



뇌전증 환자에서 스타틴 복용: 기전과 증거 중심으로

박경일

서울대학교 의과대학 신경과학교실

Statins in Epilepsy: From Mechanisms to Evidence

Kyung-Il Park, MD, PhD

Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Received: May 31, 2022

Revised: July 15, 2022

Accepted: July 18, 2022

Corresponding author:

Kyung-Il Park, MD, PhD

Department of Neurology, Seoul

National University College of

Medicine, 103 Daehak-ro, Jongno-gu,

Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2112-5756

Fax: +82-2-2112-5635

E-mail: ideopki@gmail.com

While statins were developed as drugs to suppress cholesterol synthesis, they also prevent vascular diseases as off-target effects. Numerous experimental and clinical studies have proven that statins could be beneficial for reducing ictogenesis and epileptogenesis. We aimed to summarize and elaborate on up-to-date evidence of the role of statins in epilepsy and consider the mechanisms responsible for their beneficial effects.

Keywords: Statin; Epileptogenesis; Ictogenesis; Pharmacology; Poststroke epilepsy

서론

스타틴(statins)은 간 내에서 저밀도 콜레스테롤 수용체를 증가시켜 혈액 내 저밀도 콜레스테롤을 줄임으로써, 심혈관질환의 일차와 이차 예방에 효과를 보이는 약물로 알려져 있다. 하지만 이후 simvastatin을 이용한 연구에서 콜레스테롤의 농도와 상관없이 모두 주요 혈관질환의 발생률을 감소시킨다고 알려져서, 콜레스테롤 비의존적인 부가 효과, 예를 들어 항혈전, 혈관 생성, 항염증, 항산화 효과가 스타틴의 효과의 중요한 측면임이 밝혀졌다.¹ 스타틴은 acetyl-CoA로부터 콜레스테롤이 생성되는 과정에서 속도제한효소인 β -hydroxy β -methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) 환원효소를 억제한다. 그 과정에서 생성되는 중간 산물인 geranyl pyrophosphate와 farnesyl phosphate이 스타틴에 의한 부가 효과와 관련되어 있다. 1987년 lovastatin이 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration)에서 승인한 이후 8개 종류의 스타

타틴이 처방되고 있는데, 공통구조인 dihydroxypentanoic acid이 약리적 작용을 하며 각기 다른 나머지 부분이 약동학적 성질을 결정하게 된다.

스타틴이 뇌내로 들어오는 과정은 스타틴이 수용친화적(hydrophilic)이나, 지용친화적(lipophilic)이나에 따라 다르다. 대표적으로 atorvastatin, lovastatin, simvastatin, fluvastatin, pitavastatin은 지용친화적으로 수동적으로 혈액뇌장벽을 투과하나, 수용친화적인 pravastatin, rosuvastatin은 organic anion transporting polypeptide와 같은 특이 수용체를 통해 뇌 안으로 통과된다.²

본론

1. 스타틴의 발작 억제

스타틴을 이용하여 발작 억제력을 실험한 동물 연구는 많다. 그

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2022 Korean Clinical Epilepsy Research Society

중 atorvastatin을 사용한 연구가 가장 많은데, N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체를 자극하는 kainic acid를 주입하여 발작 유발 전 7일 동안 10 mg/kg를 투여하면, 발작 유발 1-2시간 이후에 발생하는 발작의 횟수가 대조군에 비해 감소하게 된다.³ 흥미롭게도 스타틴을 발작 유발 이후에 주입했을 때는 발작 억제 효과가 없었다. Atorvastatin은 pentylene tetrazol이나 quinolinic acid⁴로 유발된 발작에서도 같은 억제효과를 보였다. 그 외의 스타틴으로 lovastatin, simvastatin이 kainic acid 유발 발작을 억제하는 효과를 보였으며, 미국 국립보건원(U.S. National Institution of Health)의 발작 억제제 스크리닝 프로토콜의 핵심모델인 audiogenic seizure 모델을 이용한 연구에서 대부분의 스타틴이 발작 억제효과를 나타냈다.

2. 스타틴의 뇌전증 발생 억제

뇌전증은 한 순간에 생기는 것이 아니고, 다양한 뇌손상 이후 뇌 신경 조직이 발작에 유리한 환경, 즉 발작의 역치를 낮추는 방향으로 서서히 변해가다가 어느 정도를 넘어서면 자발적인 발작이 반복되는 상황이 되게 된다. 현재까지 사람에서 뇌전증 발생을 억제한다는 증거를 가진 어떠한 약제도 개발되지 못했다. 뇌에 화학자극 또는 전기자극 등을 주고 수주 또는 수개월 후 발생하는 자발 발작모델 실험은 어려운 점이 많다. 실험기간이 길어 장기간 동안의 모니터링이 필요하고, 발작 수가 충분히 많아야 약효를 비교할 수 있으며, 발작이 규칙적으로 발생하는 것이 아니므로(clustering)⁵ 결과 해석 시 유의하여야 한다.

WAG/Rij 쥐 모델은 결신뇌전증의 유전자 동물모델인데, 스타틴을 17주 투여하고 5개월 후 뇌파로 극서파(spike and wave)의 수를 비교하였을 때, 대조군에 비해 atorvastatin과 simvastatin 투여군에서 현저히 적었다. 투여량에 따라 결과에 차이가 났는데, atorvastatin 5 mg/kg에는 대조군과 의미있는 차이가 없었으나 10 mg/kg에서는 효과를 보였다.⁶ 참고로 10 mg/kg의 용량은 임상에서 환자에게 처방하는 기본 용량인 10 mg의 10배 정도에 해당하는 용량이다. 스타틴의 투여 기간도 중요한 고려사항이다. Kainic acid로 일정 기간 발작 지속상태를 유지한 4-6개월 후의 뇌파 모니터링 실험에서 simvastatin을 초기 14일만 투여하고도 극파의 수가 대조군에 비해 의미 있게 줄어들었다.⁷ 하지만 다른 연구에서 atorvastatin을 전기자극 유발 발작 지속상태 전후 14일간 투여하고 6주 후 뇌파를 모니터링하였을 때 발작이 줄지 않는 결과도 있으므로,⁸ 투여 용량 못지않게 투여 기간도 중요한 실험적, 임상적 고려사항이 되겠다.

3. 스타틴의 발작 발생 억제와 뇌전증 발생 억제 기전

스타틴의 발작 억제 기전 중 하나는, 흥분성 신경전달물질인 glutamate와 그 수용체의 감소 및 억제성 물질인 GABA (γ-aminobutyric acid)와 그 수용체의 증가이다. 그 외에 신경염

증 반응도 발작 전후에 증가하는데, 뇌 내의 염증성 사이토카인 증가와, 말초혈액으로부터 뇌로 전달되는 염증세포의 동원이 모두 관여한다. 염증성 사이토카인, 예를 들어 interleukin (IL)-beta는 COX-2와 함께 NMDA 수용체의 증가를 일으켜 발작 유발 및 악화에 관여한다. 실험적으로 발작 지속상태를 유발하게 되면, 세포사와 아교세포증가가 일어나고 이상 신경 네트워크가 형성된다.^{6,9} 이런 구조적인 변화로 인해 자발 발작의 영역, 즉 뇌전증이 만들어지게 되는데, 이 과정에 스타틴이 관여하게 된다(Fig. 1).

1) 신경전달물질에 작용

스타틴이 콜레스테롤 수치를 낮춤으로써 세포막 성분 변화를 일으켜 NMDA 매개성 흥분 독성과 AMPA 수용체(α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor)의 기능 저하를 일으킬 수 있다.¹⁰ 또한 스타틴은 중간 산물인 isoprenoid 합성을 저해함으로써, GTPase 신호체계를 방해한다.¹¹ 하지만 스타틴에 의한 뇌 내 콜레스테롤의 변화는 매우 미미하여, 콜레스테롤의 뇌 내 농도 자체의 변화가 크게 작용하지는 않을 것이라는 것이 정설이다. 스타틴은 시냅스(synapse)에서 glutamate의 재흡수를 회복시켜 흥분성을 감소시킨다.

2) 세포 보호 효과

발작 유발에 따른 해마의 세포사를 스타틴이 억제하는 효과가 있다. Kainic acid^{3,7} 모델과 quinolinic acid⁴ 모델에서 atorvastatin 또는 simvastatin이 발작 유발에 따른 세포사를 줄이는 효과를 보였다. 세포사가 자발 발작, 즉 뇌전증 발생의 필수 조건은 아니지만, 스타틴에 의한 세포 보호 효과는 이후에 발생하는 발작과의 양을 줄이는 데에 관여할 것으로 추측된다. 스타틴의 세포 보호 효과에는 세포자멸사를 유발하는 Mst1의 억제가 관여하고,¹² glial cell-derived neurotrophic factor와 같은 신경영양인자(neurotrophic factor)의 증가도 기전의 하나로 제시되었다.¹³ PI3K/Akt 인산화는 세포의 생존과 증식에 중요한 신호전달체계인데, 스타

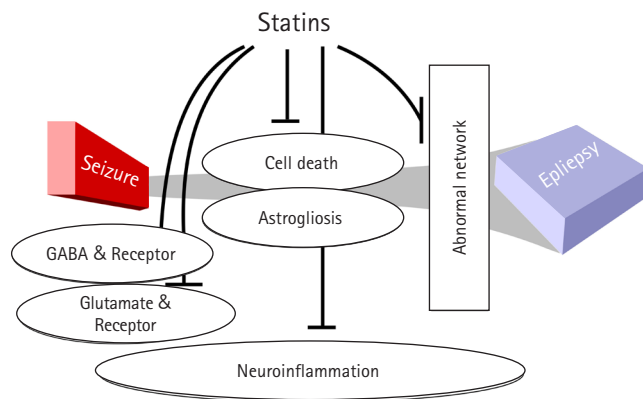


Fig. 1. Diagram of statin effect on ictogenesis and epileptogenesis. GABA, γ-aminobutyric acid.

틴이 이를 증가시키며 세포자멸사와 연관되는 Bax, caspase3 등의 유전자 발현에 영향을 끼친다.^{4,14}

3) 지질 과산화(lipid peroxidation) 억제

자유 라디칼(free radical)은 세포막에서 전자를 빼앗아 세포 손상을 일으키는데, 스타틴은 산화 형태의 글루타치온(glutathione)을 증가시켜 지질과산화를 억제함으로써 세포사를 억제한다.⁹ 또한 산화질소(nitric oxide)는 저농도에서 대개 자유 라디칼을 청소하는 기능을 담당하는데, 스타틴은 혈관 내피세포, 평활근세포, 아교세포에서 산화질소 합성효소(nitric oxide synthase)를 증가시키고, 이로 인해 산화질소를 늘리는 효과가 있다.¹⁵

4) 글리코겐 생성효소 인산화효소 3 β (glycogen synthase kinase-3 β)

글리코겐 생성효소 인산화효소 3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)는 신경세포의 극성을 결정하는 중요한 분자이면서 신경세포의 생존과 축삭돌기(axon)의 성장에 관여하는데, 발작을 유발하면 이 단백질의 양의 증가하므로 뇌전증 치료의 목표 중 하나로 연구가 진행되고 있다. 스타틴은 발작 후 GSK-3 β 의 증가를 억제한다.¹⁶

5) 신경염증 억제

스타틴은 신경염증을 억제하는 효과가 있다. 신경염증과 뇌전증 발작을 모두 다루기에는 지면의 제한이 있어, 간단하게 설명하고자 한다. 신경염증은 신속한 반응으로 흥분성 이온통로를 증가시켜 발작 발생에 기여하고, 장기적인 반응으로 nuclear factor kappa-B의 증가를 통해 신경세포의 구조적·기능적 변화를 일으켜 뇌전증 형성에 기여한다.¹⁷ 신경염증 반응을 크게 위치에 따라 2개로 구분하면 뇌 내 반응과 말초동원 반응으로 나눌 수 있는데, 스타틴은 두 군데 모두 억제한다. Pilocarpine 유발 발작 지속 모델에서 해마 조직의 사이토카인 mRNA를 측정하였을 때, 뇌전증이 발생하기 전, 즉 뇌전증 잠복기에 염증성 사이토카인인 IL-1 β , tumor necrosis factor α , IL-6가 증가하는데, 이는 신경염증이 뇌전증 발생에 기여한다는 증거가 된다. Lovastatin 20 mg/kg를 투여한 군에서는 염증성 사이토카인이 증가하지 않았다.¹⁸

발작 유발 시에 케모카인(chemokine) 분비가 증가하고, 이로 인해 말초혈액에서 뇌 쪽으로 단핵구의 이동이 일어나서 뇌염증이 가중된다. 스타틴은 케모카인의 분비를 억제하고, 혈액뇌장벽의 투과를 억제하는 효과가 있다.¹⁹ 말초혈액의 백혈구가 뇌 안으로 이동하기 위해서는 혈관 내피세포와의 접촉, 즉 백혈구의 $\alpha 4$ -intergrin과 혈관 내피세포의 vascular cell adhesion protein 1의 접촉이 필요하다. 말초혈액에서 동원되는 염증세포는 뇌전증 발작과 긴밀한 연관성이 있는데, 최근 $\alpha 4$ -intergrin의 항체인 natalizumab의 뇌전증 효과에 대한 2상 임상연구 결과, 위약에

비해 -14.4%의 발작 억제효과를 보였다.²⁰

4. 임상연구는 어디까지 왔는가?

스타틴의 뇌전증 발작 관련 임상연구로는 현재까지 총 12개의 코호트 연구가 있다. 그 대상은 뇌졸중 후 급성발작 또는 뇌전증, 뇌졸중 후 뇌전증, 뇌출혈 후 발작이 연구대상이었다. 연구 중인 주요 연구를 중심으로 살펴보도록 하겠다.

1) 뇌졸중 후 급성발작/뇌졸중 후 뇌전증(poststroke seizure/poststroke epilepsy)

급성기의 뇌허혈은 세포막의 손상을 일으켜 소듐 통로, 칼슘 통로의 변화를 일으키며, 전해질의 항상성을 깨뜨려서 발작을 일으킨다. 이후 재관류가 일어나면, 산화 스트레스와 함께 혈액뇌장벽이 깨져서 말초 염증세포들의 뇌 내 침투가 일어나는데, 이를 허혈 후 급성발작의 기전으로 설명한다. 뇌출혈의 경우에는 혈액세포 성분의 직접적인 신경세포 자극도 발작 발생 기전의 하나이다.²¹

2,969명의 급성 뇌경색 환자를 대상으로 스타틴 사용자와 비사용자를 propensity scoring matching하여 치료군 886명 대 비치료군 886명을 1:1로 비교하였을 때, 스타틴 사용자에서 급성기 발작이 적게 나타났다(odds ratio [OR], 0.23; P < 0.001).²² 1,832명의 뇌졸중 환자를 대상으로 뇌졸중 발생 이후 3일 이내에 3일 이상의 스타틴을 사용하고 평균 2.5년을 관찰한 연구에서, 스타틴을 사용하였을 때 급성발작이 감소하였고(OR, 0.36) 급성기 발작을 경험한 환자의 경우에는 스타틴을 쓰면 만성기 발작, 즉 뇌전증 발생도 억제됨을 확인하였다(OR, 0.34).²³ 이 연구에서는 96%의 환자가 스타틴으로 atorvastatin을 사용하였다. 477명의 뇌경색 환자를 대상으로 한 또 다른 연구에서, 3일 이내의 스타틴으로 치료한 군을 12개월간 추적 관찰한 결과 스타틴의 뇌전증 발생률 차이가 재차 확인되었다(OR, 0.28; P = 0.0012).^{24,25}

2) 뇌졸중 외 뇌전증 연구

스타틴이 뇌경색의 재발을 억제하므로,^{25,26} 뇌전증의 발작 억제 및 뇌전증 발생 억제효과를 고려하지 않는다고 해도 스타틴의 투여는 뇌경색 치료에 필수요소이다. 하지만, 급성 뇌경색이 아닌 뇌전증 환자군에서도 스타틴이 유용할까? 전역 군인들을 대상으로 한 장기추적 코호트 연구²⁷에서 1,843명에게 뇌전증이 발생하였고 1,023,376명은 발생하지 않았는데, 뇌전증 발생군에서는 스타틴 사용자가 21.3%, 비발생군에서는 30.3%로 스타틴 사용자의 뇌전증 발생률이 적었다(OR, 0.65).² 150,555명의 관상동맥 재관류 치료를 받은 환자를 대상으로 진행된 증례 대조군(nested case-control)연구²⁸는 217명의 스타틴 사용자와 2,170명의 매칭 대조군을 비교하였는데, 스타틴이 뇌전증으로 인한 입원

위험도를 감소시켰다(adjusted risk ratio, 0.65). 또한 143명을 대상으로 한 뇌전증지속상태 레지스트리 연구에서도 스타틴은 사망률을 감소시켰다(relative risk reduction, 0.38).²⁹ 하지만, 1,149,384명의 스타틴 투여자만을 대상으로 한 인구 기반 연구에서 스타틴을 사용할 때와 사용하지 않았을 때를 비교했을 때 발작의 차이는 없었다. 이 연구는 스타틴을 사용할 때와 사용하지 않을 때를 개인 내에서 비교한 연구로서, 스타틴을 사용하지 않았다 해도 그 지속 효과를 배제할 수 없으므로 해석에 한계가 있다고 본다.

5. 뇌전증 환자의 스타틴 복용 시 고려사항

1) 어떤 스타틴이 좋을까?

Simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, pravastatin의 ka-inic acid 유발 발작 억제효과를 비교한 동물연구 결과 simvastatin과 lovastatin이 비교 우위를 보였고,³⁰ audiogenic seizure 유발 억제효과는 lovastatin과 pravastatin이 atorvastatin, fluvastatin, simvastatin보다 우수하였다.³¹ 그 효과의 차이를 스타틴의 혈액 뇌장벽 투과력의 차이로 설명하고 있으나, 각각의 동물실험 모델과 비교 용량이 다르므로 특정 스타틴의 발작 억제 비교 우위를 단정적으로 말하기 힘들다. 최근 발표된 중설 연구는 심뇌혈관질환환에서 오랜 약물사용 경험과, 부작용에 대한 풍부한 데이터, 또 뇌전증 분야에서의 후향적 스타틴의 효과 결과를 바탕으로 atorvastatin을 가장 적용 가능성이 높은 약으로 주장하였다.³²

2) 용량은 어떻게 해야 하나?

동물실험에서 발작 억제효과가 atorvastatin 5 mg/day는 없었고 10 mg/day에서 나타나, 스타틴의 발작 억제효과는 용량 의존적이었다.⁶ 임상연구에서도 용량 의존적인 효과가 증명되었는데, 1,033명의 허혈성 뇌졸중 환자를 전향적으로 표준 용량과 2배 용량의 스타틴군으로 구분하여 18개월간 관찰하였을 때, 표준 용량군은 2.54%의 환자에게 뇌졸중 후 뇌전증이 발생한 데 반해, 2배 용량군에서는 0.41%만 발생하였다.³³ 20,858명의 뇌경색 환자를 대상으로 한 뇌졸중 후 뇌전증 발생률도 저용량과 고용량의 스타틴군 간에 의미 있는 효과 차이를 보였다.³⁴ 같은 그룹에서 7,435명의 뇌 내출혈 환자를 대상으로 한 연구도 같은 결과를 보였다.³⁵

3) 스타틴과 발작 억제제(antiseizure medication)의 상호관계

1세대 발작 억제제는 많은 약이 cytochrome P450을 유도하고, 이에 의해 혈중 콜레스테롤의 농도를 상승시켜 심혈관계 질환의 위험성을 높인다.³⁶ 이러한 이유로 2세대 또는 3세대 발작 억제제로 교체하거나, 혈중 콜레스테롤을 낮출 목적으로 스타틴을 투여하기도 한다. 그 외에도 뇌전증 환자에서 심뇌혈관질환 위험이

높거나 스타틴을 투여하고 있는 뇌경색 환자에서 뇌전증이 발생하는 경우도 많아서, 스타틴과 발작 억제제 간의 상호 영향을 이해하는 것이 중요하다.

스타틴 사용 상태에서 발작 억제제, 특히 효소유도(enzyme-inducing) 발작 억제제를 투여하면, 대개 스타틴의 효과가 감소한다. 1세대 발작 억제제 중 carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, 2세대 중에서는 oxcarbazepine, 3세대 중에서는 eslicarbazepine, rufinamide가 cytochrome 3A4를 유도하는데, 이로 인해 3A4로 대사되는 스타틴인 simvastatin, atorvastatin, lovastatin은 농도가 감소한다.^{37,38} 한편 Dravet 증후군의 치료제인 stiripentol은 3A4의 억제효과가 있다.

발작 억제제를 사용하는 상태에서 스타틴을 투여하였을 때는 발작 억제제의 농도가 상승할 수 있다.^{31,37} 그 기전은 경쟁적인 대사관계 때문일 수도 있고, 단백질 결합에 대한 경쟁으로 자유 형태의 발작 억제제 농도가 상승하여 뇌 내 농도를 높일 수도 있겠지만, 정확한 기전은 밝혀져 있지 않다. 모두 동물실험에서의 결과이며, 뇌전증 약물의 농도가 높아진다고 하더라도 이것이 끼치는 임상 영향에 대해서는 연구가 부족하다.

결론

다양한 동물실험들이 스타틴의 뇌전증 발작 억제효과를 보여주었고, 그 기전으로 설명 가능한 다양한 부가효과가 증명되었다. 대규모 후향적 임상연구 결과도 스타틴의 급성발작 억제효과와, 뇌전증 발생 예방효과를 뒷받침해 주었다. 하지만, 적절한 연구 대상자의 규모와 뇌전증 원인 질환, 스타틴 투여 용량 및 종류를 제어한 전향적인 무작위 연구는 전무하므로, 스타틴의 뇌전증 치료효과에 대한 과신은 아직 금물이다. 또, 고용량 스타틴 투여 시 예상되는 간손상 또는 근손상 위험에 대한 위험-이득의 고려가 필요하므로, 뇌경색을 포함한 심뇌혈관 이상이 없고, 고지혈증이 아닌 뇌전증 환자에서의 투여의 기대효과에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

Notes

Conflicts of interest

No potential conflicts of interest relevant to this article was reported.

Funding

None.

Author contributions

All work was done by KIP.

References

- Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:517-526.
- Quintana-Pájaro LJ, Ramos-Villegas Y, Cortecero-Sabalza E, et al. The effect of statins in epilepsy: a systematic review. *J Neurosci Rural Pract* 2018;9:478-486.
- Lee JK, Won JS, Singh AK, Singh I. Statin inhibits kainic acid-induced seizure and associated inflammation and hippocampal cell death. *Neurosci Lett* 2008;440:260-264.
- Piermartiri TC, Vandresen-Filho S, de Araújo Herculano B, et al. Atorvastatin prevents hippocampal cell death due to quinolinic acid-induced seizures in mice by increasing Akt phosphorylation and glutamate uptake. *Neurotox Res* 2009;16:106-115.
- Lim JA, Moon J, Kim TJ, et al. Clustering of spontaneous recurrent seizures separated by long seizure-free periods: an extended video-EEG monitoring study of a pilocarpine mouse model. *PLoS One* 2018;13:e0194552.
- Citraro R, Chimirri S, Aiello R, et al. Protective effects of some statins on epileptogenesis and depressive-like behavior in WAG/Rij rats, a genetic animal model of absence epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:1284-1291.
- Xie C, Sun J, Qiao W, et al. Administration of simvastatin after kainic acid-induced status epilepticus restrains chronic temporal lobe epilepsy. *PLoS One* 2011;6:e24966.
- van Vliet EA, Holtman L, Aronica E, Schmitz LJ, Wadman WJ, Gorter JA. Atorvastatin treatment during epileptogenesis in a rat model for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:1319-1330.
- Sehar N, Agarwal NB, Vohora D, Raisuddin S. Atorvastatin prevents development of kindling by modulating hippocampal levels of dopamine, glutamate, and GABA in mice. *Epilepsy Behav* 2015;42:48-53.
- Hering H, Lin CC, Sheng M. Lipid rafts in the maintenance of synapses, dendritic spines, and surface AMPA receptor stability. *J Neurosci* 2003;23:3262-3271.
- Ruocco A, Santillo M, Cicale M, et al. Farnesyl transferase inhibitors induce neuroprotection by inhibiting Ha-Ras signalling pathway. *Eur J Neurosci* 2007;26:3261-3266.
- Abdanipour A, Deheshjo F, Sohrabi D, Jafari Anarkooli I, Nejatbakhsh R. Neuroprotective effect of lovastatin through down-regulation of pro-apoptotic Mst1 gene expression in rat model pilocarpine epilepsy. *Neurol Res* 2018;40:874-882.
- Moradi P, Ganjkhani M, Anarkooli IJ, Abdanipour A. Neuroprotective effects of lovastatin in the pilocarpine rat model of epilepsy according to the expression of neurotrophic factors. *Metab Brain Dis* 2019;34:1061-1069.
- Moezi L, Shafaroodi H, Hassanipour M, Fakhrzad A, Hassanpour S, Dehpour AR. Chronic administration of atorvastatin induced anti-convulsant effects in mice: the role of nitric oxide. *Epilepsy Behav* 2012;23:399-404.
- Seker FB, Kilic U, Caglayan B, et al. HMG-CoA reductase inhibitor rosuvastatin improves abnormal brain electrical activity via mechanisms involving eNOS. *Neuroscience* 2015;284:349-359.
- Lee CY, Jaw T, Tseng HC, Chen IC, Liou HH. Lovastatin modulates glycogen synthase kinase-3 β pathway and inhibits mossy fiber sprouting after pilocarpine-induced status epilepticus. *PLoS One* 2012;7:e38789.
- Vezzani A, Baram TZ. New roles for interleukin-1 beta in the mechanisms of epilepsy. *Epilepsy Curr* 2007;7:45-50.
- Gouveia TL, Scorza FA, Iha HA, et al. Lovastatin decreases the synthesis of inflammatory mediators during epileptogenesis in the hippocampus of rats submitted to pilocarpine-induced epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014;36:68-73.
- Ifergan I, Wosik K, Cayrol R, et al. Statins reduce human blood-brain barrier permeability and restrict leukocyte migration: relevance to multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2006;60:45-55.
- French JA, Cole AJ, Faught E, et al. Safety and efficacy of natalizumab as adjunctive therapy for people with drug-resistant epilepsy: a phase 2 study. *Neurology* 2021;97:e1757-e1767.
- Zhao L, Li J, Kälviäinen R, Jolkkonen J, Zhao C. Impact of drug treatment and drug interactions in post-stroke epilepsy. *Pharmacol Ther* 2022;233:108030.
- Matsubara S, Tanaka T, Tomari S, et al. Statin treatment can reduce incidence of early seizure in acute ischemic stroke: a propensity score analysis. *Sci Rep* 2020;10:1968.
- Guo J, Guo J, Li J, et al. Statin treatment reduces the risk of post-stroke seizures. *Neurology* 2015;85:701-707.
- Vitturi BK, Gagliardi RJ. The influence of statins on the risk of post-stroke epilepsy. *Neurol Sci* 2020;41:1851-1857.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.
- Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902-2909.
- Pugh MJ, Knoefel JE, Mortensen EM, Amuan ME, Berlowitz DR, Van Cott AC. New-onset epilepsy risk factors in older veter-

- ans. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:237-242.
28. Etminan M, Samii A, Brophy JM. Statin use and risk of epilepsy: a nested case-control study. *Neurology* 2010;75:1496-1500.
 29. Sierra-Marcos A, Alvarez V, Faouzi M, Burnand B, Rossetti AO. Statins are associated with decreased mortality risk after status epilepticus. *Eur J Neurol* 2015;22:402-405.
 30. Ramirez C, Tercero I, Pineda A, Burgos JS. Simvastatin is the statin that most efficiently protects against kainate-induced excitotoxicity and memory impairment. *J Alzheimers Dis* 2011;24:161-174.
 31. Russo E, Donato di Paola E, Gareri P, et al. Pharmacodynamic potentiation of antiepileptic drugs' effects by some HMG-CoA reductase inhibitors against audiogenic seizures in DBA/2 mice. *Pharmacol Res* 2013;70:1-12.
 32. Huffthly Y, Bharadwaj M, Gupta S, et al. Statins as antiepileptogenic drugs: analyzing the evidence and identifying the most promising statin. *Epilepsia* 2022;63:1889-1898.
 33. Zhu Y, Gou H, Ma L, et al. Effects of double-dose statin therapy for the prevention of post-stroke epilepsy: a prospective clinical study. *Seizure* 2021;88:138-142.
 34. Lin FJ, Lin HW, Ho YF. Effect of statin intensity on the risk of epilepsy after ischaemic stroke: real-world evidence from population-based health claims. *CNS Drugs* 2018;32:367-376.
 35. Lin HW, Ho YF, Lin FJ. Statin use associated with lower risk of epilepsy after intracranial haemorrhage: a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:1970-1979.
 36. Katsiki N, Mikhailidis DP, Nair DR. The effects of antiepileptic drugs on vascular risk factors: a narrative review. *Seizure* 2014;23:677-684.
 37. Tomaszewski M, Zolkowska D, Plewa Z, Czuczwar SJ, Łuszczki JJ. Effect of acute and chronic exposure to lovastatin on the anticonvulsant action of classical antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock-induced seizure model. *Eur J Pharmacol* 2021;907:174290.
 38. Stepień KM, Tomaszewski M, Łuszczki JJ, Czuczwar SJ. The interactions of atorvastatin and fluvastatin with carbamazepine, phenytoin and valproate in the mouse maximal electroshock seizure model. *Eur J Pharmacol* 2012;674:20-26.