la incidencia de ictus, principalmente en la prevención secundaria y en pacientes neurológicos con enfermedad cardíaca coronaria<sup>22, 24, 28, 37-43</sup>, lo que sugiere que o bien la hipercolesterolemia es un factor de riesgo de ictus o bien las estatinas poseen otras propiedades farmacológicas

que las hacen especialmente útiles en la prevención del mismo. Adicionalmente esta terapia hipolipemiente no aumenta el riesgo de ictus hemorrágico<sup>42, 44</sup> a pesar de que las cifras bajas de colesterol plasmático se relacionan con un riesgo mayor de sufrir dicho evento<sup>45-48</sup>. Administradas con anterioridad al evento isquémico, las estatinas proporcionan una mejor evolución y una mayor tasa de supervivencia del paciente que sufre un ictus isquémico<sup>49</sup>.

### Efectos hipolipemiantes y pleiotrópicos de las estatinas

Todo lo expuesto hasta aquí sugiere que los beneficios clínicos observados con las estatinas trascienden a una simple acción sobre los lípidos plasmáticos. Parece evidente que la disminución de la frecuencia de ictus isquémico, de hasta el 30 %, alcanzada con la administración de estatinas no puede ser atribuida únicamente a su acción hipolipemiente. En este sentido diversos autores han descrito otros efectos farmacológicos clínicamente beneficiosos durante la hipoxia cerebral, la isquemia y la reperfusión, tales como la mejora de la función endotelial, la estabilización de la placa de ateroma y la modificación de la respuesta inflamatoria y trombótica<sup>50</sup>. También se han descrito otros efectos deseables, como son la reducción de especies de oxígeno reactivo y de endotelina 1 y la inhibición de la migración y proliferación de macrófagos y células de la musculatura lisa, modulación de los procesos oxidativos e inhibición de la agregación plaquetaria<sup>40, 51-53</sup>.

Algunos autores han observado incluso la regresión de la placa de ateroma, valorada mediante resonancia magnética, a los 6 meses de tratamiento con estatinas, atribuyendo este hecho a la disminución de la concentración de c-LDL<sup>54</sup>. Los efectos beneficiosos de estos fármacos son muy complejos, ya que incluso administrados en bajas dosis, además de disminuir la concentración de lípidos, también pueden mejorar a corto plazo determinadas alteraciones hemorreológicas<sup>55, 56</sup>, disminuir la agregación plaquetaria y la disfunción endotelial<sup>57</sup>.

Algunos de estos efectos pueden relacionarse con la acción de las estatinas sobre los lípidos y en otros casos se trata de mecanismos independientes de dicha acción. Así, es sabido que el daño oxidativo está involucrado en el desarrollo y progresión de la muerte celular en las enfermedades crónicas y agudas del sistema nervioso central; dado que las estatinas poseen efecto antioxidante, éste también puede ser otro de los mecanismos neuroprotectores, que no está relacionado directamente con el nivel de colesterol plasmático<sup>58, 59</sup>.

La cascada de la coagulación, cuya activación supone una situación protrombótica, es inhibida por las estatinas a varios niveles, que incluyen la protrombina, factor V, factor X y liberación del factor tisular<sup>60</sup>. Parece evidente que estos efectos son independientes de su acción hipolipemiente. Otros autores han comunicado que el efecto protector de las estatinas contra el ictus isquémico está relacionado con su acción sobre marcadores protrombóticos, independientes del colesterol, tales como fibrinógeno, PAI-1, complejo trombina-antitrombina y activador tisular del plasminógeno (tPA)<sup>61-63</sup>. Por el contrario, otros autores indican que la generación de trombina, dependiente del complejo protrombina, no se modifica con la administración de atorvastatina.

Todo lo expuesto parece indicar que, además de su potente acción sobre los lípidos plasmáticos, las estatinas parecen mostrar una acción beneficiosa sobre los procesos inflamatorios, oxidativos y trombóticos independientes de la concentración lipídica. A estos efectos se los llama pleiotrópicos y actúan positivamente sobre una gran variedad de enfermedades en las que están involucrados diferentes órganos y sistemas a través de diversos mecanismos. El uso del término "leiotrópico" puede dar lugar a confusión al aplicarlo para definir las propiedades múltiples de las estatinas, ya que, en sentido estricto, "pleiotropía" es un término utilizado en genética que describe la capacidad de un gen determinado para influir en múltiples rasgos del organismo.

Este conjunto de acciones de las estatinas modifica de manera beneficiosa el proceso aterogénico y contribuye a los resultados positivos observados en diversos ensayos clínicos. El dilema consiste en establecer si estos efectos están o no relacionados con el efecto hipolipemiente de las estatinas. Efectivamente, el denominador común de todas las enfermedades sobre las que las estatinas han mostrado efectos pleiotrópicos es la patología arteriolar, secundaria a la hiperlipemia, por lo que la mejoría observada puede ser debida más a la acción de la estatina sobre la hiperlipemia que a un verdadero efecto pleiotrópico añadido. En este sentido, algunos grupos de trabajo sugieren que el efecto de las estatinas sobre el c-LDL está en la base de los otros efectos observados, ya que el mismo es un potente iniciador de disfunción endotelial, inflamación vascular y aterogénesis<sup>64</sup>.

### Atorvastatina y activación plaquetaria

Parece establecido el hecho de que las estatinas pueden regular la trombogénesis más allá de su mero efecto hipolipemiente. El tratamiento con simvastatina de pacientes con ictus isquémico



hace que disminuya la expresión de P-selectina en las plaquetas, valorada mediante citometría de flujo; dado que estos cambios son independientes de las modificaciones experimentadas por los niveles de c-LDL, se sugiere la existencia de un efecto pleiotrópico independiente de su acción hipolipemiente.

Se ha descrito que la atorvastatina, que es el fármaco más efectivo para reducir los niveles de colesterol total y c-LDL<sup>65</sup>, disminuye tempranamente la progresión de la aterosclerosis debido, probablemente, a su efecto protector contra la peroxidación lipídica de la membrana plaquetaria, lo que apoya la hipótesis de que la atorvastatina posee efectos pleiotrópicos añadidos a su poder hipolipemiente<sup>66</sup>. Algunos autores atribuyen parte de los efectos beneficiosos de la atorvastatina a su acción sobre la función plaquetaria. Así, se ha descrito que la atorvastatina reduce la agregación plaquetaria al ADP, valorada mediante turbidimetría<sup>67</sup> y reduce la expresión de P-selectina<sup>68</sup> y CD36<sup>69</sup> en pacientes hipercolesterolémicos. Esta disminución de la actividad plaquetaria es más precoz con atorvastatina que con otras estatinas, y parece estar más relacionada con su acción sobre la LDL oxidada plaquetaria que con los cambios de la concentración plasmática de c-LDL.

Desde el punto de vista clínico, la prevención primaria del accidente vascular cerebral persigue lógicamente la intervención precoz de los factores que han demostrado su relación con el riesgo de padecer este daño cerebral. Si analizamos estos factores encontramos unos que no son modificables, los cuales son esencialmente la edad, el sexo masculino y la existencia de antecedentes familiares de accidente vascular cerebral. Entre los modificables aparece con relevancia la hipertensión arterial, pero sin olvidar que este factor no es el único, ya que otros factores se asocian intensamente con el riesgo de ictus, entre los que cabe incluir el tabaquismo, la obesidad, la diabetes mellitus, la enfermedad vascular carotídea, la fibrilación auricular y otras formas de enfermedad cardíaca<sup>70</sup>. De aquí dimana la existencia de tablas que persiguen la previsión del riesgo, las cuales nos permiten incidir positivamente sobre el mismo mediante intervenciones terapéuticas o modificaciones en el estilo de vida. Desgraciadamente no hay estudios de evidencia científica que nos cuantifiquen el beneficio obtenido con estas medidas, aunque esto no exime de la necesidad de intervención sobre todos los factores encontrados en relación con el accidente isquémico cerebral.

Nuestros propios resultados, obtenidos mediante citometría de flujo, indican que en pacientes hipercolesterolémicos la terapia con atorvastatina normaliza la hiperfunción plaquetaria, dis-

minuyendo el porcentaje de plaquetas circulantes con expresión del complejo glicoproteína IIb/IIIa en su conformación activa, de fosfatidilserina y de P-selectina, así como la respuesta de dichos marcadores de activación plaquetaria a la acción del ADP<sup>68</sup>. Dado que estos cambios beneficiosos en la función plaquetaria muestran una correlación estadísticamente significativa con los niveles de colesterol total y c-LDL, no puede afirmarse que la acción de la atorvastatina sobre la función plaquetaria se trate de un verdadero efecto pleiotrópico independiente, sino más bien parece que el mecanismo está relacionado con su efecto sobre los lípidos plasmáticos. Esta hipótesis es congruente con el hecho observado de que cambios en las lipoproteínas plasmáticas afectan a la función plaquetaria en la hiperlipemia<sup>71,72</sup>; sin embargo, este mecanismo potencial de acción debería ser confirmado mediante la realización de estudios más amplios que adicionalmente permitieran establecer la relevancia clínica de los cambios observados en el laboratorio. En cualquier caso, estos cambios son de gran interés porque sugieren que la atorvastatina puede ser una eficaz ayuda terapéutica al normalizar la activación plaquetaria, lo que disminuiría la trombogénesis en cualquier territorio del organismo, incluido el correspondiente al ictus isquémico.

## Bibliografía

1. Goldstein LB, Adams R, Becker K. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke*. 2001;32:280-99.
2. Sudlow CLM, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types. Results from an international collaboration. *Stroke*. 1997;28:491-9.
3. Broderick J, Brott T, Tomsick T. Incidence rates of stroke for blacks and whites: preliminary results from the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Stroke*. 2001;32:320.
4. Matías-Guiu J, Oltra A, Falip R, Martín R, Galiano L. Occurrence of transient ischemic attacks in Alcoi: Descriptive epidemiology. *Neuroepidemiology*. 1994;13:34-9.
5. Pérez-Sempere A. Morbilidad por enfermedad cerebrovascular en España: Incidencia y prevalencia. *Rev Neurol*. 1999;29:879-81.
6. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and coronary heart disease. *Br Med Bull*. 1994;50:272-98.
7. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet*. 1992;339:342-4.
8. Martí-Vilalta JL, Arboix A. The Barcelona stroke registry. *Cerebrovasc Dis*. 1999; 41:135-42.
9. Droste DW, Ritter MA, Dittrich R. Arterial hypertension and ischaemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 2003;107:241-51.
10. Dickinson CJ. Strokes and their relationship to hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003;12:91-6.
11. Lee BC, Hwang SH, Jung S. The Hallym Stroke Registry: a web-based stroke data bank with an analysis of 1654 consecutive patients with acute stroke. *Eur Neurol*. 2005; 54:81-7.
12. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: Cardiovascular mortality and morbidity The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study. *Lancet*. 1999;354: 1751-6.

13. PROGRESS Collaborative Group Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-41.
14. Staessen JA, Wang JC, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet*. 2001;358:1305-15.
15. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the losartan intervention for endpoint reduction in the hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002; 359:1004-10.
16. Schrader J, Luders S, Kulschewski A. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005;36:1218-26.
17. Weber MA. Managing the patient at risk for a second stroke. *J Hypertens Suppl*. 2005;23:S41-7.
18. Labiós M, Martínez M, Gabriel F, Gómez-Biedma S, Guiral V, Vivó M, et al. Flow cytometric analysis of platelet activation in hypertensive patients. Effect of doxazosin. *Thromb Res*. 2003;110:203-8.
19. Labiós M, Martínez M, Gabriel F, Guiral V, Ruiz-Aja S, Aznar J. Cytoplasmic free calcium mobilization in platelets, expression of P-selectin, phosphatidylserine, and microparticle formation, measured by whole blood flow cytometry, in hypertensive patients. Effect of doxazosin. *Thromb Res*. 2006;117:403-9.
20. Labiós M, Martínez M, Gabriel F, Guiral V, Muñoz A, Aznar J. Effect of eprosartan on cytoplasmic free calcium mobilization, platelet activation, and microparticle formation in hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17:757-63.
21. Lammie GA, Sandercock PAG, Dennis MS. Recently occluded intracranial and extracranial carotid arteries: relevance of the unstable atherosclerotic plaque. *Stroke*. 1999;30:1319-25.
22. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
23. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13000 strokes in 450000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. *Lancet*. 1995;346:1647-53.
24. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke and total mortality. *JAMA*. 1997;278:313-21.
25. Khaw KT. Epidemiology of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;661:333-8.
26. Demchuk AM, Hess DC, Brass LM. Is cholesterol a risk factor for stroke? *Arch Neurol*. 1999;56:1518-20.
27. Oliver MF. Cholesterol and strokes. *Br Med J*. 2000;320: 459-60.
28. Bowman TS, Sesso HD, Ma J. Cholesterol and the risk of ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34:2930-34.
29. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34:623-31.
30. Amarenco P, Lavalley P, Touboul PJ. Stroke prevention, blood cholesterol and statins. *Lancet Neurol*. 2004;3:271-8.
31. Atkins D, Kopsell TD, Longstreth JWT, Larson EB. Cholesterol reduction and the risk for stroke in men. A meta-analysis of randomised, controlled trials. *Ann Int Med*. 1993;118:136-45.
32. Hebert Pr, Gaziano JM, Hennekens CH. An overview of trials of cholesterol lowering and risk stroke. *Arch Int Med*. 1995;155:50-5.
33. Bloomfield Rubins H, Davenport J, Babikian V. For the VA-HIT Study Group. Reduction in stroke with genfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL-cholesterol: The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Circulation*. 2001;103:2828-33.
34. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13000 strokes in 450000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet*. 1995;346:1647-53.
35. Iso H, Jacobs Dr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350977 men screened for the Multiple Risk Factors Interventional Trial. *N Engl J Med*. 1989;320:904-10.
36. Lindstrom E, Boysen G, Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. *BMJ*. 1994;309:11-15.
37. Bucher HC, Griffith LE, Guyat GH. Effect of HMGCoA reductase inhibitors on stroke: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 1998;128:89-95.
38. Downs JR, Clearfield M, Weis S. For the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA*. 1998;279:1615-22.
39. Byington RP, Davis BR, Plehn JF. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation*. 2001;387-92.
40. Schwartz GG, Olsson G, Ezekowitz ME. Effect of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1711-18.
41. Corvol JC, Bouzamondo A, Sirol M, Hulot JS, Sánchez P, Lechat P. Differential effect of lipid-lowering therapies on stroke prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2003;163:669-76.
42. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR for the ASCOT Investigators. 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 and lipid lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58.
43. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high risk conditions. *Lancet*. 2004;363:757-67.
44. Woo D, Kissela BM, Khoury JC. Hypercholesterolemia, HMG-CoA reductase inhibitors, and risk of intracerebral hemorrhage. A case-control study. *Stroke*. 2004;35:1360-4.
45. Iribarren C, Jacobs DR, Sadler M, Claxton AJ, Sidney S. Low total serum cholesterol and intracerebral hemorrhagic stroke: is the association confined to elderly men? The Kaiser Permanente Medical Care Program. *Stroke*. 1996;27:1993-8.
46. Okumura K, Iseki K, Wakugami K. Low serum cholesterol as a risk for hemorrhagic stroke in men: a community-based mass screening in Okinawa, Japan. *Japn Circ J*. 1999; 63:53-8.
47. Thrift AG, Mc Neil JJ, Forbes A, Donnan GA. Risk factor for cerebral hemorrhage in the era of the well-controlled hypertension. Melbourne Risk Factor Study (MERFS) Group. *Stroke*. 1996;27:2020-5.
48. Segal AZ, Chiu RI, Eggleston-Sexton PM, Beiser A, Greenberg SM. Low cholesterol as a risk for primary intracerebral hemorrhage: a case control study. *Neuroepidemiology*. 1999; 18:185-93.
49. Aslanyan S, Weir CJ, McInnes, Reid JL, Walters MR, Lees KR. Statin administration prior to ischaemic stroke onset and survival: exploratory evidence from matched treatment-control study. *Eur J Neurol*. 2005;12:493-8.
50. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins. *JAMA*. 1998;279:1643-50.
51. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1712-9.
52. Kinlay S, Schawarz GG, Olsson AG. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation*. 2003;108:1560-6.
53. Wolfrum S, Jensen KS, Liao JK. Endothelium-dependent effects of statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1-8.
54. Lima JA, Desai MY, Steen H, Warren WP, Gautam S, Lai S. Statin-induced cholesterol lowering and plaque regression after 6 months of magnetic resonance imaging-monitored therapy. *Circulation*. 2004;110:2336-41.
55. Martínez M, Vayá A, Micó ML, Llopis I, Barberá JL, Aznar J. Efecto de la simvastatina sobre las características hemorre-

- ológicas de pacientes con hipercolesterolemia primaria. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia*. 1995;8:20-3.
56. Martínez M, Vayá A, Martí R, Gil L, Lluch I, Carmena R, et al. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on red blood cell membrane lipids and haemorheological parameters, in patients affected by familial hypercholesterolemia. *Haemostasis*. 1996;26 Suppl 4:171-6.
57. Szapary L, Horvatz B, Marton Z. Short-term effects of low-dose atorvastatin on haemorheological parameters, platelet aggregation and endothelial function in patients with cerebrovascular disease and hyperlipidaemia. *CNS Drugs*. 2004;18:165-72.
58. Aviram M, Rosebat M, Bisgaier CL, Newton RS. Atorvastatin and gemfibrozil metabolites, but not parent drugs, are potent antioxidants against lipoprotein oxidant. *Atherosclerosis*. 1998;138:271-80.
59. Tomas M, Senti M, García-Faria F, Vila J, Torrents A, Covas M, et al. Effect of simvastatin therapy on paraoxanase activity and related lipoproteins in familial hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2113-19.
60. Bedi A, Flaker GC. How HMG-CoA reductase inhibitors prevent stroke? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2002;2:7-14.
61. Colli S, Eligini S, Lalli M, Camera M, Paoletti R, Tremoli E. Statins inhibit tissue factor in cultured human macrophages. A novel mechanism of protection against atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:265-72.
62. Bourcier T, Libby P. HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:556-62.
63. Crisby M, Nordin-Fredricksson G, Shah PK, Yano Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation*. 2001;103:926-33.
64. Halcox JPI, Deanfield JE. Beyond the Laboratory. Clinical implications for statin pleiotropy. *Circulation*. 2004;109 Suppl II:II-42-II-48.
65. Wierzbicki AS. Atorvastatin. *Expert Opin Pharmacother*. 2001;2:819-30.
66. Novela C, Hennekens CH. Hypothesis: atorvastatin has pleiotropics effects that translate into early clinical benefits on cardiovascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2004;9:61-3.
67. Tekten T, Ceyhan C, Ercan E, Onbasili AO, Turkoglu C. The effect of atorvastatin on platelet function in patients with coronary artery disease. *Acta Cardiol*. 2004;59:311-5.
68. Labíos M, Martínez M, Gabriel F, Guiral V, Martínez E, Aznar J. Effect of atorvastatin upon platelet activation in hypercholesterolemia, evaluated by flow cytometry. *Thromb Res*. 2005;115:263-70.
69. Puccetti L, Sawamura T, Pasqui AL, Pastorelli M, Auteri A, Bruni F. Atorvastatin reduces platelet-oxidized-LDL receptor expression in hypercholesterolaemic patients. *Eur J Clin Invest*. 2005;35:47-51.
70. Straus SE, Majumdar SR, McAllister FA. New evidence for stroke prevention. *Scientific Review. JAMA*. 2002;288:1388-95.
71. Tsakiris DA, Keller U, Zulewski H, Miserez AR, Wolf F, Marbet GA. Simvastatin reduces activation of normal platelets by LDL isolated from patients with familial hypercholesterolemia and familial defective apolipoprotein B. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;53:277-9.
72. Huhle G, Abletshauser C, Mayer N, Weidinger G, Harenberg DL, Heene DL. Reduction of platelet activity markers in type II hypercholesterolemic patients by a HMG-CoA-reductase inhibitor. *Thromb Res*. 1999;95:229-34.