

# İnmenin önlenmesinde statinler

## Statins in stroke prevention

Ömer Gedikli, Merih Baykan

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

### ÖZET

Statinlerle kolesterol düşürülmesi, koroner arter hastalığının (KAH) primer ve sekonder korunmasında vasküler olayları azaltmıştır. Epidemiyolojik çalışmalarda inme ile kolesterol düzeyleri arasında zayıf bir ilişki bulunmuştur. Statinler, KAH olan hastalarda inme insidansını azaltmıştır. Statin çalışmalarında inmede yaklaşık %21 oranında azalma elde edilmiştir. Heart Protection Study'nin bir altgrup analizinde, daha önce inme geçirenlerde simvastatin ile inme rekürrensini azalmadığı bulunmuştur. Yakın zamanda yayınlanan Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels çalışmasında ise, bilinen koroner arter hastalığı olmayan geçirilmiş inme ve geçici iskemik ataklı hastalarda yüksek doz atorvastatin tedavisinin inme rekürrensini azalttığı gösterilmiştir. Bu derlemede statinlerin inme tedavisindeki yeri ve muhtemel etki mekanizmaları tartışılacaktır. (*Anadolu Kardiyol Derg 2008; 8: 217-22*)

**Anahtar kelimeler:** Inme, statin

### ABSTRACT

Cholesterol lowering with statins has been proven to reduce vascular events in primary and secondary prevention of coronary artery disease (CAD). Epidemiologic studies found no or little association between blood cholesterol levels and stroke. However, randomized trials in patients with CAD have shown that statins decrease stroke incidence. These statin trials indicate 21% relative risk reductions for stroke. In subgroup analysis of the Heart Protection Study, simvastatin had no effect on stroke recurrence, in patients with a previous stroke. Recently, Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study showed that treatment with high dose atorvastatin reduced risk of stroke in patients with recent stroke and transient ischemic attack and no known CAD. In this review, we will discuss the effects of statins on stroke and the potential mechanisms of action. (*Anadolu Kardiyol Derg 2008; 8: 217-22*)

**Key words:** Stroke, statin

### Giriş

Inme, hastalar, aileleri ve sağlık kurumları için emosyonel ve sosyoekonomik sorunlara yol açan, uzun dönem sakatlığın önemli bir nedenidir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 700 bin kişi inme geçirmektedir (2). İnmeye bağlı mortalitede azalma sağlanmış olmasına rağmen, hala tüm dünyada ölümlerin 3. nedenini oluşturmaktadır (3). Son yıllarda inmeye bağlı mortalitede azalma olsa da, insidansında, hastaneye yatışlarda ve inmeye bağlı ekonomik maliyette artışlar tespit edilmiştir (1). Gelecek 15 yılda inme ve koroner arter hastalığının (KAH), sağlıklı yaşam kaybındaki en önemli nedenler olacağı tahmin edilmektedir.

Bu nedenle inmenin tedavisi ve önlenmesinde değiştirilebilir risk faktörleriyle mücadele edilmesi gerekmektedir. Bu risk faktörleri arasında hipertansiyon, sigara, diyabet, atriyal fibrilasyon, yapısal kalp hastalıkları, karotid arter darlıkları ve dislipidemi sayılabilir. Gözlemsel çalışmalar, kan lipid düzeyleri ile inme arasın-

da çok güçlü olmasa da bir ilişki olduğunu göstermiştir (4, 5). Klinik çalışmalarda, KAH bulunan veya KAH gelişimi için yüksek riskli hastalarda, düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-K) düzeyinin düşürülmesi ile, kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin azaldığı gözlenmiştir (6). Son yıllarda statin tedavisi ile LDL-K düşürülmesinin kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalıklar, aort darlığı, kronik böbrek yetmezliği, diyabet gibi KAH dışındaki hastalıklarda da faydalı olabileceği gösterilmiştir (7). Bu yazıda kan lipid düzeylerinin inme ile ilişkisi ve statinlerin inmenin önlenmesindeki yeri incelenecektir.

#### Kan lipid düzeyleri ile inme arasındaki ilişki

Bu konuyla ilgili yapılan ilk epidemiyolojik çalışmalarda, lipid düzeyleri ile inme arasında ilişki bulunamamıştır (8). Ancak statinlerle yapılan büyük prospektif çalışmalarda inme insidansının azaldığı gözlenmiştir (9-13). The Multiple Risk Factor Intervention Trial'de (MRFIT) (4) serum kolesterol düzeyleriyle iskemik inme arasında pozitif; hemorajik inme arasında negatif ilişki bulunmuş-

tur. Honolulu Heart Program çalışmasında (5), 7850 kişi 18 yıl izlenmiş ve total kolesterol düzeyleriyle hemorajik inme arasında zıt bir ilişki tespit edilmiştir. Bu çalışmada kanama insidansının erkeklerde ve total kolesterol düzeyi 189 mg/dl'nin altında olanlarda daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Başka bir çalışmada, hipertansiyon, total kolesterol düşüklüğü ve yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K) yüksekliği, serebral mikrokranamalarla ilişkili bulunmuştur (14). Bu verilere rağmen statinlerle yapılan büyük çalışmalarda kanama riskinde artış tespit edilememiştir (9-13).

Yaklaşık 352 bin hastanın incelendiği The Asia Pacific Cohort Studies Collaboration çalışmasında (15), total kolesterol düzeyindeki her 1 mmol/L'lik artışın iskemik inme riskini %25 artırdığı bildirilmiştir. Eurostroke çalışmasında (16) ise total kolesteroldeki her 1 mmol/L'lik artış ile serebral infarkta %6 risk artışı rapor edilmiştir. Ayrıca Women's Pooling Project çalışmasında (17), 30-54 yaşları arasındaki kadınlarda total kolesterol düzeyindeki her 1 mmol/L'lik artış ile, ölümcül iskemik inme riskinde %25 artış gözlenmiştir.

Kore'de yapılan büyük bir çalışmada, artmış LDL-K düzeylerinin inme insidansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18). Copenhagen City Heart Study çalışmasında yüksek total kolesterol düzeyleri ile hemorajik olmayan inme arasında pozitif ilişki olduğu bildirilmiştir. Ancak bu ilişki total kolesterolün 320 mg/dl'nin üzerinde olduğu grupta gözlenmiştir (19). Ayrıca bu çalışmada HDL-K düzeylerindeki her 1 mmol/L'lik artışla iskemik inmede %47 oranında azalma olduğu gözlenmiştir. Erkeklerde yapılan çalışmalarda, HDL-K düşüklüğü iskemik inme için bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir (20). Ancak kadınlarda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur (1). İskemik inme geçirenlerde trigliserid düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (21). Yapılan bir çalışmada KAH olan hastalarda, trigliserid yüksekliği ve HDL-K düşüklüğü iskemik serebrovasküler olaylarla ilişkili bulunmuştur (22).

Yukarıda anlatılan ilişkilere rağmen bazı çalışmalarda inme ile lipid düzeyleri arasında ilişki bulunamamıştır (8). Bunun sebepleri arasında, bu çalışmalardaki hastaların daha çok orta yaşlı ve KAH olan hastalar olması ve bu hastalara yoğun risk faktörü modifikasyonu yapılmış olması, ayrıca bu çalışmalarda inmenin, tiplerine (iskemik, hemorajik) ayrılarak incelenmemiş olması sayılabilir.

Yukarıda bahsedilen veriler ışığında Amerikan Kalp Cemiyeti kolesterol yüksekliğini inme için değiştirilebilir risk faktörleri arasına almıştır.

#### **İnmeden birincil korunmada statinler**

Çeşitli hasta gruplarında yapılan çalışmalarda, inme önlenmesinde statinlerin etkinliği incelenmiştir. Aşağıda KAH, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve ileri yaş grubunda yapılan statin çalışmalarının inme ile ilgili bulguları özetlenmiştir. Ayrıca inme gelişimi açısından yüksek ve düşük doz statin tedavisi arasındaki farklar incelenmiştir.

#### **Koroner arter hastalığı**

Birincil korunma çalışması olan hiperkolesterolemik hastalarda pravastatin tedavisinin koroner olay gelişimi üzerine etkilerinin incelendiği WOSCOPS çalışmasında (12), ölümcül ve ölümcül olmayan koroner olaylarda ve kardiyovasküler ölümlerde azalma sağlanmış, fakat inme insidansında azalma gözlenmemiştir. Ancak bu çalışmaya alınan hastalar daha gençti ve takip boyunca gözlenen inme insidansı düşüktü. Kararsız anginalı veya miyokard infarktüsü (MI) sonrası total kolesterolü 270 mg/dl'ün üzerinde olan

hastaların alındığı Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) çalışmasında (9), 5 yıllık takip sonrasında simvastatinle ölümden %30, majör koroner olaylarda %34 oranında azalma sağlanmıştır. Bu çalışmada simvastatin ile inme ve geçici iskemik atak (GİA) insidansında %30'luk azalma tespit edilmiştir. Bu çalışma ile kolesterol düzeyi yüksek olan koroner arter hastalarında, simvastatinin inme ve GİA'ı azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu azalma, GİA insidansındaki azalmaya bağlı olup, GİA dışlandığında inme insidansında anlamlı azalma gözlenmemiştir.

The Cholesterol and Recurrent Event (CARE) çalışmasına (10) total kolesterol düzeyi 240 mg/dl'nin altında ve LDL-K düzeyi 115-174 mg/dl arasında olan MI geçirmiş hastalar alınmıştır. Bu çalışmada 40 mg pravastatinle 5 yıllık tedavi sonunda, ölümcül koroner olay ve ölümcül olmayan MI riskinde %24 oranında azalma sağlanmıştır. CARE çalışmasında pravastatin alan grupta, inme riskinde %31 oranında anlamlı azalma izlenmiş, bu faydanın da antitrombotik ilaçların sağladığı azalmaya ilave olarak geliştiği düşünülmüştür. Bu çalışma ile kolesterol düzeyi normal veya hafif yüksek MI'lı hastalarda, pravastatinin inme riskini azalttığı gösterilmiştir.

The Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) çalışmasında (11), MI sonrası total kolesterol düzeyi 155-271 mg/dl olan hastalarda pravastatinin etkinliği gösterilmiştir. Bu çalışmada pravastatin ile serebral infarkt riskinde %19'luk azalma tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, pravastatin ile bütün iskemik inme tiplerinde ve LDL-K düzeyi düşük hastalarda inme riskinde azalma gözlenmiştir. The Heart Protection Study (HPS)'de, 20 bin civarında hasta simvastatin ve plasebo gruplarına randomize edilmiş (13), simvastatin alanlarda majör vasküler olaylarda (majör koroner olay, inme ve revaskülarizasyon) %24, iskemik inme insidansında ise %25 azalma gözlenmiştir. The Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) çalışmasında (23), KAH olduğu bilinen ve LDL-K düzeyi 100 mg/dl üzerinde olan hastalarda, 3 yıllık izlem sonunda atorvastatin tedavisi ile, plaseboya göre inme insidansında %47 azalma görülmüştür.

#### **Diyabetes Mellitus**

Tip 2 diyabeti olup, LDL-K'ü düşük olan hastalarda, 10 mg atorvastatin tedavisinin test edildiği Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) çalışması (24), gözlenen faydalı etkiler nedeniyle planlanan süreden 2 yıl erken sonlandırılmıştır. Bu çalışmada 10 mg atorvastatin ile tip 2 diyabeti olan hastaların ortalama 3.9 yıllık izleminde, majör kardiyovasküler olaylarda %37, inmede %48 azalma rapor edilmiştir. The Heart Protection Study'e katılan 5963 diyabetik hastanın analizi, simvastatinin inme insidansındaki azaltıcı etkisinin diyabetik olan ve olmayan hastalarda benzer olduğunu göstermiştir (25).

#### **Hipertansiyon**

Hipertansif hastalarda antihipertansif tedavinin etkilerinin incelendiği The Anglo-Scandinavian Collaborative Trial (ASCOT) çalışmasının (26) bir kolunda, total kolesterol düzeyi 6.5 mmol/dl'nin altında olan hastalar 10 mg atorvastatin ve plasebo kollarına randomize edilmişlerdir. Bu çalışmanın lipid koluna 10 bin hasta alınmış, çalışma faydalı etkiler nedeniyle erken sonlandırılmıştır. Bu grupta atorvastatin ile inme insidansında %27 azalma tespit edilmiştir. Kan basıncı 140/90 mmHg'nın altına inen hastalarda ise, inmedeki azalma %40 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışma kolesterol düzeyi normal olan hipertansif hastalarda, atorvastatinin inmeyi azalttığını göstermiştir.

Hipertansif hastalarda yapılmış büyük çalışmalardan biri olan The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid Lowering Treatment (ALLHAT-LLT) çalışması na (27) 55 yaş üstündeki 40 bin hipertansif hasta alınmıştır. Bu çalışmaya LDL-K'ü 120-189 mg/dl olan, KAH olanlarda ise LDL-K'ü 100-129 mg/dl olan hastalar alınmış, hastalar 40 mg pravastatin (5170 hasta) ve standart tedavi (5135 hasta) kollarına randomize edilmişlerdir. Yaklaşık 5 yıllık takip sonunda gruplar arasında koroner mortalite, koroner olay ve inme oranları benzer bulunmuştur. Ancak bu çalışmada plasebo grubu yoktu.

#### İleri yaş

The Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) çalışmasında (28), 70-82 yaşları arasında total kolesterol düzeyi 155-350 mg/dl olan hastalar 40 mg pravastatin ve plasebo gruplarına randomize edilmişlerdir. Bu çalışmada tedavi kolunda ortalama 3.2 yıllık izlemde, birincil son noktalarda (koroner nedenli ölüm, ölümcül olmayan MI, ölümcül ve ölümcül olmayan inme) azalma sağlanmıştır. Ancak gruplar arasında inme açısından fark gözlenmemiştir. Bu çalışma, statinlerin koroner olayları gençlerde olduğu gibi yaşlılarda da azalttığını göstermiştir. Ancak bu çalışmada inme açısından fayda sağlanamamıştır. Bu sonucu açıklamak için bazı yorumlar yapılmıştır. Bu sonuç ilk olarak takip süresinin kısa olmasına bağlanmıştır. Çünkü daha önce yapılan CARE ve LIPID çalışmalarında, inme açısından fark 3 yıldan sonra belirginleşmeye başlamıştır. İkinci olarak, plasebo kolundaki inme insidansının beklenenden daha az olmasının sorumlu olabileceği düşünülmüştür.

#### Statin dozunun inme üzerine etkisi

ALLIANCE çalışmasında bilinen KAH olup hiperlipidemisi olan hastalarda 80 mg/gün atorvastatin ile klasik tedavi karşılaştırıldı (29). Çalışmanın sonunda yoğun 80 mg/gün atorvastatin kolunda birincil son noktalarda anlamlı azalma gözenirken ikincil son noktalar arasında bulunan inme insidansındaki azalma (%2.9'a karşı %3.2, p=0.55) anlamlı düzeyde değildi. Geçirilmiş MI öyküsü olan hastalarda yüksek doz atorvastatin (80 mg/gün) ile klasik doz simvastatinin (20 mg/gün) karşılaştırıldığı IDEAL çalışmasında 5 yıllık izlem sonunda inme insidansı açısından anlamlı fark (p=0.2) saptanmadı (30). Koroner arter hastalığı olan populasyonda yüksek doz (80 mg/gün) ile düşük doz (10 mg/gün) atorvastatinin karşılaştırıldığı TNT çalışmasında hem inme (%2.3'e karşı %3.1, p=0.02); hem de serebrovasküler olay insidansında (%3.9'a karşı %5, p=0.007) anlamlı azalma olduğu gözlenmiştir (31).

A to Z çalışmasında akut koroner sendrom sonrası yoğun simvastatin tedavisi ile konservatif tedavinin, kardiyovasküler ölüm, fatal olmayan MI, yeni akut koroner sendrom gelişimi ve inme son noktaları üzerine olan etkileri incelendi (32). Yoğun tedavi kolunda 1 ay 40 mg/gün simvastatin verildikten sonra tedaviye 80 mg/gün ile devam edildi. Konservatif tedavi kolunda ise 4 ay plasebo tedavisini takiben 20 mg/gün Simvastatin verildi. Yirmi dört aylık takip sonunda birincil son noktalar açısından tedavi stratejileri arasında anlamlı fark gözlenmedi. İnme insidansı da yoğun ve konservatif tedavi kolları (%1.3'e karşı %1.8, p=0.36) arasında benzerdi. Akut koroner sendrom sonrası yoğun atorvastatin (80 mg/gün) tedavisinin standart doz pravastatin (40 mg/gün) tedavisiyle karşılaştırıldığı, PROVE IT-TIMI 22 çalışmasında takip sonunda tedavi grupları arasında inme insidansı açısından anlamlı fark bulunamadı (33).

Mazighi ve ark. tarafından yapılan yukarıda bahsedilen çalışmaların incelendiği bir meta analizde yüksek doz statin tedavisinin inme riskini %17 azalttığı ve yüksek doz statin alan grupta düşük doz statin alan gruba göre inme insidansının anlamlı olarak azaldığı (%2.4'e karşı %2.81, p=0.01) tespit edilmiştir (34). Ancak inme insidansını azaltma konusunda yüksek doz lipid düşürücü tedavinin düşük doz tedaviden daha iyi olduğunu söylemek için erkendir.

#### İnmeden ikincil korunmada statinler

The Heart Protection Study çalışmasının subgrup analizinde inme sonrası statinlerin etkileri ile ilgili önemli bilgiler elde edilmiştir. The Heart Protection Study'e alınan hastaların 3280'inde inme öyküsü mevcuttu. Bu hastaların incelenmesinde simvastatin'le majör vasküler olaylarda %19 oranında azalma sağlandığı gözlenmiştir. Ancak bu azalma koroner olaylardaki azalmadan kaynaklanmakta olup, daha önce inme geçirenlerde simvastatin (%10.4) ile rekürrens oranı plasebo (%10.5) ile benzer bulunmuştur (35).

İnme veya GİA öyküsü olan hastalarda, atorvastatin 80 mg'ın ölümcül ve ölümcül olmayan inme riskini azaltıp azaltmayacağı The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) çalışmasında test edilmiştir (36). The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels çalışması öncesinde, statinlerin KAH ve KAH riskinin yüksek olduğu gruplarda inmeyi; inme veya GİA geçirenlerde ise kardiyovasküler olay sıklığını azalttığı bilinmekteydi. SPARCL çalışmasına, randomizasyon öncesi 1-6 ay içinde inme veya GİA geçiren, LDL-K'ü 100-190 mg/dl olan ve bilinen KAH olmayan 4371 hasta alınmıştır. Hastalar 80 mg atorvastatin ve plasebo kollarına randomize edilerek 4.9 yıl boyunca takip edilmiştir. Bu çalışmanın sonunda atorvastatin kolunda, primer son nokta olan ölümcül ve ölümcül olmayan inmede %16 oranında anlamlı azalma (p=0.03) sağlanmıştır. Diğer statin çalışmalarıyla uyumlu olarak bu çalışmada da, statin alanlarda majör kardiyovasküler ve koroner olaylarda azalma tespit edilmiştir. Bu çalışmada atorvastatin grubunda hemorajik inmede 1.66 kat artış görülmüştür. Ancak fatal hemorajik inme oranı benzer bulunmuştur. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels çalışması ile inme veya GİA geçirmiş ve bilinen KAH olmayan hastalarda, günde 80 mg atorvastatin tedavisinin, hemorajik inme oranındaki artışa rağmen inme riskinde azalma yaptığı gösterilmiştir. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda düşük kolesterol düzeyi ile beyin kanaması arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Ancak serebrovasküler hastalığı olmayan hasta gruplarında yapılan statin çalışmalarında LDL-K'ün 70 mg/dl'nin altına düşürülmesi ile hemorajik inme riskinde artış bulunmamıştır (5, 14). The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels çalışmasının diğer bir analizinde LDL-K seviyeleri 70 mg/dl'nin altına düşürülebilen hastalarda LDL-K düzeyleri 100 mg/dl'nin üzerinde kalan hastalara göre inme insidansında anlamlı azalma olduğu gözlenmiştir (37). Ayrıca LDL-K'ü 70 mg/dl'nin altına düşürülen grupta hemorajik inmede istatistiksel anlamlı artış bulunmamıştır. Belki hemorajik inme çok daha düşük LDL-K düzeyleri ile ilişkilidir. Özellikle hemorajik inme nüksü açısından risk faktörleri taşıyan hastalarda statin kullanımından kaçınılmalıdır.

Sonuçları yeni açıklanan Fast Assessment of Stroke and Transient Ischemic Attack to Prevent Early Recurrence (FASTER) çalışmasında (38) minör inme ve GİA geçirip yüksek inme riskine sahip hastalar dâhil edilmiştir. Bu çalışmada hastalar aspirine ilave

olarak klopidogrel ve simvastatin kollarına randomize edilmişlerdir. Bu çalışmada 90 günlük takipte, klopidogrel kolunda inme rekürrensinde azalma tespit edilirken, simvastatin kolunda rekürrens açısından anlamlı fark bulunamamıştır ve çalışma erken sonlandırılmıştır. Bu çalışmaya göre yüksek inme riski taşıyan hasta popülasyonunda simvastatin erken dönemde inme insidansını azaltmamaktadır. Ancak bu çalışmada gruplarda bulunan hasta sayısı oldukça az (yaklaşık 100'er hasta) ve takip süresi kısadır. Birçok çalışmada statinlerin faydalı etkilerinin ortaya çıkması yıllar almaktadır. Bu çalışmada takip süresi 90 gün olduğu için sonuçlar ancak erken dönem için yorumlanabilir.

#### Muhtemel mekanizmalar

Bir meta-analizde statin kullanımı sonrası oluşan inme insidansındaki majör azalma LDL-K'deki azalmaya bağlanmıştır (39). Statinlerin inmedeki faydalı etkilerini açıklayabilecek diğer mekanizmalar şunlar olabilir: İnme etiolojisinde önemli bir sebep, kardiy-embolik nedenlerdir. Statin tedavisi ile özellikle MI insidansında meydana gelen azalma, sol ventrikül trombus gelişimini ve dolaylı olarak inme insidansını azaltmaktadır. Myocardial Ischemia Reduction with Acute Cholesterol Lowering (MIRACL) çalışması nda (40) kararsız anjina ve non-Q MI'lı hastalara statin verilmesiyle MI ve inme insidansında azalma sağlanmıştır.

Daha önce yapılan çalışmalarda statinlerin kan basıncında 2-5 mmHg arasında bir düşüş yaptığı gösterilmiştir (41). Kan basıncındaki her 2 mmHg'lık düşüşün inme insidansında %15 civarında azalma yaptığı bilinmektedir (42). Ancak LIPID çalışmasında (11), statinlerin kan basıncını düşürücü etkileri gözlenmemiştir. The Anglo-Scandinavian Collaborative Trial çalışmasında ise statin ile kan basıncında sadece 1 mmHg azalma sağlanmıştır (26). Özellikle büyük damarların sertliğinin inme için bir risk faktörü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (43). Statin kullanımının büyük damarların sertliğini azalttığı rapor edilmiştir (44). Statinler kan basıncını düşürmeseler bile arterlerin elastik özelliklerinin korunmasına yardım etmektedirler. Bu da statin tedavisi ile inmede gözlenen azalmanın bir sebebi olabilir.

Statinlerin aterosklerotik sürecin progresyonu üzerine olan olumlu etkileri, inme için de geçerli olabilir. Asemptomatik karotid arter stenozu inme için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (1). Statinlerin karotid ve vertebral arterlerdeki aterosklerotik sürecin progresyonunu yavaşlatabildiği veya geriletebildiği gösterilmiştir (45, 46). Karotid intima media kalınlığı karotid plak gelişimi, inme ve kolesterol düzeyleri ile yakından ilişkilidir. Bir meta-analizde karotid intima media kalınlığındaki azalma, LDL-K düzeyindeki azalma ile ilişkili bulunmuştur (47). The Heart Protection Study'de, simvastatin alanlarda plaseboya göre daha az karotid endarterektomi uygulanmıştır (13). Statinlerin karotid aterdeki plak ve intima media kalınlığı üzerine olan etkileri, inme insidansındaki azalmadan sorumlu olabilir.

Statinlerin çeşitli pleotropik etkilerinin olduğu bilinmektedir. Statinler inflamasyonu, serbest radikalleri, koagülasyona eğilimi, kan viskozitesini, plak makrofaj içeriğini ve matriks yıkımını azaltırken, trombosit ve endotel fonksiyonlarını düzeltirler. Bu mekanizmalar aterotrombotik süreçte rol oynamaktadır. Statinlerin bu faydalı etkileri, inme insidansının azalmasına katkıda bulunabilir. Lipid düşürücü diğer ajanların (fibratlar) statinler gibi iskemik inme riskini azaltmamaları statinlerin antitrombotik etkilerinin inme riskini azaltmada daha etkin olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca statinler endotelial nitrik oksid sentetaz aktivitesini artırır,

serebral vazoreaktiviteyi düzelterek nöroprotektif etki yapabilirler (48). Farelerde yapılan deneysel inme modelinde atorvastatin tedavisinin erken kesilmesiyle, serebral korunmanın hızla kaybolduğu gösterilmiştir (49).

#### Sonuç

Yukarıda bahsedilen çalışmaların ışığında lipid düzeylerinin kardiyologlar kadar nörologlar tarafından da değerlendirilmesi uygun olacaktır. Uluslararası tedavi kılavuzlarında, aterosklerotik sebebe bağlı iskemik inme veya GİA geçirenlerde; birlikte KAH olanlarda statinler hastanın risk grubuna göre belirlenen hedef LDL düzeylerinin sağlanması için sınıf I A endikasyonla önerilmektedir (50). Ayrıca bu kılavuzda aterosklerotik sebebe bağlı iskemik inme veya GİA geçirenlerde kolesterol düzeyleri normal, KAH yok veya ateroskleroz bulguları olmasa da, statinlerin vasküler olayları azaltmak için sınıf II A endikasyonla kullanılabileceği vurgulanmaktadır (50). Ancak, kolesterol düzeyi normal bireylerin tedavisi, statinler ve hemorajik inme riski ve özellikle LDL-K düzeylerini hangi değere kadar indirilmesi gerektiği gibi konuların yapılacak çalışmalarla daha fazla aydınlatılması gerekmektedir.

#### Kaynaklar

1. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Stroke. 2006; 37: 1583-633.
2. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics-2004 Update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2003.
3. Howard G, Howard VJ, Katholi C, Oli MK, Huston S. Decline in US stroke mortality: an analysis of temporal patterns by sex, race, and geographic region. Stroke. 2001; 32: 2213-20.
4. Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. N Engl J Med 1989; 320: 904-10.
5. Kagan A, Popper JS, Rhoads GG. Factors related to stroke incidence in Hawaii Japanese men. The Honolulu Heart Study. Stroke 1980; 11: 14-21.
6. Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. BMJ 1990; 301: 309-14.
7. Kearney PM, Baigent C. Statins: Are any questions unanswered? Curr Opin Lipidol 2006; 17: 418-25.
8. Atkins D, Psaty BM, Koepsell TD, Longstreth WT Jr, Larson EB. Cholesterol reduction and the risk for stroke in men. A meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 1993; 119: 136-45.
9. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-9.
10. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996; 336: 1001-9.
11. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998; 339: 1349-57.

12. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-07.
13. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
14. Lee S-H, Bae H-J, Yoon B-W, Kim H, Kim D-E, Roh J-K. Low concentration of serum total cholesterol is associated with multifocal signal loss lesions on gradient-echo magnetic resonance imaging: analysis of risk factors for multifocal signal loss lesions. *Stroke* 2002; 33: 2845-9.
15. Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, et al. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 563-72.
16. Bots ML, Elwood PC, Nikitin Y, Salonen JT, FreiredeConcalves A, Inzitari D, et al. Total and HDL cholesterol and risk of stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56 (suppl 1): i19-i24.
17. Horenstein RB, Smith DE, Mosca L. Cholesterol predicts stroke mortality in the Women's Pooling Project. *Stroke* 2002; 33: 1863-8.
18. Ebrahim S, Sung J, Song YM, Ferrer RL, Lawlor DA, Davey Smith G. Serum cholesterol, haemorrhagic and ischaemic stroke: the Korean National Health Service prospective cohort study. *BMJ* 2006; 333: 22.
19. Lindenström, 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: 11-5.
20. Wannamethee SG, Shaper AG, Ebrahim S. HDL-cholesterol, total cholesterol, and the risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 2000; 31: 1882-8.
21. Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, Dawber TR. Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1128-31.
22. Koren-Morag N, Tanne D, Graff E, Goldbourt U. Low-and high-density lipoprotein cholesterol and ischemic cerebrovascular disease: the bezafibrate infarction prevention registry. *Arch Intern Med* 2002; 162: 993-9.
23. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN, Basayannis EO, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention: the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) Study. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 220-8.
24. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
25. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
26. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. 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-Lipid Lowering Arm (ASCT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
27. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998-3007.
28. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 1623-30.
29. Koren MJ, Hunninghake DB, on behalf of the ALLIANCE investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: The ALLIANCE Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1772-9.
30. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin versus usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2005; 294: 2427-45.
31. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear S, Barter P, Fruchart JC, et al. for the Treating to New Target (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-35.
32. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al., for the A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes. Phase Z of the A to Z trial. *J Am Med Assoc* 2004; 292: 1307-16.
33. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
34. Mazighi M, Lavalley PC, Labreuche J, Amarenco P. Statin therapy and stroke prevention: what was known, what is new and what is next? *Curr Opin Lipidol* 2007;18: 622-5.
35. Heart Protection Study Collaborative Group. Effect 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.
36. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549-59.
37. Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, Sillensen H, Rudolph AE, Callahan A 3rd, et al, SPARCL Investigators. 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: 3198-204.
38. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM, et al. for the FASTER Investigators. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007; 6: 961-9.
39. Corvol JC, Bouzamondo A, Sirol M, Hulot S, Sanchez P, Lechat P. Differential effects of lipidlowering therapy on stroke prevention. *Arch Intern Med* 2003; 163: 669-76.
40. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-8.
41. Goode T, Miller JP, Heagerty AM. Hyperlipidaemia, hypertension, and coronary heart disease. *Lancet* 1995; 354: 362-4.
42. Cook NR, Cohen J, Hekbert PR, Taylor JO, Henneckens CH. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med* 1995; 155: 701-9.
43. Agabiti-Rosei E, Muiesan ML. Carotid atherosclerosis, arterial stiffness and stroke events. *Adv Cardiol*. 2007; 44: 173-86.
44. Ichihara A, Hayashi M, Koura Y, Tada Y, Kaneshiro Y, Saruta T. Long-term effects of statins on arterial pressure and stiffness of hypertensives. *J Hum Hypertens* 2005;19: 103-9.

45. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Kastelein JJP, Stalenhoef AFH. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia ASAP: a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577-81.
46. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002; 106: 2055-60.
47. Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004; 35: 2902-9.
48. Cimino M, Balduini W, Carloni S, Gelosa P, Guerrini U, Tremoli E, et al. Neuroprotective effect of simvastatin in stroke: a comparison between adult and neonatal rat models of cerebral ischemia. *Neurotoxicology*. 2005; 26: 929-33.
49. Gertz K, Laufs U, Lindauer U, Nickenig G, Bohm M, Dirnagl U, et al. Withdrawal of statin treatment abrogates stroke protection in mice. *Stroke* 2003; 34: 551-7.
50. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. American Heart Association; American Stroke Association Council on Stroke; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Academy of Neurology. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37: 577-617.