

**REVIEW**

# VALUTAZIONE DELLE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE DELLE STATINE

**FRANCO BERNINI***Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Parma***SOMMARIO**

Come noto le statine oggi in uso clinico condividono tra loro lo stesso meccanismo d'azione: l'attivazione dei recettori epatici per le LDL mediata dall'inibizione dell'enzima HMGCoA reduttasi e quindi della sintesi endogena di colesterolo. Esistono tuttavia tra esse importanti differenze non solo in termini di potenza ed efficacia, ma anche in termini chimico-fisici e farmacocinetici. Nota è la distinzione tra statine lipofile (Simvastatina, Lovastatina, Atorvastatina, Fluvastatina) e statine idrofile (Pravastatina, Rosuvastatina). Solo le prime sono soggette a una via metabolica che coinvolge in modo principale l'attività del citocromo P450 soprattutto, ma non solo, nella sua isoforma 3A4 (CYP3A4). Tale isoforma, che come noto metabolizza più del 50% dei farmaci usati in terapia, è spesso coinvolta nelle interazioni farmacologiche d'importanza clinica (1). Le differenze farmacocinetiche tra le diverse statine possono quindi ripercuotersi in differenze clinicamente rilevanti sulle loro possibili interazioni con altri farmaci.

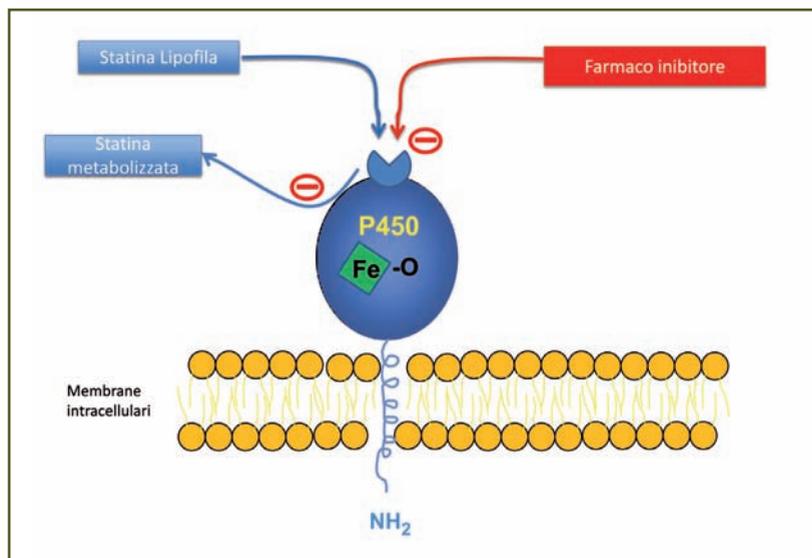
**Parole chiave:** Statine, interazioni tra farmaci, CYP 3A4, proteine di trasporto.

Sono molteplici i meccanismi attraverso cui si possono avere interazioni farmacologiche che coinvolgono gli inibitori della HMG-CoA reduttasi. Le interazioni possono svilupparsi a livello di enzimi metabolici (scalari) o trasportatori (vettoriali). Tra i primi, i noti isoenzimi del citocromo P450 (*Figura 1*) e in particolare il CYP3A4, ma anche altri isoenzimi e tra i secondi ricordiamo i Trasportatori Polipeptidici di Anioni Organici (Organic Anion Transporting Polypeptides, OATP), la glicoproteina-P (p-Glycoprotein, P-gp) e la Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) (*Figura 2*).

*Indirizzo per la corrispondenza*  
Prof. Franco Bernini  
Dipartimento di Farmacia  
Parco Area delle Scienze, 27/A  
43124 Parma  
E-mail: fbernini@unipr.it

Lo snodo metabolico più studiato e forse più importante è quello probabilmente incentrato sul CYP3A4. Nell'ambito ristretto delle interazioni farmacologiche che coinvolgono le statine, il CYP3A4 gioca un ruolo di primo piano, al punto che il 70% delle potenziali interazioni statiniche sono state evidenziate proprio con farmaci inibitori di questo citocromo (2). Le così frequenti, potenziali interazioni basate sulla via metabolica del CYP3A4 riguardano in particolare atorvastatina, lovastatina e simvastatina (3) e possono riflettersi in significative ripercussioni cliniche.

Ad esempio, un'analisi su circa 600 casi mostra che la rabdomiolisi statina-indotta sia - nel 58% dei casi - associata con la somministrazione concomitante di farmaci che interferiscono con il metabolismo delle statine. Tali interazioni farmacologiche sono



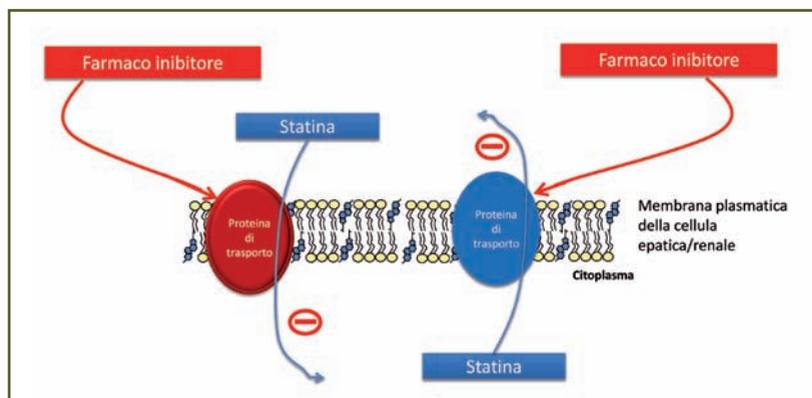
**Figura 1** - Ruolo del citocromo P450 nell'interazione tra farmaci delle statine.

generalmente attribuite al coinvolgimento del CYP3A4 (4). Soggetti che hanno ricevuto un trattamento statinico e nello stesso tempo un farmaco in grado di inibire il CYP3A4 hanno un rischio 6 volte maggiore di disturbi muscolari, inclusa la rabdomiolisi, che rendono necessario il ricovero in ospedale (5).

Da ciò emerge l'opportunità di proporre la suddivisione non solo fra statine lipofile ed idrofile, ma anche CYP3A4 metabolizzate (atorvastatina, simvastatina, lovastatina) e non-CYP3A4 metabolizzate (rosuvastatina, pravastatina, fluvastatina) con particolare attenzione alle relazioni fra statine

CYP3A4 metabolizzate e farmaci inibitori del CYP3A4. Ciò è confermato dalla constatazione dell'importanza dell'interazione farmacologica sullo snodo metabolico del CYP3A4 che emerge anche da uno studio che valuta le segnalazioni spontanee, contenute nel database FDA.

In tale studio si confronta il rischio di rabdomiolisi statina-indotta in funzione della concomitanza di somministrazione di un farmaco inibitore del CYP3A4 con una statina che sia metabolizzata o non-metabolizzata dal CYP3A4 (6). L'associazione di farmaci inibitori di CYP3A4 non modifica i tassi di segnalazione per rabdomiolisi se



**Figura 2** - Ruolo delle proteine di trasporto nell'interazione tra farmaci delle statine.

somministrati ad una statina non-metabolizzata dal CYP3A4, mentre aumenta il rischio di rhabdmiolisi di 6,43 in presenza di una statina metabolizzata dal CYP3A4 (6).

Un caso esemplificativo di polifarmacoterapia - incentrato proprio sul CYP3A4 - è stato proposto da alcuni Autori (7) e fornisce un interessante esempio paradigmatico dei problemi che possono sorgere in relazione alla questione delle interazioni farmacologiche con statine. Nel caso clinico descritto, a un certo paziente è prescritto, come primo farmaco, una statina per il trattamento della ipercolesterolemia primaria e la prevenzione cardiovascolare. Se, come in questo esempio, viene scelta una statina CYP3A4 metabolizzata come atorvastatina o simvastatina, la sua somministrazione potrebbe dare origine a diverse potenziali interazioni farmacologiche: ad esempio con amlodipina prescritta per l'ipertensione, con citalopram (un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina) per la depressione e con amiodarone per una aritmia. Infatti, amiodarone è un inibitore della CYP3A4, amlodipina e citalopram sono substrati di CYP3A4; questa combinazione rappresenta quindi un rischio potenziale di interazioni farmacologiche con effetto cumulativo e potrebbe essere sufficiente per innescare in questo paziente un evento avverso come la miopatia.

Allo stesso modo, se il paziente richiedesse un trattamento antimicotico o antibiotico, si dovrebbe prestare attenzione per evitare agenti che interagiscono con il CYP3A4 (come antifungini azolici o antibiotici macrolidi).

L'interazione di più farmaci inibitori di CYP3A4 può avere effetti additivi, ad esempio, claritromicina può aumentare l'effetto di verapamil sulla simvastatina o lovastatina, oppure il rischio di interazione aumenta se inibitori sia di CYP3A4 che di OATP1B1 sono somministrati in concomitanza con

substrati comuni ad entrambe queste vie metaboliche, quali simvastatina o atorvastatina (8). La scelta iniziale di una statina con un basso rischio d'interazione è quindi importante per la tutela contro lo sviluppo d'interazioni farmacologiche quando altri farmaci vengano prescritti successivamente. Come già ricordato, oltre al CYP3A4, interazioni possono avvenire anche su altri snodi metabolici, quali OATP1B che coinvolge tutte le statine (con conseguente potenziale interazione con ciclosporina, rifampicina, gemfibrozil, claritromicina, eritromicina, roxitromicina, telitromicina, indinavir, ritonavir, saquinavir), P-gp che coinvolge tutte le statine con l'eccezione di rosuvastatina e fluvastatina (con conseguente potenziale interazione con ritonavir, ciclosporina, verapamil, eritromicina, ketoconazolo, itraconazolo, chinidina, rifampicina, ivermectina) e la Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) che coinvolge atorvastatina, pitavastatina, pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina (7).

Il fatto che un'interazione farmacologica possa manifestarsi a livello di trasportatori, anziché di enzimi metabolici è un'evidenza più recente e meno studiata, ma presumibilmente non per questo meno importante da un punto di vista clinico.

L'insieme dei dati sperimentali, dei dati provenienti da studi di farmacologia clinica, dei dati provenienti dalla farmacovigilanza contribuisce a dare un quadro delle possibili interazioni significative in ambito clinico; tale quadro è in continua evoluzione. Anche, ma non solo, da un punto di vista legale, per avere una visione generale della problematica delle interazioni farmacologiche, è opportuno far riferimento - in primo luogo - all'RCP (Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto) delle varie statine e agli RCP dei principi attivi che vengono concomitantemente prescritti (vedi oltre).

Nella tabella sono riportate in formato

conciso, le interazioni farmacologiche che appaiono sugli RCP delle varie statine. Questa tabella ha però solo valenza indicativa anche per la già citata continua evoluzione della problematica. Un segnale di tale continua evoluzione è anche fornito dall'osservazione che non vi è sempre "reciprocità" delle interazioni nei rispettivi RCP. In linea di principio, un'interazione fra un determinato principio attivo e una statina dovrebbe comparire sia sull'RCP del principio attivo che sull'RCP della statina ma ciò non accade con adeguata sistematicità. Ad esempio, gli RCP di trabectedina, voriconazolo, telbivudina, erlotinib, ticagrelor, eltrombopag, ecc. riportano delle limitazioni d'uso di vario grado - in corso di concomitante somministrazione di inibitori del HMG-CoA reductasi - che non sono riportate negli RCP delle statine. In particolare in alcuni RCP di questi prodotti si suggerisce un'avvertenza d'uso limitata solo a certe statine e a certi dosaggi mentre altri RCP allertano sulla possibilità di interazione farmacologica con la classe delle statine "tout court". L'RCP di rosuvastatina, ad esempio, sconsiglia esplicitamente l'uso concomitante di inibitori delle proteasi, sulla base di uno studio di farmacocinetica condotto con KALETRA (lopinavir/ritonavir). Allo stesso tempo però l'RCP di KALETRA non esclude l'associazione con rosuvastatina, pur raccomandando la riduzione delle dosi di KALETRA. Ancora, l'RCP di VIRACEPT (nelfinavir) riporta che rosuvastatina può anche essere somministrata con nelfinavir, ma che i pazienti devono essere monitorati. Può accadere quindi che l'associazione tra due farmaci possa essere ammessa dall'RCP di uno dei due farmaci e al contempo proibita dall'RCP dell'altro farmaco. Ciò ribadisce ancora una volta la necessità di controllare attentamente entrambi gli RCP, anche se non è semplice far riferimento a due RCP - quindi "documenti uffi-

ciali" - che sostengono in merito alla stessa problematica concetti diversi.

Vi è poi il problema delle potenziali interazioni non riportate negli RCP, su cui potrebbe essere opportuno prestare attenzione. A titolo di esempio, si può ricordare la possibile interazione fra clopidogrel e statine metabolizzate dal CYP3A4. Tale ipotetica interazione è stata oggetto di numerosi studi, ma i risultati non sono al momento conclusivi.

Una recente rassegna (9) dedicata alle interazioni farmacologiche del clopidogrel, pro-farmaco attivato in parte dal CYP3A4, conclude sostenendo che i clinici preoccupati per una eventuale interazione con statine, che al momento non si può escludere, possono prendere in considerazione l'opportunità, tra l'altro, di prescrivere una statina idrofila al posto di una lipofila come atorvastatina.

Rcentemente lo studio ACCEL-STATIN (10) ha preso in considerazione una cinquantina di pazienti, sottoposti a PCI (percutaneous coronary intervention), in trattamento con atorvastatina e con clopidogrel, che presentavano un'elevata reattività piastrinica. Questi pazienti sono stati indirizzati a una terapia con statine non-CYP3A4 metabolizzate (rosuvastatina e pravastatina) e ciò ha ridotto, in modo statisticamente significativo, la reattività piastrinica, sia nel gruppo con pravastatina, che in quello con rosuvastatina.

Un altro studio di farmacologia clinica ha dimostrato che atorvastatina influenza la farmacocinetica di clopidogrel e che clopidogrel influenza la farmacocinetica di atorvastatina (11).

Scendendo nei dettagli, le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina aumentano in presenza di una concomitante terapia con clopidogrel e dopo la sospensione di atorvastatina si riscontra un aumento di attività del clopidogrel. Sempre nello stes-

so studio si evince – da un punto di vista dell'effetto – che la percentuale di adesione piastrinica si riduce passando da un trattamento con solo clopidogrel a uno con clopidogrel e atorvastatina ( $p=0.058$ ). Infine, uno studio di farmacoepidemiologia dimostra un attenuato effetto terapeutico di clopidogrel, quando è somministrato insieme a statine CYP3A4 metabolizzate (12). Come già detto, tale ipotetica interazione necessita di nuovi ulteriori approfondimenti. Infine, un'altra importante considerazione riguardo la segnalazione delle possibili interazioni presenti negli RCP è quando quest'ultime vengono riferite ad un'intera classe di farmaci e non ai singoli principi attivi. Non sempre, infatti, le interazioni e i possibili meccanismi che possono esserne alla base sono condivisi da tutti i membri di una stessa classe. Un chiaro esempio di questo fatto è fornito dall'associazione tra statine e fibrati (13), infatti, la gran parte delle interazioni negative riguarda l'associazione tra statine e gemfibrozil e non fenofibrato. Alla base di questa differenza sono le diverse caratteristiche farmacocinetiche esistenti tra i due fibrati. Il primo, infatti, è in grado di interferire con la via della glucuronidazione delle statine e con i loro sistemi di trasporto, mentre il secondo no.

## Conclusione

Esistono diversi meccanismi e possibilità d'interazione farmacologica tra le statine e altri farmaci. La probabilità d'interazione aumenta per le statine CYP3A4 metabolizzate, tuttavia occorre considerare che anche le statine non-CYP3A4 metabolizzate possano generare interazioni farmacologiche significative attraverso altri meccanismi come l'interferenza a livello delle proteine di trasporto o di altre isoforme del CYP450. In linea di principio, la sommi-

nistrazione di una statina con un altro farmaco deve essere preceduta da un'attenta valutazione. Un primo approccio, può far riferimento alla tabella riportata in quest'articolo ma ciò non è certamente sufficiente.

È necessario effettuare un controllo non solo di quanto riporta l'RCP della statina, ma anche di quanto riporta l'RCP del farmaco concomitante e delle eventuali pubblicazioni scientifiche riportate in letteratura.

### NOTE ALLA TABELLA

La possibilità di interazione si può presentare più frequentemente associando statine CYP3A4-metabolizzate e farmaci inibitori di questo enzima.

L'interferenza di un farmaco con le proteine di trasporto può causare interazioni con le statine indipendentemente dal CYP3A4.

Interferenze con altre isoforme del citocromo P450 e la glucuronidazione possono causare interazioni.

Una volta selezionata l'associazione sulla base degli RCP delle statine è opportuno verificare l'RCP del farmaco associato e la letteratura scientifica relativa.

Non sempre principi attivi della stessa classe condividono le stesse interazioni.

### ABBREVIAZIONI

AMC: appropriato monitoraggio clinico

Cp: concentrazioni plasmatiche

CTA: considerare terapie alternative

Di: dose iniziale

Dmax: dose massima

DM: dose mantenimento

VRB: valutazione rischio beneficio

AUC: area under the curve, area sotto la curva concentrazione/tempo di un determinato principio attivo

**I dati riportati in tabella sono stati estrapolati ed elaborati - in modo scrupoloso e rigoroso - partendo dalle RCP (Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto) edizione aggiornata al 16 agosto 2012 delle specialità medicinali a base di inibitori della HMG-CoA reduttasi. Ciò nonostante, non si può escludere la presenza di errori, per cui si dichiara che gli Autori non si devono ritenere responsabili di eventuali sviste o dimenticanze. D'altra parte, il lettore che si appresti ad applicare qualunque delle informazioni qui riportate deve comunque verificarne sempre l'attualità e l'esattezza ricorrendo ai relativi RCP nella versione più aggiornata.**

## Interazioni farmacologiche delle statine, sintesi degli RCP delle specialità medicinali a base di inibitori della HMG-CoA reduttasi.

	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovaastatina	Pravastatina	Rosuvastatina	Simvastatina
<b>Ace - Inibitori</b>			No interaz cliniche			
<b>Anti acidi</b>				Somm. 1h prima di Prava	↓Cp 50% Rosuva, somm antiacidi 2h dopo	
Idrossido di Al, Mg	↓Cp Atova stessa efficacia					
<b>Antibiotici macrolidi e ketolidi</b>	↑Rischio rabdo/miopat, ↓DI					
Clarithromicina	↓Dmax, ↓DI, ↑rischio rabdo/miopat, AMC, ↑Cp Atova Atova 40 mg→AMC		↑Rischio rabdo/miopat, evitare ass, ↓CI Lova	↑Cp prava, cautela		controind, ↑rischio rabdo/miopat, sospendere Simva
Eritromicina	CTA, VRB, ↓DI, ↑Cp Atova Atova 40 mg→AMC	Effetti minimi su f. cinetica di Fluva	↑Rischio rabdo/miopat, evitare ass, ↓CI Lova	↑Cp prava, cautela	↓AUC 20%, Cmax 30% di Rosuva	controind, ↑rischio rabdo/miopat, sospendere Simva
Telitromicina			↑Rischio rabdo/miopat, evitare ass, ↓CI Lova			controind, ↑rischio rabdo/miopat, ↑Cp Simva x11, sospendere Simva
Troleandromicina			↑Rischio rabdo/miopat			
<b>Antagonisti H<sub>2</sub>/inibitori pompa protonica</b>						
Cimetidina	Interazioni non osservate	↑Biodisp Fluva non clinic. rilevata	↑Rischio rabdo/miopat			
Omeprazolo		↑Biodisp Fluva non clinic. rilevata	↑Rischio rabdo/miopat			
Ranitidina		↑Biodisp Fluva non clinic. rilevata				
<b>Anticoagulanti orali</b>		Rari casi sanguinamento, ↑T protomb monitorare	Modifica T protrob, cfr periodici	No alter f. cinetiche, no variaz coagulazione	↑INR, AMC	↑INR, AMC, cfr T protomb
Warfarin	↓T protombina, AMC	Rari casi sanguinamento, ↑T protomb monitorare			↑INR, AMC	
<b>Antifungini azolici</b>						
Itraconazolo	↑Rischio Rabdo/miopat, ↑Cp Atova, VRB ↓DI, CTA	Effetti minimi su f. cinetica di Fluva	↑Rischio rabdo/miopat, evitare ass, ↓CI Lova	No interaz f. cinetiche	↑AUC 28% no rilevanza clinica	controind, ↑rischio rabdo/miopat, ↑Cp Simva x10, sospendere Simva
Ketoconazolo	CTA, VRB, ↓DI, ↑rischio rabdo/miopat	improbabile inter f. cinetica su Fluva	↑Rischio rabdo/miopat, evitare ass, ↓CI Lova	No interaz f. cinetiche	No interaz	controind, ↑rischio rabdo/miopat, sospendere Simva
Posaconazolo						controind, ↑rischio rabdo/miopat, sospendere Simva
Fluconazolo	↑Cp Fluva, cautela		↑Rischio rabdo/miopat	No interaz f. cinetiche	No interaz	Cautela, rari casi rabdo
Miconazolo			↑Rischio rabdo/miopat			
Escanazolo						
<b>Antipertensivi</b>	No interaz. significative					
<b>Anti diabetici orali</b>	No interaz. significative		No interaz f. cinetiche			
Tolbutamide		No interferenza su glicemia, improbabile interazione				
Glibenclamide		No interferenza su glicemia, ↑Cp gliben e Fluva, AMC con Fluva 80 mg				
<b>Barbiturici</b>			↑Rischio rabdo/miopat			
<b>Beta - Bloccanti</b>			↑Rischio rabdo/miopat			
Propranololo		No inter f. cinetiche significative	No interaz f. dinamiche			
<b>Calcio - Antagonisti</b>						
Diltiazem	↑Cp Atova, AMC		↑Rischio rabdo/miopat	No interaz f. cinetiche		Dmax Simva 40mg/die o VRB, ↑rischio rabdo/miopat, Simva 80mg/die cautela, ↑Cp Simva

	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Rosuvastatina	Simvastatina
Verapamili	Possibile ↑Cp Atorva		↑Rischio rabdo/miopat. Dmax Lova 40 mg/die, evitare ass. o VRB	No interaz f. cinetiche		↑Rischio rabdo/miopat. Dmax 20mg/die, cautela. Simva >20 mg/die→VRB, ↑Cp Simva
Amiodipina	↑Cp Atorva	No inter f. cinetiche significative	↑Rischio rabdo/miopat			Dmax Simva 40mg/die, ↑rischio rabdo/miopat, ↑Cp Simva
Mibefradil						
<b>Contraccettivi Orali</b>	↑Cp Noretindrone e Etinilestradiolo. Aggiustare il dosaggio dei contraccettivi	Assumere contracc. efficace			↑AUC etinilestrad 26% e norgestrel 34% aggiustare dosi C.O.	Appropriata contraccezione
<b>Cannabinoidi</b>			↑Rischio rabdo/miopat			
<b>Diuretici (ipokalemici)</b>			↑Rischio rabdo/miopat			
<b>Diuretici</b>		no interaz cliniche	no interaz cliniche			
<b>FANS</b>		no interaz cliniche	no interaz cliniche			
Ac. acilsalicilico				No interaz f. cinetiche		
<b>Fibrati</b>	↑Cp Atorva, ↑Rischio rabdo/miopat, VRB, CTA	↑Rischio miopat, VRB	↑Rischio rabdo/miopat. Dmax Lova 20 mg/die. Evitare ass o VRB	Potenziata ↑rischio rabdo/miopatia, generalmente no ass. VRB, AMC, controllo CK	Cautela, ↑rischio miost/miopat, VRB, Resuva <40 mg/die, Resuva >40 mg/die controindicata, Di 5 mg/die	Dmax Simva 10 mg/die eccetto con fenofibrato, ↑rischio rabdo/miopat, VRB
Gemfibrozil	↑Cp Atorva, CTA, VRB, ↓DI, ↑Rischio rabdo/miopat	↑Rischio rabdo/miopat, no interaz f. cinetiche, VRB, cautela	↑Rischio rabdo/miopat. Dmax Lova 20 mg/die, Evitare ass o VRB	generalmente no ass. VRB, AMC, controllo CK	Ass non raccomand, ↑rischio miost/miopat, ↑Cmax, AUC Resuva 2x	No ass o VRB, Dmax Simva 10mg/die, ↑rischio rabdo/miopat, ↑Cp Simva
Benzofibrato		↑Rischio rabdo/miopat, no interaz f. cinetiche, VRB, cautela				
Ciprofibrato		↑Rischio rabdo/miopat, no interaz f. cinetiche, VRB, cautela				
Fenofibrato				generalmente no ass. VRB, AMC, controllo CK	No interaz f. cinetiche possibili f. dinamiche, ↑rischio miost/miopat	No aggiustamento dose Simva, cautela, ↑rischio rabdo/miopat
<b>Inibitori proteasi</b>	↑Rischio rabdo/miopat, ↑Cp Atorva, ↓DI, VRB, CTA		↑Rischio rabdo/miopat, evitare ass. ↓CI Lova	No interazioni f. cinetiche	Rischio miopat/miost, non raccomand	controlind, ↑rischio rabdo/miopat, ↑Cp Simva, sosp Simva
Indinavir			↑Rischio rabdo/miopat			
Nelfinavir			↑Rischio rabdo/miopat			
Ritonavir			↑Rischio rabdo/miopat			
Saquinavir			↑Rischio rabdo/miopat			
Lopinavir					↑AUC, Cmax 5x Resuva	
<b>Immunosoppressori</b>			Dmax Lova 20 mg/die			
Ciclosporina	↑Rischio rabdo/miopat, CTA, VRB, AMC, ↑Cp Atorva, ↓DI, Dmax Atorva 10mg/die	Fluva<40mg→no ↑AUC Fluva, ↓DI, ↓DIM; no effetti su Cp Clobop, Fluva 80mg cautela	↑Rischio rabdo/miopat, Dmax Lova 20 mg/die, ↓CI Lova	↑Cp Prava, AMC, Di 20 mg→40 mg cautela	Controllicata, ↑rischio miost/miopat, ↑AUC Resuva 7x, no effetto Su Cp Clobop	Dmax Simva 10mg/die, ↑rischio rabdo/miopat, VRB, cautela ↑Cp Simva
<b>Resine scambio ionico</b>		Somminist Fluva 4h dopo		↓Bodisp Prava, sommin 1h prima o 4h dopo la resina		
Colestipolo		Somminist Fluva 4h dopo		Sommin Prava 1h prima del Colestip		
Colestiramina		Somminist Fluva 4h dopo		Sommin Prava 1h prima o 4h dopo la Colestir		
<b>Terapia ormonale sostitutiva</b>				Stesse precauzioni Contracc. Orali		
<b>ALTRI FARMACI</b>						
Alcool (abuso)	prudenza		↑Rischio rabdo/miopat, cautela		Cautela	Cautela
Ac. Nicotinic	↑Rischio rabdo/miopat, CTA, VRB, ↓DI, ↑Cp Atorva	↑Rischio rabdo/miopat, no interaz f. cinetiche significative, VRB, cautela	↑Rischio rabdo/miopat, Dmax Lova 20 mg/die. Evitare ass o VRB, cautela	Cautela, no interaz f. cinetiche	↑Rischio miopat	VRB, ↑rischio rabdo/miopat, AMC, cautela, per cinesi Simva <60 mg/die, ↑Cp Simva

	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Rosuvastatina	Simvastatina
Amiodarone	Possibile ↑Cp Atorva		↑Rischio rabdo/miopat, Dmax Lova 40 mg/die, Evitare ass o VRB			Dmax Simva 20 mg/die, ↑rischio rabdo/miopat per Simva >20 mg/die
Ac. Fusidico			↑Rischio rabdo/miopat, evitare ass			↑rischio rabdo/miopat, AMC, event. sospendere Simva
Camomilla						
Chiririo			↑Rischio rabdo/miopat			
Codichina		↑Rischio rabdo/miopat, VRB, cautela	↑Rischio rabdo/miopat			↑rischio rabdo/miopat nei soggetti nefropatici quindi AMC
Danzolo			↑Rischio rabdo/miopat			Dmax Simva 10 mg/die, ↑rischio rabdo/miopat, VRB
Digossina	Atorva 80 mg → ↑Cp digossina, AMC	No interaz f. cinetiche significative	No interaz f. cinetiche			
Delavirdina			↑Rischio rabdo/miopat			
Eferenz	↓Cp Atorva					
Ezetimibe	↑Rischio rabdo/miopat, CTA, VRB				Cautela, no interaz f. cinetiche possibili f. dinamiche	
Erea di S. Giovanni (perico)	↓Cp Atorva					
Farmaci d'abuso						
Fenazone	Piccoli/non rilevanti effetti su Cp Fenazone					
Fenitoina		Trascurabile inter f. cinetica su Fenit, monitoraggio di routine Cp Fenit				
Fluoxetina			↑Rischio rabdo/miopat			
Fluoxamina			↑Rischio rabdo/miopat			
Losartan		No inter f. cinetiche significative				
Meitridazolo			↑Rischio rabdo/miopat			
Nefazodone	↑Rischio rabdo/miopat, ↑Cp Atorva, ↓DI, VRB, CTA		↑Rischio rabdo/miopat, evitare ass, ↓CI Lova			controind, ↑rischio rabdo/miopat, ↑Cp Simva, sosp Simva
Norfloxacina			↑Rischio rabdo/miopat			
Probuolo				No interaz f. cinetiche		
Propoxifene			↑Rischio rabdo/miopat			
Rifampicina	↓Cp Atorva, co-somministrare	↓ biodisp Fluva, aggiustare dose				↓Cp Simva, ↓azione ipolipemizzante
Sertralina			↑Rischio rabdo/miopat			
Succo di Pompelmo	↑Cp Atorva, limitare consumo del succo	No interaz attese	↑Rischio rabdo/miopat, evitare ass, ↓CI Lova	No interaz f. cinetiche		No ass ↑Cp Simva
Teofilina			↑Rischio rabdo/miopat			
Terbutalina			↑Rischio rabdo/miopat			
Zaifrukast			↑Rischio rabdo/miopat			

## Bibliografia

1. Bren U, Oostenbrink C. Cytochrome P450 3A4 Inhibition by Ketoconazole: Tackling the Problem of Ligand Cooperativity Using Molecular Dynamics Simulations and Free-Energy Calculations. *J Chem Inf Model*. 2012; 52(6): 1573-82.
2. Rätz Bravo AE, Tchambaz L, Krähenbühl-Melcher A, Hess L, Schlienger RG, Krähenbühl S. Prevalence of potentially severe drug-drug interactions in ambulatory patients with dyslipidaemia receiving HMG-CoA reductase inhibitor therapy. *Drug Saf*. 2005; 28(3): 263-75.
3. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet*. 2007; 370(9601): 1781-90.
4. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA*. 2003; 289(13): 1681-90.
5. Cziráky MJ, Willey VJ, McKenney JM, Kamat SA, Fisher MD, Guyton JR, Jacobson TA, Davidson MH. Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol*. 2006; 97(8A): 61C-68C.
6. Rowan C, Brinker AD, Nourjah P, Chang J, Mosholder A, Barrett JS, Avigan M. Rhabdomyolysis reports show interaction between simvastatin and CYP3A4 inhibitors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009; 18(4): 301-9.
7. Corsini A, Ceska R. Drug-drug interactions with statins: will pitavastatin overcome the statins' Achilles' heel? *Curr Med Res Opin*. 2011; 27(8): 1551-62.
8. Neuvonen PJ. Drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors (statins): the importance of CYP enzymes, transporters and pharmacogenetics. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010; 11(3): 323-32.
9. Bates ER, Lau WC, Angiolillo DJ. Clopidogrel-drug interactions. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(11): 1251-63.
10. Park Y, Jeong YH, Tantry US, Ahn JH, Kwon TJ, Park JR, Hwang SJ, Gho EH, Bliden KP, Kwak CH, Hwang JY, Kim S, Gurbel PA. Accelerated platelet inhibition by switching from atorvastatin to a non-CYP3A4-metabolized statin in patients with high platelet reactivity (ACCEL-STATIN) study. *Eur Heart J*. 2012; 33(17): 2151-62.
11. França CN, Pinheiro LF, Izar MC, Brunialti MK, Salomão R, Bianco HT, Kasmus SH, Barbosa SP, de Nucci G, Fonseca FA. Endothelial progenitor cell mobilization and platelet microparticle release are influenced by clopidogrel plasma levels in stable coronary artery disease. *Circ J*. 2012; 76(3): 729-36.
12. Schmidt M, Johansen MB, Maeng M, Kaltoft A, Jensen LO, Tilsted HH, Bøtker HE, Baron JA, Sørensen HT. Concomitant use of clopidogrel and statins and risk of major adverse cardiovascular events following coronary stent implantation. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 74(1): 161-70.
13. Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab*. 2009; 11(2): 89-94.