



## Effects of Statins Hemorrhagic Stroke Incidence Among Hospitalized Elderly Patients

Leila Afshar Hezarkhani<sup>1,2</sup>, Hamzeh Moloudi<sup>3</sup>, Amirhossein Rostami Lal Abadi<sup>1,3</sup>,  
Hiwa Mohammadi<sup>1,2,4\*</sup>

1- Neuroscience Research Center, Health Institute, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

2- Clinical Research Development Center, Imam Reza Hospital, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

3- Student Research Committee, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

4- Sleep Disorders Research Center, Health Institute, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

**Corresponding Author:** Hiwa Mohammadi, Neuroscience Research Center, Imam Reza Hospital, Parastar Blvd, Kermanshah, Iran.

**Email:** [hiwa.mohamadi@gmail.com](mailto:hiwa.mohamadi@gmail.com)

Received: 23 Feb 2024

Accepted: 24 April 2024

### Abstract

**Introduction:** Statins are one of the most effective drugs in lowering blood cholesterol levels and reducing mortality due to high cholesterol levels. Several studies investigated the relationship between cholesterol and cerebral hemorrhage, but they had conflicting results. In the present study the effect of Statins effect on hemorrhagic stroke incidence was investigated among hospitalized elderly patients.

**Methods:** In this retrospective study, we analyzed the information of 244 stroke patients who were admitted to Farabi Hospital in Kermanshah based on the inclusion and exclusion criteria. Among them, 184 patients had ischemic stroke and 60 patients had hemorrhagic stroke. Information about age, gender, age of starting statin use, dosage, and other important factors was recorded in a checklist. Data were compared using SPSS version 24, independent chi-square and t- tests.

**Results:** Among the 60 patients who suffered from hemorrhagic stroke, 18 of them were taking atorvastatin. The effect of age of starting atorvastatin, daily dose, and duration of use on stroke incidence, stroke location, stroke type, bleeding location, and small vessel changes were measured. According to the results of the study, patients who took a higher dose of atorvastatin showed less changes in small cerebral vessels ( $P=0.003$ ). On the other hand, other factors were not statistically relevant.

**Conclusions:** Taking atorvastatin has no effect on hemorrhagic stroke incidence, however, it is suggested to be related with less changes in small cerebral vessels.

**Keywords:** Statin, Ischemic stroke, Hemorrhagic stroke, Cerebral hemorrhage.



## رابطه بین مصرف استاتین ها با بروز سکنه مغزی هموراژیک در بیماران سالمند بستری در بیمارستان

لیلا افشار هزارخانی<sup>۱،۲</sup>، حمزه مولودی<sup>۳</sup>، امیرحسین رستمی لعل آبادی<sup>۱،۳</sup>، هیوا محمدی<sup>۱،۲،۴\*</sup>

- ۱- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، ایران.
- ۲- مرکز توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان امام رضا، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، ایران.
- ۳- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، ایران.
- ۴- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، ایران.

نویسنده مسئول: هیوا محمدی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، بیمارستان امام رضا (ع)، بلوار پرستار، کرمانشاه، ایران.  
ایمیل: hiwa.mohamadi@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۲/۵

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۲/۵

### چکیده

**مقدمه:** استاتین ها یکی از داروهای موثر در پایین آوردن سطح کلسترول خون و کاهش ریسک مرگ و میر ناشی از کلسترول بالا هستند. مطالعات متعددی درباره رابطه بین کلسترول و خونریزی مغزی صورت گرفته اند اما این مطالعات نتایج متناقضی داشته اند. در مطالعه حاضر ارتباط بین مصرف استاتین ها با بروز سکنه مغزی هموراژیک در بیماران سالمند بستری در بیمارستان بررسی شد.

**روش کار:** در این مطالعه اطلاعات ۲۴۴ بیمار سکنه مغزی بستری شده در بیمارستان فارابی کرمانشاه به صورت گذشته نگر و طبق معیارهای ورود و خروج مورد بررسی قرار گرفت. از این تعداد بیمار ۱۸۴ نفر دچار سکنه ایسکمیک و ۶۰ نفر دچار سکنه هموراژیک شده بودند. اطلاعات در مورد سن، جنس، سن مصرف استاتین، و دوز مصرف، به همراه دیگر متغیرهای مهم در یک چک لیست ثبت شد. داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۴ و آزمون های کای-دو و تی مستقل مقایسه شد.

**یافته ها:** از میان ۶۰ بیماری که مبتلا به سکنه مغزی هموراژیک شدند ۱۸ نفر مصرف آتورواستاتین داشتند. اثر فاکتورهای سن شروع مصرف آتورواستاتین، دوز مصرفی روزانه و مدت مصرف بر بروز سکنه مغزی، مکان سکنه، نوع سکنه، مکان خونریزی و تغییرات عروق کوچک سنجیده شد. طبق نتایج مطالعه بیمارانی که دوز بالاتری از آتورواستاتین را مصرف می کنند، تغییرات عروق کوچک مغزی کمتری را نیز نشان می دهند ( $P=0/003$ ). اما بقیه فاکتورها از لحاظ آماری دارای ارتباط معناداری نبودند.

**نتیجه گیری:** مصرف آتورواستاتین تاثیری بر میزان بروز سکنه هموراژیک ندارد. مصرف دوزهای بالاتر آتورواستاتین با تغییرات کمتر عروق کوچک مغزی ارتباط دارد.

**کلیدواژه ها:** استاتین، سکنه ایسکمیک، سکنه هموراژیک، خونریزی مغزی.

## مقدمه

سکته مغزی آسیب عصبی حاد است که به عنوان شواهد بالینی، رادیولوژیکی یا پاتولوژیک ایسکمی یا خونریزی در داخل حفره جمجمه تعریف شده است که شامل درگیری عروقی مغزی می باشد (۱). در بین بیماری های نورولوژیک در سن بزرگسالی، سکته مغزی از نظر اهمیت و تکرار در رتبه اول قرار دارد (۲). سکته مغزی باعث ۷/۸ میلیون مرگ در سال در سراسر دنیا و علت ۱۳ درصد کل مرگ و میر است. در حالی که در کشورهای توسعه یافته کاهش مداوم در بروز سکته مغزی مشاهده شده است، بروز در کشورهای با درآمد متوسط و پایین همچنان صعودی است (۳، ۴).

دو دسته عمده از سکته های مغزی وجود دارد که شامل سکته های ناشی از خونریزی در داخل حفره جمجمه و سکته های ناشی از ایسکمی هستند (۵، ۶). خونریزی داخل مغزی (ICH) یک نوع سکته مغزی است که با مرگ و میر زیاد همراه است (حدود ۴۰٪ در ماه) و کسانی که زنده مانده اند اغلب دارای نقص های عصبی عمده ای هستند (۷). خونریزی داخل مغزی دومین علت شایع سکته مغزی می باشد (۸، ۹).

فشار خون بالا مهمترین عامل خطر برای خونریزی داخل مغزی است (۱۰). فشارخون بالا بیش از دو برابر خطر ابتلا به ICH را افزایش می دهد (۱۱، ۱۲). فشار خون بالا یک عامل خطر برای ICH در زمینه علل دیگر ICH به عنوان مثال آنژیوپاتی آمیلوئید مغزی، ICH وابسته به آنتی ترومبوتیک است (۱۳، ۱۴). علاوه بر فشارخون بالا، عوامل خطر دیگری از جمله سن بالا، مصرف زیاد الکل، نژاد سیاه، کلسترول پایین، LDL پایین و تری گلیسیرید پایین را برای ICH شناسایی شده است (۱۵، ۱۶).

هائپرکلسترولمی با افزایش خطر حوادث عروق کرونر و سکته مغزی ایسکمی همراه است. کاهش کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL-C) با عوامل کاهش دهنده چربی باعث کاهش چشمگیر خطرات قلبی و عروقی می شود (۱۷، ۱۸). با این حال، رابطه بین کلسترول و سکته مغزی کمتر از رابطه بین میزان کاهش LDL-C و حوادث قلبی عروقی مشهود است. مطالعات اپیدمیولوژیک قلبی نشان داده اند که کلسترول خون بالا با ریسک پایین خونریزی داخل مغزی همراه است (۱۹)، در حالی که سطح پایین LDL-C خطر مرگ و میر ICH را افزایش می دهد (۱۸، ۲۰-۲۲).

سطح کلسترول پایین کمتر از ۱۶۰ mg/dl با ریسک بالای خونریزی مغزی در مردان ژاپنی همراه بوده و نتیجه مشابه در مطالعه هلند نیز به دست آمده است (۱۱، ۱۰). مطالعات مختلفی نقش سطح پایین کلسترول با خونریزی مغزی را نشان داده است، اما در این مطالعات بین سطح کلسترول خون با محل خونریزی ارتباطی به دست نیامده است. داروهای پایین آورنده چربی در کاهش مرگ و میر ناشی از سکته و بیمار قلبی و عروقی موثر هستند. اگرچه مطالعات زیادی کاهش واضحی در سکته های ایسکمیک را متعاقب مصرف این داروها نشان داده اند، اما مطالعات آینده نگر نشان داده که در کاهش مرگ و میر نقشی نداشته است (۲۳، ۲۴). در مطالعه SPARC دریافتند که درمان با آنورواستاتین با افزایش خونریزی مغزی ارتباط داشته است مطالعه دیگری نشان داد که داروهای کاهنده چربی باعث افزایش ریسک خونریزی مغزی شده است. مهارکننده های HMG-COA ردوکتازها از سد خونی-مغزی عبور میکنند و وارد قشر مغز می شود. مکانیسم اینکه چرا استاتین باعث خونریزی می شود نامشخص است، اما مطالعات نشان داده اند که کاهش سطح چربی ها باعث شکننده شدن لایه داخلی عروق مغزی و مرگ لایه داخلی عروق می شود و متعاقب آن باعث خونریزی می گردد (۲۳، ۲۵، ۲۶). در مطالعات دیگری ذکر شده که استاتین ها باعث تنظیم دوباره پلاکت ها و آزاد شدن نیتریک اکساید از لایه داخلی عروق می شود. این تغییرات باعث کاهش لخته ناشی از پلاکت و در نهایت باعث کاهش ریسک سکته ایسکمیک و افزایش ریسک خونریزی مغزی می شود (۲۳، ۲۵). در مطالعات دیگری ذکر شده که استاتین ها باعث افزایش فعالیت عامل فعال کننده پلاسمینوژن بافتی می شود و در نتیجه باعث حل شدن لخته و افزایش ریسک خونریزی می شود. اگرچه بعضی مطالعات معتقد به ایجاد خونریزی در مصرف استاتین نیستند (۲۷). بررسی سیستماتیک و متآنالیز اخیر، رابطه معکوس بین کلسترول تام (TC) و خطر سکته مغزی هموراژیک را گزارش کرده است (۲۸). هر چند که داده ها در این زمینه ضد و نقیض است. با توجه به یافته های متفاوت قلبی و عدم وجود داده ای از ایران در این زمینه، مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط بین مصرف استاتین-ها با بروز خونریزی مغزی در جمعیت شهر کرمانشاه انجام شد.

## روش کار

این پژوهش یک مطالعه توصیفی-مقطعی است که به منظور بررسی رابطه بین مصرف استاتین با بروز خونریزی مغزی در بیماران با سکته مغزی انجام شد. جامعه مطالعه در این پژوهش شامل تمام بیماران با سکته مغزی بستری در بخش نورولوژی بیمارستان فارابی کرمانشاه در سال ۱۳۹۷ بودند. معیارهای ورود به مطالعه شامل ابتلا به سکته مغزی، نداشتن سابقه مصرف آنتی کوآگولانت ها، نداشتن INR مختل و معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل داشتن هر گونه بیماری خاص و بیماری همراه بود. این بیماران از میان افراد جامعه مطالعه، با توجه به معیارهای ورود و خروج، به روش در دسترس انتخاب شدند.

در این پژوهش بیمارانی که با سکته مغزی جهت درمان به بیمارستان فارابی مراجعه نمودند و در بخش نورولوژی این بیمارستان تحت بستری بودند، پس از توضیح اهداف پژوهش توسط محقق و کسب رضایت بیمار و اظهار تمایلشان، با توجه به معیارهای ورود و خروج مطالعه، با انجام مصاحبه و شرح حال گیری وارد مطالعه شده و مورد ارزیابی قرار گرفتند. تشخیص ICH با استفاده از سی تی اسکن یا ام آر آی توسط متخصص نورولوژی انجام شد. این بیماران از نظر نوع سکته مغزی (خونریزی داخل مغزی - ایسکمیک)، مصرف استاتین ها و مقدار مصرفی آن، نتایج سونوگرافی، و اطلاعات دموگرافیک مورد ارزیابی قرار گرفتند. اطلاعاتی که در این ارزیابی ها جمع آوری شد در چک لیستی که توسط محقق طراحی شده است، ثبت شد. این چک لیست شامل اطلاعات دموگرافیک (سن، جنسیت، شغل، تحصیلات، محل زندگی، وضعیت تاهل، میزان درآمد، محل زندگی، مصرف سیگار، مصرف مواد، مصرف الکل)، سوابق طبی (مصرف استاتین، مقدار استاتین

مصرفی، مدت مصرف استاتین، سن شروع مصرف استاتین، نوع داروی مصرفی همراه، مقدار داروی مصرفی همراه، مدت مصرف داروی همراه، سابقه بیماری)، اطلاعات آزمایشگاهی (میزان تری گلسیرید، چربی، کلسترول، فشار خون، PT، PTT، INR، CBC، Ca، Na، Cr، BUN، HDL، LDL، FBS، BMI، ESR، AST، ALT، Bilirubin، CRP و HbA1C) و فاکتورهای موردنظر در سی تی اسکن و ام آر آی بیمار که در طول پروتکل درمانی بیمار و هنگام بستری در بیمارستان انجام شده بود، استخراج گشت. داده های به دست آمده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۴ و آزمون های کای اسکوئر، دقیق فیشر، و ضریب همبستگی در سطح خطای ۵٪ آنالیز شد.

ملاحظات اخلاقی در مطالعه حاضر بر اساس پروتکل توافق هلسینکی رعایت شد. ورود به مطالعه به شرط امضا فرم رضایت نامه آگاهانه توسط آزمودنی یا قیم قانونی او ممکن بود و محرمانگی اطلاعات رعایت شد. مطالعه حاضر با کد اخلاق IR.KUMS.REC.1397.398 در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه تایید و تصویب شد.

## یافته ها

در این پژوهش اطلاعات پزشکی ۲۴۴ بیمار مبتلا به سکته مغزی با سابقه بستری در بخش نورولوژی بیمارستان فارابی کرمانشاه مورد بررسی قرار گرفت. از این تعداد ۱۸۴ نفر (۷۵/۴۰٪) با تشخیص سکته مغزی ایسکمیک و ۶۰ بیمار (۲۴/۶۰٪) با تشخیص سکته مغزی هموراژیک بستری شده بودند. نتایج آنالیزها با استفاده از آزمون های کای دو و تی مستقل تفاوت معناداری را به جز در متغیر شاخص توده بدنی بین دو گروه بیماران ایسکمیک و هموراژیک نشان نداد (جدول ۱).

جدول ۱. مقایسه ی مشخصات دموگرافیک بین بیماران سکته مغزی ایسکمیک و هموراژیک

P	X <sup>۲</sup>	فراوانی (درصد)		متغیر
		سکته ایسکمیک تعداد= ۱۸۴	خونریزی مغزی تعداد= ۶۰	
۰/۳۳	۰/۳۴	۱۰۶(۵۷/۶)	۳۲(۵۳/۳)	مرد
		۷۸(۴۲/۶)	۲۸(۴۲/۴)	زن
۰/۶۱	۰/۳۴	۶۷/۳۷ ± ۱۲/۹۵	۶۶/۵۹ ± ۱۳/۶۹	سن
۰/۰۱	۵/۸۳	۲۴/۵۸ ± ۳/۲۳	۲۶/۲۰ ± ۲/۳۵	شاخص توده بدنی

بیماران خونریزی مغزی، ۴۹ (۸۱/۷٪) نفر و در گروه بیماران ایسکمیک، ۱۳۱ (۷۱/۲٪) نفر دارای فشارخون بالا بودند. اما این تفاوت بین دو گروه معنادار نبود (جدول ۲).

تفاوت ابتلا به دیابت، کلسترول بالا و تری گلیسیرید بالا بین دو گروه ایسکمیک و همورژیک معنادار نبود. شیوع فشار خون بالا در بیماران با خونریزی مغزی بیشتر از بیماران ایسکمیک بود، به طوری که در گروه

جدول ۲. مقایسه ی بیماریهای زمینه ای مهم بین دو گروه بیماران با سکنه مغزی همورژیک و ایسکمیک

p	X <sup>2</sup>	فراوانی (درصد)			متغیر
		مجموع	سکنه ایسکمیک تعداد= ۱۸۴	خونریزی مغزی تعداد= ۶۰	
۰/۰۷	۲/۵۶	۱۸۰(۷۳/۸)	۱۳۱(۷۱/۲)	۴۹(۸۱/۷)	دارد
		۶۴(۲۶/۲)	۵۳(۲۸/۸)	۱۱(۱۸/۳)	ندارد
۰/۳۷	۰/۲۱	۱۰۸(۴۴/۳)	۸۳(۴۵/۱)	۲۵(۴۱/۷)	دارد
		۱۳۶(۵۵/۷)	۱۰۱(۵۴/۹)	۳۵(۵۸/۳)	ندارد
۰/۳۷	۰/۲۵	۶۳(۲۵/۸)	۴۹(۲۶/۶)	۱۴(۴۱/۷)	دارد
		۱۸۱(۷۴/۲)	۱۳۵(۷۳/۴)	۴۶(۷۶/۷)	ندارد

بین دو گروه تفاوت آماری معناداری با هم نداشت (جدول ۳).

سن وقوع سکنه ی مغزی، مصرف آتورواستاتین، سن شروع مصرف آتورواستاتین، مدت مصرف آتورواستاتین، دوز آتورواستاتین مصرفی در روز و میزان تغییرات عروق کوچک

جدول ۳. مقایسه سن وقوع بیماری، شاخص های مرتبط با مصرف آتورواستاتین و تغییرات عروق کوچک مغزی بین بیماران با سکنه مغزی ایسکمیک و همورژیک

p	X <sup>2</sup>	فراوانی (درصد)			متغیر
		مجموع	سکنه ایسکمیک تعداد= ۱۸۴	خونریزی مغزی تعداد= ۶۰	
۰/۲۲	۰/۸۲	۸۵(۳۴/۸)	۶۷(۳۶/۴)	۱۸(۳۰/۰)	بله
		۱۵۹(۶۵/۲)	۱۱۷(۶۳/۶)	۴۲(۷۰/۰)	خیر
۰/۲۸	۰/۷۹	۶۴(۷۵/۳)	۴۹(۲۳/۱)	۱۵(۸۳/۳)	۲۰
		۲۱(۲۴/۷)	۱۸(۲۶/۹)	۳(۱۶/۷)	۴۰
		۴۱(۴۸/۲)	۳۰(۴۴/۸)	۱۱(۶۱/۱)	≤۱۲
۰/۴۶	۱/۵۲	۲۵(۲۹/۴)	۲۱(۳۱/۳)	۴(۲۲/۲)	۱۳-۲۴
		۱۹(۲۲/۴)	۱۶(۲۳/۹)	۳(۱۶/۷)	>۲۴
		۶۵(۲۶/۶)	۵۰(۲۷/۲)	۱۵(۲۵/۰)	Absent
۰/۲۷	۳/۸۸	۸۷(۳۵/۷)	۶۸(۳۷/۰)	۱۹(۳۱/۷)	Punctuate
		۶۷(۲۷/۵)	۴۵(۲۴/۵)	۲۲(۳۶/۷)	Beginning Confluent
		۲۵(۱۰/۲)	۲۱(۱۱/۴)	۴(۶/۷)	Large confluent area

از آتورواستاتین را مصرف می کنند، تغییرات کمتری نیز در عروق کوچک نشان دادند. تمام بیماران خونریزی مغزی که داروی آتورواستاتین را صرفه نظر از مقدار دوز روزانه و مدت مصرف آن، استفاده می کردند، سایز خونریزی کمتر از 30cm<sup>3</sup> بود (جدول ۴).

میان میزان مصرف آتورواستاتین و تغییرات عروق کوچک رابطه آماری معناداری وجود دارد (P<۰/۰۵). میزان تغییرات عروق کوچک در گروه بیماران با دوز روزانه آتورواستاتین مصرفی 40mg، کمتر از بیماران با دوز آتورواستاتین مصرفی 20mg در روز می باشد. بیمارانی که دوز بالاتری

## لیلا افشار هزارخانی و همکاران

**جدول ۴.** مقایسه‌ی تاثیر مقدار دز اتورواستاتین بر مکان و نوع سکنه مغزی، مکان خونریزی و تغییرات عروق کوچک

P	X <sup>2</sup>	دوز روزانه اتورواستاتین مصرفی (درصد)			سطوح	متغیر
		مجموع	۲۰ mg	۴۰ mg		
۰/۳۵	۲/۰۸	۱۲(۲۱/۱)	۱۰(۲۵/۰۲)	۲(۱۱/۸)	انتریور	مکان سکنه مغزی
		۱۶(۲۸/۱)	۱۲(۳۰/۰۰)	۴(۲۳/۵)	پوستریور	
		۲۹(۵۰/۹)	۱۸(۴۵/۰۰)	۱۱(۶۴/۷)	بازال گانگلیا	
۰/۰۸	۴/۹۵	۲۶(۴۵/۶)	۱۵(۳۷/۵۰)	۱۱(۶۴/۷)	Small perforating (artery infarct (<=۱.۵	نوع سکنه مغزی
		۱۸(۳۱/۶)	۱۶(۴۰/۰۰)	۲(۱۱/۸)	Large perforating (artery infarct >۱.۵	
		۱۳(۲۲/۸)	۹(۲۲/۵۰)	۴(۲۳/۵)	Large territorial infarct	
		۱۲(۲۱/۱)	۱۰(۲۵/۰۰)	۲(۱۱/۸۰)	انتریور	
۰/۴۲	۲/۷۹	۱۶(۲۸/۱)	۱۲(۳۰/۰۰)	۴(۲۳/۵۰)	پوستریور	مکان خونریزی
		۲۸(۴۹/۱)	۱۷(۴۲/۵۰)	۱۱(۶۴/۷)	بازال گانگلیا	
		۱(۱/۸)	۱(۲/۵۰)	۰(۰/۰۰)	ساب دورال	
		۴۱(۴۸/۲)	۳۲(۵۰/۰۰)	۹(۴۲/۹)	≤۱۲	
۰/۰۲	۷/۵۸	۲۵(۲۹/۴)	۲۲(۳۴/۴۰)	۳(۱۴/۳)	۲۴-۱۳	مدت مصرف اتورواستاتین (ماه)
		۱۹(۲۲/۴)	۱۰(۱۵/۶۰)	۹(۴۲/۹)	>۲۴	
		۲۲(۲۵/۹)	۱۵(۲۳/۴۰)	۷(۳۳/۳۰)	Absent	
۰/۰۰۳	۱۴/۰۲	۲۶(۳۰/۶۰)	۲۱(۳۲/۸۰)	۵(۲۳/۸۰)	Punctate	تغییرات عروق کوچک
		۲۶(۳۰/۶۰)	۲۴(۳۷/۵۰)	۲(۹/۵)	Beginning confluent	
		۱۱(۱۲/۹۰)	۴(۶/۳۰)	۷(۳۳/۳۰)	Large confluent area	

در گروه بیماران خونریزی مغزی، میان مصرف اتورواستاتین با سایز خونریزی مغزی، رابطه آماری معناداری وجود ندارد. سایز خونریزی برای تمام بیمارانی که مصرف اتورواستاتین داشتند، کمتر از 30cm<sup>3</sup> بود (جدول ۵).

**جدول ۵.** ارتباط بین مصرف اتورواستاتین و سایز خونریزی مغزی

P	X <sup>2</sup>	فراوانی مصرف اتورواستاتین (درصد)			سطوح	متغیر
		مجموع	بله	خیر		
۰/۲۵	۱/۸۲	۳۶(۹۲/۳۰۰)	۱۴(۱۰۰/۰۰)	۲۲(۸۸/۰۰)	≤۳۰	سایز خونریزی (cm <sup>3</sup> )
		۳(۷/۷)	۰(۰/۰۰)	۳(۱۲/۷)	۶۰-۳۱	

بیماران با خونریزی مغزی قرار داشتند. این نتایج منطبق بر مطالعات قبلی می باشد که نشان می دهند تقریباً ۸۰ درصد سکنه مغزی ناشی از انفارکتوس مغزی ایسکمیک و ۲۰ درصد خونریزی مغزی است (۶، ۲۹). از طرفی ۸۵ نفر (۳۴/۸٪) سابقه مثبت مصرف داروی اتورواستاتین را گزارش کردند. در ادامه میان ابتلا به خونریزی مغزی با هر یک از فاکتورهای مصرف اتورواستاتین، سن شروع مصرف اتورواستاتین، دوز مصرفی روزانه اتورواستاتین و مدت مصرف اتورواستاتین هیچگونه رابطه آماری معناداری دیده نشد. نتایج

## بحث

این مطالعه به منظور تعیین رابطه بین مصرف استاتین ها با بروز خونریزی مغزی در بیماران بستری در بخش نورولوژی بیمارستان فارابی کرمانشاه در سال ۱۳۹۷ انجام شد. در این پژوهش اطلاعات پزشکی ۲۴۴ بیمار مورد بررسی قرار گرفت. از این میان ۱۳۸ نفر (۵۶/۶٪) مرد و مابقی ۱۰۶ نفر (۴۳/۴٪) زن بودند. در ادامه ۱۸۵ نفر (۷۵/۴٪) در گروه سکنه مغزی ایسکمیک و ۶۰ نفر (۲۴/۶٪) در گروه

روابط آماری معناداری در این زمینه ها دست یافت چرا که در مطالعات پیشین نشان داده شده است که فشار خون بالا مهمترین عامل خطر ابتلا به ICH خودبخودی است و سهم فشار خون بالا برای ICH عمیق بیشتر از ICH لوبار است (۱۰، ۳۴، ۳۵).

از طرفی نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد که احتمال بروز خونریزی مغزی در افراد با شاخص توده بدنی بالاتر، بیش از دو برابر افراد دارای شاخص توده بدنی نرمال می باشد. این نتیجه همسو با نتیجه مطالعه Pezzani و همکاران در سال ۲۰۱۳ است که طی یک بررسی چند مرکزی بر روی ۷۷۷ بیمار به این نتیجه رسیدند که چاقی خطر ابتلا به ICH عمیق را بیشتر از طریق تأثیر غیرمستقیم بر فشار خون و سایر بیماریهای مرتبط با چاقی متوسط را افزایش می دهد، اما تأثیر عمده ای در خطر ابتلا به ICH لوبار ندارد. این فرضیه مکانیسم های مختلف، بیولوژیکی خاص، بیولوژیکی زمینه ارتباط بین چاقی و خونریزی مغزی را پشتیبانی می کند (۳۶) هرچند که مطالعات بسیار کمی در این زمینه انجام شده است.

مطالعه ی حاضر به صورت گذشته نگر و بر اساس داده های پرونده بیماران انجام شده است. این مساله به عنوان یکی از محدودیت های مطالعه باید در تفسیر نتایج مورد توجه قرار گیرد. مساله دیگر عدم امکان پیگیری میان مدت و طولانی مدت بیماران بود که امکان بررسی اثر طولی مصرف دارو و وقع مجدد سکت در بیماران را منتفی می کرد. پیشنهاد می شود مطالعات آینده با تکیه بر داده های رجیستری های موجود سکت مغزی و به صورت آینده نگر انجام شود.

### نتیجه گیری

مصرف آتورواستاتین باعث افزایش خطر وقوع خونریزی مغزی نشد. بیمارانی که دوز بالاتری از آتورواستاتین را مصرف می کردند، تغییرات کمتری نیز در عروق کوچک مغزی نشان دادند. انجام مطالعات بیشتر در این زمینه جهت شناخت هرچه بیشتر این ارتباطات توصیه می گردد.

### سپاسگزاری

از تمام بیماران و همکارانی که ما را در انجام این تحقیق یاری کرده اند تشکر و قدردانی می کنیم.

ارتباط سنجی میان دوز مصرفی روزانه داروی آتورواستاتین در بیماران با هر یک از فاکتورهای مکان خونریزی مغزی، نوع سکت مغزی، مکان سکت مغزی و میزان تغییرات عروق کوچک، نشان داد که میان دوز مصرفی داروی آتورواستاتین با فاکتورهای مدت مصرف آتورواستاتین و تغییرات عروق کوچک، به ترتیب با احتمالهای  $P=0/0.23$  و  $P=0/0.03$  رابطه آماری معناداری در سطح خطای ۵٪ وجود دارد. آنچنان که نتایج نشان می دهد میزان تغییرات عروق کوچک در گروه بیماران با دوز روزانه آتورواستاتین مصرفی ۴۰ mg، کمتر از بیماران با دوز آتورواستاتین مصرفی ۲۰ mg در روز می باشد. در سال ۲۰۱۴ نتایج یک مطالعه بر روی تأثیر استاتین ها بر بیماری عروق کوچک مغزی نشان دادند که استفاده از استاتین ها قبل و پس از سکت مغزی سبب کاهش پیشرفت تغییرات عروق کوچک مغزی می گردد (۳۰). مشابه نتایج مطالعه حاضر، نتایج مطالعات جدیدتر با حجم نمونه بالا ارتباط معنی داری بین مصرف استاتین ها و افزایش خطر وقوع خونریزی مغزی نشان نداده اند. بر اساس نتایج مطالعه مبتنی بر جمعیت بزرگی که در دانمارک انجام شده است، ریسک وقوع خونریزی مغزی در افرادی که داروی استاتین مصرف کرده اند در مقایسه با گروه کنترل، در ۶ ماه اول مصرف برابر بوده است. ریسک وقوع سکت مغزی همورژیک بعد از ۶ ماه در گروه مصرف کننده دارو ۲۲ تا ۳۵ درصد کمتر شده بود (۳۱). مطالعه دیگری نشان داده است که مصرف استاتین ها نه تنها باعث افزایش خطر وقوع خونریزی مغزی در بیماران با سکت های مغزی قبلی نمی شود، بلکه در گروه با تاریخچه سکت مغزی ایسکمیک، احتمال وقع خونریزی مغزی را کاهش می دهد (۳۲). مشابه یافته های مورد بحث، یک مطالعه جدید نیز نشان داده است که مصرف استاتین ها نه تنها خطر وقوع مجدد سکت مغزی همورژیک را افزایش نمی دهد بلکه باعث کاهش وقوع سکت مغزی ایسکمیک در بیماران با سابقه خونریزی مغزی می شود (۳۳).

در ادامه نتایج نشان داد که در میان بیماران مورد مطالعه در این پژوهش، شیوع فشار خون بالا در بیماران با خونریزی مغزی بیشتر از بیماران ایسکمیک می باشد. به طوری که در گروه بیماران خونریزی مغزی، ۴۹ نفر (۸۱/۷٪) و در گروه بیماران ایسکمیک، ۱۳۱ نفر (۷۱/۲٪) دارای فشارخون بالا بودند. هر چند این نتایج از لحاظ آماری معنادار نمی باشد. اما به نظر می رسد با حجم نمونه های بالاتر، بتوان به

## References

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-89. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318296aeca>
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322.
3. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112-23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60834-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60834-3)
4. 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;20(10):795-820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)
5. Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. *Neurology*. 1989;39(9):1246-50. <https://doi.org/10.1212/WNL.39.9.1246>
6. Hwang J, Kalra A, Shou BL, Whitman G, Wilcox C, Brodie D, et al. Epidemiology of ischemic stroke and hemorrhagic stroke in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Critical Care*. 2023;27(1):433. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04707-z>
7. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2010;9(2):167-76. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70340-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70340-0)
8. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Miller R, Huster G. Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1993;78(2):188-91. <https://doi.org/10.3171/jns.1993.78.2.0188>
9. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP, et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology*. 1978;28(8):754-62. <https://doi.org/10.1212/WNL.28.8.754>
10. Zia E, Hedblad B, Pessah-Rasmussen H, Berglund G, Janzon L, Engström G. Blood pressure in relation to the incidence of cerebral infarction and intracerebral hemorrhage. Hypertensive hemorrhage: debated nomenclature is still relevant. *Stroke*. 2007;38(10):2681-5. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.479725>
11. Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Three important subgroups of hypertensive persons at greater risk of intracerebral hemorrhage. Melbourne Risk Factor Study Group. *Hypertension*. 1998;31(6):1223-9. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.31.6.1223>
12. Dong H, Liu S, Jing L, Tian M, Sun J, Pang Y, et al. Hypertension Among Hemorrhagic Stroke Patients in Northeast China: A Population-Based Study 2017-2019. *Med Sci Monit*. 2020;26:e926581. <https://doi.org/10.12659/MSM.926581>
13. Arima H, Tzourio C, Anderson C, Woodward M, Bousser MG, MacMahon S, et al. Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: the PROGRESS trial. *Stroke*. 2010;41(2):394-6. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.563932>
14. Ritter MA, Droste DW, Hegedüs K, Szepesi R, Nabavi DG, Csiba L, et al. Role of cerebral amyloid angiopathy in intracerebral hemorrhage in hypertensive patients. *Neurology*. 2005;64(7):1233-7. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000156522.93403.C3>
15. Sturgeon JD, Folsom AR, Longstreth WT, Jr., Shahar E, Rosamond WD, Cushman M. Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study. *Stroke*. 2007;38(10):2718-25. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.487090>
16. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke*. 2003;34(8):2060-5. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000080678.09344.8D>
17. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, 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(9753):1670-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
18. Wu Z, Huang Z, Lichtenstein AH, Liu Y, Chen S, Jin Y, et al. The risk of ischemic stroke and hemorrhagic stroke in Chinese adults with low-density lipoprotein cholesterol concentrations < 70 mg/dL. *BMC Medicine*. 2021;19(1):142. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02014-4>
19. Woo D, Kissela BM, Khoury JC, Sauerbeck



- LR, Haverbusch MA, Szaflarski JP, et al. Hypercholesterolemia, HMG-CoA reductase inhibitors, and risk of intracerebral hemorrhage: a case-control study. *Stroke*. 2004;35(6):1360-4. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000127786.16612.A4>
20. Mustanoja S, Strbian D, Putaala J, Meretoja A, Curtze S, Haapaniemi E, et al. Association of prestroke statin use and lipid levels with outcome of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2013;44(8):2330-2. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001829>
21. Noda H, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Ohtaka E, Doi M, et al. Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and death due to intraparenchymal hemorrhage: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation*. 2009;119(16):2136-45. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.795666>
22. Riśt 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-e94. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007454>
23. Ma Y, Li Z, Chen L, Li X. Blood lipid levels, statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage. *Lipids Health Dis*. 2016;15:43. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0213-8>
24. Tai SY, Lin FC, Lee CY, Chang CJ, Wu MT, Chien CY. Statin use after intracerebral hemorrhage: a 10-year nationwide cohort study. *Brain Behav*. 2016;6(8):e00487. <https://doi.org/10.1002/brb3.487>
25. Scheitz JF, MacIsaac RL, Abdul-Rahim AH, Siegerink B, Bath PM, Endres M, et al. Statins and risk of poststroke hemorrhagic complications. *Neurology*. 2016;86(17):1590-6. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002606>
26. FitzMaurice E, Wendell L, Snider R, Schwab K, Chanderraj R, Kinnecom C, et al. Effect of statins on intracerebral hemorrhage outcome and recurrence. *Stroke*. 2008;39(7):2151-4. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.508861>
27. Gaiśt D, Goldstein LB, Cea Soriano L, García Rodríguez LA. Statins and the Risk of Intracerebral Hemorrhage in Patients With Previous Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2017;48(12):3245-51. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019141>
28. Wang X, Dong Y, Qi X, Huang C, Hou L. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013; 44 (7):1833-9. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000226929.23297.75>
29. Ojaghiahghighi S, Vahdati SS, Mikaeilpour A, Ramouz A. Comparison of neurological clinical manifestation in patients with hemorrhagic and ischemic stroke. *World J Emerg Med*. 2017;8(1):34-8. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2017.01.006>
30. Xiong Y, Wong A, Cavalieri M, Schmidt R, Chu WW, Liu X, et al. Prestroke statins, progression of white matter hyperintensities, and cognitive decline in stroke patients with confluent white matter hyperintensities. *Neurotherapeutics*. 2014;11(3):606-11. <https://doi.org/10.1007/s13311-014-0270-5>
31. Ribe AR, Vestergaard CH, Vestergaard M, Fenger-Grøn M, Pedersen HS, Lietzen LW, et al. Statins and Risk of Intracerebral Haemorrhage in a Stroke-Free Population: A Nationwide Danish Propensity Score Matched Cohort Study. *EClinicalMedicine*. 2019;8:78-84. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.02.007>
32. Ribe AR, Vestergaard CH, Vestergaard M, Pedersen HS, Prior A, Lietzen LW, et al. Statins and Risk of Intracerebral Hemorrhage in Individuals With a History of Stroke. *Stroke*. 2020;51(4):1111-9. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027301>
33. Gaiśt D, García Rodríguez LA, Hallas J, Hald SM, Möller S, Høyer BB, et al. Association of Statin Use With Risk of Stroke Recurrence After Intracerebral Hemorrhage. *Neurology*. 2023;101(18):e1793-e806. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000207792>
34. Jackson CA, Sudlow CL. Is hypertension a more frequent risk factor for deep than for lobar supratentorial intracerebral haemorrhage? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(11):1244-52. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.089292>
35. Martini SR, Flaherty ML, Brown WM, Haverbusch M, Comeau ME, Sauerbeck LR, et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage differ according to hemorrhage location. *Neurology*. 2012;79(23):2275-82. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318276896f>
36. Pezzini A, Grassi M, Paciaroni M, Zini A, Silvestrelli G, Iacoviello L, et al. Obesity and the risk of intracerebral hemorrhage: the multicenter study on cerebral hemorrhage in Italy. *Stroke*. 2013;44(6):1584-9. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000069>