



HMG CoA-reductase inhibitors를 복용하는 환자의 잠재적 약물상호작용 연구

이경주¹ · 김경림¹ · 성재민¹ · 유승환¹ · 이현윤¹ · 조세경¹ · 정예지^{1,2} · 남기남^{1,2} · 이유희^{1*}

¹강원대학교 약학대학, ²강원대학교병원 약제과
(2019년 11월 30일 접수 · 2020년 3월 8일 수정 · 2020년 3월 9일 승인)

Evaluation of Potential Drug-Drug Interactions in Patients Taking HMG CoA-reductase Inhibitors

Kyeong Ju Lee¹, Kyung Rim Kim¹, Jae Min Seong¹, Seung Wan Ryu¹, Hyun Yoon Lee¹, Sekyoung Cho¹, Yeji Cheong^{1,2}, Ki Nam Nam^{1,2}, and Yu Jeung Lee^{1*}

¹Department of Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, Kangwon National University, Gangwon-do 24341, Republic of Korea

²Department of Pharmacy, Kangwon National University Hospital, Gangwon-do 24289, Republic of Korea

(Received November 30, 2019 · Revised March 8, 2020 · Accepted March 9, 2020)

ABSTRACT

Objective: The 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins) are frequently prescribed medications worldwide for the treatment of hypercholesterolemia. Statins are considered to be well tolerated; however, they have a potential for myotoxicity. Concomitant drugs that inhibit cytochrome P450 3A4 can increase the concentration of statins and thus the risk of developing myotoxicity. The purpose of this study was to evaluate risk factors associated with potential drug-drug interactions in patients receiving statins. **Methods:** The subjects of this study were patients aged more than 18 years who received at least one prescription of statins in a general hospital located in Chuncheon-si, Korea, between January 1, 2018, and March 31, 2018. Data regarding statin use and baseline characteristics was collected from the computerized hospital database. Logistic regression analysis was used to identify risk factors associated with potential drug-drug interactions. **Results:** A total of 1061 patients were finally included in the study. The incidence of potential drug-drug interactions was 45% in all subjects. According to the results of the multivariate logistic regression analysis, myocardial infarction as the indication of statin, arrhythmia or heart failure as a comorbidity, and aspartate aminotransferase levels higher than 40 IU/L were significant risk factors for potential drug-drug interactions in study subjects. Diltiazem was the most commonly co-prescribed drug that caused potential drug-drug interactions with statins. **Conclusion:** There was a considerable rate of potential drug-drug interactions in patients receiving statins. Health care professionals should attempt to reduce potential drug-drug interactions during statin administration.

KEYWORDS: Risk factors, HMG CoA-reductase inhibitors, atorvastatin, simvastatin, drug interaction

HMG CoA-reductase inhibitors (statins)는 전세계적으로 이상지질혈증을 포함한 심혈관계 질환 환자에게 널리 처방되는 약물이다.¹⁾ Statins는 관상동맥질환의 위험이 있는 환자들의 low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) 수치를 효과적으로 감소시켜 심혈관계 질환으로 인한 사망률을 감소시킨다.²⁾ 일반적으로 statins는 비교적 안전하게 사용이 가능한 약물이지만, 간기능 장애 및 근육관련 이상반응이 나타날 수 있다.^{3,4)} 여러 질환으로 인하여 다양한 약물들을 함께 복용하는 환자

들의 경우 약물-약물 상호작용이 발생할 위험이 있다.^{5,6)} Statins를 복용하는 환자가 다른 약물을 동시에 복용할 경우에도 약물-약물 상호작용이 발생할 수 있다.^{7,8)}

대부분의 statins는 cytochrome P450 (CYP)에 의한 대사과정을 거친다.⁹⁾ 특히 atorvastatin, simvastatin, lovastatin은 주로 CYP 3A4에 의하여 대사된다.⁹⁾ 따라서 CYP 3A4 inhibitors 약물과 atorvastatin, simvastatin, 또는 lovastatin을 동시에 복용할 경우 statins의 혈중농도 상승을 야기하여 간기능 장애 및

*Correspondence to: Yu Jeung Lee, Department of Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, Kangwon National University, 1 Gangwondae-hak-gil, Chuncheon-si, Gangwon-do 24341, Republic of Korea
Tel: +82-33-250-6913, Fax: +82-33-255-7865
E-mail: yujeung@kangwon.ac.kr

근육과 관련한 부작용 발생의 위험이 증가한다.^{10,11)}

본 연구에서는 statins 처방을 받은 환자의 의무기록을 분석하여 잠재적인 약물-약물 상호작용을 평가하고, 잠재적 약물-약물 상호작용에 영향을 미치는 인자를 밝히고자 한다. 이를 통하여 statins를 복용하는 이상지질혈증 환자의 보다 안전하고 효과적인 약물 사용에 기여하고자 한다.

연구방법

연구 대상

본 연구는 2018년 1월 1일부터 2018년 3월 31일 사이에 강원도 춘천시에 위치한 700병상 규모의 2차 의료기관인 강원대학교병원에서 최소 1회 이상 statins 처방을 받은 만 18세 이상 환자를 대상으로 하였다. 전자의무기록 정보가 불충분한 환자는 연구 대상에서 제외하였다.

자료 수집 및 방법

강원대학교병원의 전자의무기록을 통해, 2018년 1월 1일부터 2018년 3월 31일 사이에 최소 1회 이상 statins 처방을 받은 환자들의 성별, 나이, statins 처방일수, statins 처방의 적응증, 동반질환, statins와 함께 처방을 받은 약물, aspartate aminotransferase (AST) 및 alanine aminotransferase (ALT) 수치를 조사하였다. 개별 연구대상 환자가 복용하는 statins와 처방을 받은 다른 약물들의 상호작용 분석에는 Lexicomp의 Lexi-interact data fields¹²⁾를 이용하였다(Table 1).

본 연구는 피험자의 안전과 개인정보 보호 및 연구자 준수 서약을 포함한 연구계획을 강원대학교병원 생명의학연구 윤리심의위원회의 승인을 받아 후향적으로 실시되었다(IRB File No. KNUH-2018-05-005-001).

통계 분석

전체 연구 대상자에 대하여 statins와 처방을 받은 다른 약물들의 상호작용 발생에 영향을 미치는 위험 인자들을 분석하기 위하여 잠재적 상호작용 발생군과 비발생군으로 환자들을 분류하였다. 잠재적 상호작용 발생은 실제 상호작용 발생 여부와는 상관없이 개별 연구대상 환자가 statin 처방을 받은 기간 동안 함께 처방을 받은 다른 약물과 statin의 상호작용 발생 가능성을 Lexi-Interact Data Fields¹²⁾를 이용하여 분석한 결과가 상호작용 등급 C, D, X (Table 1)에 해당하는 경우로 정의

하였다. 환자들을 위와 같이 정해진 기준에 따라 잠재적 상호작용 발생군과 비발생군으로 분류한 후, 환자들의 일반적 특성(baseline characteristics)에 대한 빈도분석과 교차분석을 시행하였다. 교차분석 시 범주형 변수는 chi-squared test를 사용하였고, 연속형 변수는 T-test를 사용하였다. 교차분석 결과 통계적으로 유의한 변수들을 대상으로 각 특성이 잠재적 상호작용 발생에 미치는 영향에 대해 단변량 또는 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 추가적으로 statins의 개별 성분별 잠재적 상호작용 발생 환자의 수와 잠재적 상호작용이 발생한 경우 환자들이 statins와 함께 처방을 받은 약물 성분들에 대하여 빈도분석을 하였다. 통계적 유의성은 유의확률(p-value)이 0.05 미만일 때로 정의하였으며, 통계 분석은 SPSS[®] version 20.0을 사용하였다.

연구 결과

연구 대상자의 일반적 특성

2018년 1월 1일부터 2018년 3월 31일 사이에 강원대학교병원에서 최소 1회 이상 statins 처방을 받은 만 18세 이상 환자는 1099명이었으나, 이 중 전자의무기록 정보 부족인 환자 38명을 제외하여, 최종 연구 대상자는 총 1061명이었으나.

본 연구 대상자 총 1061명 중, 65세 이상인 환자가 768명(72%)이었으며, 남성이 555명(52%)이었다. Statins 처방일수는 중앙값이 12일이었다. Statins 처방 적응증은 이상지질혈증이 730명(69%)로 가장 많았고, 심근경색이 140명(13%)로 그 뒤를 이었다. 동반질환은 고혈압이 497명(47%)로 제일 많았다. AST는 40IU/L 이하인 환자가 882명(83%)이었으며, ALT는 40IU/L 이하인 환자가 885명(83%)이었다(Table 2).

잠재적 상호작용에 영향을 미치는 인자

본 연구의 전체 연구 대상자 1061명 중, 479명(45%)에서 잠재적 약물 상호작용이 발생하였다. 전체 연구 대상자의 일반적 특성 중에서 성별($p=0.016$), statins 처방 적응증($p=0.000$), 동반질환($p=0.011$), AST ($p=0.000$), ALT ($p=0.000$)가 잠재적 약물 상호작용 발생군과 비발생군에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다(Table 2). 통계적으로 유의한 차이가 있는 항목들에 대해 단변량 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과, 남성 (OR=1.346, 95% CI=1.056-1.716, $p=0.000$), statins 처방 적응증 중 심근경색(OR=10.471, 95% CI=1.226-89.423, $p=0.032$),

Table 1. Severity and level of documented drug interactions in Lexi-Interact Data Fields¹²⁾

Level	Definition
X (avoid combination)	generally contraindicated (co-therapy can cause clinically severe results)
D (consider therapy modification)	dosage adjustment/medication change (co-therapy can cause clinically severe results)
C (monitor therapy)	observation or dosage adjustment needed
B (no action needed)	limited clinical results exist

Table 2. Baseline characteristics of all subjects

	Potential drug-drug interaction		Total (n=1061)	p-value
	Y (n=479)	N (n=582)		
Age [years]				
≥ 65	357(75%)	411(71%)	768(72%)	0.156
< 65	122(25%)	171(29%)	293(28%)	
Gender				
Male	270(56%)	285(49%)	555(52%)	0.016
Female	209(44%)	297(51%)	506(48%)	
Duration [days]				
median(IQR)	12 (6-25)	13 (5-24)	12 (6-27)	0.272
Indication				
Hyperlipidemia	314(66%)	416(71%)	730(69%)	0.000
Myocardial infarction	89(19%)	51(9%)	140(13%)	
Cerebral infarction	32(7%)	68(12%)	100(9%)	
Angina pectoris	43(9%)	41(7%)	84(8%)	
Post operation	1(0%)	6(1%)	7(1%)	
Comorbidity				
Hypertension	225(47%)	272(47%)	497(47%)	0.011
Diabetes mellitus	106(22%)	142(24%)	248(23%)	
Arrhythmia or heart failure	15(3%)	3(1%)	18(2%)	
Others	133(28%)	165(28%)	298(28%)	
AST [IU/L]				
>40	109(23%)	70(12%)	179(17%)	0.000
≤40	370(77%)	512(88%)	882(83%)	
ALT [IU/L]				
>40	105(22%)	71(12%)	176(17%)	0.000
≤40	374(78%)	511(88%)	885(83%)	

IQR (Interquartile Range); AST (aspartate aminotransferase); ALT (alanine aminotransferase)

동반질환 중 부정맥 또는 심부전(OR=6.203, 95% CI=1.759-21.878, $p=0.005$), AST 40IU/L 초과(OR=2.155, 95% CI=1.551-2.993, $p=0.000$), ALT 40IU/L 초과(OR=2.021, 95% CI=1.454-2.809, $p=0.000$)인 경우 통계적으로 유의하게 잠재적 상호작용의 위험을 증가시켰다(Table 3). 이 항목들에 대해 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과, statins 처방 적응증 중 심근경색(OR=8.836, 95% CI=1.018-76.680, $p=0.048$), 동반질환 중 부정맥 또는 심부전(OR=6.682, 95% CI=1.870-23.872, $p=0.003$), AST 40IU/L 초과(OR=1.686, 95% CI=1.124-2.530, $p=0.012$)인 경우 통계적으로 유의하게 잠재적 상호작용의 위험을 증가시켰다(Table 4).

Statins 성분별 잠재적 약물 상호작용

전체 연구 대상자를 대상으로 처방을 받은 statins 개별 성분에 따른 잠재적 약물 상호작용을 빈도 분석한 결과, atorvastatin

Table 3. Univariate logistic regression of all subjects

	OR (95% CI)	p-value
Age [years]		
≥65	1.217 (0.927-1.598)	0.156
<65	reference	
Gender		
Male	1.346 (1.056-1.716)	0.000
Female	reference	
Duration [days]	1.000 (0.996-1.005)	0.842
Indication		
Hyperlipidemia	4.529 (0.542-37.809)	0.163
Myocardial infarction	10.471 (1.226-89.423)	0.032
Cerebral infarction	2.824 (0.326-24.442)	0.346
Angina pectoris	6.293 (0.726-54.554)	0.095
Post operation	reference	
Comorbidity		
Hypertension	1.026 (0.769-1.370)	0.860
Diabetes mellitus	0.926 (0.659-1.301)	0.658
Arrhythmia or heart failure	6.203 (1.759-21.878)	0.005
Others	reference	
AST [IU/L]		
>40	2.155 (1.551-2.993)	0.000
≤40	reference	
ALT [IU/L]		
>40	2.021 (1.454-2.809)	0.000
≤40	reference	

OR (Odds Ratio); CI (Confidence Interval); AST (aspartate aminotransferase); ALT (alanine aminotransferase)

처방을 받은 경우 471명(45%)이 잠재적 약물상호작용에 노출되어 있었다(Table 5).

Statins와 잠재적 상호작용을 일으킨 약물

본 연구의 전체 연구 대상자 1061명 중, 479명(45%)에서 잠재적 약물상호작용이 발생하였는데, 이는 처방건수로 분석 시 797건에 해당하였다. Statins와 잠재적 약물-약물 상호작용을 일으킨 약물 성분들에 대하여 빈도분석을 한 결과, diltiazem이 114건(14%)으로 가장 많았으며, midazolam이 110건(14%), ticagrelor가 94건(12%)으로 그 뒤를 이었다(Table 6).

고찰 및 결론

본 연구는 700명상 규모의 2차 의료기관인 강원대학교병원에서 최소 1회 이상 statins 처방을 받은 만 18세 이상 환자를 대상으로 잠재적 약물-약물 상호작용을 평가하고, 잠재적 약물-약물 상호작용에 영향을 미치는 인자를 분석하였다.

Table 4. Multivariate logistic regression of all subjects

	OR (95% CI)	p-value
Gender		
Male	0.795 (0.617-1.025)	0.077
Female	reference	
Indication		
Hyperlipidemia	3.916 (0.463-33.125)	0.21
Myocardial infarction	8.836 (1.018-76.680)	0.048
Cerebral infarction	2.643 (0.301-23.203)	0.381
Angina pectoris	6.037 (0.690-52.782)	0.104
Post operation	reference	
Comorbidity		
Hypertension	1.044 (0.772-1.411)	0.782
Diabetes mellitus	0.939 (0.660-1.337)	0.728
Arrhythmia or heart failure	6.682 (1.870-23.872)	0.003
Others	reference	
AST [IU/L]		
>40	1.686 (1.124-2.530)	0.012
≤40	reference	
ALT [IU/L]		
>40	1.409 (0.935-2.122)	0.101
≤40	reference	

OR (Odds Ratio); CI (Confidence Interval); AST (aspartate aminotransferase); ALT (alanine aminotransferase)

Table 5. Exposure to potential interaction according to each statin

HMG-CoA reductase inhibitors	Exposure to potential interaction		Total
	Yes	No	
Atorvastatin	471(45%)	568(55%)	1039(100%)
Pravastatin	1(0%)	14(93%)	15(100%)
Simvastatin	7(1%)	0(0%)	7(100%)

Table 6. Co-prescribed drugs having potential interaction with statins

	Number of prescriptions	%
Diltiazem	114	14
Midazolam	110	14
Ticagrelor	94	12
Spirolactone	75	9
Digoxin	57	7
Azithromycin	45	6
Sitagliptin	33	4
Dabigatran	27	3
Verapamil	25	3
Others	217	27
Total	797	100

본 연구의 전체 연구대상자 중 479명(45%)에서 statins와 처방을 받은 다른 약물들 간의 잠재적 약물-약물 상호작용이 발생하였다. 이는 Tirkkonen 등이 lovastatin 또는 simvastatin을 복용한 핀란드의 한 대학병원 환자들을 대상으로 한 연구에서 함께 복용한 다른 약물과 lovastatin 또는 simvastatin 간의 잠재적 약물-약물 상호작용이 13.3%의 환자에서 나타난 결과와 비교하여 상당히 높은 비율이었다.¹³⁾ 또한 Zhelyazkova-Savova 등이 불가리아의 한 대학병원의 심혈관계 센터에서 statins 처방을 받은 환자들을 대상으로 한 연구에서 잠재적 약물-약물 상호작용이 외래 환자와 입원 환자에서 각각 26.1%, 24.4%에서 나타난 결과와 비교해도 본 연구의 잠재적 약물-약물 상호작용 발생 비율이 높은 것을 알 수 있다.¹⁴⁾ 이러한 선행 연구들의 결과와 본 연구 결과의 차이는 연구 대상자들의 동반 질환의 차이로 인하여 statins와 함께 복용하는 약물들이 각 연구들 간에 다르기 때문일 수도 있다.

본 연구에서 잠재적 약물 상호작용에 영향을 미치는 인자들에 대하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과, statins 처방 적응증 중 심근경색(OR=8.836, 95% CI=1.018-76.680, $p=0.048$), 동반질환 중 부정맥 또는 심부전(OR=6.682, 95% CI=1.870-23.872, $p=0.003$), AST 40IU/L 초과(OR=1.686, 95% CI=1.124-2.530, $p=0.012$)인 경우 통계적으로 유의하게 잠재적 상호작용의 위험을 증가시켰다. 대부분의 선행연구들은 statins와 병용한 약물들 간의 상호작용 발생 빈도와 statins와 잠재적 약물-약물 상호작용을 일으킨 약물 분석만을 하였고 잠재적 약물-약물 상호작용에 미치는 위험인자는 분석을 하지 않았기에 타 연구와의 비교 분석은 어렵지만, 부정맥 또는 심부전의 경우 해당 질환에 사용하는 약물들이 statins와 잠재적 약물-약물 상호작용을 일으키는 경우가 많았기 때문인 것으로 사료된다. 심근경색을 적응증으로 하여 statins 처방을 받은 환자들도 심근경색으로 인하여 복용하는 diltiazem, ticagrelor 등의 약물과 statins가 잠재적 약물-약물 상호작용을 일으키는 경우가 많았던 것으로 판단된다. Ticagrelor와 statins를 함께 복용하는 경우 ticagrelor가 CYP 3A4 inhibitor로 작용하여 statins의 대사를 억제하고 statins의 혈중농도를 상승시킬 수 있다.¹⁵⁾ AST 수치가 40IU/L를 초과하는 경우에도 잠재적 상호작용의 위험이 증가하였는데, 이는 본 연구에서 환자들이 복용하는 약물의 수에 대한 분석은 하지 않았지만 여러 선행 연구들에 의하면 복용하는 약물의 수가 많은 경우 상호작용의 위험이 증가하고 간으로 대사되는 약물의 수가 증가함에 따라 간 기능의 저하도 발생할 가능성이 커지기 때문인 것으로 사료된다.^{16,17)} 하지만 이러한 결과는 너무 적은 수의 환자들을 대상으로 하여 나타난 결과이기에, 보다 대규모의 연구로 결과를 재평가할 필요가 있다.

본 연구에서 statins와 잠재적 약물-약물 상호작용을 가장 빈번하게 일으킨 약물은 diltiazem (114건)이었으며, midazolam (110건), ticagrelor (94건)가 그 뒤를 이었다. Diltiazem은 Tirkkonen 등의 연구에서도 statins와 잠재적 약물-약물 상호작용을 많이 발생시킨 약물이었다.¹³⁾ Diltiazem은 CYP 3A4 inhibitor이며, atorvastatin, lovastatin, 또는 simvastatin의 혈중농도를 상승시켜 statins으로 인한 근육병 등의 이상반응 발생 위험을 증가시킨다.^{18,19)} Atorvastatin은 midazolam과 병용 시 CYP 3A4 inhibitor로 작용하여 midazolam의 혈중농도를 상승시키고 독성을 유발할 수 있다.²⁰⁾ Ticagrelor는 항혈소판제로 급성관상동맥중후군 환자에서 스텐트 시술 후 혈전 예방을 위해 사용할 수 있는 약물이며, CYP 3A4를 억제하여 atorvastatin, lovastatin, 또는 simvastatin의 혈중농도를 상승시킬 수 있다.²¹⁾ 실제로 statins와 ticagrelor를 동시 복용하여 횡문근융해증이 발생한 사례들이 있다.^{22,23)}

본 연구는 다음과 같은 한계점이 있다. 연구에 포함된 환자 수가 상대적으로 적었으며, 강원도에 위치한 한 대학병원의 환자들만을 대상으로 하였다. 개별 환자가 복용하고 있는 처방의약품 이외의 일반의약품이나 건강기능식품과 관련한 상호작용은 조사를 하지 않았다. 또한 잠재적 약물-약물 상호작용으로 인한 실제 임상결과에 대한 분석은 하지 않았다.

Statins는 전세계적으로 콜레스테롤 수치를 낮추기 위하여 널리 처방되는 약물이다. Statins는 비교적 안전하게 사용이 가능한 약물이지만 잠재적 약물-약물 상호작용이 발생 가능한 약물과 동시에 복용할 경우 간기능 장애 및 근육관련 이상반응이 발생할 위험이 증가한다. 따라서 보건의료전문인들은 statins 처방을 받은 환자들이 최적의 약물치료 결과를 얻을 수 있도록 병용 약물에 대하여 잠재적 약물-약물 상호작용의 가능성을 파악하고, 상호작용으로 인한 이상반응 발생을 예방할 수 있도록 주의를 기울여야 한다.

참고문헌

- Catapano AL, Graham I, De Backer G, *et al.* 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058.
- Bellosta S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions: an update. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(1):25-37.
- Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, *et al.* Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol.* 2006;97(8A):61C-8C.
- Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother.* 2001;35(9):1096-107.
- Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW, *et al.* Potential determinants of drug-drug interaction associated dispensing in community pharmacies. *Drug Saf.* 2005;28(5):371-8.
- Shapiro LE, Shear NH. Drug-drug interactions: how scared should we be? *CMAJ.* 1999;161(10):1266-7.
- Bellosta S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(6):933-46.
- Corsini A, Bellosta S. Drug-drug interaction with statins. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2008;1(1):105-13.
- Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol.* 2005;19(1):117-25.
- Bottoff MB. Statin safety and drug interactions: clinical implications. *Am J Cardiol.* 2006;97(8A):27C-31C.
- Acharjee S, Welty FK. Atorvastatin and cardiovascular risk in the elderly--patient considerations. *Clin Interv Aging.* 2008;3(2):299-314.
- Lexicomp. Lexi-comp Inc Web site. Available from <https://online.lexi.com>. Accessed November 27, 2019.
- Tirkkonen T, Ryyanen A, Vahlberg T, *et al.* Frequency and clinical relevance of drug interactions with lovastatin and simvastatin: an observational database study. *Drug Saf.* 2008;31(3):231-40.
- Zhelyazkova-Savova M, Gancheva S, Sirakova V. Potential statin-drug interactions: prevalence and clinical significance. *Springerplus.* 2014;3:168.
- Ferri N, Corsini A, Bellosta S. Pharmacology of the new P2Y12 receptor inhibitors: insights on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. *Drugs.* 2018;73(15):1681-709.
- Jankovic SM, Pejic AV, Milosavljevic MN, *et al.* Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients. *J Crit Care.* 2018;43:1-6.
- Ismail M, Iqbal Z, Khattak MB, *et al.* Potential drug-drug interactions in internal medicine wards in hospital setting in Pakistan. *Int J Clin Pharm.* 2013;35(3):455-62.
- You JH, Chan WK, Chung PF, *et al.* Effects of concomitant therapy with diltiazem on the lipid responses to simvastatin in Chinese subjects. *J Clin Pharmacol.* 2010;50(10):1151-8.
- Lewin JJ, 3rd, Nappi JM, Taylor MH. Rhabdomyolysis with concurrent atorvastatin and diltiazem. *Ann Pharmacother.* 2002;36(10):1546-9.
- Mc Donnell CG, Harte S, O'Driscoll J, *et al.* The effects of concurrent atorvastatin therapy on the pharmacokinetics of intravenous midazolam. *Anaesthesia.* 2003;58(9):899-904.
- Danielak D, Karazniewicz-Lada M, Glowka F. Assessment of the Risk of Rhabdomyolysis and Myopathy During Concomitant Treatment with Ticagrelor and Statins. *Drugs.* 2018;78(11):1105-12.
- Kariyanna PT, Haseeb S, Chowdhury YS, *et al.* Ticagrelor and statin interaction induces rhabdomyolysis and acute renal failure: case reports and scoping review. *Am J Med Case Rep.* 2019;7(12):337-41.
- Mrotzek SM, Rassaf T, Totzeck M. Ticagrelor leads to statin-induced rhabdomyolysis: a case report. *Am J Case Rep.* 2017;18:1238-41.