

Η προηγηθείσα αγωγή με στατίνες βελτιώνει τη λειτουργική έκβαση των ασθενών με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Κ. Τζιόμαλος, Β. Γιάμπατζης,
Στ.Δ. Μπουζιανά, Μ. Σπανού, Αθ. Παυλίδης,
Μ. Παπαδοπούλου, Χρ. Μπουτάρη, Δ. Μάγκου,
Χρ. Σαββόπουλος, Απ.Ι. Χατζητόλιος

Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης,
Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

Prior treatment with statins improves the functional outcome of patients with acute ischemic stroke

K. Tziomalos, V. Giampatzis,
St.D. Bouziana, M. Spanou, Ath. Pavlidis,
M. Papadopoulou, Chr. Boutari, D. Magkou,
Chr. Savopoulos, Ap.I. Hatzitolios

1st Propedeutic Department of Internal Medicine,
Department of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki,
"AHEPA" Hospital, Thessaloniki, Greece

ΣΚΟΠΟΣ: Προηγούμενες μελέτες ανέφεραν ότι η προηγηθείσα αγωγή με στατίνες σχετίζεται με καλύτερη έκβαση των ασθενών με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ). Ωστόσο, οι περισσότερες ήταν αναδρομικές και καμία δεν συνέκρινε την επίδραση των διαφόρων στατινών στη βαρύτητα και έκβαση των ασθενών με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ, και η σύγκριση της επίδρασης της προηγηθείσας αγωγής με στατίνη στη βαρύτητα και έκβαση των ασθενών με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση της επίδρασης της προηγηθείσας αγωγής με στατίνη στη βαρύτητα και έκβαση των ασθενών με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ, και η σύγκριση της επίδρασης των διαφόρων στατινών.

ΥΔΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Μελετήθηκαν προοπτικά 539 διαδοχικοί ασθενείς (41,2% ανδρες, μέση ηλικία $78,9 \pm 6,6$ έτη) που εισήχθησαν με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ. Η βαρύτητα του ΑΕΕ εκτιμήθηκε κατά την εισαγωγή με την National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). Η λειτουργική έκβαση εκτιμήθηκε κατά την έξοδο από το νοσοκομείο με την modified

AIM: Previous studies suggested that prior treatment with statins is associated with improved outcome in patients with acute ischemic stroke. However, most studies were retrospective and none compared the effects of different statins on stroke severity and outcome. We aimed to evaluate the effects of prior treatment with statins on stroke severity, functional outcome and in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke and to compare the effects of different statins on these parameters.

MATERIAL-METHODS: We prospectively studied 539 consecutive patients (41.2% males, mean age 78.9 ± 6.6 years) who were admitted for acute ischemic stroke. Stroke severity was assessed with the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) at admission. The outcome was assessed with the modified Rankin scale (mRS) at discharge. Dependency was defined as mRS at discharge between 2 and 5. Adverse outcome

Κ. Τζιόμαλος
Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική,
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,
Στίλπωνος Κυριακίδη 1, 546 36 Θεσσαλονίκη
Τηλ: 2310-994 621, Fax: 2310-994 773
e-mail: ktziomalos@yahoo.com

Κ. Tziomalos
First Propedeutic Department of Internal Medicine,
AHEPA Hospital,
1 Stilponos Kyriakidi street, GR-546 36 Thessaloniki, Greece
Tel: (+30) 2310-994 621, Fax: (+30) 2310-994 773
e-mail: ktziomalos@yahoo.com

Rankin scale (mRS). Ως λειτουργική εξάρτηση ορίστηκε mRS 2–5 και ως δυσμενής έκβαση mRS≥2. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Συνολικά 154 ασθενείς (28,6%) λάμβαναν στατίνη πριν το AEE. Κατά την εισαγωγή, η NIHSS δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν στατίνη πριν το AEE κι εκείνων που δεν λάμβαναν. Κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, τα ποσοστά λειτουργικής εξάρτησης και δυσμενούς έκβασης ήταν μικρότερα στους ασθενείς που λάμβαναν στατίνη πριν το AEE. Σε λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης, ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες δυσμενούς έκβασης ήταν η ηλικία, το ιστορικό AEE και η NIHSS κατά την εισαγωγή, ενώ η αγωγή με στατίνη πριν το AEE σχετίζοταν με ευνοϊκή έκβαση. Όταν το είδος της στατίνης που χορηγούνταν πριν το AEE εισήχθηκε στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η προηγηθείσα αγωγή με σιμβαστατίνη σχετίζοταν με ευνοϊκή έκβαση ενώ η προηγηθείσα αγωγή με άλλες στατίνες δεν σχετίζοταν με την έκβαση των ασθενών. Το ποσοστό ενδονοσοκομειακής θνητότητας δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν στατίνη πριν το AEE κι εκείνων που δεν λάμβαναν. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η αγωγή με στατίνη πριν το οξύ ισχαιμικό AEE σχετίζεται με καλύτερη λειτουργική έκβαση κατά την έξοδο από το νοσοκομείο. Η σιμβαστατίνη φαίνεται να ασκεί πιο ευνοϊκή επίδραση από τις άλλες στατίνες.

Λέξεις ευρετηρίου: Στατίνες, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, λειτουργική εξάρτηση, έκβαση, πλειότροπες δράσεις.

1. Εισαγωγή

Το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (AEE) αποτελεί την τέταρτη αιτία θνησιμότητας και την πρώτη αιτία μακροχρόνιας αναπηρίας στις αναπτυγμένες χώρες.¹ Με δεδομένη την υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα του οξέος AEE,¹ η πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψή του είναι μείζονος σημασίας και περιλαμβάνει κυρίως τη χορήγηση υπολιπιδαιμικής, αντιυπερτασικής και αντιαιμοπεταλιακής ή αντιπηκτικής αγωγής.^{2,3} Οι στατίνες αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της υπολιπιδαιμικής αγωγής και ελαττώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης AEE τόσο σε ασθενείς χωρίς ιστορικό AEE όσο και σε ασθενείς με προηγηθέν AEE.^{4–9}

Οι στατίνες ελαττώνουν την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα κυρίως μέσω της ελάττωσης των επιπέδων της LDL χοληστερόλης.⁹ Ωστόσο, δρά-

was defined as mRS at discharge ≥ 2 . **RESULTS:** Overall, 154 patients (28.6%) were taking a statin before admission to the hospital. At admission, the NIHSS did not differ between patients who were taking a statin before admission and those who were not. Dependency and adverse outcome at discharge were less frequent in patients who were taking a statin before admission than in those who were not. In binary logistic regression analysis, independent predictors of adverse outcome were older age, history of stroke and higher NIHSS score at admission whereas prior treatment with statins was independently associated with a favorable outcome. When the type of statin was entered in the multivariate model, prior treatment with simvastatin was associated with a favorable outcome whereas prior treatment with other statins was not associated with the outcome of patients. In-hospital mortality did not differ between patients who were treated with a statin prior stroke and those who were not. **CONCLUSIONS:** Treatment with statins prior to stroke is associated with better functional outcome at discharge. Prior treatment with simvastatin appears to be more beneficial than prior treatment with atorvastatin or rosuvastatin.

Key words: Statins, stroke, functional dependency, outcome, pleiotropic effects.

σεις ανεξάρτητες της υπολιπιδαιμικής φαίνεται επίσης να συμβάλουν στα καρδιαγγειακά οφέλη των στατίνων.^{10,11} Αυτές οι αποκαλούμενες πλειότροπες δράσεις περιλαμβάνουν την ελάττωση της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες καθώς και την αύξηση της αγγειογένεσης, και θα μπορούσαν ενδεχομένως να έχουν νευροπροστατευτική δράση σε ασθενείς με οξύ AEE.^{10,11} Εντούτοις, και παρά το αναμφισβήτητο όφελος των στατίνων στην ελάττωση της επίπτωσης του AEE, υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της προηγηθείσας αγωγής με στατίνη στη βαρύτητα και έκβαση του οξέος AEE.^{12–21} Οι περισσότερες μελέτες δεν διαπίστωσαν ελάττωση του νευρολογικού ελλείμματος στους ασθενείς που λάμβαναν στατίνη πριν το AEE.^{12–18,21} Αντίθετα, οι ασθενείς αυτοί φαίνεται να έχουν καλύτερη λειτουργική έκβαση.^{13,15,19,20} Επιπλέον, μερικές μελέτες ανέφεραν μικρότερη θνητότητα στους

ασθενείς που λάμβαναν στατίνη πριν το ΑΕΕ,^{17,20} αν και άλλες δεν επιβεβαίωσαν αυτό το όφελος.¹³ Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες ήταν αναδρομικές και καμία δεν συνέκρινε την επίδραση των διαφόρων στατινών στη βαρύτητα και έκβαση του οξείου ισχαιμικού ΑΕΕ.¹²⁻²¹

Σκοπός της παρούσας προοπτικής μελέτης ήταν η εκτίμηση της επίδρασης της προηγηθείσας αγωγής με στατίνη στη βαρύτητα, λειτουργική έκβαση και ενδονοσοκομειακή θνητότητα των ασθενών με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ και η σύγκριση του οφέλους των διαφόρων στατινών στους ασθενείς αυτούς. Έχουμε δημοσιεύσει προκαταρκτικά αποτελέσματα σχετικά με τις παραπάνω συσχετίσεις σε μικρό αριθμό ασθενών.²²

2. Γλικό και μέθοδος

Μελετήθηκαν προοπτικά όλοι οι ασθενείς που εισήχθησαν στην Κλινική μας με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ από τον Σεπτέμβριο του 2010 ως τον Οκτώβριο του 2013 ($n=539$, 41,2% άνδρες, μέση ηλικία $78,9\pm6,6$ έτη).

Κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, καταγράφηκαν τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών (ηλικία, φύλο), οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, κολπική μαρμαρυγή, κάπνισμα, κατάχρηση αλκοόλ, οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου), τα καρδιαγγειακά νοσήματα (στεφανιαία νόσος, ισχαιμικό ΑΕΕ, καρδιακή ανεπάρκεια) και η φαρμακευτική αγωγή που λάμβαναν οι ασθενείς πριν την εισαγωγή. Τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά (βάρος, ύψος, περιμέτρος μέσης και ισχίων) και η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση επίσης μετρήθηκαν κατά την εισαγωγή. Η βαρύτητα του ΑΕΕ εκτίμήθηκε κατά την εισαγωγή με τη National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).

Την πρώτη μέρα μετά την εισαγωγή και μετά από ολονύκτια νηστεία πραγματοποιήθηκε εργαστηριακός έλεγχος που περιλάμβανε τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων γλυκόζης, ολικής χοληστερόλης, HDL χοληστερόλης, τριγλυκερίδιων, κρεατινίνης και ουρικού οξέος στον ορό. Τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης υπολογίστηκαν με την εξίσωση του Friedewald.²³ Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης υπολογίστηκε με την εξίσωση Modification of Diet in Renal Disease.²⁴ Ως χρόνια νεφρική νόσος ορίστηκε ρυθμός σπειραματικής διήθησης <60 mL/min/1,73 m². Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αξονική τομογραφία εγκεφάλου κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο και επαναληπτική αξονική τομογραφία πραγματοποιήθηκε επί παρουσίας κλινικής ένδειξης.

Η λειτουργική έκβαση εκτιμήθηκε κατά την έξοδο από το νοσοκομείο με την modified Rankin scale (mRS). Ως λειτουργική εξάρτηση ορίστηκε mRS 2-5 και ως δυσμενής έκβαση mRS≥2. Καταγράφηκαν επίσης η διάρκεια της νοσηλείας και η ενδονοσοκομειακή θνητότητα.

2.1. Στατιστική ανάλυση

Όλα τα δεδομένα αναλύθηκαν με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS (version 17.0; SPSS, Chicago, IL, USA). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως ποσοστά για τις κατηγορικές μεταβλητές και ως μέσοι όροι και σταθερές αποκλίσεις για τις συνεχείς μεταβλητές. Οι διαφορές στις κατηγορικές και τις συνεχείς μεταβλητές μεταξύ των ομάδων εκτιμήθηκαν με τη δοκιμασία χ^2 και με το t-test για ανεξάρτητα δείγματα, αντίστοιχα. Για την ανίχνευση ανεξάρτητων προγνωστικών παραγόντων της δυσμενούς έκβασης εφαρμόστηκε λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης. Σε όλες τις αναλύσεις, σημαντική θεωρήθηκε τιμή $p<0,05$.

3. Αποτελέσματα

Συνολικά 154 ασθενείς (28,6%) λάμβαναν στατίνη πριν το ΑΕΕ. Πιο αναλυτικά, 65 ασθενείς λάμβαναν σιμβαστατίνη (διάμεση ημερήσια δόση 20 mg), 64 ασθενείς λάμβαναν ατορβαστατίνη (διάμεση ημερήσια δόση 20 mg), 17 ασθενείς λάμβαναν ροσουβαστατίνη (διάμεση ημερήσια δόση 10), 7 ασθενείς λάμβαναν πραβαστατίνη (διάμεση ημερήσια δόση 40 mg) και ένας ασθενής λάμβανε φλουβαστατίνη 80 mg ημερησίως.

Τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών που λάμβαναν στατίνη πριν το ΑΕΕ κι εκείνων που δεν λάμβαναν παρουσιάζονται στους πίνακες 1 και 2. Οι ασθενείς που λάμβαναν στατίνη ήταν νεότεροι ($77,8\pm5,8$ έναντι $79,4\pm6,9$ έτη αντίστοιχα, $p=0,008$) και είχαν χαμηλότερα επίπεδα LDL χοληστερόλης (91 ± 32 έναντι 120 ± 40 mg/dL αντίστοιχα, $p<0,001$), αλλά είχαν υψηλότερο επιπολασμό υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, κολπικής μαρμαρυγής και στεφανιαίας νόσου ($p=0,035$, $p=0,008$, $p=0,024$ και $p<0,001$ αντίστοιχα). Ο επιπολασμός των άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν στατίνη πριν την εισαγωγή κι εκείνων που δεν λάμβαναν.

Κατά την εισαγωγή, η NIHSS δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν στατίνη πριν το ΑΕΕ κι εκείνων που δεν λάμβαναν ($8,2\pm8,9$ και $9,1\pm9,1$ αντίστοιχα, $p=NS$). Η έκβαση των ασθενών που λάμβαναν στατίνη

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που λάμβαναν στατίνη πριν την εισαγωγή κι εκείνων που δεν λάμβαναν.

	Ασθενείς υπό στατίνη (n=154)	Ασθενείς που δεν λάμβαναν στατίνη (n=385)	p
Ηλικία (έτη)	77,8±5,8	79,4±6,9	0,008
Άνδρες (%)	40,3	41,6	NS
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	147±24	148±25	NS
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	80±12	81±13	NS
Υπέρταση (%)	87,0	78,7	0,035
Κάπνισμα (νυν/πρώην, %)	15,6/22,7	13,8/17,4	NS
Πακέτα/έτη	16,2±36,8	13,4±33,4	NS
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (%)	40,9	28,6	0,008
Διάρκεια σακχαρώδη διαβήτη (έτη)	11,8±9,1	11,4±8,4	NS
Κολπική μαρμαρυγή (%)	43,5	32,7	0,024
Κατανάλωση αλκοόλ (μονάδες/εβδομάδα)	1,0±3,2	1,1±3,6	NS
Περιμετρος μέσης (cm)	106±12	103±12	NS
Περιμετρος μέσης/περιμετρος ισχίων	0,99±0,07	0,98±0,08	NS
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	28,2±5,4	27,2±4,9	NS
Υπέρβαροι/παχύσαρκοι (%)	42,3/32,0	41,4/21,8	NS
Οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (%)	16,9	14,0	NS
Στεφανιαία νόσος (%)	43,5	20,8	<0,001
Χρόνια νεφρική νόσος (%)	38,8	31,4	NS
Ιστορικό ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (%)	47,4	39,0	NS
Καρδιακή ανεπάρκεια (%)	22,7	16,9	NS

NS: μη σημαντική διαφορά.

Πίνακας 2. Εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών που λάμβαναν στατίνη πριν την εισαγωγή κι εκείνων που δεν λάμβαναν.

	Ασθενείς υπό στατίνη (n=154)	Ασθενείς που δεν λάμβαναν στατίνη (n=385)	p
Ηλικία (έτη)	77,8±5,8	79,4±6,9	0,008
Γλυκόζη (mg/dL)	113±53	114±46	NS
LDL χοληστερόλη (mg/dL)	91±32	120±40	<0,001
HDL χοληστερόλη (mg/dL)	45±14	47±16	NS
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	126±56	118±59	NS
Ουρικό οξύ (mg/dL)	5,7±1,8	5,7±1,9	NS
Υπολογιζόμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (mL/min/1,73 m ²)	68±23	71±24	NS

NS: μη σημαντική διαφορά.

πριν την εισαγωγή κι εκείνων που δεν λάμβαναν φαίνεται στον πίνακα 3. Η διάρκεια της νοσηλείας ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες ($6,4\pm3,9$ και $6,9\pm4,2$ ημέρες αντίστοιχα, $p=NS$). Ωστόσο, οι ασθενείς που λάμβαναν στατίνη πριν την εισαγωγή είχαν χαμηλότερη mRS κατά την έξοδο από το νοσοκομείο ($2,4\pm2,2$ έναντι $2,9\pm2,1$ αντίστοιχα, $p=0,006$), μικρότερο ποσοστό λειτουργι-

κής εξάρτησης ($45,9$ έναντι $62,1\%$ αντίστοιχα, $p=0,002$), και μικρότερο ποσοστό δυσμενούς έκβασης ($50,0$ και $66,5\%$ αντίστοιχα, $p<0,001$).

Στη μονοπαραγοντική ανάλυση, οι ασθενείς με δυσμενή έκβαση ήταν πιο ηλικιωμένοι, είχαν μεγαλύτερο επιπολασμό καπνίσματος και ιστορικού ΑΕΕ, μεγαλύτε-

Πίνακας 3. Έκβαση των ασθενών που λάμβαναν στατίνη πριν την εισαγωγή κι εκείνων που δεν λάμβαναν.

	Ασθενείς υπό στατίνη (n=154)	Ασθενείς που δεν λάμβαναν στατίνη (n=385)	p
Modified Rankin scale κατά την έξοδο από το νοσοκομείο	2,4±2,2	2,9±2,1	0,006
Διάρκεια νοσηλείας (μέρες)	6,4±3,9	6,9±4,2	NS
Δυσμενής έκβαση (%)	50,0	66,5	<0,001
Λειτουργική εξάρτηση κατά την έξοδο από το νοσοκομείο (%)	45,9	62,1	0,002
Ενδονοσοκομειακή θνητότητα (%)	7,1	9,9	NS

NS: μη σημαντική διαφορά.

ρη συγκέντρωση γλυκόζης στον ορό και μεγαλύτερη NIHSS στην εισαγωγή, αν και παρουσίαζαν μικρότερο επιπολασμό υπέρτασης και μικρότερη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων στον ορό (πίνακας 4). Σε λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης, ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες δυσμενούς έκβασης ήταν η ηλικία (σχετική πιθανότητα 1,13, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,06–1,19, p<0,001), το ιστορικό AEE (σχετική πιθανότητα 1,98, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,07–3,69, p=0,030) και η NIHSS κατά την εισαγωγή (σχετική πιθανότητα 1,67, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,49–1,88, p<0,001), ενώ η αγωγή με στατίνη πριν το AEE σχετίζοταν με ευνοϊκή έκβαση (σχετική πιθανότητα 0,51, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,26–0,99, p=0,046). Όταν το είδος της στατίνης που χορηγούνταν πριν το AEE εισήχθηκε στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η προηγηθείσα αγωγή με σιμβαστατίνη σχετίζοταν με ευνοϊκή έκβαση (σχετική πιθανότητα 0,29, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,12–0,71, p=0,007) ενώ η προηγηθείσα αγωγή με ατορβαστατίνη (σχετική πιθανότητα 0,75, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,31–1,80, p=NS), ροσουβαστατίνη (σχετική πιθανότητα 1,04, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,21–5,08, p=NS) ή με άλλες στατίνες (πραβαστατίνη ή φλουβαστατίνη) δεν σχετίζοταν με την έκβαση των

ασθενών (σχετική πιθανότητα 0,12, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,01–1,33, p=NS).

Το ποσοστό ενδονοσοκομειακής θνητότητας ήταν επίσης μικρότερο στους ασθενείς που λάμβαναν στατίνη πριν το AEE σε σύγκριση με εκείνους που δεν λάμβαναν, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (7,1 και 9,9% αντίστοιχα, p=NS).

4. Συζήτηση

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης υποδεικνύουν ότι η αγωγή με στατίνη πριν το ισχαιμικό AEE δεν επιδρά στη βαρύτητα του AEE. Ωστόσο, η προηγηθείσα αγωγή με στατίνη φαίνεται να σχετίζεται με καλύτερη λειτουργική έκβαση στους ασθενείς με οξύ ισχαιμικό AEE. Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που συνέκρινε την επίδραση της αγωγής με διαφορετικές στατίνες πριν το AEE και δείχνει ότι ενδεχομένως η σιμβαστατίνη είναι πιο ωφέλιμη σε αυτούς τους ασθενείς σε σύγκριση με τις άλλες στατίνες.

Δεν διαπιστώσαμε συσχέτιση μεταξύ της προηγηθείσας αγωγής με στατίνη και της βαρύτητας του AEE. Το εύρημα αυτό είναι σε συμφωνία με παλαιότερες μελέ-

Πίνακας 4. Διαφορές μεταξύ των ασθενών με δυσμενή έκβαση κι εκείνων με ευνοϊκή έκβαση στη μονοπαραγοντική ανάλυση.

	Ασθενείς με δυσμενή έκβαση (n=331)	Ασθενείς με ευνοϊκή έκβαση (n=208)	p
Ηλικία (έτη)	80,2±6,5	76,8±6,3	<0,001
Υπέρταση (%)	77,4	85,8	0,033
Κάπνισμα (νυν/πρώην, %)	14,7/16,1	12,6/26,8	0,019
Ιστορικό ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (%)	48,3	33,3	0,002
Γλυκόζη (mg/dL)	117±50	107±40	0,033
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	112±57	131±57	0,004
National Institutes of Health Stroke Scale στην εισαγωγή	12,8±9,3	2,1±2,5	<0,00

τες.^{12-18,21} Είναι πιθανό ότι η μελέτη μας δεν είχε επαρκές μέγεθος για να ανιχνεύσει σημαντικό όφελος των στατινών στο νευρολογικό έλλειμμα των ασθενών, είτε ότι η NIHSS δεν είναι αρκετά ευαίσθητη για να διακρίνει μικρές επιδράσεις των στατινών στη βαρύτητα του ΑΕΕ. Εντούτοις, η απουσία συσχέτισης μεταξύ της προηγηθείσας αγωγής με στατίνη και της βαρύτητας του ΑΕΕ τόσο στην παρούσα όσο και σε προηγούμενες μελέτες^{12-18,21} υποδεικνύει ότι πράγματι οι στατίνες δεν έχουν σημαντική επίδραση στη βαρύτητα του ΑΕΕ.

Αντίθετα, η αγωγή με στατίνη πριν το οξύ ΑΕΕ σχετίστηκε ανεξάρτητα με καλύτερη λειτουργική έκβαση κατά την έξodo από το νοσοκομείο. Πράγματι, οι ασθενείς που λάμβαναν στατίνη πριν το ΑΕΕ είχαν μικρότερα ποσοστό δυσμενούς έκβασης (mRS κατά την έξodo από το νοσοκομείο ≥ 2) και μικρότερα ποσοστά λειτουργικής εξάρτησης (mRS 2-5). Τα ευρήματά μας επαληθεύουν προηγούμενες μελέτες που διερεύνησαν τη συσχέτιση της προηγηθείσας αγωγής με στατίνη και της λειτουργικής έκβασης κατά την έξodo από το νοσοκομείο.^{13,15,19,20} Ωστόσο, οι περισσότερες από τις μελέτες αυτές διεξήχθησαν πριν την ανάπτυξη μονάδων εντατικής φροντίδας των ασθενών με οξύ ΑΕΕ και πριν τις τελευταίες βελτιώσεις στη νοσηλευτική φροντίδα των ασθενών αυτών.^{13,20} Τα ευρήματά μας επομένως υποδεικνύουν ότι τα ευεργετικά αποτελέσματα της προηγηθείσας αγωγής με στατίνη είναι εμφανή και σε ασθενείς που λαμβάνουν τη καλύτερη δυνατή αγωγή σε ένα τριτοβάθμιο νοσοκομείο.

Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην ευνοϊκή επίδραση των στατινών στην έκβαση των ασθενών με οξύ ΑΕΕ είναι ασαφείς. Η υπολιπιδαιμική τους δράση δεν φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, καθώς η συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης στον ορό δεν σχετίζοταν με την έκβαση στην παρούσα μελέτη. Η βαρύτητα του ΑΕΕ είναι ένας από τους σημαντικότερους προγνωστικούς δείκτες της λειτουργικής έκβασης των ασθενών με ΑΕΕ.²⁵ Πράγματι, στη μελέτη μας η υψηλότερη NIHSS στην εισαγωγή σχετίζοταν ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο δυσμενούς έκβασης. Ωστόσο, η απουσία συσχέτισης μεταξύ της προηγηθείσας αγωγής με στατίνη και της βαρύτητας του ΑΕΕ υποδεικνύει ότι οι στατίνες δεν βελτιώνουν την έκβαση του ΑΕΕ μέσω ελάττωσης της βαρύτητάς του. Αντίθετα, πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι οι ανεξάρτητες των υπολιπιδαιμικών (πλειότροπες) δράσεις των στατινών ενδεχομένως ασκούν νευροπροστασία.^{26,27} Οι στατίνες ασκούν αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές και αντιθρομβωτικές δράσεις, ενώ φαίνεται επίσης να διεγείρουν την αγγειογένεση, την νευρογένεση και τη

δημιουργία νευρωνικών συνάψεων.^{10,11,28} Ωστόσο, η παρούσα μελέτη δεν ήταν σχεδιασμένη για να εκτιμήσει αυτές τις δράσεις των στατινών, και απαιτούνται άλλες μελέτες για να διευκρινίσουν τους μηχανισμούς της ευνοϊκής επίδρασης των στατινών στην έκβαση του ΑΕΕ.

Παρά την καλύτερη έκβαση των ασθενών που λάμβαναν στατίνη πριν το ΑΕΕ, η ενδονοσοκομειακή θνητότητα δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών αυτών κι εκείνων που δεν λάμβαναν στατίνη πριν το ΑΕΕ. Πολύ λίγες μελέτες εκτίμησαν τη συσχέτιση μεταξύ της προηγηθείσας αγωγής με στατίνη και της ενδονοσοκομειακής θνητότητας των ασθενών με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ.^{13,17,20} Μια μελέτη παρόμοιου μεγέθους με την παρούσα δεν διαπίστωσε σημαντική συσχέτιση,¹³ αλλά δύο μεγαλύτερες ανέφεραν μικρότερη θνητότητα στους ασθενείς που λάμβαναν στατίνη πριν το ΑΕΕ.^{17,20} Επομένως είναι πιθανό ότι η παρούσα μελέτη δεν είχε επαρκή στατιστική ισχύ για να ανιχνεύσει σημαντική επίδραση των στατινών στην ενδονοσοκομειακή θνητότητα. Επίσης, το είδος και η δόση των στατινών ενδεχομένως να εξηγεί τα αντικρουόμενα αυτά ευρήματα, αλλά αυτά τα στοιχεία δεν αναφέρθηκαν στις περισσότερες προηγούμενες μελέτες κι επομένως δεν είναι δυνατό να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για την πιθανή επίδρασή τους.

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που συνέκρινε την επίδραση των διαφόρων στατινών στη λειτουργική έκβαση των ασθενών με οξύ ΑΕΕ. Φαίνεται ότι η προηγηθείσα αγωγή με σιμβαστατίνη σχετίζεται με καλύτερη έκβαση, ενώ αντίθετα η ατορβαστατίνη και η ροσουβαστατίνη δεν φαίνεται να έχουν παρόμοια ευνοϊκή δράση. Η διάμεση ημερήσια δόση της σιμβαστατίνης που λάμβαναν οι ασθενείς στη μελέτη μας (20 mg) επιφέρει μικρότερη ελάττωση της LDL χοληστερόλης σε σύγκριση με τη διάμεση δόση της ατορβαστατίνης (20 mg) και της ροσουβαστατίνης (10 mg).²⁹ Συνεπώς, η υπολιπιδαιμική δράση των στατινών δεν φαίνεται να εξηγεί τη διαφορετική επίδρασή τους στην έκβαση του ΑΕΕ. Σχετικά με τις πλειότροπες δράσεις των στατινών, τα περισσότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι είναι επίσης δοσοεξαρτώμενες, και επομένως επίσης δεν μπορούν να εξηγήσουν τις διαφορές που παρατηρήσαμε στην επίδραση των διαφόρων στατινών στην έκβαση του ΑΕΕ.^{10,11} Η λιποφιλικότητα των στατινών επίσης έχει σχετιστεί με τις καρδιαγγειακές τους δράσεις, αλλά τόσο η σιμβαστατίνη όσο και η ατορβαστατίνη είναι λιπόφιλες.³⁰ Θα πρέπει να σημειωθεί ότι μια ανάλυση της μελέτης Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) ανέφερε ότι η ατορβαστατίνη δεν είχε σημαντική επίδραση στη

λειτουργική έκβαση των ασθενών με ΑΕΕ σε σύγκριση με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου.³¹ Ωστόσο, και οι τρεις στατίνες (σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη και ροσουβαστατίνη) ελάττωσαν τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ σε μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες.^{4-7,32} Κατά συνέπεια, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες δεν συνιστούν συγκεκριμένες στατίνες για την αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών.³³ Σχετικά με τις άλλες στατίνες, όταν αναλύθηκαν ως ομάδα, η προηγηθείσα αγωγή με πραβαστατίνη ή φλουβαστατίνη δεν σχετίστηκε με καλύτερη έκβαση. Ωστόσο, αυτές οι στατίνες λαμβάνονταν από πολύ λίγους ασθενείς, και συνεπώς αυτή η αποσύνασία οφέλους θα πρέπει να ερμηνευτεί με επιφύλαξη. Είναι φανερό ότι απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να διευκρινιστεί αν η επίδραση της προηγηθείσας αγωγής με στατίνη στη λειτουργική έκβαση του οξέος ΑΕΕ διαφέρει μεταξύ των στατινών, και να αποσαφηνίσει τους μηχανισμούς που εμπλέκονται σε αυτές τις πιθανές διαφορές.

Η παρούσα μελέτη έχει ορισμένους περιορισμούς. Διενεργήθηκε σε ένα μόνο κέντρο και συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ. Επίσης, δεν πραγματοποιήθηκε συστηματικά απεικονιστικός έλεγχος για την αναζήτηση της αιτίας του ΑΕΕ (αθηροθρομβωτικό, καρδιοεμβολικό, κενοτοπιώδες) Συνεπώς, δεν μελετήθηκε η επίδραση των στατινών στην έκβαση των ασθενών με αιμορραγικό ΑΕΕ ή με τους διαφόρους υποτύπους του ισχαιμικού ΑΕΕ. Επιπλέον, ο αριθμός των ασθενών που λάμβαναν στατίνη πριν το ΑΕΕ ήταν σχετικά μικρός, με αποτέλεσμα η ανάλυση της επίδρασης των διαφορετικών στατινών στην έκβαση του ΑΕΕ να εμπεριέχει την πιθανότητα στατιστικού λάθους τύπου II. Ωστόσο, η μελέτη έχει και ισχυρά σημεία, όπως ότι συμπεριέλαβε διαδοχικούς ασθενείς στους οποίους καταγράφηκαν συστηματικά η βαρύτητα του ΑΕΕ, οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου και η έκβαση. Επιπλέον, αποτελεί την πρώτη μελέτη που εκτίμησε την επίδραση των διαφορετικών στατινών στη βαρύτητα και έκβαση του ισχαιμικού ΑΕΕ.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη υποδεικνύει ότι η προηγηθείσα αγωγή με στατίνη σχετίζεται με καλύτερη λειτουργική έκβαση του οξέος ισχαιμικού ΑΕΕ, αν και δεν επηρεάζει τη βαρύτητα του ΑΕΕ. Η προηγηθείσα αγωγή με σιμβαστατίνη φαίνεται να ασκεί πιο ευνοϊκή επίδραση σε σύγκριση με την ατορβαστατίνη και τη ροσουβαστατίνη. Ωστόσο, απαιτούνται και άλλες κλινικές και πειραματικές μελέτες για να διευκρινίσουν τους μηχανισμούς που συμβάλλουν σε αυτά τα οφέλη των στατινών και να εκτιμήσουν αν πραγματικά υπάρχουν διαφορές μεταξύ των στατινών όσον αφορά την επίδρασή τους στην έκβαση του οξέος ισχαιμικού ΑΕΕ.

Βιβλιογραφία

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al; on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics - 2013 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2013, 127:e6-e245
2. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council for High Blood Pressure Research; Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011, 42:517-584
3. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for health-care professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 2011, 42:227-276
4. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994, 344:1383-1389
5. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR 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, 18:220-228
6. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al; 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 - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multi-centre randomised controlled trial. *Lancet* 2003, 361:1149-1158
7. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd 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, 355:549-559
8. Athyros VG, Kakafika AI, Tziomalos K et al. Statins for the prevention of first or recurrent stroke. *Curr Vasc Pharmacol* 2008, 6:124-133
9. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010, 376:1670-1681
10. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C et al. Statin effects beyond lipid lowering—are they clinically relevant? *Eur Heart J* 2003, 24:225-248
11. Athyros VG, Kakafika AI, Tziomalos K et al. Pleiotropic effects of statins—clinical evidence. *Curr Pharm Des* 2009, 15:479-489
12. Elkind MS, Flint AC, Sciacca RR et al. Lipid-lowering agent use at ischemic stroke onset is associated with decreased mortality. *Neurology* 2005, 65:253-258
13. Yoon SS, Dambrosia J, Chalela J et al. Rising statin use and effect on ischemic stroke outcome. *BMC Med* 2004, 2:4
14. Martí-Fabregas J, Gomis M, Arboix A et al. Favorable outcome of ischemic stroke in patients pretreated with statins. *Stroke* 2004, 35:1117-1121

15. Martínez-Sánchez P, Rivera-Ordonez C, Fuentes B et al. The beneficial effect of statins treatment by stroke subtype. *Eur J Neurol* 2009, 16:127–133
16. Moonis M, Kane K, Schwiderski U, Sandage BW et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve acute ischemic stroke outcome. *Stroke* 2005, 36:1298–1300
17. Ní Chróinín D, Callaly EL, Duggan J et al. Association between acute statin therapy, survival, and improved functional outcome after ischemic stroke: The North Dublin Population Stroke Study. *Stroke* 2011, 42:1021–1029
18. Stead LG, Vaidyanathan L, Kumar G et al. Statins in ischemic stroke: just low-density lipoprotein lowering or more? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009, 18:124–127
19. Reeves MJ, Gargano JW, Luo Z et al; Paul Coverdell National Acute Stroke Registry Michigan Prototype Investigators. Effect of pretreatment with statins on ischemic stroke outcomes. *Stroke* 2008, 39:1779–1785
20. Arboix A, García-Eroles L, Oliveres M et al. Pretreatment with statins improves early outcome in patients with first-ever ischaemic stroke: a pleiotropic effect of statins or a beneficial effect of hypercholesterolemia? *BMC Neurol* 2010, 10:47
21. Biffi A, Devan WJ, Anderson CD et al. Statin treatment and functional outcome after ischemic stroke: case-control and meta-analysis. *Stroke* 2011, 42:1314–1319
22. Tziomalos K, Giampatzis V, Bouziana SD et al. Effect of prior treatment with different statins on stroke severity and functional outcome at discharge in patients with acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 2013, 8:E49
23. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972, 18:499–502
24. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999, 130:461–470
25. Muir KW, Weir CJ, Murray GD et al. Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis. *Stroke* 1996, 27:1817–1820
26. Sironi L, Cimino M, Guerrini U et al. Treatment with statins after induction of focal ischemia in rats reduces the extent of brain damage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003, 23:322–327
27. Miida T, Takahashi A, Ikeuchi T. Prevention of stroke and dementia by statin therapy: experimental and clinical evidence of their pleiotropic effects. *Pharmacol Ther* 2007, 113:378–393
28. Chen J, Zhang ZG, Li Y et al. Statins induce angiogenesis, neurogenesis, and synaptogenesis after stroke. *Ann Neurol* 2003, 53:743–751
29. Weng TC, Yang YH, Lin SJ et al. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010, 35:139–151
30. Katsiki N, Tziomalos K, Chatzizisis Y et al. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on vascular cell apoptosis: beneficial or detrimental? *Atherosclerosis* 2010, 211:9–14
31. Goldstein LB, Amarenco P, Zivin J et al; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Investigators. Statin treatment and stroke outcome in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2009, 40:3526–3531
32. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008, 359:2195–2207
33. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008–2010 and 2010–2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011, 32:1769–1818

Ημερομηνία Υποβολής 03/08/2014
Ημερομηνία Έγκρισης 02/09/2014