

PERIFERNÍ NEUROPATIE JAKO NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK STATINŮ

Pavel Otruba, Petr Kaňovský

Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

Hypolipidemika jsou velmi rozšířenou skupinou léčiv. Řadou studií byl prokázán jejich významný přínos v prevenci nejen kardiálních onemocnění. Velmi dobře jsou vysledovány nežádoucí účinky ve formě postižení svalového aparátu. V poslední době se také objevují pozorování, která zmiňují možnost zvýšeného rizika výskytu periferních neuropatií u pacientů léčených dlouhodobě hypolipidemiky. Cílem sdělení je upozornit na výskyt těchto účinků a možnosti jejich prevence uvážlivou farmakoterapií.

Klíčová slova: statiny, myopatie, polyneuropatie.

PERIPHERAL NEUROPATHY AS AN ADVERSE EFFECT OF STATINS

Lipid-lowering agents rank among the most widely used medications. Numerous studies have demonstrated their significant benefit in the prevention of cardiovascular diseases. Adverse effects in the form of muscular affections have been well described. Recently observations have been made which suggest the possible risk of peripheral neuropathy in patients treated for a long term with lipid-lowering drugs. The aim of this article is to bring these effects to our attention and point to possible prevention through sensible pharmacotherapy.

Key words: statins, myopathy, polyneuropathy.

Klin Farmakol Farm 2006; 20: 41–42

Klasifikace hyperlipidemií je ustanovena dle Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS), která rozlišuje tři typy: hypercholesterolémie, hypertriglyceridémie a smíšená či kombinovaná hyperlipidémie. Cílové hodnoty při léčbě hypolipidemiky jsou: cholesterol 5 mmol/l, LDL 3 mmol/l, TAG 2 mmol/l a HDL nad 1 mmol/l.

Hypolipidemika tvoří čtyři skupiny: statiny, fibráty, kyselinu nikotinovou a pryskyřice. Dle typu metabolické poruchy volíme léčbu, statiny ovlivňují zejména LDL cholesterol a celkový cholesterol, fibráty zvyšují HDL cholesterol a snižují triglyceridy. U diabetické dyslipidémie s nízkým HDL cholesterolem a s vyššími triglyceridy se zdají být vhodnějším lékem fibráty. Indikací léčby statiny jsou čistá hypercholesterolémie nebo kombinovaná s převahou elevace LDL-cholesterolu. Statiny jsou inhibitory HMG-CoA reduktázy, způsobují snížení plazmatické koncentrace cholesterolu a zejména LDL frakce tím, že blokují jeho nitrobuněčnou syntézu. Důsledkem snížené syntézy cholesterolu v buňce je zvýšená exprese LDL-receptorů s následným zvýšením vychytávání LDL z plazmy. Podle fyzikálně-chemických vlastností můžeme statiny rozdělit do dvou hlavních skupin. První skupinou jsou lipofilní (simvastatin, lovastatin, atorvastatin, cerivastatin), které jsou metabolizovány hepatálním systémem izoenzymů cytochromu P 450, zejména izoenzymem CYP3A4. Druhou skupinou jsou hydrofilní statiny (pravastatin), které nejsou metabolizovány cytochromem P 450 a jsou vylučovány ledvinami. Metabolity pravastatinu neovlivňují intracelulární enzym HMG-CoA reduktázu. Lipofilní statiny pronikají do buněk a mohou v nich inhibovat nejen syntézu cholesterolu, ale i tvorbu jiných esenciálních látek, například kyseliny mevalonové. Z té

vzniká ubiquinon (koenzym Q10), který je nezbytný pro činnost oxidačního energetického systému mitochondrií. Ubichinon je tvořen v játrech a dodáván buňkám, které ho potřebují. Vedle toho je také tvořen v jiných tkáních, například v myokardu. Je tedy možné, že jak statiny jeho tvorbu potlačují, snižují tím schopnost mitochondrií, například v buňkách myokardu, dodávat srdečnímu svalu energii a narušují tím schopnost koncentrace myokardu. Statiny inhibují klíčového enzymu HMG-CoA-reduktázy, blokují také syntézu dolychlyfosfátu. Ten je velice důležitým kofaktorem při enzymatické glykosylaci buněčných, zejména sekrečních proteinů, růstových faktorů, ale i proteinů buněčných membrán a vnitřní mitochondriální membrány. Další možnou hypotézou vzniku nežádoucích účinků statinů je porucha replikace DNA v mezenchymových buňkách, kdy buňka nevstupuje do S-fáze buněčného cyklu a nemůže na svém povrchu exprimovat receptory pro růstové faktory (např. IGF-1). Tyto děje pravděpodobně vedou k navození apoptózy svalové buňky. V roce 2004 byla Moosmannen popsána hypotéza o možné příčině vzniku vedlejších účinků léčby statiny dané deficitem selenu (1). Předpokládá se interakce statinů při tvorbě funkční tRNA molekuly, která vede ke snížení syntézy selenoproteinu. Podotýká, že nelze však doporučovat současné podávání selenu a statinu, jako prevenci vzniku nežádoucích účinků statinů. Bezpečnost statinů byla prokázána v řadě studií. Do jedné z největších – Heart Protection Study (HPS) – bylo ve Velké Británii do této prospektivní studie v letech 1994–1997 zařazeno 20 536 pacientů ve věkovém rozmezí 40–80 let s vysokou mírou rizika kardiovaskulárních příhod (2). Pacienti byli léčení simvastatinem 40mg denně. HPS prokázala, že

i dlouhodobá léčba simvastatinem je bezpečná, zvýšení výskytu myopatií za jeden rok léčby nepřesáhlo 0.01 %. Nebylo pozorováno žádné navýšení hospitalizací pro jakékoliv nevasculární onemocnění.

Periferní neuropatie

V literatuře je popsáno několik raritních kauzálních sdělení o výskytu polyneuropatie při léčbě statiny (3, 4). Dále probíhaly retrospektivní epidemiologické studie s cílem zjistit možnou asociaci léčby statiny a zvýšení rizika polyneuropatie (5, 6, 7). Gaist a kolektiv v roce 2001 předložil data z kohortové studie založené na datech od britských praktických lékařů (5). V první kohortě byli pacienti užívající hypolipidemika (celkem 17 219 pacientů), v druhé kohortě (28 974 pacientů) byli pacienti s diagnostikovanou hyperlipidémií, ale bez léčby hypolipidemiky a v třetí kohortě byl vzorek populace (celkem 50 000 pacientů). Stanovením incidence výskytu polyneuropatie bylo zjištěno zvýšení relativního rizika výskytu polyneuropatie u pacientů léčených hypolipidemiky (relativní riziko 2,5, CI 0,3–14,2). Další velká epidemiologická studie probíhala formou případů a kontrol na podkladě databáze vyšetření pacientů s nepsychiatrických oddělení (6). Bylo sledováno období od 1. 1. 1994 do 31. 8. 1998, podkladem zařazení bylo stanovení diagnózy progresivní idiopatické periferní neuropatie (PNP), lékově indukované PNP a nespecifikované PNP. Bylo vybráno 1 084 pacientů s těmito diagnózami. Z nich bylo vyřazeno 492 pacientů, u kterých buď byla diagnóza PNP stanovena již před rokem 1994, nebo byli zjištěni jiné faktory způsobující PNP (diabetes mellitus, renální selhávání, tyreopatie, abúzus alkoholu). Bylo tedy celkem sledováno 592 pacientů. U pacientů bylo provedeno klinické vyšetření.

Elektrofyzilogické vyšetření sestávalo ze sledování eventuálního zpomalení rychlosti vedení motorického nervu nebo snížení amplitudy motorické odpovědi svalu na minimálně dvou nervech dolních končetin. Na podkladě vyšetření bylo celkem identifikováno 166 případů s prvně diagnostikovanou idiopatickou polyneuropatií. Diagnóza idiopatické polyneuropatie byla klasifikována jako definitivní (35 případů), pravděpodobná (54) a možná (77). Odds ratio u pacientů užívajících statiny bylo 14,2 (95% CI 1,8–7,6) u definitivních případů. U pacientů užívajících statiny dva a více roků bylo odds ratio u definitivních případů 26,4 (7,8–45,4). Na podkladě těchto nálezů se relativní riziko poškození nervového systému zvyšuje při delším trvání a vyšší kumulativní dávce. Nejrecentnější epidemiologická studie proběhla v severní Itálii metodou případů a kontrol (7). Do skupiny případů bylo celkem zařazeno 2040 pacientů, do kontrol pak celkem 36041 pacientů. Statistická analýza prokázala opětovně sice malé, přesto signifikantně zvýšené riziko. Odds ratio bylo u pacientů užívajících statiny 1,19 (1,00–1,40), ve skupině užívajících fibráty bylo odds ratio 1,49 (1,03–2,17).

Elektrofyzilogickými studiemi bylo zjištěno, že se jedná většinou o neuropatie s převážně axonál-

ním poškozením s poškozením senzitivních i motorických nervů. Podrobnější studie dokazují poškození tenkých vláken a patologické nálezy při sympatic skin response (8). Po vysazení léčby je sledována úprava patologických parametrů.

Mechanismus vzniku polyneuropatie se vysvětluje možností alterace funkce nervových membrán, neboť cholesterol je součástí struktury buněčných membrán. Statiny také inhibují syntézu klíčového enzymu pro mitochondriální respirační řetězec, ubichinonu (koenzym Q10), jehož deficit může vést k energetické depleci a neuronálnímu poškození. Neexistuje žádná predikce, kdo je rizikový, žádný laboratorní diagnostický test. Cílem sdě-

lení bylo upozornit na méně časté nežádoucí účinky dlouhodobé léčby hypolipidemiky ve formě výskytu periferních neuropatií postihujících predilekčně nervy na dolních končetinách. Stupeň poškození je obvykle velmi mírný a po vysazení hypolipidemické léčby jsou příznaky poškození periferního nervu reverzibilní. Snahou není limitovat indikace léčby hypolipidemiky, avšak vzhledem k rozšířenosti léčby je nutno upozornit širokou odbornou veřejnost na tento možný nežádoucí účinek.

MUDr. Pavel Otruba

Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 776 00 Olomouc
email: otruba.pavel@seznam.cz

Literatura

1. Moosmann B, Behl C. Selenoprotein synthesis and side-effects of statins. *Lancet* 2004; 363: 892–894.
2. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with Simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
3. Jacobs MB. HMG-CoA reductase inhibitor therapy and peripheral neuropathy. *Ann Intern Med* 1994; 120: 970.
4. Silveberg C. Atorvastatin-induced polyneuropathy. *Ann Intern Med* 2003; 139: 792–793.
5. Gaist D, Garcia Rodriguez LA, 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.
6. Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, García Rodríguez LA, Hallas J, Sindrup SH. Statins and risk of polyneuropathy: A case-control study. *Neurology* 2002; 58: 1333–1337.
7. Corrao G, Zambon A, Bertu L, Botteri E, Leoni O, Contiero P. 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.
8. Lo YL, Leoh TH, Loh LM, Tan CE. Statin therapy and small fibre neuropathy: a serial electrophysiological study. *J Neurol Sci*. 2003; 208: 105–108.