

Statiny a jejich vliv na periferní nervový systém

Statins and their effects on the peripheral nervous system

Vážená redakce, statiny patří mezi nejvíce užívané léky v celosvětovém měřítku a jejich preskripce se neustále zvyšuje i v neurologických ambulancích. Snižují hladinu cholesterolu, a tím i riziko vzniku kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních onemocnění [1]. Zatímco myotoxicita statinů je již dlouhodobě známa a dobře definována, jejich vliv na periferní nervový systém zůstává stále nevyjasněn. Prezентujeme případ pacienta s klinickým reverzibilním postižením periferního nervového systému po jejich užívání.

Šedesátiletý pacient, přichází na ambulanci neurologické kliniky pro přibližně rok trvající pálení, brnění a pocity slabosti dolních končetin. Nástup potíží byl velmi pomalý, v řádu několika měsíců. Na sektorové neurologii byla diagnostikována těžká axonální polyneuropatie (PNP) a zkoušena symptomatická léčba gabapentinem, která byla zcela bez efektu. Proto si pacient následně medikaci vysadil. Ve specializované ambulanci neurologické kliniky bylo provedeno kontrolní EMG vyšetření potvrzující známky těžké senzitivně-motorické axonální PNP na dolních končetinách. Pacient se dále léčí s arteriální hypertenzí, hypercholesterolemií, nemá onkologickou anamnézu. Kouří do 5 cigaret za den, alkohol maximálně 1–2 piva týdně. Z léků užívá pouze antihypertenziva (perindopril) a statiny (rosuvastatin v dávce 20 mg 1 × denně) po dobu jednoho roku. Byl proveden podrobný skrining k vyloučení jiných příčin PNP: biochemické vyšetření vč. ledvinových a jaterních funkcí, glykemie, kyseliny močové, kreatininkinázy, myoglobinu, CRP, CIK, revmatoidního faktoru, lipidového souboru, hormonů štítné žlázy, hladiny vitamínů B12 a folátů, RRR (rychlá reaginová reakce), TPHA (treponema pallidum hemaglutinační test), protilátky proti hepatitidám (HbSag, HAV, HCV), proti HIV, ANA (antinukleární protilátky), ANCA (antineutrofil cytoplasmatic antibodies), ENA (extractable nuclear antigens), protilátky proti fosfolipidům a gliadinu, ELFO bílkovin, dále hematologické a likvorologické vyšetření (to s od-

stupem cca 1 rok od vzniku potíží), včetně oligoklonálních pášů a protilátek proti boreliím a klišťové encefalitidě, protilátek anti-GQ1b. Všechny výsledky byly normální. Jelikož jakoukoliv další symptomatickou léčbu pacient odmítl a nebyl nalezen jiný etiologický faktor rozvoje polyneuropatického postižení, byly po dohodě s ním vysazeny statiny a prozatím ponechána pouze dietní opatření. Postupně dochází (v průběhu cca 7–8 měsíců) prakticky k úplné regresi subjektivních potíží (bez aplikace medikamentů). Bylo plánováno kontrolní EMG vyšetření, ke kterému se však pacient již nedostavil.

Statiny (v současné době se užívají v ČR lovastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin a rosuvastatin) mají jednoznačně prokázaný účinek na snížení kardiovaskulárního rizika u pacientů s hypercholesterolemií [2]. Redukují hladinu endogenního cholesterolu inhibicí HMG-CoA (hydroxymethylglutaryl-koenzym A) reduktázy-enzymu nezbytného k syntéze cholesterolu. Kromě tohoto účinku působí antiproliferativně, protizánětlivě a pomáhají restaurovat endoteliální aktivitu. Jsou obecně dobře tolerovány a jejich nežádoucí účinky jsou relativně vzácné. Z nich je nejznámější myotoxicita, jejíž prevalence bývá uváděna různě (v závislosti na definici myopatie a designu studií) od 5 do 15 % [3]. Jedním z možných, avšak doposud nevyjasněných účinků statinů je jejich vliv na periferní nervový systém. Již řadu let jsou popisovány jednotlivé kazuistické případy (velmi podobné i námi prezentovanému případu), které tuto vazbu podporují – prakticky vždy s obrazem axonální PNP a regresí potíží po několika měsících až letech od vysazení preparátu [4]. Co se týče studií s větším počtem pacientů, ty vycházejí značně rozporuplně. Práce milánských autorů (populační studie s cca 2 000 pacienty) prokázala slabý, ale signifikantní vliv hypolipidemik (statinů i fibrátů) na rozvoj periferní neuropatie (OR 1,27) [5]. Prospektivní dvouletá studie olomouckých autorů dokumentovala elektrofyziologicky prokazatelné postižení

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

Z. Kadaňka Jr.

Neurologická klinika LF MU a FN Brno



MUDr. Zdeněk Kadaňka Jr.

Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

email: zdenek.kadanka@fnbrno.cz

Přijato k recenzi: 15. 9. 2017

Přijato do tisku: 14. 12. 2017

periferního nervového systému u pacientů užívajících 20 mg simvastatinu denně se signifikantní prodloužení F-vln na dolních končetinách. Toto postižení však bylo klinicky němé [6]. V jiné, dvojité slepé, randomizované studii u pacientů s diabetickou PNP byl zjištěn naopak pozitivní vliv atorvastatinu na elektrofyziologické parametry PNP, i když velmi mírný (zlepšení motorického vedení bylo o 5 %, u F-vln se nezměnilo) [7]. Zásadní práci publikovali dánští autoři, kteří nezjistili zvýšené riziko rozvoje PNP při užívání statinů v souboru 370 nemocných s idiopatickou PNP v porovnání s kontrolami v obecné populaci (20× více jedinců než těch s PNP). V předchozí studii ovšem tuto asociaci nalezli. Nenašli ani podskupinu závislou na době užívání statinů či jejich dávce [8]. Titíž autoři přitom v r. 2002 publikovali článek se závěrem, že statiny představují podstatné riziko pro vznik PNP [9]. Použili populační registry výskytu PNP nejasné geneze. OR se statiny bylo 3,7 (95% CI 1,8–7,6) pro všechny případy a 14,2 pro diagnózy jisté (dg. idiopa-

tické PNP). Při užívání statinů dva a více roků pak bylo OR 26,4 (7,8–45,4) pro případy jisté idiopatické PNP. Tyto zcela rozdílné výsledky podobně designovaných studií si autoři vysvětlují podstatně vyšším (teměř 2násobným) počtem pacientů v recentní práci, dále tím, že do novější studie zahrnuli pouze pacienty s PNP verifikovanou při EMG vyšetření, z původní studie nebyli vyřazeni pacienti s porušenou glukózovou tolerancí, a také tím, že se statiny nyní předepisují podstatně širšímu spektru pacientů. Není jasný ani vztah mezi délkou trvání podávání statinů a počátkem klinických příznaků PNP (ty se mohou objevit po dnech, ale i letech užívání léku), ani mezi závislostí na dávce léku a rozvojem PNP [8]. Nejsou též známy důkazy o zlepšení klinického stavu při přechodu na jiný statin. Mechanismus, kterým mohou statiny způsobovat periferní neuropatii, přesně neznáme. Uvažuje se o snížení syntézy ubiquinonu, což je důležitý enzym mitochondriálního respiračního řetězce. To má za následek postižení metabolismu neuronu a axonopatii. Užití statinů je též spojeno s degenerací senzitivních a autonomních vláken. Vzorec abnormalit, např. degenerace proximálních a ušetření distálních vlá-

ken, odpovídá relativně krátkodobému procesu s postižením dorzálních kořenů a autonomních ganglií. Statiny asociovaná senzitivní a autonomní gangliopatie je však mírná [10].

Riziko postižení periferního nervového systému při léčbě statiny zůstává nejasné. Pravděpodobně existuje, je ovšem extrémně nízké (vzhledem k vysokému počtu preskribovaných preparátů) a ve většině případů spíše subklinické – na úrovni drobných EMG abnormalit. Pokud však vyloučíme všechny jiné příčiny PNP, musíme brát v potaz i tuto možnost a v indikovaných případech (výrazné subjektivní potíže, těžší nález na EMG apod.) zvážit vysazení preparátu. Je vhodné se pacientů, kteří jsou dlouhodobě léčeni statiny, cíleně dotazovat i na eventuální polyneuropatické potíže s případným následným doplněním EMG vyšetření. Pro pravidelné EMG sledování nemocných užívajících statiny (vč. detekce PNP) však není dostatek dat.

Literatura

1. Lewington S, Whitlock G, Clarke R et al. 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. *Prospective Studies Collaboration*. *Lancet* 2007; 370(9602): 1829–1839.

2. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9326): 7–22.

3. Skilving I, Eriksson M, Rane et al. Statin-induced myopathy in a usual care setting – a prospective observational study of gender differences. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72(10): 1171–1176. doi: 10.1007/s00228-016-2105-2.

4. Jeppesen U, Gaist D, Smith T et al. Statins and peripheral neuropathy. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 54(11): 835–838.

5. Corrao G, Zamboni A, Bertu L et al. Lipid lowering drugs prescription and the risk of peripheral neuropathy: an exploratory case-control study using automated databases. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58(12): 1047–1051. doi: 10.1136/jech.2003.013409.

6. Otruba P, Kanovsky P, Hlustik P. Treatment with statins and peripheral neuropathy: results of 36-months a prospective clinical and neurophysiological follow-up. *Neuro Endocrinol Lett* 2011; 32(5): 688–690.

7. Zangiabadi N, Shafiee K, Alavi KH et al. Atorvastatin treatment improves diabetic polyneuropathy electrophysiological changes in non-insulin dependent diabetic patients: a double blind, randomized clinical trial. *Minerva Endocrinol* 2012; 37(2): 195–200.

8. Svendsen TK, Nørregaard Hansen P, García Rodríguez LA et al. Statins and polyneuropathy revisited: case-control study in Denmark, 1999–2011. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83(9): 2087–2095. doi: 10.1111/bcp.13298.

9. Gaist D, Jeppesen U, Andersen L et al. Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. *Neurology* 2002; 58(9): 1333–1337.

10. Novak P, Pimentel DA, Sundar B et al. Association of statins with sensory and autonomic ganglionopathy. *Front Aging Neurosci* 2015; 7: 191. doi: 10.3389/fnagi.2015.00191.