

Preprečevanje bolezni z zdravili – prihranek ali strošek?

Prevention of diseases with drugs – savings or costs?

Jurij Fürst

Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Oddelek za zdravila, Miklošičeva cesta 24, 1507 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Oddelek za zdravila, Miklošičeva cesta 24, 1507 Ljubljana
e-mail: jurij.furst@zzzs.si

Ključne besede:

preprečevanje, strategije, zdravila, srčno-žilne bolezni, možgansko-žilne bolezni

Key words:

prevention, strategies, drugs, cardiovascular diseases, cerebrovascular diseases

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012; 81: 487–92

Prispelo: 18 okt. 2010,
Sprejeto: 9. jun. 2011

Izvleček

Prispevek obravnava tri področja preprečevanja srčno-žilnih bolezni z ekonomskega vidika: nacionalne programe za zmanjševanje dejavnikov tveganja, antiagregacijska zdravila in strategije zdravljenja lipidov. Stroškovno najučinkovitejši pristop za zmanjšanje dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni združuje populacijski program v kombinaciji s presejalnim. Izvajanje samo presejalnega programa je stroškovno manj učinkovito in vodi v večje razslojevanje družbe. Acetilsalicilna kislina je antiagregacijsko zdravilo izbire za preprečevanje aterosklerotičnih zapletov. Alternativna antiagregacijska zdravila so stroškovno učinkovita le v okviru sekundarne preventivne klopidogetrel za preprečevanje srčno-žilnih dogodkov, kadar je uporaba acetilsalicilne kisline kontraindicirana in kombinacija dipiridamola z acetilsalicilno kislino za preprečevanje ponovnih možgansko-žilnih zapletov prvi dve leti po prvem dogodku. Strategija zdravljenja lipidov v ciljne vrednosti ima verjetno slabšo stroškovno učinkovitost kot alternativna strategija zdravljenja vse populacije z določeno ravno tveganja za srčno-žilne bolezni z enotnimi odmerki statinov.

Abstract

The paper discusses three approaches to cardiovascular disease prevention from the economic point of view: national programs for risk reduction, antiplatelet therapy and strategies of lipid lowering therapy. The most cost effective approach for cardiovascular risk reduction is a combination of population-wide prevention and the high-risk program with population screening. The high-risk program without population-wide prevention aggravates socio-economic inequalities. Acetylsalicylic acid is the antiplatelet drug of choice for cardiovascular disease prevention. Alternative antiplatelet drugs are cost-effective only for secondary prevention; clopidogrel only in case of contraindications for acetylsalicylic acid and dipyridamole in combination with acetylsalicylic acid only in the first two years after a cerebrovascular event. The “treat-to-target” model of lipid lowering treatment is less cost effective than an alternative approach to treating the whole population at risk with fixed doses of statins.

Uvod

Bolezni in poškodbe so hudo družbeno, zdravstveno in ekonomsko breme. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije so v Evropi največje breme srčno-žilne bolezni, nevropsihiatrične bolezni, poškodbe in maligne bolezni.¹ Zdravje je možno izboljševati z učinkovitimi strategijami v okviru zdravstva in širše, kot so promocija zdravja, cepljenje ali izboljševanje kakovosti bivanja in delovnega okolja. Pri upravljanju z jav-

nimi sredstvi je dobro vedeti, kateri ukrepi so učinkoviti, v kakšnem družbenem oziroma ekonomskem okolju so učinkoviti in koliko stanejo. Povezati je potrebno izsledke sistematskih pregledov zdravstvenih in populacijskih ukrepov in njihovo ceno. To je naloga zdravstvene ekonomike oziroma, ko govorimo o zdravilih, farmakoekonomike. Izsledke farmakoekonomskih študij moramo oceniti tudi z vidika ekonomske zmogljivosti družbe. Vsi vladni resorji morajo ocenjevati vpliv svojih dejavnosti na javno

zdravje. Organizacija zdravstvenega varstva, način njegovega upravljanja, koordiniranja in plačevanja lahko pomembno prispevajo k boljši učinkovitosti ukrepov. Raziskovalci in odločevalci morajo najti skupni jezik. Vsak program je potrebno spremljati in oceniti njegov učinek.² Če ne ravnamo tako, se lahko pojavi vprašanje, ali pomeni kritje določenega zdravljenja nepotreben strošek in obratno, ali bo zavrnitev kritja zaradi pomanjkanja sredstev povzročila dodatne stroške.³ Potrebno je najti optimalno razmerje med javnozdravstvenimi programi, usmerjenimi na vso družbo ali na posebej ogrožene populacijske skupine, in med zdravljenjem posameznikov. Pri individualni obravnavi pa se je potrebno odločiti med pristopom, ki zmanjšuje vsak posamezen dejavnik tveganja v največji možni meri pri vsaki posamezni osebi, in med pristopom, ki se usmerja le na celovito ogroženost posameznika.

Vlaganja v preventivo so skromna. V Evropi so v letu 2007 znašala od 0,6 % (Italija) do 5,4 % (Finska) vseh sredstev zdravstvenega varstva.⁴ Preventivo v nasprotju s kurativo pogosto razumemo le kot takojšen strošek z odloženim učinkom. Po drugi strani pa je preventiva tudi redko podprta z ekonomskimi raziskavami. Še v teh primerih je večina raziskav posvečena farmakoterapiji, le redke pa promociji zdravega življenja, izobraževanju in zakonodaji.⁵ Le redke ekonomske raziskave se posvečajo programom zmanjševanja dejavnikov tveganja. Med njimi so najpogostejše tiste, ki proučujejo ekonomsko učinkovitost programov na področju kajenja, zvišanih lipidov, prehrane, zvišanega krvnega tlaka in sladkorne bolezni. Izsledki so običajno prikazani s pridobljenimi leti življenja ali kliničnimi izidi, npr. številom preprečenih srčno-žilnih dogodkov. Večina raziskav je narejena z vidika plačnika zdravstvenega zavarovanja, le redke s širšega, družbenega vidika.⁵

Ta prispevek skuša oceniti programe preprečevanja srčno-žilnih bolezni z ekonomskega vidika. Po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije je meja stroškovne učinkovitosti trikratnik bruto družbenega proizvoda na prebivalca. Ukrep pa se šteje kot stroškovno zelo učinkovit, kadar je do-

datni strošek za dodatno kakovostno leto življenja (QALY) manjši od bruto družbenega proizvoda na prebivalca.⁶

Programi javnega zdravja

Poročilo Svetovne zdravstvene organizacije za leto 2002 (The World Health Report) je opredelilo najpomembnejše dejavnike tveganja, ki povečujejo globalno breme bolezni in posebej srčno-žilnih bolezni. To so kajenje, alkohol, zvišan krvni tlak, zvišana koncentracija holesterola, premalo uživanja sadja in zelenjave, telesna nedejavnost in čezmerna telesna teža.^{7,8} Okrog dve tretjini možganskih kapi in skoraj polovico primerov ishemične bolezni srca lahko pripišemo sistoličnemu krvnemu tlaku, višjemu od 115 mm Hg. Zvišanje skupnega holesterola preko 3,8 mmol/l pa povzroči okrog 18 % kapi in 55 % primerov ishemične bolezni srca.⁸

Za zmanjševanje dejavnikov tveganja sta uveljavljena dva pristopa. Prvi je populacijski, ki zajema ukrepe, kot so zmanjšanje soli in maščob v industrijskih prehranskih izdelkih, predpisi na področju omejevanja kajenja in široko zastavljeno izobraževanje. Drugi je presejalni, oziroma t. i. »high risk« pristop, ki odkriva osebe z dejavniki tveganja. Te osebe se nato vključijo v sistem zdravstvenega varstva, v katerem se v nadaljnjih kontrolah lahko uvede tudi zdravljenje z zdravili. Najbolj stroškovno učinkoviti so sistemski ukrepi, ki delujejo na vsej zajeti populaciji. Na individualni ravni, pri posamezniku, so sicer manj učinkoviti, vendar se izplačajo ravno zaradi zajema celotne populacije.⁹ Zdravljenje vsakega posameznika bistveno bolj zmanjša njegovo breme bolezni, je pa za družbo dražje. Seveda je tudi zdravljenje navedenih dejavnikov tveganja še vedno zelo stroškovno učinkovito, npr. individualno svetovanje zdravnika za odvajanje kajenja, zdravljenje hipertenzije nad 160 mm Hg in holesterola nad 6,2 mmol/l. Zniževanje praga za uvedbo zdravljenja in znižanje ciljnih vrednosti zmanjšuje stroškovno učinkovitost in poveča število zdravljenih.¹⁰

Vsi ukrepi so manj učinkoviti v socialno šibkejših in manj izobraženih skupinah družbe, zato mora biti zmanjševanje socialnih razlik prav tako ena najpomembnejših

prioritet vsake socialne politike. Podatki kažejo, da populacijski programi zmanjšujejo socialne razlike, medtem ko jih presejalni programi, ki iščejo osebe z visokim tveganjem in jih vključujejo v sistem zdravstvenega varstva, povečujejo.¹¹ V programih, ki zahtevajo večje angažiranje oseb v ekonomskem ali psihološkem smislu, največ pridobijo premožnejše osebe, najmanj pa osebe z najslabšim zdravjem.¹² Najuspešnejši je kombinirani pristop, kakršnega so npr. izvajali na Švedskem, in je zmanjšal srčno-žilno umrljivost za 36 %.¹³

Antiagregacijsko zdravljenje

Na področju primarne preventive srčno-žilnih in možganskožilnih dogodkov je acetilsalicilna kislina edino antiagregacijsko zdravilo, ki se pojavlja v smernicah. V primeru neprenašanja se zdravilo opusti, ne pa nadomesti z drugim antiagregacijskim zdravilom. Prag za uvedbo zdravljenja je 20-odstotno tveganje za srčno-žilni dogodek v 10 letih. Ta prag je smiseln ne le zaradi ugodnega razmerja med koristnostjo in tveganjem za krvavitev, temveč tudi s stroškovnega vidika. Primer: 55-letni moški brez dejavnikov tveganja pridobi z acetilsalicilno kislino v 10 letih le teden dni kakovostnega življenja, kar stane skoraj 112 tisoč evrov na QALY. Če pa z dejavniki tveganja presega prag 20 %, pridobi z zdravljenjem mesec dni življenja za ceno 1750 evrov na QALY. Pri ženskah je primerljiva stroškovna učinkovitost dosežena 10 let kasneje.¹⁴

Acetilsalicilna kislina je antiagregacijsko zdravilo izbire tudi v sekundarni preventivi. Njena uporaba pri bolnikih z ugotovljeno aterosklerotično boleznijo v področju koronarnih in možganskih arterij je dobro uveljavljena, vsebovana v referenčnih smernicah in stroškovno učinkovita, saj zmanjšuje umrljivost, pojav miokardnega infarkta in možganske kapi.^{15,16}

Pri bolnikih s prebolelo ishemično možgansko kapjo in tranzitorno ishemično atako (TIA) se je po objavljeni raziskavi ESPRIT kot najbolj učinkovito zdravljenje uveljavila kombinacija dipiridamola z acetilsalicilno kislino.¹⁷ Področje preprečevanja ponovne možganske kapi je dodatno osvetlila razi-

skava PROFESS, obenem pa odprla tudi določene dileme.^{18,19} To je bila t. i. noninferiority študija, ki ni dosegla načrtovanih meril. Zato ni mogoče sklepati, da je zdravljenje s kombinacijo dipiridamol-acetilsalicilna kislina primerljivo učinkovito v preprečevanju možgansko-žilnih zapletov kot zdravljenje s klopidogetrom. Tudi zaradi drugih dejavnikov, kot so neenotna struktura bolnikov s prebolelo ishemično možgansko kapjo, čas uvedbe zdravljenja in komorbidnost, se ni mogoče enostavno opredeliti, katero je zdravilo izbire za to indikacijo. Primer: Medtem ko ima dipiridamol-acetilsalicilna kislina dokaze za uspešno preprečevanje dogodkov le v možganskožilnem področju, imata acetilsalicilna kislina in klopidogetrol dokaze za učinkovito preprečevanje dogodkov v vseh žilnih področjih. Zato je pri bolnikih z razširjeno aterosklerotično boleznijo in prebolelo možgansko kapjo gotovo primernejša acetilsalicilna kislina sama kot v kombinaciji z dipiridamolom. Ker je ta kombinacija v obveznem zdravstvenem zavarovanju Slovenije do 23-krat dražja od same acetilsalicilne kisline, podobno pa je tudi drugod, se pojavlja vprašanje stroškovne učinkovitosti. Angleški inštitut NICE je izračunal, da je optimalna stroškovna učinkovitost dosežena, ko se kombinacija uporablja 2 leti po kapi ali TIA, nato pa zdravljenje nadaljuje z acetilsalicilno kislino. V tem primeru je strošek za QALY 5500 funtov za preprečeno kap oziroma 2241 funtov za TIA. Trajno zdravljenje s kombinacijo dipiridamola z acetilsalicilno kislino pa ni stroškovno učinkovito.^{20,21} Poročilo kanadske agencije za zdravila in tehnologije v zdravstvu (CADTH) določa acetilsalicilna kislina kot stroškovno najučinkovitejše in torej zdravilo izbire v sekundarni preventivi po možganski kapi ali TIA.²²

Avtorji dveh najpomembnejših metaanaliz, Antithrombotic Trialists's Collaboration in Cochrane skupine sklepajo, da klopidogetrol morda nekoliko učinkoviteje od acetilsalicilne kisline preprečuje žilne dogodke, vendar je resnično razliko v učinkovitosti zaradi širokih mej intervalov zaupanja nemogoče zanesljivo oceniti.^{15,23} Klopidogetrol kot zdravilo izbire v sekundarni preventivi ni stroškovno učinkovit. Kot takšen se je izkazal le v primeru neprenašanja

acetilsalicilne kisline; neprenašanje pomeni preobčutljivost ali hud neželeni učinek z razjedo, krvavitvijo ali perforacijo.²¹ Odkar klopidogrel nima več patentne zaščite, se je cenovno že izenačil s tiklopidinom. S tem je tiklopidin izgubil še edino prednost, ki jo je imel.

Strategija zdravljenja

Smernice za zdravljenje zvišanih vrednosti lipidov priporočajo znižanje lipidov, zlasti holesterola, v ciljno območje pri osebah, ki presežejo določen prag tveganja za srčno-žilne bolezni.²⁴ To je t.i. model »treat to target«. Druga možnost je, da podobno kot pri antiagregacijskih zdravilih prejme vsa ogrožena populacija enoten odmerek statina. Strategija, pri kateri uporabljamo enoten odmerek statina, je stroškovno učinkovitejša kot tista, pri kateri skušamo pri vsaki osebi doseči ciljno vrednost holesterola. Poleg tega koncept ciljnih vrednosti pri lipidih ni dovolj dobro podprt z dokazi, je pa trdno ukoreninjen v sisteme zdravstvenega varstva.^{9,25} Če bi ravnali kot v kliničnih raziskavah s statini, kjer prejme vsa populacija enak odmerek, bi dosegli mnogo večjo stroškovno učinkovitost. Odpadli bi tudi visoki stroški za dodatna zdravila, kot je npr. ezetimib, za katerega še po nekaj letih uporabe nimamo dokazov o klinični koristnosti, povzroča pa velike stroške.^{26,27} Doslej še ni bilo raziskave o kliničnih izidih, temelječih na postopnem zniževanju lipidov. Prav tako še ni bilo dokazano, da bi kombinirano zdravljenje lipidov izboljšalo izide. Statini znižajo tveganje za srčno-žilne dogodke in smrt ne glede na izhodiščno raven lipidov. Visoki odmerki so vsaj v sekundarni preventivi le nekoliko bolj učinkoviti. Najbolj koristijo osebam z največjim tveganjem.²⁸ Analiza kaže, da bi strategija uporabe enotnega odmerka statina pri osebah s povečanim tveganjem v primarni preventivi preprečila več srčno-žilnih dogodkov kot sedanja strategija zdravljenja zvišanih vrednosti holesterola do ciljnih vrednosti. Manj oseb bi bilo zdravljenih z visokimi odmerki in kombinacijami z zdravili, ki nimajo ustreznih dokazov.²⁹

Razpravljanje

Raziskave, ki se nanašajo na preprečevanje bolezni z zdravili, najpogosteje financirajo njihovi proizvajalci.⁵ Pri takšnih raziskavah se vedno pojavlja vprašanje morebitne pristranosti.³⁰ Z uvedbo novih dragih zdravil v preventivo se polje negotovosti širi, saj se, podobno kot pri cepljenju, širokemu javnozdravstvenemu interesu pridruži tudi ozek interes industrije.

Pojavlja se vse več dvomov, ali strokovna mednarodna združenja z nenehnim zniževanjem praga za zdravljenje z zdravili niso šla predaleč. Primarna preventiva, ki postane preveč agresivna, vodi v medikalizacijo življenja. Predpisovanje zdravil za motnje, ki so bile še nedavno razumljene kot normalna stanja, spreminja zdrave ljudi v zaskrbljene bolnike.^{14,31} Uveljavljena dogma »čim nižje, tem bolje« se je globoko ukoreninila v miselnost sodobnega zdravnika, čeprav je bila uvedena šele leta 1988 v ameriških smernicah za preprečevanje in zdravljenje zvišane holesterola.³² Argumente, ki takšni strategiji nasprotujejo, bi bilo smiselno dobro proučiti, saj kaže, da smernice in posledično klinična praksa temeljijo na spekulativnem predvidevanju, da so ti pristopi najprimernejši. Alternativni pristop bi lahko ob nižjih stroških in večji učinkovitosti razbremenil prebivalstvo in zdravnike pogostih kontrolnih pregledov, ki so namenjeni prilagajanju odmerkov in menjavi zdravil za doseganje ciljnih vrednosti lipidov. Ob tem bi tudi zmanjšali število zdravil, njihove odmerke in neželene učinke. Kako kompleksen sistem temelji na dogmi »čim nižje, tem bolje«, kaže tudi odločitev plačnikov zdravstvenega zavarovanja v številnih državah, ki zdravnike stimulirajo za doseganje kazalcev kakovosti, ki med drugim vključujejo delež oseb z doseženo ciljno vrednostjo holesterola.

Pri hudem pomanjkanju sredstev bi bil eden stroškovno najučinkovitejših pristopov široko uporabljeno zdravljenje z bloktorjem beta, diuretikom, statinom in acetilsalicilno kislino, po možnosti v eni tableti z generičnimi učinkovinami, t. i. »risk pill« ali »polypill«^{33,34,35}

Sklep

Populacijski programi za zmanjševanje bremena srčno-žilnih bolezni so stroškovno učinkovitejši kot presejalni. Slednji lahko vodijo v večjo razslojenost družbe in še poslabšajo možnosti revnejšega prebivalstva za učinkovito zdravljenje. Optimalni pristop je kombinacija obeh. Farmakoe ekonomska ocena antiagregacijskih zdravil za preprečevanje aterosklerotičnih zapletov daje prednost acetilsalicilni kislini. Alternativni pristop je klopido grel v sekundarni preventivi srčno-žilnih dogodkov, kadar obstajajo kontraindikacije za uporabo acetilsalicilne kisline. V sekundarni preventivi možganskožilnih dogodkov pa je uporaba kombinacije dipiridamola z acetilno kislino stroškovno učinkovita le dve leti po kapi ali TIA. Smiselno bi bilo preveriti sedanjo strategijo preprečevanja in zdravljenja srčno-žilnih bolezni z zdravljenjem do ciljnih vrednosti, saj kaže, da bi lahko bila strategija enotnih odmerkov stroškovno učinkovitejša, obenem pa bi zmanjšala medikalizacijo družbe.

Literatura

1. The global burden of disease: 2004 update. Geneva, World Health organization, 2008: 39–50. Dosegljivo 27. 7. 2010 na spletnem naslovu: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/
2. McDaid, Drummond M, Suhrcke M. Policy brief. How can European health systems support investment in and the implementation of population health strategies? World Health Organization 2008: 1–28.
3. Chrisholm D, Evans DB. Economic evaluation in health: saving money or improving care? *J Med Econ* 2007; 10: 325–337.
4. OECD: OECD Health Data 2009. Paris: OECD, 2009.
5. Schwappach DLB, Boluarte TA, Suhrcke M. The economics of primary prevention of cardiovascular disease – a systematic review of economic evaluations. *Cost Eff Resour Alloc* 2007; 5: 5–17.
6. WHO Commission on Macroeconomics and Health. Macroeconomics and Health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: WHO, 2001.
7. World Health Organization. The World Health report 2002–reducing risks, promoting healthy life. Geneva: WHO, 2002. Dosegljivo 29. 7. 2010 na spletnem naslovu: <http://www.who.int/whr/2002/en/index.html>
8. Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020, 1st ed. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1996.
9. Murray CJL, Lauer JA, Hutubessy RCW, Niessen L, Tomijima N, Rodgers A, Lawes CMM, Evans DB. Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: a global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk. *Lancet* 2003; 361: 717–725.
10. Probstfield : How cost-effective are new preventive strategies for cardiovascular disease? *Am J Cardio* 2003; 91 (10, Suppl.1): 22–27.
11. Capewell S, Graham H. Will cardiovascular disease prevention widen health inequalities? *PLoS Med* 7(8): e1000320. doi: 10.1371/journal.pmed.1000320. Dosegljivo 3. 9. 2010 na spletnem naslovu: <http://www.plosmedicine.org/article/info:doi/10.1371/journal.pmed.1000320#s2>
12. Blaxter M (2007) Evidence for the effect on inequalities in health of interventions designed to change behaviour. Bristol: Department of Social Medicine, University of Bristol. NICE BC 6–5. Dosegljivo 3. 9. 2010 na spletnem naslovu: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/EvidencefortheeffectonInequalitiesdesignedtochangebehavior.pdf>.
13. Weinhall L, Hellsten G, Boman K, Hallmans G, Asplund K, et al. Can a sustainable community intervention reduce the health gap? – 10-year evaluation of a Swedish community intervention program for the prevention of cardiovascular disease. *Scand J public Health Suppl* 2001; 5659–68.
14. Greving JP, Buskens E, Koffijberg H, Algra A. Cost-effectiveness of aspirin treatment in the primary prevention of cardiovascular disease events in su-

- bgroups beased on age, gender, and varyinnng cardiovascular risk. *Circulation* 2008; 117: 2875–2883.
15. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2003; 324: 71–86.
 16. Forth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on cardiovascular Disease Prevention in Clinixical Practice. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 2375–2414.
 17. The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1665–1673.
 18. Diener H-C, Sacco RL, Yusuf S, Cotton D, Ôunpuu S, Lawton WA et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 875–884.
 19. Biller J. Antiplatelet therapy in ischemic stroke: Variability in clinical trials and its impact on choosing the appropriate therapy. *Journal of the Neurological Sciences* 2009; 284: 1–9.
 20. NICE Technology Appraisal 90. Clopidogrel and modified-release dipyridamol in the prevention of occlusive vascular events. Dosegljivo 29. 7. 2010 na spletnem naslovu: <http://www.nice.org.uk/nice-media/live/11558/33053/33053.pdf>
 21. Jones L et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of clopidogrel and modified-release dipyridamole in the secondary prevention of occlusive vascular events: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2004; Vol. 8: No. 38. Dosegljivo 29. 7. 2010 na spletnem naslovu: <http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon838.pdf>
 22. CADTH's health technology assessment report. Clopidogrel versus Other Antiplatelet Agents in the Secondary Prevention of Vascular Events in Adults with Cerebrovascular Disease: Clinical and Cost-Effectiveness Analyses. Dosegljivo 29. 7. 2010 na spletnem naslovu: <http://www.cadth.ca/index.php/en/publication/947>
 23. Sudlow CLM, Mason G, Maurice JB, Wedderburn CJ, Hankey GJ. Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD001246. DOI: 10.1002/14651858.CD001246.pub2. Dosegljivo 29. 7. 2010 na spletnem naslovu: <http://www2.cochrane.org/revi-ews/en/aboo1246.html>
 24. Forth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *EJCPR* 2007; 14 (suppl 2): S1–S113.
 25. Krumholz HM, Hayward RA. Shifting views on lipid lowering therapy. *Br Med J* 2010; 341: c3531.
 26. Anon. Money, money, money. *DTB* 2010; 48: 73.
 27. Anon. Ezetimibe – an update. *DTB* 2009; 47: 915.
 28. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008; 178: 576–84.
 29. Hayward RA, Krumholz HM, Zulman DM, Timbie JW, Vijan S. Optimizing statin treatment for primary prevention of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2010; 152: 152–77.
 30. Melander H, Ahlquist-Rastad J, Meijer G, Beerman B. Evidence b(i)ased medicine–selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *Br Med J* 2003; 326: 1171–1176.
 31. Christie B. Guidelines on treating risk factors turn healthy people into patients, doctors say. *BMJ* 2006; 333: 988.
 32. Report on national cholesterol education program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood choletsreol in adults. *Arch Intern Med* 1998; 148: 36–69.
 33. Beaglehole R, Epping-Jordan J, Patel V, Chopra M, Ebrahim S, et al. Improvnig the prevention and manegment of chronic diseases in low-income and middle-income countries: a priority for primary health care. *Lancet* 2007; 372. 940–949.
 34. Cannon CP. Can the polypill save the world from heart disease? *Lancet* 2009; 373. 1313–1314.
 35. The Indian Polycap Study. Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 1341–1351.