

Kolesterol – što niže, to bolje

Cholesterol – The Lower the Better?

MARINA ROJE BEDEKOVIĆ

KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

SAŽETAK _____ Odnos razine serumskoga kolesterola i rizika za moždani udar složen je, oprečan i prisutan u širokom rasponu serumskih razina ukupnoga kolesterola, LDL-a i HDL-a. Različite tvari različitog mehanizma djelovanja, ali s istim ciljem snižavanja razine serumskog LDL-a, statini, ezetimib i PCSK9 inhibitori snižuju incidenciju ishemijskoga moždanog udara, što izravno upućuje na uzročno-posljedičnu povezanost snižavanja serumске razine LDL-a i sprječavanja nastanka moždanog udara. Upozorenja o mogućem povećanom riziku za hemoragijski moždani udar na temelju rezultata SPARCL istraživanja i statistički neznajno povećanje rizika naznačeno u rezultatima IMPROVE-IT, FOURIER i *Cholesterol Treatment Trialist* metaanalize moguće upućuju kako bi značajno snižavanje LDL-C-a moglo uzrokovati hemoragijski moždani udar u posebno ranjivoj podskupini bolesnika, osobito u žena i bolesnika s loše reguliranom arterijskom hipertenzijom. S obzirom na to da je hemoragijski moždani udar u usporedbi s ishemijskim moždanim udarom rijedak, zabrinutost zbog mogućega povećanog rizika za hemoragijski moždani udar ne smije zasjeniti dobrobit od primjene lijekova za snižavanje LDL-C-a i boljeg ishoda vaskularnih bolesti u bolesnika liječenih ovom terapijom. Nužno je utvrditi stratifikaciju različitih kategorija bolesnika s obzirom na rizične čimbenike, kao i s obzirom na spol i životnu dob, te primijeniti individualan pristup i personalizaciju liječenja, kako u primarnoj tako i u sekundarnoj prevenciji moždanog udara.

KLJUČNE RIJEČI: kolesterol, LDL, HDL, moždani udar, statini, ezetimib, PCSK9 inhibitori, žene, prevencija

SUMMARY _____ The correlation between serum cholesterol levels to stroke risk is complex and contradictory, and exists in a whole scope of serum levels of total cholesterol, LDL and HDL. Different substances with different action mechanisms, but with a shared goal of lowering serum LDL levels, statins, ezetimibe and PCSK9 inhibitors, reduce the incidence of IS (ischemic stroke), which directly suggests a cause-and-effect link between lowering serum LDL levels and preventing stroke. Warnings of a possible increased risk of hemorrhagic stroke (HS) based on the results of the SPARCL study and a statistically insignificant increase in risk indicated in the IMPROVE-IT and FOURIER results, as well as Cholesterol Treatment Trialist meta-analyses may suggest that a significant reduction in LDL-C could cause HS in a particularly vulnerable subgroup of patients, especially in women and patients with poorly regulated arterial hypertension. As HS is rare compared to IS, concerns about potential increased risk of HS should not overshadow the benefits of LDL-C-lowering drugs and better vascular effects in patients treated with this therapy. It is necessary to determine the stratification of different patient categories in terms of risk factors as well as gender and age, and apply an individual approach and personalised treatment in both primary and secondary prevention of stroke.

KEY WORDS: cholesterol, LDL, HDL, stroke, statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitors, women, prevention



Serumski kolesterol i rizik za nastanak moždanog udara

Spoznaje o složenom odnosu između razine serumskoga kolesterola i rizika za nastanak moždanog udara mijenjaju se tijekom desetljeća. Kada se uzme u obzir i uobičajena etiološka podjela moždanih udara na ishemijski i hemoragijski moždani udar, taj odnos postaje još složeniji, ali s obzirom na razine serumskih lipida i posve oprečan. Oprečan odnos utvrđen je u brojnim istraživanjima (1 – 3), kao i u velikoj združenoj prospektivnoj metaanalizi (4): dok su visoke razine ukupnoga kolesterola i LDL (*low-density lipoprotein*) kolesterola (LDL-C) povezane s povećanim rizikom za nastanak ishemijskoga moždanog udara, niske razine prema nekim istraživanjima moguće su povezane s rizikom za nastanak hemoragijskoga moždanog udara (5). Budući da je ovakav odnos utvrđen u više različitih randomiziranih istraživanja, u kojima su korišteni različiti lijekovi za snižavanje lipida, vjerodostojnost navedenih rezultata i utvrđene

uzročne povezanosti razine serumskoga kolesterola i podvrste moždanog udara je značajna (5).

Podvrste ishemijskoga moždanog udara uzrokovane aterosklerotičkom ili okluzivnom bolesti velikih krvnih žila mozga vrlo su tijesno povezane s visokom razinom i ukupnoga kolesterola i LDL-C-a (6), što nije neočekivano s obzirom na to da je kolesterol odavno prepoznat kao rizični čimbenik za aterosklerozu i u drugim vaskularnim opskrbnim područjima. Opsežna metaanaliza 185 genskih istraživanja pokazala je kako je 1 SD (standardna devijacija) genetski uvjetovano povišenog LDL-C-a povezan s povišenim rizikom za ishemijski moždani udar (OR 1,12; 95 % CI, 1,04 – 1,20) (6) općenito, a uzročno povezana s ishemijskim moždanim udarom kao posljedicom ateroskleroze velikih krvnih žila mozga (OR 1,28; 95 % CI, 1,10 – 1,49) (7).

Kolesterol je prepoznat i kao rizični čimbenik za nastanak lakunarnoga ishemijskog moždanog udara (6, 8). Rezultati brojnih istraživanja to potvrđuju: najviša kvintila ukupnoga

kolesterola povezana je s dvostruko većim rizikom za lakunarni ishemijski moždani udar (OR 2,2; 95 % CI, 1,4 – 3,4) (6); veće lakunarne lezije (8 – 20 mm na slikovnom prikazu mozga magnetskom rezonancom /MRI/), koje se vjerojatno mogu pripisati mikroateromima, povezane su s povećanom razinom serumskog LDL-C-a, dok manje lakunarne lezije (\leq 7 mm) koje se vjerojatno mogu pripisati lipohijalinozi nisu (9). Povišena razina kolesterola moguće predstavlja povećanu sklonost nastanku lakunarnoga ishemijskog moždanog udara poticanjem nastanka mikroateroma ili rupture plaka. S druge strane, povezanost povećane razine serumskoga kolesterola i embolijskoga ishemijskog moždanog udara nije utvrđena (6 – 8, 10).

Povezanost HDL-a (*high-density lipoprotein*), kolesterola (HDL-C) i rizika za nastanak ishemijskoga moždanog udara posve je oprečna (11) od LDL-C-a. Niska razina HDL-C-a predstavlja snažni rizični čimbenik za aterosklerotski i neaterosklerotski ishemijski moždani udar (11). Već su rezultati istraživanja objavljenog prije dvadesetak godina pokazali zaštitni učinak HDL-C-a u smislu sprječavanja nastanka ishemijskoga moždanog udara, kod vrijednosti serumске razine HDL-C-a od minimalno 0,91 mmol/L (OR, 0,53; 95 % CI, 0,39 – 0,72). Više razine HDL-C-a posebno su zaštitne u aterosklerotskoj podvrsti ishemijskoga moždanog udara (OR, 0,20; 95 % CI, 0,08 – 0,50), ali i u neaterosklerotskih ishemijskih moždanih udara (OR, 0,60; 95 % CI, 0,42 – 0,85). Prema već spomenutoj genetskoj randomiziranoj metaanalizi 1 SD genetski uvjetovano povišenog HDL-C-a povezan je sa smanjenim rizikom nastanka ishemijskoga moždanog udara uslijed okluzije malih krvnih žila (OR, 0,79; 95 % CI, 0,67 – 0,90) (7).

Genetski uvjetovana povišena razina triglicerida u krvi nije povezana s ijednim tipom moždanog udara (7).

Rezultati prethodno spominjane združene prospektivne metaanalize pokazali su u osoba srednje životne dobi (40 – 59 godina) tek blagu povezanost razine ukupnoga kolesterola i smrtnosti od ishemijskoga moždanog udara i moždanog udara općenito, što se može protumačiti pozitivnom povezanošću vrijednosti kolesterola s ispodprosječnim vrijednostima krvnog tlaka u osoba srednje životne dobi (4). Drugo istraživanje pokazalo je pozitivnu povezanost ukupnoga kolesterola i ishemijskoga moždanog udara u muškaraca, koja je nestala nakon podešavanja s indeksom tjelesne mase, krvnim tlakom i anamnezom šećerne bolesti (12), ali i negativnu povezanost kolesterola i hemoragijskoga moždanog udara u žena (12).

Žene i moždani udar

Poznato je kako žene imaju veći rizik za nastanak moždanog udara u odnosu na muškarce, dijelom i zbog toga što

žive dulje. Na početku istraživanja u koje je uključeno 27 937 žena životne dobi od 45 godina i starije, a koje su bile dijelom *Women's Health Study*, izmjerene su razine serumskoga ukupnoga kolesterola, LDL-C-a, HDL-C-a i triglicerida. Retrogradno je pretraživanjem medicinske dokumentacije utvrđeno kako je tijekom 19-godišnjeg razdoblja praćenja hemoragijski moždani udar doživjelo 137 žena. Devet od 1 069 žena s razinom kolesterola od 1,8 mmol/L ili niže (0,8 %) imalo je hemoragijski moždani udar u usporedbi s 40 od 10 067 žena (0,4 %) s razinom kolesterola od 2,6 do 3,36 mg/dL. Nakon prilagodbe rezultata s obzirom na ostale čimbenike rizika za moždani udar (dob, pušenje, visoki krvni tlak i lijekovi za snižavanje lipida) utvrđeno je kako žene s vrlo niskim vrijednostima LDL-C-a imaju 2,2 puta veći rizik za nastanak hemoragijskoga moždanog udara. S obzirom na razinu serumskih triglicerida, žene su podijeljene u 4 skupine. Utvrđeno je kako je 34 od 5 714 žena (0,6 %) s najnižim razinama triglicerida imalo hemoragijski moždani udar, u usporedbi s 29 od 7 989 žena (0,4 %) s najvišim razinama triglicerida. Nakon prilagodbe s obzirom na ostale čimbenike rizika za moždani udar, utvrđeno je kako žene s najnižim razinama triglicerida imaju 2 puta veći rizik za hemoragijski moždani udar. Nije utvrđena razlika u riziku s obzirom na ukupni kolesterol ili HDL-C (13). Nedostatci i ograničenje predstavljenog istraživanja leže u činjenici kako su razine kolesterola i triglicerida mjerene samo jednom, na samom početku istraživanja te kako je velik broj žena u trenutku mjerenja već bio u menopauzi pa nije bilo moguće utvrditi mogući utjecaj i povezanost menopauze na razinu kolesterola i triglicerida i rizika za hemoragijski moždani udar. Međutim, bez obzira na navedene nedostatke, prepoznata je važnost kontrole i ostalih modificirajućih rizičnih čimbenika kao što su pušenje i arterijska hipertenzija u žena s vrlo niskim vrijednostima LDL-C-a i triglicerida u svrhu sprječavanja hemoragijskoga moždanog udara (13).

Povezanost kolesterola i nastanka ateroskleroze

Vidljivo je kako rezultati brojnih genetskih, epidemioloških i kliničkih istraživanja pokazuju uzročnu povezanost LDL-C-a i nastanka ateroskleroze (14). Zamijećeno je također kako gradijent odnosa između LDL-C-a i ishoda aterosklerotske bolesti biva sve strmiji s protokom vremena prema epidemiološkim, a prema kliničkim intervencijskim istraživanjima s duljinom praćenja bolesnika. Može se zaključiti kako individualni rizik za nastanak aterosklerotske bolesti snažno ovisi o kumulativnom doživotnom izlaganju LDL-C-u (14). Stoga prevladava mišljenje kako je u svrhu sprječavanja nastanka ateroskleroze i njezinih posljedica na vaskularni sustav u vidu ishemijskoga moždanog udara, infarkta miokarda i periferne arterijske bolesti, važno s liječenjem započeti već u ranoj životnoj dobi, osobito kada znamo kako

su rane manifestacije ateroskleroze vidljive na krvnim žilama već u trećem desetljeću života (15). Važno je naglasiti kako se rezultati navedenih istraživanja odnose na kardiovaskularni sustav. Postavlja se pitanje mogu li se zaključci iz navedenih istraživanja samo jednostavno primijeniti na cerebrovaskularni sustav ili su s obzirom na anatomske i fiziološke osobitosti ekstrakranijskih i intrakranijskih krvnih žila mozga nužna zasebna istraživanja.

Osobe mlađe životne dobi, masnoće i vaskularni rizik

Klinička istraživanja lijekova za snižavanje masnoća u svrhu primarne prevencije vaskularnih neželjenih događaja usmjerena su primarno na populaciju srednje i starije životne dobi. Stoga raspoložive smjernice za prevenciju kardio i cerebrovaskularnih bolesti zapravo ne sadrže specifične preporuke za liječenje osoba mlađih od 40 godina, koje općenito nemaju ozbiljno povišene serumske vrijednosti LDL-C-a (16). Prema rezultatima nekih istraživanja moguće je da su povišene vrijednosti serumskih lipida u starijih osoba značajnije povezane s nastankom infarkta miokarda nego ishemijskoga moždanog udara. Ishemijski moždani udar je rijedak prije 60. godine života, što upućuje kako je za nastanak ishemijskoga moždanog udara potrebno dulje razdoblje izloženosti proaterogenskim povišenim vrijednostima serumskih lipida ili kako je ishemijski moždani udar pak uvelike ovisan o drugim primarnim čimbenicima rizika kao što su hipertenzija i kumulativna izloženost povišenim vrijednostima krvnog tlaka, što se događa u starijoj životnoj dobi (17). Postoje li razlike u patofiziološkim mehanizmima infarkta miokarda i ishemijskoga moždanog udara u osoba mlađih od 40 godina izloženih umjereno povećanim vrijednostima LDL-C-a od onih koji se događaju u starijoj životnoj dobi za sada ne znamo. Zsigurno su potrebna randomizirana klinička istraživanja lijekova za snižavanje lipida u koja se moraju obavezno uključiti i osobe mlađe životne dobi.

Lijekovi za snižavanje masnoća

Statini

Statini dokazano smanjuju rizik nastanka ishemijskoga moždanog udara u različitim skupinama ispitanika. Više doze statina učinkovitije su od nižih u sprječavanju ishemijskoga moždanog udara i drugih neželjenih vaskularnih događaja (18). U SPARCL istraživanju (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) randomizirani bolesnici s nedavnim moždanim udarom ili tranzitornom ishemijskom atakom, ali bez koronarne bolesti, primali su ili visoku dozu atorvastatina (80 mg/d) ili placebo (19). Srednje vrijeme praćenja bolesnika bilo je 4,9 godina. Rezultati su pokazali 16 %-tni RRR (*relative risk reduction* – relativno smanjenje rizika) za prvi fatalni ili nefatalni moždani udar u skupini bolesnika koja je primala atorvastatin (HR, 0,84; 95 %

CI, 0,71 – 0,99). Tome se može pridodati i 22 %-tni RRR za ishemijski moždani udar (HR, 0,78; 95 % CI, 0,66 – 0,94) i 66 %-tno povećanje rizika za hemoragijski moždani udar (HR, 1,66; 95 % CI, 1,08 – 2,55). Hemoragijski moždani udar je bio češći u muškaraca, u osoba starije životne dobi, u bolesnika koji su već prethodno preboljeli hemoragijski moždani udar i u osoba sa stupnjem 2 hipertenzije utvrđenim na posljednjem pregledu liječnika prije nego što su doživjeli hemoragijski moždani udar (20). Nije utvrđen utjecaj početne serumske razine LDL-C-a, a utvrđene razine LDL-C-a nisu bile niže u bolesnika s hemoragijskim moždanim udarom, iz čega se može pretpostaviti kako pojedini bolesnici nisu uzimali atorvastatin kako je bilo preporučeno. Sama razlika u apsolutnom riziku za nastanak hemoragijskoga moždanog udara bila je mala: 0,9 % (2,3 % na atorvastatinu / 1,4 % na placebo; $p = 0,02$) (21). Kao što je rečeno, rezultati SPARCL istraživanja sugeriraju kako u bolesnika s cerebrovaskularnim bolestima, posebice prethodnim hemoragijskim moždanim udarom, visoka doza statina može povećati rizik nastanka hemoragijskoga moždanog udara (19). S obzirom na navedeno, u bolesnika s nekontroliranom arterijskom hipertenzijom kao snažnim rizičnim čimbenikom za nastanak hemoragijskoga moždanog udara, smatra se razumnim odgoditi početak primjene visoke doze statina, barem do postizanja zadovoljavajućih vrijednosti krvnog tlaka.

Prema rezultatima istraživanja koje je uključivalo bolesnike s nedavnim ishemijskim moždanim udarom ili tranzitornom ishemijskom atakom i utvrđenom aterosklerotskom cerebrovaskularnom bolešću, bolesnici koji su imali ciljni LDL-C od 1,8 mmol/L imali su manje neželjenih vaskularnih događaja od bolesnika čiji je ciljni LDL-C bio od 2,3 do 2,8 mmol/L. Snižavanje razine LDL-C-a postignuto je prilagođavanjem doze statina i prema potrebi dodavanjem ezetimiba u 33,8 % bolesnika. Uz trajni nadzor razine LDL-C-a intenzivno se liječio i povišeni krvni tlak i šećerna bolest te poticao prestanak pušenja, sa zadovoljavajućim rezultatima (22). Rezultati ovog istraživanja nisu pokazali dobrobit od postizanja vrlo niske razine LDL-C-a ispod 1,3 mmol/L. Utvrđen je brojčano veći broj hemoragijskoga moždanog udara u podskupini bolesnika s ciljnom nižom razinom LDL-C-a, kao i u SPARCL istraživanju i metaanalizi istraživanja sekundarne prevencije moždanog udara (19, 20, 23), ali 95 % interval pouzdanosti za HR (*hazard ratio* – omjer opasnosti) sugerira kako razlika među skupinama u ovom istraživanju nije značajna (22). Nadalje, u SPARCL istraživanju šećerna bolest je u podskupini na atorvastatinu od 80 mg bila 30 % češća nego u placebo skupini, dok u Amarencovom istraživanju nije bilo razlike u incidenciji šećerne bolesti (21, 22). Preporuke važećih smjernica *American Heart Association and the American Stroke Association* (AHA-ASA) upućuju na intenzivno liječenje statinima nakon aterosklerotskoga

ishemijskog moždanog udara tijekom 5 godina, s ciljnim vrijednostima LDL-C-a od 1,8 mmol/L, čime se može izbjeći 1 od 4 ozbiljna neželjena vaskularna događaja (NNT 30), a bez povećanja u broju hemoragijskoga moždanog udara (23). Premda liječnici najčešće odmah nakon moždanog udara propisuju intenzivnu terapiju statinima, ipak većina bolesnika u kasnijim fazama uzima umjerenu ili malu dozu statina i posljedično imaju samo umjereno smanjenje u razini LDL-C-a (21). Primjerice, prema multicentričnome multinacionalnom registru (TIAregistry.org) 70 % bolesnika ima propisane statine na otpustu iz bolnice, a 63 % nakon 5 godina još uvijek uzima statine (24).

Statini su općenito lijekovi s dobrom podnošljivošću. Među moguće nuspojave spadaju povećan rizik od nastanka šećerne bolesti i miopatije, ali dobiti od liječenja statinima u svakom slučaju nadilazi moguće rijetke nuspojave. Premda nastanak fetalnih malformacija u slučaju nenamjernog uzimanja statina tijekom prvog trimestra trudnoće nije primijećen, ipak, s obzirom na to kako ne postoje formalna istraživanja koja bi potvrđivala njihovu sigurnost u ovoj populaciji žena, statini se ne preporučuju u žena u predmenopauzi koje planiraju trudnoću ili u žena koje nisu na adekvatnoj kontracepciji. Podatci o sigurnosti liječenja statinima su i u osoba starijih od 75 godina relativno oskudni. Premda postoje dokazi o dobiti i u ovoj podskupini, preporučuje se procjena rizika s obzirom na razinu serumskog LDL-C-a, opće zdravstveno stanje, kao i moguću interakciju s drugim lijekovima (25).

Ezetimib

Ezetimib snižuje razinu ukupnoga serumskoga kolesterola i LDL-C-a inhibicijom Niemann-Pick C1-sličnih proteina, prijenosnika smještenog na luminalnoj površini epitelnih stanica gastrointestinalnog trakta (26). Potvrda učinkovitosti ezetimiba u sprječavanju ozbiljnih neželjenih vaskularnih događaja dokazana je u IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) istraživanju (27), u kojem su bolesnici randomizirani u dvije skupine: ezetimib 10 mg dnevno plus simvastatin 40 mg dnevno ili samo simvastatin 40 mg dnevno. Tijekom istraživanja i srednjeg vremena praćenja od 6 godina ukupno 641 bolesnik doživio je barem 1 moždani udar (28). Povećanje u broju hemoragijskoga moždanog udara bilo je statistički neznajčajno (HR, 1,38; 95 % CI, 0,93 – 2,04; $p = 0,11$). Posebna dobit od liječenja ezetimibom utvrđena je u bolesnika s recidivom moždanog udara, s 40 %-tnim smanjenjem ukupnog broja moždanih udara (HR, 0,60; 95 % CI, 0,38 – 0,95). Utvrđen je i NNT od svega 12 za sprječavanje bilo koje vrste moždanog udara te NNT od vrlo niskih 13 u podskupini s ishemijskim moždanim udarom (HR, 0,52; 95 % CI, 0,31 – 0,86) (28).

Eikozapent etil

Veliko randomizirano kliničko istraživanje učinkovitosti visoko pročišćenog etilnog estera eikosapentaenoične kiseline provedeno je u bolesnika s utvrđenom kardiovaskularnom bolesti ili šećernom bolesti i još barem jednim dodatnim vaskularnim rizičnim čimbenikom (29). Uvjet uključivanja u istraživanje bio je da su bolesnici prethodno već uzimali statine, da imaju razinu triglicerida od 1,52 do 5,63 mmol/L i razinu serumskog LDL-C-a od 1,06 do 2,59 mmol/L. Bolesnici su bili randomizirani ili u skupinu koja je dobivala 2 g eikozapent etila dva puta dnevno (ukupna dnevna doza od 4 grama) ili placebo. Utvrđeno je statistički značajno smanjenje od 36 % u broju ishemijskih moždanih udara (HR, 0,64; 95 % CI, 0,49 – 0,85). Nije zabilježeno povećanje u broju hemoragijskih moždanih udara (HR, 1,28; 95 % CI, 0,56 – 2,93). Uz sniženje razine serumskih triglicerida, mogući mehanizam djelovanja eikozapent etila jest i stabilizacija plaka ili antitrombotski učinak. Teška krvarenja kao neželjeni učinak eikozapent etila utvrđena su u 2,7 % bolesnika, dok je u skupini na placebo postotak bolesnika koji su doživjeli teško krvarenje iznosio 2,1 % ($p = 0,06$) (29).

PCSK9 inhibitori

PCSK9 je enzim koji se veže u stanicama jetre za LDL receptore sa svrhom njihove lizosomske degradacije. PCSK9 inhibitori su monoklonalna antitijela koja zaustavljaju ovaj proces i tako čine raspoloživim veći broj LDL receptora na površini stanica i posljedično preuzimanje veće količine LDL čestica iz plazme (30). Komercijalno su danas dostupna dva PCSK9 inhibitora, evolocumab i alirocumab. U FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk*) istraživanju randomizirano je 27 564 bolesnika s aterosklerotskom vaskularnom bolešću i LDL-C $\geq 1,8$ mmol/L na terapiji statinima u dvije skupine: skupinu koja je subkutano dobivala evolocumab ili skupinu na placebo (31). U skupini liječenoj evolocumabom utvrđen je ukupno manji broj moždanih udara (HR, 0,79; 95 % CI, 0,66 – 0,95), kao i izdvojeno ishemijskih moždanih udara (HR, 0,75; 95 % CI, 0,62 – 0,92), a bez porasta broja hemoragijskih moždanih udara (HR, 1,16; 95 % CI, 0,68 – 1,98). Nadalje, rezultati prethodno osmišljene podanalize pokazali su kako dostizanje vrlo niskih vrijednosti serumskog LDL-C-a ($< 0,5$ mmol/L) nije povezano s povećanim rizikom za nastanak hemoragijskoga moždanog udara u usporedbi sa skupinom na evolocumabu u kojoj su ciljne vrijednosti serumskog LDL-C-a bile više ($> 2,6$ mmol/L; HR, 0,71; 95 % CI, 0,17 – 2,90) (32).

U istraživanju ODYSSES (*Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab*) uključeno je 18 924 bolesnika s nedavnim akutnim koronarnim sindromom na visokim dozama stati-

na i randomizirano ili u skupinu liječenu subkutanim alirocumabom ili placebo (33). U odnosu na skupinu na placebo, u skupini na alirocumabu utvrđen je manji broj ishemijskih moždanih udara (1,2 % / 1,6 %; HR, 0,73; 95 % CI, 0,57 – 0,93), kao i hemoragijskih moždanih udara (9 / 16 HMU). Prema rezultatima do sada objavljenih istraživanja statini povećavaju rizik za nastanak hemoragijskoga moždanog udara u određenim podskupinama bolesnika s prvim cerebrovaskularnim događajem, izgledno uslijed neočekivanoga antitrombotičnog učinka (19). Rezultati usporedne metaanalize 36 randomiziranih kliničkih istraživanja statina (204 918 bolesnika) i 5 istraživanja PCSK9 inhibitora (76 140 bolesnika) pokazali su sljedeće: u svim podskupinama bolesnika statini su povezani s povećanim rizikom za hemoragijski moždani udar bez obzira na dozu (RR 1,15, $p = 0,04$), a PCSK9 inhibitori ne ($p = 0,77$); u visokoj dozi (statini – 7 istraživanja, 62 204 bolesnika: RR 1,53, $p = 0,02$), PCSK9 inhibitori – 1 istraživanje, 27 564 bolesnika, $p = 0,99$; s obzirom na pokazatelj vaskularnog oštećenja mozga (engl. *index brain vascular injury*) za statine (5 istraživanja, 9 772 bolesnika), prethodni ishemijski moždani udar/transitorna ishemijska ataka povezani su s povećanim rizikom za hemoragijski moždani udar (RR 1,43, $p = 0,04$), a indeks hemoragijskoga moždanog udara (engl. *index intracerebral hemorrhage*) povezan je s ekstremno visoko procijenjenim rizikom za ponovni hemoragijski moždani udar (HR 4,06); prethodni ishemijski moždani udar/transitorna ishemijska ataka za PCSK9 inhibitore (1 istraživanje, 5 337 bolesnika) nije povezan s povišenim rizikom za hemoragijski moždani udar ($p = 0,97$). Iz navedenih rezultata proizlazi kako PCSK9 inhibitori moguće predstavljaju lijekove izbora za snižavanje masnoća u podskupinama bolesnika s povišenim rizikom za hemoragijski moždani udar, uključujući i bolesnike s preboljelim hemoragijskim moždanim udarom (34).

Gemfibrozil

Gemfibrozil je derivat fibrične kiseline i parcijalni agonist PPAR (peroksisom proliferator aktivirani receptor) α , s učinkom snižavanja serumskih triglicerida i povećanja HDL-C-a putem povećavanja aktivnosti lipoprotein lipaze. Rezultati istraživanja VA-HIT (35) pokazali su 59 %-tno sniženje tranzitorne ishemijske atake (95 % CI, 33 % – 75 %; $p < 0,001$) i 65 %-tno smanjenje broja karotidnih endarterektomija (95 % CI, 37 % – 80 %; $p < 0,001$). Učinak gemfibrozila na smanjenje broja moždanih udara odnosi se na aterosklerotske ishemijske moždane udare, dok u slučaju lakunarnih i kardioembolijskih ishemijskih moždanih udara smanjenje nije utvrđeno. Što se tiče hemoragijskoga moždanog udara, u skupini bolesnika na placebo bilo je 5 hemoragijskih moždanih udara, a u skupini na gemfibrozilu 6 hemoragijskih moždanih udara.

Zaključak

Prema su niže vrijednosti LDL kolesterola prepoznate kao „bolje“ i „poželjne“, i vrlo niske vrijednosti LDL-C-a također su povezane s određenim zdravstvenim poteškoćama i bolestima: uz već navedeni mogući povećani rizik za nastanak hemoragijskoga moždanog udara (13, 19, 20, 27, 32, 34), moguće povećavaju rizik i za nastanak zloćudnih hematoloških bolesti i karcinoma živčanog sustava (36), depresiju i anksioznost (37), kao i prijevremeni porod i nisku porođajnu težinu ako je majčin kolesterol nizak tijekom trudnoće (38). Odnos razine serumskoga kolesterola i rizika za moždani udar očito je prisutan u širokom rasponu serumskih razina ukupnoga kolesterola, LDL-a i HDL-a (5). Rezultate istraživanja treba interpretirati s velikom razboritošću, a zaključke donositi s velikim oprezom. Različite tvari različitog mehanizma djelovanja, ali s istim ciljem snižavanja razine serumskog LDL-a, statini, ezetimib i PCSK9 inhibitori snižuju incidenciju ishemijskoga moždanog udara, što izravno upućuje na uzročno-posljedičnu povezanost snižavanja serumske razine LDL-a i sprječavanja nastanka moždanog udara. Upozorenja o mogućem povećanom riziku za hemoragijski moždani udar na temelju rezultata SPARCL istraživanja i statistički neznačajno povećanje rizika naznačeno u rezultatima IMPROVE-IT, FOURIER i *Cholesterol Treatment Trialist* metaanalize moguće upućuju kako bi značajno snižavanje LDL-C-a moglo uzrokovati hemoragijski moždani udar u posebno ranjivoj podskupini bolesnika, osobito u žena i bolesnika s loše reguliranom arterijskom hipertenzijom. Ova hipoteza, kao i povezanost statina, LDL-C-a i hemoragijskoga moždanog udara, svakako zaslužuju provjeru u budućim istraživanjima prije donošenja ikakvih zaključaka o specifičnoj uzročnoj povezanosti i ishodu. S obzirom na to kako je hemoragijski moždani udar u usporedbi s ishemijskim moždanim udarom rijedak, zabrinutost zbog mogućega povećanog rizika za hemoragijski moždani udar ne smije zasjeniti dobrobit od primjene lijekova za snižavanje LDL-C-a i boljeg ishoda vaskularnih bolesti u bolesnika liječenih ovom terapijom (5). Dobrobit ovog liječenja daleko nadilazi mali porast u incidenciji hemoragijskoga moždanog udara i dosadašnju kliničku praksu za sada ne bi trebalo mijenjati. Nadalje, ako je antitrombotički učinak statina klinički značajan, kao posljedica ovog učinka mogla bi se očekivati povećana incidencija generaliziranih krvarenja, a ne samo izoliranih intrakranijskih krvarenja. Kao što je već spomenuto, u mnogim istraživanjima učinkovitosti statina i PCSK9 inhibitora različiti čimbenici koji zasigurno igraju različite uloge, primjerice, granice kontrole arterijske hipertenzije, uzimali su se u obzir na različite načine (39). Zbog svega navedenog također je vidljivo i kako je nužno u klinička istraživanja uključivati osobe različite životne dobi i raditi zasebne analize, a jednako je važno i proporcionalno uključivanje i muškaraca i žena, s obzirom na do sada utvrđene razlike i

s obzirom na spol. Nužno je utvrditi stratifikaciju različitih kategorija bolesnika s obzirom na rizične čimbenike, kao i s obzirom na spol i životnu dob, te primijeniti individualan pristup i personalizaciju liječenja, kako u primarnoj tako i u sekundarnoj prevenciji moždanog udara.

LITERATURA

1. Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. *Lancet* 1998;352(9143):1801-7.
2. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Circulation* 2005;112(22):3384-90. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537472.
3. Leppälä JM, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Heinonen OP. Different risk factors for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. *Stroke* 1999;30(12):2535-40. DOI: 10.1161/01.str.30.12.2535.
4. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R i sur. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370(9602):1829-39. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61778-4. Erratum in: *Lancet* 2008;372(9635):292.
5. Hackam DG, Hegele RA. Cholesterol Lowering and Prevention of Stroke. *Stroke* 2019;50(2):537-41. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023167.
6. Tirschwell DL, Smith NL, Heckbert SR i sur. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups. *Neurology* 2004;63(10):1868-75. DOI: 10.1212/01.wnl.0000144282.42222.da.
7. Hindy G, Engström G, Larsson SC i sur; Stroke Genetics Network (SiGN). Role of Blood Lipids in the Development of Ischemic Stroke and its Subtypes: A Mendelian Randomization Study. *Stroke* 2018;49(4):820-7. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019653.
8. Amarenco P, Labreuche J, Elbaz A i sur; GENIC Investigators. Blood lipids in brain infarction subtypes. *Cerebrovasc Dis* 2006;22(2-3):101-8. DOI: 10.1159/000093237.
9. Bezerra DC, Sharrett AR, Matsushita K i sur. Risk factors for lacune subtypes in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Neurology* 2012;78(2):102-8. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31823efc42.
10. Cui R, Iso H, Yamagishi K i sur; JPHC Study Group. High serum total cholesterol levels is a risk factor of ischemic stroke for general Japanese population: the JPHC study. *Atherosclerosis* 2012;221(2):565-9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.013.
11. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE i sur. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA* 2001;285(21):2729-35. DOI: 10.1001/jama.285.21.2729.
12. Zhang Y, Tuomilehto J, Jousilahti P, Wang Y, Antikainen R, Hu G. Total and high-density lipoprotein cholesterol and stroke risk. *Stroke* 2012;43(7):1768-74. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.646778.
13. Rist PM, Buring JE, Ridker PM, Kase CS, Kurth T, Rexrode KM. Lipid levels and the risk of hemorrhagic stroke among women. *Neurology* 2019;92(19):e2286-e2294. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007454.
14. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I i sur. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38(32):2459-72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144.
15. Penson PE, Pirro M, Banach M. LDL-C: lower is better for longer—even at low risk. *BMC Med* 2020;18(1):320. DOI: 10.1186/s12916-020-01792-7.
16. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL i sur; J. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139(25):e1082-e1143. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625. Erratum in: *Circulation* 2019;139(25):e1182-e1186.
17. Naylor M, Murthy VL, Shah RV. For Non-HDL Cholesterol, “Lower Is Better” but “Lower for Longer” May Be Best. *Circ Res* 2020;126(7):836-8. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316697.
18. Cholesterol Treatment Trialists’ (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J i sur. 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(9753):1670-81. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
19. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd i sur; 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(6):549-59. DOI: 10.1056/NEJMoa061894.
20. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M i sur; SPARCL Investigators. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2008;70(24 Pt 2):2364-70. DOI: 10.1212/01.wnl.0000296277.63350.77.

21. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J i sur; Treat Stroke to Target Investigators. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2020;382(1):9. DOI: 10.1056/NEJMoa1910355.
22. Collins R, Reith C, Emberson J i sur. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388(10059):2532–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5. Erratum in: *Lancet* 2017;389(10069):602.
23. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J i sur; Treat Stroke to Target Investigators. Benefit of Targeting a LDL (Low-Density Lipoprotein) Cholesterol <70 mg/dL During 5 Years After Ischemic Stroke. *Stroke* 2020;51(4):1231–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028718.
24. TIAregistry.org
25. European Society of Cardiology: Guidelines Dostupno na: <https://www.escardio.org>
26. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag* 2012;8:415–27. DOI: 10.2147/VHRM.S33664.
27. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP i sur; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372(25):2387–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489.
28. Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP i sur. Prevention of Stroke with the Addition of Ezetimibe to Statin Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2017;136(25):2440–50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029095.
29. Bhatt DL, Steg PG, Miller M i sur; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380(1):11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792.
30. Della Badia LA, Elshourbagy NA, Mousa SA. Targeting PCSK9 as a promising new mechanism for lowering low-density lipoprotein cholesterol. *Pharmacol Ther* 2016;164:183–94. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.04.011.
31. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC i sur; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376(18):1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664.
32. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG i sur; FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017;390(10106):1962–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32290-0.
33. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG i sur. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J* 2014;168(5):682–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.07.028.
34. Sanz-Cuesta BE, Saver JL. Lipid-Lowering Therapy and Hemorrhagic Stroke Risk: Comparative Meta-Analysis of Statins and PCSK9 Inhibitors. *Stroke* 2021;52(10):3142–50. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.034576.
35. Rubins HB, Robins SJ, Collins D i sur. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341(6):410–8. DOI: 10.1056/NEJM199908053410604.
36. Pedersen KM, Çolak Y, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low high-density lipoprotein and increased risk of several cancers: 2 population-based cohort studies including 116,728 individuals. *J Hematol Oncol* 2020;13(1):129. DOI: 10.1186/s13045-020-00963-6.
37. Persons JE, Robinson JG, Coryell WH, Payne ME, Fiedorowicz JG. Longitudinal study of low serum LDL cholesterol and depressive symptom onset in postmenopause. *J Clin Psychiatry* 2016;77(2):212–20. DOI: 10.4088/JCP.14m09505.
38. Aghaie Z, Hajian S, Abdi F. The relationship between lipid profile sin pregnancy and preterm delivery: a systematic review. *Biomed Res Ther* 2018;5(8):2590–2609. DOI:10.15419/bmrat.v5i8.468. Dostupno na: <http://www.bmrat.org/index.php/BMRAT/article/view/468/976#toc>. Datum pristupa: 18. 2. 2022.
39. Rao SJ, Martin SS, Sharma G. Fact or fiction: statins increase the risk of hemorrhagic stroke. Dostupno na: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2021/08/25/13/00/fact-or-fiction-statins-increase-the-risk-of-hemorrhagic-stroke>. Datum pristupa: 18. 2. 2022.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

izv. prof. dr. sc. Marina Roje Bedeković, dr. med.
 Klinika za neurologiju KBC Sestre milosrdnice
 Vinogradska 29, 10 000 Zagreb
 e-mail: marina.roje@kbcsrn.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

24. siječnja 2022./January 24, 2022

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

18. veljače 2022./February, 18, 2022

