

Лекарствени взаимодействия на липидомодифициращи и антитромбоцитни медикаменти с други лекарства и добавки



проф. Георги Момеков, дф
Фармацевтичен факултет, Медицински
университет-София
Българско научно дружество по фармация

I.ЛВ с медикаменти повлияващи серумните липиди

- Статини
- Фибрати
- Ezetimibe
- Ω -3 ПННМК
- Cholestyramine; Colestipol
- Nicotinic acid. Acipimox
- Probucol

Лекарствени взаимодействия на статините

Фармакокинетични свойства....

Статин	P-гр	Метаболизъм	ФХ свойства	БН (%)
Atorvastatin	+	CYP3A4	Липофилен	12
Fluvastatin		CYP2C9	Липофилен	19-29
Lovastatin	+	CYP3A4	Липофилен	5*
Pravastatin		Сулфатиране	Хидрофилен	18
Rosuvastatin		CYP2C9	Хидрофилен	20
Simvastatin	+	CYP3A4	Липофилен	5*

- Високо ефективен клас от медикаменти с отлична поносимост
- Потенциал за клинично значими лекарствени взаимодействия, вкл. с останалите калсове медикаменти, използвани при дислипидемии
- **Най-голямо клинично значение имат взаимодействията с инхибитори/индуктори на CYP**
- **Като правило, потенциалът за лекарствени взаимодействия на ФК ниво е по-изразен при липофилните статини**

Лекарствени взаимодействия на статините с Amiodarone*

- Описание: Повишен риск от миопатии/рабдомиолиза при комбиниране с atorvastatin, lovastatin или simvastatin.
- Механизъм: Amiodarone е инхибитор на CYP3A4 и в по-малка степен на CYP2C9
- Ограничения в дозирането на atorvastatin, lovastatin (< 40 mg) или simvastatin (< 20 mg)
- На теоретична основа могат да се предпочетат pravastatin или rosuvastatin
- Fluvastatin е субстрат на CYP2C9 (потенциално взаимодействие)

*....и Dronedarone

Лекарствени взаимодействия на статините с антибактериални лекарства - макролиди

- **Повишен риск от миопатии/рабдомиолиза при комбиниране на clarithromycin и simvastatin**
- **Повишена плазмена концентрация на atorvastatin и pravastatin при комбиниране с clarithromycin**
- Механизъм: Макролидите са инхибитори на CYP3A4 и на P-gp
- Преустановяване на приема на lovastatin и simvastatin
- Ограничения в дозирането на atorvastatin (< 20 mg), pravastatin (< 40 mg)
- На теоретична основа могат да се предпочете **azithromycin**, ако макролидният антибиотик е неизбежен
- При необходимост от честа и/или продължителна терапия с clarithromycin - **rosuvastatin** или **fluvastatin**

Лекарствени взаимодействия на статините с противогъбичкови азоли - инхибитори на CYP – ketoconazole, itraconazole, (CYP3A4) fluconazole, miconazole* (CYP2C9; 3A4)

- **Повишен риск от миопатии/рабдомиолиза при комбиниране на ketoconazole, itraconazole със atorvastatin, simvastatin**
- **Вероятно повишена плазмена концентрация на статини (особено fluvastatin) при комбиниране с fluconazole**
- **Преустановяване на lovastatin и simvastatin при лечение с itraconazole, ketoconazole; преустановяване на atorvastatin при лечение с itraconazole; Ограничения в дозирането на atorvastatin (< 20 mg) при комбиниране с ketoconazole**
- **Внимателно проследяване при комбиниране на fluconazole с atorvastatin, lovastatin, simvastatin; Редукция на дозата на fluvastatin (до 2 x 20 mg) при комбиниране с fluconazole и miconazole**
- **На теоретична основа при наложителна употреба на itraconazole, ketoconazole могат да се предпочетат- rosuvastatin, pravastatin или fluvastatin**

Лекарствени взаимодействия на статините с кумаринови антикоагуланти

- **Simvastatin, fluvastatin** и **rosuvastatin** потенцират ефектите на **warfarin** (описани са единични взаимодействия с atorvastatin)
- **Pravastatin** вероятно не взаимодейства с **warfarin**.
- Механизъм: Статините повлияват метаболизма и разпределението на кумариновите антикоагуланти
- Мониториране на INR при започване на лечение със статин, модифициране на дозата или преустановяване на приема
- Може да се предпочетат **atorvastatin, pravastatin**

Други взаимодействия

Лекарство	Описание	Мех.	Коментар
Ciclosporin*	↑ риск от миопатии	ФК/ФД	Избягване на atorvastatin, simvastatin, lovastatin; ↓ rosuvastatin (< 5 mg); fluvastatin, pravastatin (< 20 mg)
Colchicine*	↑ риск от миопатии	ФК/ФД	Внимателно мониториране при лечение с atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin и simvastatin.
Digoxin	↑ Ср на digoxin	ФК	Внимателно мониториране при лечение с atorvastatin, simvastatin; Но fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin вероятно не взаимодействат
Rifampicin	+ atorvastatin ↓ AUC (- 80%)	ФК***	Едновременен прием (↑ AUC)
Ticagrelor	↑ риск от миопатии	ФК	↓ simvastatin, lovastatin (< 40 mg)
Carbamazepine, Phenytoine	↑↓	ФК	Внимателно мониториране при лечение с fluvastatin

Други взаимодействия с други лекарства модулиращи серумните липиди

Лекарство	Описание	Мех.	Клинична значимост
Фибрати (особено gemfibrozyl)	↑ риск от миопатии	ФК/ФД	+++
Nicotinic acid Асиримох	↑ риск от миопатии	ФК/ФД	++
Ezetimibe	↑ Ср на digoxin	ФК	Теоретично ЛВ (?)

NB: Взаимодействия статини и фибрати

- **Повишен риск от миопатии/рабдомиолиза**

- **Механизми:**

- **ФД - адитивни ефекти на статините и фибратите.**
- **ФК - Gemfibrozil инхибира и глюкуронирането на статините;**
- **Fenofibrate е инхибитор на CYP2C9.**



NB: Взаимодействия статини и фибрати...

- Да се избягва комбинирането на atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, и особено simvastatin с gemfibrozil, и да се използват внимателно в комбинация с fenofibrate.
- Да се избягва комбинирането на fluvastatin и fenofibrate (Fenofibrate е инхибитор на CYP2C9)

Продуктовата литература препоръчва:

- Редукция на дозите, както следва на: Lovastatin до 20 mg, Rosuvastatin до 10 mg, Atorvastatin, Pravastatin, Fluvastatin – възможно най-ниски дози ако комбинацията е неизбежна, Simvastatin до 10 mg
- Продуктовата на литература на fenofibrate позволява комбиниране със статини, но няма дефинитивни доказателства за предимството на този медикамент пред аналозите в класа.

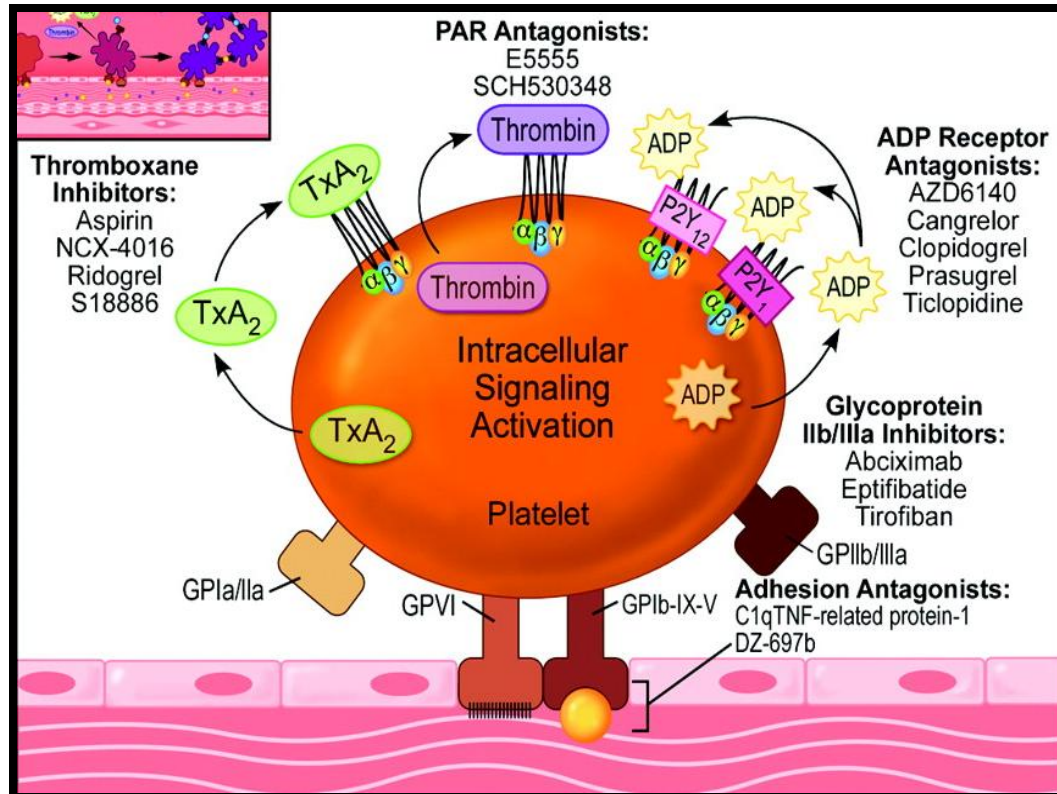
Други лекарствени взаимодействия на фибратите

Лекарство	Описание	Мех.	Коментар
Ciclosporin*	↑ риск от нефротоксичност	ФК	Мониториране на пациентите при лечение с bezafibrate, fenofibrate
Colchicine*	↑ риск от миопатии	ФК/ФД	Внимателно мониториране при лечение с фибрати.
Антидиабетни ЛП	Синергизъм със инсулин, СУП, repaglynide – адитивен ефект	ФК***	Мониториране; Избягване на комбинациите с repaglynide
Ezetimibe	↑ риск от холелитиаза	ФК/ФД	Преустановяване на приема при съмнителна симптоматика
Warfarin	↑ INR	ФК	Внимателно мониториране на INR

Лекарствени взаимодействия на ezetimibe

- Инхибитор на интестиналната резорбция на холестерол
- Отлична поносимост – единични случаи на миотоксичност
- Описани лекарствени взаимодействия:
 - Повишени концентрации на ezetimibe и/или ciclosporin при комбинирана употреба
 - Потенциално потенциране на антикоагулантните ефекти на 4-хидроксикумарините
 - Теоретичен риск от потенциране токсичността на статините

II. ЛВ с тромбоцитни антиагреганти



Взаимодействия с АСК

↑ ефект на АСК, хеморагии	Нефротоксичност	Други НЛР
аценокумарол, далтепарин, надропарин, еноксапарин, фондапаринукс, ривароксобан SSRI, Ginkgo, Ω3-ПНМК	бизакодил, имуноглобулини, кеторолак, метотрексат, натриев бифосфат, такролимус	<u>Метаболитна ацидоза:</u> ацетазоламид, <u>Синдром на Рей:</u> Живи противовирусни ваксини <u>Намален ефект на аспирин:</u> ибупрофен

АСК + SSRI

- **Циталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин** самостоятелно предизвикват хеморагии ¹.

Механизъм:



- Блокират навлизането на серотонин в Thr
- → ↓ хемостатичната функция на Thr
- → ↑ риска от кървене.

Препоръки:

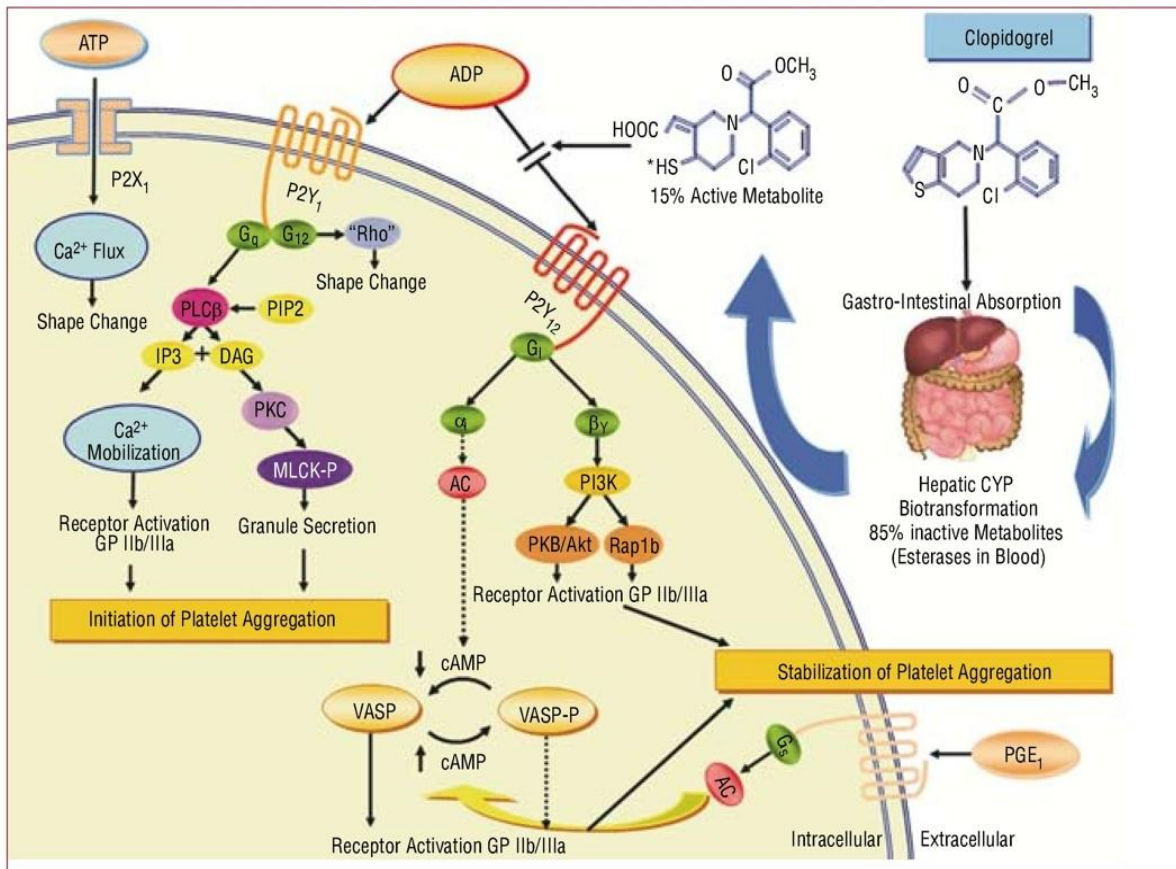
- !! Внимание при пациенти на комбинирано **анти тромбоцитно** и **антидепресантно** лечение, особено в напреднала възраст ².
- De Abajo FJ, Montero D, García Rodríguez LA, Madurga M. Antidepressants and risk of upper gastrointestinal bleeding. Basic Clin Pharmacol Toxicol (2006) 98, 304–10.
- 1. Asasantin Retard (Dipyridamole with Aspirin). Boehringer Ingelheim Ltd. UK Summary of product characteristics, December 2007.

Тиенопиридини

• *Клопидогрел, празугрел и тиклопидин* необратимо блокират АДФ рецептори ($P2Y_1$ и $P2Y_{12}$) на тромбоцитите ► намаляват агрегацията и адхезията.

• *Тиклопидин* рядко се използва поради значителен риск от кървене и тежка неутропения.

Тиенопиридини - Предлекарства



Метаболизиран се до фармакологично активни метаболити ► лекарствени взаимодействия на фармакокинетично ниво

ПРОБЛЕМИ

1. Резистентност (генетичен полиморфизъм)
2. Лекарствени взаимодействия

ИПП + Clopidogrel



U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your* Health

- AGA, SCAI, ACC консенсус (2008):
- ИПП се препоръчват като средства за лечение и превенция на гастроинтестинални НЛР и кървене при рискови пациенти на антиагрегантно лечение
- **FDA – идентифициране на потенциално сериозното взаимодействие с omeprazole (2008-2009); Редактиране на лекарствената информация в светлината на данните за фармакогенетичните различия при метаболизма на ИПП (2008-2010)**
- **Предупреждение относно комбинирането на clopidogrel + omeprazole (11.2009)**
- **Предупреждение относно намалената ефективност на clopidogrel при “лоши” метаболизатори – CYP2C19 (03.2010)**

[FDA reminder to avoid concomitant use of Plavix \(clopidogrel\) and omeprazole](#) 10/27/2010

[FDA Drug Safety Communication: Reduced effectiveness of Plavix \(clopidogrel\) in patients who are poor metabolizers of the drug](#) 3/12/2010

[Public Health Advisory: Updated Safety Information about a drug interaction between Clopidogrel Bisulfate \(marketed as Plavix\) and Omeprazole \(marketed as Prilosec and Prilosec OTC\)](#) 11/17/2009

[Information for Healthcare Professionals: Update to the labeling of Clopidogrel Bisulfate \(marketed as Plavix\) to alert healthcare professionals about a drug interaction with omeprazole \(marketed as Prilosec and Prilosec OTC\)](#) 11/17/2009

[Follow-Up to the January 26, 2009, Early Communication about an Ongoing Safety Review of Clopidogrel Bisulfate \(marketed as Plavix\) and Omeprazole \(marketed as Prilosec and Prilosec OTC\)](#) 11/17/2009

[Early Communication about an Ongoing Safety Review of clopidogrel bisulfate \(marketed as Plavix\)](#) 1/26/2009

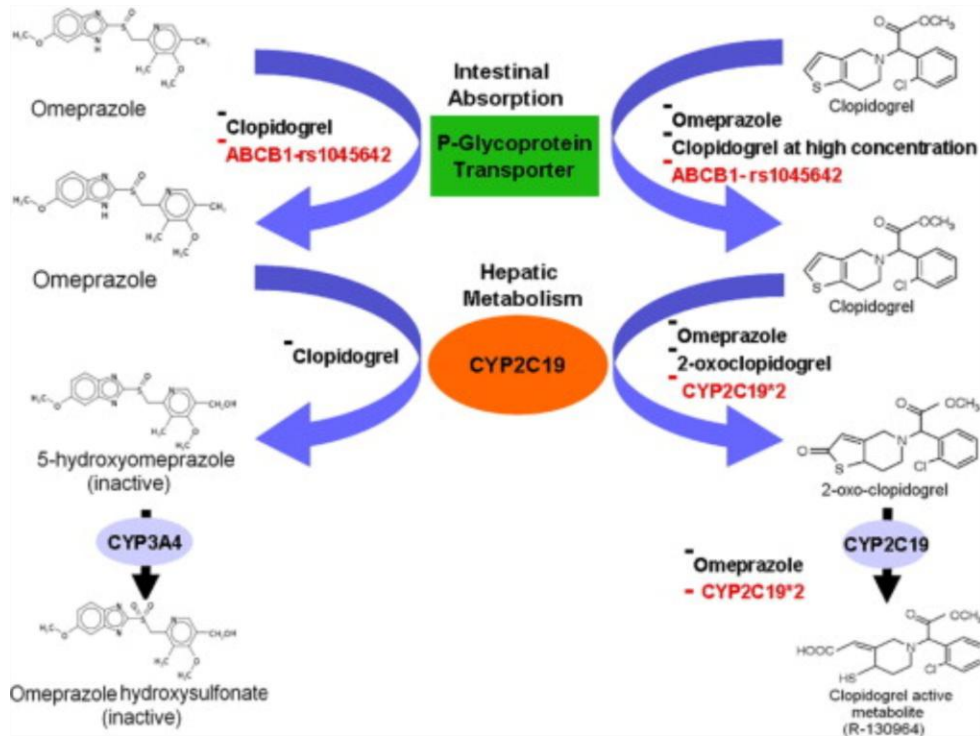
[Clopidogrel \(marketed as Plavix\) and Omeprazole \(marketed as Prilosec\) - Drug Interaction](#) 11/17/2009

Преглед на по-важните фармакодинамични проучвания за взаимодействията между ИПП и clopidogrel

Проучване	ИПП	Демографска характеристика	Крайна цел	Изводи
Gilard et al ^[7] OCLA Проучване (двойно сляпо, плацебо контролирано, рандомизирано)	Omeprazole	124 пациенти подложени на коронарно стентирание	VASP-PRI на 7 ден	Omeprazole значимо ↓ антиагрегантния ефект на clopidogrel
Cuisset et al [2009] PACA Проучване (проспективно, рандомизирано)	Omeprazole vs Pantoprazole	104 NSTEMI-ACS пациенти подложени на коронарно стентирание	VASP-PRI/ADP-Ag след 1 месец	Много по-добра антиагрегантна активност при комбиниране с pantoprazole (VASP-PRI)
O'Donoghue et al [2009] PRINCIPLE-TIMI 44 (post hoc анализ на РКП)	Не е уточнен	201 пациенти подложени на инвазивна процедура	ADP Ag	Средната антиагрегантна активност значимо пониска на фона на ИПП
Siller-Matula et al [2009] (проспективно, наблюдателно)	Pantoprazole esomeprazole	300 пациенти подложени на инвазивна процедура	VASP-PRI/ADP-Ag по време на процедурата	Не е установено ↓ антиагрегантния ефект на clopidogrel на фона на ИПП
Neubauer et al [2010] (проспективно, наблюдателно)	Pantoprazole omeprazole esomeprazole	336 пациенти подложени на коронарно стентирание	ADP Ag	Pantoprazole не намалява антиагрегантния ефект на clopidogrel
Angiolillo et al [2011] (плацебо контролирано, рандомизирано, кръстосано)	Omeprazole pantoprazole	282 здрави доброволци	Clopi H4 ADP Ag VASP-PRI след 5 d	Наличие на ФК взаимодействие между clopidogrel и omeprazole, но не и с pantoprazole

From: Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors: Influence of Pharmacological Interactions on Clinical Outcomes and Mechanistic Explanations

J Am Coll Cardiol Intv. 2011;4(4):365-380. doi:10.1016/j.jcin.2010.12.009



Какъв е механизъмът на

лекарственото

взаимодействие? Clopidogrel е предлекарство и изисква биотрансформация до активен метаболит - **CYP2C19**

- **CYP2C19 се характеризира с генетичен полиморфизъм**
- ИПП са субстрати и инхибитори на CYP2C19 (*Furuta et al, Pharmacogenomics 2004*)
- При пациентите “лоши” CYP2C19 метаболитатори лекувани с clopidogrel се отчита по-голяма честота на големи кардиоваскуларни инциденти, в сравнение с нормалния вариант на CYP2C19 (*Simon et al, NEJM 2009*)

Подходи за избягване на НЛВ

- Алтернативи? Prasugrel (Effient) не е субстрат на CYP2C19, но е нов и скъп ЛП
- Генетично изследване на CYP2C19 фенотипа - \$500
- pantoprazole е субстрат на CYP2C9 и не се очаква лекарствено взаимодействие с clopidogrel
- H₂ блокери вместо ИПП?
- Нужда от нови КПРСТ: clopidogrel = ИПП, плацебо, или H₂ блокери

Взаимодействия на **клопидогрел** с **други** лекарства – инхибитори на ЛМ

- **+ антимикотични азоли**
- Механизъм:
- **Флуконазол и вориконазол** инхибират **CYP2C19**
- **Кетоконазол и итраконазол** инхибират **CYP3A4**
- **Да се избягва едновременния прием!!!**

Нови орални антитромбоцитни лекарства – антагонисти на АДФ рецептори

Празугрел - тиенопиридин

По-бързо д-е от клопидогрел

• **Необратим** инхибитор на P2Y₁₂
R

• Не са установени ЛВ и
резистентност за **празугрел**.

• По-чести прояви на кървене и
внимание при пациенти с данни за
прекаран инсулт, възраст >75 г. и
тегло < 60 kg.

Тикагрелор

Cyclo-pentyl-triazo-pyrimidine
(CPTP)

По-бързо начало на д-е от
клопидогрел

Обратим инхибитор на P2Y₁₂ R

Тикагрелор

Black Box Warnings:

Повишен риск за голям кръвоизлив

АСК > 100 mg намалява ефекта на **тикагрелор**
(неизяснен м-м)

Внимание с СYP3A4 инхибитори/ индуктори!!

Мощни СYP3A инхибитори: ↑ **тикагрелор** 7- пъти

Мощни СYP3A индуктори: ↓ **тикагрелор** 86%

АСК 75-100 mg: ↑ ефекта на **тикагрелор**

АСК > 100 mg: ↓ ефекта на **тикагрелор**

Тикагрелор

Лекарствени взаимодействия

Дигоксин (↑ 40%)

М-м: Намален клирънс на дигоксин поради инхибиране на Р-gp - медираната ренална тубулна секреция от **тикагрелор**.

Симвастатин (↑ 60%) и **ловастатин**

М-м: повишена резорбция и/или намален клирънс поради инхибиране на чревния/чернодробния СYP3A4 от **тикагрелор**.

Поява на миопатия с мускулна слабост, болка и повишено (10x) ниво на КК. Възможна е проява на рабдомиолиза придружена с ОБН и миоглобинурия.

!!! Не се препоръчва едновременния прием на тикагрелор със **симвастатин** или **ловастатин** в дози над 40 mg/d.

Флувастатин, питавастатин, правастатин и розувастатин - алтернативи при пациенти с **тикагрелор**.

III. Лекарствени взаимодействия с антикоагуланти

Класификация на антикоагулантите:

Парентерални – хепарини, директни тромбинови инхибитори

Перорални

- витамин К антагонисти (**аценокумарол**)
- Ха инхибитори (**ривароксобан, апиксабан**)
- директни тромбинови инхибитори (**дабигатран етексилат**)

Аценокумарол

- **Аценокумарол** е рацемична смес от R- и S- енантиомер. **S** – енантиомерът е с по-висока активност, но много бързо се метаболизира от **CYP2C9** и екскретира от организма. Основно **R - аценокумарол** е носител на фармакологичния ефект и се метаболизира от **CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9 и CYP2C19**.
- **CYP2C9** генетичен полиморфизъм!!!
- Пациенти с ниска метаболитна активност на изоензима (**CYP2C9*2 и CYP2C9*3**) изискват по-ниски дози антикоагуланти!!
- Бавните „лоши“ метаболизатори имат нисък метаболитен капацитет и повишени плазмени конц. на **S-аценокумарол** и в по-малка степен на **R-аценокумарол**.
- Проблемна ФК, малка терапевтична ширина и множество ЛВ на ФК и ФД ниво

ФД взаимодействия с аценокумарол

- **!! АДТИВЕН ФАРМАКОЛОГИЧЕН ЕФЕКТ**
- с АСК, дипиридамол, клопидогрел, хепарини и др. ЛП, повлияващи тромбоцитната функция и коагулацията
- + АСК – Аналгетичната или противовъзпалителна доза да се замени с парацетамол?! (↑антикоаг. Еф.).
- **!!!** Внимание при комбинираните ЛФ, в които е включена АСК
- **НСПВС** – гастро-интестинални ерозии (АСК, индометацин), някои с антиагрегантен ефект (АСК, ибупрофен)
- + трамадол (↑антикоаг. еф.)
- + **рибено масло** (ЕПК, ДХК - с **антитромбоцитна активност**- удължават вр.к.) - няма данни за тежки хеморагии, но ↑ INR – често мониториране!!!

ФК взаимодействия с **аценокумарол**

+ **амиодарон** – **CYP2C9** инхибитор

•Препоръки:

- Първоначално дозата на **аценокумарол** ↓ с 25-50% при включване на **амиодарон** в терапията и по-често мониториране на INR до постигане на C^{ss} .
- Потенцирането на ефекта на кумарина започва няколко дни след включването на **амиодарон** и е с продължителност 2-7 седмици. Окончателната редукция на дозата на **аценокумарол** зависи от поддържащата доза на **амиодарон**.

Взаимодействия на **аценокумарол** и **антибактериални средства**

МЕХАНИЗМИ

•Свързани с инфекцията

1. Намален внос на вит.К₁ с храната (зеленолистни зеленчуци).

2. Ефект на повишената температура върху коагулацията – повишен катаболизъм на вит.К - зависимите коагулационни фактори.

3. Ефект на повишената температура върху лекарственния метаболизъм – забавен.

Растения и добавки, повишаващи антикоагулантния ефект (адитивен)

- **Сминдух** – семена върху колбаси, надземната част като подправка, (съдържа естествени кумарини)
- **Prostamol Uno** (*Serenoa repens/cucurbita/ vit. E*) – инхибиране на CYP2C9 от SR,
- **Чесън** – тромбоцитен антиагрегант
- **Лайка** – съдържа естествени кумарини
- **Червени боровинки** – инхибират CYP2C9 и съдържат салицилати (хипопротромбинемия), да не се прилагат едновременно!
- **Грейпфрут** - инхибитор CYP 2C9, 2C19, 3A4
- **Benzethonium chloride** - съдържа се като ПВ в екстракт от семки от грейпфрут (цитросепт) – инхибира CYP 2C9
- **Глюкозамин ± хондроитин** - ↑INR!!!!
- **L- carnitine** - ↑INR 2.1-7
- **Жълта комунига (*Melilotus off.*)** - съдържа естествени кумарини, които се превръщат в дикумарол

Растителни източници, намаляващи антикоагулантния ефект

- **Жен-шен** (някои американски видове) - с неизяснен механизъм
- **Зелен чай** - съдържа вит. К
- **Соя** - високо съдържание на вит.К
- **Жълт кантарион** – индуцира метаболизма
- **Трици** (пшенични, овесени, ръжени) – съдържат фибри, които адсорбират антикоагуланта

- **Обща препоръка!!**
- **Паценти на лечение с антикоагуланти да не приемат лекарства и хранителни добавки от растителен произход!**

ПРЕПОРЪКИ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ЛВ с НОАК

3 степени на повишено внимание :

- **Червено:** противопоказано
- **Оранжево:** необходима е корекция на дозата, както следва:
 - dabigatran: 150 mg до 110 mg BID
 - rivaroxaban: 20 mg до 15 mg QD
 - аrixaban: 5 mg до 2.5 mg BID
- **Жълто:** да се предвиди евентуална редукция на дозата

Лекарствени взаимодействия с НОАК

– Примери 1

INN	Мех.	Dabigatran	Аpixaban	Rivaroxaban
Atorvastatin	P-gp/ CYP3A4	+18%	няма данни	без ефект
Digoxin	P-gp	без ефект	няма данни	без ефект
Verapamil	P-gp/ wk CYP3A4	+12–180%	няма данни	минимален ефект
Diltiazem	P-gp/ wk CYP3A4	без ефект	+40%	минимален ефект
Quinidine	P-gp	+50%	няма данни	+50%
Amiodarone	P-gp	+12–60%	няма данни	минимален ефект
Dronedarone	P- gp/CYP3A4	+70–100%	няма данни	няма данни
Ketoconazole; itraconazole; voriconazole; posaconazole;	P-gp and BCRP/ CYP3A4	+140–150%	+100%	до +160%

Лекарствени взаимодействия с НОАК

– Примери 2

INN	Мех.	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban
Fluconazole	CYP3A4	няма данни	няма данни	+42%
Cyclosporin; tacrolimus	P-gp	няма данни	няма данни	+50%
Clarithromycin; erythromycin	P-gp/ CYP3A4	+15–20%	няма данни	+30–54%
HIV протеазни инхибитори	P-gp / CYP3A4	няма данни	значително повишение	до +153%
Rifampicin; Жълт кантиарион; carbamezepine, phenytoin; phenobarbital	P-gp / CYP3A4/CYP2J2	-66%	-54%	up to -50%
Антиациди	GI резорбция	-12-30%	няма данни	no effect

Вместо заключение

- Пунктуалното познаване на всички ЛВ е невъзможно
- Модификация на режима на дозиране – мониториране за прояви на токсичност и НЛР или на субтерапевтични ефекти
- Превключване към алтернативни средства с намален риск от взаимодействие

БИБЛИОГРАФИЯ

1. http://www.ukmi.nhs.uk/filestore/ukmias/NWQA240_2miconazolestatinsinteraction.doc
2. [British National Formulary \(BNF\) 65](#) (March 2013)
3. Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. [Am J Cardiol 2004;94:1140-6.](#)
4. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors [Clin Pharmacokinet 2002; 41:343-70.](#)
5. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. [Am J Cardiol 2005;95:120-2.](#)
6. Alsheikh-Ali AA, Kuvin JT, Karas RH. Risk of adverse events with fibrates. [Am J Cardiol 2004;94:935-8.](#)
7. Corsini A, Bellosta S, Davidson MH. Pharmacokinetic interactions between statins and fibrates. [Am J Cardiol 2005;96:44K-49K.](#)
8. McGowan MP; Treating to New Target (TNT) Study Group. There is no evidence for an increase in acute coronary syndromes after short-term abrupt discontinuation of statins in stable cardiac patients. [Circulation 2004;110:2333-5.](#)
9. Daskalopoulou SS, Delaney JA, Filion KB, et al. Discontinuation of statin therapy following an acute myocardial infarction: a population-based study. [Eur Heart J 2008;29:2083-91.](#)
10. Spencer FA, Fonarow GC, Frederick PD, et al. Early withdrawal of statin therapy in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. [Arch Intern Med 2004;164:2162-8.](#)
11. Blanco M, Nombela F, Castellanos M, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. [Neurology 2007;69:904-10.](#)
12. Liao JK. Is statin discontinuation an option in patients who have had a stroke? [Nat Clin Pract Neurol 2008;4:18-9.](#)
13. Kahri J, Valkonen M, Backlund T, et al. Rhabdomyolysis in a patient receiving atorvastatin and fluconazole. [Eur J Clin Pharmacol 2005;60:905-7.](#)
14. Tufan A, Dede DS, Cavus S, et al. Rhabdomyolysis in a patient treated with colchicine and atorvastatin. [Ann Pharmacother 2006;40:1466-9.](#)
15. Shaukat A, Benekli M, Vladutiu GD, Slack JL, Wetzler M, Baer MR. Simvastatin-fluconazole causing rhabdomyolysis. [Ann Pharmacother 2003;37:1032-5.](#)
16. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. [Clin Pharmacol Ther 2006;80:565-81.](#)
17. Choi DH, Choi J, Li C, Choi JS. Effects of simvastatin on the pharmacokinetics of diltiazem and its main metabolite, desacetyldiltiazem, after oral and intravenous administration in rats: possible role of p-glycoprotein and CYP3A4 inhibition by simvastatin. [Pharmacol Rep 2011;63:1574-82.](#)
18. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. [J Am Coll Cardiol 2002;40:567-72.](#)
19. Bailey DG, Dresser GK. Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs. [Am J Cardiovasc Drugs 2004;4:281-97.](#)
20. Strandell J, Bate A, Hagg S, Edwards IR. Rhabdomyolysis a result of azithromycin and statins: an unrecognized interaction. [Br J Clin Pharmacol 2009;68:427-34.](#)
21. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. [Am J Cardiol 2007;99\(6A\):3C-18C.](#)
22. Trilli LE, Kelley CL, Aspinall SL, Kroner BA. Potential interaction between warfarin and fluvastatin. [Ann Pharmacother \(1996\) 30, 1399-1402.](#)
23. Kline SS, Harrell CC. Potential warfarin-fluvastatin interaction. [Ann Pharmacother \(1997\) 31, 790.](#)
24. Andrus MR. Oral anticoagulant drug interactions with statins: case report of fluvastatin and review of the literature. [Pharmacotherapy \(2004\) 24, 285-90.](#)
25. Ahmad S. Lovastatin. Warfarin interaction. [Arch Intern Med \(1990\) 150, 2407.](#) Hoffman HS. The interaction of lovastatin and warfarin. [Conn Med \(1992\) 56, 107.](#)
26. Iliadis EA, Konwinski MF. Lovastatin during warfarin therapy resulting in bleeding. [PA Medicine \(1995\) 98, 31.](#)
27. Trenque T, Choisy H, Germain M-L. Pravastatin: interaction with oral anticoagulant? [BMJ \(1996\) 312, 886.](#)
28. Barry M. Rosuvastatin-warfarin drug interaction. [Lancet \(2004\) 363, 328.](#)
29. Mondillo S, Ballo P, Galderisi M. Rosuvastatin-acenocoumarol interaction. [Clin Ther \(2005\) 27, 782-4.](#)
30. Finsterer J, Stöllberger C. Myalgia, hyper-CK-aemia, and hypocoagulability in a patient under rosuvastatin and warfarin. [Eur J Neurol \(2005\) 12, 660.](#)
31. Grau E, Perella M, Pastor E. Simvastatin-oral anticoagulant interaction. [Lancet \(1996\) 347, 405-6.](#)
32. Westergren T, Johansson P, Molden E. Probable warfarin-simvastatin interaction. [Ann Pharmacother \(2007\) 41, 1292-5](#)
33. Zocor (Simvastatin). Merck Sharp & Dohme Ltd. UK Summary of product characteristics, October 2009.
34. Zocor (Simvastatin). Merck & Co., Inc. US Prescribing information, June 2008.
35. Mevacor (Lovastatin). Merck & Co., Inc. US Prescribing information, September 2008.
36. Lipitor (Atorvastatin calcium). Pfizer Inc. US Prescribing information, June 2009.
37. Lipitor (Atorvastatin calcium trihydrate). Pfizer Ltd. UK Summary of product characteristics, December 2009.
38. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on clinical expert consensus documents. [Circulation 2008;118:1894-909](#)
39. Cogentus Pharmaceuticals. Clopidogrel and the optimization of gastrointestinal events (COGENT-1). ClinicalTrials.gov. Bethesda, MD: National Library of Medicine. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00557921>
40. FDA. FDA Drug Safety Communication: Reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug. Available from <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm#sa>.
41. Gilard M, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. [J Am Coll Cardiol 2008; 51: 256-60](#)
42. Ho PM, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. [JAMA 2009;301:937-44.](#)
43. Hulot JS, et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis. [J Am Coll Cardiol. 2010 Jul 6;56\(2\):134-43.](#)
44. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. [CMAJ 2009;180:713-18.](#)
45. Kreutz RP, et al. Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: the clopidogrel medco outcomes study. [Pharmacotherapy. 2010 Aug;30\(8\):787-96](#)
46. Kwok CS, et al. Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel. [Aliment Pharmacol Ther. 2010 Apr;31\(8\):810-23. Epub 2010 Jan 22.](#)
47. Wu CY, et al. Histamine(2)-Receptor Antagonist as an Alternative to Proton Pump Inhibitor in Patients Receiving Clopidogrel. [Gastroenterology. 2010 Jun 30. \[Epub ahead of print\]](#)