



Якубова Л.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

## Эффективность применения статинов для первичной и вторичной профилактики инсульта: обзор литературы

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Подана: 21.02.2024

Принята: 18.03.2024

Контакты: yankovliuda@yandex.by

### Резюме

Инсульт занимает второе место среди причин смерти в мире с годовой смертностью около 5,5 миллиона человек. Люди, перенесшие ишемический инсульт (ИИ), подвержены повышенному риску не только повторного инсульта, но и сердечно-сосудистых событий. В настоящее время руководство Американской кардиологической ассоциации (АНА) / Американской ассоциации по борьбе с инсультом (АА) рекомендует назначение статинов только при инсульте атеросклеротической этиологии, а руководство Европейской организации по борьбе с инсультом (ЕО) рекомендует назначение статинов независимо от этиологии.

Целью настоящего обзора литературы было провести анализ данных исследований по обоснованности применения статинов для первичной и вторичной профилактики инсульта. Выполненный нами анализ литературы позволил сделать следующие выводы: 1. При назначении статинов для первичной профилактики инсульта следует опираться на известные факторы риска, уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и высокочувствительного С-реактивного белка, который выступает диагностически значимым биомаркером ИИ. 2. Пациенты с фибрилляцией предсердий нуждаются в длительном приеме статинов как для первичной, так и для вторичной профилактики инсульта, независимо от приема антикоагулянтной терапии, в связи с очевидной пользой статинотерапии по снижению риска ишемических и геморрагических событий, а также смерти. 3. Приведенные нами данные исследований убедительны в пользу необходимости назначения статинов всем пациентам с инсультом в анамнезе, независимо от его этиологии, что и указано в руководстве ЕО. 4. Для пациентов, перенесших ИИ / транзиторную ишемическую атаку, целевым является уровень холестерина ЛПНП  $<1,8$  ммоль/л ( $<70$  мг/дл), в достижении которого высокоинтенсивные статины более эффективны, чем статины низкой и умеренной интенсивности.

**Ключевые слова:** инсульт, статины, розувастатин, транзиторная ишемическая атака, С-реактивный белок, холестерин липопротеинов низкой плотности

Yakubava L.  
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

## Effectiveness of Statin Therapy for Primary and Secondary Prevention of Stroke: A Literature Review

**Conflict of interest:** nothing to declare.

Submitted: 21.02.2024

Accepted: 18.03.2024

Contacts: yankovliuda@yandex.by

### Abstract

Stroke is the second leading cause of death in the world, with an annual mortality rate of approximately 5.5 million people. People who have had an ischemic stroke (IS) are at increased risk not only for recurrent stroke but also for cardiovascular events. Currently, the American Heart Association (AHA) / American Stroke Association (ASA) guidelines recommend statins only for stroke of atherosclerotic etiology, and the European Stroke Organization (ESO) guidelines recommend statins regardless of etiology.

The purpose of this literature review was to analyze data from studies on the validity of the use of statins for primary and secondary prevention of stroke. Our analysis of the literature allowed us to draw the following conclusions: 1. When prescribing statins for the primary prevention of stroke, one should rely on known risk factors, the level of low-density lipoprotein (LDL) and high-sensitivity C-reactive protein, which is a diagnostically significant biomarker of stroke. 2. Patients with atrial fibrillation require long-term use of statins for both primary and secondary prevention of stroke, regardless of anticoagulant therapy, due to the obvious benefit of statin therapy in reducing the risk of ischemic and hemorrhagic events, as well as death. 3. Research evidence strongly supports the use of statins in all patients with a history of stroke, regardless of etiology, as recommended by the ESO guidelines. 4. For patients who have suffered stroke/transient ischemic attack, the target is an LDL cholesterol level of  $<1.8$  mmol/L ( $<70$  mg/dL), at which high-intensity statins are more effective than low- and moderate-intensity statins.

**Keywords:** stroke, statins, rosuvastatin, transient ischemic attack, C-reactive protein, low-density lipoprotein cholesterol

Инсульт занимает второе место среди причин смерти в мире с годовой смертностью около 5,5 миллиона человек. Бремя цереброваскулярных заболеваний заключается не только в высокой смертности, но и в высокой заболеваемости, которая также приводит к тому, что до 50% выживших становятся хроническими инвалидами [1]. Среди всех типов инсультов на долю ишемического инсульта (ИИ) приходится около 80% случаев, но фактические пропорции типов инсульта зависят от популяции [2]. Люди, перенесшие ИИ, подвержены повышенному риску не только повторного инсульта, но и сердечно-сосудистых событий, включая инфаркт миокарда. В связи с этим особенно важно проведение вторичной профилактики в полном объеме, поскольку частота повторного ИИ составляет 9–15% в течение 1 года, а на протяжении

ближайшей декады 27–40%, в зависимости от этиологии перенесенного инсульта. Кроме того, частота острого коронарного синдрома составляет 22% на протяжении 10 лет после перенесенного инсульта [3, 4].

В Республике Беларусь ежегодно регистрируется примерно 30 тысяч случаев инсульта. Вследствие острого нарушения мозгового кровообращения за период 2002–2016 гг. инвалидами стали 121 213 человек, а среднегодовой показатель уровня инвалидности от инсульта составил 8081 человек [5].

Известно, что повышенные уровни липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) являются основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе инсульта [6–8]. Препаратами первой линии назначения, способными обеспечить контроль уровня ЛПНП, являются статины. В то же время рекомендации по назначению статинов как для первичной, так и для вторичной профилактики инсульта не однозначны. Так, руководство Американской кардиологической ассоциации (АНА) / Американской ассоциации по борьбе с инсультом (АА) [9] рекомендует назначение статинов только при инсульте атеросклеротической этиологии, а руководство Европейской организации по борьбе с инсультом (ЕО) рекомендует назначение статинов независимо от этиологии [10].

Целью настоящего обзора литературы было провести анализ данных исследований по обоснованности применения статинов для первичной и вторичной профилактики инсульта.

Если начинать с первичной профилактики инсульта, прежде всего стоит опираться на результаты исследования JUPITER как многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, которое включило 17 802 участников с отсутствием в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в возрасте для мужчин 50 лет и старше, а для женщин 60 лет и старше. Важно, что условием включения был не повышенный уровень ЛПНП, который, напротив, должен был быть менее 130 мг/дл (3,4 ммоль/л), а уровень высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) 2,0 мг/л и более. Респонденты принимали либо розувастатин в дозе 20 мг в сутки, либо плацебо и наблюдались до возникновения комбинированной первичной конечной точки: инфаркта миокарда, инсульта, артериальной реваскуляризации, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или смерти от сердечно-сосудистых причин. Медиана периода наблюдения составила 1,9 года (максимум 5,0 года). Розувастатин снижал уровень холестерина ЛПНП на 50% и уровень высокочувствительного СРБ на 37%. Частота первичной конечной точки составила 0,77 и 1,36 на 100 человеко-лет наблюдения в группах розувастатина и плацебо соответственно (отношение рисков для розувастатина 0,56; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,46–0,69;  $P < 0,00001$ ). Непосредственно для инсульта частота событий составила 0,18 и 0,34 на 100 человеко-лет наблюдения в группах розувастатина и плацебо соответственно (отношение рисков для розувастатина составило 0,52; 95% ДИ от 0,34 до 0,79;  $P = 0,002$ ). Вывод этого исследования с участием практически здоровых людей без гиперлипидемии, но с повышенным уровнем высокочувствительного СРБ: розувастатин достоверно снижал частоту серьезных сердечно-сосудистых событий, в том числе инсульта [11].

Следует вспомнить одно из самых известных когортных исследований Framingham Study, в котором была установлена тесная линейная связь между уровнем СРБ плазмы в верхней квантили и частотой первого ИИ / транзиторной ишемической атаки

(ТИА) у пожилых мужчин и женщин. Кроме того, эта взаимосвязь сохранялась после поправки на традиционные ФР, такие как курение, систолическое АД, сахарный диабет, общий холестерин и липопротеиды высокой плотности [12]. В последующем было выполнено много исследований по оценке взаимосвязи уровня СРБ и риска инсульта, что позволило провести их метаанализ. Так, в одном из метаанализов, включившем 54 проспективных исследования, авторами была установлена логарифмическая линейная связь между концентрацией СРБ и риском ИИ у лиц без ССЗ в анамнезе. Было установлено, что прирост СРБ на 1 стандартное отклонение связан с повышением риска ИИ и всех инсультов на 46% и 39% соответственно. Однако при поправке на несколько общепринятых факторов риска и фибриноген наблюдалось значительное ослабление связи уровня СРБ с риском ИИ. Авторы объясняют это тем, что большая часть ассоциаций с ишемическими сосудистыми заболеваниями зависит от традиционных факторов риска и концентрации фибриногена [13].

Более поздний метаанализ 12 проспективных исследований был направлен на количественную оценку повышенного исходного уровня высокочувствительного СРБ в качестве порогового значения и риска различных типов инсультов. Однако объединенный скорректированный относительный риск (ОР) для всех типов инсультов составил 1,23 (95% ДИ 0,997–1,51;  $p=0,053$ ). Случаи ИИ были зарегистрированы в девяти исследованиях, в которых ОР составил 1,46 (95% ДИ 1,27–1,67;  $p<0,001$ ). При анализе подгрупп по полу взаимосвязь между уровнем вЧСРБ и риском ИИ оказалась более выраженной у мужчин (ОР=1,66; 95% ДИ 1,23–2,24), чем у представителей обоих полов (ОР=1,48; 95% ДИ 1,24–1,75). В то время как у женщин вЧСРБ не был ассоциирован с риском ИИ (ОР=1,12; 95% ДИ 0,76–1,66) [14]. Метаанализ шести когортных и трех исследований «случай – контроль» сообщил о линейной связи между уровнем СРБ и ИИ, причем риск развития ИИ увеличивается на 11% с каждым увеличением уровня СРБ на 1 мг/л (ОР=1,11; 95% ДИ 1,08–1,15) [15]. Метаанализ 19 когортных исследований, выполненный в 2021 г., продемонстрировал линейную положительную связь повышения уровня СРБ в сыворотке крови на 1 мг/л с увеличением риска любого типа инсульта на 7% (ОР=1,07; 95% ДИ 1,04–1,09;  $I^2=50,7\%$ ;  $p=0,007$ ) [16].

Таким образом, по данным ряда исследований и метаанализов, вЧСРБ выступает диагностически значимым биомаркером ИИ, и для решения вопроса о назначении статинов для первичной профилактики инсульта следует опираться на уровень СРБ, а не только на уровень ЛПНП.

Особую группу составляют пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП), для которых крайне важен вопрос: имеется ли польза от приема статинов для профилактики инсульта? Ответ на этот вопрос дали результаты китайского исследования, озвученного на конгрессе European Heart Rhythm Association (EHRA) в апреле 2023 года. В исследование были включены 51 472 пациента с впервые диагностированной ФП (средний возраст 75 лет), из которых получали статинотерапию 11 866 или не получали терапию статином 39 606 человек в течение первого года после установления диагноза ФП. В качестве первичных конечных точек оценивали ИИ, системную эмболию, геморрагический инсульт и ТИА. Период наблюдения составил в среднем 5,1 года. Установлено, что статинотерапия достоверно снижала риск всех первичных конечных точек, по сравнению с ее отсутствием. В частности, статинотерапия снижала риск ИИ или системной эмболии на 17% (коэффициент рисков (HR) 0,83, 95% ДИ 0,78–0,89), риск геморрагического инсульта на 7% (HR=0,93, 95% ДИ 0,89–0,98) и

риск ТИА на 15% (HR=0,85, 95% ДИ 0,80–0,90). Кроме того, установлена связь между продолжительностью статинотерапии и снижением риска ишемических и геморрагических событий. Так, терапия продолжительностью 6 лет и более, по сравнению с 3 месяцами – 2 годами терапии, снижала риск ИИ / системной эмболии на 43%, геморрагического инсульта – на 44% и ТИА на 42%. Стоит подчеркнуть, что установленные связи сохранялись независимо от использования антикоагулянтной терапии или типа антикоагулянта [17].

Не менее важно поднять вопрос вторичной профилактики инсульта: снижает ли применение статинов риск повторного события по сравнению с отсутствием статинотерапии у пациентов после ИИ или ТИА? Рекомендации ESO по назначению статинов базируются на результатах собственных метаанализов [10]. Так, метаанализ данных пяти исследований (SPARCL, HPSC, J-STARS, CARE, LIPID), в которые были включены пациенты, имевшие в анамнезе не только инсульт/ТИА, но и другие цереброваскулярные заболевания (перенесли каротидную эндартерэктомию, каротидную ангиопластику), инфаркт миокарда, установил значительное достоверное снижение частоты любого инсульта у людей, получавших ингибитор HMG-CoA-редуктазы, по сравнению с теми, кто не принимал статинотерапию (ОШ 0,89, 95% ДИ 0,78–0,99,  $p=0,049$ ). По результатам метаанализа было рассчитано, что использование статинотерапии поможет предотвратить 13 случаев инсульта на 1000 пролеченных.

При метаанализе данных двух исследований (HPSC, SPARCL) с высоким уровнем доказанности было установлено значительное достоверное снижение частоты ИИ у людей, получавших статинотерапию, по сравнению с теми, кто не получали статин (ОШ 0,79, 95% ДИ 0,67–0,92), что эквивалентно снижению 20 ИИ на 1000 пролеченных (95% ДИ от 30 до 7) [10]. Таким образом, рекомендации ESO указывают на необходимость назначения статинов всем пациентам с инсультом в анамнезе, независимо от его этиологии.

Отдельно стоит отметить пользу от назначения статинов пациентам с инсультом и ФП. Известно, что ФП является основным фактором риска рецидива инсульта, однако в действующих руководствах нет рекомендаций по использованию и интенсивности терапии статинами у пациентов с ФП и инсультом. По данным ряда исследований установлено, что прием статинов снижает общую частоту нежелательных цереброваскулярных и сердечно-сосудистых событий и уровень смертности у этой категории пациентов [18–20].

Интересен вопрос: отличается ли эффективность терапии статинами разной интенсивности и имеются ли преимущества в назначении высокоинтенсивных статинов пациентам с инсультом и ФП? По данным крупного многоцентрового когортного исследования (2153 пациента с острым ИИ и ФП) оценивалась эффективность терапии статинами разной интенсивности в течение 3-летнего периода по первичной комбинированной конечной точке (возникновение чистых неблагоприятных клинических и церебральных событий, а также сочетания смерти от любой причины, инсульт, острый коронарный синдром или большое кровотечение) [20]. Субъекты исследования были разделены на 3 группы в зависимости от назначения статинов при выписке: отсутствие статинов ( $n=574$ ), прием статинов низкой и умеренной интенсивности ( $n=1013$ ) и терапия высокоинтенсивными статинами ( $n=566$ ), в которую был включен прием аторвастатина (40 или 80 мг) и розувастатина (20 или 40 мг), которые способны снизить уровень ЛПНП более чем на 50%. Интенсивность остальных



статинов оценивалась как низкая или умеренная. Результаты исследования показали, что терапия статинами, особенно высокоинтенсивными (отношение рисков 0,51; 95% ДИ 0,40–0,66), привела к снижению риска суммарных неблагоприятных клинических и церебральных событий по сравнению с отсутствием терапии статинами у пациентов с острым ИИ и ФП. Статины высокой интенсивности были более эффективны, чем статины низкой и умеренной интенсивности, в снижении риска суммарных нежелательных клинических и церебральных событий у этих пациентов (отношение рисков 0,76; 95% ДИ 0,59–0,96), особенно у лиц в возрасте <75 лет и тех, кто перенес реваскуляризационную терапию. Результаты приведенного исследования созвучны с рекомендациями АНА, которые указывают на необходимость назначения статинов высокой интенсивности пациентам в возрасте до 75 лет с атеросклеротическим цереброваскулярным заболеванием [21].

Однако в руководстве ESO указывается, что при использовании ингибиторов HMG-CoA-редуктазы увеличивается риск геморрагического инсульта [10]. В частности, такой результат имел место в исследовании SPARCL, участники которого получали аторвастатин по 80 мг ежедневно. Однако в руководстве ESO написано, что использование ингибитора HMG-CoA-редуктазы может вызвать шесть геморрагических инсультов на 1000 пролеченных людей, но предотвратить 40 серьезных сердечно-сосудистых событий. Соответственно, на фоне снижения общего количества инсультов и смертности от ССЗ имеет место чистый положительный эффект от приема статинов у людей, перенесших ИИ и ТИА, что подчеркивает необходимость их назначения.

Для практического врача особенно важен вопрос целевого уровня ЛПНП у пациентов, перенесших ИИ/ТИА. Ответ на этот вопрос дали результаты исследования Treat Stroke to Target, в котором приняли участие 2860 человек, перенесших инсульт в течение предыдущих 3 месяцев или ТИА в течение 15 дней до включения в исследование [22]. Участники были рандомизированы по целевому уровню ЛПНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) или целевому уровню ЛПНП от 2,3 до 2,8 ммоль/л (90–110 мг/дл). Исследователи могли назначить любой тип или дозу статина или другую липидснижающую терапию для достижения этих целей. Первичным результатом было возникновение крупного сердечно-сосудистого события. Средняя продолжительность наблюдения составила 3,5 года. Исследование показало достоверно более низкий риск крупных сердечно-сосудистых событий (скорректированный HR 0,78, 95% ДИ 0,61–0,98;  $p=0,04$ ) в группе с целевым уровнем холестерина ЛПНП <1,8 ммоль/л, по сравнению с группой с целевым уровнем от 2,3 до 2,8 ммоль/л. Кроме того, участники, достигшие уровня холестерина ЛПНП <1,8 ммоль/л, имели меньший риск ИИ (ОШ 0,74, 95% ДИ 0,55–0,99).

Таким образом, в настоящее время руководство ESO рекомендует пациентам, перенесшим ИИ/ТИА, назначение статинов как липидснижающих препаратов первой линии, до достижения целевого уровня ЛПНП <1,8 ммоль/л (70 мг/дл). Следует отметить, что эксперты ESO считают, что недостаточно доказательств относительно дополнительной терапии эзетимибом и/или ингибитором PCSK9 для снижения риска повторного инсульта у людей с ИИ/ТИА, которые не достигают рекомендуемых целевых уровней ЛПНП, несмотря на прием максимально переносимой дозы статина в течение как минимум 6 недель. Однако эти препараты могут быть назначены для снижения общего риска повторных крупных сердечно-сосудистых событий.

Несмотря на доказанные преимущества статинотерапии для пациентов с инсультом, проблемой остается плохая приверженность приему препаратов этой группы. По данным крупного ( $n=59\,588$ ) ретроспективного исследования, выполненного в Финляндии, уже в течение 90 дней после выписки из стационара после ИИ 27% пациентов не принимали статины [23]. Продолжающееся применение статинов во время наблюдения анализировалось с 90-дневными интервалами. Уже через 1 год получены статистически значимые различия. Пациенты, не начавшие прием статинов после перенесенного ИИ, имели более высокую смертность от всех причин (7,5%) по сравнению с пациентами, которые принимали статины (4,4%) – ОР=1,74 (ДИ 1,61–1,87). Кроме того, уже через 1 год кумулятивная частота серьезных неблагоприятных цереброваскулярных или сердечно-сосудистых событий была выше у пациентов без статинотерапии (подраспределение ОР, 1,36 (ДИ 1,29–1,43)). Сердечно-сосудистая смерть, рецидивирующий ИИ и инфаркт миокарда чаще встречались у пациентов, не начавших принимать статины после ИИ. Влияние отказа от статинотерапии на исход оценивалось как через 1 год после ИИ, так и через 12 лет. Отсутствие постоянного приема статинов во время наблюдения было связано с риском смерти в анализе, зависящем от времени (скорректированный ОР 3,03 (ДИ 2,96–3,23);  $P<0,0001$ ). Отсутствие лечения статинами после ИИ было достоверно связано с неблагоприятными отдаленными исходами (HR=1,37 (ДИ, 1,33–1,41)).

## ■ ВЫВОДЫ

1. При назначении статинов для первичной профилактики инсульта следует опираться на известные факторы риска, уровень ЛПНП и вЧСРБ, который выступает диагностически значимым биомаркером ИИ.
2. Пациенты с ФП нуждаются в длительном приеме статинов как для первичной, так и для вторичной профилактики инсульта, независимо от приема антикоагулянтной терапии, в связи с очевидной пользой статинотерапии по снижению риска ишемических и геморрагических событий, а также смерти.
3. Приведенные нами данные исследований убедительны в пользу необходимости назначения статинов всем пациентам с инсультом в анамнезе, независимо от его этиологии, что и указано в руководстве ESO.
4. Для пациентов, перенесших ИИ/ТИА, целевым является уровень холестерина ЛПНП  $<1,8$  ммоль/л ( $<70$  мг/дл), в достижении которого высокоинтенсивные статины более эффективны, чем статины низкой и умеренной интенсивности.
5. Задача любого врача при работе с пациентами, перенесшими ИИ/ТИА, мотивировать, убедить их в необходимости длительной статинотерапии для снижения риска серьезных неблагоприятных цереброваскулярных или сердечно-сосудистых событий не только в первый, но и последующие годы их жизни.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Donkor E.S. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat.* 2018;27(3):1–10. doi: 10.1155/2018/3238165.
2. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;10:795–820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
3. Li L., Yin G.S., Geraghty O.C. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol.* 2015;14:903–913. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00132-5.

4. Amarenco P, Lavallée P.C., Labreuche J. One-year risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke. *N Engl J Med*. 2016;374:1533–1542. doi: 10.1056/NEJMoa1412981.
5. Smychek V., Vasilchenko N. Disability caused by stroke in the republic of Belarus. *Zdravoohranenie*. 2018;5:11–17. (in Russian)
6. Yaghi S., Elkind M.S. Lipids and cerebrovascular disease: research and practice. *Stroke*. 2015;46:3322–3328. doi: 10.1161/strokeaha.115.011164
7. Belous Y., Yakubova L., Kezhun L. Changes in blood lipid levels in young healthy volunteers with differential consumption of palm oil. *Journal Lechednoe delo*. 2020;3(73):51–55. (in Russian)
8. Belous Y., Yakubova L. Changes in vascular endothelial function and blood lipid levels with differentiated consumption of palm and butter in young healthy volunteers. *RMZh. Kardiologiya. Angiologiya*. 2022;9:7–10. (in Russian)
9. Ford B., Peela S., Roberts C. Secondary prevention of ischemic stroke: updated guidelines from AHA/ASA. *Am Fam Physician*. 2022;105:99–102.
10. Dawson J., Bejot Y., Christensen L.M. European Stroke Organisation (ESO) guideline on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Eur Stroke J*. 2022;7:1–II. doi: 10.1177/23969873221100032
11. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(21):2195–207. doi: 10.1056/NEJMoa0807646.
12. Rost N.S., Wolf P.A., Kase C.S. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke*. 2001;32(11):2575–2579. doi: 10.1161/hs1101.098151.
13. Kaptoge S., Angelantonio Di E., Lowe G. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132–140. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61717-7.
14. Zhou Y., Han W., Gong D. 3Hs-CRP in stroke: A meta-analysis. *Clinica chimica acta*. 2016;453:21–27. doi: 10.1016/j.cca.2015.11.027.
15. Xu T., Ke K. C-reactive protein and ischemic stroke risk in general population: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *International journal of cardiology*. 2015;190:264–267. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.04.176.
16. Yang X., Zhang D., Zhao Y. Association between serum level of C-reactive protein and risk of cardiovascular events based on cohort studies. *J Hum Hypertens*. 2021;35(12):1149–1158. doi: 10.1038/s41371-021-00546-z.
17. EHRA 2023: the hottest science in heart rhythm disorders. Available at: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/ehra-2023-the-hottest-science-in-heart-rhythm-disorders>. (accessed 21 February 2024).
18. Ntaios G., Papavasileiou V., Makaritsis K. Statin treatment is associated with improved prognosis in patients with AF-related stroke. *Int J Cardiol*. 2014;177:129–133. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.031.
19. Choi J.Y., Seo W.K., Kang S.H. Statins improve survival in patients with cardioembolic stroke. *Stroke*. 2014;45:1849–1852. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005518.
20. Choi K., Seo W., Park M. Effect of Statin Therapy on Outcomes of Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(24):e013941. doi: 10.1161/JAHA.119.013941
21. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49:e46–e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.
22. Amarenco P., Kim J.S., Labreuche J. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2020;382:9–19. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.
23. Äivo J., Ruuskanen J.O., Törnio A. Lack of Statin Therapy and Outcomes After Ischemic Stroke: A Population-Based Study. *Stroke*. 2023;54(3):781–790. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.040536