

## **Ruolo della riduzione dei valori di colesterolemia nella prevenzione dell'ictus**

Nell'ambito della cardiopatia ischemica è ben documentata la stretta relazione epidemiologica tra ipercolesterolemia ed eventi coronarici, relazione rafforzata dalla dimostrazione di una significativa riduzione della mortalità cardiovascolare attraverso l'impiego di strategie ipolipemizzanti farmacologiche e comportamentali.

Per quanto riguarda l'ictus, invece, tale relazione è meno chiara. Infatti, anche se il rischio di ictus non sembra predetto dalla presenza di ipercolesterolemia, una sua significativa riduzione è stata dimostrata nei trials che hanno valutato l'efficacia della terapia con statine, ma non con altri farmaci ipolipemizzanti. Questa osservazione, definita da alcuni autori lo "*stroke paradox*", è stata giustificata chiamando in causa diversi meccanismi, riconducibili sostanzialmente al ben noto effetto pleiotropico delle stesse statine. In particolare, è stato suggerito uno specifico effetto neuroprotettivo legato all'interferenza delle statine con la via del mevalonato o alla upregolazione della sintesi di ossido nitrico endoteliale.

Con l'avvento degli inibitori di PCSK9, si configura l'opportunità di verificare questa teoria. Infatti, questa categoria di farmaci riduce i valori di ipercolesterolemia senza interferire con la HMG-CoA reduttasi e quindi con la sintesi di mevalonato. In effetti una diminuzione dell'incidenza di ictus è stata dimostrata non solo nei trials con evolocumab, bococizumab e alirocumab ma anche nell'IMPROVE-IT.

Per fare maggiore chiarezza, un gruppo di autori italiani ha recentemente pubblicato una meta-regressione sulla relazione tra il rischio di ictus e le variazioni di colesterolo totale ottenute mediante diversi farmaci. Una prima relazione è stata costruita a partire dagli studi su statine, fibrati e terapia comportamentale, e successivamente implementata con i risultati dello studio IMPROVE-IT, che si sono inseriti in maniera del tutto congrua con quanto predetto dalla regressione.

In questo lavoro viene definitivamente confermata la validità del principio: infatti il rischio relativo (RR) di ictus rilevato nei trials FOURIER, SPIRE-1/2, e ODYSSEY OUTCOMES (0.79, 0.60 e 0.79) è risultato del tutto paragonabile a quello predetto dalla meta-regressione (RR rispettivamente di 0.79, 0.79 e 0.84). Questi risultati non solo confermano come la riduzione del rischio di ictus sia adeguatamente giustificata con il solo effetto ipolipemizzante della terapia, ma rappresentano anche un modello per i futuri trials sull'argomento per stimare la riduzione attesa di eventi.

Un limite riconosciuto dagli stessi autori di questo studio è l'utilizzo dell'endpoint "ictus totali", una scelta necessaria per la mancata discriminazione dei sottotipi di ictus- ischemico o emorragico- nei trial storici. Il problema risiede nel fatto che i trials condotti con statine - e in misura minore con ezetimibe- sembravano suggerire un'associazione tra la diminuzione dei valori di colesterolemia e l'incidenza di ictus emorragico. In realtà in una recente sottoanalisi del FOURIER, nonostante il raggiungimento di valori estremamente bassi di LDL (mediana 27 mg/dl), non è stato riscontrato alcun eccesso di ictus emorragici nel sottogruppo in terapia. Questo dato suggerisce come la tendenza emorragica osservata con alcuni farmaci ipolipemizzanti possa essere mediata da effetti pleiotropici diversi dalla semplice riduzione dei valori di colesterolemia, quali l'interferenza con i meccanismi di coagulazione o aggregazione piastrinica. In ogni caso, anche se lo studio in analisi (comprensivo di tutti i sottotipi di ictus) fosse penalizzato da un aumento degli eventi emorragici, il dato complessivo resta a favore della terapia ipolipemizzante, rimarcando la necessità di una adeguata riduzione dei valori di colesterolo per prevenire anche gli eventi cerebrovascolari.

### **Bibliografia**

Salvatore T, Morganti R, Marchioli R, De Caterina R. Cholesterol Lowering and Stroke: No Longer Room for Pleiotropic Effects of Statins - Confirmation from PCSK9 Inhibitor Studies. *Am J Med.* 2020;133(1):95-99.e6. doi:10.1016/j.amjmed.2019.06.029