

MÁRK LÁSZLÓ DR.¹, PARAGH GYÖRGY DR.²¹Békés Megyei Képviselő-testület Pándy Kálmán Kórháza, II. Belgyógyászat-Kardiológia, Gyula²Debreceni Egyetem OEC, I. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

A KOLESZTERIN-CÉLÉRTÉKEK ELÉRÉSE EGY ÚJ LIPIDCSÖKKENTŐ GYÓGYSZERREL, A ROSUVASTATINNAL

NAPJAINK NAGY KIHÍVÁSA NEM A LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS ELINDÍTÁSA (BÁR KÉTSÉGTLEN, HOGY MÉG EZEN A TÉREN IS SOK TEENDŐ VAN), HANEM A LIPIDCÉLÉRTÉKEK ELÉRÉSE. EBBEN LEHET NAGY SZEREPE AZ ÚJ HIDROXI-METIL-GLUTARIL-KOENZIM-A-REDUKTÁZ GÁTLÓNAK, A ROSUVASTATINNAK, AMELY MAGYARORSZÁGON IS TÖRZSKÖNYVEZÉSRE KERÜLT. 10–40 MG ROSUVASTATIN ADÁSA AZ LDL-KOLESZTERIN ÉRTÉKÉT 63%-KAL, A TRIGLICERIDÉT 28%-KAL CSÖKKENTHETI, UGYANAKKOR A HDL-KOLESZTERINSZINTET 14%-KAL NÖVELHETI. A ROSUVASTATIN TERÁPIÁVAL LIPIDCÉLÉRTÉKEKET A BETEGEK 80–90%-ÁBAN EL LEHET ÉRNI. A ROSUVASTATIN JÓL TOLERÁLHATÓ SZER, AMELY MÁS LIPIDCSÖKKENTŐKKEL IS KEDVEZŐEN KOMBINÁLHATÓ.

KULCSSZAVAK: ATEROSZKLERÓZIS, KOLESZTERIN, STATINOK, PREVENCIÓ

ACHIEVING THE TARGET CHOLESTEROL LEVELS WITH ROSUVASTATIN, A NEW LIPID LOWERING DRUG. NOWADAYS THE GREAT CHALLENGE IN LIPID LOWERING TREATMENT IS NOT THE INITIATION OF THERAPY BUT THE ACHIEVEMENT OF TARGET CHOLESTEROL LEVELS. THIS IS THE FIELD WHERE ROSUVASTATIN, A RECENTLY REGISTERED NEW HYDROXY-METHYL-GLUTARYL-COENZYME-A REDUCTASE INHIBITOR CAN GET AN IMPORTANT ROLE. 10 TO 40 MG ROSUVASTATIN IS ABLE TO DECREASE THE LDL-CHOLESTEROL LEVEL BY 63%, THE TRIGLYCERIDE LEVEL BY 28%, AND TO INCREASE THE HDL-CHOLESTEROL LEVEL UP TO 14%. THE TARGET LIPID LEVELS COULD BE ACHIEVED IN 80–90% OF PATIENTS TREATED WITH ROSUVASTATIN. THIS IS A WELL TOLERATED COMPOUND AND CAN BE FAVOURABLY APPLIED IN COMBINATION WITH OTHER LIPID LOWERING DRUGS.

KEYWORDS: ATHEROSCLEROSIS, CHOLESTEROL, STATINS, PREVENTION

A dyslipidaemia az ateroszklerózis egyik legfontosabb rizikófaktor. Ma már minden szakember egyetért abban, hogy a magas koleszterinszint célértékre történő csökkentése elsődleges jelentőségű a kezelés, a progresszió megakadályozása szempontjából. Vita csupán arról folyik, hogy mi tekinthető optimális lipidértéknek. Addig, amíg másfél-két évtizeddel ezelőtt a normális összkoleszterinszintet 6,5 mmol/l alattinak gondoltuk, ma már az utóbbi időben elfogadott 5 mmol/l körüli érték is támadások kesztyűzésébe került (1). Kétségtelen, hogy a fő kérdés az ismert érbe-

ken elérendő legideálisabb koleszterinértékek körül forog, de ez magával hozza a normálisnak tartott értékek későbbi megváltozását is.

A Heart Protection Study-ban igen nagy betegpopuláció vett részt (több mint 20.000 fő), akik vagy már ismert iszkémiás szívbetegek (ISZB) voltak, vagy arra nagy veszélyeztetettségűek (2). A vizsgálatban a 40 mg simvastatin adásával a 3,0 alatti, a 3,0–3,5 közötti és a 3,5 mmol/l feletti kezdeti LDL-koleszterinszintű betegekben egyaránt 1 mmol/l körüli LDL-koleszterin csökkenést és hasonló kardiovaszkuláris végpontcsökkenést értek el. Ezek

az eredmények arra utalnak, hogy nincs alsó határa a lipidcsökkentő kezelésnek, a statin hatása egyaránt kimutatható a magasabb és az alacsonyabb kiindulási LDL-koleszterinszintek esetén.

A PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction) (22) vizsgálatban azt szerették volna összehasonlítani, hogy a magas rizikójú betegben a szokványos (40 mg pravastatin) vagy az agresszív (80 mg atorvastatin) statinkezelés okoz-e jelentősebb csökkenést a kardiovaszkuláris eseményekben. 4162 akut koro-

nária szindróma miatt hospitalizált beteget randomizáltak a két szer valamelyikére, és követtek átlagosan 24 hónapon át. Az összetett kardiovaszkuláris végpont tekintetében 16%-os különbség volt az atorvastatin csoport javára. Ezen csoportban az elért átlagos LDL-koleszterinszint 1,60 mmol/l-nek bizonyult, míg a pravastatin szedőkben 2,46 mmol/l-nek. A vizsgálat alapján egyértelműen felmerül, hogy az eddig Európában elérendő értéknek tartott 2,5 mmol/l LDL-koleszterinnél alacsonyabb érték elérésével még jobb rizikócsökkenést lehet elérni (3). Hasonló gondolatokat vet fel a REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) vizsgálat, amelyben a PROVE-IT-tel azonos dózisok hatását vizsgálták az ateroszklerotikus plakkok változására intravaszkuláris ultrahang (IVUS) segítségével (4). A kiindulási LDL-koleszterin 3,89 mmol/l volt mindkét csoportban és a 40 mg pravastatinnal kezeltékben 2,85 mmol/l-re, a 80 mg atorvastatinnal kezeltékben pedig 2,05 mmol/l-re csökkent. A plakkok volumenének változása szignifikánsan kedvezőbb volt az utóbbi csoportban, ahol a most is érvényes célértéknél alacsonyabb szintet értek el.

Miközben vita folyik arról, hogy a célértékek leszállítása a további klinikai haszon reményében célszerű lenne, jól tudjuk azt is, hogy a jelenleg érvényes értékeket is csak a betegek töredéke érte el. Az USA-ban végzett Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP) vizsgálat során, amelyet 2000-ben közöltek, az akkor érvényes, a jelenlegiekénél is magasabb célértékeket csak az összes beteg 38%-a, az ismert ISZB-sek 18%-a érte el (5). A 2004-es év első hónapjaiban elvégzett magyarországi felmérés adatai sem kedvezőek, a lipidcsökkentővel kezelt betegek negyedének értékei voltak a célértékek (6).

A magyar Terápiás Konszenzus Konferencia ajánlása szerint az elérendő LDL-koleszterinérték a nagykockázatú csoportban 2,5 mmol/l, a kis és közepes kockázatúban 3,0 mmol/l (7), ami összhangban van az európai ajánlásokkal (8).

Jelen közleményünkben irodalmi adatok alapján azt hasonlítjuk össze, hogy a különböző statinok különböző dózissai milyen lipidcsökkentő hatást eredményeznek, és milyen arányban érik el

a betegek a jelenleg ajánlott LDL-koleszterin-értékeket, különös tekintettel az új, a közelmúltban bevezetett rosuvastatinra (Crestor®), amelyet már Magyarországon is törzskönyveztek.

A ROSUVASTATINRÓL

A rosuvastatin egy szintetikus statin, amelyet az aktív hidroxisav kalcium sójaként tablettáznak. A koleszterinszintézis kulcsenzimét, a hidroximetilglutaril-koenzim-A (HMG-CoA) redukázát gátolja, de a többi statintól eltér abban, hogy egy poláris metil-sulfonamid csoportjának köszönhetően egyedi módon kötődik az enzimhez, és ebből adódóan sokkal erősebb gátló hatást tud kifejteni, ami azt eredményezi, hogy a statinok között a legerősebb hatású. Ugyanez a metil-sulfonamid csoport okozza a szer hidrofilitását, illetve a relatív hepatoselektivitását is. A hidrofil statinok csak korlátozott mértékben penetrálnak a nem hepatikus sejtekbe a kisebb mértékű passzív diffúzió folytán. A lipofil statinok nagyobb mértékben tudnak a perifériás szövetekbe, így az izomzatba is penetrálni, s ezáltal nő a miototoxicitás veszélye. Tehát a hidrofilitása erről az oldalról nézve is kedvező tulajdonsága a rosuvastatinnak (9).

A többi statinhoz képest a leghosszabb a féléletideje is, kb. 19 óra. Eltérően a legtöbb statintól, csak nagyon minimális interakciót mutat a citokróm-P450 emzimrendszerrel (10), ami arra utal, hogy sokkal kevesebb farmakokinetikai interakció várható az ezen az úton metabolizálódó szerekkel. Ez azért is jelentős, mert a kardiovaszkuláris prevencióban alkalmazott gyógyszerek nagy százaléka a CY P450-en keresztül metabolizálódik. A szer jól kombinálható fenofibráttal és ezetimibbel. A rosuvastatin hatása függetlennek látszik az életkortól, a nemtől, a szer bevitelének napszakától, a fogyasztott étellektől (11).

Az eddigi klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a rosuvastatin adása kedvezőbb lipidprofil változásokat eredményez, mint a korábban alkalmazott statinok. Az LDL-koleszterin szintjét 63%-kal, a trigliceridét 28%-kal csökkentheti, ugyanakkor a HDL-koleszterin értékét 14%-kal is emelheti. Ez utóbbi területen jó tulajdonságnak tartható az, hogy a dózis emelésével párhuzamosan nő a HDL-koleszterin

szintje. Jól tolerálható a szer, mellékhatásai a többi statinéhoz hasonlóak. Leírták kedvező pleiotróp hatását a gyulladásos folyamatra, az endothel- és neurovaszkuláris funkcióra (12).

A KOLESZTERIN CÉLÉRTÉKEK ELÉRÉSE STATINOK ALKALMAZÁSÁVAL

A rosuvastatinnal GALAXY néven egy nagyszabású átfogó klinikai kutatási program indult. Ezen összefoglaló név alatt úgy választották meg az egyes klinikai vizsgálatok neveit, illetve rövidítéseit, hogy azok különböző csillagképeknek felelnek meg (13).

Eddig két vizsgálat, a STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels Compared Across Doses to Rosuvastatin) és a MERCURY (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy) zárul le, ezekben különböző statin dózisok lipidcsökkentő hatását hasonlították össze, és azt, hogy a betegek hány százaléka éri el a célértékeket.

A STELLAR-vizsgálatban 2431 betegben különböző dózisú rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin és pravastatin lipidszintekre kifejtett hatását hasonlították össze. Ezen értékeket és az európai célértékeket elérők arányát mutatja be az 1. táblázat. Az LDL-koleszterinszint csökkenésben mutatott 50% feletti eredmény mellett a 90% feletti LDL-koleszterin célértékeket elérők arányát a rosuvastatin azzal vezeti, hogy legkedvezőbb a triglicerid és az HDL-koleszterinszintre kifejtett hatása (14). A legfrissebb rosuvastatinnal foglalkozó közlés arról, hogy a STELLAR vizsgálat azon 811 betegén, akik megfeleltek a National Cholesterol Education Program ATP III metabolikus szindróma kritériumainak, milyen hatást fejtettek ki az adott statinok. A legkedvezőbb hatásúnak minden tekintetben a rosuvastatin bizonyult: az LDL-koleszterin szintjét 55%-kal, a trigliceridét 34%-kal csökkentette, a HDL-koleszterinszintet 11%-kal növelte. Ez az alvizsgálat jelentős betegszámon igazolja azt, hogy a statinok hatékonyságuk atherogén diszlipidémiában, s közülük is a rosuvastatin adása eredményezi a lipidparaméterek a legoptimálisabb változásait (15).

A MERCURY I öt vizsgálati karban rosuvastatin 10 mg-os kezdő dózisának

1. TÁBLÁZAT: A KÜLÖNBÖZŐ STATINDÓZISOK LIPIDSZINTEKRE KIFEJTETT HATÁSA ÉS AZ LDL-KOLESZTERIN CÉLÉRTÉKEKET ELÉRŐK ARÁNYA A STELLAR STUDY ALAPJÁN (12)

STATIN NEVE	DOZIS (MG)	VÁLTOZÁS MÉRTEKE (%)				LDL-KOLESZTERIN CÉLÉRTÉKEKET ELÉRŐK ARÁNYA (%)
		ÖSSZ.	LDL-	HDL-KOLESZTERIN,	TRIGLICERID	
ROSUVASTATIN	10	-33	-46	+7,7	-20	79
	20	-38	-52	+9,5	-24	93
	40	-40	-55	+9,6	-26	91
ATORVASTATIN	10	-27	-37	+5,7	-20	52
	20	-32	-43	+4,8	-23	68
	40	-36	-48	+4,4	-27	80
	80	39	-51	+2,1	-28	81
SIMVASTATIN	10	-20	-28	+5,3	-12	26
	20	-26	-35	+6,0	-18	46
	40	-28	-39	+5,2	-15	63
	80	-33	-46	+6,8	-18	77
PRAVASTATIN	10	-15	-20	+3,2	-8	5
	20	-17	-24	+4,4	-8	15
	40	-22	-30	+5,6	-13	27

2. TÁBLÁZAT: 10 MG ROSUVASTATIN, VALAMINT 10 ÉS 20 MG ATORVASTATIN LDL-KOLESZTERINSZINT CSÖKKENTŐ HATÁSA ÉS AZ LDL-KOLESZTERIN ATP-III CÉLÉRTÉKEKET ELÉRŐK ARÁNYA A MERCURY I VIZSGÁLAT ELSŐ 8 HETES SZAKASZA ALAPJÁN (13)

STATIN ÉS DOZISA	LDL-KOLESZTERIN CSÖKKENÉS MÉRTEKE	LDL-KOLESZTERIN CÉLÉRTÉKEKET ELÉRŐK ARÁNYA
ROSUVASTATIN 10 MG	47%	80%
ATORVASTATIN 10 MG	37%	63%
20 MG	44%	74%

hatását 10 és 20 mg atorvastatinnal, 20 mg simvastatinnal és 40 mg pravastatinnal hasonlítja össze. Az első szakasz 8 hete utáni második 8 hetes időszakban minden kar betegeinek egy része is kap 10 mg rosuvastatint, de a 20 mg atorvastatint szedők esetében 20 mg rosuvastatint is (16). Mi most a vizsgálat első szakaszának (amikor az egyes statinok hatásait tisztán lehetett látni, nem egy másik statinról váltottak rosuvastatinra) azon betegeinek adatait hasonlítjuk össze, akik 10 mg rosuvastatint, valamint 10 mg és 20 mg atorvastatint szedtek. A célértékek elérésénél az USA National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III ajánlásait vettük alapul (ISZB vagy ISZB ekvivalens betegség, valamint kalkulált magas kockázat esetén az LDL-koleszterinszint 2,6 mmol/l alatti, közepes kockázatban 3,4 mmol/l, kis kockázat esetén 4,1 mmol/l alatti). A 10 mg rosuvastatinnal elért 47%-os LDL-koleszterin csökkenés a célértékek elérését a

betegek 80%-ában biztosította. Ez szignifikánsan kedvezőbb volt a 20 mg atorvastatinnal elért 44%-os LDL-koleszterinszint csökkenésnél és 74%-os célérték elérésnél (2. táblázat).

A kezelés biztonságosságára jellemző, hogy a MERCURY I vizsgálat két szakaszában nem volt a statinkezeléssel kapcsolatos haláleset és súlyos nemkívánatos esemény egyik csoportban sem. A mellékhatások gyakorisága nem különbözött a vizsgálati karok-

ban. Izomfájdalom a vizsgálat első szakaszában 1,9%-ban a másodikban, amikor sokkal többen szedtek rosuvastatint, 0,9%-ban fordult elő. Myopathia (tízszerezett meghaladó kreatin-kináz emelkedés) nem volt.

Shepherd és mtsai. 12.400 beteg kezelése alapján született összefoglaló közleményükben azt állapítják meg, hogy 5-40 mg rosuvastatin, 10-80 mg simvastatin, 10-80 mg atorvastatin és 10-40 mg pravastatin adásakor a mellékhatások gyakorisága azonos volt (17).

Tudjuk, hogy a mindennapi gyakorlatban nem minden rászoruló beteg kap statint (18, 19, 20, 21, 22), és ismert, hogy a kezelt betegeink nagyobb részének lipidértékei messze vannak a kívánatostól (6). A 3. táblázat a statint szedő és a célértékeket elérő koszorúér-betegek arányát mutatja be. Az összehasonlításnál figyelembe kell vennünk azt, hogy az EUROASPIRE-vizsgálatokban a célérték 5 mmol/l összkoleszterinszint volt, a magyar Reality vizsgálatnál 2,5 mmol/l LDL-koleszterinszint, a magyarországi lipidcsökkentő kezelésben részesülők aránya megadásánál a gyulai kórházban 1999-ben és 2000-ben miokardiális infarktus miatt kezelt betegek adatait használtuk fel. A legújabb vizsgálatok alapján egyre nagyobb gondot kell fordítani a lipidcélértékek elérésére, hiszen csak így biztosítható a betegek számára a legkedvezőbb rizikócsökkenés. Tény az is, hogy a jelenleg ajánlott célértékek elérése is problémát jelent, de tudomásul kell vennünk azt, hogy új evidenciák birtokában ezen értékek további csökkentése várható. Az USA-ban a National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III revíziója megtörtént, a magas rizikójú betegek csoportjában igen nagy veszélyeztetettség

3. TÁBLÁZAT: A LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉST KAPÓK ÉS A CÉLÉRTÉKEKET ELÉRŐ KEZELTEK ARÁNYA KOSZORÚÉR-BETEGEKEN AZ EUROASPIRE-I ÉS -II VIZSGÁLATOK, EGY GYULAI VIZSGÁLAT ÉS A REALITY MAGYARORSZÁGI VIZSGÁLAT ALAPJÁN (6, 14, 15, 16)

	EUROASPIRE I (1995-1996)	EUROASPIRE II (1999-2000)	MAGYARORSZÁG (2000 ÉS 2004)
LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉST KAPÓK	32%	63%	51%
CÉLÉRTÉKEKET ELÉRŐK	21%	49%	21%

(A táblázatban az EUROASPIRE adatoknál a célérték az 5,0 mmol/l összkoleszterin, a magyar Reality adatoknál 2,5 mmol/l LDL-koleszterinszint volt. A lipidcsökkentő kezelést kapók magyar adatát az 1999 és 2000-ben a gyulai kórház kardiológiai profilú belosztályán statint szedők aránya adja.)

esetén 1,8 mmol/l LDL-koleszterin elérését ajánlják (1). Az előzőekben említett tanulmányok azt mutatták, hogy a rosuvastatin az ajánlott értékek eléré-

sében nyújthat hathatós segítséget. Ugyanakkor minden beteg esetében még a dózis titrálásával sem érhetők el a jelenlegi célértékek, ilyen esetben

kombinációs kezelésre lehet szükség. Ki kell emelnünk azt, hogy a rosuvastatin jól kombinálható fenofibráttal és ezetimibbel.

IRODALOM

1. Grundy SM, Cleeman JJ, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 11: 227–239.
2. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
3. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–1504.
4. Nissen SE, Tuzcu M, Schoenhagen P, et al. Effect of Intensive Compared with Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004; 291: 1071–1080.
5. Pearson TA, Laurora J, Chu H, et al. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein goals. *Arch Intern Med* 2000; 160: 459–467.
6. Márk L, Zámolyi K, Pados Gy, et al. Célértékek elérése lipidcsökkentő kezelés során — Reality vizsgálat, Magyarország, 2004. *Orvosi Hetilap* 2005; 146: 147–152.
7. Karády I. A kardiovaszkuláris terápiás konszenzus konferencia lipidcsökkentő ajánlásai az ateroszklerózis megelőzésére és kezelésére. *Metabolizmus* 2004; 2: 8–12.
8. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601–1610.
9. Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med* 2004; 116: 408–416.
10. De Angelis G. The influence of statin characteristics on their safety and tolerability. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 945–955.
11. Rosenson RS. Rosuvastatin: a new inhibitor of HMG-CoA reductase for the treatment of dyslipidemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1: 495–505.
12. Schuster H. Rosuvastatin — a highly effective new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor: review of clinical trial data at 10–40 mg doses in dyslipidemic patients. *Cardiology* 2003; 99: 126–139.
13. Schuster H, Fox JC. Investigating cardiovascular risk reduction — the Rosuvastatin GALAXY programme. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 1187–1200.
14. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152–160.
15. Deedwania PC, Hunninghake DB, Bays HE et al. Effects of rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on atherogenic dyslipidemia in patients with characteristics of the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2005; 95: 360–366.
16. Schuster H, Barter PJ, Stender S, et al. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. *Am Heart J* 2004; 147: 705–712.
17. Shepherd J, Hunninghake DB, Stein EA, et al. Safety of rosuvastatin. *Am J Cardiol* 2004; 94: 882–888.
18. Euroaspire Study Group. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: Principal results. *Eur Heart J* 1997; 18: 1569–1582.
19. Euroaspire II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results. *Eur Heart J* 2001; 22: 554–572.
20. Dani Gy, Márk L, Nagy E, et al. Szívinfarktust elszenvedett betegek szekunder prevenció gyógyszerai alkalmazásának gyakorisága. *Cardiologia Hungarica* 2005; Közlésre elfogadva.
21. Paragh Gy, Balogh Z, Boda J, et al. A lipidszintcsökkentő terápia helye a myocardialis infarktust követő szekunder prevencióban. *Orvosi Hetilap* 1997; 138: 1849–1853.
22. Paragh Gy, Balogh Z, Kovács P, et al. A szekunder prevenció szerepe korai myocardialis infarktust követően. *Cardiologia Hungarica* 2000; 1: 17–21.