

Statiny a jejich vliv na periferní nervový systém

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.

Neurologická klinika FZS Univerzity Pardubice a PKN, Pardubice

Projevy aterosklerózy jsou nejčastějším patogenetickým faktorem cévních chorob. V léčbě i prevenci arterosklerózy se používají statiny, fibráty a ezetimib. Statiny jsou inhibitory HMG-CoA reduktázy a blokují nejen syntézu cholesterolu, ale i syntézu dalších důležitých látek – např. koenzymu Q10. Z nežádoucích účinků statinů jsou nejčastější poruchy svalů, jen zcela zřídka poruchy nervosvalového přenosu a rovněž jsou popisovány změny periferního nervového systému (PNS). V současné době došlo k přehodnocení dřívějších epidemiologických údajů a výskyt periferní neuropatie (senzitivně motorické, axonální, s postižením vláken se závislostí na délce) je málo častý. Statiny však mají vliv na vznik senzitivní a autonomní ganglionopatie a rovněž na manifestaci ALS (amyotrofické laterální sklerózy).

Klíčová slova: statiny, periferní neuropatie, ganglionopatie, ALS, neuropatická bolest.

Statins and their influence on peripheral nervous system

Manifestation of arterosclerosis is the most frequent pathogenetic factor. Statins, fibrates and ezetimib are used in prevention and therapy of arterosclerosis. Statins are inhibitors HMG-CoA reductase and they are blocking not only cholesterol synthesis, but also synthesis of other important substances – e.g. coenzyme Q10. From the unwanted effects of statins the muscle disorders are the most frequent, neuromuscular junction disorders are rare and there are described peripheral nervous system disorders. Nowadays, the former epidemiological statistical data were reevaluated and occurrence of peripheral statin-induced neuropathy (sensory-motor, axonal, with nerve fiber lesion according to the length) is not frequent. Statins have influence on development of sensory and autonomic ganglionopathy and also on ALS manifestation.

Key words: statins, peripheral neuropathy, ganglionopathy, ALS, neuropathic pain.

Úvod

Pokročilé aterosklerotické změny cév předstávají v současnosti nejčastější patogenezi cévních onemocnění a projevují se závažnými stavy, jako infarkt myokardu, cévního mozková příhoda, ischemie dolních končetin, aneurysma aorty a mnoho dalších. Prevence a pak také léčba vždy zahrnuje léky snižující cholesterol. V současné době se s úspěchem nejvíce používají statiny, dále fibráty, ezetimib a další. V USA je nyní léčeno statiny více než 40 milionů osob.

Statiny jsou kompetitivní inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzymu A reduktázy (HMG-CoA), která limituje rychlost konverze HMG-CoA na mevalonát, jenž je prekurzorem syntézy cholesterolu. Tímto mechanismem

dochází ke snížení zvýšené koncentrace LDL-cholesterolu, celkového cholesterolu, triacylglycerolů, apolipoproteinu B a zvýšení hladiny HDL cholesterolu a apolipoproteinu A. Působením statinů se snižuje produkce dalších sloučenin – například koenzymu Q10.

Z nežádoucích vedlejších účinků statinů jsou nejčastější svalové projevy – myalgie, zvýšení hodnot kreatininkinázy, myopatie, rabdomyolýza i nekrotizující myozitida na autoimunitním podkladě. Jsou popisovány únavové syndromy, u kterých se vzácně objevuje dekrement (pokles) amplitudy při repetitivní stimulaci či zvýšený jitter při single-fibre EMG. Dobbs v roce 2009 uvádí kazuistiky čtyř nemocných, u kterých se vyvinula myastenická únavnost 1–2 týdny

po nasazení statinů a u kterých se prokázal zvýšený titr protilátek proti acetylcholinovým receptorům. U všech nemocných se zmírnily myastenické příznaky po vysazení statinů, avšak úprava nebyla kompletní. U dvou došlo k nové exacerbaci myastenie po nasazení jiného statinu. Mechanismus vzniku myastenie po statinech není znám. Autor se domnívá, že statiny mohly jednak demaskovat již přítomnou myastenii nebo statiny mohly ovlivnit formování protilátek proti nervosvalové ploténce.

Několik různých typů neuropatie se vyvinulo u nemocných léčených statiny. Nejčastěji se podezřívalo snížení hladiny koenzymu Q10. Uvádí se, že snížení Q10 indukuje apoptózu myotub, inhibuje guanosin signaling-related



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., edvard.ehler@nempk.cz

Neurologická klinika FZS Univerzity Pardubice a PKN, Kyjevská 44, 532 03 Pardubice

Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(3): 198–200

Článek přijat redakcí: 9. 12. 2019

Článek přijat k publikaci: 11. 1. 2020

binding protein a inhibuje formování selenoproteinů. Rozvoj neuropatie indukované statiny se zdá neobvyklý. Avšak nemocní léčení statiny mají zvýšenou tendenci k rozvoji neuropatie. Nejčastěji se vyvíjí senzitivně-motorická axonální neuropatie, která většinou vymizí po vysazení statinu. Byly také popsány neuropatie tenkých vláken či akutní polyneuropatie. Akutní polyneuropatie se vyvine perakutně – v průběhu 24 hodin po nasazení statinů. U polyneuropatií, které se vyvinou po 1–2 letech užívání statinů, dojde k mírné regresi příznaků většinou již po dvou týdnech po vysazení statinu, avšak k plné úpravě neuropatie dochází až po devíti měsících a někteří nemocní mívají remisi částečnou – s trvalým defektem. U jednoho nemocného byla nasazena intravenózní léčba imunoglobuliny, avšak úprava byla jen částečná a to až po 12 týdnech léčby (Dobbs, 2009).

Jeppessen a kol. uveřejnili v roce 1999 svůj soubor sedmi nemocných s reverzibilní senzitivně-motorickou neuropatií, kteří byli dlouhodobě léčení statiny. Jiné příčiny neuropatie byly velmi rozsáhlým šetřením vyloučeny. Jednalo se o distální senzitivně-motorickou axonální polyneuropatii s postižením závislým na délce vláken. Byla postižena tenká i silná senzitivní vlákna. Po vysazení statinů došlo u všech k částečné (čtyři nemocní) či úplné regresi příznaků. Při novém nasazení statinů došlo vždy k novému zhoršení či nové atace neuropatie.

Gaist a kol. uveřejnili v roce 2001 studii zabývající se léky snižujícími cholesterol a rozvojem neuropatie. Své pacienty (Velká Británie) ve věkovém rozmezí 40–74 let rozdělili na tři kohorty. V první kohortě byli nemocní léčení pro hyperlipemii, ve druhé kohortě měli nemocní hyperlipemii ale nedostali žádné hypolipidikum a třetí kohorta byla tvořena běžnou populací. V každé kohortě byla stanovena incidence neuropatie a vždy rozsáhle vyloučeny případné jiné příčiny neuropatie. Incidence neuropatie v první kohortě byla 0,73 na 10 000 osoboroků, ve druhé 0,40 a ve třetí 0,46. Neuropatie indukovaná léky snižujícími cholesterol se vyskytla jednou na 14 000 osoboroků. Konfidenční intervaly však byly příliš široké, proto i závěry nebyly příliš konkluzivní.

Weimer v roce 2003 udával jasný vztah mezi léčbou statiny a distální senzitivně-motorickou neuropatií. Odvolává se na další studie, které se zabývaly tímto problémem, a to zejména na

dánskou studii. V této studii byli hodnoceni nemocní s léčbou statiny a neuropatií. Hodnotila se pouze symetrická distální senzitivně-motorická polyneuropatie. Všichni nemocní měli neurofyziologické vyšetření neuropatie a vyloučenou jinou příčinu neuropatie. Celkem bylo nalezeno 166 nemocných se statiny-indukovanou neuropatií (definitivní, pravděpodobnou či možnou). NNH (Number Needed to Harm) bylo 2 200 pacientoroků léčby statiny.

V roce 2004 uvedl Rosch statistické údaje o výskytu neuropatie při léčbě statiny. Po dvouleté expozici statinům se periferní neuropatie vyskytuje 4–14× častěji než u kontrolních osob. Po vysazení statinů symptomy neuropatie regdují i vymizí v průběhu týdnů až měsíců. Pokud se statiny znovu nasadí, pak se vždy objeví znovu příznaky neuropatie. Autor je přesvědčen, že se neuropatie může rozvinout na podkladě nedostatku koenzymu Q10. Příznaky neuropatie jsou lokalizovány distálně a mohou se snadno zaměnit ze ischemické projevy při ischemické chorobě dolních končetin.

Golomb a kol. v roce 2009 referovali o skupině 35 nemocných léčených statiny, kteří se prezentovali jako ALS či onemocnění podobné ALS. Z této skupiny bylo pouze deset osob schopno podstoupit dlouhodobé monitorování. U všech deseti nemocných došlo ke zlepšení klinického nálezu po vysazení statinu. Třem z nich byl podáván koenzym Q10, což mělo rovněž pozitivní efekt. Tyto nálezy svědčí pro pro-oxidativní efekt statinů s následnou dysfunkcí mitochondrií a v této disponující skupině se klinicky projeví ALS-like syndromem či vzácně provokací ALS.

Rajabally a Shah, 2011, dlouhodobě sledovali skupinu 100 nemocných s idiopatickou axonální senzitivně-motorickou polyneuropatií. Z biochemických parametrů prokázali, že hladina cholesterolu vyšší než 5 mmol/l představuje kofaktor přispívající k rozvoji neuropatie, ať je již vlastní příčina neuropatie jakákoliv (např. diabetická). Léčba pomocí hypolipidemik však nevedla ke statisticky významnému vzestupu neuropatií.

Léčba statiny je spojena s degenerací tenkých vláken, senzitivních i autonomních, a to zejména v proximálních úsecích. Nejedná se o neuropatii s lézí dlouhých vláken, avšak o ganglionopatii – spinálních ganglií s lézí senzitivních vláken a autonomních ganglií (Novak et al., 2015)

Svensden a kol. v roce 2017 referovali svých 370 nemocných s neuropatií nejasného půvo-

du v rozsáhlé studii (Dánsko). Pokud nemocný s neuropatií užíval statin, pak hodnotili léčbu statiny podle dalších kritérií. Jednalo se o léčbu v minulosti nebo jako léčbu v současnosti, léčbu chronickou (více než pět let) a dále o léčbu vyššími či nižšími dávkami. Po statistickém zhodnocení svého souboru došli autoři k závěru, že statiny nevyvolávají periferní neuropatii, a to ani při dlouhodobém užívání a ani při vyšším dávkování.

Zeng a kol. uveřejnili v roce 2017 své rozsáhlé šetření. V současnosti jsou statiny předepisovány více než 40 milionům obyvatel USA. Na podkladě mnoha literárních údajů mohou statiny vyvolávat periferní neuropatii. Zeng a kol. však konstatovali, že statiny snižují intenzitu neuropatické bolesti, a to potenciací antioxidantace. U diabetické neuropatie rosuvastatin snižuje neuropatickou bolest a vede k určitému zlepšení kondukčních studií. Vzhledem k nízkému výskytu periferní neuropatie při léčbě statiny, nevede tento dosti výjimečný nežádoucí vedlejší efekt léčby k omezení léčby statiny.

Emad a kol. (2018) vyšetřili 39 nemocných léčených nejméně šest měsíců statiny a srovnali je s 39 zdravými osobami. V klinickém nálezu nebyly podstatné rozdíly mezi oběma skupinami. Při podrobném EMG vyšetření však bylo nalezeno statisticky významné snížení amplitudy senzitivního nervového potenciálu pro n. suralis a motorického potenciálu n. peroneus. Autoři upozorňují na možnost výskytu senzitivně-motorické neuropatie při léčbě statiny.

Özdemir a kol. (2019) prokázali senzitivně-motorickou polyneuropatii u 66% svého souboru 50 nemocných léčených rosuvastatinem nebo atorvastatinem. Neuropatie byla prokázána již v prvním roce léčby a byla potvrzena také EMG nálezem.

Svensden a kol. (2019) vyšetřili 57 nemocných léčených statiny a 46 osob bez léčby statiny. Sledovali klinické parametry včetně kvantitativního vyšetření citlivosti a provedli kožní biopsii. Výsledky byly nejednoznačné a pouze v kožní biopsii se u nemocných léčených statiny prokázalo jedno nervové zakončení a u osob bez léčby statiny dvě nervová zakončení.

Závěr

Statiny jsou inhibitory HMG-CoA reduktázy a blokují nejen syntézu cholesterolu, ale syntézu i dalších důležitých látek – např. koenzymu Q10.

Statiny významně ovlivňují rozvoj aterosklerózy, avšak mají také závažné nežádoucí vedlejší účinky – na kosterní svaly a také na periferní nervový systém. Před 20 lety byly publikovány četné studie s výraznou incidencí periferní neuropatie

při léčbě statiny. Jedná se převážně o symetrickou axonální senzitivně-motorickou neuropatii. Jasným argumentem byla regrese neuropatie po vysazení statinu. Periferní neuropatie indukovaná statiny není dosud jednoznačně přijata odbornou

komunitou a je spíše předmětem diskuze, a to zejména v souvislosti s hyperlipidemií. Podle některých sdělení mají statiny vliv na rozvoje senzitivní a autonomní ganglionopatie i ne zcela prokázaný vliv na rozvoj postižení při ALS.

LITERATURA

1. Dobbs MR. Clinical neurotoxicology. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009.
2. Emad M, Arjmand H, Farpour HR, Kardeh B. Lipid-lowering drugs (statins) and peripheral neuropathy. Electron Physician 2018; 10(3): 6527–6533.
3. Gaist D, Rodriguez LAG, Huerta C, Hallas J, Sindrup SH. Are users of lipid-lowering drugs at increased risk of peripheral neuropathy? Eur J Clin Pharmacol 2001; 56: 931–933.
4. Golomb BA, Kwon EK, Koperski S, Evans MA. Amyotrophic lateral sclerosis like conditions in possible association with cholesterol-lowering drugs. Drug Safety 2009; 32(8): 649–661.
5. Jeppesen U, Gaist D, Smith T, Sindrup SH. Statins and peripheral neuropathy. Eur J Clin Pharmacol 1999; 54: 835–838.
6. Novak P, Pimentel DA, Sundar B, Moonis M, Qin L, Novak V. Association of statins with sensory and autonomic ganglionopathy. Frontiers in Aging Neuroscience 2016; 7: 1–7.
7. Özdemir IH, Copkiran Ö, Tikiz H, Tikiz C. Peripheral polyneuropathy in patients receiving long-term statin therapy. Turk Cardiol Dern Ars 2019; 47(7): 554–563.
8. Rajabally YA, Shah RS. Dyslipidemia in chronic acquired distal axonal polyneuropathy. J Neurol 2011; 258: 1431–1436.
9. Rosch P. Peripheral neuropathy. The Lancet 2004; 364 (12): 9446.
10. Svendsen TKD, Hansen PN, Rodriguez LAG, Andersen L, Hallas J, Sindrup SH, Gaist D. Statins and polyneuropathy revisited: case control study in Denmark, 1999–2013. Br J Clin Pharmacol 2017; 83: 2087–2095.
11. Svendsen TK, Krøigård T, Wirefeldt M, Schrøder HD, Bak S, Möller S, Hallas J, Sindrup SH, Gaist D. Statin use and peripheral nerve function – a prospective follow-up study. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2019 Sep 10. doi: 10.1111/bcpt.13320. [Epub ahead of print].
12. Weimer LH. Medication-induced peripheral neuropathy. Current Neurology and Neuroscience Reports 2003; 3: 86–92.
13. Zeng L, Alongkornrasmee D, van Rijn RM. An intrusive perspective on diabetic, alcoholic, drug-induced neuropathy, etiology and treatment in the US. Journal of Pain Research 2017; 10: 219–228.