



# Strategic Approach for Management of Dyslipidemia in Cardiometabolic Patients

충북대학교 의과대학  
배 장 환



# Agenda

- 1. Clinical Meaning of Metabolic Syndrome**
- 2. Pathophysiological Features of Cardiometabolic Syndrome**
- 3. Dyslipidemia Management in Cardiometabolic Syndrome Patients**
- 4. Another Option for the Strategic Management of Dyslipidemia in Cardiometabolic Syndrome Patients**



# Metabolic Syndrome & Its Clinical Meaning

# Diagnostic Criteria for the Metabolic Syndrome

WHO <sup>14</sup>	NCEP ATP III <sup>15</sup>	AHA/NHLBI <sup>16</sup>	IDF <sup>17,18</sup>
<b>Insulin Resistance + ≥2 Other Criteria</b>	<b>≥3 Criteria</b>	<b>3 Criteria</b>	<b>Central Obesity + ≥2 Other Criteria</b>
BMI >30 kg/m <sup>2</sup> and/or WHR >0.9. men WHR>0.85. women	Waist circumference >102 cm (40 in). men ≥88 cm (35 in). women	Waist circumference* >102 cm (40 in). men ≥88 cm (35 in). women	Waist circumference ethnicity specific <sup>†</sup>
Triglycerides ≥150 mg/dL	Triglycerides ≥150 mg/dL	Triglycerides <sup>‡</sup> ≥150 mg/dL Treatment for HTN	Triglycerides ≥150 mg/dL Treatment for HTN
HDL-C <35 mg/dL. men <40 mg/dL. women	HDL-C <40 mg/dL. men <50 mg/dL. women	HDL-C <40 mg/dL. men <50 mg/dL. women Treatment for ↓ HDL-C	HDL-C <40 mg/dL. men <50 mg/dL. women Treatment for ↓ HDL-C
Blood pressure ≥140/≥90 mmHg Treatment for HTN	Blood pressure ≥130/≥85 mmHg Treatment for HTN	Blood pressure ≥130/≥85 mmHg Treatment for HTN	Blood pressure ≥130/≥85 mmHg Treatment for HTN
Insulin resistance Type 2 DM. IFG. IGT	Fasting glucose <sup>§</sup> 100-125 mg/dL	Fasting glucose ≥100 mg/dL Treatment for ↑ glucose	Fasting glucose ≥100 mg/dL Diagnosis of DM
Urinary albumin >20 mg/min, ACR >30 mg/g			

WHO = World Health Organisation; NCEP ATP III = National Cholesterol Education Adult Treatment Panel III; AHA/NHLB = American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute; IDF = International Diabetes Foundation; BMI = body mass index; WHR = waist/hip ratio; HTG = hypertriglyceridemia; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; HTN = hypertension; DM = diabetes mellitus; IFG = impaired fasting glucose; IGT = impaired glucose tolerance; ACR = albumin/creatinine ratio.

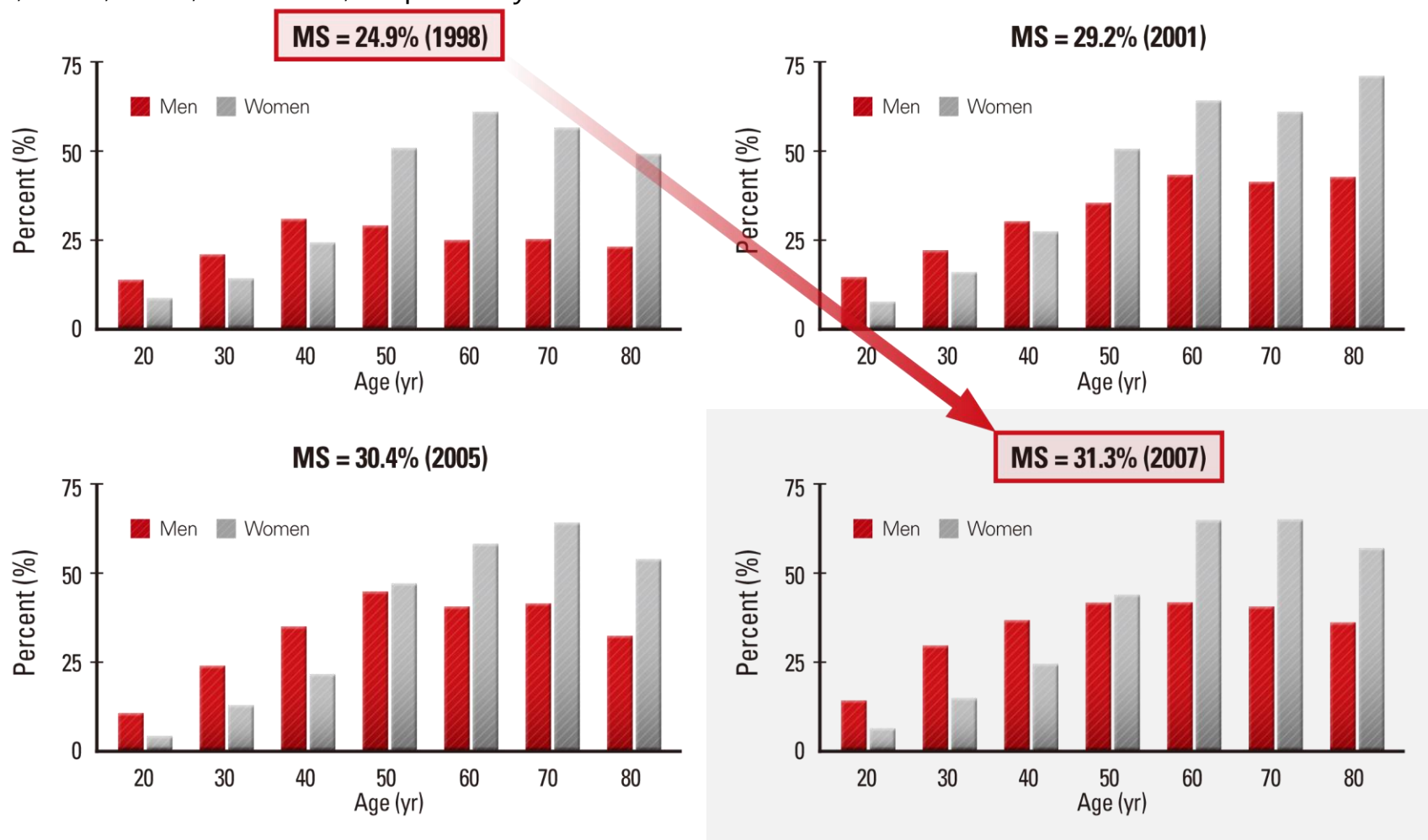
# Definition of Metabolic Syndrome

- According to the revised NCEP criteria, an individual may be diagnosed as having metabolic syndrome if he or she has three or more of the following criteria:
  1. **Waist circumference** >90 cm in men and >80 cm in women using the International Obesity Task Force criteria for the Asian-Pacific population to determine waist circumference
  2. **Triglycerides**  $\geq$ 150 mg/dL or medication use
  3. **HDL cholesterol** <40 mg/dL in men and <50 mg/dL in women or medication use
  4. **Blood pressure**  $\geq$ 130/85 mmHg or antihypertensive medication use
  5. **Fasting glucose**  $\geq$ 100 mg/dL or medication use (insulin or oral agents)

HDL= High Density Lipoprotein; NCEP = National Cholesterol Education Program

# Increased Prevalence of Metabolic Syndrome in Korea

A total of 6,907 (45.0±0.2 yrs), 4,536 (45.5±0.2 yrs), 5,373 (47.1±0.22 yrs), and 2,890 (49.9±0.3 yrs) Koreans aged >20 years participated in the Korean National Health and Nutrition Examination Surveys in 1998, 2001, 2005, and 2007, respectively.



MS= metabolic syndrome.

# Cardiovascular Risk Associated with Metabolic Syndrome

In a systematic review and meta-analysis of 87 studies, which included 951,083 patients<sup>1</sup>

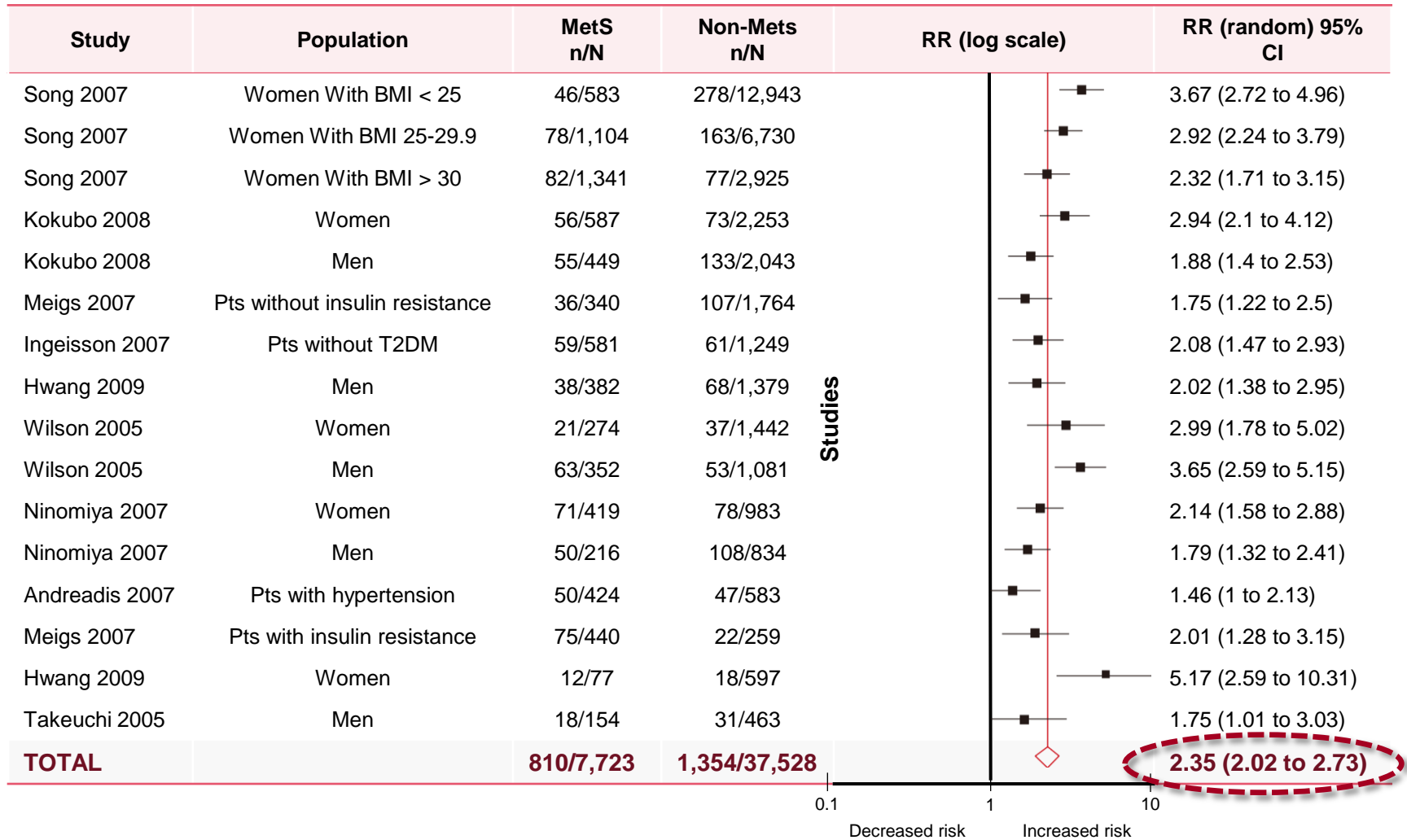
		Population	
		All Mets definitions	rNCEP definition <sup>§</sup>
<b>CVD</b>	No. of Pop Arms <sup>†</sup>	16	3
	No. of Pts	45,251	4,633
	<b>RR (95% CI)</b>	<b>2.35(2.02-2.73)</b>	<b>1.93(1.56-2.40)</b>
<b>CVD Mortality</b>	No. of Pop Arms <sup>†</sup>	19	6
	No. of Pts	67,365	31,592
	<b>RR (95% CI)</b>	<b>2.40 (1.87-3.08)</b>	<b>2.91 (1.85-4.58)</b>
<b>All-Cause Mortality</b>	No. of Pop Arms <sup>†</sup>	23	7
	No. of Pts	90,788	34,103
	<b>RR (95% CI)</b>	<b>1.58 (1.39-1.78)</b>	<b>1.63 (1.30-2.04)</b>
<b>MI</b>	No. of Pop Arms <sup>†</sup>	8	2
	No. of Pts	17,918	5,701
	<b>RR (95% CI)</b>	<b>1.99 (1.61-2.46)</b>	<b>1.97 (1.49-2.61)</b>
<b>Stroke</b>	No. of Pop Arms <sup>†</sup>	22	8
	No. of Pts	90,166	25,823
	<b>RR (95% CI)</b>	<b>2.27 (1.80-2.85)</b>	<b>2.92 (1.94-4.39)</b>

\*The RRs provided are pooled estimates using random-effects modeling, †The number of population arms(Pop Arms) refers to all the different population subgroups for which studies reported risk estimates, §The revised NCEP, definition uses a lower cutoff for elevated fasting glucose of 100 mg/dl.

BMI= body mass index; CAD= coronary artery disease; CI= confidence interval; CV= cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; MetS= metabolic syndrome; MI= myocardial infarction; NCEP = National Cholesterol Education Program; Pts= patients; RR= relative risk; rNCEP= revised National Cholesterol Education Program; Pop= population.

1. Mottillo S et al. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1113–32.

# Metabolic Syndrome and Relative Risk for CVD



MetS= metabolic syndrome; BMI= body mass index; Pts= patients; T2DM=type 2 diabetes mellitus; RR= relative risk; CI= confidence interval; CVD = cardiovascular disease.

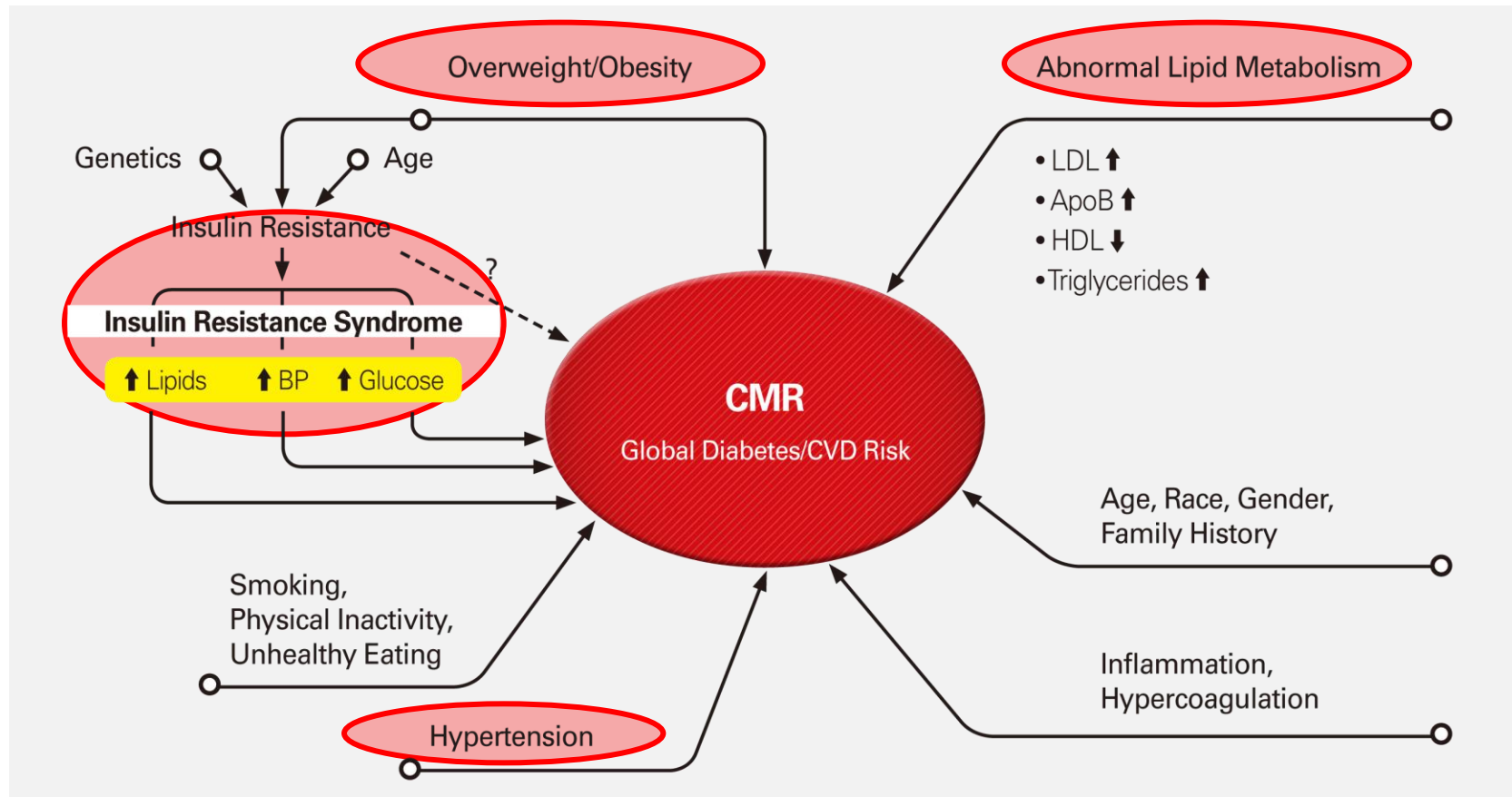




# Pathophysiological Features of Cardiometabolic Syndrome

# What is the Cardiometabolic Risk?

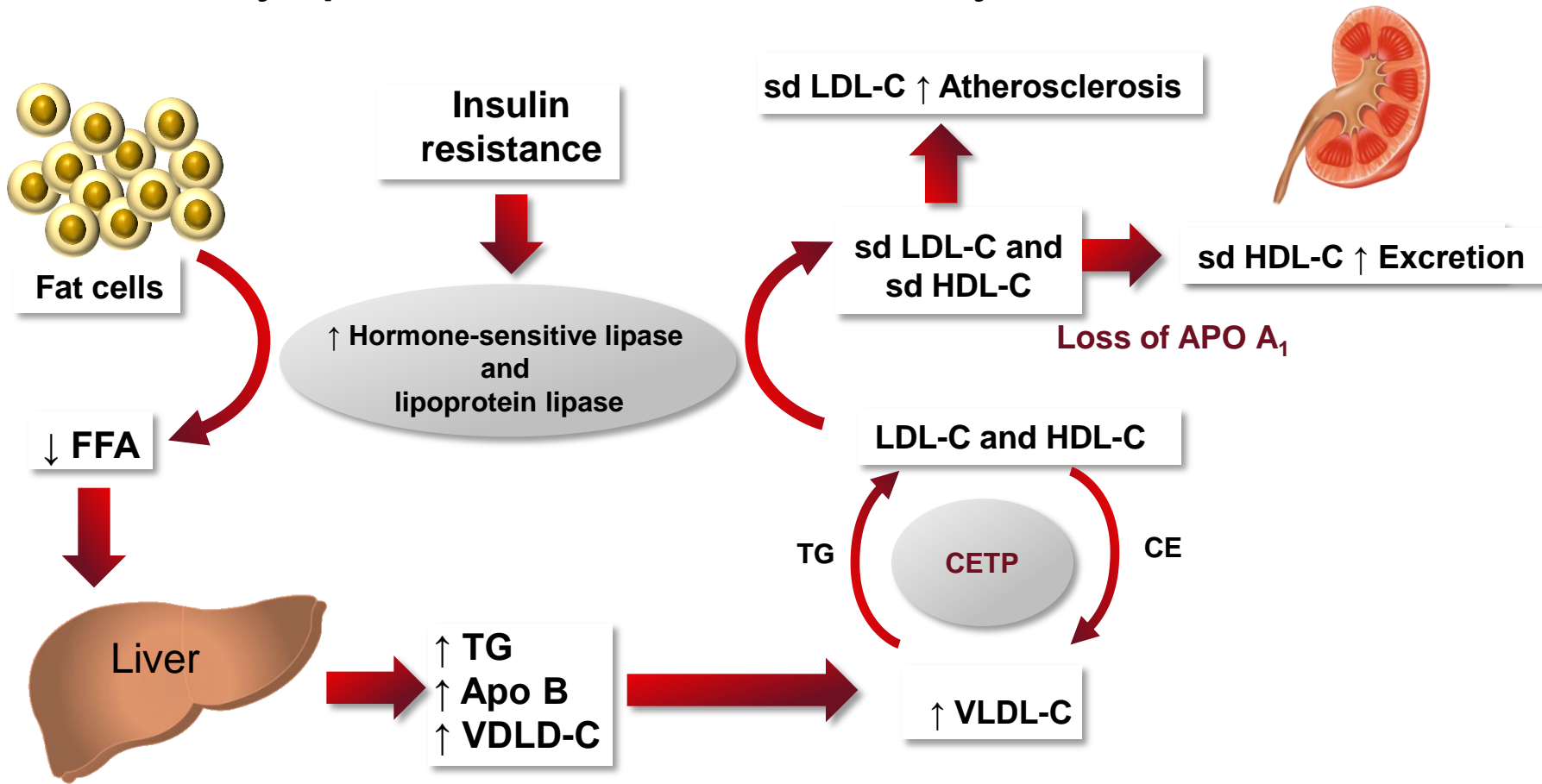
- Factors contributing to CMR



CMR= cardiometabolic risk; Apo = apolipoprotein; CVD = cardiovascular disease; LDL= Low Density Lipoprotein; HDL= High Density Lipoprotein; BP= blood pressure.

# Mechanism of Dyslipidemia in the Cardiometabolic Syndrome

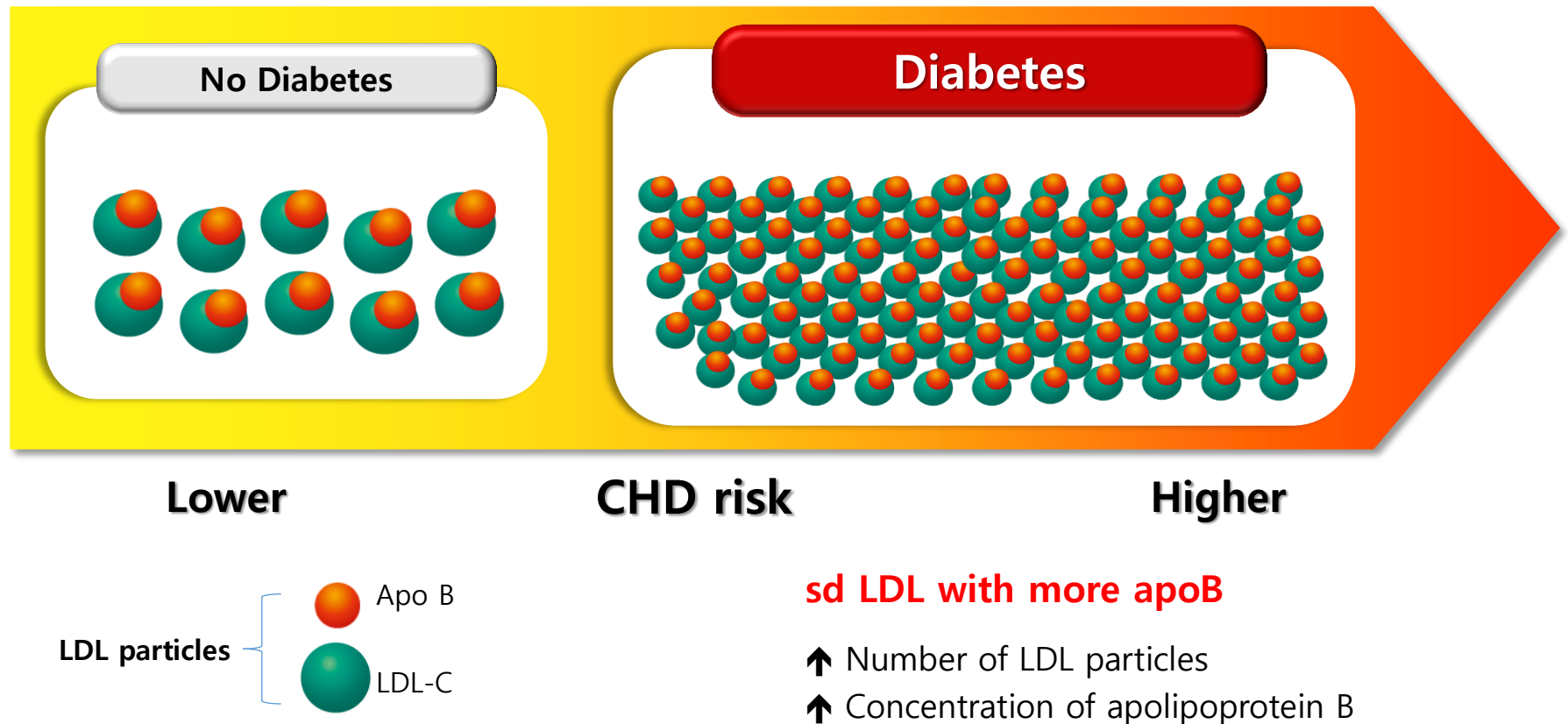
## Mechanism of dyslipidemia in the cardiometabolic syndrome



↑ = increased; FFA = free fatty acid; TG = triglycerides; Apo B = apolipoprotein B; VLDL-C = very low-density lipoprotein cholesterol; CETP = cholesterol ester transfer protein; CE = cholesterol ester; LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; HDL-C = high density lipoprotein cholesterol; Apo A<sub>1</sub> = apolipoprotein A<sub>1</sub>; SD LDL-C = small dense LDL-C; SD HDL-C = small dense HDL-C.

# Increased Numbers of LDL Particles, Even When LDL-C Levels are Normal

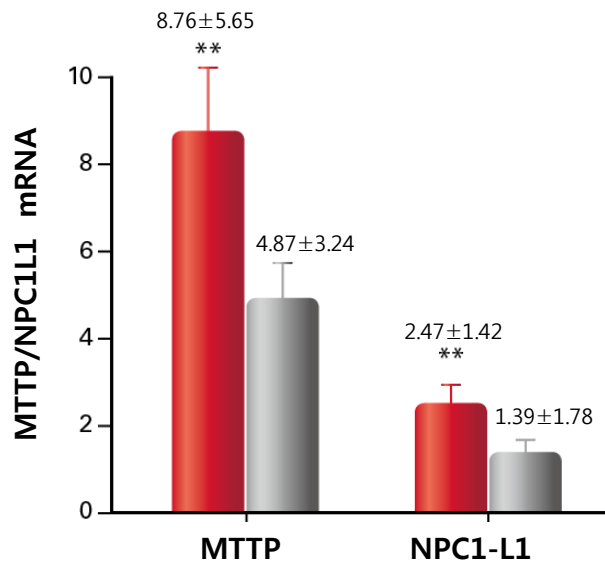
- Therefore increased number of LDL particles (as denoted by a high apoB concentration) should be considered as a indicator of CHD risk in diabetes.



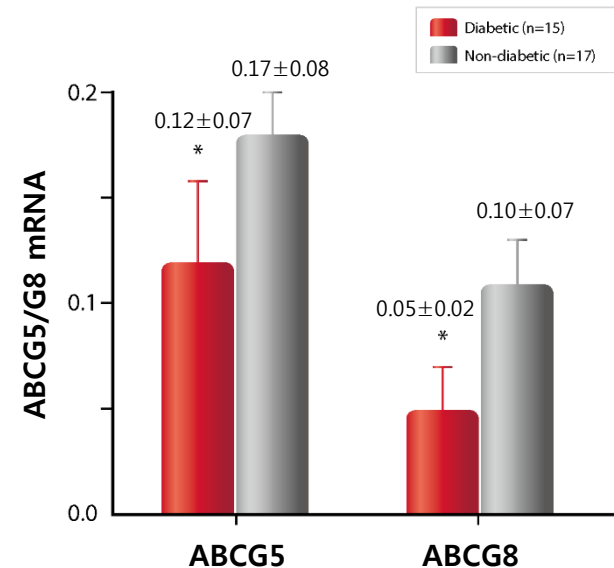
# Alteration of Expression of Intestinal Genes that Regulate Cholesterol Absorption and Chylomicron Synthesis in DM Patients

- Levels of NPC1L1, ABCG5 and ABCG8 and MTTP mRNA were measured in duodenal biopsies by real-time PCR. Lipoproteins were isolated by sequential ultracentrifugation.

Regulation of cholesterol absorption



Regulation of cholesterol excretion to intestinal lumen

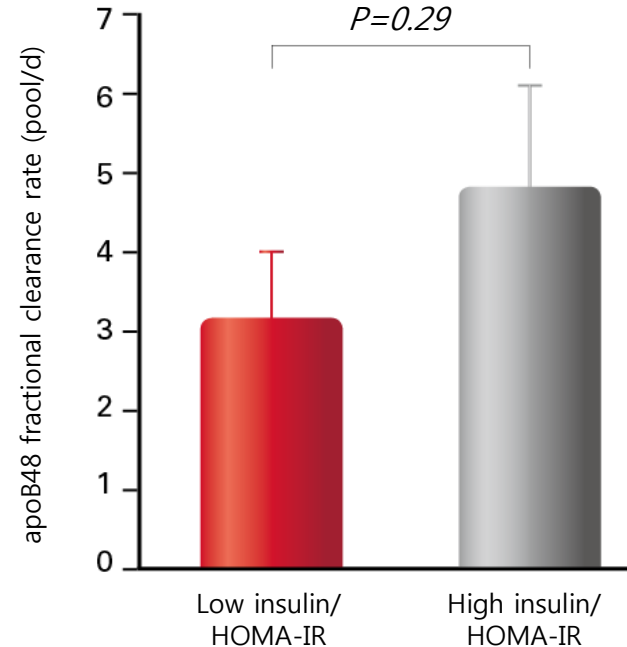
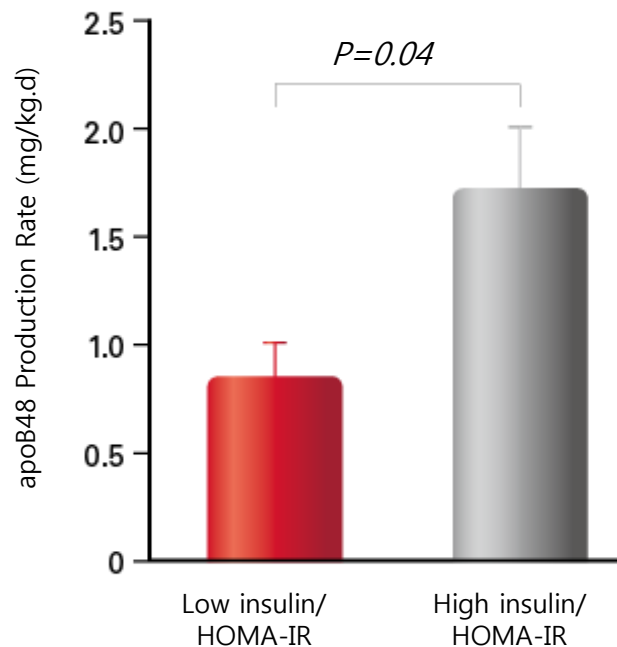


- In type 2 diabetes there are **important alterations to the expression of intestinal genes that regulate cholesterol absorption and chylomicron synthesis.**
- In diabetic patients statin therapy is associated **with reduced MTTP expression and increased ABCG5 and ABCG8 mRNA.**

ApoB48, apolipoprotein B48; DM, diabetes mellitus; NPC1L1, Niemann–Pick C1 Like 1; ABCG5 and ABCG8, ATP-binding cassette transporters G5 and G8; MTTP, microsomal triglyceride transfer protein; mRNA, messenger ribonucleic acid; PCR, polymerase chain reaction

# Intestinal Lipoprotein(ApoB48) Production was Increased in Hyperinsulinemic, Insulin-Resistant Subjects

- ApoB-48 containing lipoprotein metabolism was examined in 14 nondiabetic men with a broad range of body mass index (BMI) and insulin sensitivity.
- ApoB-48 was significantly higher in hyperinsulinemic, insulin-resistant subjects ( $1.73 \pm 0.39$  vs.  $0.88 \pm 0.13$  mg/kg per day;  $P < 0.05$ ) and correlated with fasting plasma insulin concentrations ( $r = 0.558$ ;  $P = 0.038$ ).



- ApoB48 PR and FCR were determined at **steady-state in subjects with low (>60 pmol/L) insulin levels and HOMA-IR (>2.3; n=8) or high (>60 pmol/L) insulin levels and HOMA-IR (>2.3; n=6).**



# Dyslipidemia Management in Cardiometabolic Syndrome Patients

# Practical Approach for Treating the Metabolic Syndrome

## ABCDE Approach for Treating the MS<sup>a,b</sup>

A	Assessment	Make MS diagnosis, ICD-9 code 277.7 Calculate Framingham risk score
	Aspirin	All patients with >6% 10-y Framingham risk
B	Blood pressure control	Goal blood pressure is <130/80 mm Hg if intermediate risk ( $\geq$ 6% 10-y risk) First-line therapy: ACEI or ARB $\beta$ -Blockers, thiazide diuretics may increase risk of diabetes
C	Cholesterol management	
	First target: LDL-C	Statins to achieve LDL-C <100 mg/dL in high-risk, <130 mg/dL in intermediate-risk ( $\geq$ 6% 10-y risk) patient per the NCEP ATP III
	Second target: non-HDL-C	Statin intensification Fenofibrate to achieve target non-HDL-C <130 mg/dL in high-risk, <160 mg/dL in intermediate-risk patients per NCEP ATP III Consider omega-3 fatty acids
	Third target: HDL-C	Long-acting niacin, although insufficient evidence for wide use of niacin at this time due to concern for increased glucose intolerance
D	Diabetes prevention	Intensive lifestyle modification for all patients; pharmacotherapy is second line Metformin Consider pioglitazone
	Diet	Weight loss Mediterranean diet: increase omega-3 fatty acids, fruits, vegetables, fiber, nuts Low glycemic load diet
E	Exercise	Daily vigorous activity Recommend use of pedometer with goal >10,000 steps/d

<sup>a</sup>ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; ICD-9 = International Classification of Diseases, Ninth Revision; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; NCEP ATP III = National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. MS= metabolic syndrome.

<sup>b</sup> SI conversion factors: To convert LDL-C, HDL-C, and non-HDL-C values to mmol/L, multiply by 0.0259.



# LDL-C is the Primary Target for Managing Dyslipidemia in Metabolic syndrome

Risk Category	LDL-C Goal mmol/L(mg/dL)*	LDL-C Cut-Point mmol/L(mg/dL)†
<b>Very high</b> <u>Established CVD and 1 of the following:</u> Diabetes <b>MS</b> Persistent risk factors (such as cigarette smoking) Acute coronary syndrome	Optional goal of 1.81 (<70) Also: If TG >2.26 (>200) despite LDL-C <2.59 (<100), non-HDL-C goal is <2.59 (>100)	≥70
<b>High</b> CAD or CAD risk equivalent (>20% risk)	<2.59 (<100)	≥2.59 (≥100)
<b>Moderately high</b> ≥2 risk factors (10-yr risk of 10%-20%)	<3.37 (≤130)	≥3.37 (≤130) If LDL-C = 2.59-3.34 (100-129), consider treatment options)‡
<b>Moderate risk</b> ≥2 risk factors (10-yr risk of <10%)	<3.37 (<130)	≥4.14 (≥160)
<b>Low</b> ≤1 risk factor	<4.14 (<160)	≥4.92 (≥190)

ATP III= Adult Treatment Panel III; CAD= coronary artery disease; CVD= cardiovascular disease; HDL-C= high-density lipoprotein cholesterol; TG triglycerides. MS= metabolic syndrome. \* Initiate TLC if above the LDL-C goal. † Level of LDL-C at which to consider drug therapy. ‡ Factors that may favor the use of drug therapy include advancing age; 2 CAD risk factors; severe risk factors, such as continued cigarette smoking or a strongly positive family history of premature atherosclerotic CVD; high TG (200 mg/dL) plus elevated non-HDL-C (160 mg/dL); low HDL-C (40 mg/dL); the metabolic syndrome; and/or the presence of emerging risk factors, such as high-sensitivity C-reactive protein (3 mg/L) or coronary calcium score 75th percentile for the person's age and sex.

# ADA/ACC 2008 Guidelines:

## • Treatment goals in patients with CMR and lipoprotein abnormalities

	Goals		
	LDL-C (mg/dl)	Non-HDL-C (mg/dl)	ApoB (mg/dl)
<b>Highest-risk patients, including those with</b> 1) Known CVD or 2) Diabetes plus one or more additional major CVD risk Factor	<b>&lt;70</b>	<b>&lt;100</b>	<b>&lt;80</b>
<b>High-risk patients, including those with</b> 1) No diabetes or known clinical CVD but two or more additional major CVD risk factors or 2) Diabetes but no other major CVD risk factors	<b>&lt;100</b>	<b>&lt;130</b>	<b>&lt;90</b>

Other major risk factors (beyond dyslipoproteinemia) include smoking, hypertension, and family history of premature CAD.

ADA/ACC= American Diabetes Association and American College of Cardiology; apo = apolipoprotein; CMR= cardiometabolic risk; CVD = cardiovascular disease; LDL-C= Low Density Lipoprotein cholesterol; HDL-C= High Density Lipoprotein cholesterol; CAD=coronary artery disease.

# ESC/EAS 2011 Guidelines: Lipid Targets

- More aggressive target for high-risk patients

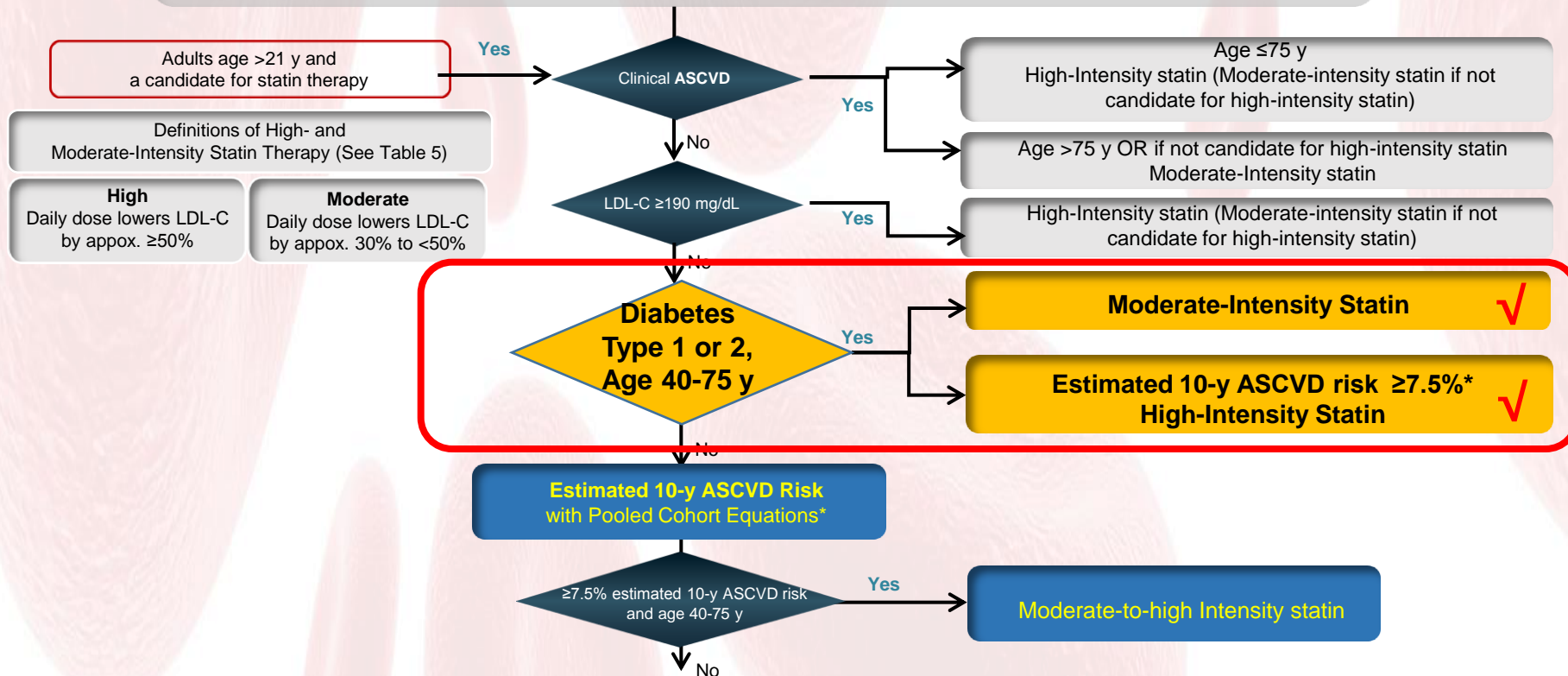
	LDL-C	Non-HDL-C	Apo B
	Primary Target	Secondary Target	
<p><b>Very high risk</b>            Documented <b>CVD</b>, previous <b>MI</b>, ACS, coronary or other arterial revascularization, ischemic <b>stroke</b>, PAD, <b>type 2 diabetes</b> or type 1 diabetes with target organ damage, <b>moderate to severe CKD</b>, or a calculated 10 year risk SCORE <math>\geq 10\%</math></p>	<b>&lt; 70 mg/dL</b> And/or <b><math>\geq 50\%</math> reduction from baseline</b>	< 100 mg/dL	< 80 mg/dL
<p><b>High risk</b>            Markedly elevated single risk factors such as familial dyslipidemia and <b>severe hypertension</b>, or a calculated SCORE <math>\geq 5\%</math> and &lt; 10% for 10 year risk of fatal CVD</p>	< 100 mg/dL	< 130 mg/dL	< 100 mg/dL
<p><b>Moderate risk</b>            SCORE is <math>\geq 1\%</math> and &lt; 5% at 10 years</p>	< 115 mg/dL	< 145 mg/dL	Not defined

ESC/EAS= European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society; apo= apolipoprotein; CVD= cardiovascular disease; MI= myocardial infarction; ACS= acute coronary syndromes; PAD= peripheral artery disease; CKD= chronic kidney disease; SCORE= Systematic Coronary Risk Estimation.

# 2013 ACC/AHA guideline: Moderate-to-High Intensity Statin Therapy is Recommended for Diabetic Patients

## ASCVD Statin Benefit Groups

Heart healthy lifestyle habits are the foundation of ASCVD prevention.  
In individuals not receiving cholesterol-lowering drug therapy, recalculate estimated 10-y ASCVD risk every 4-6 in individuals aged 40-75 y without clinical ASCVD or diabetes and with LDL-C 7-189 mg/dL.



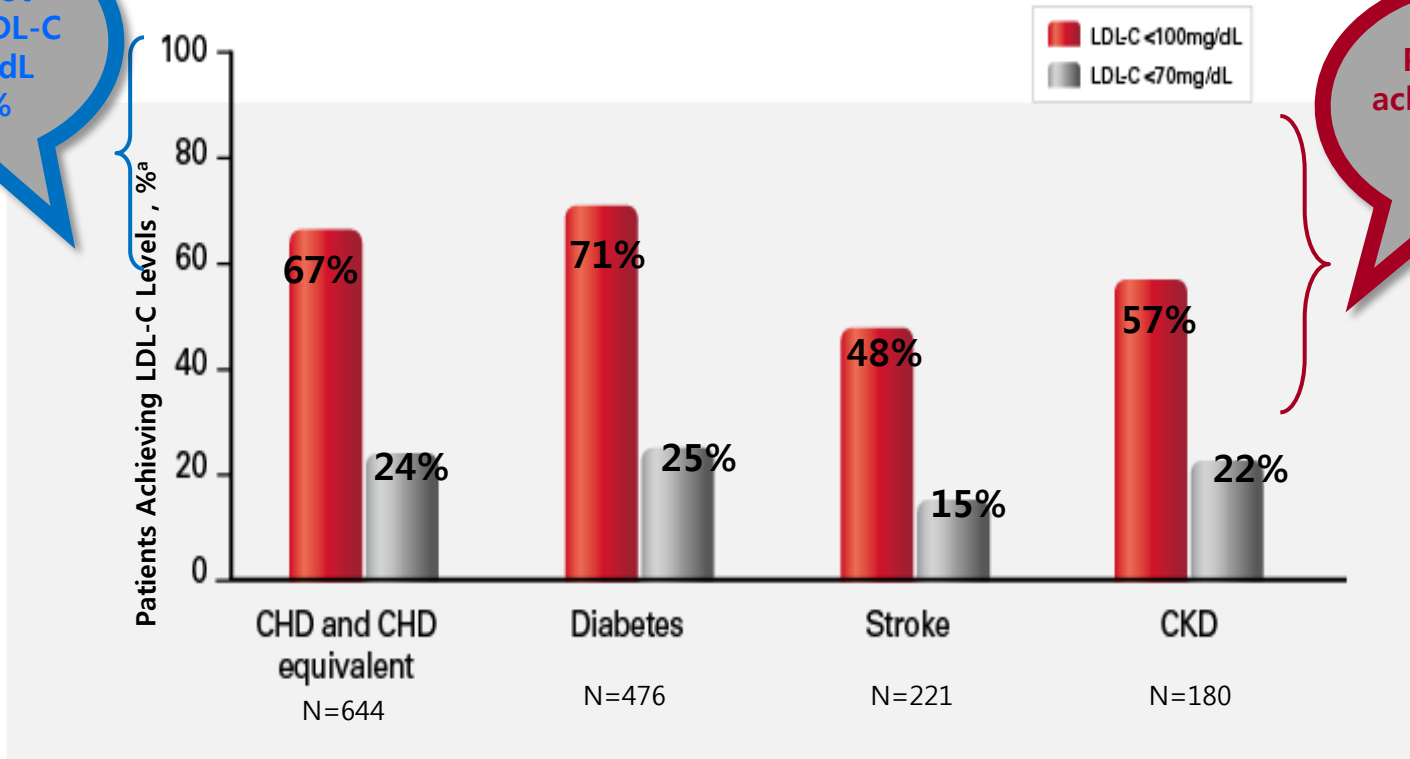
ASCVD prevention benefit or statin therapy may be less clear in other groups  
In selected individuals, consider additional factors influencing ASCVD risk<sup>‡</sup> and potential ASCVD risk benefits and adverse effects, drug-drug interactions, and patient preferences for statin treatment

ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

# Many High-Risk Patients Did Not Achieve LDL-C <100mg/dL or <70mg/dL in Korea

- LDL-C controlled rate after Statin therapy in high-risk patients

Patients not achieving LDL-C <100 mg/dL 29%–52%

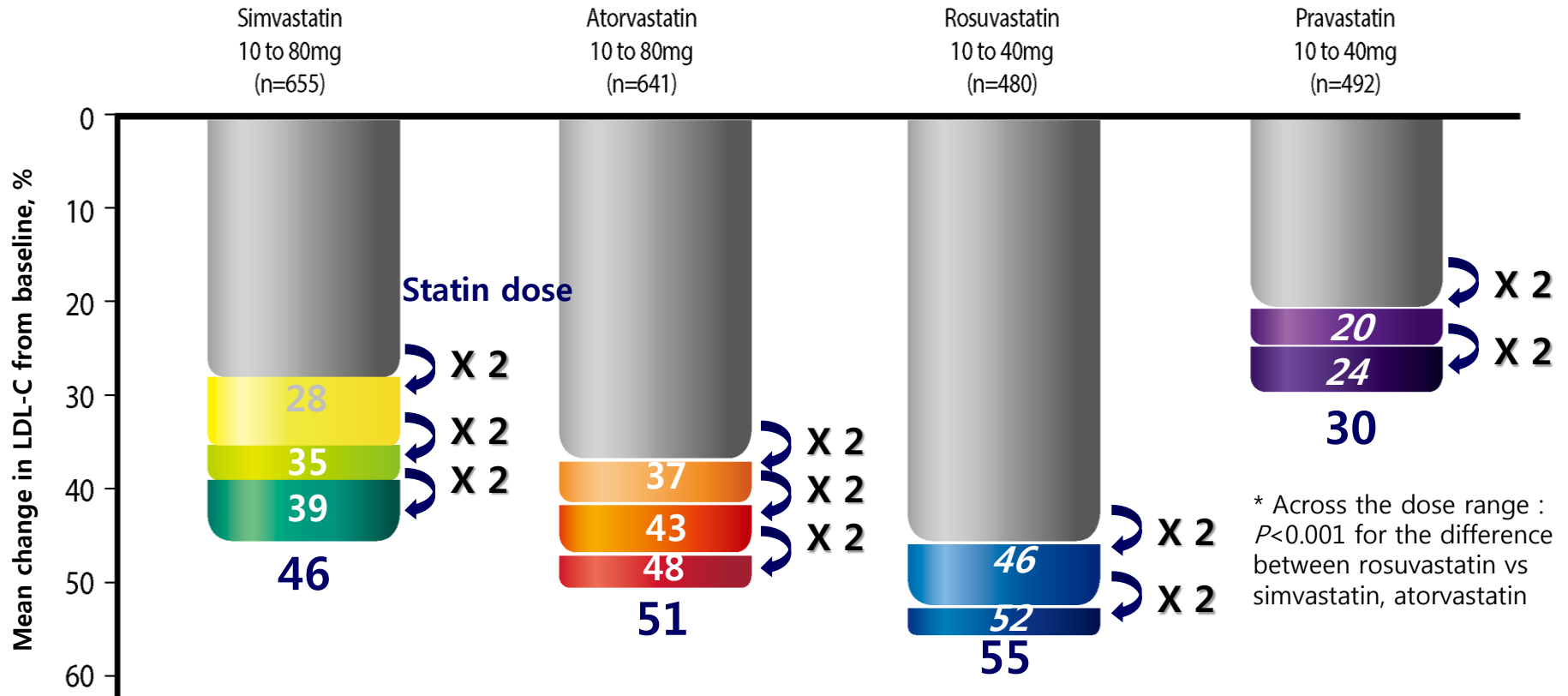


Patients not achieving LDL-C <70 mg/dL 75%–85%

CHD, coronary heart disease; LDL-C, Low Density Lipoprotein-cholesterol; CKD, chronic kidney disease.

# Limited LDL-C Reductions with Statin Monotherapy

- In 6 week, open-label, randomized trial
  - hypercholesterolemia patients (n=2,431)



Data from Jones PH et al<sup>1</sup>

# About 10% of Hyperlipidemic Patients Suffer from Muscular Symptoms with High Dose Statin

**PRIMO survey:** mild to moderate muscular symptoms with high dosage statin therapy in hyperlipidemic patients

**Objective:** To characterization the risk factors, rate of occurrence, onset, nature and impact of mild to moderate muscular symptoms with high dose statin.

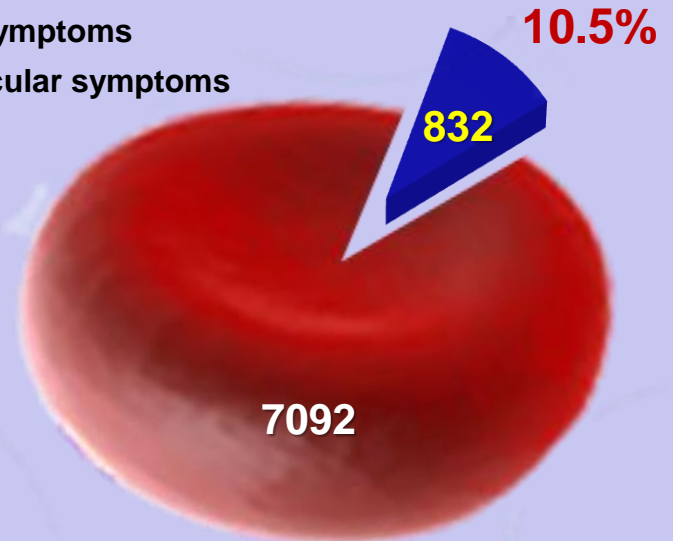
**Design:** Observational survey, 7924 hyperlipidemic pts.

## Risk factors of muscle pain

- Unexplained cramps (OR 4.14)
- History of CK elevation (OR 2.04)
- Hypothyroidism (OR 1.71)
- Duration of statin treatment more than 3 month (OR 0.28)

**Muscular Symptoms Rate (%)**  
median time of onset of muscular symptoms was 1 month after initiation of statin therapy

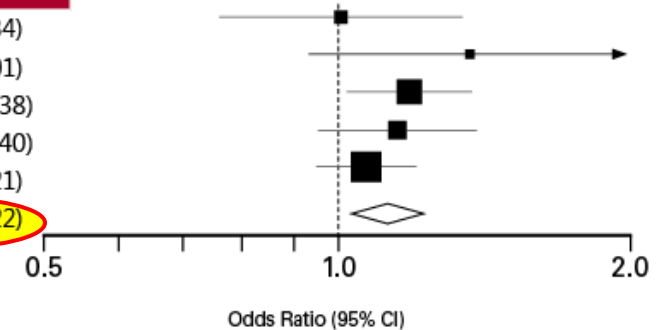
- No symptoms
- Muscular symptoms



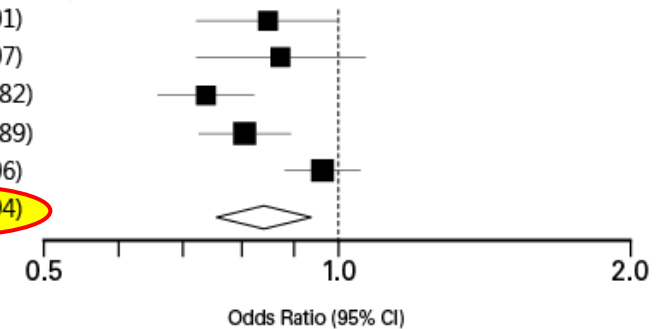
# New-onset DM and first major cardiovascular events in five large trials

- In meta-analysis of 5 large trials comparing intensive-dose to moderate-dose statin therapy, the data demonstrated that intensive-dose statin therapy was associated with a 12% increased risk for new-onset diabetes compared with moderate-dose statin therapy.

Incident Diabetes	Statin Dose Comparison	OR (95% CI)
PROVE IT-TIMI 22, 2004	Atorvastatin 80mg vs. Pravastatin 40mg	1.01 (0.76-1.34)
A to Z, 2004	Simvastatin 80mg vs. Simvastatin 20mg	1.37 (0.94-2.01)
TNT, 2005	Simvastatin 80mg vs. Simvastatin 10mg	1.19 (1.02-1.38)
IDEAL, 2005	Atorvastatin 80mg vs. Simvastatin 20 or 40mg	1.15 (0.95-1.40)
SEARCH, 2010	Simvastatin 80mg vs. Simvastatin 20mg	1.07 (0.95-1.21)
Pooled odds ratio		<b>1.12 (1.04-1.22)</b>
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$ , $P=0.60$		

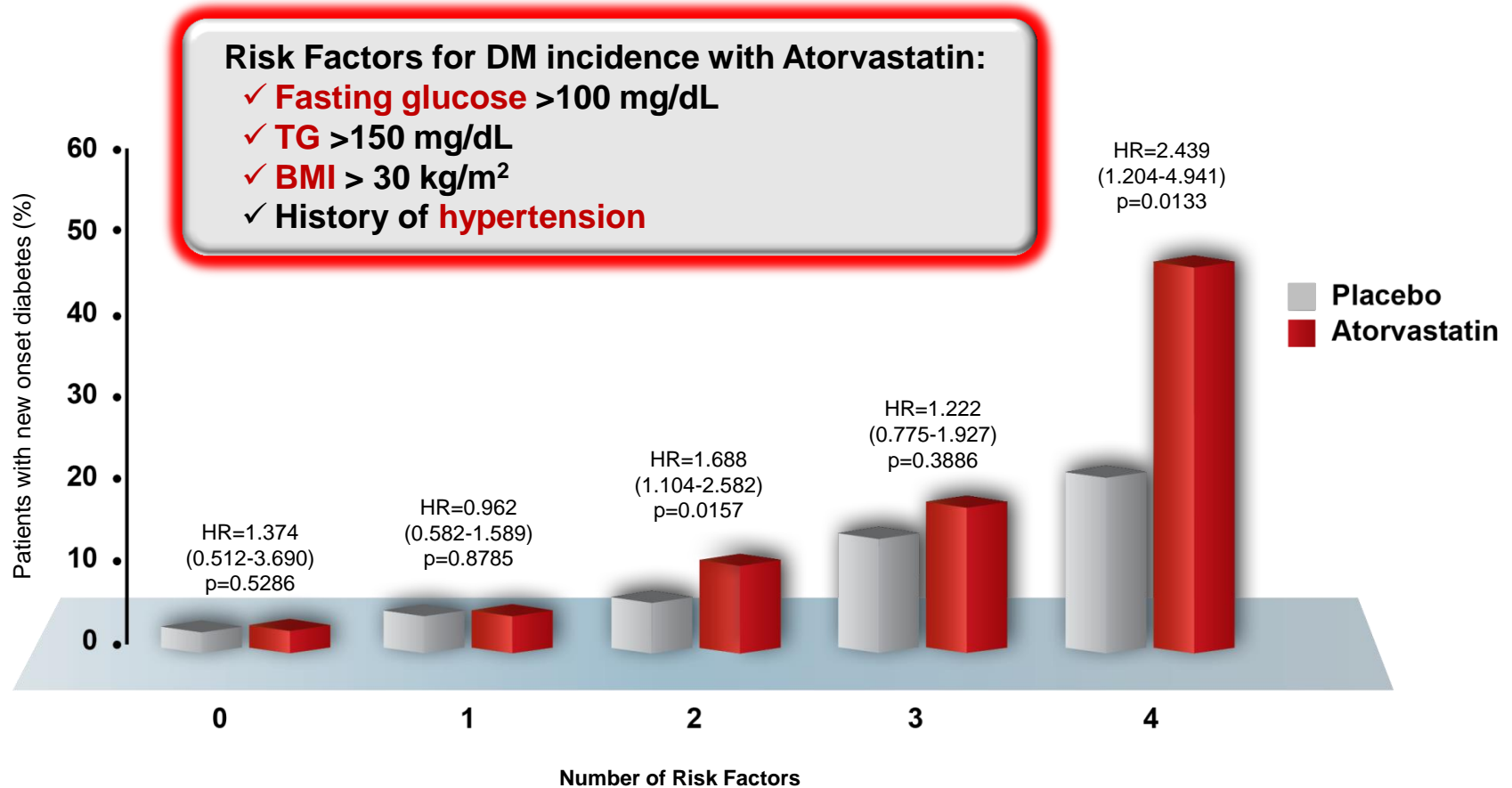


First major CV events	Statin Dose Comparison	OR (95% CI)
PROVE IT-TIMI 22, 2004	Atorvastatin 80mg vs. Pravastatin 40mg	0.85 (0.72-1.01)
A to Z, 2004	Simvastatin 80mg vs. Simvastatin 20mg	0.87 (0.72-1.07)
TNT, 2005	Simvastatin 80mg vs. Simvastatin 10mg	0.73 (0.65-0.82)
IDEAL, 2005	Atorvastatin 80mg vs. Simvastatin 20 or 40mg	0.80 (0.72-0.89)
SEARCH, 2010	Simvastatin 80mg vs. Simvastatin 20mg	0.97 (0.88-1.06)
Pooled odds ratio		<b>0.84 (0.75-0.94)</b>
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$ , $P=0.60$		





# Baseline Fasting Glucose Level and Features of the Metabolic Syndrome are Predictive of New-Onset T2DM in SPARCL Trial

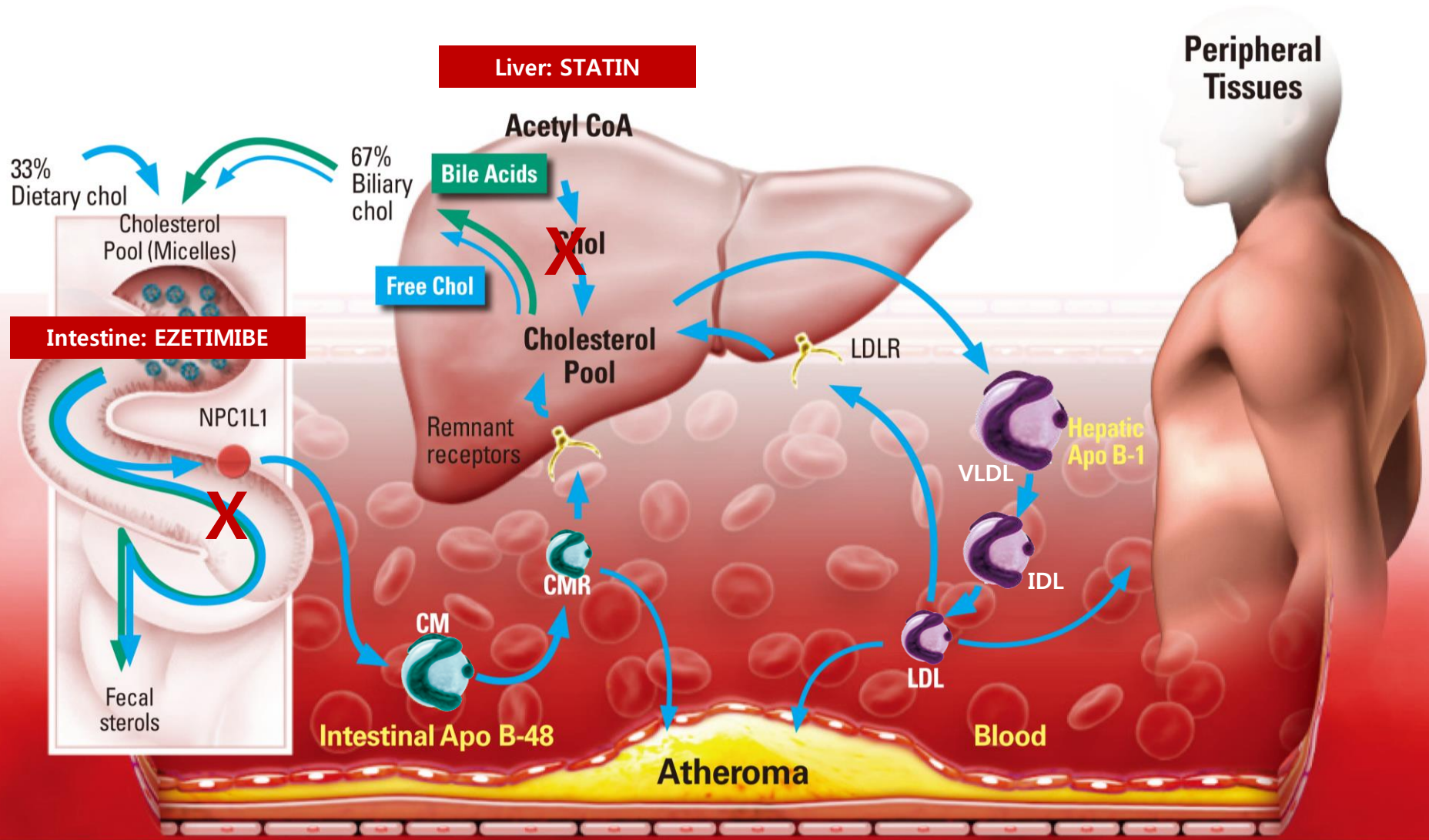


	0	1	2	3	4
<b>Placebo</b>	7/406	31/674	34/538	32/228	11/52
<b>Atorvastatin</b>	9/370	30/680	57/547	44/252	26/56



## **Another Option for the Strategic Management of Dyslipidemia in Cardiometabolic Patients**

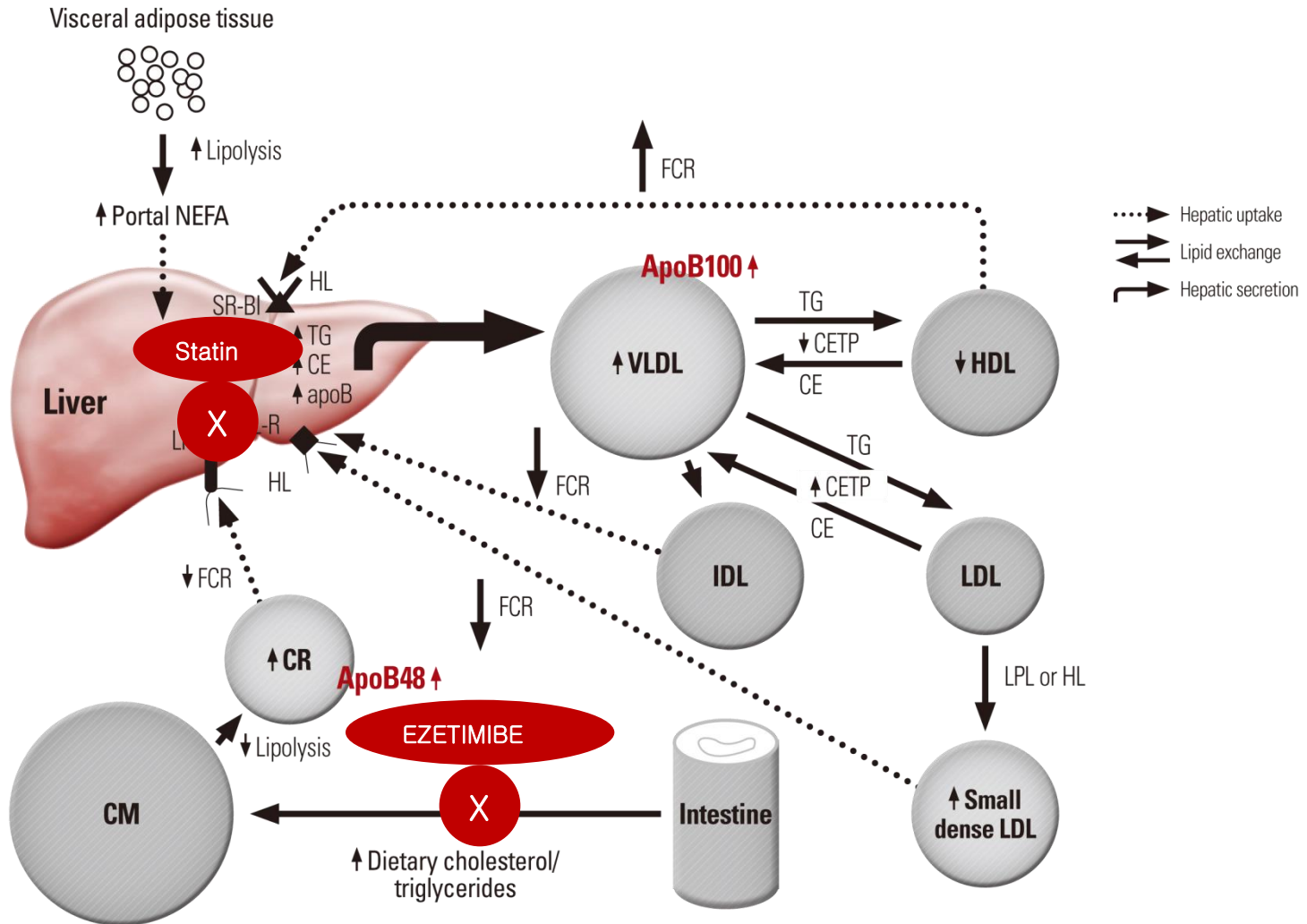
# VYTORIN (Ezetimibe/Simvastatin): Dual Action in Cholesterol Metabolism



ApoB-48, apolipoprotein B-48; VLDL, very low-density lipoprotein; LDLR, Low Density Lipoprotein Receptor; NPC1L1, Niemann-Pick C1 Like 1; CM, chylomicron; CMR, chylomicron remnant; IDL, intermediate-density lipoprotein

1. Cohen DE, et al. *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007:417-438. 2. Wang DQ. *Annu Rev Physiol*. 2007;69:221-248.

# Lipid and Lipoprotein Transport and Metabolism in Subjects with the Metabolic Syndrome

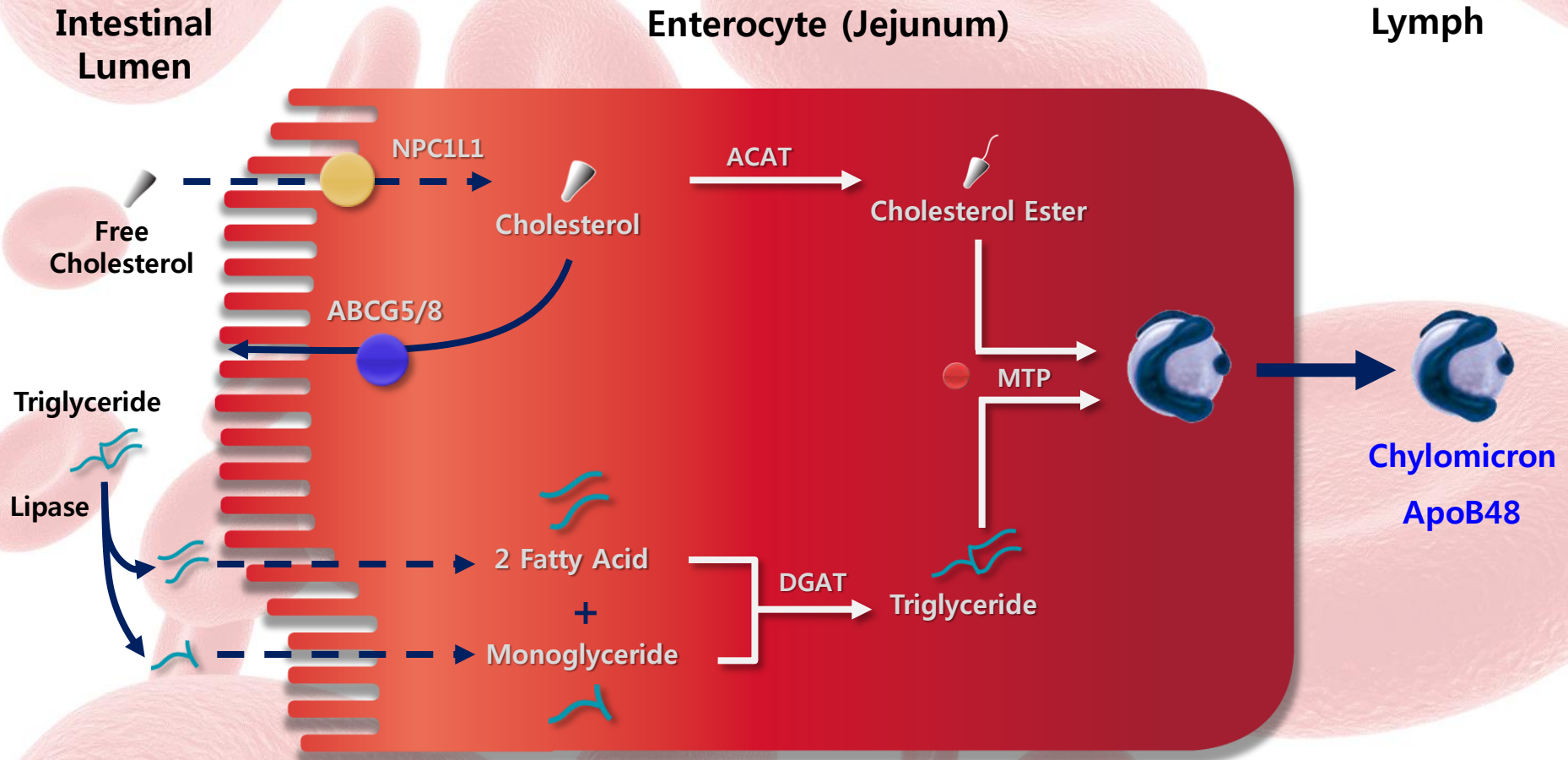


CE= Cholesteryl ethers; CETP= Cholesterol ester transfer protein; CM= Chylomicron; CR= Chylomicron remnant; FCR= fractional catabolic rate; HDL= High-density lipoprotein;

HP= Hepatic lipase; IDL= Intermediate-density lipoprotein; LDL-R= LDL receptor; LPL= Lipoprotein lipase; LRP= LDL-R related protein; NEFA= Non-esterified fatty acid; sdLDL= Small, dense low-density lipoprotein; SR-BI= Scavenger receptor-B1; TG= Triglyceride; VLDL= Very-low density lipoprotein.



# NPC1L1 is Associated with Cholesterol Absorption in Intestine



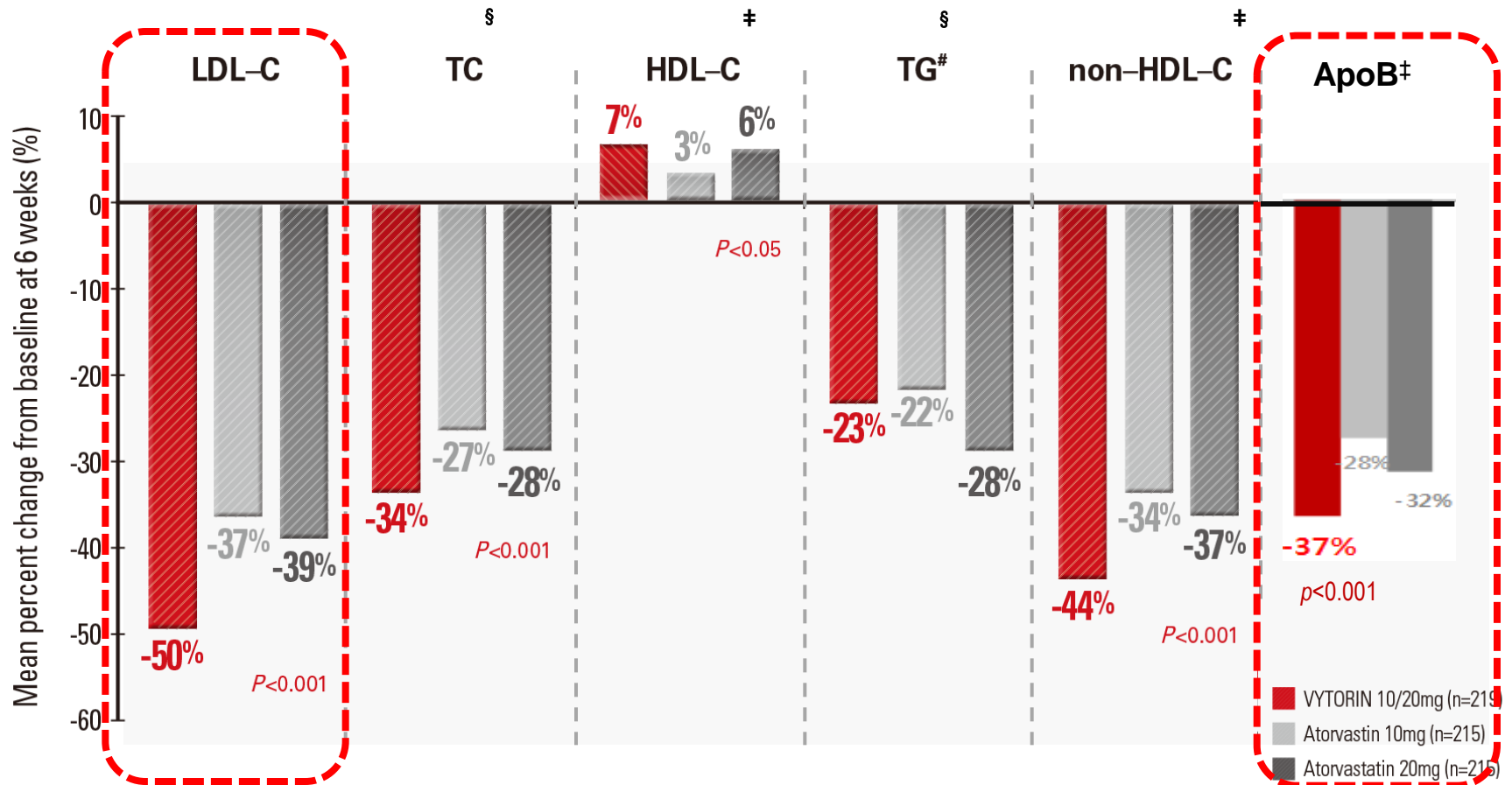
NPC1L1, Niemann–Pick C1 Like 1; ACAT, acyl co-A, cholesterol acyltransferase; DGAT, diacylglycerol acyltransferase; MTP, microsomal triglyceride transfer protein; ApoB48, apolipoprotein B48; ABCG 5/8, ATP-binding cassette transporters G 5 and 8

1. Cohen DE, et al. *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007:417–438. 2. Wang DQ. *Annu Rev Physiol*. 2007;69:221-248. 3. Berge KE, et al. *Science*. 2000;290:1771-1775. 4. Lee MH, et al. *Nat Genet*. 2001;27:79-83. 5. Yu L, et al. *J Clin Invest*. 2002;110:671-680.

**In Hypercholesterolemia with Metabolic Syndrome Patients**

# VYTORIN 10/20mg Provided $\geq 50\%$ Reduction in LDL-C<sup>1</sup>

*In a clinical study of patients with hypercholesterolemia and Metabolic Syndrome (VYMET study)*

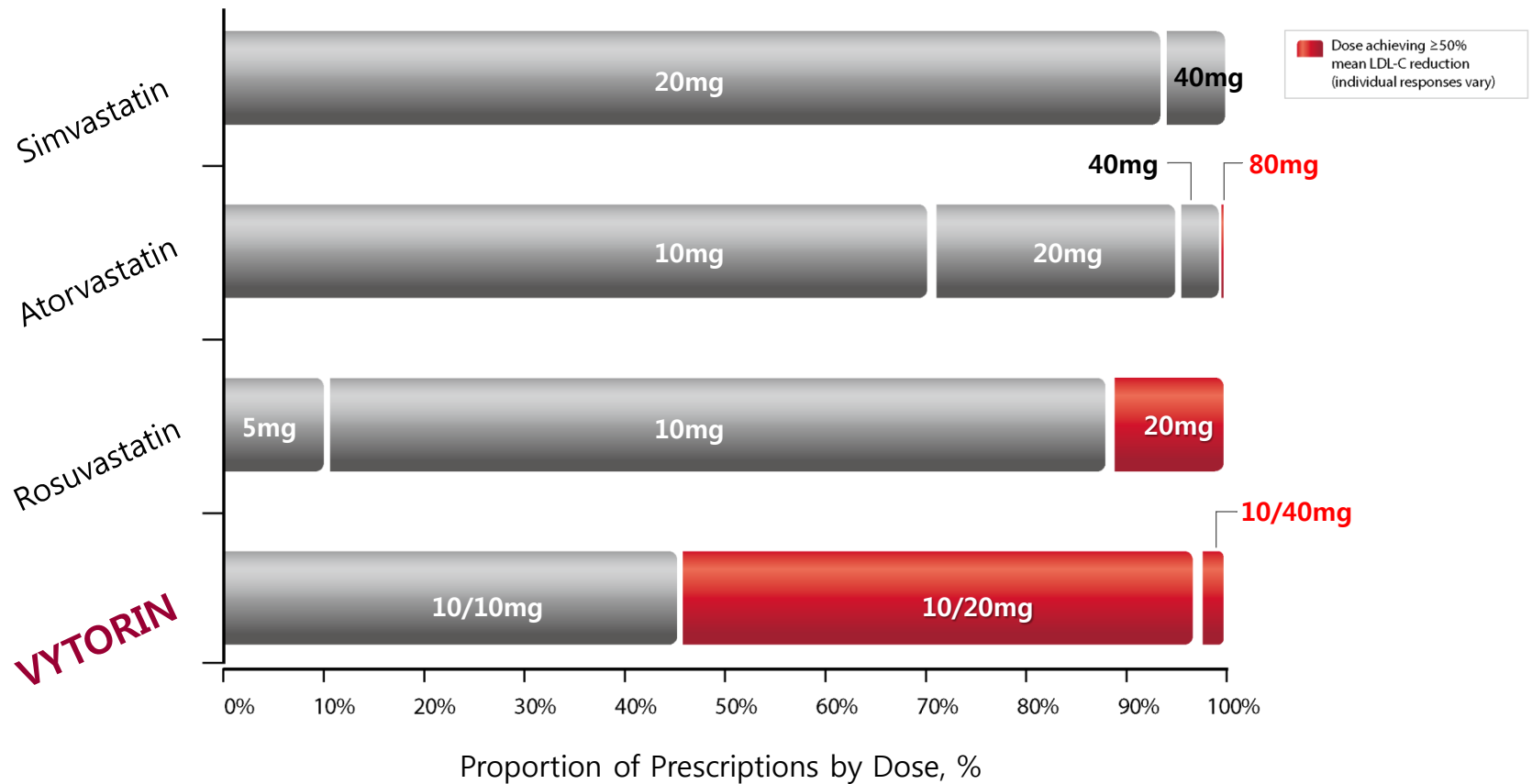


HDL-C= high-density lipoprotein cholesterol; hs-CRP= high-sensitivity C-reactive protein; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; TC= total cholesterol; TG= triglycerides.

§ Number of patients 220 for E/S 20 mg, 216 for A 20 mg.

† Number of patients 216 for A 20 mg.

# Based on 3 Separate Clinical Studies, More Dosing Options of VYTORIN (ezetimibe/simvastatin) Provided $\geq 50\%$ Mean LDL-C Reduction vs Other Selected LDL-C-Lowering Drugs



The above comparisons do not establish that the products have the same indications, safety profiles, or dosing regimens.

LDL-C, Low Density Lipoprotein-cholesterol

1. 2012 4Q Korea IMS 2012 4Q. 2. Bays HE, et al. *Clin Ther.* 2004;26:1758-1773. 3. Ballantyne CM, et al. *Am Heart J.* 2005;149:464-473. 4. Catapano AL, et al. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:2041-2053.

# Effect of Ezetimibe on Insulin Resistance Improvement

Patients with primary hyperlipidemia and CHD or 10yrs CHD risk >20% included for treatment of pravastatin 40mg (n=50) or pravastatin 10mg + ezetimibe 10mg (n=50) for 6 months

Parameters	Group1 (n=50)	Prava 40mg	Group2 (n=50)	Prava 10mg + Eze 10mg	P Values
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	
Glucose (mg/dl)	109.1±18.2	107.5±14.6	100.1±10.9	97.4±9.7	P=0.01
Total cholesterol (mg/dl)	231.1±83.5	211.3±37.2 *	250.9±51.8	187.9±34.9 *	P=0.04
Triglyceride (mg/dl)	243.5±96.8	190.9±55.2	270.3±158.9	154.6±60.7 **	P=0.05
LDL-cholesterol (mg/dl)	165.7±29.7	133.4±26.6 *	158.1±47.5*	116.9±26.4 **	P=0.003
HDL-cholesterol (mg/dl)	46.3±10.25	44.1±8.6	43.7±11	42.1±10	P=0.51
Insulin (U/ml)	15.1±7.5	11.6±5.7	11.5±5.4	7.6±2.6 **	P=0.08
Insulin resistance*	4.05±2.31	3.16±1.90	2.96±1.50	2.05±0.55 **	P=0.01
Hs-CRP (mg/l)	6.69±6.11	3.02±1.70*	6.36±2.06	2.68±1.79 **	P=0.04

\*HOMA formula [HOMA 12 = fasting insulin (mu/mlt) X fasting blood sugar (mmol/lt)/22.5].

The Values are mean ± standard deviation (range)

p Value compare of value before treatment and after 6 months treatment between groups; \*p<0.05, before treatment and after 6 months treatment in groups; meaningful as statistical; \*\*p<0.01, before treatment and after 6 months treatment in groups

Inflammation. 2007;30:230-235.



# ApoB 48 and ApoB 100 in Plaque



ELSEVIER

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



Clinica Chimica Acta xx (2008) xxx – xxx



[www.elsevier.com/locate/clinchim](http://www.elsevier.com/locate/clinchim)

## Detection of apolipoproteins B-48 and B-100 carrying particles in lipoprotein fractions extracted from human aortic atherosclerotic plaques in sudden cardiac death cases

Takamitsu Nakano <sup>a,\*</sup>, Katsuyuki Nakajima <sup>a,b</sup>, Manabu Niimi <sup>a</sup>, Masaki Q. Fujita <sup>b</sup>,  
Yasuhiro Nakajima <sup>b</sup>, Sanae Takeichi <sup>c</sup>, Makoto Kinoshita <sup>d</sup>, Teruhiko Matsushima <sup>e</sup>,  
Tamio Teramoto <sup>d</sup>, Akira Tanaka <sup>f</sup>

<sup>a</sup> JIMRO Laboratories, 351-1 Nishiyokote-cho, Takasaki, Gunma 370-0021, Japan

<sup>b</sup> Department of Legal Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>c</sup> Department of Forensic Medicine, Tokai University School of Medicine, Isehara, Kanagawa, Japan

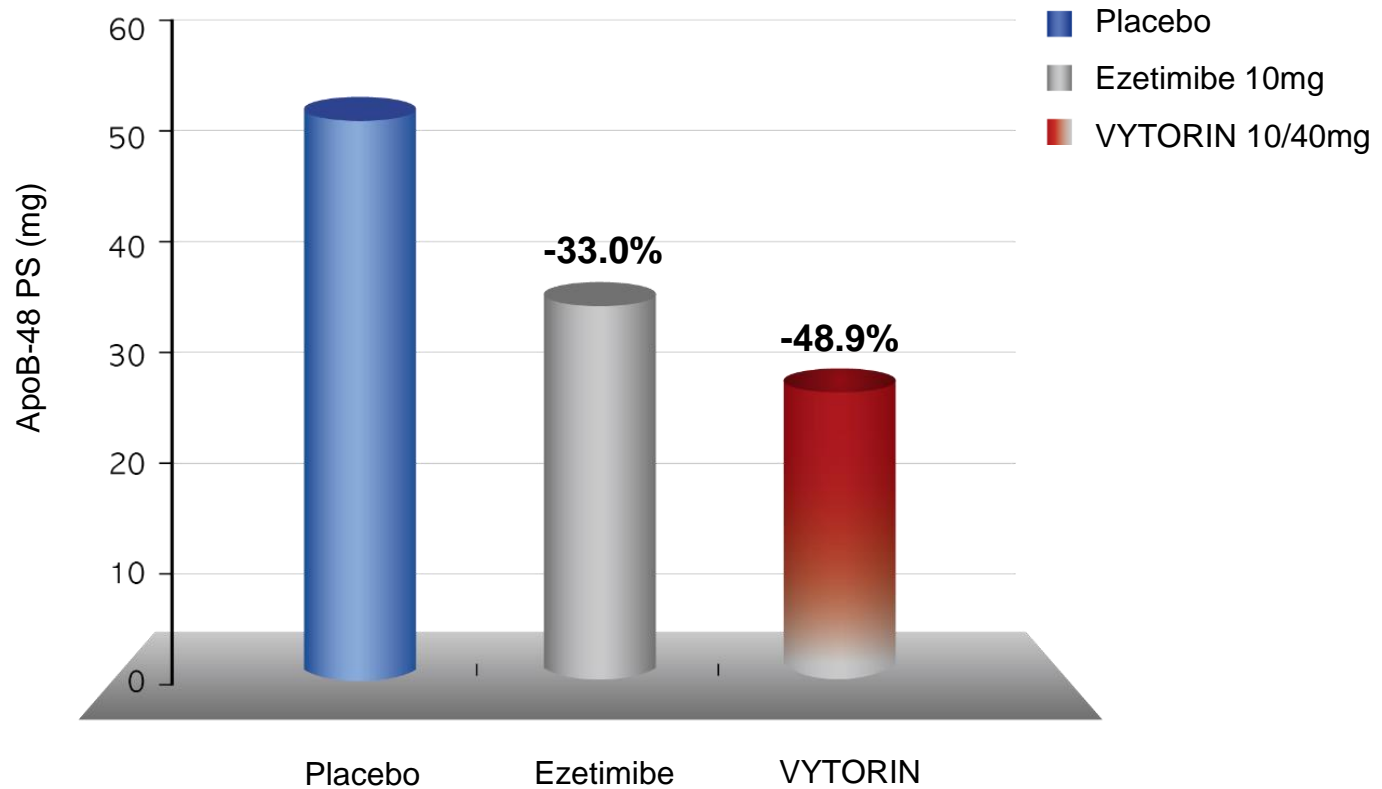
<sup>d</sup> Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>e</sup> Internal Medicine, Tsukuba Memorial Hospital, Tsukuba, Ibaraki, Japan

<sup>f</sup> Laboratory of Clinical Nutrition and Medicine, Kagawa Nutrition University, Sakado, Saitama, Japan

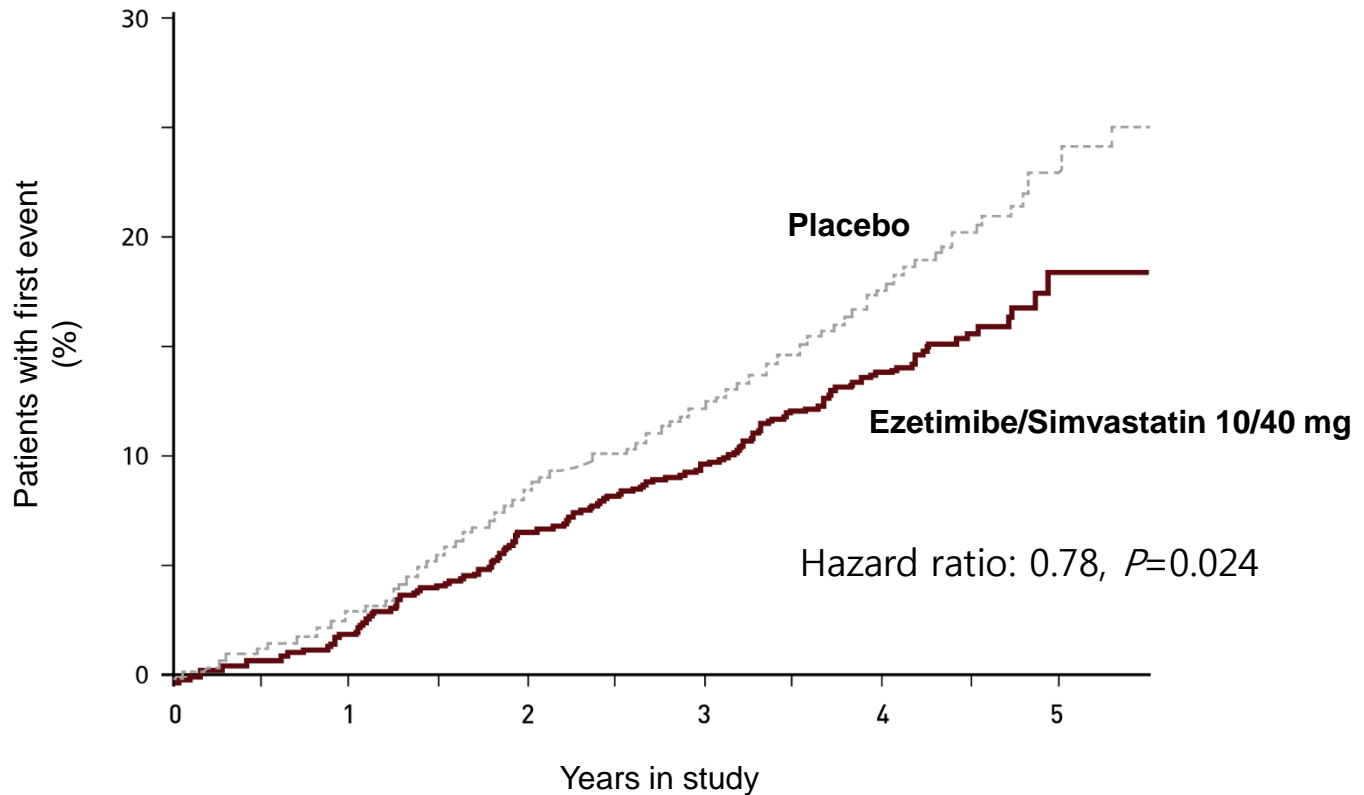
Received 13 August 2007; received in revised form 13 December 2007; accepted 13 December 2007

# Ezetimibe Strongly Reduces ApoB48



$P < 0.05$  for both ezetimibe and simvastatin vs. placebo

# Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis: Ischemic Cardiovascular Event

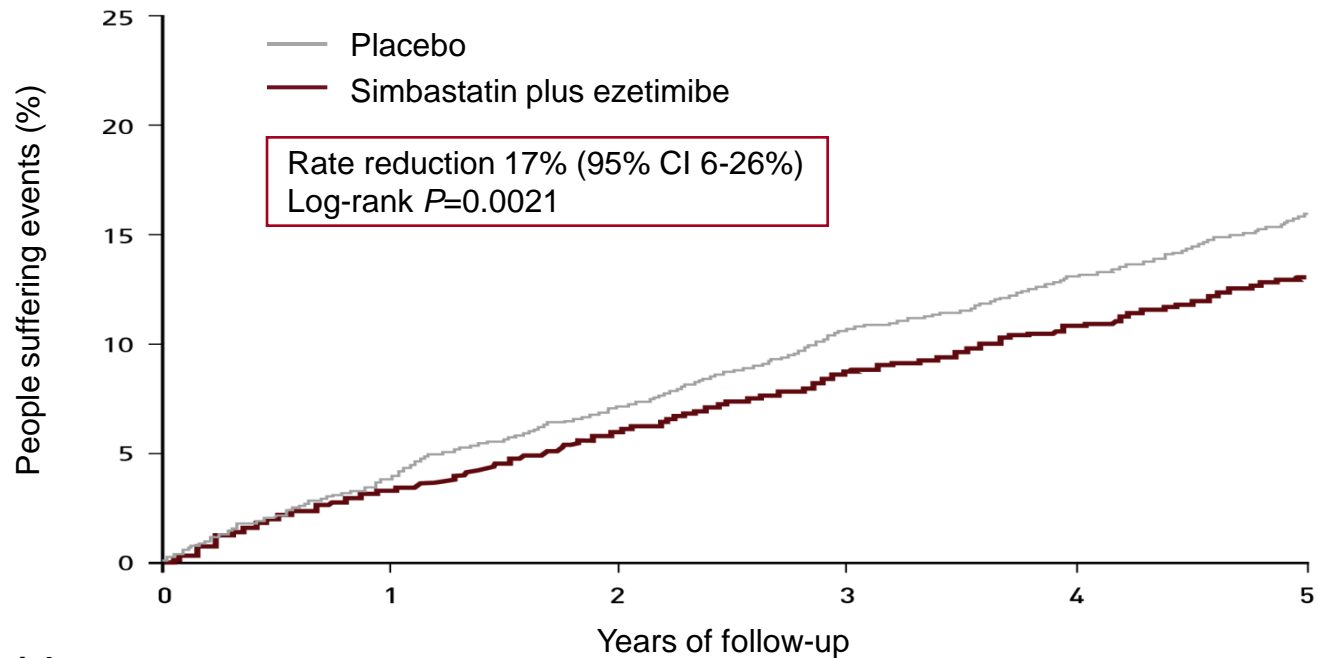


## No. at risk

Ezetimibe/Simvastatin 10/40 mg	917	867	823	769	76
Placebo	898	838	788	729	76

# Life-Table Plot of Effects of Allocation to Simvastatin Plus Ezetimibe vs. Placebo on Major Atherosclerotic Events (Composite endpoint: coronary death, non-fatal MI, non-hemorrhagic stroke and any revascularization)

- Randomized double-blind trial included 9270 patients with chronic kidney disease

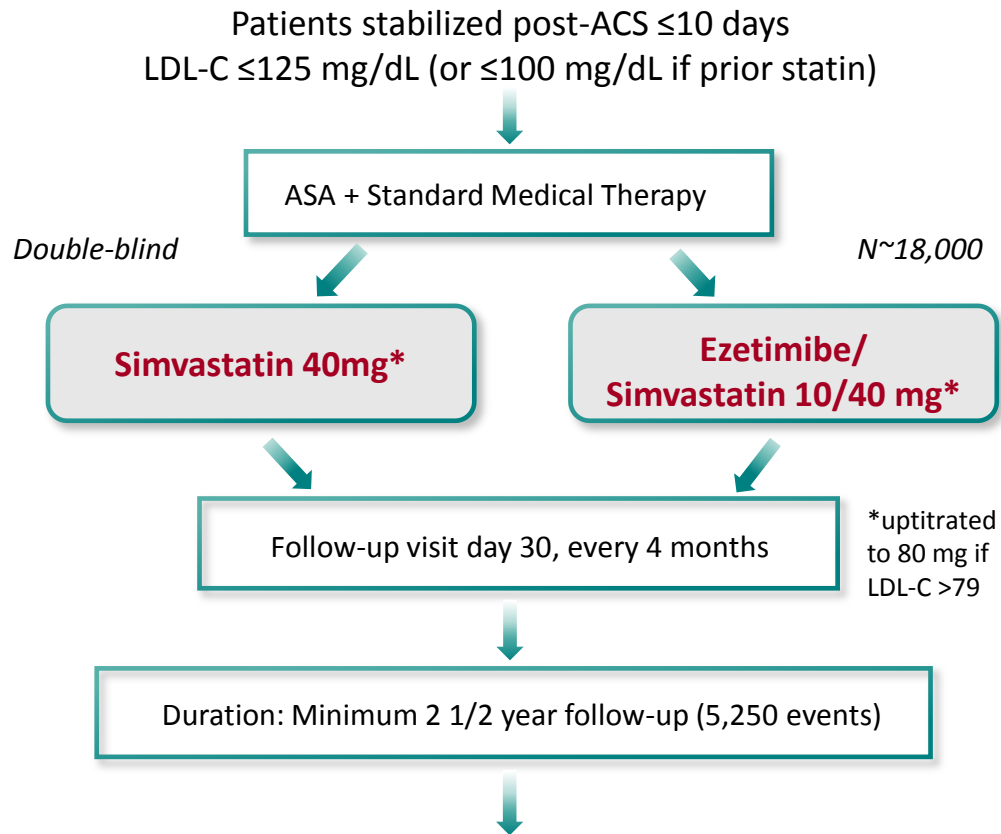


## Number at risk

	0	1	2	3	4	5
Placebo	4,620	4,204	3,849	3,469	2,566	1,269
Simvastatin plus ezetimibe	4,650	4,271	3,939	3,546	2,655	1,265

Numbers remaining at risk of a first major atherosclerotic event at the beginning of each year are shown for both treatment groups.

# IMPROVE-IT: Study Overview



**Primary Endpoint: CV Death, MI, Hospital Admission for UA, Revascularization (>30 days after randomization), or Stroke**

Baseline characteristics of the **first 10,000 patients** enrolled

Age (median [interquartile range]) in years	62 (55, 70)
Male (%)	77
Diabetes (%)	22
Prior MI (%)	17
Acute event (%)	
STEMI (%)	47
NSTEMI (%)	37
UA (%)	16
Preenrollment coronary angiography	91
Preenrollment PCI after ACS event	76
<b>Baseline LDL-C (median [interquartile range]) (mg/dL)</b>	<b>97</b> (81,112)
No prior lipid-lowering therapy	<b>104</b> (89,116)
Prior lipid-lowering therapy	<b>80</b> (68, 90)

\*Simvastatin could be titrated to 80 mg in both arms if LDL-C was >79 mg/dL<sup>1</sup>; titration stopped per June 2011 protocol amendment.<sup>2</sup>

IMPROVE-IT = Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial; CV = cardiovascular; ACS = acute coronary syndrome;

STEMI = ST-segment elevation MI; NSTEMI = Non-STEMI; UA = unstable angina; MI = myocardial infarction; UA = unstable angina;

PCI = percutaneous coronary intervention; CABG = coronary artery bypass grafting.

# HPS2-THRIVE: Design and randomization

**Standardise background LDL-lowering therapy with simvastatin 40 mg (+/- ezetimibe) daily (to total cholesterol target of 135 mg/dL)**

**Before randomization, patients were followed in a run-in stabilization period on treatment with simvastatin 40 mg/day; if they did not achieve the cholesterol target (total cholesterol less than 135 mg/dl), ezetimibe 10 mg/day was added**

**Among the randomized patients, 13,542 were on simvastatin monotherapy and 12,131 needed ezetimibe co-administration**

**Baseline LIPIDS on statin-based therapy;**

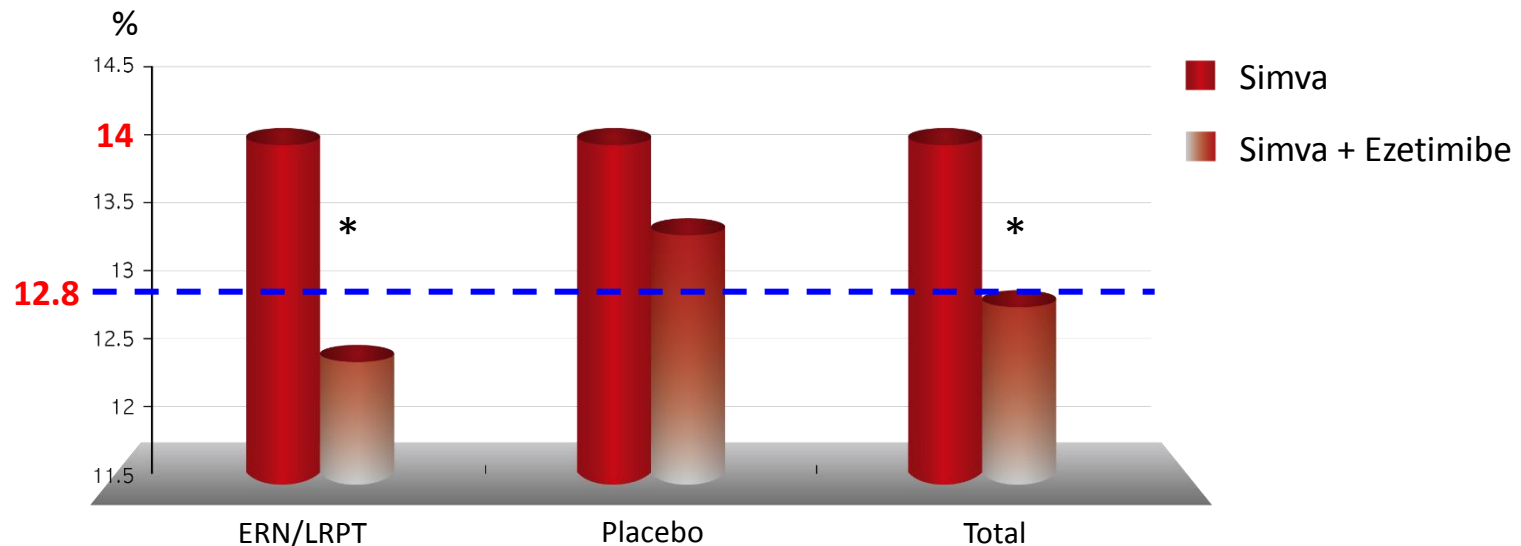
	Mean (SD) baseline	
	mg/dL	mmol/L
Total cholesterol	128 (22)	3.32 (0.57)
Direct-LDL	63 (17)	1.64 (0.44)
HDL	44 (11)	1.14 (0.29)
Triglycerides*	125 (74)	1.43 (0.84)

\*64% fasted for >8 hours

## HPS2-THRIVE results:

### Bad for niacin/laropiprant, good for ezetimibe?

- Major vascular events according to background LDL lowering therapy was 1894 (14%) in the simvastatin group and 1560 (12.8%) in the simvastatin plus ezetimibe group. (Chi-square test,  $p = 0.008$ ).



Percentage of **major cardiovascular events** in the HPS2-THRIVE study in the groups treated with simvastatin (40 mg) or simvastatin + ezetimibe. Data are distributed according niacin/laropirant (ERN/LRPT) or placebo arms and total. Data were obtained from HPS2-THRIVE authors' presentation ([www.thrivestudy.org](http://www.thrivestudy.org)). \* $P= 0.008$

# IMPROVE-IT: Study Overview

## Objective<sup>1</sup>

- Evaluate the clinical benefit on CV events of ezetimibe/simvastatin 10/40 mg compared with simvastatin 40 mg in patients with ACS (STEMI, NSTEMI, UA)<sup>a</sup>

## Patient population

- 18,141 patients with stabilized ACS within 10 days following hospital admission<sup>1,2</sup>
  - LDL-C 50–125 mg/dL (or 50–100 mg/dL if taking a statin prior to enrollment)<sup>1</sup>
  - Goal median LDL-C is 66 mg/dL in simvastatin 40-mg group and 52 mg/dL in ezetimibe/simvastatin 10/40-mg group<sup>3</sup>

## Primary end point<sup>1</sup>

- Time to first occurrence of the following: CV death, major coronary events (nonfatal MI, documented UA requiring hospital admission, coronary revascularization with PCI or CABG occurring  $\geq$ 30 days after randomization), or nonfatal stroke

## Estimated Study Completion<sup>2</sup>

- September 2014

<sup>a</sup>Simvastatin could be titrated to 80 mg in both arms if LDL-C was  $>79$  mg/dL<sup>1</sup>; titration stopped per June 2011 protocol amendment.<sup>2</sup>

IMPROVE-IT = Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial; CV = cardiovascular; ACS = acute coronary syndrome; STEMI = ST-segment elevation MI; NSTEMI = Non-STEMI; UA = unstable angina; MI = myocardial infarction; UA = unstable angina; PCI = percutaneous coronary intervention; CABG = coronary artery bypass grafting.



# Take Home Message

- 1.** More intensive LDL-C reduction might be appropriate for very high risk patients with metabolic syndrome
- 2.** Intensive-dose statin therapy has clinical limitations compared with moderate-dose statin therapy<sup>3</sup>
- 3.** In patients with T2DM and hypercholesterolemia, ezetimibe/simvastatin 10/20mg could be a effective therapy with less side effect and additional clinical benefit from the unique mechanism



**Ezetimibe and Statin Fixed dose combination might be appropriate option for managing dyslipidemia in cardiometabolic patients**

LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol, T2DM, type 2 diabetes mellitus

# VYTORIN Selected Safety Information

## 바이토린 정(에제티미브/심바스타틴) 10/10, 10/20, 10/40, 10/80 mg

### [효능 효과]

원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 및 혼합형 고지혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백질(Apo B) 및 트리글리세라이드(TG)을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 투여합니다. 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH) 환자의 상승된 총콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤을 감소시키기 위한 다른 지질저하 치료(예, LDL Apheresis)의 보조제로서, 또는 다른 지질 저하 치료가 유용하지 않은 경우 투여합니다.

### [용법 용량]

바이토린을 투여전 및 투여중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 해야 하며, 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 권장되는 치료목표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 합니다. 바이토린은 식사와 관계없이 1일 1회 저녁에 투여합니다.

일반적으로 권장되는 초회용량은 1일 10/20mg이고, LDL-콜레스테롤 감소의 필요성이 적은 환자인 경우 1일 10/10mg으로 시작할 수 있습니다. 바이토린의 투여를 시작 후 또는 용량 적정 후, 4주 이상의 간격을 두고 혈중 지질치를 확인 한 후 용량을 조절합니다. 특히 치료 첫해 동안, 바이토린 10/80 mg 용량의 사용은 근육 독성의 증거 없이 바이토린 10/80 mg을 12 개월 이상 복용한 환자에게만 투여한다.

경증의 신장장애(추정 사구체여과율(GFR)  $\geq$  60mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않습니다. 만성 신장 질환을 동반하고 추정 사구체 여과율 <60mL/min/1.73m<sup>2</sup>인 환자의 경우, 바이토린10/20mg을 1일 1회 저녁에 투여합니다. 이러한 환자에게 더 높은 용량으로 투여할 때에는 신중히 투여하여야 하며 세심히 모니터링 해야 합니다.

경증의 간장애환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않으나, 중등도 또는 중증의 간장애 환자의 경우 바이토린의 투여가 권장되지 않습니다.

### [금기]

- 1) 바이토린의 성분에 과민증인 환자
- 2) 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아미노전달효소 수치가 원인불명으로 지속적으로 높은 환자
- 3) 임부 및 수유부
- 4) 강력한 CYP3A4억제제(예, 이트라코나졸, 케토코나졸, 포사코나졸, 보리코나졸, HIV 프로테아제 저해제, 보세프레비르, 텔라프레비르 에리트로마이신, 클라리트 로마이신, 텔리트로마이신, 네파조돈)를 투여 중인 환자
- 5) 겐피브로질, 시클로스포린 또는 다나졸을 투여 중인 환자
- 6) 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)등의 유전적인 문제가 있는 환자

### [경고]

#### 근육병증/횡문근융해

횡문근융해를 포함한 근육병증은 용량과 관련이 있습니다.

횡문근융해를 포함한 근육병증의 위험성은 유사한 LDL-콜레스테롤 감소 효능을 가진 다른 스타틴계 약물 치료 또는 저용량의 심바스타틴에 비해 심바스타틴 80mg을 복용하는 환자군에서 더 높았습니다. 그러므로 바이토린 10/80mg 용량을 복용하는 환자가 심바스타틴과 상호작용하는 약물을 복용해야 하는 경우, 저용량의 심바스타틴 또는 약물 상호작용 가능성이 낮은 다른 스타틴계 약물을 투여해야 합니다.

# VYTORIN Selected Safety Information

## [일반적 주의]

### 1) 근육병증/횡문근용해

근육병증/횡문근용해의 위험성은 심바스타틴 용량과 관련이 있습니다. 바이토린의 투여를 시작하는 모든 환자, 또는 용량을 증량한 모든 환자에게 근육병증의 위험성을 알려야 하며 설명되지 않는 근육통, 압통 또는 근육약화가 생기면 즉시 의사에게 보고해야 합니다. 만일 근육병증이 진단되거나 의심되면, 바이토린의 투여를 즉시 중지해야 합니다. 근육병증을 유발하는 요소로는 65세 이상의 고령자, 여성, 조절되지 않는 갑상선기능 저하와 신기능 손상 등이 있습니다.

심바스타틴을 투여한 41,413 환자의 임상시험 테이터베이스 중 평균 추적조사 기간 4년 이상인 24,747명의 환자(약 60%)에서, 심바스타틴 20mg, 40mg, 80mg/일을 투여하였을 때 근육병증의 발현율은 각각 약 0.03%, 0.08% 및 0.61%였습니다. 이 임상시험들에서 환자는 주의깊게 모니터링 되었으며, 약물상호작용이 있는 몇몇 의약품들은 제외되었습니다.

심근경색증의 병력을 가진 환자에게 심바스타틴 80mg/일을 투여한 임상시험에서(평균 6.7년 동안 추적조사) 근육병증 발현율이 20mg 투여군에서 0.02%인 것에 비해, 80mg 투여군에서는 약 0.9%였습니다.

횡문근용해를 포함한 근육병증의 위험성은 유사한 LDL-콜레스테롤 감소 효능을 가진 다른 스타틴계 약물 치료 또는 저용량의 심바스타틴에 비해 심바스타틴 80mg을 복용하는 환자군에서 더 높았습니다. 또한 바이토린의 근육병증 발현이 치료받은 첫 해에 가장 높게 발생하였으므로 1년 이상 10/80mg을 근육독성의 증거 없이 사용해왔던 환자에 한하여 10/80mg 용량을 유지할 수 있습니다. 바이토린 10/80mg을 복용하는 환자가 바이토린과 상호작용하는 약물을 복용해야 하는 경우, 저용량의 심바스타틴을 함유한 바이토린 또는 약물 상호작용 가능성이 보다 낮은 다른 스타틴-에제티미브 요법을 투여해야 합니다.

근육경증/횡문근용해의 위험성은 바이토린과 다음 약의 병용투여에 의해 증가됩니다:

- 바이토린의 용량은 아미오다론 또는 암로디핀을 병용투여하고 있는 환자에서 1일 10/20mg을 초과해서는 안되며, 베라파밀, 딜티아젬 또는 드로네다론을 병용투여하고 있는 환자에서 1일 10/10mg을 초과해서는 안 됩니다.
- 바이토린과 CYP3A4에 대한 중간 정도의 억제 효과를 가지는 것으로 알려져 있는 약물을 병용투여하는 경우, 근육병증의 위험성이 증가할 수 있습니다.
- 바이토린은 겐피프로질과 병용 투여하지 않습니다. 바이토린과 피브레이트계 약물과의 병용투여는 피해야 합니다.
- 바이토린과 푸시드산을 병용투여하는 환자는 주의깊게 모니터링 되어야 하며, 바이토린의 일시적인 투여 중단을 고려할 수 있습니다.
- 심바스타틴과 지질저하 용량(1일 1g 이상)의 니코틴산을 병용 투여하였을 때 근육병증/횡문근용해가 관찰되었습니다. 바이토린과 니코틴산 병용투여시 근육병증에 대한 위험성이 증가할 수 있으므로, 1일 10/20mg을 초과하는 용량의 바이토린과 지질저하 용량(1일 1g 이상)의 니코틴산을 병용 투여하지 않도록 합니다.

### 2) 간 기능 이상 환자

3개의 위약대조, 12주 임상시험 결과, 혈청 아미노전달효소(transaminase) 수치의 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상)의 발현율은 바이토린을 투여한 전체 환자에서 1.7%였으나, 10/80mg을 투여한 환자에서는 2.6%로 용량과 관련 있게 나타났습니다.

바이토린 치료 시작전 및 임상적 증상이 있는 경우 간기능 검사를 반복적으로 실시할 것을 권장합니다. 바이토린을 포함한 스타틴을 복용하는 환자에서 치명적 그리고 비-치명적 간부전이 드물게 시판후 조사에서 보고되었습니다. 바이토린 치료 중 임상적 증상 그리고/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달을 동반한 중증 간손상이 발현될 경우 치료를 중단하여야 하고 다른 병인이 확인되지 않을 경우 재투여를 하지 않습니다. ALT는 근육에서 방출될 수 있으므로, 크레아티닌키나아제 상승을 동반한 ALT의 상승은 근육병증을 의미할 수 있음을 유의해야 합니다.

# VYTORIN Selected Safety Information

## [이상반응]

바이토린 (또는 바이토린과 동등한 에제티미브와 심바스타틴의 병용투여)에 대한 안전성은 임상시험에 참여한 10,189명 이상의 환자에서 평가되었습니다. 바이토린은 일반적으로 내약성이 우수하였습니다. 유사하게 실시된 3개의 위약대조 임상시험(n=1,420)에서 투여약과의 관련성을 고려하지 않고 바이토린을 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며, 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고된 임상적 이상반응은 두통, 설사, 인플루엔자, 상기도 감염, 근육통 사지통 이었습니다.

**[임부/수유부에 대한 투여]** 임부에게 투여해서는 안 되며, 임신이 확인되면 즉시 투여를 중지해야 합니다.

**[소아에 대한 투여]** 소아 환자에 대한 안전성 및 유효성 자료는 불충분합니다.

**[고령자에 대한 투여]** 임상시험에서, 바이토린을 투여한 환자 중 792명이 65세 이상이었고(176명의 환자는 75세 이상이었음) 안전성은 고령자 환자와 젊은 환자간에 유사하였으나, 일부 고령자 환자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없습니다.

개정년월일 2013년 6월 6일

처방하시기 전에 각 항목에 대한 자세한 내용은 제품설명서 전문을 참조하시기 바랍니다.

# EZETROL Selected Safety Information

## 이지트롤 정(에제티미브) 10 mg

### [효능 효과]

#### 1. 원발성 고콜레스테롤혈증 (이형접합 가족형 및 비가족형)

원발성 고콜레스테롤혈증 환자의 상승된 총콜레스테롤(total-C), 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C), 아포지단백 B(Apo B)을 감소시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이지트롤을 단독투여하거나 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용투여 합니다.

혼합형 고지혈증 환자의 상승된 총콜레스테롤(total-C), 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C), 아포지단백 B(Apo B) 및 비-고밀도지단백 콜레스테롤(non-HDL-C)을 감소시키기 위한 식이요법의 보조제로서, 이지트롤을 페노피브레이트와 병용투여 합니다.

#### 2. 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 상승된 총콜레스테롤 (total-C) 및 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C)을 감소시키기 위한 다른 지질저하치료(예, LDL apheresis)의 보조제로서, 또는 다른 지질저하 치료가 유용하지 않은 경우 이지트롤과 스타틴을 병용투여 합니다.

#### 3. 동형접합 시토스테롤혈증 (식물스테롤혈증)

동형접합 가족형 시토스테롤혈증 환자의 상승된 시토스테롤 및 캠페스테롤을 감소시키기 위한 식이요법의 보조제로 투여합니다.

### [용법 용량]

이지트롤의 권장 투여량은 1일 1회 10 mg이며, 식사와 관계없이 투여합니다.

HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용투여하는 경우(원발성 고콜레스테롤혈증 환자), HMG-CoA 환원효소 저해제의 권장 초회용량에서 이지트롤과 병용투여를 시작하며, 이미 고용량의 HMG-CoA 환원효소 저해제를 투여받고 있는 경우, HMG-CoA 환원효소 저해제의 용량을 유지하면서 이지트롤을 병용투여합니다.

페노피브레이트와 병용투여하는 경우(혼합형 고지혈증 환자), 1일 1회 160mg 또는 1일 1회 200mg 페노피브레이트와 병용투여 합니다

### [금기]

1) 이지트롤의 성분에 과민증이 있는 환자

2) 활성 간질환 환자 혹은 설명되지 않는 혈청 트랜스아미나제치 증가가 지속되는 환자에게는 이지트롤과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여하지 않습니다.

3) 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피브레이트는 임부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있습니다. 이지트롤을 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트의 제품설명서를 참조합니다.

4) 페노피브레이트는 중증의 간기능장애 환자, 담낭질환 환자 및 중증의 신기능장애 환자에 대한 투여가 금지되어 있으므로, 이지트롤을 해당 환자에게 페노피브레이트와 병용투여하지 않습니다.

5) 이지트롤은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 됩니다.

# EZETROL Selected Safety Information

## [신중 투여]

중등도 혹은 중증의 간기능장애 환자에서는 이지트롤에 대한 노출이 증가하여 예상치 못한 효과가 나타날 수 있으므로, 이러한 환자에게는 이지트롤이 권장되지 않습니다.

## [일반적 주의]

1) 이지트롤을 특정 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트와 병용투여할 때에는, 해당 병용투여 약물의 제품설명서에 따라야 합니다.  
2) 임상시험에서 이지트롤은 페노피브레이트 1일 1회 160mg 또는 200mg과 병용투여하였습니다. 그 외의 페노피브레이트 용량과의 병용투여는 연구된 바 없으므로 권장되지 않습니다.

### 3) 간 효소

이지트롤과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용 투여한 병용투여 대조 임상시험에서 트랜스아미나제치의 지속적 상승(정상상한치[ULN]의 3배 이상)이 관찰되었습니다. 이지트롤과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여할 때에는, 투여 시작시에 간기능검사를 실시하고 이후 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제의 권장 사항에 따라 추가적인 간기능검사를 실시해야 합니다.

### 4) 골격근

근육병증/횡문근용해는 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 다른 지질저해제의 이상반응으로 알려져 있습니다. 이지트롤의 투여를 시작할 때 환자에게 근육병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 설명되지 않는 근육통, 압통, 근육약화 증상이 나타나면 즉시 의사에게 알리도록 지도합니다. 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 이지트롤과 스타틴계 약물의 투여를 중지해야 합니다.

### 5) 신장장애

중증의 신장장애 환자(n=8, 크레아티닌 클리어런스  $\leq 30\text{mL/min/1.73m}^2$ )에게 이지트롤 10mg 1일 1회 투여 후 건강한 피험자(n=9)와 비교하여 총 에제티미브의 평균 AUC가 약 1.5배 증가하였습니다. 이러한 결과는 임상적으로 유의하지 않으며, 신장장애 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않습니다.

## [이상반응]

이지트롤 단독투여군(n=1691), 이지트롤과 스타틴계 약물 병용투여군(n=1675) 또는 이지트롤과 페노피브레이트 병용투여군(n=185)에서 약물과 관련되어 흔하게 보고된 이상반응은 다음과 같습니다( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

- 이지트롤 단독투여군: 두통, 복통, 설사
- 이지트롤과 스타틴계 약물 병용투여군: 두통, 피로, 복통, 변비, 설사, 고창, 오심, AST 상승, ALT 상승, 근육통
- 이지트롤과 페노피브레이트 병용투여군: 복통

## [상호작용]

1) 사이클로스포린: 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에게 이지트롤을 병용투여시 주의하여야 합니다. 이지트롤과 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 합니다.

2) 피브레이트계 약물: 이지트롤과 피브레이트계 약물(페노피브레이트는 제외)의 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나오기 전까지 권장되지 않습니다.

# EZETROL Selected Safety Information

---

## **[임부/수유부에 대한 투여]**

- 1) 이지트롤을 임부에 투여한 임상 자료는 없습니다. 이지트롤로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회할 때에 한하여 임부에 사용해야 합니다.
- 2) 이지트롤이 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았습니다. 따라서 이지트롤로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회하지 않는 한 이지트롤을 수유부에게 투여해서는 안 됩니다.

**[소아에 대한 투여]** 이지트롤은 10살 미만의 소아에게 투여가 권장되지 않습니다.

**[고령자에 대한 투여]** 이지트롤의 유효성과 안전성은 고령 환자와 젊은 환자간에 유사하였으나, 일부 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없습니다.

개정년월일 2013년 6월 8일

처방하시기 전에 각 항목에 대한 자세한 내용은 제품설명서 전문을 참조하시기 바랍니다.

---

Before prescribing, please consult  
the manufacturers' prescribing information.  
MSD does not recommend the use of any product  
in any different manner than as described  
in the Prescribing Information.



MSD Korea Ltd. Copyright © 2013 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. All Rights Reserved. 11F., Seoul City Credit Building, 168 Gongduk-Dong, Mapo-Gu, Seoul, 121-705, Korea  
TEL: (02)331-2000 <http://www.msd-korea.com>