Wpływ statyn na ośrodkowy układ nerwowy: korzyści czy zagrożenia?

Maria Rutkowska

Katedra i Zakład Farmakologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Adres do korespondencji: Maria Rutkowska, Katedra i Zakład Farmakologii, ul. Jana Mikulicza-Radeckiego 2, 250-345 Wrocław;
e-mail: maria.rutkowska@umed.wroc.pl

Wstęp

Wprowadzone do leczenia w drugiej połowie lat 80. ubiegłego wieku statyny są obecnie najważniejszą i najczęściej stosowaną grupą leków hipolipemizujących. Ich działanie polega na kompetycyjnym odwracalnym hamowaniu reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA (HMG-CoA), która katalizuje przekształcenie HMG-CoA do mewalonianu. Mechanizm ten prowadzi do spadku stężenia cholesterolu oraz tzw. niesteroidowych pochodnych mewalonianu (izoprenoidów), z czym związane jest działanie pozalipidowe (pleiotropowe) statyn [1]. Statyny nie są jednorodną grupą leków. Wyróżniamy wśród nich produkty pochodzenia naturalnego, jak: lowastatyna, symwastatyna, prawastatyna, mewastatyna i piwastatyna oraz uzyskiwane na drodze syntezy chemicznej, do których należą: atorwastatyna, fluwastatyna i rozuwastatyna. Naturalne statyny zawierają β -lakton sprzężony z dziesięcioczłonowym pierścieniem naftalenu, a syntetyczne posiadają grupę fluorofenyłową, która wchodzi w dodatkową interakcję z reduktazą HMG-CoA. Istotną cechą różnicującą tę grupę leków jest ich rozpuszczalność. Hydrofilne statyny: prawastatyna i rozuwastatyna wykazują większą hepatoselektywność i gorszą penetrację tkankową, w porównaniu do lipofilnych statyn: atorwastatyny, fluwastatyny, lowastatyny i symwastatyny. Zmniejszona dystrybucja tkankowa może osłabiać zarówno korzystny efekt pleiotropowy, jak i działania niepożądane [2]. Większość statyn występuje w aktywnej postaci hydroksykwasu, wykazującego strukturalne podobieństwo do mewalonianu – naturalnego substratu reduktazy 3-HMG-CoA. Wyjątek stanowią symwastatyna i lowastatyna, które są prolektami aktywowanymi w organizmie za pośrednictwem karboksyesterazy katalizującej otwarcie pierścienia

Central nervous system effects of statins: benefit or risk? · 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors, more commonly referred to as statins, are principal therapeutic agents for the treatment of dyslipidaemia and primary and secondary prevention of cardiovascular disease. In addition to lipid-lowering abilities, statins have pleiotropic properties that include antithrombotic, antiinflammatory, antioxidative, immunomodulatory, and antiexcitotoxic effects. These drugs are generally well tolerated and serious adverse events are rare. Both case reports and pharmacovigilance data have demonstrated the occurrence of neuropsychiatric reactions associated with statin treatment, such as memory loss, depression, suicidality, aggression and sleep disturbance. However, over recent years, statins have also been shown to exert neuroprotective effects that might be of therapeutic benefit in neuropsychiatric disorders. In the present paper the statins' effects on the central nervous system are described.

Keywords: statins, central nervous system, neurotoxicity, neuroprotection.

© Farm Pol, 2018, 74(7): 437–442

β -laktonowego. Pozostałe różnice dotyczą biologicznego okresu półtrwania ($t_{1/2}$), metabolizmu i siły działania. Największą aktywność i najdłuższy $t_{1/2}$ (ok. 19 h) posiada rozuwastatyna [1].

Skuteczność statyn zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego jest dobrze udokumentowana. Liczba osób przyjmujących te leki stale rośnie i obniża się wiek pacjentów, u których są one zalecane [3]. Stosowanie statyn uznawane jest za bezpieczne, ponieważ działania niepożądane występują stosunkowo rzadko, są zwykle niezbyt nasilone i przemijające. Zalicza się do nich m.in. zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN), które stanowią ok. 8% wszystkich powikłań układowych powodowanych przez statyny [4].

Wpływ statyn na OUN nie powinien być jednak rozpatrywany tylko w kategoriach działań niepożądanych. Dane doświadczalne i kliniczne wskazują bowiem, że leki te mogą wywierać efekt neuroprotektoryjny [5].

Celem pracy jest przedstawienie zagrożeń i potencjalnych korzyści wynikających z ośrodkowego działania statyn.

Mechanizm działania ośrodkowego statyn

Statyny przenikają do OUN w stopniu zależnym od ich rozpuszczalności. Lipofilne statyny łatwiej penetrują barierę krew-mózg: poprzez dyfuzję bierną (formy laktonowe) lub drogą transportu aktywnego (hydroksykwas), przy udziale specyficznych nośników – polipeptydów transportujących aniony organiczne (*organic anion-transporting polypeptides*, OATP), głównie OATP2. Ten ostatni mechanizm umożliwia również przechodzenie do OUN statyn hydrofilnych. W wyniku przemian metabolicznych, katalizowanych głównie przez izoenzymy cytochromu P-450 (CYP3A), oraz aktywnego usuwania zwrotnego przez glikoproteinę P są szybko eliminowane z OUN [5].

Działanie ośrodkowe statyn jest wynikiem hamowania syntezy cholesterolu, jak i efektów pozalipidowych (plejotropowych). Podstawową funkcją cholesterolu jest utrzymanie integralności błon komórkowych. Jest on niezbędny do powstawania mieliny, utrzymania płynności błon komórkowych i aktywności synaptycznej, a także produkcji neurosteroidów. Wywodzące się z cholesterolu neurosteroidy (m.in. progesteron, allopregnanolon, pregnenolon, dehydroepiandrosteron) są modulatorami wielu typów receptorów, w tym: GABA-ergicznych ($GABA_A$) i glutaminergicznych. Część z nich, np. allopregnanolon, wpływa hamująco na OUN i wywiera efekt neuroprotektoryjny, inne natomiast, np. progesteron, mogą nasilać objawy niepokoju, zwiększać podatność na wystąpienie napadów drgawkowych i ekscytotoksyczność. Do mechanizmów pozalipidowych, warunkujących właściwości neuroprotektoryjne statyn, zalicza się działanie przeciwzapalne, immunomodulujące i antyekscytotoksyczne, a także przeciwdziałanie skutkom stresu oksydacyjnego, poprawę mózgowego przepływu krwi i zmniejszenie ryzyka zakrzepów. Istotne jest również ich działanie angiogenne oraz zdolność stymulacji neuro- i synaptogenezy [1].

Wpływ statyn na procesy poznawcze

28 lutego 2012 r. FDA (*Food and Drug Administration*), bazując na porejestacyjnych raportach bezpieczeństwa i kazuistycznych doniesieniach,

wydała ostrzeżenie o potencjalnym ryzyku wystąpienia zaburzeń pamięci u stosujących statyny. Zaleciła również odpowiednie uzupełnienie druków informacyjnych dla tych leków. Osłabienie funkcji poznawczych, obok zaburzeń snu i depresji, jest obecnie wymieniane jako najczęstsze ośrodkowe działanie niepożądane statyn. Efekt ten nie został jednak potwierdzony w analizach większych populacji pacjentów lub w metaanalizach. Z metaanaliz randomizowanych, kontrolowanych *placebo* badań klinicznych (*randomized controlled trials*, RCTs) wynika, że zaburzenia pamięci u stosujących statyny są stosunkowo rzadko rejestrowane i występują z częstotliwością zbliżoną do obserwowanej po innych często stosowanych lekach, jak kłopidogrel czy sartany. Nie stwierdzano pogorszenia sprawności funkcji poznawczych ani u osób bez deficytów poznawczych, ani u pacjentów z chorobą Alzheimera (*Alzheimer's disease*, AD) [5, 6]. Najnowsze badania przeprowadzone u pacjentów z chorobą wieńcową wykazały, że obniżenie stężenia LDL (lipoproteiny o małej gęstości, *low-density lipoprotein*) do relatywnie niskiego poziomu ($<1,5$ mmol/L) nie wpływa negatywnie na pamięć. Co więcej, duże dawki statyn mogą usprawniać pamięć przestrzenną, szybkość przetwarzania informacji i funkcje wykonawcze u tych chorych [7]. Wg Toyama i wsp. połączenie terapii statynami z ćwiczeniami fizycznymi poprawia funkcje kognitywne u pacjentów z chorobą wieńcową i umiarkowanymi deficytami poznawczymi [8]. Koreluje to z wynikami wcześniejszych badań wskazujących na zmniejszenie ryzyka wystąpienia różnych typów otępienia, w tym choroby Alzheimera u stosujących długotrwale statyny [5, 6]. AD występowała rzadziej także u osób z cukrzycą typu 2 przyjmujących statyny, u których, jak wiadomo, leki te mogą pogarszać kontrolę glikemii [9]. Działania protekcyjnego statyn nie potwierdza jednak systematyczny przegląd wielu baz danych i metaanaliza podwójnie zaślepionych RTC opublikowana w 2016 r. Wynika z niej, że terapia statynami pacjentów w późnym okresie życia, z czynnikami ryzyka chorób naczyniowych, nie zapobiega wystąpieniu zaburzeń pamięci ani demencji [10]. Należy także przytoczyć doniesienia o negatywnym wpływie statyn na funkcje poznawcze. Osłabienie pamięci zaobserwowano, m.in. u pacjentów z typem 1 cukrzycy. Co istotne, dysfunkcje te pojawiły się już w średnim wieku, kiedy to jeszcze nie obserwuje się zaburzeń pamięci związanych z wiekiem [11]. Wg Roy i wsp. istnieje wiele czynników sprzyjających pogorszeniu funkcji poznawczych u stosujących statyny [12]. Do grupy ryzyka należy zaliczyć osoby: w podeszłym wieku, płci żeńskiej, niepijące umiarkowanych ilości alkoholu, z niskim rozkurczowym ciśnieniem krwi, niedoczynnością tarczycy, incydentami sercowo-naczyniowymi,

chorobami reumatycznymi (innymi niż choroba zwyrodnieniowa stawów). Proporcjonalnie większe ryzyko demencji lub upośledzenia pamięci stwarza ją lipofilne statyny: atorwastatyna, symwastatyna (79%), niż hydrofilne: rozuwastatyna, prawastatyna (21%).

Zarówno efekt ochronny, jak i negatywny wpływ na pamięć związane są z działaniem hipolipemizującym statyn. Wysokie poziomy frakcji LDL i cholesterolu całkowitego zwiększają ryzyko wystąpienia ubytku poznawczego, z drugiej jednak strony zmniejszenie dostępności cholesterolu może zaburzać integralność błon neuronalnych, a w konsekwencji osłabiać przewodzenie impulsów nerwowych. Właściwości pleiotropowe statyn wydają się również istotne, ponieważ efekt ochronny obserwowano niezależnie od stężenia frakcji lipidowych. Badania wskazują, że proces otępienny mogą hamować zarówno statyny lipofilne, jak i hydrofilne, a ich skuteczność ma być proporcjonalna do siły działania [5].

Wpływ statyn na jakość snu

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FDA's AERS*) zebranych w latach 2004–2014, statyny mogą powodować zaburzenia snu w postaci trudności z zasypianiem i utrzymaniem ciągłości snu oraz parasonnii. Zarejestrowano również istotną korelację pomiędzy stosowaniem statyn i zażywaniem leków nasennych [13]. Jak dotychczas przeprowadzono tylko kilka badań klinicznych, w których wpływ statyn na jakość snu stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy. Najczęściej były to badania kwestionariuszowe, a więc oparte na subiektywnej ocenie pacjenta, znacznie rzadziej stosowano metodę polysomnografii (PSG). Badania, przeprowadzone na małych próbach (12–41 uczestników), głównie zdrowych ochotnikach, przyniosły zróżnicowane rezultaty. Tylko część z nich wykazała negatywny wpływ statyn, zwłaszcza lipofilnych, na jakość snu. Odnotowano również rozbieżność pomiędzy oceną pacjenta a rezultatami PSG. Z opublikowanej przez Broncel i wsp. w 2015 r. metaanalizy 5 RTC wykorzystujących PSG wynika, że statyny nie wywierają istotnego wpływu na całkowity czas i wydajność snu, wejście w fazę I czy latencję fazy I [14]. Co więcej, statyny mogą poprawiać jakość snu, redukując czas zasypiania i liczbę przebudzeń.

Statyny a choroby neurodegeneracyjne

Statyny, poprzez obniżenie stężenia cholesterolu i pleiotropowy mechanizm działania, mogą

wpływać na ryzyko wystąpienia i przebieg chorób neurodegeneracyjnych. Jak już wcześniej wspomniano, część badań obserwacyjnych wskazuje na rzadsze występowanie choroby Alzheimera u stosujących te leki [5]. Korzystny efekt statyn nie został jednoznacznie potwierdzony w RTC i obecnie leki te nie są rekomendowane w prewencji czy terapii AD (podobnie jak i w innych typach demencji) [15]. Efektywność statyn może zależeć od wielu czynników, w tym: rodzaju stosowanego leku, płci, rasy i przynależności etnicznej. Przykładowo, jedna z analiz, przeprowadzona w grupie 399 979 pacjentów z AD przyjmujących statyny, wykazała, że symwastatyna zmniejszała ryzyko AD zarówno u białych kobiet, jak i mężczyzn, podczas gdy prawastatyna i rozuwastatyna, tylko u białych kobiet. U mężczyzn rasy czarnej natomiast statyny nie wpływały istotnie na częstość zachorowań na AD [16]. Wg Geifaman i wsp. potencjalnie większą korzyść ze stosowania tych leków mogą odnieść chorzy z izoformą genu apolipoproteiny E (ApoE) epsilon-4 [17]. Wśród mechanizmów działania protekcyjnego bierze się pod uwagę zmniejszenie akumulacji β amyloidu ($A\beta$), co sugerują badania doświadczalne. Jednakże hipoteza o związku pomiędzy stosowaniem statyn a poziomem $A\beta$ w mózgu i płynie mózgowo-rdzeniowym nie została ostatecznie dowiedziona w badaniach klinicznych i *post mortem*.

Dane eksperymentalne sugerują możliwość wykorzystania statyn w chorobie Parkinsona (*Parkinson's disease, PD*). Działają one bowiem ochronnie na neurony dopaminergiczne w wyniku hamowania agregacji α -synukleiny i rozwoju ciał Lewy'ego, a także poprzez wpływ antyoksydacyjny i przeciwzapalny [5]. Wyniki badań klinicznych są jednak rozbieżne. Najnowsze duże badania populacyjne, uwzględniające wysokiej jakości dane rejestrowe, nie potwierdzają działania neuroprotekcyjnego statyn [18]. Jest to zgodne z wynikami większości wcześniejszych badań obserwacyjnych obejmujących duże populacje (6465–23780 uczestników), w których również nie zaobserwowano związku pomiędzy stosowaniem statyn a zachorowaniem na PD. Niemniej jednak są również doniesienia o istotnie mniejszym (o 43–63%) ryzyku PD u przyjmujących te leki, w tym także u chorych z cukrzycą [19]. Tę ujemną korelację potwierdzają dwie metaanalizy badań kliniczno-kontrolnych i kohortowych z 2016 r. [20, 21]. Mniej liczne są badania, w których zaobserwowano efekt przeciwny, tj. wzrost ryzyka PD związany z terapią statynami. Taką zależność wykazały m.in. retrospektywne badania kliniczno-kontrolne opublikowane w 2017 r. przez Liu i wsp. [22]. Sugerują one także związek pomiędzy rozpoczęciem terapii a wystąpieniem PD.

Kolejnym schorzeniem, w którym właściwości przeciwzapalne i immunomodulujące statyn mogą mieć znaczenie terapeutyczne jest stwardnienie rozsiane (*sclerosis multiplex*, SM). W 2014 r. ukazały się obiecujące wyniki II fazy RTC Chatway i wsp., które pokazały, że symwastatyna w dużych dawkach spowalnia proces utraty objętości mózgu i narastania niepełnosprawności chorych z postacią wtórnie postępującą SM [23]. Podobne doniesienia, o równie korzystnym działaniu statyn w postaci rzutowo-remisyjnej SM (poprawa funkcjonowania pacjentów i zmniejszenie liczby rzutów w ciągu roku), nie znalazły potwierdzenia w metaanalizie [24]. Zróznicowane rezultaty przyniosły próby wykorzystania statyn w leczeniu skojarzonym SM. Obserwowano silniejsze działanie kombinacji statyn ze standardowymi lekami stosowanymi w SM, np. atorwastatyny z glatiramerem lub interferonem β (INF- β), indyferencję, jak również antagonizm – atorwastatyna w dużej dawce osłabiała działanie INF- β [5].

Dalszych badań wymaga wyjaśnienie roli statyn w stwardnieniu zanikowo-bocznym (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS). Według jednej z hipotez hiperlipidemia wywiera efekt protekcyjny w ALS, tym samym statyny, poprzez działanie hipolipemizujące, mogą uczestniczyć w patogenezie tego schorzenia. Wzrost ryzyka ALS u stosujących statyny sugeruje analiza dysproporcjonalności bazy FDA's AERS z 2018 r. [25]. Na odwrotną zależność wskazują populacyjne badania kliniczno-kontrolne, obejmujące 722 pacjentów ze sporadyczną postacią ALS, które wykazały, że zarówno stosowanie statyn, jak i hipercholesterolemia zmniejszają ryzyko ALS [26]. Z kolei wg systematycznego przeglądu i metaanalizy Zheng i wsp. brak jest określonego związku pomiędzy stosowaniem statyn a wystąpieniem czy progresją ALS [27]. Podobnie, otwartą kwestią jest rola statyn w chorobie Huntingtona, bowiem dostępne obecnie dane nie pozwalają na jednoznaczny konkluzję.

Statyny a padaczka

W zwierzęcych modelach napadów padaczkowych (drgawki chemiczne, elektryczne, zwierzęta transgeniczne) wykazano, że statyny redukują napady drgawkowe i hamują proces obumierania neuronów [28]. Przypuszcza się, że właściwości protekcyjne statyn są wynikiem aktywacji receptorów GABA-ergicznych, hamowania receptorów NMDA (N-metylo-D-asparaginyanu) i stymulacji śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS). Istotne wydaje się również ich działanie przeciwzapalne, ponieważ proces zapalny może uczestniczyć w tworzeniu się i propagacji ogniska padaczkowego [1]. Mimo tych przesłanek, wyniki badań u ludzi

nie są jednoznaczne. Etminan i wsp. zaobserwowali, że przyjmowanie statyn zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu padaczki u starszych pacjentów z chorobami układu krążenia i rozpoznaną padaczką [29]. Wg Guo i wsp. zastosowanie statyn zmniejsza ryzyko wystąpienia padaczki poudarowej u pacjentów z pierwszym epizodem udaru niedokrwiennego [30]. Jednak opublikowane w 2018 r. przez Triverdi i wsp. wyniki badań kohortowych nie potwierdzają związku między stosowaniem statyn a ryzykiem wystąpienia padaczki [31].

Statyny a choroby psychiczne

Z analizy baz danych związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii (*pharmacovigilance*) wynika, że terapia statynami może prowadzić do zaburzeń psychicznych i behawioralnych. Raportowano zmiany nastroju i osobowości, wzrost agresji, koszmary sennie, zachowania samobójcze, myśli o przemocach lub morderstwie [32]. Badania kliniczne podejmowane w celu określenia wpływu statyn na specyficzne reakcje neuropsychiatryczne nie są zbyt liczne. Kompleksowa ocena bezpieczeństwa statyn w tym zakresie wskazuje na brak lub mniejsze ryzyko wystąpienia schizofrenii, psychoz schizoafektywnych, depresji czy choroby afektywnej dwubiegunowej u osób przyjmujących statyny, w porównaniu do niestosujących tych leków [33, 34].

Szerszej analizie poddano wpływ statyn na nastrój, ze względu na kazuistyczne doniesienia o depresji związanej z terapią. Większość badań obserwacyjnych i RTC nie potwierdziła depresjogennego działania statyn, związanego z upośledzeniem transmisji serotoninergetycznej [35]. Co więcej, stwierdzono, że właściwości przeciwzapalne i neurotroficzne statyn mogą zmniejszać ryzyko wystąpienia depresji, a także łagodzić jej objawy u osób z chorobami układu krążenia [35, 36]. Z RTC wynika ponadto, że statyny mogą być wykorzystane do potencjalizacji terapii przeciwdepresyjnej. U chorych z dużą depresją wykazano nasilenie działania fluoksetyny przez fluwastatynę i symwastatynę, a także synergizm citalopramu z atorwastatyną [35]. Badanie kohortowe retrospektywne, przeprowadzone w oparciu o zasoby rejestru epidemiologicznego Danii dowodzi, że łączne stosowanie selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) ze statynami, w porównaniu z monoterapią SSRI, przyczynia się do zmniejszenia ryzyka hospitalizacji psychiatrycznych zarówno z powodu depresji, jak i z innych przyczyn [37].

Podobnie istnieją RTC, potwierdzone metaanalizą, wskazujące na możliwość wykorzystania statyn jako terapii dodanej w schizofrenii [38]. Działanie antypsychotyczne wynika prawdopodobnie

z właściwości pleiotropowych statyn, stwierdzono bowiem związek procesów immunologicznych i zapalnych z wystąpieniem objawów schizofrenii i odpowiedzią na leczenie.

Przeprowadzono również RTC dotyczące wpływu statyn na zachowanie agresywne, wykazując dwukierunkowe działanie tych leków. U mężczyzn, zwłaszcza młodych, zaobserwowano zmniejszenie agresji, a u starszych kobiet – wzrost. W obu przypadkach zmiany te były silniej zaznaczone u osób z niskim wyjściowym poziomem agresji [39].

Podsumowanie

Ryzyko wystąpienia negatywnych zdarzeń neuropsychiatrycznych u stosujących statyny wiązane jest głównie z ich działaniem hipolipemizującym. Jednakże dotychczasowe dane pochodzące z różnych rodzajów badań, w tym klinicznych, wskazują, że nawet przy ekstremalnie niskim poziomie krążącego LDL nie dochodzi do zaburzeń syntezy hormonów steroidowych czy neuroprotekcji. Badanie FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*) dowiodło, że LDL można obniżać do niezwykle niskich wartości – nawet poniżej jednej czwartej obecnych wartości docelowych. Pozwala to na uzyskanie dodatkowych korzyści terapeutycznych, a nie zwiększa ryzyka działań niepożądanych, także spadku sprawności poznawczej, w tym zdolności pamięciowych [40].

Na podstawie przeglądu piśmiennictwa można stwierdzić, że przypadki zaburzeń psychicznych i kognitywnych są stosunkowo rzadkie i występują prawdopodobnie u osób predysponowanych.

Otrzymano: 2018.06.29 · Zaakceptowano: 2018.07.09

Piśmiennictwo

- McFarland A.J., Anoopkumar-Dukie S., Arora D.S., Grant G.D., McDermott C.M., Perkins A.V., Davey A.K.: Molecular mechanisms underlying the effects of statins in the central nervous system: *Int. J. Mol. Sci.* 2014, 15: 20607–20637.
- Oesterle A., Laufs U., Liao J.K.: Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ. Res.* 2017, 120: 229–243.
- Chinwong D., Patumanond J., Chinwong S., Siriattana K., Gunapam S., Hall J.J., Phrommintikul A.: Statin therapy in patients with acute coronary syndrome: low density lipoprotein cholesterol goal attainment and effect of statin potency: *Ther. Clin. Risk. Manag.* 2015, 11: 127–136.
- Lakey W.C., Greyschock N.G., Kelley C.E., Siddiqui M.A., Ahmad U., Lokhnygina Y.V., Guyton J.R.: Statin intolerance in a referral lipid clinic: *J. Clin. Lipidol.* 2016, 10: 870–879.
- Rutkowska M., Ślupski W.: Perspektywy wykorzystania statyn w schorzeniach neurodegeneracyjnych: *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.* 2015, 31: 45–56.
- Ott B.R., Daiello L.A., Dahabreh I.J., Springate B.A., Bixby K., Murali M., Trikalinos T.A.: Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials: *J. Gen. Intern. Med.* 2015, 30: 348–358.
- Rej S., Saleem M., Herrmann N., Stefatos A., Rau A., Lanctôt K.L.: Serum low-density lipoprotein levels, statin use, and cognition in

patients with coronary artery disease: *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2016, 10: 2913–2920.

- Toyama K., Sugiyama S., Oka H., Hamada M., Iwasaki Y., Horio E., Rokutanda T., Nakamura S., Spin J.M., Tsao P.S., Ogawa H.: A Pilot Study: The Beneficial Effects of Combined Statin-exercise Therapy on Cognitive Function in Patients with Coronary Artery Disease and Mild Cognitive Decline: *Intern. Med.* 2017, 6: 641–649.
- Chen J.M., Chang C.W., Chang T.H., Hsu C.C., Horng J.T., Sheu W.H.: Effects of statins on incident dementia in patients with type 2 DM: a population-based retrospective cohort study in Taiwan: *PLoS One.* 2014, 9: e88434.
- McGuinness B., Craig D., Bullock R., Passmore P.: Statins for the prevention of dementia: *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016, (1): CD003160.
- Nunley K.A., Orchard T.J., Ryan C.M., Miller R., Costacou T., Rosano C.: Statin use and cognitive function in middle-aged adults with type 1 diabetes: *World J. Diabetes.* 2017, 8: 286–296.
- Roy S., Weinstock J.L., Ishino A.S., Benites J.F., Pop S.R., Perez C.D., Gumbs E.A., Rosenbaum J.A., Roccatto M.K., Shah H., Contino G., Hunter K.: Association of Cognitive Impairment in Patients on 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-CoA Reductase Inhibitors: *J. Clin. Med. Res.* 2017, 9: 638–649.
- Takada M., Fujimoto M., Yamazaki K., Takamoto M., Hosomi K.: Association of statin use with sleep disturbances: data mining of a spontaneous reporting database and a prescription database: *Drug Saf.* 2014, 37: 421–431.
- Broncel M., Gorzelak-Pabiś P., Sahebkar A., Serejko K., Ursoniu S., Rysz J., Corina Serban M., Mozdżan M., Banach M.: Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Sleep changes following statin therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled polysomnographic trials: *Arch. Med. Sci.* 2015, 11: 915–926.
- Bunt C.W., Hogan A.J.: The Effect of Statins on Dementia and Cognitive Decline: *Am. Fam. Physician.* 2017, 95: 151–152.
- Zissimopoulos J.M., Barthold D., Brinton R.D., Joyce G.: Sex and Race Differences in the Association Between Statin Use and the Incidence of Alzheimer Disease: *JAMA Neurol.* 2017, 74: 225–232.
- Geifman N., Brinton R.D., Kennedy R.E., Schneider L.S., Butte A.J.: Evidence for benefit of statins to modify cognitive decline and risk in Alzheimer's disease: *Alzheimers Res. Ther.* 2017, 9: 10.
- Rozani V., Giladi N., El-Ad B., Gurevich T., Tsamir J., Hemo B., Peretz C.: Statin adherence and the risk of Parkinson's disease: A population-based cohort study: *PLoS One.* 2017, 12: e0175054.
- Kawada T.: Risk reduction of Parkinson disease by statin therapy in patients with diabetes: *Ann. Neurol.* 2017, 81: 157.
- Bai S., Song Y., Huang X., Peng L., Jia J., Liu Y., Lu H.: Statin Use and the Risk of Parkinson's Disease: An Updated Meta-Analysis: *PLoS One.* 2016, 11: e0152564.
- Sheng Z., Jia X., Kang M.: Statin use and risk of Parkinson's disease: A meta-analysis. *Behav. Brain Res.* 2016, 309: 29–34.
- Liu G., Sterling N.W., Kong L., Lewis M.M., Mailman R.B., Chen H., Leslie D., Huang X.: Statins may facilitate Parkinson's disease: Insight gained from a large, national claims database: *Mov. Disord.* 2017, 32: 913–917.
- Chataway J., Schuerer N., Alsanousi A., Chan D., MacManus D., Hunter K., Anderson V., Bangham C.R., Clegg S., Nielsen C., Fox N.C., Wilkie D., Nicholas J.M., Calder V.L., 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: 2213–2221.
- Pihl-Jensen G., Tsakiri A., Frederiksen J.L.: Statin treatment in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis: *CNS Drugs.* 2015, 29: 277–291.
- Golomb B.A., Verden A., Messner A.K., Koslik H.J., Hoffman K.B.: Amyotrophic Lateral Sclerosis Associated with Statin Use: A Disproportionality Analysis of the FDA's Adverse Event Reporting System: *Drug Saf.* 2018, 41: 403–413.
- Seelen M., van Doormaal P.T., Visser A.E., Huisman M.H., Roozkrans M.H., de Jong S.W., van der Kooij A.J., de Visser M., Voermans N.C., Veldink J.H., van den Berg L.H.: Prior medical conditions and the risk of amyotrophic lateral sclerosis: *J. Neurol.* 2014, 261: 1949–1956.
- Zheng Z., Sheng L., Shang H.: Statins and amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis: *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener.* 2013, 14: 241–245.
- Scicchitano F., Constanti A., Citraro R., De Sarro G., Russo E.: Statins and epilepsy: preclinical studies, clinical trials and statin-anticonvulsant drug interactions: *Curr. Drug Targets.* 2015, 16: 747–756.
- Etmiman M., Samii A., Brophy J.M.: Statin use and risk of epilepsy: a nested case-control study: *Neurology.* 2010, 75: 1496–1500.
- Guo J., Guo J., Li J., Zhou M., Qin F., Zhang S., Wu B., He L., Zhou D.: Statin treatment reduces the risk of poststroke seizures: *Neurology.* 2015, 85: 701–707.

31. Trivedi L.U., Alvarez C.A., Mansi I.A.: Association of Statin Therapy With Risk of Epilepsy in 2 Propensity Score-Matched Cohorts: *Ann. Pharmacother.* 2018, 1:1060028018756650. [Epub ahead of print].
32. Cham S., Koslik H.J., Golomb B.A.: Mood, Personality, and Behavior Changes During Treatment with Statins: A Case Series: *Drug Saf. Case Rep.* 2016, 3: 1–13.
33. Mansi I., Frei C.R., Pugh M.J., Mortensen E.M.: Psychologic disorders and statin use: a propensity score-matched analysis: *Pharmacotherapy*. 2013, 33: 615–626.
34. Lilly S.M., Mortensen E.M., Frei C.R., Pugh M.J., Mansi I.A.: Comparison of the risk of psychological and cognitive disorders between persistent and nonpersistent statin users: *Am. J. Cardiol.* 2014, 114: 1035–1039.
35. Rutkowska M., Slupski W.: The relationship between statin use and depression: *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.* 2016, 32: 17–26.
36. Köhler-Forsberg O., Gasse C., Berk M., Østergaard S.D.: Do Statins Have Antidepressant Effects? *CNS Drugs*. 2017, 31: 335–343.
37. Köhler O., Gasse C., Petersen L., Ingstrup K.G., Nierenberg A.A., Mors O., Østergaard S.D.: The Effect of Concomitant Treatment With SSRIs and Statins: A Population-Based Study: *Am. J. Psychiatry*. 2016, 173: 807–815.
38. Shen H., Li R., Yan R., Zhou X., Feng X., Zhao M., Xiao H.: Adjunctive therapy with statins in schizophrenia patients: A meta-analysis and implications: *Psychiatry Res.* 2018, 262: 84–93.
39. Golomb B.A., Dimsdale J.E., Koslik H.J., Evans M.A., Lu X., Rossi S., Mills P.J., White H.L., Criqui M.H.: Statin Effects on Aggression: Results from the UCSD Statin Study, a Randomized Control Trial: *PLoS One*. 2015, 10: e0124451.
40. Olsson A.G., Angelin B., Assmann G., Binder C.J., Björkhem I., Cedazo-Minguez A., Cohen J., von Eckardstein A., Farinero E., Müller-Wieland D., Parhofer K.G., Parini P., Rosenson R.S., Starup-Linde J., Tikkanen M.J., Yvan-Charvet L.: Can LDL cholesterol be too low? Possible risks of extremely low levels: *J. Intern. Med.* 2017, 281: 534–553.