

### 前言

腦中風病人的血脂肪尤其是膽固醇，在以往較少為神經科醫師所重視。主要因在之前的報告包括著名的Framingham研究，都顯示血液中膽固醇含量與腦中風疾病之間並無顯著關聯(1)。可是自從1994年第一個大型的降血脂新藥statin的4S臨床試驗結果發表(2)，及後續CARE(1996年) (3)、LIPID試驗(1998年) (4)，皆發現經降低膽固醇的治療後，確可顯著減少心血管疾病的發生。而進一步再分析這些試驗對象中同時發生腦中風者，亦發現有降低腦中風發生之趨勢。此結果，隱然露出了一道，須重新檢討膽固醇與腦中風關係之門縫。時至今日已有相當多的證據顯示，不僅使用降血脂藥statin甚至某些fibrate，有顯著降低腦中風發生的證據。而血脂肪與腦中風的關係亦在更深入的研究中，並依不同的腦中風類型及人種之差異分析，發現其有正向關係的存在。在此情況下，提供參考原則給神經科醫師，以為更積極的降血脂藥物使用及腦中風預防工作之依據，應是恰當的時機。

### 血脂肪與腦血管疾病之相關性

在過去的研究中，已提供了充分的證據，支持血液中的膽固醇成份是造成血管粥樣腫硬化，併發冠心動脈及周邊血管阻塞性疾病過程之重要成員。研究同時也進一步發現，個別的膽固醇成份包括高、低密度膽固醇及三酸甘油酯等，與血管漸進阻塞的關聯更為強烈；其或是扮演緩解(高密度膽固醇)，或是加劇粥樣腫硬化(低密度膽固醇)的發生。然迄今，雖亦累積相當的證據，支持膽固醇量與腦血管疾病之相關性，但相同的結論卻仍未能在腦中風疾病中完全的建立起來。

1995年的一篇統合分析(meta-analysis)共45個研究中的45萬名對象，發現腦中風的發生與總膽固醇量之間並無特別關聯(5)。但稍後另一篇統合分析共十二萬五千名中國及日本人的研究，則發現其個人的血液中總膽固醇含量平時愈低者，亦有缺血性腦中風發生率愈少之趨勢，然這種偏低在總膽固醇量達178 mg/dL後，反而有出血性腦中風稍增之趨勢(6)。此結果部份相似於1989年曾發表的MRFIT研究，其針對三十五萬名中年男性，其中的部份研究對象因腦中風疾病而死亡者，其血液中膽固醇含量分析後所觀察到的結果(7)。而所注意到的低總膽固醇量與出血性腦中風增加之趨勢，雖亦可見之於部份針對東方人之小型研究報告中(8)，然於近幾年陸續完成之國際大型降低膽固醇治療研究，雖亦包括以東方人為對象者，然在其膽固醇降低至相當程度後，並未見到此現象。所以此低膽固醇與腦出血性中風相關之觀察，仍有待更長期之追蹤釐清。

此外，針對個別的膽固醇成份與腦中風關係之研究，亦有一些報告。這些報告指出低密度膽固醇量含量與缺血性中風的發生有關聯(9)。其中較引人注意的是法國的報告，其指出兩者除了伴隨有低密度膽固醇量增高，發生腦中風之危險性亦漸高外，更觀察出不同的腦中風亞型包括大血管梗塞及小洞型腦梗塞，皆伴隨較對照組有更高比率病人出現高膽固醇現象(10)。而近期日本人的Oyabe研究，也顯示出高密度膽固醇含量長期偏低的人較會發生各種類型的腦中風(11)。

比較過去研究膽固醇與腦中風關係之"負"，與現在之"正"的結論，分析造成此差異的原因在：(1)過去的許多研究都以尋求證實冠心動脈疾病與膽固醇關係為目標，而附帶研究腦血管疾病，因此選擇的對象以好發冠心動脈病之中年人(55歲至60歲)為主，這些病人之發生腦中風有較高機會是與心臟病相關；此有異於近期之研究以病人好發梗塞之年齡約65歲至70歲為主。(2)在早期的研究中並未依腦中風之不同病理原因及類型來分開作比較，而近期的研究則進一步比較腦出血與腦缺血性中風，甚至區分缺血性中風之大血管、小血管小洞型、及心因性栓塞類型等；且更分析血液中膽固醇之高、低密度膽固醇成份等，便逐漸突顯出其關係之存在。預期在未來更多的研究結果發表，而作一綜合分析時，或許會有更肯定的答案。

### 血脂肪的治療與腦血管疾病之預防

比醫界在statin藥物的使用於臨床治療前，雖曾證實包括飲食控制、植物油的使用及降膽固醇藥fibric acid等的使用，皆可達到部份降低血脂肪及減少心血管疾病的目標，但評估其卻無助於降低腦中風的發生率(12)。此種情況直到1994年的4S (simvastatin)藥物臨床試驗發表後才有不同的情況出現。而後隨CARE (pravastatin)、LIPID (pravastatin)試驗的相繼發表，除確認此類藥物對曾發生過冠心動脈阻塞性

疾病者的預防其再發，有顯著成效；且包括病人的血液中膽固醇含量在高量(4S)、中或正常量(LIPID, CARE)情況下，皆有同樣效果。此外，對其他血管阻塞性疾病如腦中風的發生率，亦呈減少之趨勢。然而，此觀察結果雖正向且部份亦達統計學上顯著的程度，其仍無法代表所有的腦中風病患。主因這些研究對象相對於一般常見的腦中風病人而言，太過年輕，也有太高比率為男性，且病人之有高血壓者相對太少，又皆有心臟病。

比2002年的HPS (simvastatin)試驗結果的發表(13)，則進一步驗證了之前statin對預防腦中風發生之觀察。此試驗顯示使用statin的整組病人，除了有顯著減少腦中風發生之結果外(使用simvastatin及使用安慰劑之10269及10267人，各有4.3%及5.7%發生腦中風，其相對危險率降低約25%)。若針對腦中風之型態作進一步分析，更顯示出對缺血性腦中風之發生率降低達30% (相對危險降低率)。在HPS試驗中，值得注意的是，兩組對象中各有約34.8%的病人並未有心臟病，亦有不少病人之膽固醇值是在傳統定義的正常值範圍內(小於200 mg/dl)。此試驗結果除暗示statin之減少腦中風的發生，或許並非完全僅在降低膽固醇值的作用；另外也揭露出血液中膽固醇值，或許並無法反映出血管壁細胞內膽固醇含量之真實，而傳統用來定義高膽固醇值的標準或許仍太高了。2004年進一步針對HPS試驗中之腦中風疾病分析的報告(14)，發現對未曾有過冠心動脈疾病，但曾發生過腦中風的病人，服用statin雖可顯著降低其主要血管事件之發生達23% (相對危險降低率)，但對病人的腦中風疾病之預防其再發，則無顯著降低之效果。稍後發表的PROSPER (pravastatin)試驗(15)選擇實施於年老之對象(70-82歲)，雖證實可減少冠心動脈病，亦無法同步證實可減少腦中風發生之結果。有趣的是2003年發表的ASCOT (atorvastatin)試驗(16)又證實statin於預防腦中風之成效，此試驗更因追蹤甫滿三年即出現使用statin者有減少27% (相對危險降低率)腦中風發生之顯著成效，而得以提早結束病人之觀察。而其選擇的對象則為高血壓病人兼有多項心血管疾病的致病危險因子。ASCOT研究之意義在於，它似乎顯露出使用statin於腦中風的首次預防發生之可行性訊息。

比除了statin藥以外於1999年發表的VA-HIT(17)試驗，也為血脂肪的治療與腦中風的預防更添加了一塊版圖。它首次證實另類的降血脂藥gemfibrozil，亦可在升高了高密度膽固醇成份後，同時降低腦中風的發生。所有這些由控制膽固醇後可減少腦中風發生的事實，足可提供更充足的證據，佐證膽固醇是造成腦中風的重要危險因子。

### 腦中風病人的血脂肪治療原則

非藥物之治療其重要性絕不亞於藥物治療，而必需合併執行，其通則為

#### (1) 飲食治療

增加蔬菜、水果、不飽和脂肪酸及高纖維食物的攝取，多使用植物油並限制飽和脂肪酸、膽固醇的攝取總量。

#### (2) 體重控制及規律運動。

以6個月內降低10%體重為目標，並能維持之。選擇運動應重質量而非重強度，即要適度而持之有恆，不要僅偶一為之，又一鳴驚人。

#### (3) 生活習慣的改變、戒除吸煙、酗酒的習慣。

改變原來長坐少動的生活型態如：多爬樓梯以替代坐電梯、車停於稍遠停車場以爭取步行空間等。並絕對停止吸煙及改善飲酒過量尤其是喝烈酒之習慣。

### 各種不同腦中風危險因子合併高血脂的病人處理原則

#### (1) 高齡化

2002年所發表的PROSPER (pravastatin)試驗結果，雖顯示statin可減少老年者(70-82歲)之整體心血管疾病的發生率，但卻未能證實可降低腦中風的發生率，且使用pravastatin者其出現癌症之機率顯著增加。後續於2004年發表的HPS試驗 (simvastatin)次族群分析之結果，卻顯示不論是大於70歲之病人或其他年齡層病人，皆有一致性的25% (相對危險降低率)之腦中風發生率降低。又依1999年JAMA(18)的一篇研究指出，老年者有伴隨低密度膽固醇值之漸高，而有發生血管性癡呆症漸增之危險 (RR由1.8至4.1)。於2002年發表之一篇綜合分析多名statin之使用者後，觀察其癌症之發生率並無特別增高之結果(19)。由以上之研究可結論：老年者若出現高血脂，則應積極治療以降低心血管疾病及腦中風的發生(Level II);而雖有部份研究指出使用statin需注意相對增高的癌症發生率(Level III)，但經更多病患使用後之分析，仍無證據支持這個觀察。雖如此，臨床醫師在藥物使用中，仍需謹記監測之。

#### (2) 高血壓

高血壓的控制是迄今已證實之最有效降低腦中風發生的方法。然高血壓常合併其它包括糖尿病、高血脂及肥胖等症狀出現於腦中風的病人，此現象在經濟逐漸富裕的國家愈易突顯。在ASCOT試驗中，使用不同抗高血壓藥物治療高血壓的兩組病人其亦合併有三項以上會造成心血管疾病發生之危險因子，此包括某些病人亦有膽固醇值偏高。而在使用atorvastatin後，發現使用statin組及安慰劑組各有1.7%及2.4%病例

發生腦中風，statin使用組之絕對危險率降低為0.73% (NNT=137；Number Needed to Treat) (p=0.024)。與此相似的結果亦出現於HPS試驗中，同時使用simvastatin治療之8457名高血壓患者。這些結果對照於2002年ALLHAT(pravastatin)試驗報告(20)，對輕微至中等高血壓病人同時使用statin無助於心血管疾病的預防，有迥然不同的結果。然相對於ALLHAT之試驗，我們寧可相信ASCOT與HPS之較專注研究重點於，statin使用與腦中風預防之結果。由以上之研究可結論：高血壓的病患若合併三項以上心血管疾病危險因子，包括左心室肥大、心電圖異常、糖尿病、週邊血管病、TIA、55歲以上男性、微蛋白尿、抽煙、高膽固醇及心血管疾病，則應考慮使用降膽固醇藥物來預防中風，縱然在病人之膽固醇值是正常情況下(Level II)。

### (3) 糖尿病

糖尿病的患者也許是可以由降血脂藥物尤其是statin的使用，得到最大好處的一個族群。此顯著的降低心血管疾病包括腦中風等，首先見於HPS之臨床試驗結果(使用simvastatin之2978名糖尿病患者及2985名使用安慰劑各有5.0%及6.6%發生中風，絕對危險降低率1.6%；NNT=62.5)。此研究亦更進一步發現，對未曾發生過心血管疾病的糖尿病患者之首次預防腦中風的發生亦有顯著成效(使用simvastatin之2006名糖尿病患者及1976名使用安慰劑，各有4.0%及5.8%發生中風)。剛發表的CARDS試驗(21)更進一步顯示糖尿病的病患縱然在膽固醇值接近正常情況下，使用atorvastatin亦有這些好處(使用atorvastatin之1428位糖尿病患者及1410位使用安慰劑，各有1.5%及2.8%發生中風，絕對危險降低率為1.3%；NNT=76.9，相對危險率降低約48%)。由以上之研究可結論：糖尿病患者若出現高血脂則一定要積極控制，而服用statin藥是最好的選擇(Level I)。而在膽固醇值稍微偏高或正常的情況下，也應在國情合宜之下(符合國家健康保險之規範)，給予statin作初次腦中風發病的預防(Level I)。

(附註:台灣健保局全民健康保險降血脂藥物給付規定－糖尿病患者其血中總膽固醇值 $\geq 200\text{mg/dL}$ 或低密度膽固醇值 $\geq 130\text{mg/dL}$ 建議要給予藥物治療，其治療目標為總膽固醇值 $< 160\text{mg/dL}$ 及低密度膽固醇值 $\leq 100\text{mg/dL}$ )。

### (4) 冠心動脈病

早期的三個statin試驗包括4S, CARE, LIPID皆以曾發生過冠心動脈病者為對象，其結果顯示statin能顯著降低冠心動脈病的發生，而針對研究對象在試驗進行中腦中風的發生率作分析，亦顯示明顯降低腦中風發生的趨勢(從4S之30%，CARE之27%至LIPID之19%的相對危險降低率)。這種趨勢在HPS試驗之65%有冠心動脈病研究對象分析中，亦得到進一步的證實(Level I)。1997年的一篇(22)統合分析9個已完成之以冠心動脈病的二次預防為目標之試驗，得到使用statin後能有12%至45%的腦中風降低預防效果(相對危險降低率)。而另值得注意的是有二項以冠心動脈病初發即立刻給予statin治療之MIRACL(atorvastatin) (23)，SYMPHONY(statin)試驗(24)，它雖無助於改善冠心動脈病發作之預後，但卻戲劇性的出現降低達51-47%(相對危險降低率)的伴隨心肌梗塞後腦中風的發生率。此項結果之合理解釋或信可能係因statin藥之安定左心室，減少栓塞的發生作用，而結果亦表現出腦血管栓塞性中風的大量減少(Level II)。其他對於心房顫動及心臟瓣膜病合併腦中風發生之使用statin成效雖仍未見試驗，但或許也會有相似於冠心動脈病者所見之結果及病理機轉(Level III)。由以上之研究可結論：若病人曾發生過冠心動脈病者，則應給予statin以預防腦中風的發生，且不論病人的膽固醇值是高或低(Level I)。而在冠心動脈病急性發作期中，可考慮立即給予statin以降低中風尤其是腦栓塞的發生(Level II)。

### (5) 頸動脈或顱內動脈狹窄症

內頸動脈狹窄是一個後續會發生腦中風的重要危險因子，尤其當在超過50%狹窄時(Level I-II)。此外，研究亦顯示當血管內膜厚度IMT值漸增時，其伴隨心血管疾病的發生機會漸增(Level II)。statin因具有許多降血脂以外之作用包括：透過血管內皮細胞NO的合成以調節各種血管因子之分泌、改變血液中及斑塊中LDL成份的分佈、減少巨噬細胞的激發及平滑肌細胞的增生、並藉metalloproteinases的增量來穩定粥樣腫斑塊，所以自始便予人厚望，而希望藉它來改善病人嚴重的內頸或椎、基底動脈狹窄，以降低腦中風的發生率。有關此方面的研究，最著名的為2001年發表的ASAP(atorvastatin) (25)及2002年的ARBITER(atorvastatin)試驗(26)。其結果顯示相對於傳統治療，某些statin確可明顯減少血管內膜增厚，甚至逆轉其變化。此二研究配合更早已報告之ACAPS(lovastatin) (27)、PLACI-II(pravastatin) (28)、KAPS(pravastatin) (29)研究，已隱然在醞釀針對腦中風預防的新觀念：即將來或以顱內外血管之粥樣腫硬化嚴重程度來決定statin的使用，而非僅依膽固醇值。由以上之研究可結論：發現頸動脈高度狹窄的病人除了使用已確認的內膜剝離手術或頸動脈支架置放及血管整型術治療外，若有中等以上狹窄但尚未至已確認需執行介入性治療之閾值，雖目前仍未建議給予statin，但未來或在更多研究結果發表後，會產生使用之共識(Level II)。

### 結語

血脂肪與腦中風關係的研究，在研究者改變腦中風臨床分類的方式與選擇之對象後，已有愈來愈多證據指出其為重要的腦中風危險因子。而後續亦有研究顯示，某些腦中風類型與低密度膽固醇值偏高，及高

密度膽固醇值長期偏低有關。於近年的許多臨床試驗，包括使用能造成高密度膽固醇升高之fibrate，或以降低膽固醇為目標之statin，都顯示對心血管疾病包括腦中風等的預防有顯著成效。此效果縱然在使用者的血液中膽固醇值僅稍高、甚至正常情況下亦有效。未來仍有待國際大型的腦中風預防試驗的結果發表(如SPARCL之atorvastatin試驗等)，才能確認statin之針對腦中風疾病而不合併其他主要血管阻塞性疾病之預防成效。另釐清statin與其它預防腦中風藥如抗血小板藥之相互影響或加強作用，亦是未來需要研究之課題。

### 中風治療與處理共識小組：

為凝聚治療共識，並傳承臨床經驗，學會於民國91年1月26日舉行「中風治療與處理共識」會前會，確立共識之主題、研討會舉辦之原則與流程，並由胡漢華醫師任召集人，負責推動進行。

本準則於民國93年2月28日在台灣腦中風學會年會中舉行研討會，凝聚各界共識。於民國93年8月7日舉行小組會議，針對撰寫之準則內容進行討論。下列為本次共識小組及會前會成員（依姓名筆劃排列）。

#### (一) 執筆共識小組成員：

執筆：劉嘉為

#### (二) 討論共識小組成員：

王寶玉、林瑞泰、林興中、胡漢華、柯德鑫、翁文章、張谷州、陳昌明、  
陸仁安、陳偉熹、葉守正、傅維仁、趙雅琴、劉祥仁、劉嘉為、盧玉強

#### (三) 會前會成員：

王寶玉、杜永光、李善敬、林子淦、邱浩彰、洪啟宗、胡漢華、柯德鑫、  
翁文章、陳志弘、張谷州、連立明、許立奇、許弘毅、陳偉熹、張智、  
陸仁安、黃啟訓、黃勝堅、黃瑞雄、傅維仁、趙雅琴、廖漢文、鄧木火、  
劉崇祥、鄭建興、劉祥仁、劉家壽、盧玉強、賴明亮、顏玉樹

### 附表. 證據等級之定義(30)

#### 第一級：最高級證據(Level I)

來源 1) 隨機雙盲試驗，並有適當病人數所原發性終點分析；  
2) 適當執行的優質隨機分組試驗之巨集分析

#### 第二級：中級證據(Level II)

來源 1) 隨機非雙盲試驗  
2) 小規模隨機試驗  
3) 大規模隨機試驗並有事先界定的次發性終點分析

#### 第三級：次級證據(Level III)

來源 1) 前瞻性病例系列，並有同時或前後對照  
2) 隨機試驗之事後分析

#### 第四級：證據未明(Level IV)

來源 1) 小規模病例系列無對照或病例報告  
2) 雖然沒有對照試驗之科學證據，但專家普遍同意

### 參考文獻

1. Wolf PA, D'Agostino RB. Epidemiology of Stroke. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, eds. Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1998; 1: 3-28.
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-1389.
3. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al., for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996; 336: 1001-1009.
4. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998; 339: 1349-1357.
5. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Lancet 1995; 346: 1647-1653.

6. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. *Lancet* 1998; 352: 1801–1807.
7. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD, for the MRFIT Research Group. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *N Engl J Med* 1989; 320: 904–910.
8. Yano K, Reed DM, McLean CJ. Serum cholesterol and hemorrhagic stroke in the Honolulu Heart Program. *Stroke* 1989; 20: 1460–1465.
9. Hachinski V, Graffagnino C, Beaudry M, et al. Lipids and stroke. *Arch Neurol* 1996; 53: 303–308.
10. Amarenco P, Elbaz A on behalf of the GÉNIC investigators. Hypercholesterolemia as a risk factor for brain infarction. Case control study from GÉNIC. *Cerebrovasc Dis* 1998;8(suppl 4) Reference 100.
11. Soyama Y, Miura K, Morikawa Y, et al. High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women: the Oyaba Study. *Stroke* 2003; 34: 863-868.
12. Hebert PR, Gaziano JM, Hennekens CH. An overview of trials of cholesterol lowering and risk of stroke. *Arch Intern Med* 1995; 155:50-55.
13. Heart Protective Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protective Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
14. Heart Protective Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757-767.
15. Shepherd K, Blauw GJ, Murphy MB, et al. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): A randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-1630.
16. Saver PS, Dahlof B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than –average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multi-centre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.
17. Bloomfield Rubins H, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–418.
18. Moroney JT, Tang M-X, Berglund L, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of dementia with stroke. *JAMA* . 1999; 282: 254–260.
19. Pfeffer MA, Keech A, Sacks FM, et al. Safety and tolerability of pravastatin in long-term clinical trials: Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2002; 105: 2341-2346.
20. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998-3007.
21. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-696.
22. Crouse JR III, Byington RP, Hoen HM, Furberg CD. Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1305–1310.
23. Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG, et al. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: A Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) substudy. *Circulation* 2002; 106: 1690-1695.
24. Newby LK, Kristinsson A, Mhapkar MV et al. Early statin initiation and outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2002; 287: 3087-3095.
25. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomized, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577-581.
26. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: A randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002; 106:2055-2060.
27. Furberg CD, Adams HP, Applegate WB, et al., for the Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation* 1994; 90: 1679–1688.

Crouse JR, Byington RP, Bond MG, et al. Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC-II): a clinical trial with atherosclerosis outcome. *Am J Cardiol* 1995; 75: 455–459.

28. Salonen R, Nyssönen K, Porkkala E, et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS): a population-based primary prevention trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995; 92: 1758–1764.
29. Adams, Jr, HP et al : Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1994;25 : 1901-1904.