Izvorni radovi
Original articles

UČESTALOST ISTODOBNE PRIMJENE STATINA S INHIBITORIMA CITOKROMA P 450 U HRVATSKOJ

CONCOMITANT USE OF STATINS AND CYTOCHROME P 450 INHIBITORS IN CROATIA

ŽELJKO REINER, MAJA GALIĆ, MIROSLAV HANŽEVAČKI, EUGENIA TEDESCHI-REINER*

Deskriptori: Citokrom P 450 enzimski sustav – antagonisti i inhibitori, primjena i doziranje; Hidroksimetilglutaril koenzim A reduktaze – primjena i doziranje; Interakcije lijekova; Kombinirana farmakoterapija

Sažetak. Poznato je da istodobno uzimanje statina i nekih lijekova koji inhibiraju citokrom P 450 može kočiti katabolizam statina ovisan o tom enzimskom sustavu zbog čega dolazi do povećane koncentracije statina u krvi, a time i povećanog rizika od nekih nuspojava, osobito miopatije. Cilj je ovog ispitivanja bio prvi put pronaći koliko bolesnika u Hrvatskoj uz statine uzima još neke druge lijekove te koji su to lijekovi. Cilj je bio također odrediti i koliko se često statini kombiniraju s lijekovima inhibitorima citokroma P 450, tj. koliko je bolesnika na statinima u povećanom riziku od interakcija, odnosno nuspojava. Podaci su prikupljani retrospektivno iz zdravstvenih kartona u ambulantama opće i obiteljske medicine na području cijele Hrvatske tijekom srpnja i kolovoza 2004. godine. Analizirani su podaci bolesnika kojima je u razdoblju od 1. 6. 2003. do 1. 6. 2004. propisan neki statin. Od ukupno 882 bolesnika čiji su kartoni analizirani, 446 su bile žene (50,6%), 422 muškarci (47,8%), a 14 (1,6%) bilo je nepoznata spola. Prosječna dob žena na statinima bila je 65±9,52 godine, dok je prosječna dob muškaraca na statinima bila 60±10,37 godina. Od 882 bolesnika čak su 722 bolesnika (82%) uz statin uzimala još barem jedan drugi lijek. Od njih je 24% uz statin dobivalo još jedan lijek, 20% je uzimalo još dva lijeka, 16% tri lijeka, 10% četiri lijeka, 8% pet lijekova, a 3% šest lijekova. Prosječan broj drugih lijekova propisanih uz statin bio je u muškaraca 2,1±1,59, a u žena 2,2±1,71 i ta razlika nije bila statistički značajna. Prosječna dob bolesnika kojima je uz statin propisan i neki drugi lijek nije se značajnije razlikovala od one bolesnika koji dobivaju samo statin. Uočeno je da postoje regionalne razlike u broju lijekova propisanih uz statin. U Osijeku je prosječan broj lijekova propisanih uz statin 2,4±1,8, u Zagrebu 2,2±1,64, u Rijeci 2,0±1,60, a u Splitu 1,8±1,44. Broj lijekova propisanih uz statin u ruralnim sredinama je 2,0±1,58, u urbanim 2,1±1,63, a u semiurbanim 2,8±1,85. Najčešće propisana terapijska skupina lijekova uz statine u Hrvatskoj su ACE-inhibitori i njihove fiksne kombinacije (32%), zatim blokatori beta-receptora i njihove fiksne kombinacije (23%), pa onda selektivni blokatori kalcijevih kanala (18%), anksiolitici (18%), vazodilatatori i organski nitrati (16%), antireumatici (11%), oralni antidijabetici (11%), antagonisti vitamina K, analgoantipiretici, diuretici (10%), antibiotici (8%), antagonisti angiotenzina II i njihove fiksne kombinacije (5%), dok su svi ostali lijekovi činili manje od 5%. 4% bolesnika uz statine uzima i lijekove inhibitore citokroma P 450. Najčešće su to verapamil, kombinacija verapamila s trandolaprilom, klaritromicin i diltiazem. Slijedom toga u opasnosti od interakcija je 3% muškaraca i 5% žena. Ova razlika među spolovima nije statistički značajna. Bolesnici u životnoj dobi od 70 do 74 godine u najvećoj su opasnosti od interakcija jer ih čak 8% uz statin uzima i neki od inhibitora citokroma P 450.

Descriptors: Cytochrome P-450 enzyme system – antagonists and inhibitors, administration and dosage; Hydroxymethylglutaryl CoA reductases – administration and dosage; Drug interactions; Drug therapy, combination

Summary. It is known that coadministration of a statin and certain drugs that inhibit cytochrome P-450 may inhibit catabolism of statin, resulting in an increased concentration of statin in the blood and consequently, increased risk of certain side effects, e.g. myopathy. The aim of this study was to establish, for the first time, how many patients in Croatia concomitantly take statins with other drugs, and which drugs. Also, the aim was to determine how often statins are administered concomitantly with cytochrome P-450 inhibitors, and how many patients taking statin are therefore at increased risk of interactions and/or side effects. The data were collected from general practitioners' health records all over Croatia during July and August 2004. The data for patients who were prescribed any statin between June 1, 2003 and June 1, 2004 were analysed. The records of 882 patients were analysed, 446 (50.6%) women, 422 (47.8%) men and 14 (1.6%) of unidentified sex. The average age of women on statin was 65 years and of men 60 years. Of 882 patients, 772 patients (82%) were taking at least one more drug concurrently with statin. Of that number, 24% of patients concomitantly were taking one more drug, 20% two more drugs, 16 % three more drugs, 10% four more drugs, 8% five more drugs and 3% six more drugs. The average number of other drugs prescribed together with statin was 2.1±1.59 in men and 2.2±1.71 in women. The average age of patients who were taking another drug together with a statin did not significantly differ from that of patients receiving only statin. There were regional differences in the number of drugs prescribed together with a statin. In Osijek, the average number of drugs prescribed with a statin was 2.4±1.80, in Zagreb 2.2±1.64, in Rijeka 2.0±1.60, and in Split 1.8±1.44. The number of drugs prescribed with a statin in rural areas was 2.0±1.58, in urban areas 2.1±1.63 and in semi-urban areas 2.8±1.85. The therapeutic groups of drugs that are most frequently prescribed with a statin in Croatia are ACE inhibitors and their fixed combinations (32%), beta-receptor blockers

* **Klinika za unutrašnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb** (prof. dr. sc. Željko Reiner, dr. med.), **Belupo lijekovi i kozmetika d.d. Koprivnica** (Maja Galić, mr. pharm.; mr. sc. Miroslav Hanževački, dr. med.), **Klinika za očne bolesti Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (doc. dr. sc. Eugenia Tedeschi-Reiner, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Ž. Reiner, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 23. prosinca 2004., prihvaćeno 27. svibnja 2005.

and their fixed combinations (23%), selective calcium channel blockers (18%), anxiolytics (18%), vasodilators and organic nitrates (16%), antirheumatic drugs (11%), oral antidiabetics (11%), vitamin K antagonists, analgesics-antipyretics, diuretics (10%), antibiotics (8%), and angiotensin II antagonists and their fixed combinations (5%). All other drugs accounted for less than 5 %. Four percent of the patients take cytochrome P-450 inhibitors concomitantly with a statin. The most frequently used drug is verapamil, combination of verapamil and trandolapril, clarithromycin and diltiazem. Consequently, 3% of men and 5% of women are at increased risk of side effects. This sex difference is, however, not statistically significant. Patients between 70 and 74 years of age taking statins are in Croatia at the highest risk of interactions because 8% of them take concomitantly cytochrome P 450 inhibitors.

Liječ Vjesn 2005;127:65–68

Uporaba inihibitora HMG-CoA reduktaze – statina u svijetu, pa tako i u Hrvatskoj, u velikom je porastu. Danas je potpuno neupitna uloga tih lijekova ne samo u uklanjanju jednog od najvažnijih čimbenika rizika za aterosklerozu – povišene koncentracije ukupnog i LDL-kolesterola u krvi, već se zna da oni imaju i niz drugih protuaterosklerotskih učinaka te su stoga ključni i u primarnoj i u sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti, ali sve više i cerebrovaskularne bolesti.[1] Na hrvatskome tržištu od statina imamo lovastatin, fluvastatin, simvastatin, atorvastatin i pravastatin. Procjena je da oko 140.000 ljudi danas u Hrvatskoj prima statinsku terapiju.

Česta tema, iako ne baš i opravdana, vezana za statine jesu njihove nuspojave. Osim povećanja aktivnosti serumskih aminotransferaza, jedina ozbiljna nuspojava statina je miopatija, odnosno miozitis. Miopatija češće nastaje ako se statini daju istodobno s lijekovima koji koče citokrom P 450.[2] Statini se, međutim, često primjenjuju zajedno s drugim lijekovima jer mnogi bolesnici koji ih moraju uzimati nerijetko imaju i druge bolesti. Osobitu pozornost treba obratiti na istodobno davanje statina s lijekovima koji su inhibitori citokroma P 450 jer zbog kočenja aktivnosti tog enzima koji je ključan za katabolizam statina, može doći do povećanja koncentracije statina u krvi te se time povećava rizik od nuspojava.[3] Inhibitori citokroma P 450 koji se najčešće daju jesu verapamil, diltiazem, amiodaron, klaritromicin, omeprazol, fluoksetin, paroksetin i cimetidin. Od statina jedino se pravastatin djelomice ne metabolizira preko sustava citokroma P 450 pa zato neki autori navode da je rizik od njegovih interakcija s drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem tog sustava manji,[4,5] iako ima i drugačijih mišljenja[6] (tablica 1).

Ovo je istraživanje imalo za cilj na reprezentativnom uzorku odrediti koliko bolesnika u Hrvatskoj uzima statine u kombinaciji s drugim lijekovima, a posebice koliko ih uzima statine istodobno s inhibitorima citokroma P 450, pa zbog toga u njih rizik od eventualnih neželjenih nuspojava statina može biti povećan.

Bolesnici i metode

Podaci su prikupljani retrospektivno iz zdravstvenih kartona u ambulantama opće i obiteljske medicine na području cijele Hrvatske. Okvir uzorka ambulanta bio je popis ambulanta opće i obiteljske medicine Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz ožujka 2004. Okvir uzorka bolesnika bili su zdravstveni kartoni bolesnika kojima je u razdoblju od 1. 6. 2003. do 1. 6. 2004. propisan bilo koji statin.

Uzorak je bio višeetapni (a) stratificirani (prema županiji, veličini mjesta i broju osiguranika) slučajni uzorak ambulanta, (b) sustavni uzorak prvih 10 bolesnika kojima je tijekom protekle godine (gore spomenuto razdoblje) propisan neki statin, prema redoslijedu zdravstvenih kartona unutar slučajno odabranoga početnog slova prezimena osiguranika određene ambulante.

Urbaniziranost mjesta je definirana ovako. Kao ruralno: mjesta do 2.000 stanovnika, kao semiurbano: mjesta s više od 2.000 a manje od 10.000 stanovnika (i sva sa statusom grada), a kao urbano: mjesta s više od 10.000 stanovnika

Obrađeni su podaci 882-ju bolesnika kojima je tijekom 12 mjeseci barem jedanput propisan statin.

Za svakog su ispitanika prikupljeni ovi podaci: spol, godina rođenja, bračno stanje (tijekom većeg dijela praćenog razdoblja), radni status (tijekom većeg dijela praćenog razdoblja), osnova zdravstvenog osiguranja**,** datum pregleda, medicinska šifra dijagnoza (naziv verificirane dijagnoze za one kod kojih nije upisana šifra), datum posljednjeg mjerenja ukupnog kolesterola prije propisivanja lijeka, posljednja poznata vrijednost ukupnog kolesterola, datum posljednjeg određivanja kompletnoga lipidnog profila, posljednja poznata vrijednost LDL-kolesterola, posljednja poznata vrijednost HDL-kolesterola, posljednja poznata vrijednost triglicerida, podaci o svakome propisanom lijeku na svakom pregledu, tržišni nazivi lijekova te oblik, doza i režim doziranja.

Tablica 1. *Klinički važni inhibitori citokroma P 450*[1]
Table 1. *Clinically important cytochrome P 450 inhibitors*

1A2	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4,5,7
cimetidin/ cimetidine fluorokinoloni/ fluoroquinolons fluvoksamin/ fluvoxamine tiklopidin/ ticlopidine	fluoksetin/ fluoxetine fluvoksamin/ fluvoxamine ketokonazol/ ketoconazole lanzoprazol/ lansoprazole omeprazol/ omeprazole tiklopidin/ ticlopidine	amiodaron/ amiodarone flukonazol/ fluconazole izonijazid/ isoniazid tiklopidin/ ticlopidine	amiodaron/amiodarone klorfeniramin/chlorpheniramine cimetidin/cimetidine klomipramin/klomipramine fluoksetin/fluoxetine haloperidol metadon/methadone mibefradil paroksetin/paroxetine kinidin/quinidine ritonavir	disulfiram	indinavir nelfinavir ritonavir sakvinavir/saquinavir amiodaron/amiodarone cimetidin/cimetidine klaritromicin/clarithromycin eritromicin/erithromycin fluoksetin/fluoxetine fluvoksamin/fluvoxamine sok od grejpa/grapefruit juice itrakonazol/itrakonazole ketokonazol/ketoconazole mibefradil nefazodon/nefazodone troleandomicin/troleandomycin

U obradi rezultata rabljeni su sljedeći statistički testovi:

– Mann-Whitney i Kolmogorov-Smirnovljev test – neparametrijski testovi hipoteze da dva neovisna uzorka potječu iz iste populacije. Korišteni su umjesto analize varijance kada je Leveneov test upućivao na statistički značajno različite varijance uzoraka. Kruskal-Wallisov test – neparametrijski test hipoteze za više neovisnih uzoraka bez prirodnog, apriornog rangiranja, koji potječu iz iste populacije. Korišteni su umjesto analize varijance kada je Leveneov test upućivao na statistički značajno različite varijance uzoraka;

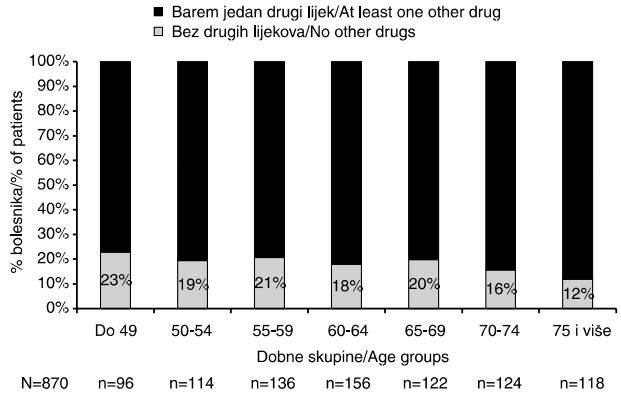
– hi-kvadrat test;

– jednostruka, parametrijska analiza varijance.

Rezultati

Od ukupno 882 bolesnika čiji su kartoni analizirani, 446 (51%) bile su žene, 422 (48%) muškarci i 14 (2%) nepoznata spola.

Prosječna dob žena na liječenju statinima (65±9,52 godine) razlikuje se statistički značajno od prosječne dobi muškaraca na statinima (60±10,37 godina) (F=74,610, dbf=1, dfw=862, p<0,0001).



Slika 1. *Dobne razlike bolesnika s obzirom na broj lijekova propisanih uz statine*

Figure 1. *Patients' age difference regarding the number of drugs prescribed with statins*

Tek je 160 bolesnika (18%) uzimalo samo statine, dok su 722 bolesnika (82%) uz statin imalo propisan još barem jedan drugi lijek. Od ta 722 bolesnika 24% je uz statin dobivalo još jedan drugi lijek, 20% je primalo još dva lijeka, 16% tri lijeka, 10% četiri lijeka, 8% pet lijekova, a 3% čak šest lijekova. Razlika proporcije bolesnika koji uz statin dobivaju određeni broj drugih lijekova statistički je vrlo značajna (χ^2=198.857, df=6, p<0,0001). Ispitivanjem nije dokazana statistički značajna razlika u spolu bolesnika kojima je uz statin propisan još jedan ili više drugih lijekova (χ^2=0,314, df=1, p=0,575).

Prosječan broj drugih lijekova propisanih uz statin u muškaraca je bio 2,1±1,59, a u žena 2,2±1,71. Spolne razlike u broju ostalih lijekova propisanih uz statin nisu statistički značajne (Kolmogorov-Smirnov Z=1,05 p=0,221; Mann-Whitney U= 92038 Z=−0,570, p=0,569).

Prosječna dob bolesnika na statinima kojima je propisan i neki drugi lijek (63±10,47 godina) statistički je značajno veća od prosječne dobi bolesnika koji dobivaju samo statin (61± 10,01 godina). Kliničko značenje te razlike je zanemarivo (Kolmogorov-Smirnov Z=1,238 p=0,093; Mann-Whitney U=49782 Z=−2,264, p=0,024).

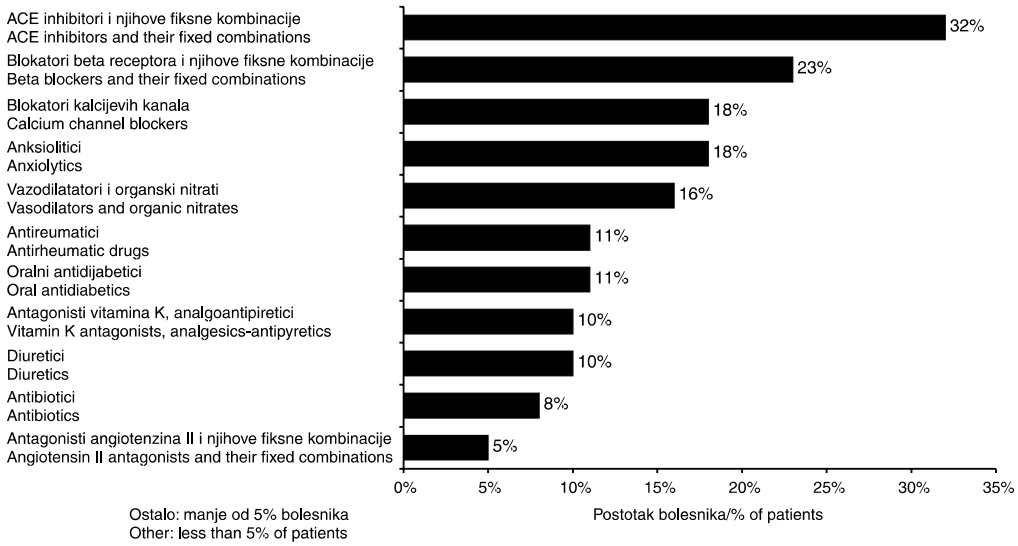
Dobne razlike u broju lijekova propisanih uz statine nisu statistički značajne (χ^2=5,993; df=6; p=0,424) (slika 1).

Ispitivanjem je uočeno da postoje regionalne razlike u broju lijekova propisanih uz statin. U Osijeku je prosječan broj ostalih lijekova 2,4±1,80, u Zagrebu 2,2±1,64, u Rijeci 2,0±1,60, a u Splitu 1,8±1,44 (Kruskal-Wallis χ^2=12,002; df=3; p=0,007).

S obzirom na razliku u urbaniziranosti naselja postoji statistički značajna razlika u prosječnom broju ostalih lijekova propisanih uz statin, pa je tako taj broj u ruralnim mjestima 2,0±1,58, u urbanim 2,1±1,63, a u semiurbanim 2,8±1,85 (Kruskal-Walis χ^2=15,69; df=3; p=0,007).

Najčešće propisana terapijska skupina lijekova uz statine su ACE-inhibitori i njihove fiksne kombinacije (32%), zatim po učestalosti dolaze blokatori beta-receptora i njihove fiksne kombinacije (23%), selektivni blokatori kalcijevih kanala (18%), anksiolitici (18%), vazodilatatori i organski nitrati (16%), antireumatici (11%), oralni antidijabetici (11%), antagonisti vitamina K, analgoantipiretici, diuretici (10%), antibiotici (8%), antagonisti angiotenzina II i njihove fiksne kombinacije (5%) te ostalo (manje od 5%) (slika 2).

Opasnost od interakcija potencijalno postoji kod primjene statina istodobno s inhibitorima citokroma P 450. U ovom je ispitivanju pokazano da 4% bolesnika uz statine uzima i inhi-



Slika – Figure 2. *Terapijske skupine lijekova propisane uz statin* / Therapeutic groups of drugs prescribed with statin

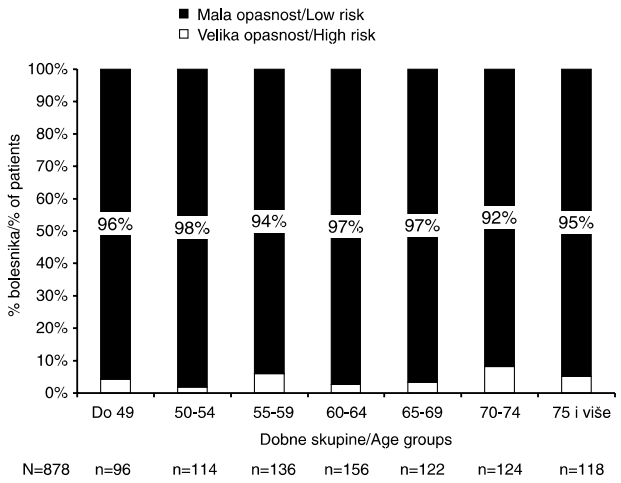
bitore citokroma P 450. Najčešće su to verapamil, fiksna kombinacija verapamila s trandolaprilom, klaritromicin i diltiazem.

Slijedom dobivenih podataka u nas je u većoj opasnosti od interakcija 3% muškaraca i 5% žena koji uzimaju statine. Ova razlika među spolovima nije statistički značajna (χ^2=2,119; df=1, p<0,146).

Bolesnici životne dobi od 70 do 74 godine koji uzimaju statine u najvećoj su opasnosti od interakcija jer u toj skupini čak 8% uz statin uzima i neki inhibitor citokroma P 450 (slika 3).

Rasprava

Poznato je da uzimanje nekog drugog lijeka, a posebno lijeka iz skupine inhibitora citokroma P 450,[7] uz statine povećava rizik od interakcija, odnosno nuspojava statina.[8,9] Naime, još je prije osam godina uočeno da davanje lovastatina, ali i simvastatina istodobno sa snažnim inhibitorom citokroma P 450



Slika 3. *Opasnost od interakcija između statina i inhibitora citokroma P 450 prema dobi*

Figure 3. *Risk of interactions between statins and cytochrome P 450 inhibitors by age*

antimikotikom itrakonazolom dovodi do povećanja koncentracije statina u krvi i povećane opasnosti od rabdomiolize.[3,10] Istodobno davanje tih statina s nekim drugim inhibitorima citokroma P 450 CYP3A4 kao što su ciklosporin i eritromicin također je povećavalo koncentraciju statina u krvi, a time i rizik od mijalgije i rabdomiolize.[11] Ubrzo je uočeno da su i drugi lipofilni statini, osim pravastatina koji je hidrofilan, supstrati za glavni jetreni izoenzim citokroma P 450 CYP3A4 zbog čega istodobno davanje tih lijekova s drugim lijekovima koji inhibiraju taj enzimski sustav utječe na metabolizam i statina i tih drugih lijekova.[12] Fluvastatin pak inhibira jednu drugu podskupinu citokroma P 450 nazvanu CYP2C pa zbog toga dolazi do povećane koncentracije tog statina u krvi ako se on daje istodobno s diklofenakom koji se poglavito metabolizira preko CYP2C.[13]

Do ovog istraživanja nije bilo podataka o tome koliko bolesnika u našoj zemlji uz statine uzima i neke druge lijekove, koji su to lijekovi i koliko često bolesnici u nas uz statine uzimaju lijekove koji spadaju u skupinu inhibitora citokroma P 450. Naši rezultati pokazuju da u Republici Hrvatskoj oko 82% bolesnika kojima je tijekom 2003. i 2004. godine propisan neki statin, uzima uz statin još i neki drugi lijek. To je očekivan rezultat s obzirom na činjenicu da primjerice više od dvije trećine bolesnika s hiperlipidemijom istodobno ima i povišen arterijski tlak. Više od 20% bolesnika dobiva uz statin četiri i više lijekova pa se to vrlo vjerojatno odražava i na redovitost uzimanja statina, ali i tih drugih lijekova.

Pri tom ne postoje razlike između muškaraca i žena, a povezanost dobi i broja lijekova propisanih uz statine postoji, ali nije izrazita i njezina klinička važnost vjerojatno nije velika. Ovo je možda ponešto iznenađujući rezultat s obzirom na teorijsko očekivanje porasta komorbiditeta, a posljedično i polipragmazije, s povećanjem životne dobi bolesnika. Čini se ipak da broj drugih lijekova koje bolesnici uzimaju uz statine s porastom životne dobi ne raste linearno. Treba, međutim, istaknuti da u dobi od 70 do 74 godina čak 8% bolesnika uz statin uzima i neki inhibitor citokroma P 450 pa su u povećanom riziku od interakcija.

Prosječna dob bolesnika na statinima u nas tijekom 2003. i 2004. godine bila je 63±10,47 godina. Proporcije žena i muškaraca potpuno odgovaraju spolnoj raspodjeli populacije, no bolesnice na statinima u prosjeku su 5 godina starije od muškaraca na statinima. To je donekle i očekivano jer postoji uobičajena predodžba da su žene u generativnom razdoblju zaštićene od kardiovaskularnih bolesti pa im se stoga u nas statini propisuju najčešće tek u postmenopauzi.

Prosječan broj ostalih lijekova koji se uzimaju uz statine nešto je veći u osječkoj, a nešto manji u splitskoj regiji. U semiurbanim sredinama broj drugih lijekova propisanih uz statine značajno je veći nego u ruralnim i urbanim, a objašnjenje za to, kao ni za spomenutu regionalnu razliku u propisivanju lijekova, nemamo.Od svih bolesnika na statinima, u Hrvatskoj 4% dobiva verapamil, klaritromicin ili diltiazem, dakle lijekove kod kojih postoji veća opasnost od interakcija sa statinima. Nisu uočene spolne ili dobne razlike u uzimanju tih lijekova uz statine, no čini se da je primjena tih triju lijekova u bolesnika na statinima nešto veća u riječkoj regiji nego u ostatku zemlje.

LITERATURA

1. *Reiner Ž*. Statini u primarnoj i sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti. Medicus 2003;12:85–90.
2. *Segaert MF, De Soete C, Vandewiele I, Verbanck J*. Drug interaction-induced rhabdomyolysis. Nephrol Dial Transplant 1996;11:1864–67.
3. *Neuvonen PJ, Jalava KM*. Itraconazole drastically increases plasma concentrations of lovastatin and lovastatin acid. Clin Pharmacol Ther 1996; 60:54–61.
4. *Transon C, Leemann T, Dayer P*. In vitro comparative inhibition profiles of major human drug metabolizing cytochrome P 450 isozymes (CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4) by HMG-CoA reductase inhibitors. Eur J Clin Pharmacol 1996;50:209–15.
5. *Neuvonen PJ, Kantola T, Kivisto KT*. Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. Clin Pharmacol Ther 1998;63:332–41.
6. *Blum CB*. Comparison of properties of four inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. Am J Cardiol 1994;73:3D–11D.
7. http://www.theberries.ns.ca/Archives/cyp450.html
8. *Gruer PJK, Vega M, Mercuri MF*. Concomitant use of cytochrome P 450 3A4 inhibitors and simvastatin. Am J Cardiol 1999;84:811–15.
9. *Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN*. ACC/AHA/NHLBI Clinical advisory on the use and safety of statins. J Am Coll Cardiol 2002;40: 567–72.
10. *Horn M*. Coadministration of itraconazole with hypolipemic agents may induce rhabdomyolysis in healthy individuals. Arch Dermatol 1996;132: 1254–9.
11. *Norman DJ, Illingworth DR, Munson J, Hosenpud J*. Myolysis and failure in a heart transplant recipient receiving lovastatin. N Engl J Med 1988; 318:46–7.
12. *Ikeda T, Ishigami T, Komai T, Yamazoe Y*. Inhibition of hepatic cytochrome P450 isoform, CYP3A, by 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reductase inhibitors. Atherosclerosis 1997;134:135–141.
13. *Transon C, Leemann T, Vogt N, Dayer P*. In vivo inhibition profile of cytochrome P450TB (CYP2C9) by fluvastatin. Clin Pharmacol Ther 1995;58:412–417.