

Neuroprotektivní účinky statinů

prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA¹, PharmDr. Aleš Dvořák, MBA²

¹Neurologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a FNKV, Praha

²Nezávislý konzultant ve farmacii, Praha

Statiny se využívají pro léčbu primární hypercholesterolemie a dyslipidemie. Významně snižují kardiovaskulární riziko v primární i sekundární prevenci. V České republice se nejvíce používají atorvastatin a rosuvastatin, méně simvastatin a fluvastatin. Při léčbě statiny je třeba stanovit cílové hodnoty HDL cholesterolu, zvolit vhodný režim (případně s doplňkovou léčbou ezetimibem). Po jejich nasazení se také mohou vyskytovat nežádoucí účinky (nevolnost, únava, myalgie, vzácně statinová myopatie). Řadou studií je prokázáno, že statiny mají neuroprotektivní účinky na mozkovou tkáň. Mohou přestupovat hematoencefalickou bariéru a snížit aktivaci mikroglie i následné vyplavování prozánětlivých mediátorů. Za patologických podmínek navozují v mozku vazodilataci, inhibici proliferace buněk hladkého svalstva ve stěně cév, zlepšují funkci endoteliálních buněk, stabilizují aterosklerotický plát. Mají antiagregační, antioxidantní a protizánětlivý účinek.

Klíčová slova: statiny, neuroprotektivní účinek, statinová myopatie, mozková tkáň.

Statins and neuroprotective effects

Statins are used to treat primary hypercholesterolemia and dyslipidemia. They significantly reduce cardiovascular risk in primary and secondary prevention. In the Czech Republic, atorvastatin and rosuvastatin are the most used drugs, otherwise simvastatin and fluvastatin are less prescribed. For statin therapy, appropriate HDL cholesterol target values should be established, and special regimen with adjunctive therapy with ezetimibe in selected patients. Drug side effects may occur with statin therapy, such as nausea, fatigue, myalgia, rarely statin myopathy. A number of studies have shown that statins have neuroprotective effects on the brain tissue. They can cross the blood-brain barrier and reduce microglia activation followed by subsequent leaching of proinflammatory mediators. Under pathological conditions, statins induce vasodilation in the brain, inhibit the proliferation of smooth muscle cells in the vessel wall, improve endothelial cell function, and stabilize the atherosclerotic plaque. They have antiplatelet, antioxidant and anti-inflammatory effect.

Key words: statins, neuroprotective effect, statin myopathy, brain tissue.

Úvod

Statiny jsou jednou z nejpoužívanějších skupin léčiv, které se využívají pro léčbu primární hypercholesterolemie a dyslipidemie. Jejich dlouhodobé užívání vede prokazatelně ke snížení kardiovaskulárního rizika v primární i sekundární prevenci. Významně snižují hladinu cholesterolu; mají pozitivní vliv na snížení mortality a morbiditu kardiovaskulárních chorob (Gupta et al., 2018).

Statiny patří do širší skupiny hypolipidemik, kam zařazujeme také fibráty (fenofibrát

a ciprofibrát) a ezetimib. Existují též fixní kombinace statinu s fibrátem (fenofibrát a simvastatin), statinu s ezetimibem a statinu s dalšími látkami (antihypertenziva aj.).

V poslední době se objevuje velké množství studií, které zkoumají možný neuroprotektivní účinek statinů na mozkovou tkáň. Přestupují přes hematoencefalickou bariéru, pozitivně ovlivňují mikroglie a snižují vyplavování prozánětlivých mediátorů, působí také antioxidantně. V článku uvádíme stručnou historii objevu statinů, jejich mechanismus účinnosti,

metabolismus, lékové interakce a hlavní nežádoucí účinky. Stručně uvádíme specifiky léčby u seniorů. V dalším textu dále pojednáváme o neuroprotektivních účincích statinů u jednotlivých neurologických onemocnění.

Historie

Objev statinů nebyl náhodnou událostí, ale výsledkem cíleného výzkumu přírodních látek, které by zásadním způsobem inhibovaly biosyntézu cholesterolu (Tobert et al., 2003). První statin mevastatin byl izolován



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA, ivana.stetkarova@fnkv.cz
Neurologická klinika 3. LF UK a FNKV, Ruská 87, 100 00 Praha 10

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(1): 45–49

Článek přijat redakcí: 18. 5. 2020

Článek přijat k publikaci: 5. 6. 2020

Tab. 1. Úvodní a ekvivalentní dávky statinů v mg v korelaci se snížením hladiny LDL-C (podle Law et al., 2003; Jones et al., 2003)

Úvodní dávka statinů (mg)						
Úvodní dávka (mg)	10–20	20	10–20	40	10, 5 při hypotyreóze, věk > 65 let, asijská populace	20
V případě vyšších cílových hodnot LDL-C	40 při > 45 %	40 při > 25 %	20 při > 20 %	–	20 při LDL-C > 4,87 mmol/l	40 při > 45 %
Optimální doba užití	kdykoli	večer	s večerním jídlem	kdykoli	kdykoli	večer
Ekvivalentní dávka statinů (mg)						
Snížení hladiny LDL-C (%)	Atorvastatin	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
10–20	–	20	10	10	–	5
20–30	–	40	20	20	–	10
30–40	10	80	40	40	5	20
40–45	20	–	80	80	5–10	40
46–50	40	–	–	–	10–20	80*
50–55	80	–	–	–	20	–
56–60	–	–	–	–	40	–

*Dávka 80 mg se nedoporučuje vzhledem ke zvýšenému riziku rhabdomyolýzy

v 70. letech jako působek plísně *Penicillium citrinum*. Nikdy však nedosáhl klinického využití. Přírodního původu jsou ještě lovastatin a pravastatin, ostatní statiny jsou vyráběny synteticky nebo polosynteticky.

V České republice se nejvíce v současné době používají v praxi atorvastatin a rosuvastatin, méně simvastatin a fluvastatin. V některých částech světa se může vyskytovat lovastatin, což je první statin schválený ke klinickému užití na sklonku 80. let. Způsobuje však zvýšení kreatin-fosfokinázy a zažívací potíže. V zahraničí se dále používají pravastatin a pitavastatin.

Mechanismus účinku

Statiny inhibují intracelulární 3 β -hydroxy-3 β -methylglutaryl-koenzym A reduktázu (HMGCR), klíčový enzym při syntéze mevalonátu, který je zásadním stavebním kamenem pro cholesterol a další důležité substance. Ke snížení hladiny cholesterolu dochází zvláště v hepatocytech, zvýší se transkripce LDL receptorového genu a následně exprese těchto receptorů na buněčných membránách.

Statiny působí také na syntézu a vychytávání VLDL částic, a tím snižují hladinu triacylglycerolů (triglyceridů). Léčba statiny snižuje hladinu celkového cholesterolu o 20–40 %, LDL cholesterolu (LDL-C) o 30–50 % ve střed-

ně intenzivním režimu a o více než 50 % ve vysocí intenzivním režimu; triglyceridy obvykle o 10–20 % (Vráblík, 2016). Zároveň nastává vzestup HDL cholesterolu (HDL-C) o 1–10 %. Dochází též ke změnám apolipoproteinů. Ukazatel hladiny aterogenních lipoproteinových částic apo B klesá, zatímco ukazatel pro antiaterogenní lipoproteiny apo A-I je na vzestupu (Mach et al., 2018).

Atorvastatin, rosuvastatin a pitavastatin patří mezi statiny s mohutnějším účinkem a delším biologickým poločasem. Razantněji snižují hladiny triglyceridů. Rosuvastatin v dávce 5 mg snižuje LDL-C stejně jako maximální dávka simvastatinu. Účinek na zvýšení hladiny HDL-C je u simvastatinu ve srovnání s rosuvastatinem poloviční. Při mírné dyslipidemii, kdy je třeba snížit hladinu LDL-C o třetinu, je simvastatin stran účinnosti rovnocenný (Law et al., 2003). Úvodní a ekvivalentní dávky statinů v mg v korelaci se snížením hladiny LDL-C jsou uvedeny přehledně v tabulce 1 (Law et al., 2003; Jones et al., 2003). Nízká odezva na léčbu statiny v klinických studiích bývá do jisté míry způsobena špatnou spoluprací pacienta při léčbě. Roli mohou hrát i genetické předpoklady. V případě nesnášenlivosti vyšší dávky statinu lze kombinovat statin s dalším hypolipidemikem (např. ezetimibem) (Wilson et al., 2019).

Analýza výsledků studie JUPITER (n = 17 802) ukázala, že preventivně podávaný rosuvastatin v dávce 20 mg denně osobám se zvýšenou hladinou hs-CRP a normální hladinou cholesterolu snižuje jeho hladinu téměř o polovinu (o 48 %). Statisticky signifikantně snižuje proti placebu riziko vzniku cévní mozkové příhody (Mora, 2012). Přínos preventivní léčby se projevil zejména u vysocí rizikových osob (starší než 70 let, kuřáci, hypertonici, osoby s vysokým Framinghamským rizikovým skóre a lidé s vysokou hladinou hs-CRP) (Ridker et al., 2008).

Rozsáhlá meta-analýza 26 studií s více než 170 000 účastníků zjistila, že léčba statiny při každém snížení LDL-C o 1 mmol/l redukuje riziko závažných koronárních příhod o 23 %, úmrtí z kardiovaskulární příčiny o 20 %, iktů o 17 % a celkové mortality o 10 % během následujících pěti let (CTT, 2012).

Metabolismus a lékové interakce

Kromě pitavastatinu, pravastatinu a rosuvastatinu podléhají statiny metabolismu v játrech prostřednictvím izoenzymů cytochromu P450. Léčiva metabolizovaná izoenzymem 3A4 mohou potenciálně vytvářet významné interakce se statiny, což platí hlavně pro simvastatin, a zvyšovat tak riziko myopatie a rhabdomyolýzy (makrolidová antibiotika, antidepresiva SSRI, azolová antimykotika, cyklosporin, amiodaron, antagonisté Ca²⁺, grapefruitová šťáva, aj.). Při léčbě vysocí účinnými statiny nebo při podávání vysokých dávek statinů může dojít k mírnému zvýšení hladiny alanin-aminotransferázy u 0,5–2 % pacientů. Nebylo však prokázáno, že statiny zhoršují nebo vyvolávají jaterní onemocnění (Newman et al., 2019).

Nežádoucí účinky léčby

Zkušenosti z praxe ukazují, že po nasazení statinů se mohou přechodně objevit bolesti hlavy, nauzea a výraznější únava.

Vzácnějším, ale velmi závažným nežádoucím účinkem, je statinová myopatie (Newman et al., 2019), případně svalové symptomy spojené se statiny (SAMS). Klinické příznaky statinové myopatie jsou rozsáhlé. Zahrnují asymptomatické průběhy, kde je přítomné pouhé zvýšení kreatinínázy v séru, přes výraznou symptomatologii spojenou se svalovou sla-

bostí či rozpadem svalových vláken (rhabdomyolýzou) s 10% mortalitou. Rhabdomyolýza je naštěstí velmi vzácná (1–3 případy/100 000 pacient/roků). Je zvýšená hladina kreatinkinázy, dochází k nekróze svalové tkáně, vzniká myoglobinurie a to vše vede až k selhání ledvin. Randomizované kontrolované a kohortové studie udávají 1–5% incidenci statinové myopatie, ale skutečný výskyt je v klinické praxi odhadován na 10–15 % (Bednařík et al., 2017). Statinová myopatie se vyskytne obvykle do jednoho roku od nasazení léčby a je částečně či plně reverzibilní po vysazení statinů (Cham et al., 2010). Výjimkou je nově popsaná statiny indukovaná nekrotizující autoimunitní myopatie asociovaná s autoprotilátkami proti HMGR, objevující se obvykle roky po zavedení léčby statiny a vyžadující imunomodulační léčbu (Bednařík et al., 2017).

Při výskytu svalových bolestí je zapotřebí léčbu přerušit. Doporučuje se poté vyzkoušet nejméně dva další statiny, než je konstatována statinová intolerance. Například u atorvastatinu a rosuvastatinu není léčba spojena s vyšším výskytem myalgií/myopatií či jiných nežádoucích účinků (Wlodarczyk et al., 2008). K rizikovým faktorům rozvoje myopatie patří také vyšší věk, akutní infekce, diabetes mellitus, nedostatek vitamínu D, hypotyreóza, revmatoidní artritida, vysoká konzumace alkoholu, vysoká fyzická zátěž a další (Collins et al., 2016).

Známe je též zvýšené riziko dysglykemie s případným rozvojem diabetes mellitus typu 2 (1 případ na 255 pacientů léčených čtyři roky statinem). Riziko je vyšší při léčbě statiny ve vyšších dávkách, starších osob, obézních pacientů a při zvýšené inzulinové rezistenci (Collins et al., 2016). Absolutní snížení výskytu kardiovaskulárních příhod u vysoce rizikových pacientů nicméně jednoznačně převažuje nad rizikem nového výskytu diabetes mellitus.

V metaanalýze CTT (2012) bylo zjištěno relativní zvýšení rizika hemoragického iktu o 21 % při snížení LDL-C o 1 mmol/l. Další studie však zvýšené riziko neprokázaly a je třeba zmínit, že přínos statinů v léčbě ischemického iktu toto riziko významně převažuje.

Léčba ve stáří

U osob starších 80 let nejsou randomizované kontrolované studie se statiny.

Randomizované a observační studie u 75letých a starších pacientů podporují myšlenku sekundární prevence aterosklerotické kardiovaskulární choroby (ASCVD) statiny, avšak doklady o přínosu primární prevence u starších osob nejsou jednoznačné. Nicméně primární prevence je možná, nebyly zjištěny výrazné nežádoucí účinky, které by nastaly při léčbě statiny (Newman et al., 2019). Je třeba přihlídnout ke komorbiditám, další souběžné léčbě a výrazně vyšší „vulnerabilitě“ těchto pacientů (CTT, 2019).

Neuroprotektivní účinky

Statiny mohou zejména za patologických podmínek modulovat řadu procesů v lidském těle i v samotném mozku. Navozují vazodilataci, inhibici proliferace buněk hladkého svalu ve stěně cév, zlepšují funkce endoteliálních buněk, stabilizaci aterosklerotického plátu, aj. Důležitý je také jejich antiagregační, antioxidantní a protizánětlivý účinek (Liao et al., 2005). Mikroglie, buňky v nervové tkáni, komunikují s neurony i astrocyty, účastní se imunitních procesů. Jsou součástí vrozeného primárního imunitního systému. K jejich aktivaci dochází při traumatu, infekci, neurodegeneraci, zánětu. Detekují poškození nervové tkáně, chovají se též jako fagocyty. Způsobují sekreci prozánětlivých mediátorů. Fungují tedy jako „technický správce“ v centrálním nervovém systému. Nekontrolovaný zánět nervových buněk se významně podílí na řadě neurologických onemocnění, v nichž statiny hrají důležitou neuroprotektivní roli. Jde zejména o neurodegenerativní nemoci (Bagheri et al., 2019) – Parkinsonova nemoc, Alzheimerova demence (Lokhandwala et al., 2020), Huntingtonova choroba (Schulz et al., 2019), spinocerebelární ataxie, spinální svalová atrofie, amyotrofická laterální skleróza, stavy po poranění mozku, roztroušená skleróza (Ciurleo et al., 2014) nebo cévní mozková příhoda.

Statiny mohou přestupovat hematoencefalickou bariéru a snížit aktivaci mikroglie i následné vyplavování prozánětlivých mediátorů, což bylo zjištěno v experimentálních studiích. Příznivý vliv statinů na zmírnění rozvoje řady neurologických onemocnění byl prokázán v metaanalýzách a retrospektivních studiích (Bagheri et al., 2019).

Cévní mozková příhoda

Preklinické i klinické studie naznačují možné neuroprotektivní účinky po ischemické cévní mozkové příhodě. Užívání statinu před iktem a v průběhu hospitalizace se ukázalo jako prognosticky příznivá okolnost, zatímco vysazení léčby prognózu významně zhoršilo. Kromě toho bylo meta-analýzou zjištěno, že nižší incidence iktů je v pozitivní korelaci se snížením hladiny celkového cholesterolu. Statiny podporují neurogenezi u dospělých osob na více úrovních. Jednotlivé statiny však mají různé vyjádřené neuroprotektivní účinky, které se mohou v konečném důsledku výrazně lišit (McFarland et al., 2018).

Statiny mohou být také neuroprotektivní při spontánním intracerebrálním krvácení díky sekundárním pochodům v okolním mozkovém parenchymu (Chen et al., 2019). Účinek se zaměřuje na klíčové buněčné signalizační cesty, které kontrolují proliferaci, přilnavost, migraci, produkci cytokinů a tvorbu reaktivních kyslíkových radikálů. Preklinické studie prokázaly neuroprotektivní a regenerační účinky statinů, včetně zlepšení neurologických funkcí, snížení mozkového edému, zvýšené angiogeneze a neurogeneze, zrychleného vstřebání hematomu a snížené zánětlivé buněčné infiltrace (Karki et al., 2009, Yang et al., 2011). V retrospektivních klinických studiích byl zjištěn menší výskyt edému kolem intracerebrálního hematomu, nižší úmrtnost a lepší funkční výsledky u pacientů, kteří užívali statiny před krvácivou cévní mozkovou příhodou (Lei et al., 2014; Tapia-Perez et al., 2013). V několika dalších klinických studiích byla také pozorována nižší úmrtnost a lepší funkční schopnost u pacientů, kteří po příhodě pokračovali v léčbě statiny nebo ji po příhodě zahájili (Chen et al., 2015; Tapia-Perez et al., 2015). Analýza podskupiny pacientů z randomizované studie SPARCL (Amarenco et al., 2006) vyvolala obavy z potenciálně zvýšeného rizika opakujícího se krvácení u pacientů s předchozí krvácivou cévní mozkovou příhodou, kterým byly podávány statiny (Goldstein et al., 2008).

Nicméně většina studií se statiny neprokázala spojitost mezi užíváním statinu a zvýšeným rizikem krvácení. Problémem je také variabilní dávkování statinů, užívání statinů před příhodou a úzký selektivní výběr pacientů (Vergouwen et al., 2008).

Roztroušená skleróza

Imunomodulační působení statinů u roztroušené sklerózy se projevuje snížením buněčné migrace a regulací na úrovni hematoencefalické bariéry, udržováním a diferenciací regulačních (supresorových) T-lymfocytů (Ntolkeras et al., 2019), posunem fenotypu T-lymfocytů Th1 k Th2 (Th značí pomocný T lymfocyt), inhibicí Th17, supresí prezentace antigenu prostřednictvím třídy MCH II či zmenšením ztráty oligodendrocytů. Protizánětlivý účinek statinů snižuje rozvoj mozkové atrofie u roztroušené sklerózy, čímž oddaluje celkovou disabilitu (Chataway et al., 2014). V retrospektivní studii (Lanzillo et al., 2019) bylo zjištěno, že podávání atorvastatinu u pacientů léčených interferonem beta pro relabující remitující roztroušenou sklerózu snížilo riziko progresu podle klinické škály disability EDSS, a to na rozdíl od pacientů, kteří byli léčeni pouze interferonem beta a placebem. Nebyl prokázán vliv atorvastatinu na četnost relapsů.

Alzheimerova choroba

Neuroprotektivní účinky statinů byly pozorovány též u Alzheimerovy choroby. V experimentálních podmínkách se po užití statinů prokázalo snížení tvorby beta-amyloidních plaků (Alam et al., 2018). Je to způsobeno narušením enzymatické funkce sekretázy, čímž dojde k potlačení zánětlivých procesů. Sekretázy α , β a γ jsou proteázy štěpící transmembránové proteiny, jejich substrátem je kromě dalších také amyloidový prekurzorový protein (APP). Všechny tři jsou schopné štěpit APP, přičemž

sekretáza β a γ tvoří β amyloid, který příčinně souvisí s Alzheimerovou chorobou. Sekretáza α , jejíž „upregulaci“ statiny navozují, vytváří z APP proteinový produkt o délce 26 aminokyselin, který zřejmě s Alzheimerovou chorobou nesouvisí. Sekretázu β statiny potlačují.

V epidemiologických studiích se při užívání statinů prokázalo snížení výskytu Alzheimerovy choroby a vzniku kognitivní dysfunkce po různých operacích (Alam et al., 2018). Vzájemné příčinné vztahy s Alzheimerovou chorobou se však liší při použití jednotlivých statinů. Vliv má také pohlaví a etnikum. Observační i randomizované studie zatím přinesly protichůdné výsledky. Chybějí kvalitní údaje o celkovém výskytu Alzheimerovy demence při užívání statinů.

Parkinsonova nemoc

Neuroprotektivní působení se objevuje i u Parkinsonovy nemoci (Fracassi et al., 2019). V rozsáhlé metaanalýze 17 studií bylo zjištěno, že dlouhodobé užívání statinů (zejména atorvastatinu) bylo spojeno s nižším výskytem Parkinsonovy nemoci u sledovaných pacientů (Yan et al., 2019). Statiny mohou snížit poškození dopaminergních neuronů inhibicí tvorby mevalonátu. Mohou též snížit další enzymatické dysfunkce, které se podílejí na rozvoji neurodegenerativních onemocnění.

Huntingtonova nemoc

Ve studii u jedinců s ještě asymptomatickou Huntingtonovou chorobou bylo užívání

statinu pro hyperlipidemii nebo kardiovaskulární riziko spojeno s relativně pozdějším nástupem onemocnění (Schultz et al., 2019). Tyto poznatky rovněž naznačují, že statiny mohou v raném stadiu nemoci působit neuroprotektivně. Mechanismus účinku pravděpodobně souvisí s antioxidačními vlastnostmi statinů, neboť oxidativní stres hraje významnou roli v patogenezi Huntingtonovy choroby.

Epilepsie

Mechanismus antiepileptického působení statinů může mít souvislost s potlačením neuroinflamatorních procesů. Statiny snižují hladinu prozánětlivých cytokinů a též zasahují do syntézy oxidu dusnatého, který má prokonvulzivní účinek (Quintana-Pájaro et al., 2018).

Závěr

V článku jsme chtěli ukázat na zajímavé účinky dlouhodobé léčby statiny, které se v poslední době v literatuře objevují. Jde o neuroprotektivní a neuromodulační působení statinů u pacientů s některými neurologickými onemocněními, zejména neurodegenerativními nebo chronickými zánětlivými chorobami. Pacienti, kteří užívali statiny v hypolipidemické indikaci nebo pro vysoké kardiovaskulární riziko, měli oddálený nástup, případně příznivější průběh dalších komorbidních onemocnění.

Práce byla podpořena výzkumným projektem UK Progres Q35, UNCE/MED/002.

LITERATURA

1. Alam A, Hana Z, Jin Z, Suen KC, Ma D. Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment. *EBioMedicine* 2018; 37: 547–556.
2. Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A III, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillensen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; 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: 549–559.
3. Bagheri H, Ghasemi F, Barreto GE, Sathyapalan T, Jamialahmadi T, Sahebkar A. The effects of statins on microglial cells to protect against neurodegenerative disorders: A mechanistic review. *Biofactors* 2019 Dec 17. doi: 10.1002/biof.1597.
4. Bednářik J, Vičková E, Horák T. Statinová myopatie. *Neurol. praxi* 2017; 18(1): 15–19.
5. Ciarleo R, Bramanti P, Marino S. Role of statins in the treatment of multiple sclerosis. *Pharmacol Res* 2014; 87: 133–143.
6. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, Blumenthal R, Danesh J, Smith GD, DeMets D, Evans S, Low M, MacMahon S, Martin S, Neal B, Poulter N, Preiss D, Ridker P, Roberts I, Rodgers A, Sandercock P, Schulz K, Sever P, Smeeth L, Wald N, Yusuf S, Peto R. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*

- 2016; 388: 2532–2561.
7. Fracassi A, Marangoni M, Rosso P, Pallottini V, Fioramonti M, Siteni S, Segatto M. Statins and the Brain: More than Lipid Lowering Agents? *Curr Neuropharmacol* 2019; 17(1): 59–83.
8. Goldstein LB, Amarencu P, Szarek M, Callahan A III, Hennerici M, Sillensen H, Zivin JA, Welch KM; SPARCL Investigators. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2008; 70: 2364–2370.
9. Gupta A, Mackay J, Whitehouse A, Godec T, Collier T, Pocock S, Poulter N, Sever P. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *Lancet* 2018; 392(10153): 1127–1137.
10. Cham S, Evans MA, Denenberg JO, Golomb BA. Statin-associated muscle-related adverse effects: a case series of 354 patients. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 541–553.
11. Chataway J, Schuerer N, Alsanousi A, Chan D, MacManus D, Hunter K, Anderson V, Bangham CHRM, Clegg S, Nielsen C, Fox NC, Wilkie D, Nicholas JM, Calder VL, Greenwood J, Frost C, Nicholas R. Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis

- (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2014; 383(9936): 2213–2221.
12. Chen CJ, Ding D, Ironside N, Buell TJ, Elder LJ, Warren A, Adams AP, Ratcliffe SJ, James RF, Naval NS, Worrall BB, Johnston KC, Southerland AM. Statins for neuroprotection in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2019; 93(24): 1056–1066.
13. Chen PS, Cheng CL, Chang YC, Kao Yang YH, Yeh PS, Li YH. Early statin therapy in patients with acute intracerebral hemorrhage without prior statin use. *Eur J Neurol* 2015; 22: 773–780.
14. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581–590.
15. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019; 393: 407–415.
16. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92(2): 152–160.

17. Karki K, Knight RA, Han Y, et al. Simvastatin and atorvastatin improve neuro-logical outcome after experimental intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2009; 40: 3384–3389.
18. Lanzillo R, Moccia M, Russo CV, Carotenuto A, Nozzolillo A, Petruzzio M, Palladino R, Chataway J, Brescia Morra V. Therapeutic lag in reducing disability progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: 8-year follow-up of two randomized add-on trials with atorvastatin. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 28: 193–196.
19. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326(7404): 1423.
20. Lei C, Wu B, Liu M, Chen Y. Association between statin use and intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 2014; 21: 192–198.
21. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 89–118.
22. Lokhandwala A, Hanna K, Gries L, Zeeshan M, Dittilo M, Tang A, Hamidi M, Joseph B. Preinjury Statins Are Associated With Improved Survival in Patients With Traumatic Brain Injury. *J Surg Res* 2020; 245: 367–372.
23. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E, Backer G, Hegele RA, Hovingh GK, Jacobson TA, Krauss RM, Laufs U, Leiter LA, März W, Nordestgaard BG, Raal FJ, Roden M, Santos RD, Stein EA, Stroes ES, Thompson PD, Tokgozoğlu L, Vladutiu GD, Gencer B, Stock JK, Ginsberg HN, Chapman MJ, European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J* 2018; 39(27): 2526–2539.
24. McFarland AJ, Davey AK, McDermott CM, Grant GD, Lewohl J, Anoopkumar-Dukie S. Differences in statin associated neuroprotection corresponds with either decreased production of IL-1 β or TNF- α in an in vitro model of neuroinflammation-induced neurodegeneration. *Toxicol Appl Pharmacol* 2018; 344: 56–73.
25. Mora S, Glynn RJ, Boekholdt SM, Nordestgaard BG, Kastelein JJ, Ridker PM. On-treatment non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, triglycerides, and lipid ratios in relation to residual vascular risk after treatment with potent statin therapy: JUPITER (justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1521–1528.
26. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL 2nd, Goldstein LB, Chin C, Tannock LR, Miller M, Raghuveer G, Duell PB, Brinton EA, Pollak A, Braun LT, Welty FK; American Heart Association Clinical Lipidology, Lipoprotein, Metabolism and Thrombosis Committee, a Joint Committee of the Council on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019; 39(2): e38–e81.
27. Ntoulkeras G, Barba C, Mavropoulos A, Vasileiadis GK, Dardiotis E, Sakkas LI, Hadjigeorgiou G, Bogdanos DP. On the immunoregulatory role of statins in multiple sclerosis: the effects on Th17 cells. *Immunol Res* 2019; 67(4–5): 310–324.
28. Quintana-Pájaro LJ, Ramos-Villegas Y, Cortecero-Sabalza E, Joaquim AF, Agrawal A, Narvaez-Rojas AR, Moscote-Salazar LR. The Effect of Statins in Epilepsy: A Systematic Review. *J Neurosci Rural Pract* 2018; 9(4): 478–486.
29. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359(21): 2195–207.
30. Schultz JL, Nopoulos PC, Killoran A, Kamholz JA. Statin use and delayed onset of Huntington's disease. *Mov Disord* 2019; 34(2): 281–285.
31. Tapia-Perez JH, Rupa R, Zilke R, Gehring S, Voellger B, Schneider T. Continued statin therapy could improve the outcome after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Rev* 2013; 36: 279–287.
32. Tapia Perez JH, Yildiz OC, Schneider T, Nimsky C. Meta-analysis of statin use for the acute therapy of spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 2521–2526.
33. Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2(7): 517–526.
34. Vergouwen MD, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YB. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2008; 39: 497–502.
35. Vráblík M. Farmakoterapie dyslipidemie 2. vydání, Maxdorf Praha 2016.
36. Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, Khera A, Kosinski AS, Kuvlin JT. Systematic Review for the 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): e1144–e1161.
37. Włodarczyk J, Sullivan D, Smith M. Comparison of benefits and risks of rosuvastatin versus atorvastatin from a meta-analysis of head-to-head randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 2008; 102(12): 1654–1662.
38. Yan J, Qiao L, Tian J, Liu A, Wu J, Huang J, Shen M, Lai X. Effect of statins on Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(12): e14852.
39. Yang D, Knight RA, Han Y, Karki K, Jianfeng Z, Ding C, Chopp M, Seyfried D. Vascular recovery promoted by atorvastatin and simvastatin after experimental intracerebral hemorrhage: magnetic resonance imaging and histological study. *J Neurosurg* 2011; 114: 1135–1142.