

Alicja Barbara Roztocka^{1*}, Karol Radziszewski^{1*}, Patryk Osiński^{1*},
Zuzanna Aleksandra Szlęzak¹, Alicja Julia Kulinec¹, Izabela Stefaniak²

Otrzymano: 03.02.2025

Zaakceptowano: 02.04.2025

Opublikowano: 31.07.2025

Związki między stosowaniem statyn a zaburzeniami depresyjnymi oraz zachowaniami samobójczymi

Associations between statin use and depressive disorders and suicidal behaviour

¹ Psychiatryczne Koło Naukowe, Wydział Medyczny, Uczelnia Łazarskiego, Warszawa, Polska

² Wydział Medyczny, Uczelnia Łazarskiego, Warszawa, Polska

* Równy wkład

Adres do korespondencji: Alicja Barbara Roztocka, Psychiatryczne Koło Naukowe, Wydział Medyczny, Uczelnia Łazarskiego, ul. Świeradowska 43, 02-662 Warszawa, e-mail: alicjaroztocka@gmail.com

doi <https://doi.org/10.15557/PiPK.2025.0017>

ORCID iDs

1. Alicja Barbara Roztocka <https://orcid.org/0009-0009-6285-0127>

2. Karol Radziszewski <https://orcid.org/0009-0006-4699-6597>

3. Patryk Osiński <https://orcid.org/0009-0001-5834-8638>

4. Zuzanna Aleksandra Szlęzak <https://orcid.org/0009-0005-5809-9503>

5. Alicja Julia Kulinec <https://orcid.org/0009-0006-0919-6873>

6. Izabela Stefaniak <https://orcid.org/0000-0001-7332-6157>

Streszczenie

W artykule analizowano związek między stosowaniem popularnych w praktyce klinicznej statyn a ryzykiem zaburzeń depresyjnych i zachowań samobójczych. Zauważono, że niskie stężenie cholesterolu we krwi może korelować z wystąpieniem depresji, jednak wyniki badań dotyczące wpływu statyn jako leków modyfikujących profil lipidowy pozostają niejednoznaczne. Niektóre badania i metaanalizy wskazują na ich wpływ ochronny, inne sugerują możliwe zwiększenie ryzyka depresji lub brak efektu. Badania uwzględnione w przeglądzie nie potwierdzają istotnego wpływu statyn na zachowania samobójcze, natomiast na ich podstawie nie można jednoznacznie ustalić wpływu statyn na depresję. Powodem tych rozważań jest to, że statyny mogą wpływać na metabolizm cholesterolu w ośrodkowym układzie nerwowym i funkcjonowanie układu serotonergicznego. Cholesterol błonowy cechuje się istotnym wpływem na receptory serotonergiczne i transporter serotoniny. Autorzy niniejszego artykułu podkreślają, że istnieje prawdopodobieństwo synergicznego działania statyn z lekami przeciwdepresyjnymi (np. selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny), co może przekładać się na poprawę stanu psychicznego pacjenta i zwiększać skuteczność leczenia. Chociaż połączenie statyn z lekami przeciwdepresyjnymi jest na ogół bezpieczne, autorzy tego opracowania wskazują, że należy mieć na uwadze ryzyko działań niepożądanych tego skojarzenia, i zalecają zwiększone monitorowanie pacjentów. Istnieje potrzeba kontynuowania badań klinicznych w celu dokładniejszego zrozumienia analizowanego zagadnienia.

Słowa kluczowe: depresja, myśli samobójcze, statyny, cholesterol, układ serotonergiczny

Abstract

This article investigates the association between the use of statins, which are popular in clinical practice and the risk of depressive disorders and suicidal behaviour. It has been observed that low blood cholesterol levels may be associated with the occurrence of depression. However, the findings regarding the impact of statins as lipid profile modifying drugs remain inconclusive. Some studies and meta-analyses indicate that statin use has a protective effect, while others suggest an increased risk of depression or no effect. The studies included in this review do not confirm a significant effect of statin use on suicidal behaviour and the effect of statin use on depression cannot be conclusively established based on these studies. These considerations are based on the possibility that the use of statin drugs may affect central nervous system cholesterol metabolism and serotonergic function. The membrane cholesterol has a significant effect on the serotonergic receptors and the serotonin transporter. The authors emphasise the possibility of a synergistic effect between statins and antidepressants, such as selective serotonin reuptake inhibitors, which could potentially result in enhancements in the patient's mental state. However, it is imperative to bear in mind the potential for adverse effects when combining these drug groups. Thus recommending heightened patient monitoring. The authors acknowledge the need for further clinical trials to further understand the issue under study.

Keywords: depression, suicidal behaviour, statins, cholesterol, serotonergic system

WSTĘP

Depresja jest to zaburzenie nastroju, które objawia się uczuciem smutku, utratą zainteresowań, obniżonym nastrojem lub upośledzeniem funkcji poznawczych (Dobrek i Głowacka, 2023). Według Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization, WHO; dane z 31 marca 2023 roku) 3,8% populacji doświadcza depresji, w tym 5% dorosłych i 5,7% dorosłych >60. roku życia (World Health Organization, 2023). Nieleczona depresja może zwiększać ryzyko samobójstwa (Remes *et al.*, 2021). Według WHO (dane z 29 sierpnia 2024 roku) co roku ponad 720 000 osób popełnia samobójstwo, a samo samobójstwo zajmuje trzecie miejsce wśród najczęstszych przyczyn śmierci osób w wieku 15–29 lat (World Health Organization, 2024).

Stosowanie niektórych leków jest związane ze zwiększonym ryzykiem depresji i samobójstwa (Thomas *et al.*, 2014). W doniesieniach sugerowano, że leki obniżające stężenie lipidów, w tym statyny, mogą powodować depresję i skłonności do zachowań samobójczych (Tatley i Savage, 2007). Statyny należą do najczęściej przepisywanych leków na świecie. Stanowią klasę leków obniżających stężenie cholesterolu stosowanych w terapii dyslipidemii i w celu zmniejszenia ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej. Na rynku dostępne są statyny hydrofilne, takie jak prawastatyna i rozuwastatyna, oraz lipofilne, takie jak simwastatyna, fluwastatyna, lowastatyna, pitawastatyna i atorwastatyna. Lipofilne statyny mogą przenikać barierę krew–mózg, wpływając tym na metabolizm cholesterolu w mózgu (Sadowska *et al.*, 2023).

Celem niniejszego przeglądu jest opisanie wpływu cholesterolu na układ serotoninergericzny, ocena wpływu statyn na zaburzenia depresyjne i zachowania samobójcze oraz zastosowanie tych leków w terapii depresji. Opisano również możliwe działania niepożądane i interakcje lekowe będące efektem skojarzenia statyn z lekami przeciwdepresyjnymi (LPD).

MATERIAŁ I METODY

Strategia wyszukiwania piśmiennictwa

Do przeprowadzenia przeglądu wykorzystano bazy danych PubMed, Scopus i Google Scholar. Użyto następujących słów kluczowych: „depresja”, „zaburzenia depresyjne”, „samobójstwo” i „zachowania samobójcze” w kombinacji z terminami takimi jak „statyny”, „lowastatyna”, „prawastatyna”, „rozuwastatyna”, „fluwastatyna”, „pitawastatyna” i „atorwastatyna”. Użyto również takich haseł, jak „układ serotoninergericzny”, „cholesterol błonowy”, „transporter serotoniny”, „SERT”, „wpływ cholesterolu na układ serotoninergericzny”, „metabolizm statyn”, „metabolizm leków przeciwdepresyjnych”, „statyny w leczeniu depresji”, „statyny w terapii depresji”, „interakcje statyn z lekami przeciwdepresyjnymi”, „statyny w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi”,

„wpływ statyn na leki przeciwdepresyjne” oraz „statyny i leki przeciwdepresyjne – działanie niepożądane”. Hasła te zostały także przetłumaczone na język angielski, a wyszukiwania przeprowadzono zarówno w języku polskim, jak i angielskim. Rok publikacji nie był brany pod uwagę. Dodatkowe źródła zidentyfikowano poprzez ręczne przeszukiwanie piśmiennictwa odpowiednich artykułów oryginalnych i przeglądowych. Kryteria włączenia obejmowały:

- publikacje w recenzowanych czasopismach w języku polskim lub angielskim;
- artykuły opisujące wpływ statyn na zaburzenia depresyjne lub zachowania samobójcze, wpływ cholesterolu na układ serotoninergericzny, zastosowanie statyn w terapii zaburzeń depresyjnych, skojarzenie statyn z LPD oraz metabolizm statyn i LPD.

Do przeglądu włączono opisy przypadków, prace oryginalne, przeglądy systematyczne, przeglądy narracyjne i metaanalizy.

Z przeglądu wyłączono artykuły:

- niespełniające kryteriów włączenia;
- opublikowane wyłącznie w formie streszczenia.

WPŁYW CHOLESTEROLU NA UKŁAD SEROTONINERGERICZNY

Zależność pomiędzy stężeniem serotoniny (5-HT) a zaburzeniami depresyjnymi jest złożona. Jedną z koncepcji biologicznych depresji mówi o zmniejszonym stężeniu 5-HT w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Zaburzenia w układzie serotoninergericznym mogą wynikać z nieprawidłowości w zakresie transportera serotoniny (*serotonin transporter*, SERT) lub w obrębie receptorów 5-HT. Jednym z najważniejszych receptorów biorących udział w patogenezie depresji jest 5-HT_{1A}, a obniżenie jego aktywności wiąże się z patofizjologią tego zaburzenia (Pels, 2020). Obecność polimorfizmów w regionie promotorowym 5-HT_{1A} przyczynia się do wystąpienia podatności na rozwój depresji (Gryglewski *et al.*, 2014). Kolejnym receptorem odgrywającym istotną rolę w depresji jest 5-HT_{1B} (Murrough *et al.*, 2011). Zarówno receptor 5-HT_{1A}, jak i 5-HT_{1B} należą do grupy receptorów hamujących sprzężonych z białkami Gi/o (Gi – inhibitor cykazy adenylowej; Go – modulacja kanałów jonowych) (Albert i Robillard, 2002). Oznacza to, że aktywacja receptora 5-HT_{1A} przyczynia się do hiperpolaryzacji komórki nerwowej, co wpływa na zmniejszenie liczby przekazywanych impulsów elektrycznych (Nautiyal i Hen, 2017). Aktywacja receptora 5-HT_{1B} wiąże się natomiast z zablokowaniem kanałów wapniowych, co prowadzi do zmniejszenia ilości uwalnianych neuroprzekaźników (Nautiyal i Hen, 2017). Ponadto jego aktywacja powoduje wzrost aktywności transportera serotoniny, co wiąże się ze zwiększeniem jej wychwytu (Hagan *et al.*, 2012). Receptory 5-HT_{1A} są zlokalizowane na ciałach i dendrytach komórek nerwowych, głównie w hipokampie i korze mózgowej (Pompeiano *et al.*, 1992), a 5-HT_{1B} są obecne na zakończeniach aksonów, głównie w okolicach jądra szwu

(Maroteaux *et al.*, 1992). Receptory 5-HT_{2A} znajdują się natomiast w strukturach układu nerwowego odpowiadających za regulację nastroju, na przykład jądrze szwu środkowego czy obszarze brzusznej nakrywki (Zięba *et al.*, 2021). Aby wygenerować impuls, powinno dojść do blokady receptora 5-HT_{2A}, jest to odwrotny mechanizm niż w przypadku receptora 5-HT_{1A}. Dzięki blokadzie dochodzi do otwarcia kanałów potasowych sprzężonych z białkiem G, co prowadzi do hiperpolaryzacji i zahamowania wyładowań impulsów nerwowych. Powoduje to zmniejszenie aktywności sieci limbicznych, które wykazują nadaktywność w wyniku ciężkiej depresji (Lv i Liu, 2017; Zięba *et al.*, 2021).

Pucadyil i Chattopadhyay (2004) udowodnili, że obniżenie stężenia cholesterolu błonowego istotnie wpływa na sprzężenie białka G receptora 5-HT_{1A}. Poprzez zmianę powinowactwa dochodzi wtedy do zmniejszenia wiązania ligandu przez receptor. Samo stężenie cholesterolu w surowicy nie ma bezpośredniego wpływu na stężenie cholesterolu w błonie komórek nerwowych mózgu, co wynika z obecności bariery krew-mózg. Struktury mniej chronione przez barierę (np. podwzgórze) mogą reagować na zmiany stężenia cholesterolu w surowicy (Pucadyil i Chattopadhyay, 2004). Stężenie cholesterolu w płynie mózgowo-rdzeniowym jest niższe o około 40–50% od stężenia w surowicy (Sooksawat i Simmonds, 1998). Synteza cholesterolu w mózgu nie zależy od stężenia cholesterolu we krwi i zachodzi w komórkach mózgowych (Lütjohann *et al.*, 1996). Pojawiają się jednak badania wskazujące, że zmiany stężenia cholesterolu w surowicy mogą wpływać na cholesterol błonowy i ostatecznie przyczyniać się do wystąpienia objawów zaburzeń depresyjnych, co zostało opisane w dalszej części pracy.

Cholesterol błonowy wiąże 5-HT, utrzymując neuroprzekaznik w błonie postsynaptycznej, dzięki czemu jest on stale dostarczany do receptorów 5-HT. Umożliwia to kontrolę nad stosunkiem uwalniania i wiązania 5-HT w układzie nerwowym w czasie (Fantini *et al.*, 2024).

Zaobserwowano zależność między stężeniem cholesterolu w błonach komórkowych a funkcjonowaniem receptorów 5-HT. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że wyższe stężenie cholesterolu może zwiększać miokropkość błon komórkowych neuronów myszy. Inkubacja błon komórkowych *in vitro* ze związkami zwiększającymi miokropkość błon prowadziła do pięciokrotnego wzrostu wychwytu 5-HT przez jej receptory (Heron *et al.*, 1980). Stopień lepkości błony zależy od stosunku molowego cholesterolu i fosfolipidów. Wyższe stężenie cholesterolu odpowiada za wzrost lepkości błon, co skutkuje lepszą prezentacją receptorów w środowisku wodnym (np. we krwi). Engelberg (1992) zasugerował, że zmniejszenie stężenia cholesterolu prowadzi do jego gorszego wychwytu z krwi ze względu na mniejszą prezentację receptorów 5-HT. Należy zaznaczyć, że 5-HT znajdująca się w układzie nerwowym pochodzi z jej syntezy z L-tryptofanu, a nie z krwi (Hawton *et al.*, 1993).

W procesie wychwytu zwrotnego 5-HT pośrednio uczestniczy SERT, który bierze udział w kontroli ilości aktywnej

serotoniny w szczeliny synaptycznej. Stosując leki blokujące wychwyt zwrotny serotoniny, można zwiększyć ilość aktywnego przekaznika. Scanlon i wsp. (2001) przeprowadzili badanie, w którym wykazali, że obecność cholesterolu błonowego budującego warstwę lipidową SERT jest konieczna do prawidłowej aktywności transportera. Hipercholesterolemia zmniejsza dostępność SERT w mózgach myszy, co prowadzi do objawów kwalifikowanych jako przypominające depresję w badanej grupie zwierząt. Chen i wsp. (2024) wykazali, że stosowanie pitawastatyny spowodowało wzrost aktywności SERT, a Vevera i wsp. (2005) zaobserwowali jej wzrost przez pierwszy miesiąc podawania simwastatyny, przy czym po upływie kolejnych dwóch miesięcy efekt ten przestał być istotny. Wykazano również, że zmiany stężenia cholesterolu w surowicy przyczyniają się do zmian jego stężenia w błonach komórkowych, co przekłada się na aktywność SERT i wychwyt 5-HT.

SERT lokalizuje się na domenach błonowych bogatych w cholesterol (Magnani *et al.*, 2004). Okazuje się, że obniżenie stężenia cholesterolu błonowego przyczynia się do zmniejszenia powinowactwa wiązania substratów i ligandów przez SERT (Scanlon *et al.*, 2001). Ponadto zmniejszenie stężenia cholesterolu prowadzi do rozrywania lipidowych tratw w błonie komórkowej, w wyniku czego dochodzi do zmniejszenia maksymalnej prędkości transportu 5-HT. Nie zmniejsza się liczba transporterów obecnych na błonie komórkowej, 5-HT nadal może z dużym powinowactwem wiązać się do SERT, natomiast zmniejsza się liczba jej transportowanych cząsteczek (Magnani *et al.*, 2004). 5-HT jest uwalniana do błony synaptycznej, gdzie łączy się z postsynaptycznymi receptorami 5-HT lub autoreceptorami na błonie presynaptycznej bądź jest usuwana w przypadku jej nadmiaru (Mohammad-Zadeh *et al.*, 2008).

STOSOWANIE STATYN A RYZYKO DEPRESJI

Pierwsze doniesienia o możliwym związku między stosowaniem statyn a zwiększonym ryzykiem depresji pojawiły się w 1992 roku, kiedy Lechleinter i wsp. (1992) opisali przypadki depresji u czterech pacjentów leczonych prawastatyną z powodu pierwotnej hipercholesterolemii. Duits i Bos (1993) zaobserwowali natomiast zaburzenia psychiczne u czterech pacjentów przyjmujących simwastatynę – dwóch z powodu hipercholesterolemii rodzinnej i dwóch z powodu hipercholesterolemii wtórnej. Od tego czasu wyniki badań nad tym zagadnieniem pozostają sprzeczne. Niektóre wykazują brak statystycznie istotnego wpływu statyn na ryzyko depresji (iloraz współczynników zapadalności, *incidence rate ratio*, IRR = 0,95; 95% CI = 0,87–1,04; *p* = 0,26) (Ye *et al.*, 2023), inne sugerują ich potencjalne działanie ochronne, zmniejszające to ryzyko (hazard względny, *hazard ratio*, HR = 0,87; 95% CI = 0,81–0,94; *p* < 0,001) (Yang *et al.*, 2024), a jeszcze inne wskazują nieznaczne jego zwiększenie (wielkość efektu *d* Cohena = –0,11; *p* = 0,012) (Hyppä *et al.*, 2003). Ponadto w niektórych badaniach obserwowano

negatywny wpływ statyn na zdrowie psychiczne. Morales i wsp. (2006) wykazali, że ryzyko złego samopoczucia po negatywnym wydarzeniu w porównaniu z ryzykiem złego samopoczucia bez negatywnego wydarzenia było większe w grupie przyjmującej statyny (iloraz szans, *odds ratio*, OR = 16,44; 95% CI = 10,80–25,03) niż w grupie przyjmującej placebo (OR = 5,46; 95% CI = 3,08–9,66).

Zbadano wpływ statyn na ryzyko rozwoju depresji u osób niechorujących na nią w przeszłości. Badania kohortowe przyniosły sprzeczne wyniki. W badaniu oceniającym wpływ leków obniżających stężenie lipidów na ryzyko depresji (Yang *et al.*, 2003) wykazano, że pacjenci leczeni statynami z powodu hiperlipidemii cechowali się niższym ryzykiem depresji (OR = 0,4; 95% CI = 0,2–0,9) w porównaniu z pacjentami z hiperlipidemią nieleczonymi statynami. Pasco i wsp. (2010) stwierdzili zmniejszone ryzyko depresji u pacjentek przyjmujących statyny i kwas acetylosalicylowy w celu profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych (OR = 0,15; 95% CI = 0,03–0,65, $p = 0,01$), a Köhler-Forsberg i wsp. (2019) odnotowali zwiększone ryzyko depresji u pacjentów leczonych statynami, chociaż efekt ten stał się nieistotny statystycznie po skorygowaniu wyników o stosowanie LPD (*hazard rate ratio*, HRR = 1,07; 95% CI = 0,99–1,15). Metaanaliza (O’Neil *et al.*, 2012) obejmująca 2105 uczestników siedmiu randomizowanych badań klinicznych zbadała wpływ stosowania statyn na dobrostan psychiczny pacjentów, wykorzystując skale nasilenia objawów depresyjnych. W jednym z tych badań klinicysta oceniał nasilenie objawów depresji za pomocą Skali Depresji Hamiltona (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS), a w pozostałych badaniach korzystano z narzędzi wykorzystujących samoocenę: Krótkiej Skali Objawów Klinicznych (Brief Symptom Inventory), Szpitalnej Skali Lęku i Depresji (Hospital Anxiety and Depression Scale), Kwestionariusza Ogólnego Stanu Zdrowia (General Health Questionnaire) i Profilu Nastroju (Profile of Mood States). Analiza wyników nie wykazała istotnie statystycznej różnicy w wynikach pomiędzy uczestnikami przyjmującymi statyny a grupą placebo (standaryzowana różnica średnich, *standardised mean difference*, SMD = –0,08; 95% CI = –0,29–0,12; $p = 0,42$). Metaanaliza obejmująca 9187 uczestników wykazała, że użytkownicy statyn cechowali się 32-procentowym mniejszym ryzykiem rozwoju depresji (OR = 0,68; 95% CI = 0,52–0,89) (Parsaik *et al.*, 2014). Wykluczenie badania, które poprzez sposób doboru uczestników mogło fałszywie zawyżać ryzyko wystąpienia depresji, wzmocniło efekt ochronny do 37% (OR = 0,63; 95% CI = 0,43–0,93). W większej metaanalizie obejmującej pięć milionów uczestników efekt ochronny statyn był słabszy i nie osiągnął istotności statystycznej (OR = 0,87; 95% CI = 0,74–1,02) (Lee *et al.*, 2021).

Metaanalizy wykazały, że włączenie statyn do terapii LPD powoduje istotną poprawę w zmniejszeniu nasilenia objawów depresyjnych w porównaniu

z pacjentami leczonymi wyłącznie LPD (Salagre *et al.*, 2016: SMD = –0,73; 95% CI = –1,04 – –0,42; Bai *et al.*, 2020: SMD = –0,65; 95% CI = –0,96 – –0,33; De Giorgi *et al.*, 2021b: SMD = –0,48; 95% CI = –0,74 – –0,22).

Badania wskazują na wiele mechanizmów mogących wyjaśnić wpływ statyn na depresję (niektóre przedstawiono w tab. 1). Weryfikacja tych hipotez *in vivo* u ludzi jest trudna lub niemożliwa, ponieważ wiele potencjalnych mechanizmów działania statyn obejmuje takie zagadnienia, jak wpływ na neuroprzeżywalność czy plastyczność synaptyczną, co wymaga skomplikowanych i precyzyjnych narzędzi badawczych, które są głównie dostępne w badaniach na modelach zwierzęcych (Köhler-Forsberg *et al.*, 2020). Z tego powodu istotną funkcję pełnią badania *in vitro*, takie jak eksperyment Mailman i wsp. (2011), którzy badając pierwotne neurony hipokampa, wykazali, że stosowanie lowastatyny prowadzi do redukcji gęstości synaps i zaburza uwalnianie pęcherzyków synaptycznych, co może osłabiać funkcjonowanie synaps i niekorzystnie wpływać na aktywność sieci neuronalnych w mózgu. Wyniki te sugerują, że lipofilne statyny (m.in. simwastatyna) mogą w ten sposób zakłócać przeżywalność synaptyczną, sprzyjając rozwojowi depresji. Wydaje się, że tej hipotezie przeczą wyniki wskazujące na ochronny wpływ simwastatyny (OR = 0,93; 95% CI = 0,89–0,97; $p = 0,001$) i szkodliwy – atorwastatyny (OR = 1,11; 95% CI = 1,01–1,22; $p = 0,032$) (Redlich *et al.*, 2014), mimo że obie są cząsteczkami lipofilnymi (Serajuddin *et al.*, 1991). W innym badaniu porównywano statyny lipofilne z hydrofilnymi (Dave *et al.*, 2018) i co prawda wykazały one zwiększone ryzyko wystąpienia depresji w przypadku stosowania samej simwastatyny w porównaniu ze statynami hydrofilnymi (HR = 1,09; 95% CI = 1,02–1,16; $p = 0,003$), jednak nie stwierdzono tego, gdy porównywano wszystkie statyny lipofilne ze statynami hydrofilnymi (skorygowane HR, *adjusted HR*, aHR = 1,05; 95% CI = 1,00–1,10; $p = 0,078$).

Wpływ statyn na depresję jest wieloczynnikowy, a dotychczasowe publikacje nie przynoszą jednoznacznych wyników. Substancją najczęściej wymienianą w kontekście zwiększonego ryzyka depresji jest simwastatyna, chociaż niektóre prace wskazują na jej potencjalny wpływ ochronny. W celu lepszego zrozumienia tego zagadnienia konieczne są dalsze badania kliniczne.

WPŁYW STATYN NA ZACHOWANIA SAMOBÓJCZE

Samobójstwa i zachowania samobójcze przyczyniają się do znacznej liczby zgonów, a termin „samobójstwo” obejmuje całe spektrum zjawisk – od biernych myśli o śmierci, przez rozważanie konkretnych planów, po podejmowanie samobójczych działań (Klonsky *et al.*, 2016). Zrozumienie tych mechanizmów i ich potencjalnego związku z przyjmowaniem statyn ma zasadnicze znaczenie dla oceny ryzyka i ochrony zdrowia psychicznego pacjentów. W 1990 roku jedna z metaanaliz obejmująca sześć randomizowanych badań klinicznych wykazała, że choć terapia

Kategoria oddziaływania	Mechanizm działania statyn	Rodzaj badania	Źródło
Wpływ na receptory 5-HT	↓ stężenia cholesterolu zmienia dynamikę receptora 5-HT _{1A}	<i>In vitro</i>	Shrivastava <i>et al.</i> , 2010
	Mogą zwiększać stężenie 5-HT w hipokampie i wywoływać serotoninozależne działanie przeciwdepresyjne, które jest znoszone przez antagonistów receptorów 5-HT _{1A} i 5-HT _{2A/C}	Na modelach zwierzęcych	ElBatsh, 2015 Ludka <i>et al.</i> , 2016
	Wydaje się, że bezpośrednio zwiększają serotoninergiczny efekt niektórych LPD – zarówno u zwierząt, jak i u ludzi	Na modelach zwierzęcych ^[3] i kliniczne ^[4]	Al-Asmari <i>et al.</i> , 2017 ^[3] Kim <i>et al.</i> , 2015 ^[4] Renshaw <i>et al.</i> , 2009 ^[3] Santos <i>et al.</i> , 2012 ^[3]
Modyfikacja procesów zapalnych	Działanie przeciwzapalne niezależnie od ↓ stężenia cholesterolu	Kliniczne ^[1] i przegląd piśmiennictwa ^[2]	Jain i Ridker, 2005 ^[2] Macin <i>et al.</i> , 2005 ^[1]
	Redukcja objawów przypominających depresję poprzez redukcję stanu zapalnego w hipokampie	Na modelach zwierzęcych	Wu <i>et al.</i> , 2019
	Hamowanie uwalniania cytokin w OUN, przeciwdziałanie aktywacji mikrogleju i astrocytów	Na modelach zwierzęcych	Hai-Na <i>et al.</i> , 2020 Lim <i>et al.</i> , 2017 Yu <i>et al.</i> , 2019
	Możliwy wpływ na nastrój, poprzez równoważenie obwodowego działania prozapalnego IL-6 i IL-8	Kliniczne	Kim <i>et al.</i> , 2018
Wpływ na oś podwzgórze – przysadka – nadnercza	↓ stężenia glikokortykoidów	Na modelach zwierzęcych	ElBatsh, 2015
	↑ stężenia kortyzolu w surowicy, co może być łączone z wystąpieniem objawów depresyjnych	Metaanaliza	Sahebkar <i>et al.</i> , 2016
Procesy neuroplastyczności	Mogą sprzyjać neuroplastyczności hipokampa, w szczególności związanej z patofizjologią depresji i odpowiedzią na leczenie antydepresantami, poprzez wzrost BDNF – który jest łączony ze wzrostem niepokoju u szczurów leczonych statynami	Przegląd piśmiennictwa ^[2] i na modelach zwierzęcych ^[3]	Arosio <i>et al.</i> , 2021 ^[2] Ludka <i>et al.</i> , 2017a ^[3] Ludka <i>et al.</i> , 2013 ^[3] Rahangdale <i>et al.</i> , 2021 ^[3] Tang <i>et al.</i> , 2020 ^[3] Taniguti <i>et al.</i> , 2019 ^[3] Tsai, 2007 ^[2]
	Mogą zwiększać ekspresję receptorów dopaminy w korze przedczołowej w zwierzęcych modelach depresji	Na modelach zwierzęcych	Wang <i>et al.</i> , 2005
Inne mechanizmy	↓ stężenia cholesterolu upośledza tworzenie i uwalnianie pęcherzyków synaptycznych	<i>In vitro</i>	Mailman <i>et al.</i> , 2011
	Depresjogeny wpływ wolnych rodników tlenowych może być zredukowany bezpośrednio przez statyny oraz pośrednio poprzez aktywność PPAR-γ i ↓ stężenia NO	Przegląd piśmiennictwa ^[2] i na modelach zwierzęcych ^[3]	Bhatt <i>et al.</i> , 2020 ^[2] Ludka <i>et al.</i> , 2017b ^[3] Naserzadeh <i>et al.</i> , 2019 ^[3] Shahsavarian <i>et al.</i> , 2014 ^[3]
	Bezpośrednio lub pośrednio mogą wpływać na uszkodzenia neuronów, wywołane przez NMDA w mechanizmie podobnym do ketaminy	Przegląd piśmiennictwa ^[2] i na modelach zwierzęcych ^[3]	Amidfar <i>et al.</i> , 2019 ^[2] Ludka <i>et al.</i> , 2016 ^[3] Ludka <i>et al.</i> , 2013 ^[3] Zanos i Gould, 2018 ^[2]
	Wydaje się, że statyny mogą wywoływać działanie przeciwdepresyjne poprzez neuroprzekąźnictwo za pośrednictwem przekąźnictwa opioidowego i endokannabinoidowego	Na modelach zwierzęcych	Dolatshahi <i>et al.</i> , 2020 Wang <i>et al.</i> , 2017

5-HT – serotonina; **BDNF** – *brain-derived neurotrophic factor*, neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego; **IL-6** – interleukina 6; **IL-8** – interleukina 8; **LPD** – leki przeciwdepresyjne; **NMDA** – receptor *N*-metylo-D-asparaginowy; **NO** – tlenek azotu; **OUN** – ośrodkowy układ nerwowy; **PPAR-γ** – *peroxisome proliferator-activated receptor γ*, receptor aktywowany przez proliferatory peroksyosomów γ.

Tab. 1. Wybrane mechanizmy działania statyn w kontekście działania na ośrodkowy układ nerwowy

statynami zmniejszyła liczbę zgonów związanych z układem krążenia, to jednocześnie odnotowano wzrost liczby zgonów niezwiązanych z chorobą, w wyniku wypadków, samobójstw lub przemocy (OR = 1,76; CI = 1,19–2,58; $p = 0,004$) (Muldoon *et al.*, 1990). Te obserwacje skłoniły badaczy do analizy wpływu leczenia obniżającego stężenie lipidów na funkcjonowanie psychiczne i ryzyko zachowań samobójczych.

Neuropsychiatryczne działania niepożądane stosowania statyn mogą obejmować m.in. zachowania samobójcze (Cham *et al.*, 2016). Za jedno z możliwych wyjaśnień uznano zmniejszony stosunek kwasów tłuszczowych omega-3 do omega-6 (Conklin *et al.*, 2007a, 2007b; Harris *et al.*, 2004) oraz niskie stężenie cholesterolu, który będąc celem

terapii statynami, może również odgrywać rolę w przypadkach śmierci samobójczych (Golomb, 1998; Golomb *et al.*, 2000; Zhang *et al.*, 2005). Wu i wsp. (2016) wykazali w metaanalizie, że pacjenci z tendencjami samobójczymi cechowali się znacząco niższym stężeniem cholesterolu całkowitego (*total cholesterol*, TC) w surowicy (średnia ważona różnic, *weighted mean difference*, WMD = –22,35; 95% CI = –27,95 – –16,75) w porównaniu z pacjentami bez tendencji samobójczych. Ponadto pacjenci z niskim stężeniem TC w surowicy charakteryzowali się o 112% (95% CI = 40–220%) wyższym ryzykiem tendencji samobójczych, o 123% (95% CI = 24–302%) wyższym ryzykiem próby samobójczej oraz o 85% (95% CI = 7–221%) wyższym ryzykiem samobójstwa dokonanego w porównaniu

z grupą pacjentów z wysokim stężeniem TC w surowicy. Zbiorcze ryzyko względne tendencji samobójczych w grupie z najniższym stężeniem TC w surowicy w porównaniu z grupą z najwyższym jego stężeniem wyniosło 2,12 (95% CI = 1,40–3,20).

Cholesterol pełni kluczową funkcję w mózgu, regulując takie procesy, jak działanie białek błonowych, kanałów jonowych, transmisję synaptyczną, a także formowanie synaps, dendrytów i aksonów (Blassberg *et al.*, 2016). Zaburzenia tych procesów mogą przyczyniać się do rozwoju zaburzeń nastroju, w tym zachowań samobójczych. W badaniach przeprowadzonych u osób, które zmarły w wyniku samobójstwa, stwierdzono podwyższone stężenie oksysteroli (González-Castro *et al.*, 2021). W przeciwieństwie do cholesterolu oksysterole mogą przenikać barierę krew–mózg i wywierać neurotoksyczny wpływ na mózg, co może świadczyć o nieprawidłowym metabolizmie cholesterolu w OUN.

Grupa badawcza (Cham *et al.*, 2016) opisała serię przypadków 12 pacjentów stosujących statyny, którzy zgłosili się dobrowolnie w celu oceny zmian w nastroju lub zachowaniu, obejmujących myśli samobójcze, próby samobójcze i samobójstwo. Pacjenci ci przyjmowali głównie simwastatinę, atorwastatinę, lowastatinę oraz fenofibrat i rozuwastatinę w zakresie dawek terapeutycznych. Najczęściej zgłaszane przez badanych problemy psychiczne dotyczyły wzrostu drażliwości (w 67% przypadków), agresji (58%) i obniżenia nastroju (50%). Ponadto wśród badanych odnotowano próbę samobójczą (8%) i samobójstwa dokonane (33%). Łącznie 75% przypadkom towarzyszyły inne objawy o potwierdzonym związku ze stosowaniem statyn, w tym objawy mięśniowe, problemy poznawcze i zmiany skórne. Dodatkowo w 50% przypadków występowały czynniki wcześniej wykazane jako powiązane z podwyższonym ryzykiem działań niepożądanych, takie jak choroby tarczycy. Czas pomiędzy rozpoczęciem stosowania statyn a pojawieniem się problemów psychicznych wahał się od jednego dnia do kilku miesięcy. Zauważalna zależność czasowa między rozpoczęciem terapii a pojawieniem się zmian nastroju i zachowania oraz między zaprzestaniem leczenia a ustąpieniem tych objawów sugeruje istnienie związku przyczynowego w wielu opisanych przypadkach. Golomb i wsp. (2015) przeprowadzili badanie kliniczne dotyczące wpływu statyn na agresję, która może odgrywać rolę psychiatrycznego mediatora lub moderatora zachowań samobójczych. Podczas analizy nie odnotowano przypadków zachowań samobójczych, a wpływ statyn na agresję różnił się w zależności od płci i wieku uczestników, przy czym badano wyłącznie osoby pełnoletnie. Statyny zwykle zmniejszały agresję u mężczyzn ($\beta = -1,0$; błąd standardowy, *standard error*, $SE = 0,49$; $p = 0,0388$) i zwykle zwiększały agresję u kobiet ($\beta = 0,70$; $SE = 0,34$; $p = 0,039$), chociaż jej wzrost był silniejszy u kobiet z jej niskim początkowym poziomem ($\beta = 0,84$; $SE = 0,30$; $p = 0,006$).

W randomizowanym badaniu, którego celem było obniżenie stężenia cholesterolu u 4444 pacjentów z chorobą

wieńcową, odnotowano pięć skutecznych prób samobójczych w grupie otrzymującej simwastatinę i cztery próby w grupie placebo (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994). Law (1996) przeprowadził systematyczny przegląd randomizowanych badań kontrolowanych obejmujących 38 700 osobolat obserwacji w przypadku aktywnego leczenia i 33 800 osobolat w przypadku placebo. W grupie leczonej statynami wystąpiło łącznie 11 zgonów z powodu wypadków i samobójstw, a w grupie placebo – 14 zgonów. Stewart i wsp. (2000) wykazali, że długotrwałe obniżenie stężenia cholesterolu w surowicy za pomocą prawastatyny nie wpływa negatywnie na zachowania zagrożające życiu. Yang i wsp. (2003) również nie stwierdzili związku między stosowaniem statyn a większym ryzykiem samobójstw.

Mimo licznych badań sugerujących, że stosowanie statyn jest bezpieczne dla zdrowia psychicznego, obserwacje kliniczne i raporty przypadków wskazują na konieczność ostrożnego podejścia, szczególnie w pierwszych miesiącach terapii statynami (You Hong *et al.*, 2013). Potrzebne są dalsze, dobrze zaprojektowane badania kliniczne i eksperymentalne, które pozwolą lepiej zrozumieć mechanizmy leżące u podstaw tego związku, z uwzględnieniem zarówno metabolicznych, jak i neurobiologicznych konsekwencji terapii statynami.

ZASTOSOWANIE STATYN W LECZENIU ZABURZEŃ DEPRESYJNYCH

Wśród leków wykorzystywanych w farmakoterapii depresji znajdują się selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*, SNRI) i inne LPD (Samochowiec *et al.*, 2021). Zastosowanie leków z grup SSRI i SNRI w połączeniu ze statynami jest bezpieczne i może być korzystne dla pacjentów z chorobami układu krążenia, zaburzeniami depresyjnymi lub zespołem metabolicznym ze względu na synergistyczne mechanizmy działania (Gutlapalli *et al.*, 2022a).

W dwunastotygodniowym badaniu w grupie młodych pacjentów (15–25 lat) dodanie rozuwastatyny w dawce 10 mg/dobę do standardowego leczenia depresji (psychoterapia i LPD) nie przyniosło żadnego korzystnego efektu w stosunku do rutynowej terapii. Pacjentów oceniono za pomocą Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) i w grupie rozuwastatyny i placebo po 12 tygodniach zaobserwowano zmniejszenie wyników MADRS, jednak różnica między grupami nie była istotna (w grupie rozuwastatyny MADRS = 17,2; w grupie placebo MADRS = 20,4; $p = 0,089$; d Cohena = $-0,44$) (Berk *et al.*, 2020). W badaniu Husaina i wsp. (2023) u części pacjentów z oporną na leczenie depresją jednobiegunową poza standardową terapią zastosowano dodatkowo 20 mg/dobę simwastatyny. Nie przyniosło to korzyści terapeutycznych. Zaobserwowano istotną redukcję całkowitego wyniku w skali MADRS, jednak nie

odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami ($p = 0,70$; standaryzowana wielkość efektu, *standardised effect size*, $SES = -0,08$; 95% CI = $-0,51-0,34$) (Husain *et al.*, 2023). Według jednej z metaanaliz zastosowanie statyn (simwastatyny, atorwastatyny i lowastatyny) jako terapii uzupełniającej leczenie przeciwdepresyjne może być przydatne w przeciwdziałaniu objawom depresji ($SMD = -0,73$; 95% CI = $-1,04 - -0,42$; $p < 0,001$) (Salagre *et al.*, 2016).

Według przeglądu De Giorgiego i wsp. (2021a) statyny bardziej lipofilne (zwłaszcza simwastatyna) mogą przynosić korzystniejsze efekty w leczeniu depresji, jednak do tego odkrycia należy podchodzić z ostrożnością. W tym przeglądzie uwzględniono trzy statyny lipofilne (simwastatynę, lowastatynę i atorwastatynę) i hydrofilną rozuwastatynę. Chociaż wszystkie statyny okazały się lepszymi LPD niż placebo, to wyniki dla simwastatyny – i w mniejszym stopniu dla lowastatyny – były istotne statystycznie, a dla dwóch pozostałych statyn nie były (De Giorgi *et al.*, 2021b). W tab. 2 przedstawiono lipofilność statyn.

Wykazano też, że zastosowanie statyn wraz z LPD wiązało się z większą tolerancją (OR po 12 miesiącach wynosił 1,02; 99% CI = 0,97–1,06) oraz lepszą akceptacją leczenia przeciwdepresyjnego (skorygowany OR, *adjusted OR*, aOR po 12 miesiącach badania wynosił 0,78; 99% CI = 0,75–0,81) w porównaniu z grupą stosującą tylko same LPD (De Giorgi *et al.*, 2023).

Według badań kohortowych w porównaniu z leczeniem samymi SSRI stosowanie leków z tej grupy wraz ze statynami spowodowało niższe ryzyko zarówno kontaktów w szpitalach psychiatrycznych¹ (aHR = 0,75; 95% CI = 0,69–0,82), jak i kontaktów w szpitalach psychiatrycznych z powodu depresji² (aHR = 0,64; 95% CI = 0,55–0,75). Jednoczesne stosowanie SSRI i statyn nie wiązało się ze znacznym wzrostem ryzyka samobójstwa (Andrade, 2017; Köhler *et al.*, 2016).

Wykazano, że statyny, takie jak lowastatyna, simwastatyna i atorwastatyna, nasilają działanie fluoksetyny (Ghanizadeh i Hedayati, 2013; Renshaw *et al.*, 2009; Sonawane *et al.*, 2015). Ghanizadeh i Hedayati (2013) przeprowadzili sześciotygodniowe badanie, podczas którego wszystkim pacjentom podawano 40 mg/dobę fluoksetyny, a część uczestników dodatkowo 30 mg/dobę lowastatyny. Badanych oceniono za pomocą HDRS. W obu grupach odnotowano spadek wyników w HDRS, przy czym w grupie leczonej statynami był on większy niż w grupie placebo (d Cohena = 0,87; wielkość efektu $r = 0,4$; $p < 0,001$). Badacze wykazali, że dodanie tej statyny wyraźnie zwiększyło działanie fluoksetyny u pacjentów z depresją jednobiegunową (Ghanizadeh i Hedayati, 2013). W badaniu Gougola i wsp. (2015) podawano wszystkim uczestnikom

¹ Zdefiniowano jako przypisanie diagnozy zaburzenia psychicznego po kontakcie z pacjentem hospitalizowanym, ambulatoryjnym lub na oddziale ratunkowym w szpitalu psychiatrycznym.

² Zdefiniowano jako przypisanie głównej diagnozy depresji (kody ICD-10 F32 lub F33) po kontakcie ze szpitalem psychiatrycznym, w warunkach stacjonarnych, ambulatoryjnych lub na oddziale ratunkowym.

Lipofilność	Statyna	Lipofilność, C log P (oktanol/woda)
	Simwastatyna	4,68
	Lowastatyna	4,27
	Atorwastatyna	4,06
	Pitawastatyna	3,91
	Fluwastatyna	3,24
	Rozuwastatyna	0,13
	Prawastatyna	–0,22
Wyższe wartości C log P (oktanol/woda) odpowiadają wyższej lipofilności.		

Tab. 2. Lipofilność statyn (Corsini *et al.*, 1999; De Giorgi *et al.*, 2021a; Shurshalova *et al.*, 2021)

(którzy uzyskali w HDRS wynik ≥ 22) 20 mg/dobę fluoksetyny przez pierwsze dwa tygodnie badania, a przez pozostałe cztery tygodnie stosowano dwukrotnie wyższą dawkę, dodatkowo jedna z grup (22 osoby) przez cały okres sześciu tygodni badania otrzymywała simwastatynę w dawce 20 mg/dobę, a druga grupa (22 osoby) – placebo. Wszystkich pacjentów oceniono według HDRS. U pacjentów leczonych dodatkowo simwastatyną zaobserwowano istotne obniżenie wyników w HDRS w porównaniu z grupą placebo po sześciu tygodniach badania (d Cohena = 0,74; wielkość efektu $r = 0,35$; $p = 0,02$). Wczesne wskaźniki poprawy i odpowiedzi były również istotnie większe w grupie simwastatyny niż w grupie placebo (po dwóch tygodniach d Cohena = 0,76; wielkość efektu $r = 0,35$; $p = 0,02$; po 4 tygodniach d Cohena = 0,74; wielkość efektu $r = 0,35$; $p = 0,01$). Wskaźnik remisji nie różnił się istotnie między obiema grupami (w grupie simwastatyny: 59%, w grupie placebo: 45%; $p = 0,36$) (Gougol *et al.*, 2015). Udowodniono też, że fluoksetyna nasila działanie simwastatyny, dlatego podczas ich jednoczesnego stosowania należy zachować ostrożność, ponieważ istnieje ryzyko, że podwyższone stężenie statyny może zwiększać częstość działań niepożądanych, takich jak rhabdomioliza czy miopatia. Podanie obu leków jednocześnie przyczyniło się do osiągnięcia wyższych stężeń simwastatyny w osoczu oraz w mózgu w porównaniu z podaniem samej simwastatyny. W wyniku terapii skojarzonej osiągnięto wyższe stężenie maksymalne i wyższy procentowy wzrost pola pod krzywą zależności stężenia leku od czasu. Zauważono, że stosowanie obu leków jednocześnie przyczynia się do istotnie statystycznego wzrostu stężenia 5-HT w mózgu (Al-Asmari *et al.*, 2017). W tab. 3 przedstawiono korzyści terapii statynami w skojarzeniu z SSRI.

W metaanalizie De Giorgiego i wsp. (2022) oceniano skuteczność działania przeciwdepresyjnego statyn u osób z epizodem depresyjnym. Nasilenia epizodu depresyjnego uczestników badań włączonych do metaanalizy oceniano za pomocą różnych skal. Chociaż w metaanalizie nie wykazano, aby monoterapia statynami ograniczała objawy depresyjne ($SMD = -0,18$; 95% CI = $-0,41-0,04$), to statyny mogą być przydatne w leczeniu depresji w skojarzeniu z LPD, ponieważ wykazano, że LPD wraz ze statynami skuteczniej łagodzi jej objawy niż LPD i placebo (De Giorgi *et al.*, 2022).

SSRI + statyna	Działanie	Źródło
Fluoksetyna + lowastatyna	↑ działania przeciwdepresyjnego fluoksetyny	Ghanizadeh i Hedayati, 2013 Renshaw <i>et al.</i> , 2009
Fluoksetyna + simwastatyna	Simwastatyna była znacznie skuteczniejsza niż placebo pod względem ogólnego działania przeciwdepresyjnego i skrócenia czasu opóźnienia w odpowiedzi na fluoksetynę	Gougol <i>et al.</i> , 2015
	U szczurów spowodowało: ↑ stężenia neuroprzekazników w mózgu, ↑ biodostępności oraz C_{max} simwastatyny w osoczu i mózgu. Zastosowanie leków jednocześnie spowodowało większy ↓ stężenia cholesterolu i trójglicerydów oraz większy ↑ stężenia HDL w porównaniu z monoterapią simwastatyną	Al-Asmari <i>et al.</i> , 2017
	↑ działania przeciwdepresyjnego fluoksetyny	Sonawane <i>et al.</i> , 2015
Sertralina + simwastatyna	↑ działania przeciwdepresyjnego sertraliny	Kilic <i>et al.</i> , 2012
Fluoksetyna + atorwastatyna	↑ działania przeciwdepresyjnego fluoksetyny	Sonawane <i>et al.</i> , 2015
C_{max} – maksymalne stężenie leku; HDL – <i>high-density lipoprotein</i> , lipoproteina o dużej gęstości; SSRI – <i>selective serotonin reuptake inhibitor</i> , selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny.		

Tab. 3. Korzyści terapii statynami w skojarzeniu z SSRI

ZASTOSOWANIE STATYN W SKOJARZENIU Z LEKAMI PRZECIWDEPRESYJNYMI – INTERAKCJE I DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Działania niepożądane

Częste współwystępowanie zaburzeń depresyjnych i chorób przewlekłych (np. układu krążenia) powoduje, że jednoczesne stosowanie LPD i statyn jest powszechną praktyką kliniczną (Palleria *et al.*, 2020). Statyny w połączeniu z SSRI są na ogół bezpieczne (Gutlapalli *et al.*, 2022b), na

przykład simwastatyna i sertralina stosowane razem przez krótki okres były dobrze tolerowane przez pacjentów (Patel *et al.*, 2011). Mimo to udowodniono, że pacjenci przyjmujący jednocześnie SSRI i statyny cechują się większym ryzykiem skurczu naczyń związanego z krwotokiem podpażczynówkowym (Singhal *et al.*, 2005). Chociaż połączenie prawastatyny z paroksetyną zwiększało stężenie glukozy we krwi (An *et al.*, 2013; Tatonetti *et al.*, 2011), to wyniki badań nie wskazują jednak, aby LPD w skojarzeniu ze statynami wiązały się ze wzrostem ryzyka cukrzycy (Bhattacharya *et al.*, 2014; Gooden *et al.*, 2015).

LPD + statyna	Działanie niepożądane	Źródło
SSRI + statyny		
Fluoksetyna + rozuwastatyna	↑ GGT, ↑ ALT, ↑ stężenia mocznika u szczurów	Herbet <i>et al.</i> , 2016a
Paroksetyna + prawastatyna	↑ stężenia obu leków, zaburzenie homeostazy glukozy u szczurów chorych na cukrzycę	Li <i>et al.</i> , 2014
	↑ stężenia glukozy	Tatonetti <i>et al.</i> , 2011
	↑ stężenia glukozy, ↑ INR, ↓ eGFR, ↓ stężenia CO ₂ we krwi	An <i>et al.</i> , 2013
Paroksetyna lub citalopram + rozuwastatyna	↑ aktywności GPX i GR u szczurów	Herbet <i>et al.</i> , 2016b
TLPD lub SSRI + statyna		
TLPD lub SSRI + statyna (lowastatyna, simwastatyna, atorwastatyna)	↑ ryzyka miałgii, miopatii i rabdomiolizy	Woroń <i>et al.</i> , 2019
TLPD + statyna		
Amitryptylina + rozuwastatyna	↑ GGT, ↑ stężenia mocznika, ↑ stężenia kreatyniny u szczurów	Herbet <i>et al.</i> , 2016a
	↑ aktywności GPX, ↓ aktywności GR i całkowitego stanu antyoksydacyjnego u szczurów	Herbet <i>et al.</i> , 2013
SARI + statyna		
Nefazodon + simwastatyna	↑ ryzyka rabdomiolizy	Jody, 1997 Karnik i Maldonado, 2005 Thompson i Samuels, 2002
SNRI + statyna		
Sibutramina + rozuwastatyna	Zmiana morfometrii najądrza oraz masy pęcherzyków nasiennych i jąder, ↓ płodności po naturalnym kryciu i tendencja do opóźnienia ejakulacji u samców szczura	E Silva <i>et al.</i> , 2020
ALT – <i>alanine aminotransferase</i> , aminotransferaza alaninowa; eGFR – <i>estimated glomerular filtration rate</i> , szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej; GGT – γ -glutamylotransferaza; GPX – <i>glutathione peroxidase</i> , peroksydaza glutationowa; GR – <i>glutathione reductase</i> , reduktaza glutationowa; INR – <i>international normalised ratio</i> , międzynarodowy współczynnik znormalizowany; LPD – leki przeciwdepresyjne; SARI – <i>serotonin antagonist and reuptake inhibitor</i> , antagonist receptorów serotoniny i inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny; SNRI – <i>serotonin norepinephrine reuptake inhibitor</i> , inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny; SSRI – <i>selective serotonin reuptake inhibitor</i> , selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny; TLPD – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne.		

Tab. 4. Działania niepożądane stosowania statyn w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi

Statyna	Metabolizm za pomocą enzymów cytochromu P450	Substraty P-gp	Transport OATP	Metabolity	Możliwe znaczenie kliniczne przy jednoczesnej terapii z LPD
Statyny hydrofilne					
Prawastatyna	Siarczazowanie	–	OATP1B1 OATP1B3 OATP2B1	Nieaktywne metabolity	Bezpieczna z SSRI
Rozuwastatyna	Minimalnie: CYP2C9 CYP2C19	+	OATP1B1 OATP1A2 OATP1B3 OATP2B1	Minimalnie metabolizowana	Bezpieczna z SSRI
Statyny lipofilne					
Lowastatyna	CYP3A4 CYP2C8	+	OATP1B1	Aktywne metabolity	W połączeniu z TLPD lub SSRI (zwłaszcza fluwoksaminą) lub nefazodonom ↑ ryzyka miopatii, rhabdmiolizy i mialgii. ↑ działania przeciwdepresyjnego fluoksetyny
Simwastatyna	CYP3A4 CYP3A5 CYP2C8 (substrat i inhibitor) CYP2B6 (induktor)	+	OATP1B1	Aktywne metabolity	W połączeniu z TLPD lub SSRI (zwłaszcza fluwoksaminą) lub nefazodonom ↑ ryzyka miopatii, rhabdmiolizy i mialgii. Stosowana jednocześnie z fluoksetyną lub sertralina spowodowała nasilenie działania przeciwdepresyjnego tych SSRI. Lepsza poprawa parametrów lipidowych w połączeniu z fluoksetyną
Atorwastatyna	CYP3A4 (substrat i inhibitor) CYP3A5 (substrat i inhibitor) CYP2C9 (inhibitor) CYP2D6 (inhibitor) CYP2B6 (induktor)	+	OATP1B1 OATP2B1	Aktywne metabolity	W połączeniu z TLPD, SSRI (zwłaszcza fluwoksaminą) lub nefazodonom ↑ ryzyka miopatii, rhabdmiolizy i mialgii. Nasila działanie przeciwdepresyjne fluoksetyny
Pitawastatyna	Głównie: laktonizacja/glukuronidacja Minimalnie: CYP2C8 CYP2C9	+	OATP1B1 OATP1A2 OATP1B3	Minimalnie metabolizowana	Bezpieczna z SSRI
Fluwastatyna	CYP2C9 (substrat i inhibitor) CYP3A4 CYP2C8 CYP2D6	–	OATP1B1 OATP1B3 OATP2B1	Nieaktywne metabolity	Jednoczesne zastosowanie z fluwoksaminą lub fluoksetyną może teoretycznie spowodować ↑ jej stężenia we krwi
CYP – enzym cytochromu P450; LPD – leki przeciwdepresyjne; OATP – <i>organic anion transporting polypeptide</i> , polipeptyd transportujący aniony organiczne; P-gp – <i>P-glycoprotein</i> , glikoproteina P; SSRI – <i>selective serotonin reuptake inhibitor</i> , selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny; TLPD – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne.					

Tab. 5. Wybrane właściwości farmakokinetyczne statyn dostępnych w sprzedaży (Al-Asmari et al., 2017; Andrade, 2014; Kilic et al., 2012; Neerati i Gade, 2011; Palleria et al., 2020; Renshaw et al., 2009; Sadowska et al., 2023; Siwek, 2024, 2020; Sonawane et al., 2015; Woron et al., 2019)

Dostępne są opisy przypadków, z których wynika, że u pacjentów w podeszłym wieku statyny mogą powodować rhabdmiolizę, gdy są stosowane w skojarzeniu z LPD (Sharma, 2020; Takei i Chiba, 1999). Obserwowano wystąpienie rhabdmiolizy u 72-letniej kobiety leczonej od ośmiu lat różnymi LPD i od dwóch lat prawastatyną, przy czym do rhabdmiolizy doszło gdy pacjentka przyjmowała mianserynę. Po odstawieniu statyny objawy rhabdmiolizy ustąpiły (Takei i Chiba, 1999). Rhabdmioliza wystąpiła także u 73-letniej kobiety leczonej od dziewięciu lat simwastatyną i LPD (bupropionem, sertralina i aripiprazolem), których przyjmowanie wznowiła sześć miesięcy przed pojawieniem się objawów. U tej pacjentki również nastąpiła poprawa po odstawieniu simwastatyny (Sharma, 2020). W tab. 4 przedstawiono działania niepożądane spowodowane statynami w skojarzeniu z LPD.

Interakcje

Za pośrednictwem glikoproteiny P (*P-glycoprotein*, P-gp) odbywa się eliminacja jelitowa i żółciowa niektórych statyn

(Sadowska et al., 2023). Atorwastatyna, oprócz tego, że jest substratem P-gp, jest także jej inhibitorem (Palleria et al., 2020), a niektóre LPD mogą być substratem, induktorem lub inhibitorem P-gp (Palleria et al., 2020). Można przewidzieć interakcje między imipraminą (substratem P-gp) a statynami (inhibitorami P-gp) (Cid-Conde i López-Castro, 2021) i chociaż nie przeprowadzono badań dotyczących P-gp, jest mało prawdopodobne, aby interakcje te miały znaczenie kliniczne (Palleria et al., 2020).

Statyny są substratami dla polipeptydów transportujących aniony organiczne (*organic anion transporting polypeptide*, OATP). Część LPD, takich jak imipramina, amitryptylina i nortryptylina, mogą hamować OATP, a w związku z tym zwiększać stężenie niektórych statyn w osoczu (Cid-Conde i López-Castro, 2021; Palleria et al., 2020; Sadowska et al., 2023).

Prawie wszystkie statyny, z wyjątkiem prawastatyny, są metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450 (CYP450) w wątrobie (Sadowska et al., 2023). Fluwastatyna hamuje CYP2C9, a atorwastatyna – CYP3A4, CYP2C9, CYP3A5

LPD	Metabolizm za pomocą enzymów cytochromu P450	P-gp interakcje	Możliwe znaczenie kliniczne przy jednoczesnej terapii ze statynami
SSRI			
Fluoksetyna	Główny szlak metaboliczny: CYP2D6 (substrat i silny inhibitor) Inne szlaki metaboliczne: CYP1A2 (słaby inhibitor); CYP3A4 (substrat i słaby inhibitor); CYP2C9 (substrat i umiarkowany inhibitor); CYP2C19 (substrat i umiarkowanie słaby inhibitor)	Brak interakcji	Lowastatyna, simwastatyna lub atorwastatyna nasilały jej działanie przeciwdepresyjne. Połączenie z simwastatyną może nasilać właściwości przeciwłukowe
Fluwoksamina	Główny szlak metaboliczny: CYP1A2 (substrat i silny inhibitor); CYP2D6 (substrat i słaby inhibitor) Inne szlaki metaboliczne: CYP2C19 (substrat i silny inhibitor); CYP2C9, CYP3A4 (substrat i umiarkowany inhibitor)	Substrat i słaby inhibitor	Statyny, takie jak lowastatyna, simwastatyna i atorwastatyna, zwiększały ryzyko miopatii, rhabdmiolizy i miałgii. Zalecane zwiększone monitorowanie pacjenta przy terapii skojarzonej z tymi statynami
Escitalopram	Główny szlak metaboliczny: CYP2C19; CYP3A4 Inne szlaki metaboliczne: CYP2D6 (substrat i słaby inhibitor)	Substrat i inhibitor	Bezpieczny w skojarzeniu ze statynami
Citalopram	Główny szlak metaboliczny: CYP2C19; CYP3A4 Inne szlaki metaboliczne: CYP2D6 (substrat i słaby inhibitor)	Substrat	Bezpieczny w skojarzeniu ze statynami
Sertralina	Główny szlak metaboliczny: CYP2C19 (substrat i słaby inhibitor); CYP2B6 Inne szlaki metaboliczne: CYP2D6 (substrat i umiarkowanie słaby inhibitor); CYP2C9; CYP3A4 (substrat i słaby inhibitor)	Substrat i słaby inhibitor	↑ działania przeciwdepresyjnego przy jednoczesnym zastosowaniu simwastatyny. Bezpieczna w skojarzeniu ze statynami
Paroksetyna	Główny szlak metaboliczny: CYP2D6 (substrat i silny inhibitor) Inne szlaki metaboliczne: CYP3A4 (substrat i słaby inhibitor)	Substrat i słaby inhibitor	Bezpieczna w skojarzeniu ze statynami
TLPD			
Amitryptylina	Główny szlak metaboliczny: CYP3A4; CYP2C19; CYP1A2; CYP2D6; CYP2C9 (substrat i inhibitor)	Inhibitor	Atorwastatyna (inhibitor CYP3A4) może oddziaływać na jej metabolizm. Jest inhibitorem OATP, przez co może zwiększać stężenie statyn
Klomipramina	Główny szlak metaboliczny: CYP2C19 (substrat i umiarkowanie słaby inhibitor) Inne szlaki metaboliczne: CYP3A4; CYP1A2	Inhibitor	Atorwastatyna (inhibitor CYP3A4) może oddziaływać na jej metabolizm
Nortryptylina	Główny szlak metaboliczny: CYP2D6 (substrat i słaby inhibitor)	Substrat i inhibitor	Jest inhibitorem OATP, przez co może ↑ stężenie statyn
Imipramina	Główny szlak metaboliczny: CYP2C19 (substrat i umiarkowanie słaby inhibitor); CYP2D6 (substrat i słaby inhibitor) Inne szlaki metaboliczne: CYP2C9; CYP3A4; CYP1A2	Substrat	Atorwastatyna (inhibitor CYP3A4) może oddziaływać na jej metabolizm. Jest inhibitorem OATP, przez co może ↑ stężenie statyn
Doksepina	Główny szlak metaboliczny: CYP2C19 Inne szlaki metaboliczne: CYP2D6 (substrat i inhibitor); CYP2C9; CYP3A4; CYP1A2	Substrat	Atorwastatyna (inhibitor CYP3A4) może oddziaływać na jej metabolizm
SNRI			
Duloksetyna	Główny szlak metaboliczny: CYP1A2 (substrat i umiarkowany inhibitor) Inne szlaki metaboliczne: CYP2D6 (substrat i umiarkowany inhibitor)	Substrat i słaby inhibitor	Brak dostępnych badań klinicznych oraz badań <i>in vitro</i> dotyczących możliwych interakcji

Tab. 6. Wybrane właściwości farmakokinetyczne leków przeciwdepresyjnych (Al-Asmari et al., 2017; Andrade, 2014; Cid-Conde and López-Castro, 2021; Kilic et al., 2012; Palleria et al., 2020; Renshaw et al., 2009; Sonawane et al., 2015; Woron et al., 2019)

LPD	Metabolizm za pomocą enzymów cytochromu P450	P-gp interakcje	Możliwe znaczenie kliniczne przy jednoczesnej terapii ze statynami
Wenlafaksyna	Główny szlak metaboliczny: CYP2D6 (substrat i słaby inhibitor) Inne szlaki metaboliczne: CYP3A4	Substrat i induktor	Brak dostępnych badań klinicznych oraz badań <i>in vitro</i> dotyczących możliwych interakcji
NDRI			
Bupropion	Główny szlak metaboliczny: CYP2B6 (substrat) Inne szlaki metaboliczne: CYP2D6 (inhibitor)	Brak interakcji	Interakcja ze statynami nie jest prawdopodobna
SARI			
Trazodon	CYP3A4 (substrat)	Induktor	–
Nefazodon	Główny szlak metaboliczny: CYP3A4 (substrat i inhibitor) Inne szlaki metaboliczne: CYP2D6 (słaby inhibitor)	Inhibitor/induktor	Nie należy stosować jako LPD pierwszego rzutu u pacjentów leczonych atorwastatyną, lowastatyną lub simwastatyną ze względu na ↑ ryzyka miopatii i rhabdomyolizy
NaSSA			
Mirtazapina	CYP2D6 (substrat i słaby inhibitor); CYP3A4 (substrat i inhibitor)	Inhibitor	Małe prawdopodobieństwo interakcji ze statynami
NRI			
Reboksetyna	Główny szlak metaboliczny: CYP3A4 (substrat i inhibitor) Inne szlaki metaboliczne: CYP2D6 (inhibitor)	Inhibitor	Wykazuje słabe działanie hamujące na różne izoenzymy CYP
CYP – enzym cytochromu P450; LPD – lek przeciwdepresyjny; NaSSA – <i>noradrenergic and specific serotonergic antidepressants</i> , lek przeciwdepresyjny blokujący receptory adrenergiczne i serotonergiczne; NDRI – <i>norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor</i> , inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy; NRI – <i>norepinephrine reuptake inhibitor</i> , selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny; P-gp – <i>P-glycoprotein</i> , glikoproteina P; SARI – <i>serotonin antagonist and reuptake inhibitor</i> , antagonist receptorów serotoninowych i inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny; SNRI – <i>serotonin norepinephrine reuptake inhibitor</i> , inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny; SSRI – <i>selective serotonin reuptake inhibitor</i> , selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny; TLPD – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne.			

Tab. 6. Wybrane właściwości farmakokinetyczne leków przeciwdepresyjnych (Al-Asmari et al., 2017; Andrade, 2014; Cid-Conde and López-Castro, 2021; Kilic et al., 2012; Palleria et al., 2020; Renshaw et al., 2009; Sonawane et al., 2015; Woron et al., 2019) (cd.)

i CYP2D6 (Cid-Conde i López-Castro, 2021; Neerati i Gade, 2011; Palleria et al., 2020). Atorwastatyna wraz z simwastatyną są induktorami CYP2B6 (Siwek, 2024). Niektóre LPD działają jako inhibitory niektórych izoenzymów CYP450 i dlatego mogą upośledzać eliminację statyn metabolizowanych przez te izoformy (Cid-Conde i López-Castro, 2021). Ponadto część LPD może być induktorami lub substratami niektórych CYP450 (Palleria et al., 2020). Wszystkie leki SSRI hamują CYP2D6 (Gutlapalli et al., 2022a). Bupropion jest umiarkowanym inhibitorem CYP2D6, a jego interakcja ze statynami jest nieistotna (Cid-Conde i López-Castro, 2021). Atorwastatyna, będąca inhibitorem CYP3A4, może wpłynąć na metabolizm trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD), poza nortryptyliną (Palleria et al., 2020). Fluoksetyna i fluwoksamina są inhibitorami CYP2C9, dlatego teoretycznie mogą zwiększać stężenie fluwastatyny, metabolizowanej przez ten izoenzym (Palleria et al., 2020). Połączenie SSRI, w szczególności fluwoksaminy, lub TLPD ze statynami (szczególnie z lowastatyną, simwastatyną czy atorwastatyną) może spowodować wzrost ryzyka mialgii, miopatii i rhabdomyolizy. Do tego procesu dochodzi w wyniku zahamowania cytochromu CYP3A4 przez TLPD lub SSRI (Woron et al., 2019). Fluoksetyna, nefazodon i paroksetyna, wraz z wcześniej wspomnianą fluwoksaminą, znacząco wpływają na aktywność CYP, potencjalnie oddziałując

na stężenie statyn w osoczu. Mirtazapina, reboksetyna, citalopram, wenlafaksyna i escitalopram charakteryzują się słabym działaniem hamującym izoenzymy CYP450 (Palleria et al., 2020). Statyny, które nie są metabolizowane przez izoenzymy CYP450, takie jak prawastatyna, lub te, które są metabolizowane w niewielkim stopniu, na przykład rozuwastatyna i pitawastatyna (Sadowska et al., 2023), są traktowane jako bezpieczne w połączeniu ze wszystkimi SSRI. Paroksetyna i wspomniane wcześniej citalopram i escitalopram są traktowane jako bezpieczne ze wszystkimi statynami. Chociaż istnieje ryzyko interakcji między niektórymi SSRI i niektórymi statynami, to można je zmniejszyć poprzez monitorowanie pacjenta i stosowanie mniejszych dawek leku (Andrade, 2014).

W tab. 5 przedstawiono wybrane właściwości farmakokinetyczne statyn, a w tab. 6 – LPD.

PODSUMOWANIE

W artykule przeanalizowano związek między stosowaniem statyn, które stanowią podstawową metodę farmakoterapii hiperlipidemii, a zaburzeniami depresyjnymi i zachowaniami samobójczymi.

Zmiany stężenia cholesterolu we krwi mogą wpływać na cholesterol błonowy, który odgrywa istotną rolę jako

regulator funkcji receptorów 5-HT i transportera 5-HT, co może sprzyjać rozwojowi zaburzeń nastroju. Wyniki badań klinicznych są niejednoznaczne – wskazują zarówno na zwiększone, jak i zmniejszone ryzyko depresji u pacjentów przyjmujących statyny.

Opublikowano serie opisów przypadków, które wskazywały na możliwy związek stosowania statyn z zachowaniami samobójczymi i depresją, jednak większe metaanalizy nie potwierdziły tych zależności. Nie stwierdzono różnic w ryzyku między statynami hydrofilnymi a lipofilnymi, choć najczęściej doniesień dotyczy lipofilnej simwastatyny. Jej stosowanie powinno być ograniczone u pacjentów z ryzykiem zaburzeń depresyjnych.

Statyny nie wykazują skuteczności w monoterapii depresji, natomiast ich połączenie z niektórymi LPD jest bezpieczne i może prowadzić do synergistycznych efektów terapeutycznych – wzmocnionego działania przeciwdepresyjnego, poprawy profilu lipidowego oraz większej tolerancji i akceptowalności leczenia. Nie wszystkie badania potwierdzają ten związek, a terapia łączona wymaga ostrożności z powodu potencjalnych działań niepożądanych statyn. Niezbędne jest prowadzenie dalszych badań, szczególnie wielośrodkowych i długoterminowych, w celu jednoznacznego określenia wpływu statyn na ryzyko zaburzeń psychicznych i potencjalnych korzyści wynikających z terapii łączonej.

Obecnie wydaje się, że wskazane może być zwracanie uwagi na stan psychiczny pacjentów, w tym na nasilenie objawów depresyjnych i zachowania samobójcze, w grupie osób, u których planuje się rozpoczęcie leczenia statynami. Zaleca się również okresową ocenę stanu psychicznego pacjentów po włączeniu tych leków i ich długotrwałym przyjmowaniu.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Wkład autorów

Koncepcja i projekt badania; gromadzenie i/lub zestawianie danych: ABR, KR, PO. Analiza i interpretacja danych: ABR, KR, PO, ZAS, AJK, IS. Napisanie artykułu: ABR, KR, PO, ZAS, AJK. Krytyczne zrecenzowanie artykułu: IS. Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu: ABR, KR, PO, IS.

Piśmiennictwo

Al-Asmari AK, Ullah Z, Al Masoudi AS et al.: Simultaneous administration of fluoxetine and simvastatin ameliorates lipid profile, improves brain level of neurotransmitters, and increases bioavailability of simvastatin. *J Exp Pharmacol* 2017; 9: 47–57.

Albert PR, Robillard L: G protein specificity: traffic direction required. *Cell Signal* 2002; 14: 407–418.

Amidfarr M, Woelfer M, Réus GZ et al.: The role of NMDA receptor in neurobiology and treatment of major depressive disorder: evidence from translational research. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019; 94: 109668.

An L, Ravindran PP, Renukunta S et al.: Co-medication of pravastatin and paroxetine – a categorical study. *J Clin Pharmacol* 2013; 53: 1212–1219.

Andrade C: Relative to SSRI users, SSRI-statin users have fewer psychiatric hospital contacts and no increase in suicidal behaviour or all-cause mortality. *Evid Based Ment Health* 2017; 20: 60.

Andrade C: Selective serotonin reuptake inhibitor drug interactions in patients receiving statins. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: e95–e99.

Arosio B, Guerini FR, Voshaar RCO et al.: Blood brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and major depression: do we have a translational perspective? *Front Behav Neurosci* 2021; 15: 626906.

Bai S, Guo W, Feng Y et al.: Efficacy and safety of anti-inflammatory agents for the treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91: 21–32.

Berk M, Mohebbi M, Dean OM et al.: Youth depression alleviation with anti-inflammatory agents (YoDA-A): a randomised clinical trial of rosuvastatin and aspirin. *BMC Med* 2020; 18: 16.

Bhatt S, Nagappa AN, Patil CR: Role of oxidative stress in depression. *Drug Discov Today* 2020; 25: 1270–1276.

Bhattacharya R, Ajmera M, Bhattacharjee S et al.: Use of antidepressants and statins and short-term risk of new-onset diabetes among high risk adults. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 105: 251–260.

Blassberg R, Macrae JI, Briscoe J et al.: Reduced cholesterol levels impair Smoothed activation in Smith–Lemli–Opitz syndrome. *Hum Mol Genet* 2016; 25: 693–705.

Cham S, Koslik HJ, Golomb BA: Mood, personality, and behavior changes during treatment with statins: a case series. *Drug Saf Case Rep* 2016; 3: 1.

Chen SJ, Cho RL, Yeh SH et al.: Pitavastatin attenuates hypercholesterolemia-induced decline in serotonin transporter availability. *Lipids Health Dis* 2024; 23: 250.

Cid-Conde L, López-Castro J: Pharmacokinetic aspects of statins. In: Abukabda A, Suci M, Andor M (eds.): *Cardiovascular Risk Factors in Pathology*. IntechOpen, London 2021: 111–129.

Conklin SM, Harris JI, Manuck SB et al.: Serum ω -3 fatty acids are associated with variation in mood, personality and behavior in hypercholesterolemic community volunteers. *Psychiatry Res* 2007a; 152: 1–10.

Conklin SM, Manuck SB, Yao JK et al.: High ω -6 and low ω -3 fatty acids are associated with depressive symptoms and neuroticism. *Psychosom Med* 2007b; 69: 932–934.

Corsini A, Bellosta S, Baetta R et al.: New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999; 84: 413–428.

Dave CV, Winterstein AG, Park H et al.: Comparative risk of lipophilic and hydrophilic statins on incident depression: a retrospective cohort study. *J Affect Disord* 2018; 238: 542–546.

De Giorgi R, De Crescenzo F, Cowen PJ et al.: Real-world outcomes of concomitant antidepressant and statin use in primary care patients with depression: a population-based cohort study. *BMC Med* 2023; 21: 424.

De Giorgi R, De Crescenzo F, Rizzo Pesci N et al.: Statins for major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2021a; 16: e0249409.

De Giorgi R, Rizzo Pesci N, Quinton A et al.: Statins in depression: an evidence-based overview of mechanisms and clinical studies. *Front Psychiatry* 2021b; 12: 702617.

De Giorgi R, Waters S, Pesci NR et al.: The effects of statin monotherapy on depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2022; 311: 336–343.

Dobrek L, Głowacka K: Depression and its phytopharmacotherapy – a narrative review. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 4772.

Dolatshahi M, Davoudi S, Paridar Y et al.: Pharmacological evidence for the involvement of the opioid system in the antidepressant-like effect of simvastatin in mice: without tolerance and withdrawal syndrome. *Neurosci Lett* 2020; 714: 134578.

Duits N, Bos FM: Depressive symptoms and cholesterol-lowering drugs. *Lancet* 1993; 341: 114.

- E Silva PV, Borges CDS, Rosa JL et al.: Effects of isolated or combined exposure to sibutramine and rosuvastatin on reproductive parameters of adult male rats. *J Appl Toxicol* 2020; 40: 947–964.
- ElBatsh MM: Antidepressant-like effect of simvastatin in diabetic rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2015; 93: 649–656.
- Engelberg H: Low serum cholesterol and suicide. *Lancet* 1992; 339: 727–729.
- Fantini J, Azzaz F, Bennaï R: Cholesterol-dependent serotonin insertion controlled by gangliosides in model lipid membranes. *Int J Mol Sci* 2024; 25: 10194.
- Ghanizadeh A, Hedayati A: Augmentation of fluoxetine with lovastatin for treating major depressive disorder, a randomized double-blind placebo controlled-clinical trial: lovastatin for treating depression. *Depress Anxiety* 2013; 30: 1084–1088.
- Golomb BA: Cholesterol and violence: is there a connection? *Ann Intern Med* 1998; 128: 478–487.
- Golomb BA, Dimsdale JE, Koslik HJ et al.: Statin effects on aggression: results from the UCSD Statin Study, a randomized control trial. *PLoS One* 2015; 10: e0124451.
- Golomb BA, Stattin H, Mednick S: Low cholesterol and violent crime. *J Psychiatr Res* 2000; 34: 301–309.
- González-Castro TB, Genis-Mendoza AD, León-Escalante DI et al.: Possible association of cholesterol as a biomarker in suicide behavior. *Biomedicines* 2021; 9: 1559.
- Gooden K, Bibeau KB, Wood J et al.: Incidence of type 2 diabetes among patients exposed to the combination of pravastatin and paroxetine. *Curr Drug Saf* 2015; 10: 152–158.
- Gougol A, Zareh-Mohammadi N, Raheb et al.: Simvastatin as an adjunct therapy to fluoxetine in patients with moderate to severe major depression: a double-blind placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol* 2015; 29: 575–581.
- Gryglewski G, Lanzenberger R, Kranz GS et al.: Meta-analysis of molecular imaging of serotonin transporters in major depression. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014; 34: 1096–1103.
- Gutlapalli SD, Chaudhuri D, Khan KI et al.: Statins and antidepressants: a comprehensive review and clinical outlook of the risks and benefits of co-prescription. *Cureus* 2022a; 14: e32331.
- Gutlapalli SD, Farhat H, Irfan H et al.: The anti-depressant effects of statins in patients with major depression post-myocardial infarction: an updated review 2022. *Cureus* 2022b; 14: e32323.
- Hagan CE, McDevitt RA, Liu Y et al.: 5-HT_{1B} autoreceptor regulation of serotonin transporter activity in synaptosomes. *Synapse* 2012; 66: 1024–1034.
- Hai-Na Z, Xu-Ben Y, Cong-Rong T et al.: Atorvastatin ameliorates depressive behaviors and neuroinflammation in streptozotocin-induced diabetic mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2020; 237: 695–705.
- Harris JJ, Hibbeln JR, Mackey RH et al.: Statin treatment alters serum n-3 and n-6 fatty acids in hypercholesterolemic patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 71: 263–269.
- Hawton K, Cowen P, Owens D et al.: Low serum cholesterol and suicide. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 818–825.
- Herbet M, Gawrońska-Grzywacz M, Graca A et al.: Influence of combined therapy with rosuvastatin and amitriptyline on the oxidation-reduction status in rats. *Acta Pol Pharm* 2013; 70: 913–917.
- Herbet M, Gawrońska-Grzywacz M, Izdebska M et al.: Impact of combined treatment with rosuvastatin and antidepressants on liver and kidney function in rats. *Exp Ther Med* 2016a; 11: 1459–1464.
- Herbet M, Izdebska M, Piątkowska-Chmiel I et al.: Estimation of oxidative stress parameters in rats after simultaneous administration of rosuvastatin with antidepressants. *Pharmacol Rep* 2016b; 68: 172–176.
- Heron DS, Shinitzky M, Hershkowitz M et al.: Lipid fluidity markedly modulates the binding of serotonin to mouse brain membranes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980; 77: 7463–7467.
- Husain MI, Chaudhry IB, Khoso AB et al.: Effect of adjunctive simvastatin on depressive symptoms among adults with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2023; 6: e230147.
- Hyypä MT, Kronholm E, Virtanen A et al.: Does simvastatin affect mood and steroid hormone levels in hypercholesterolemic men? A randomized double-blind trial. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 181–194.
- Jain MK, Ridker PM: Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 977–987.
- Jody DN: Myositis and rhabdomyolysis associated with concurrent use of simvastatin and nefazodone – reply. *JAMA* 1997; 277: 296–297.
- Karnik NS, Maldonado JR: Antidepressant and statin interactions: a review and case report of simvastatin and nefazodone-induced rhabdomyolysis and transaminitis. *Psychosomatics* 2005; 46: 565–568.
- Kilic FS, Ozatik Y, Kaygisiz B et al.: Acute antidepressant and anxiolytic effects of simvastatin and its mechanisms in rats. *Neurosciences (Riyadh)* 2012; 17: 39–43.
- Kim SW, Bae KY, Kim JM et al.: The use of statins for the treatment of depression in patients with acute coronary syndrome. *Transl Psychiatry* 2015; 5: e620.
- Kim SW, Kang HJ, Bae KY et al.: Interactions between pro-inflammatory cytokines and statins on depression in patients with acute coronary syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; 80: 250–254.
- Klonsky ED, May AM, Saffer BY: Suicide, suicide attempts, and suicidal ideation. *Annu Rev Clin Psychol* 2016; 12: 307–330.
- Köhler O, Gasse C, Petersen L et al.: The effect of concomitant treatment with SSRIs and statins: a population-based study. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 807–815.
- Köhler-Forsberg O, Gasse C, Petersen L et al.: Statin treatment and the risk of depression. *J Affect Disord* 2019; 246: 706–715.
- Köhler-Forsberg O, Otte C, Gold SM et al.: Statins in the treatment of depression: hype or hope? *Pharmacol Ther* 2020; 215: 107625.
- Law M: Having too much evidence (depression, suicide, and low serum cholesterol). *BMJ* 1996; 313: 651–652.
- Lechleitner M, Hoppichler F, Konwalinka G et al.: Depressive symptoms in hypercholesterolaemic patients treated with pravastatin. *Lancet* 1992; 340: 910.
- Lee MC, Peng TR, Lee CH et al.: Statin use and depression risk: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2021; 282: 308–315.
- Li F, Zhang M, Xu D et al.: Co-administration of paroxetine and pravastatin causes deregulation of glucose homeostasis in diabetic rats via enhanced paroxetine exposure. *Acta Pharmacol Sin* 2014; 35: 792–805.
- Lim SW, Shiue YL, Liao JC et al.: Simvastatin therapy in the acute stage of traumatic brain injury attenuates brain trauma-induced depression-like behavior in rats by reducing neuroinflammation in the hippocampus. *Neurocrit Care* 2017; 26: 122–132.
- Ludka FK, Constantino LC, Dal-Cim T et al.: Involvement of PI3K/Akt/GSK-3 β and mTOR in the antidepressant-like effect of atorvastatin in mice. *J Psychiatr Res* 2016; 82: 50–57.
- Ludka FK, Cunha MP, Dal-Cim T et al.: Atorvastatin protects from A β _{1–40}-induced cell damage and depressive-like behavior via ProBDNF cleavage. *Mol Neurobiol* 2017a; 54: 6163–6173.
- Ludka FK, Dal-Cim T, Binder LB et al.: Atorvastatin and fluoxetine prevent oxidative stress and mitochondrial dysfunction evoked by glutamate toxicity in hippocampal slices. *Mol Neurobiol* 2017b; 54: 3149–3161.
- Ludka FK, Zomkowski AD, Cunha MP et al.: Acute atorvastatin treatment exerts antidepressant-like effect in mice via the L-arginine-nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway and increases BDNF levels. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 400–412.
- Lütjohann D, Breuer O, Ahlborg G et al.: Cholesterol homeostasis in human brain: evidence for an age-dependent flux of 24S-hydroxycholesterol from the brain into the circulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 9799–9804.
- Lv J, Liu F: The role of serotonin beyond the central nervous system during embryogenesis. *Front Cell Neurosci* 2017; 11: 74.

- Macin SM, Perna ER, Fariás EF et al.: Atorvastatin has an important acute anti-inflammatory effect in patients with acute coronary syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am Heart J* 2005; 149: 451–457.
- Magnani F, Tate CG, Wynne S et al.: Partitioning of the serotonin transporter into lipid microdomains modulates transport of serotonin. *J Biol Chem* 2004; 279: 38770–38778.
- Mailman T, Hariharan M, Karten B: Inhibition of neuronal cholesterol biosynthesis with lovastatin leads to impaired synaptic vesicle release even in the presence of lipoproteins or geranylgeraniol. *J Neurochem* 2011; 119: 1002–1015.
- Maroteaux L, Saudou F, Amlaiky N et al.: Mouse 5HT1B serotonin receptor: cloning, functional expression, and localization in motor control centers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 3020–3024.
- Mohammad-Zadeh LF, Moses L, Gwaltney-Brant SM: Serotonin: a review. *J Vet Pharmacol Ther* 2008; 31: 187–199.
- Morales K, Wittink M, Datto C et al.: Simvastatin causes changes in affective processes in elderly volunteers. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 70–76.
- Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA: Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *BMJ* 1990; 301: 309–314.
- Murrough JW, Henry S, Hu J et al.: Reduced ventral striatal/ventral pallidal serotonin1B receptor binding potential in major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 213: 547–553.
- Naserzadeh R, Abad N, Ghorbanzadeh B et al.: Simvastatin exerts antidepressant-like activity in mouse forced swimming test: role of NO-cGMP-K_{ATP} channels pathway and PPAR-gamma receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 2019; 180: 92–100.
- Nautiyal KM, Hen R: Serotonin receptors in depression: from A to B. *F1000Res* 2017; 6: 123.
- Neerati P, Gade J: Influence of atorvastatin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide in normal and diabetic rats. *Eur J Pharm Sci* 2011; 42: 285–289.
- O’Neil A, Sanna L, Redlich C et al.: The impact of statins on psychological wellbeing: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2012; 10: 154.
- Palleria C, Roberti R, Iannone LF et al.: Clinically relevant drug interactions between statins and antidepressants. *J Clin Pharm Ther* 2020; 45: 227–239.
- Parsaik AK, Singh B, Murad MH et al.: Statins use and risk of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2014; 160: 62–67.
- Pasco JA, Jacka FN, Williams LJ et al.: Clinical implications of the cytokine hypothesis of depression: the association between use of statins and aspirin and the risk of major depression. *Psychother Psychosom* 2010; 79: 323–325.
- Patel K, Lim SG, Cheng CW et al.: Open-label phase 1b pilot study to assess the antiviral efficacy of simvastatin combined with sertraline in chronic hepatitis C patients. *Antivir Ther* 2011; 16: 1341–1346.
- Pels K: O molekularnej patogenezie stresu i depresji. *Kosmos* 2020; 69: 169–183.
- Pompeiano M, Palacios JM, Mengod G: Distribution and cellular localization of mRNA coding for 5-HT_{1A} receptor in the rat brain: correlation with receptor binding. *J Neurosci* 1992; 12: 440–453.
- Pucadyil TJ, Chattopadhyay A: Cholesterol modulates ligand binding and G-protein coupling to serotonin_{1A} receptors from bovine hippocampus. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1663: 188–200.
- Rahangdale S, Fating R, Gajbhiye M et al.: Involvement of agmatine in antidepressant-like effect of HMG-CoA reductase inhibitors in mice. *Eur J Pharmacol* 2021; 892: 173739.
- Redlich C, Berk M, Williams LJ et al.: Statin use and risk of depression: a Swedish national cohort study. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 348.
- Remes O, Mendes JF, Templeton P: Biological, psychological, and social determinants of depression: a review of recent literature. *Brain Sci* 2021; 11: 1633.
- Renshaw PF, Parsegian A, Yang CK et al.: Lovastatin potentiates the antidepressant efficacy of fluoxetine in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2009; 92: 88–92.
- Sadowska A, Osiński P, Roztocka A et al.: Statins – from fungi to pharmacy. *Int J Mol Sci* 2023; 25: 466.
- Sahebkar A, Rathouska J, Simental-Mendía LE et al.: Statin therapy and plasma cortisol concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Pharmacol Res* 2016; 103: 17–25.
- Salagre E, Fernandes BS, Dodd S et al.: Statins for the treatment of depression: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Affect Disord* 2016; 200: 235–242.
- Samochowiec J, Dudek D, Kucharska Mazur J et al.: Pharmacological treatment of a depressive episode and recurrent depressive disorder – guidelines of the Polish Psychiatric Association and the National Consultant for Adult Psychiatry. *Psychiatr Pol* 2021; 55: 235–259.
- Santos T, Baungratz MM, Haskel SP C et al.: Behavioral interactions of simvastatin and fluoxetine in tests of anxiety and depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2012; 8: 413–422.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
- Scanlon SM, Williams DC, Schloss P: Membrane cholesterol modulates serotonin transporter activity. *Biochemistry* 2001; 40: 10507–10513.
- Serajuddin AT, Ranadive SA, Mahoney EM: Relative lipophilicities, solubilities, and structure – pharmacological considerations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors pravastatin, lovastatin, mevastatin, and simvastatin. *J Pharm Sci* 1991; 80: 830–834.
- Shahsavarian A, Javadi S, Jahanabadi S et al.: Antidepressant-like effect of atorvastatin in the forced swimming test in mice: the role of PPAR-gamma receptor and nitric oxide pathway. *Eur J Pharmacol* 2014; 745: 52–58.
- Sharma U: Republished: statin-induced delayed rhabdomyolysis. *Drug Ther Bull* 2020; 58: 30–31.
- Shrivastava S, Pucadyil TJ, Paila YD et al.: Chronic cholesterol depletion using statin impairs the function and dynamics of human serotonin_{1A} receptors. *Biochemistry* 2010; 49: 5426–5435.
- Shurshalova GS, Scheidt HA, Fischer M et al.: Interaction of the pitavastatin with model membranes. *Biochem Biophys Rep* 2021; 28: 101143.
- Singhal AB, Topcuoglu MA, Dorer DJ: SSRI and statin use increases the risk for vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2005; 64: 1008–1013.
- Siwek M: Dekalog leczenia depresji. Kompendium. 4th ed., ITEM Publishing, Warszawa 2024.
- Siwek M: Interakcje leków przeciwdepresyjnych w praktyce POZ. *Lekarz POZ* 2020; 6: 142–148.
- Sonawane DV, Petare AU, Tripathi RK: Evaluation of antidepressant activity of statins alone and in combination with fluoxetine in acute and chronic behavioural models of depression. *Indian J Physiol Pharmacol* 2015; 59: 313–321.
- Sooksawate T, Simmonds MA: Increased membrane cholesterol reduces the potentiation of GABA_A currents by neurosteroids in dissociated hippocampal neurones. *Neuropharmacology* 1998; 37: 1103–1110.
- Stewart RA, Sharples KJ, North FM et al.: Long-term assessment of psychological well-being in a randomized placebo-controlled trial of cholesterol reduction with pravastatin. The LIPID Study Investigators. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3144–3152.
- Takei A, Chiba S: Rhabdomyolysis associated with pravastatin treatment for major depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 53: 539.
- Tang CR, Yu XB, Zhang HN et al.: Lovastatin prevents depressive behaviors and increased hippocampal neurogenesis in streptozotocin-induced diabetic mice. *Pharmacology* 2020; 105: 339–348.
- Taniguti EH, Ferreira YS, Stupp IJV et al.: Atorvastatin prevents lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviour in mice. *Brain Res Bull* 2019; 146: 279–286.
- Tatley M, Savage R: Psychiatric adverse reactions with statins, fibrates and ezetimibe. *Drug Saf* 2007; 30: 195–201.

- Tatonetti NP, Denny JC, Murphy SN et al.: Detecting drug interactions from adverse-event reports: interaction between paroxetine and pravastatin increases blood glucose levels. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90: 133–142.
- Thomas KH, Martin RM, Potokar J et al.: Reporting of drug induced depression and fatal and non-fatal suicidal behaviour in the UK from 1998 to 2011. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014; 15: 54.
- Thompson M, Samuels S: Rhabdomyolysis with simvastatin and nefazodone. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1607.
- Tsai SJ: Statins may enhance the proteolytic cleavage of proBDNF: implications for the treatment of depression. *Med Hypotheses* 2007; 68: 1296–1299.
- Veveřa J, Fisar Z, Kvasnicka T et al.: Cholesterol-lowering therapy evokes time-limited changes in serotonergic transmission. *Psychiatry Res* 2005; 133: 197–203.
- Wang H, Zhou J, Liu QZ et al.: Simvastatin and bezafibrate ameliorate emotional disorder induced by high fat diet in C57BL/6 mice. *Sci Rep* 2017; 7: 2335.
- Wang Q, Ting WL, Yang H et al.: High doses of simvastatin upregulate dopamine D₁ and D₂ receptor expression in the rat prefrontal cortex: possible involvement of endothelial nitric oxide synthase. *Br J Pharmacol* 2005; 144: 933–939.
- World Health Organization: Depressive disorder (depression). 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> [cited: 28 January 2025].
- World Health Organization: Suicide. 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/suicide> [cited: 28 January 2025].
- Woroń J, Siwek M, Gorostowicz A: Adverse effects of interactions between antidepressants and medications used in treatment of cardiovascular disorders. *Psychiatr Pol* 2019; 53: 977–995.
- Wu H, Lv W, Pan Q et al.: Simvastatin therapy in adolescent mice attenuates HFD-induced depression-like behavior by reducing hippocampal neuroinflammation. *J Affect Disord* 2019; 243: 83–95.
- Wu S, Ding Y, Wu F et al.: Serum lipid levels and suicidality: a meta-analysis of 65 epidemiological studies. *J Psychiatry Neurosci* 2016; 41: 56–69.
- Yang CC, Jick SS, Jick H: Lipid-lowering drugs and the risk of depression and suicidal behavior. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1926–1932.
- Yang Q, Yang Z, Zeng B et al.: Association of statin use with risk of depression and anxiety: a prospective large cohort study. *Gen Hosp Psychiatry* 2024; 90: 108–115.
- Ye X, Blais JE, Ng VWS et al.: Association between statins and the risk of suicide attempt, depression, anxiety, and seizure: a population-based, self-controlled case series study. *J Affect Disord* 2023; 320: 421–427.
- You Hong, Lu W, Zhao S et al.: The relationship between statins and depression: a review of the literature. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 1467–1476.
- Yu XB, Zhang HN, Dai Y et al.: Simvastatin prevents and ameliorates depressive behaviors via neuroinflammatory regulation in mice. *J Affect Disord* 2019; 245: 939–949.
- Zanos P, Gould T: Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol Psychiatry* 2018; 23: 801–811.
- Zhang J, Muldoon MF, McKeown RE et al.: Association of serum cholesterol and history of school suspension among school-age children and adolescents in the United States. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 691–699.
- Zięba A, Stępnicki P, Matysiuk D et al.: Overcoming depression with 5-HT_{2A} receptor ligands. *Int J Mol Sci* 2021; 23: 10.