

# A rosuvastatin klinikai jelentősége napjaink lipidológiai gyógyszerelésében

ÁBEL TATJÁNA DR.<sup>1</sup> ■ FEHÉR JÁNOS DR.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Állami Egészségügyi Központ, Szakrendelő Intézet, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A statinok a lipidcsökkentő terápia során leggyakrabban használt gyógyszerek. Az egyik leghatékonyabb statin a rosuvastatin, amely jól tolerálható és a primer, valamint a szekunder prevencióban lévő betegek többségében képes az LDL-koleszterint célértékig csökkenteni. Emellett a rosuvastatin mérsékli a triglicerid és a nagy szenzitívitású C-reaktív protein szintjét, valamint emeli a HDL-koleszterin koncentrációját is. A képalkotó eljárásokkal végzett vizsgálatok igazolták, hogy a rosuvastatin-terápia nemcsak az atherosclerosis progresszióját csökkenti, hanem annak regressziójához is vezethet.

**Kulcsszavak:** atherosclerosis, koleszterin, terápia

## Role of rosuvastatin in lipid-lowering therapy today

Statins are the most widely used lipid-lowering therapy. Among them, the rosuvastatin can be well tolerated and effectively helps to reach LDL-cholesterol goals in primary and secondary cardiovascular prevention. In addition, rosuvastatin reduces triglyceride and high-sensitivity C-reactive protein level and increases high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, too. Imaging studies demonstrated that rosuvastatin therapy can not only reduce atherosclerosis progression but might induce its regression too.

**Keywords:** atherosclerosis, cholesterol, therapy

(Beérkezett: 2010. június 4.; elfogadva: 2010. június 29.)

### Rövidítések

ACS = akut coronariaszindróma; apoB/apoA-1 = apolipoprotein B/apolipoprotein A-1; CIMT = (carotid intima media thickness) carotis intima-media vastagság; CV = cardiovascularis; HDL-koleszterin = (high-density lipoprotein-cholesterol) nagy sűrűségű lipoproteinkoleszterin; HMG-CoA-reduktáz = 3-hidroxi-3-metilglutaril koenzim-A-reduktáz; hsCRP = (high-sensitivity C-reactive protein) nagy érzékenységű C-reaktív protein; IVUS = (intravascular ultrasound) intravascularis ultrahang; LDL-koleszterin = (low-density lipoprotein-cholesterol) kis sűrűségű lipoproteinkoleszterin; MRI = mágneses rezonanciavizsgálat; PAV = (percent atheroma volume) atheromatér-fogat-arány

A cardiovascularis (CV) megbetegedések vezető helyet foglalnak el a fejlett országokban. A HMG-CoA redukázinhibitorok, vagyis a statinok első helyen állnak a betegségek megelőzésében és gyógyszeres kezelésük során. Az 1990-es évektől számos nagy esetszámú, kontrollált, randomizált klinikai vizsgálat igazolta, hogy a statinok csökkentik a CV-események előfordulási gyakoriságát – primer és szekunder prevencióban egyaránt – azoknál a betegeknél, akiknél az LDL-koleszterin-szint emelkedett volt vagy a HDL-koleszterin koncentrációja alacsonyabbnak bizonyult [1, 2, 3, 4].

A statinok az endogén koleszterinszintézist csökkentő hatásuk mellett úgynevezett pleiotrop hatásokkal is rendelkeznek, például az endotheldiszfunkciót csökkentik, gyulladásgátló és antioxidáns hatásúak, valamint stabilizálják az atheroscleroticus plakkot [5, 6, 7]. Ezek és a további hatásai feltételezhetően szintén hozzájárulhatnak a statinok szignifikáns CV-mortalitást és -morbiditást csökkentő hatásához [8].

A hazai és nemzetközi terápiás ajánlások a célértékig történő lipidkezelést az atherosclerosis progressziójának lassítása, sőt, egyes esetekben regressziója miatt kiemelkedő jelentőségűnek ítélték meg [9]. Hazánkban a IV. Magyar Cardiovascularis Konszenzuskonferencia irányelve szerint nagy CV-kockázatú betegek esetében (CV-betegségek vagy diabetes, vagy krónikus veseelégtelenség) az LDL-koleszterin célértéke <2,5 mmol/L, igen nagy kockázatú betegeknél pedig (CV-betegség és diabetes vagy „erős” dohányzás, vagy metabolikus szindróma) <1,8 mmol/L [9]. Ezek eléréséhez a statinok hatékonyságának növekedése is elengedhetetlen volt.

A rosuvastatin az egyik leghatékonyabb szintetikus statinkészítmény. A többi statintól több pontban is eltérő farmakológiai tulajdonságokkal rendelkezik [10].

A rosuvastatin nagymértékben kapcsolódik a HMG-CoA-reduktáz aktív helyeihez, amelynek következtében hatékonyabb enzimgátlást hoz létre. Emellett a rosuvastatin csekély mértékben metabolizálódik a citokróm P450 3A4 rendszeren keresztül, emiatt bizonyos gyógyszer-interakciók előfordulása lényegében nem várható (például flukonazol, ketokonazol, itraconazol).

Összefoglalónkban a rosuvastatinnal történt vizsgálatok mindennapi gyakorlat számára fontos következtetéseit ismertetjük.

## Hatása a lipidszintekre

A lipidterápia során a CV-rizikó mérséklésének elsődleges célja az LDL-koleszterin szintjének csökkentése. A *STELLAR* (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) nagy esetszámú ( $n = 2431$ ), randomizált, 6 hétig tartó vizsgálatban különböző dózisú rosuvastatin-terápia hatékonyságát hasonlították össze hypercholesterinaemias betegekben az atorvastatin-, simvastatin- és a pravastatinkezeléshez képest [11]. A rosuvastatin 10 mg/nap adagban szignifikánsan nagyobb LDL-koleszterin-csökkenést okozott az atorvastatin 10 mg-os kezeléséhez (változás százalékban:  $-45,8$  vs.  $-36,8$ ;  $p < 0,001$ ) képest. A rosuvastatin 20 mg-mal történő adása pedig szintén szignifikánsan nagyobb LDL-koleszterin-csökkenést mutatott a 40 mg-os atorvastatinkezeléshez (változás százalékban:  $-52,4$  vs.  $-47,8$ ;  $p < 0,002$ ), a 40 mg-os simvastatin-terápiához (változás százalékban:  $-52,4$  vs.  $-38,8$ ;  $p < 0,001$ ), valamint a 40 mg-os pravastatin adásához képest is (változás százalékban:  $-52,4$  vs.  $-29,7$ ;  $p < 0,001$ ). A statinok tolerálhatósága között nem találtak lényeges különbséget. A vizsgálat kimutatta, hogy a betegek nagyobb arányban érik el az LDL-koleszterin-célértéket rosuvastatinkezeléssel, összehasonlítva a többi statinnal.

A *STELLAR* vizsgálatban megfigyelték továbbá a rosuvastatin HDL-koleszterin-, összkoleszterin- és trigliceridszintre gyakorolt hatását is. Azt találták, hogy a rosuvastatin nagyobb mértékben emelte a HDL-koleszterin szintjét a többi csoporthoz képest (átlagos változás százalékban:  $+7,7$  és  $+9,6\%$  között vs.  $+2,1$  és  $+6,8\%$  között). A rosuvastatin szignifikánsan csökkentette az összkoleszterin szintjét az azonos dózisú atorvastatinhoz, simvastatinhoz és pravastatinhoz viszonyítva ( $p < 0,001$ ), valamint a triglicerid szintjét is a simvastatinhoz és pravastatinhoz képest is ( $p < 0,001$ ).

Hasonló eredményhez vezetett a *MERCURY I* (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy) vizsgálat is [12]. Hypercholesterinaemiás ( $n = 3140$ ), nagy CV-kockázatú (ischaemiás szívbeteg, 2-es típusú diabeteses, igazolt érbetegségben szenvedő) betegek randomszerűen rosuvastatint, atorvastatint vagy pravastatint szedtek 16 héten át. A 10 mg/nap rosuvastatinkezelés kapcsán szignifikánsan nagyobb mértékben érték el az akkori, európai társaságok

által ajánlott 3,0 mmol/L-es célértéket, összehasonlítva a 10 mg/nap atorvastatinnal ( $86\%$  vs.  $80\%$ ;  $p < 0,05$ ), a 20 mg-os simvastatinnal ( $86\%$  vs.  $72\%$ ;  $p < 0,001$ ) és a 40 mg-os pravastatinnal ( $86\%$  vs.  $66\%$ ;  $p < 0,001$ ) történt kezelésre. A statinok között nem volt lényeges különbség a tolerálhatóságra vonatkozóan.

A rosuvastatin tehát az eddigi vizsgálatok eredményei szerint jól tolerálható és a többi statinhoz képest a leghatékonyabban csökkenti az LDL-koleszterin szintjét.

## Hatása az atherogen plakk progressziójára

A klinikai vizsgálatok mellett a statinkezelés antiatheroscleroticus hatását képalkotó eljárásokkal is megfigyelték [13, 14, 15]. A coronaria-angioplastica mellett egyéb technikák is rendelkezésre állnak, mint például a carotis intima-media vastagság (carotid intima media thickness; CINT) mérése B-módú ultrahang segítségével, az intravasculáris ultrahang (intravascular ultrasound; IVUS), a carotis mágneses rezonanciavizsgálata (magnetic resonance imaging; MRI).

Az *ASTEROID* (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden) vizsgálat nyílt, prospektív elrendeződésű volt, amelyben 507 ischaemiás szívbeteg 40 mg/nap rosuvastatinkezelésben részesült, és a kiinduláskor coronaria-IVUS-vizsgálatot végeztek el náluk [16]. Huszonnégy hónappal a terápia megkezdése után 349 betegnél történt meg az ismételt IVUS-vizsgálat. Az elsődleges atheromaméret-változást az úgynevezett percent atheroma volume (PAV) alapján határozták meg. Vizsgálatukban azt találták, hogy a rosuvastatinkezelés hatására az LDL-koleszterin szintje  $53,2\%$ -kal ( $p < 0,001$ ) csökkent, a HDL-koleszterin szintje pedig  $14,7\%$ -kal nőtt ( $p < 0,001$ ). Ezek mellett a coronaria-atheroma szignifikáns regresszióját észlelték a kiindulási mérethez képest (átlagos PAV-változás:  $-0,98 \pm 3,15\%$ ;  $p < 0,001$ ).

A *METEOR* (Measuring Effects on Intima-Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin) 2 éves, dupla vak, placebokontrollált vizsgálatban CINT méréssel a 40 mg/nap dózisban adott rosuvastatin hatását figyelték meg, középkorú (átlagéletkor: 57 év), mérsékelt koleszterinszintű egyéneknél, akik a Framingham-score kockázatbecslő táblázat szerint  $10\%$  alatti coronariabetege kockázattal és kimutatott szubklinikus atherosclerosisra rendelkeztek [17]. Az eredményeik azt mutatták, hogy a rosuvastatinkezelés  $49\%$ -kal csökkentette az LDL-koleszterinszintjét ( $p < 0,001$  vs. placebocsoport). Amíg a 40 mg-os rosuvastatin-terápia csökkentette az átlagos maximális CINT nagyságát ( $-0,0014$  mm/év), addig a placebocsoportban e méret meghatározásakor progressziót észleltek ( $+0,0131$  mm/év,  $p < 0,0001$ ).

Az *ASTEROID* és a *METEOR* vizsgálat megerősítette azt, hogy a hatékony rosuvastatin-terápia nemcsak

1. táblázat | Az LDL-koleszterin- és hsCRP-változások a JUPITER vizsgálatban

	Kiindulási értékek		48 hónapos értékek		p érték
	Rosuvastatin n = 8901	Placebo n = 8901	Rosuvastatin	Placebo	
Átlagos LDL-koleszterin (mmol/L)	2,8	2,8	1,4	2,8	<0,001
Átlagos hsCRP (mg/L)	4,2	4,3	1,8	3,3	<0,001

hsCRP = nagy szenzitivitású C-reaktív protein

2. táblázat | A JUPITER vizsgálat eredményei

Végpontok	Rosuvastatin n = 8901	Placebo n = 8901	Relatív rizikócsökkenés %	p érték
Elsődleges végpont	142	251	44	<0,00001
Nem fatális myocardialis infarctus	22	62	65	<0,00001
Nem fatális stroke	30	58	48	0,003
Artériás revascularisatio	71	131	46	<0,0001
CV-halál	83	157	47	<0,00001

CV = cardiovascularis

az erek atherosclerosisának progresszióját csökkentheti, hanem ennek regressziójához is vezethet.

## Hatása akut coronariaszindrómában

Két metaanalízis is igazolta, hogy a korai hatékony statinterápia akut coronariaszindrómában (ACS) szenvedő betegekben csökkenti a további CV-események és a halál kockázatát [18, 19]. Feltételezhetően e hatásukat ASC-ben nem elsősorban az LDL-koleszterin szintjének csökkentése révén hozzák létre [20].

Az LDL-koleszterin mellett egyéb rizikótényezők is szerepet játszhatnak a CV-események előfordulásában, ilyen például a magas apolipoprotein B/apolipoprotein A-1 (apoB/apoA-1) aránya is, amely az eddigi eredmények szerint az akut myocardialis infarctus egyik előrejelzője lehet [21, 22]. A statinkezelés különböző mértékben csökkenti az apoB/apoA-1 arányt [23, 24]. A *CENTAURUS* (Comparison of the Effects Noted in The ApoB/apoA-1 ratio Using Rosuvastatin or atorvastatin in patients with acute coronary Syndrome) randomizált, dupla vak vizsgálat elsődleges célkitűzése a 20 mg rosuvastatin- és 80 mg atorvastatininterápia apoB/apoA-1 arányra gyakorolt hatásának összehasonlítása volt 753 betegben, 3 hónappal az ACS után [25]. Összehasonlították továbbá az apoB/apoA-1 aránynak 1 hónappal az ACS utáni változását és a két statinkezelés LDL-koleszterin-szintre gyakorolt hatását is.

Eredményeik azt mutatták, hogy amíg az apoB/apoA-1 arány az ACS-t követően 1 hónappal szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent a 20 mg rosuvastatin csoportban, összehasonlítva a 80 mg atorvastatinkezeléssel (–44,4% vs. 42,9%;  $p = 0,02$ ), addig ez a különbség 3 hónappal az esemény után már nem volt kimutatható a két csoport között (mindkettőben –44,4%;  $p = 0,87$ ).

Az LDL-koleszterin szintjének csökkenése 1 hónappal és 3 hónappal az ACS után is mindkét csoportban közel azonos, –50% körüli volt.

A *CENTAURUS* vizsgálat alapján a 20 mg-os rosuvastatininterápia tehát hasonlóképpen hatékonynak bizonyult a 80 mg atorvastatinkezeléshez képest ACS-ban. Azt, hogy a rosuvastatinkezelés első hónapban bekövetkezett szignifikánsan nagyobb apoB/apoA-1 arányt csökkentő hatásának van-e további CV-előnye, kemény végpontú, nagy esetszámú vizsgálatok dönthetik el.

## Hatása a C-reaktív protein szintjére

A nagy szenzitivitású C-reaktív protein (high-sensitivity C-reactive protein; hsCRP) olyan gyulladásos biomarker, amely független CV-rizikótényezőnek tekinthető [26]. Ezt igazolta az év elején megjelent metaanalízis is, amelynek során 160 309 primer prevencióban lévő, 54 prospektív vizsgálatban részt vevő egyén adatait összesítették [27]. Azt találták, hogy a CRP szintje összefüggést mutat az ischaemiás szívbetegség és stroke, valamint egyéb érbetegség miatt bekövetkezett halál kockázatával is.

A statinok az eddigi eredmények szerint csökkentik a hsCRP szintjét [28, 29]. A *JUPITER* (Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) vizsgálatban azt vizsgálták, hogy a rosuvastatininterápia csökkenti-e az első nagy CV-esemény (nem fatális myocardialis infarctus, nem fatális stroke, instabil angina miatti hospitalizáció, artériás revascularisációs beavatkozás, CV-halál) előfordulását egészséges, 3,4 mmol/L alatti LDL-koleszterin-szintű és magas hsCRP-értékkel ( $\geq 2$  mg/L) rendelkező egyéneknél [30]. A randomizált, placebokontrollált

vizsgálatban a résztvevők (n = 17 802) randomszerűen 20 mg rosuvastatint vagy placebót kaptak naponta.

Nem találtak lényeges különbséget a vizsgálat során a myopathia, hepatopathia, daganatos megbetegedések arányában a két csoport között. A vizsgálatot azonban a tervezett idő előtt abba kellett hagyni a rosuvastatincsoportban bekövetkező kedvező CV-eredmények miatt (átlagos nyomon követés: 1,9 év; maximális idő: 5 év). A JUPITER vizsgálatban azt találták, hogy az LDL-koleszterin és a hsCRP szintjei szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentek a rosuvastatincsoportban a placebocsoportéhoz képest (1. táblázat). Az elsődleges végpont – az első CV-esemény – és külön-külön a nem fatális myocardialis infarctus, a nem fatális stroke, az artériás revascularisációs beavatkozás és a CV-ok miatt bekövetkezett halál előfordulása is szignifikánsan kisebb volt a rosuvastatinkezelésben részesülők között (2. táblázat).

A JUPITER alvizsgálata során arra keresték a választ, hogy a CV-események előfordulási gyakorisága változik-e a rosuvastatinkezelés hatására bekövetkező LDL-koleszterin- és/vagy hsCRP-szint-csökkenéstől [31]. Azt találták, hogy akik a rosuvastatinterápia során elérték a vizsgálok által meghatározott LDL-koleszterin-értéket (<1,8 mmol/L) és a hsCRP-szintet is (<2 mg/L), akkor a CV-események előfordulási arányának csökkenése 65% volt, összehasonlítva azokéval, akiknél kezelés hatására csak az egyik vagy egyik értéket sem sikerült elérniük, a kockázatszkkenés 33%-os volt.

A vizsgálókban is felmerült a kérdés: Minden primer prevencióban lévő egyén esetében érdemes a hsCRP-t szűrő jelleggel mérni, és ha magas, statinkezelésben részesíteni? Erre azonban egyértelmű válasz jelenleg nincs. Ennek többek között az is az oka, hogy például a hsCRP szintje nemcsak a CV-rizikó miatt lehet emelkedett, hanem például gyulladásos folyamatok esetében is. További nagy esetszámú vizsgálatok szükségesek a kérdés egyértelmű eldöntésére.

## Következtetések

A hazai és a nemzetközi társaságok ajánlásában szereplő LDL-koleszterin-célérték csökkenésével a statinok hatékonyságának növekedésére került a hangsúly. A rosuvastatin az egyik leghatékonyabb statin, amely a klinikai vizsgálatok és hazai tapasztalatok szerint is biztonságosan adható primer vagy szekunder prevencióban lévő hypercholesterinaemiás betegeknek [32].

## Irodalom

- [1] *Scandinavian Simvastatin Survival Study Group*: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, 344, 1383–1389.
- [2] *Lipid Study Group*: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels: the Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) study group. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, 1349–1357.
- [3] *Downs, J. R., Clearfield, M., Weis, S. és mtsai*: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA*, 1998, 279, 1615–1622.
- [4] *Baigent, C., Keech, A., Kearney, P. M. és mtsai*: Cholesterol Treatment Trialist' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 2005, 366, 1267–1278.
- [5] *Farmer, J. A.*: A statinok pleiotrop hatásai. *Current Atherosclerosis Report (magyar kiadás)*, 2002, 2, 208–217.
- [6] *Liao, J. K.*: Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. *Int. J. Cardiol.*, 2002, 86, 5–18.
- [7] *Bellosta, S., Ferri, N., Bernini, F. és mtsai*: Non-lipid-related effects of statins. *Ann. Med.*, 2000, 32, 164–176.
- [8] *Narla, V., Blaha, M. J., Blumenthal, R. S. és mtsai*: The JUPITER and AURORA clinical trials for rosuvastatin in special primary prevention populations: perspectives, outcomes, and consequences. *Vasc. Health Risk Manag.*, 2009, 5, 1033–1042.
- [9] *Szollár L., Pados Gy.*: Összefoglalás – A IV. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ajánlásairól. *Metabolizmus*, 2010, 8, 9–12.
- [10] *Kapur, N. K.*: Rosuvastatin: a highly potent statin for the prevention and management of coronary artery disease. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.*, 2007, 5, 161–175.
- [11] *Jones, P. H., Davidson, M. H., Stein, E. A. és mtsai*: STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses. *Am. J. Cardiol.*, 2003, 92, 152–160.
- [12] *Schuster, H., Barter, P. J., Stender, S. és mtsai*: Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MER-CURY I) study. *Am. Heart. J.*, 2004, 147, 705–712.
- [13] *Rubba, P., Marotta, G., Gentile, M.*: Efficacy and safety of rosuvastatin in the management of dyslipidemia. *Vasc. Health Risk Manag.*, 2009, 5, 343–352.
- [14] *Nicholls, S. J., Tuzcu, E. M., Sipahi, I. és mtsai*: Statins, high-density lipoprotein cholesterol and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA*, 2007, 297, 499–508.
- [15] *Nissen, S. E., Tuzcu, E. M., Schoenhagen, P. és mtsai*: REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 291, 1071–1080.
- [16] *Nissen, S. E., Nicholls, S. J., Sipahi, I. és mtsai*: ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*, 2006, 295, 1556–1565.
- [17] *Course, J. R., Raichlen, J. S., Riley, W. A. és mtsai*: METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low risk individuals with subclinical atherosclerosis. *JAMA*, 2007, 297, 1344–1353.
- [18] *Hultén, E., Jackson, J. L., Douglas, K. és mtsai*: The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.*, 2006, 166, 1814–1821.
- [19] *Josán, K., Majumdar, S. R., McAlister, F. A.*: The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ*, 2008, 178, 576–584.
- [20] *Pitt, B., Loscalzo, J., Ycas, J. és mtsai*: Lipid levels after acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008, 51, 1440–1445.
- [21] *Walldius, G., Jungner I.*: The apoB/apoA-1 ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and target for lipid-lowering therapy – a review of the evidence. *J. Intern. Med.*, 2006, 259, 493–519.



- [22] Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S. és mtsai: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004, 364, 937–952.
- [23] Walldius, G., Jungner, I.: Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *J. Intern. Med.*, 2004, 255, 188–205.
- [24] Sniderman, A. D., Furberg, C. D., Keech, A. és mtsai: Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin therapy treatment. *Lancet*, 2003, 361, 777–780.
- [25] Lablanche, J. M., Leone, A., Merkely, B. és mtsai: Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in reducing apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio in patients with acute coronary syndrome: Results of the CENTAURUS study. *Archives Cardiovascular Diseases*, 2010, 103, 160–169.
- [26] Pai, P. K., Pischon, T., Ma, J. és mtsai: Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, 2599–2610.
- [27] *Emerging Risk Factors Collaboration*: C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*, 2010, 375, 132–140.
- [28] Ridker, P. M., Rifai, N., Pfeiffer, M. A. és mtsai: Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigator. *Circulation*, 1999, 100, 230–235.
- [29] Jialal, I., Stein, D., Balis, D. és mtsai: Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation*, 2001, 103, 1933–1935.
- [30] Ridker, P. M., Danielson, E., Fonseca, F. A. H. és mtsai: JUPITER study group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 359, 2195–2207.
- [31] Ridker, P. M., Danielson, E., Fonseca, F. A. H. és mtsai: Reduction in C-reactive protein and LDL-cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet*, 2009, 373, 1175–1182.
- [32] Márk L., Katona A.: A lipidcélértékektől a JUPITER vizsgálatig. Az irányelvekben előírt lipidszintek elérésének jelentősége és a gyakorlat hiányosságai. *Orv. Hetil.*, 2009, 150, 2012–2018.

(Ábel Tatjana dr.,  
Budapest, Róbert Károly krt. 44., 1134  
e-mail: drabelt@t-online.hu)

## A Budapesti Szent Ferenc Kórház Kardiológiai-Kardiológiai Rehabilitációs Osztályára keres

### kardiológus munkatársat.

Szakvizsga előtt állók vagy belgyógyász szakorvosjelöltek is pályázhatnak. Az osztály akkreditált képzőhely mind a kardiológiai szakvizsga, mind a kardiológiai rehabilitációs szakvizsga megszerzésére. A budai zöldövezetben elhelyezkedő, családi jellegű intézmény jó kollektívája biztosítja a nyugodt körülményeket a magas szintű szakmai tevékenységhez.

További információ és jelentkezés: Dr. Andrassy Gábor PhD orvosigazgató,  
e-mail: andrassy@szentferenckorhaz.hu, telefon: (+36-1) 392-8214