

Piotr Dobrowolski^{1,2}, Aleksander Prejbisz¹

¹Zakład Epidemiologii, Prewencji Chorób Układu Krążenia i Promocji Zdrowia, Narodowy Instytut Kardiologii, Warszawa

²Samodzielna Poradnia Lipidowa, Narodowy Instytut Kardiologii, Warszawa

Rola statyn w zapobieganiu pierwszemu i kolejnym udarom niedokrwiennym mózgu

Wprowadzenie

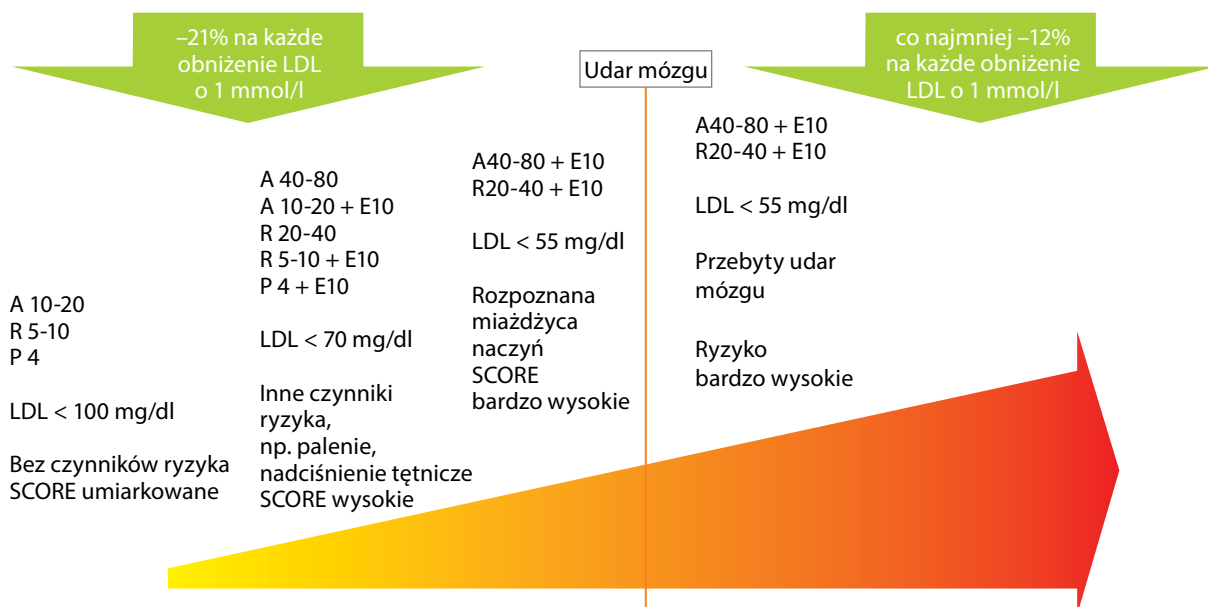
Choroby układu sercowo-naczyniowego nadal stanowią dominującą przyczynę zgonów w Polsce i na całym świecie. Jednym z głównych czynników prowadzących do rozwoju chorób krążenia jest podwyższone stężenie cholesterolu w osoczu, a zwłaszcza jego frakcji LDL i nie-HDL [1]. Wykazano liniową zależność pomiędzy stężeniem cholesterolu LDL w osoczu a występowaniem miażdżycy w łożysku tętniczym – im wyższe to stężenie, tym większa liczba łożysk tętniczych objętych procesem miażdżycowym. Najczęściej omawianym powikłaniem miażdżycy są zdarzenia wieńcowe, „zapomina się” natomiast o roli cholesterolu i terapii hipolipemizującej w prewencji udaru mózgu. Jest to podejście niesłuszne, gdyż występowanie udaru niedokrwiennego mózgu również pozostaje w ścisłej zależności ze stężeniem cholesterolu LDL w osoczu.

Podwyższone stężenie cholesterolu w osoczu – niesłusznie „zapomniany” czynnik ryzyka udaru mózgu

Udar niedokrwienny mózgu może być powikłany zgonem, ale też niepełnosprawnością niosącą za sobą poważne następstwa zdrowotne i społeczne.

Rozwój i progresja miażdżycy to proces ciągły, na który wpływa wiele czynników. Zapobieganie rozwojowi i progresji miażdżycy dzielone jest umownie na prewencję pierwotną (do zdarzenia, w tym przypadku udaru niedokrwiennego mózgu) i prewencję wtórną (po zdarzeniu, w tym przypadku po przebytych udarach mózgu) (ryc. 1) [2, 3].

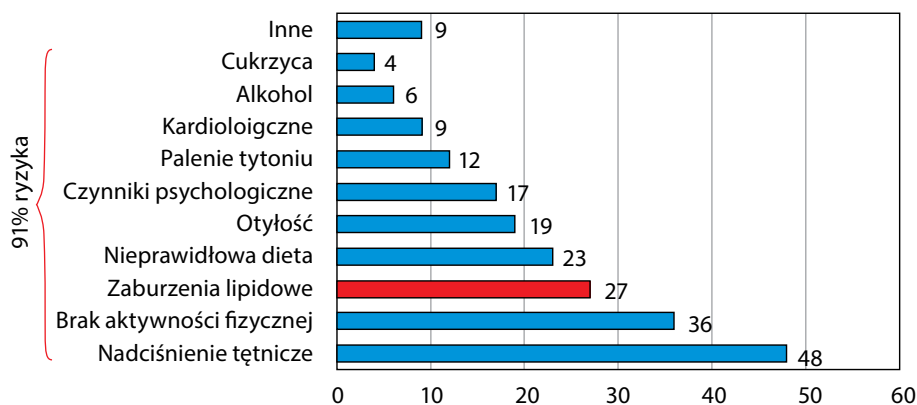
W prewencji pierwotnej nacisk kładzie się na zapobieganie wystąpieniu pierwszego w życiu epizodu sercowo-naczyniowego, w myśli zasady *lepiej zapobiegać niż leczyć*. Należy maksymalnie wykorzystać wdrożenie zasad modyfikacji stylu życia. W badaniu INTERSTROKE wykazano, że 10 czynników związanych ze stylem życia lub mogących ulec modyfikacji farmakologicznej odpowiada za 90% ryzyka wystąpienia pierwszego w życiu udaru mózgu. Jednym z nich jest hipercholesterolemia (ryc. 2) [2, 4]. Prewencja wtórna polega na ograniczaniu progresji miażdżycy oraz zmniejszeniu ryzyka wystąpienia kolejnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Jest to bardzo ważny aspekt opieki nad pacjentem, który *a priori* staje się chorym bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Poniżej opisano postępowanie w prewencji pierwotnej i wtórnej w kontekście zapobiegania pierwszemu lub kolejnemu udarowi mózgu.



Ryzyko sercowo-naczyniowe, w tym wystąpienia pierwszego i kolejnych udarów mózgu

Rycina 1. Prewencja pierwotna i wtórna udaru mózgu – ryzyko sercowo-naczyniowe, wartości docelowe stężenia cholesterolu LDL w zależności od ryzyka i proponowane dawkowanie atorwastatyny i rosuwastatyny [2, 3]

Udział populacyjny poszczególnych czynników w ryzyku udaru mózgu



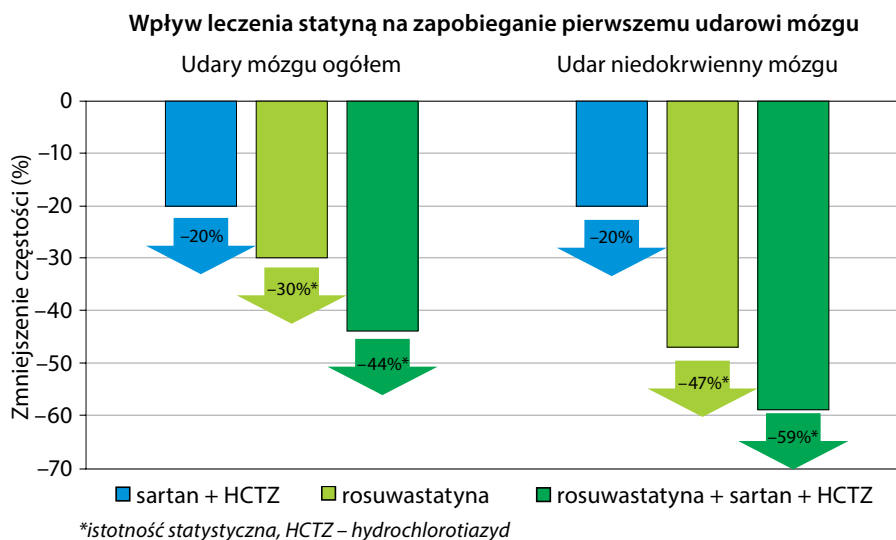
Rycina 2. Badanie INTERSTROKE – 10 czynników ryzyka wystąpienia udaru mózgu odpowiedzialnych za 90% tego ryzyka [4]

Lepiej zapobiegać niż leczyć, czyli czy statyny są skuteczne w prewencji pierwotnej udaru mózgu

W Polsce ryzyko wystąpienia udaru w ciągu całego życia wzrosło w ostatnim ćwierćwieczu o 5,8% i wynosiło w 2016 r. 28,4%. Stosowanie statyn w profilaktyce pierwotnej pozwala na zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu o 21% na każde obniżenie stężenia cholesterolu LDL w osoczu o 1 mmol/l (ryc. 1).

Skuteczność statyn w prewencji pierwotnej udaru mózgu potwierdziło m.in. badanie HOPE-3 (*Heart Outcomes Prevention Evaluation-3*). Oceniono w nim skuteczność leczenia hipotensyjnego i leczenia statyną w prewencji pierwotnej wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym udaru mózgu [5]. Do badania włączono 12 705 pacjentów z 21 krajów

z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, ale bez potwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej. Pacjentów przydzielano do grupy otrzymującej kandesartan i hydrochlorotiazyd oraz placebo i do grupy przyjmującej rosuwastatynę w dawce 10 mg/dobę oraz placebo. Średnie stężenie cholesterolu LDL wynosiło 3,3 mmol/l i zostało obniżone w czasie terapii o 0,9 mmol/l. W trakcie 5,6 roku obserwacji wystąpiło 169 udarów mózgu (117 udarów niedokrwiennych, 29 krwotocznych i 23 nieokreślone). Leczenie hipotensyjne nie wpłynęło istotnie statystycznie na zmniejszenie częstości udarów mózgu (należy jednak wziąć pod uwagę, że badaniem byli objęci również pacjenci z prawidłowym ciśnieniem tętniczym). Wykazano, że stosowanie rosuwastatyny istotnie statystycznie obniżyło ryzyko wystąpienia pierwszego udaru mózgu o 30%, największe zmniejszenie ryzyka zaobserwowano



Rycina 3. Wpływ stosowania rosuwastatyny i/lub sartanu z hydrochlorotiazydem na zmniejszanie części występowania udarów niedokrwiennych mózgu [5]

w przypadku udaru niedokrwiennego – o 53% (ryc. 3) [5]. Wykazano, że zarówno stosowanie leczenia hipotensyjnego, jak i hipolipemizującego było związane ze zmniejszeniem częstości występowania udaru niedokrwiennego mózgu o 59%. Terapia hipotensyjna oraz terapia hipolipemizująca były dobrze tolerowane.

Innym badaniem potwierdzającym skuteczność statyn w prewencji pierwotnej udaru mózgu jest badanie JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) [6]. Włączono do niego 17 802 osoby bez chorób sercowo-naczyniowych w wywiadzie ze stężeniem cholesterolu LDL < 130 mg/dl i umiarkowanie zwiększonym stężeniem CRP > 2 mg/dl. Wpływ stosowania rosuwastatyny na częstość występowania udaru mózgu był przedmiotem jednej z analiz tego badania, w której głównym punktem końcowym było występowanie pierwszego w życiu udaru mózgu. Pacjentów przydzie-

lono do grupy leczonej rosuwastatyną w dawce 20 mg/dobę oraz grupy placebo. Czas obserwacji to 1,9 roku (mediana), maksymalnie 5 lat. Wykazano, że w grupie stosującej statynę zakończony i niezakończony zgonem udar mózgu wystąpił o 48% rzadziej w porównaniu z grupą placebo. Tak znaczące zmniejszenie wynikało z redukcji o 51% występowania udaru niedokrwiennego mózgu.

Podsumowując – leczenie statyną jest związane ze zmniejszeniem ryzyka pierwszego udaru mózgu. Należy pamiętać, że w prewencji pierwotnej wartości docelowe stężenia cholesterolu LDL zależą od wyjściowego poziomu ryzyka. Polska jest krajem zaliczonym do grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, więc u większości pacjentów będzie to ryzyko wysokie lub bardzo wysokie wymagające stosowania silnie i długo działających statyn w celu obniżenia stężenia cholesterolu LDL do zalecanych wartości (ryc. 1, tab. 1).

Tabela 1. Docelowe wartości stężenia cholesterolu LDL w osoczu w zapobieganiu wystąpieniu pierwszego udaru niedokrwiennego mózgu

Ryzyko sercowo-naczyniowe	Docelowe wartości stężenia cholesterolu LDL w osoczu
umiarkowane	< 100 mg/dl (2,5 mmol/l)
wysokie	< 70 mg/dl (1,8 mmol/l) i o ≥ 50% w stosunku do wartości wyjściowych
bardzo wysokie	< 55 mg/dl (1,4 mmol/l) i o ≥ 50% w stosunku do wartości wyjściowych

Tabela 2. Docelowe wartości stężenia cholesterolu LDL u pacjentów po przebytych udarze niedokrwiennym mózgu

Ryzyko sercowo-naczyniowe	Docelowe wartości stężenia cholesterolu LDL w osoczu
bardzo wysokie	< 55 mg/dl (1,4 mmol/l) i o ≥ 50% w stosunku do wartości wyjściowych

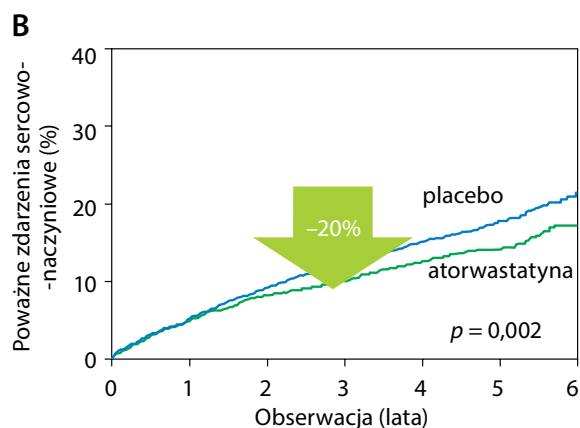
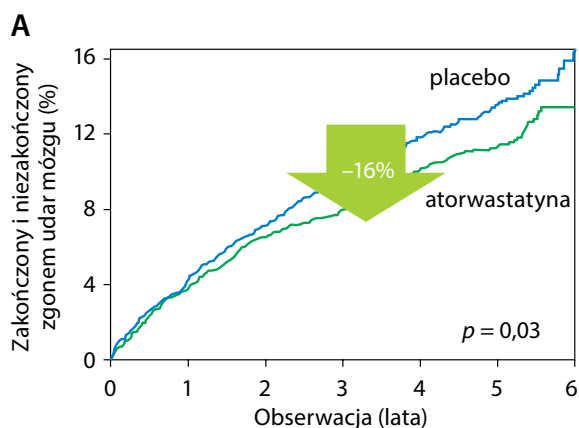
Nie wszystko stracone, czyli czy statyny są skuteczne w prewencji wtórnej udaru niedokrwiennego mózgu

Pacjenci po przebytych udarach niedokrwiennym mózgu lub po incydencie przejściowego niedokrwienia mózgu (*transient ischemic attack* – TIA) mają wyższe ryzyko wystąpienia kolejnego zdarzenia naczyniowo-mózgowego o ok. 40%. Ponadto w tej grupie zwiększone jest ryzyko innych poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Chorzy po przebytych udarach mózgu na podłożu miażdżycowym wymagają intensywnego leczenia hipolipemizującego, gdyż charakteryzują się co najmniej bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [1, 3]. Z tego powodu docelowe stężenie cholesterolu LDL w osoczu wynosi < 55 mg/dl ($< 1,4$ mmol/l) oraz powinno być obniżone $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej (tab. 2). Jednym z kluczowych badań dotyczących wtórnej profilaktyki udaru niedokrwiennego mózgu jest badanie SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) opublikowane na łamach „The New England Journal of Medicine” w 2006 r. [7]. Do badania włączono 4731 pacjentów po przebytych w ciągu ostatnich 6 miesięcy udarach niedokrwiennym lub TIA bez choroby wieńcowej. W badanej grupie stężenie cholesterolu LDL wynosiło 100–190 mg/dl (2,6–4,9 mmol/l). Chorzy zostali przydzieleni do grupy stosującej atorwastatinę w dawce 80 mg/dobę lub placebo. W omawianej analizie skupiono się na wpływie na częstość występowania zakończonych i niezakończonych zgonem udaru mózgu. Czas obserwacji wynosił 4,9 roku (mediana). Wykazano, że stosowanie atorwastatyny zmniejszało o 14% występowanie zakończonych i niezakończonych zgonem udaru mózgu (ryc. 4A). Co więcej, w grupie pacjentów stosujących statynę

częstość poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych uległa zmniejszeniu o 20% (ryc. 4B) w porównaniu z osobami stosującymi placebo. Należy dodatkowo podkreślić, że w grupie leczonej statyną wystąpiło o 42% mniej zdarzeń wieńcowych.

Kluczowym elementem w stosowaniu leczenia hipolipemizującego po przebytych zdarzeniach sercowo-naczyniowych jest osiągnięcie docelowych wartości stężenia cholesterolu LDL w osoczu. Ciekawą analizę badania SPARCL opublikowano w 2007 r. na łamach „Stroke” [8]. Jej celem była ocena korzyści i ewentualnego ryzyka związanych z obniżeniem stężenia cholesterolu LDL w osoczu o 50% i więcej w stosunku do wartości wyjściowych u pacjentów po przebytych udarach mózgu. Autorzy wykazali, że u chorych, u których obniżono stężenie cholesterolu LDL w osoczu o 50% i więcej w stosunku do wartości wyjściowych, liczba udarów mózgu zmniejszyła się o 31%, a liczba udarów niedokrwiennych o 33%. Co więcej, nie wykazano częstszego występowania udarów krwotocznych w grupie z niższym stężeniem cholesterolu. Badanie to potwierdza zasadność intensywnej terapii hipolipemizującej. Według wytycznych ESC/EAS [1] pacjenci po przebytych udarach mózgu lub TIA są kwalifikowani do grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego i powinni mieć obniżane stężenie cholesterolu LDL w osoczu do wartości niższych niż 55 mg/dl (1,4 mmol/l) i o 50% lub więcej w stosunku do wartości wyjściowych. Jest to zbieżne z wynikami powyżej przedstawionego badania.

Niestety wytyczne neurologiczne nadal zalecają docelowe stężenie cholesterolu LDL < 70 mg/dl u chorych po przebytych udarach mózgu. Osiągnięcie niższych wartości stężenia cholesterolu LDL u pacjentów po przebytych udarach mózgu jest tym



Rycina 4. A – Redukcja częstości występowania udarów mózgu zakończonych i niezakończonych zgonem. **B** – Redukcja częstości występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [7]

bardziej istotne, gdy współwystępują u nich inne choroby sercowo-naczyniowe na podłożu miażdżycy.

W metaanalizie Lee i wsp. wykazali zmniejszenie częstości ponownego udaru mózgu o 21% u chorych leczonych bardziej intensywnie statyną [9]. Zmniejszenie ryzyka było najbardziej wyrażone u pacjentów z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową na podłożu miażdżycy. Miażdżycą jest procesem uogólnionym, dlatego jeśli u pacjenta doszło do udaru niedokrwiennej mózgu na podłożu miażdżycy, to z dużym prawdopodobieństwem można uznać, że ma on zmiany miażdżycowe w innych łóżyskach naczyniowych. Z tego powodu bardzo istotne jest obniżanie stężenia cholesterolu LDL w osoczu zgodnie z zasadą *im niżej, tym lepiej*, a na pewno do wartości niższych niż 55 mg/dl (1,4 mmol/l).

Niezależnie od wieku, czyli o skuteczności statyn w prewencji ponownego udaru mózgu w różnych grupach wiekowych

Choroby sercowo-naczyniowe, w tym udary mózgu, występują u coraz młodszych osób, dlatego istotne są dane dotyczące leczenia statynami w młodszej populacji po przebytych udarach mózgu. Van Dongen i wsp. włączyli do badania 935 pacjentów w wieku 15–49 lat po przebytych udarach niedokrwiennej mózgu w ciągu ostatnich 30 dni [10]. W trakcie obserwacji mniej niż 50% pacjentów stosowało statyny. Pacjenci przyjmujący statyny mieli o 62% niższe ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz o 71% niższe ryzyko ponownego udaru mózgu w porównaniu z osobami niestosującymi statyn. Ponadto autorzy wykazali, że wpływ na kontynuację leczenia statyną miały starszy wiek, zaburzenia lipidowe, spożycie alkoholu i nadciśnienie tętnicze.

A może w takim razie statyny są mniej skuteczne u osób wieku bardzo podeszłym po przebytych udarach mózgu? Odpowiedź na to pytanie daje badanie opublikowane w 2021 r., które przeprowadzili Lefeber i wsp. [11]. Do badania włączono 5910 pacjentów powyżej 65. roku życia, w tym 3157 pacjentów w wieku powyżej 80 lat, po przebytych udarach mózgu. Wykazano, że przyjmowanie przez 2 lata statyn u chorych powyżej 80. roku życia wiązało się z 20-procentowym zmniejszeniem częstości kolejnego udaru mózgu, zawału serca czy zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Ponadto stwierdzono zmniejszenie ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 33% u pacjentów stosujących statyny.

Badanie to potwierdza słusność stosowania statyn po przebytych udarach mózgu niezależnie od tego, czy pacjent należy do populacji wieku średniego, podeszłego czy bardzo podeszłego.

Zbyt piękne by było prawdziwe? Może zapobiegając udarowi niedokrwiennej mózgu, statyny zwiększają ryzyko udaru krwotocznego?

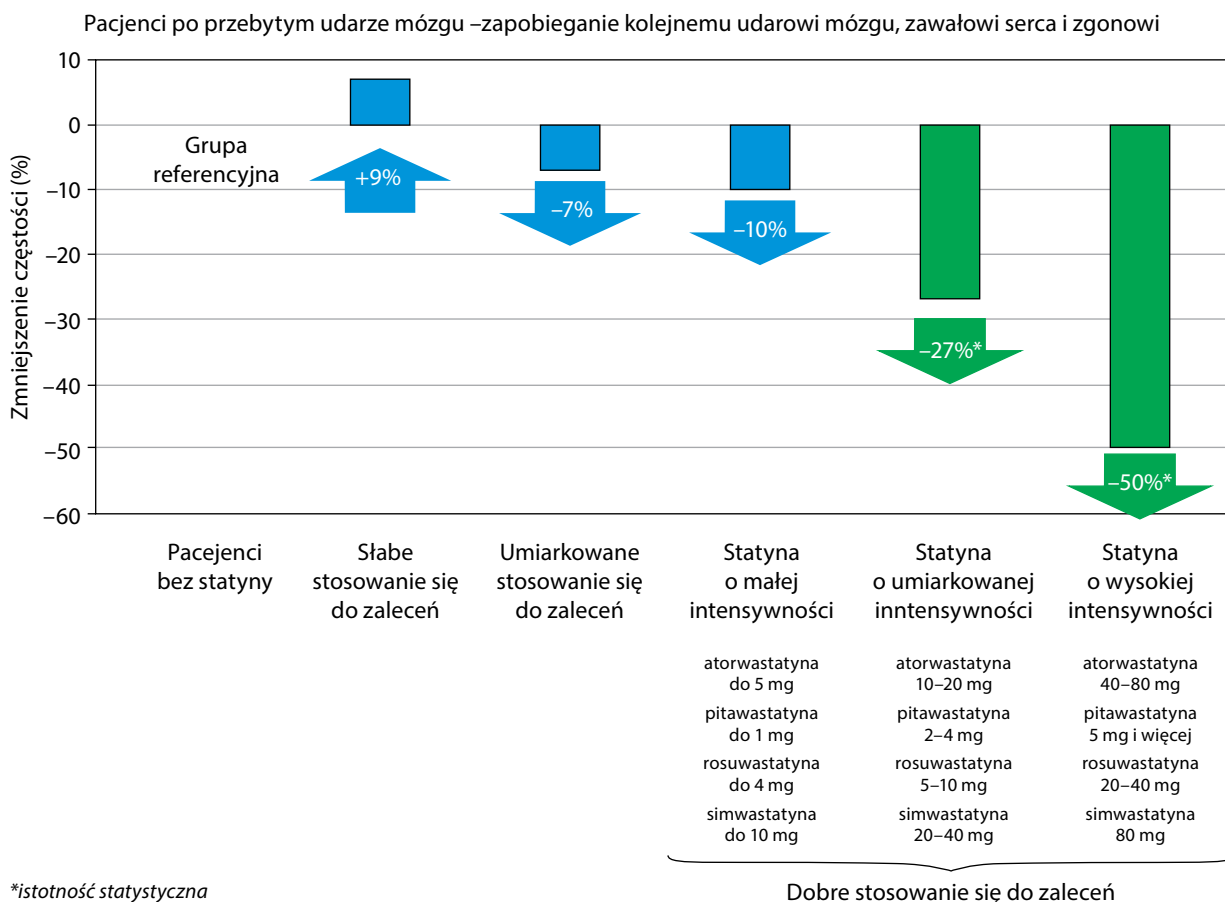
Ważnym aspektem stosowania statyn w prewencji wtórnej udaru mózgu jest bezpieczeństwo terapii. Postulowano, że jednym z najpoważniejszych działań niepożądanych leczenia statynami jest wystąpienie udaru krwotocznego. Celem opublikowanego w 2020 r. jednego z największych badań była ocena związku pomiędzy stosowaniem statyn a występowaniem udaru krwotocznego [12]. Do badania włączono 2728 pacjentów po przebytych udarach krwotocznym i 52 964 po udarach niedokrwiennej mózgu. W grupie po przebytych udarach krwotocznym nie zanotowano istotnej statystycznie różnicy w występowaniu kolejnego udaru krwotocznego pomiędzy pacjentami stosującymi i niestosującymi statyn, odpowiednio 4,0% vs 5,7%. Podobne wyniki otrzymano u chorych po przebytych udarach niedokrwiennej – nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w występowaniu udaru krwotocznego pomiędzy pacjentami niestosującymi i stosującymi statyny, odpowiednio 0,6% vs 0,9%.

Również w innym badaniu przedstawiono uspokajające dane dotyczące związku pomiędzy terapią statyną a ryzykiem krwotocznego udaru mózgu. W analizie 1,2 mln osób z bazy danych medycznej w Danii wykazano, że stosowanie statyn związane jest nawet z niższym ryzykiem wystąpienia udaru krwotocznego mózgu niezależnie od jego lokalizacji. Co więcej, im dłuższa była terapia statyną tym niższe było ryzyko udaru krwotocznego mózgu [13].

Wyniki przedstawionych badań jednoznacznie wskazują na brak związku pomiędzy stosowaniem statyn a ryzykiem występowania udaru krwotocznego mózgu, a nawet korzyści w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka krwotocznego udaru mózgu, zwłaszcza w toku długotrwałej terapii statyną.

Statyna działa, jeżeli pacjent ją przyjmuje, czyli kilka słów o stosowaniu się do zaleceń

Biorąc pod uwagę wykazany bezsprzeczny związek pomiędzy stosowaniem statyn a zmniejszaniem częstości występowania udaru mózgu, należy



Rycina 5. Intensywność leczenia i stosowanie się do zaleceń dotyczących przyjmowania statyn a ryzyko ponownego udaru mózgu, zawału serca i zgonu u pacjentów po przebytych udarze mózgu

wspomnieć o bardzo ważnym aspekcie, a mianowicie stosowaniu się do zaleceń. Im lepsze stosowanie się do zaleceń dotyczących przyjmowania statyn, tym terapia przynosi większy zysk w obniżaniu ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym występowania kolejnego udaru mózgu. Dalli i wsp. wykazali, że wśród chorych po przebytych udarze mózgu lub TIA w grupie pacjentów, którzy stosowali się do zaleceń na poziomie powyżej 60% (dni, na które wykupiono lek), każde zwiększenie stosowania się do zaleceń przyjmowania statyny o 10% związane było z obniżeniem o 13% śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny [14].

Statyna działa, jeżeli dawka jest odpowiednia

Jak przedstawiono powyżej, zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej udaru mózgu istotne jest uzyskiwanie docelowych wartości stężenia cholesterolu LDL za pomocą długo działających statyn (atorwastatyna i rosuwastatyna) w odpowiednich dawkach (ryc. 1). Dlatego stosowanie się do zaleceń dotyczących regularnego przyjmowania statyn i odpowiednie ich dawkowanie ma kluczowe znaczenie w obniżaniu ryzyka sercowo-naczyniowego.

W badaniu Kim i wsp. oceniono związek pomiędzy stosowaniem się do zaleceń oraz intensywnością leczenia statyną a ryzykiem wystąpienia kolejnego udaru mózgu, zawału serca i zgonu u osób po przebytych udarze mózgu [15]. Stwierdzono, że w porównaniu z pacjentami niestosującymi statyn jedynie u pacjentów dobrze stosujących się do zaleceń ryzyko ocenianych zdarzeń było niższe o 26%. Z kolei wśród pacjentów dobrze stosujących się do zaleceń ryzyko ponownego udaru mózgu, zawału serca i zgonu było niższe o 52%, jeśli przyjmowali silną statynę w dużej dawce (atorwastatyna 40–80 mg lub rosuwastatyna 20–40 mg, dla pitawastatyny i simwastatyny duże dawki były określone jako ≥ 5 mg i 80 mg, odpowiednio, żaden z pacjentów objętych badaniem nie stosował tych statyn w takich dawkach), w porównaniu pacjentami przyjmującymi słabszą statynę w mniejszej dawce (o 50% względem pacjentów niestosujących statyny) (ryc. 5).

Podsumowanie

Stosowanie statyn, zwłaszcza długo działających i silnych – atorwastatyny i rosuwastatyny, o najbardziej wyrażonych korzyściach w zakresie

zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, związane jest także z korzyściami w prewencji pierwotnej i wtórnej udaru mózgu [16]. Wykazano, że obniżenie stężenia cholesterolu LDL o 2 mmol/l (77 mg/dl) za pomocą statyny (np. atorwastatyny 40 mg) w toku trwającej 5 lat terapii u 10 tys. osób zapobiegnie poważnym zdarzeniom naczyniowym u 500 pacjentów w prewencji pierwotnej lub u 1000 pacjentów w prewencji wtórnej [17].

Należy podkreślić, że chociaż większość argumentów za stosowaniem statyn dotyczy prewencji choroby wieńcowej, wiele badań wskazuje na istotne korzyści z obniżania stężenia cholesterolu LDL w osoczu za pomocą statyn również w odniesieniu do prewencji pierwotnej i wtórnej udaru niedokrwiennego mózgu. Każde obniżenie stężenia cholesterolu LDL w osoczu o 1 mmol/l jest związane ze zmniejszeniem ryzyka pierwszego udaru mózgu o 21% i kolejnego o co najmniej 12% (ryc. 1) [16–18].

Bez wątplenia statyny powinny być powszechnie stosowane również w prewencji pierwszego i kolejnych udarów mózgu.

Piśmiennictwo

- Mach F, Baigent C, Catapano AL i wsp. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111-188.
- Diener HC, Hankey GJ. Primary and secondary prevention of ischemic stroke and cerebral hemorrhage. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 1804-1818.
- Banach M, Burchard P, Chlebus K i wsp. PoLA/CFPiP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021. *Arch Med Sci* 2021; 17: 1447-1547.
- O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S i wsp. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016; 388: 761-775.
- Bosch J, Lonn EM, Dagenais GR i wsp. Antihypertensives and statin therapy for primary stroke prevention: a secondary analysis of the HOPE-3 trial. *Stroke* 2021; 52: 2494-2501.
- Everett BM, Glynn RJ, MacFadyen JG, Ridker PM. Rosuvastatin in the prevention of stroke among men and women with elevated levels of C-reactive protein: justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER). *Circulation* 2010; 121: 143-150.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A i wsp. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *Engl J Med* 2006; 355: 549-559.
- Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M i wsp. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2007; 38: 3198-3204.
- Lee M, Cheng CY, Wu YL i wsp. Association between intensity of low-density lipoprotein cholesterol reduction with statin-based therapies and secondary stroke prevention: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Neurol* 2022; 79: 349-358.
- Van Dongen MME, Aarnio K, Martinez-Majander N i wsp. Use of statins after ischemic stroke in young adults and its association with long-term outcome. *Stroke* 2019; 50: 3385-3392.
- Lefebvre GJ, Knol W, Souverein PC i wsp. Statins after ischemic stroke in the oldest: a cohort study using the clinical practice research datalink database. *Stroke* 2021; 52: 1244-1252.
- Ribe AR, Vestergaard CH, Vestergaard M i wsp. Statins and risk of intracerebral hemorrhage in individuals with a history of stroke. *Stroke* 2020; 51: 1111-1119.
- Boe NJ, Hald SM, Jensen MM i wsp. Association between statin use and intracerebral hemorrhage location. *Neurology* 2023; 100: e1048-e1061.
- Dalli LL, Kim J, Cadilhac DA i wsp. Greater adherence to secondary prevention medications improves survival after stroke or transient ischemic attack: a linked registry study. *Stroke* 2021; 52: 3569-3577.
- Kim J, Lee HS, Nam CM, Heo JH. Effects of Statin intensity and adherence on the long-term prognosis after acute ischemic stroke. *Stroke* 2017; 48: 2723-2730.
- Yeboyo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, Puhon MA. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J* 2019; 210: 18-28.
- Collins R, Reith C, Emberson J i wsp. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388: 2532-2561.
- Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009; 8: 453-463.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Piotr Dobrowolski
Samodzielna Poradnia Lipidowa
Narodowy Instytut Kardiologii
ul. Alpejska 42
04-628 Warszawa
e-mail: pdobrowolski@ikard.pl