

# Στρατηγικές μείωσης της στεφανιαίας νόσου

David A Alter, Andreas Laupacis, Cameron A Mustard, et al  
British Medical Journal 2006; 332:659-62.

Ελεύθερη απόδοση: ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ ΖΕΡΒΟΥΔΑΚΗ  
Καρδιολόγος, Αθήνα



**Εικόνα 1.** Η συγκέντρωση της χοληστερόλης στο πλάσμα, ένας από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο.

*Τα τελευταία χρόνια η διαγνωστική προσέγγιση της στεφανιαίας νόσου έχει γίνει ιδιαίτερα ακριβής. Ωστόσο, το ερώτημα που έχει προκύψει είναι κατά πόσο η δυνατότητα έγκαιρης διάγνωσης του στεφανιαίου κινδύνου έχει επηρεάσει τις στρατηγικές για την πρωτοπαθή και δευτεροπαθή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου. Πριν από είκοσι χρόνια, ο Geoffrey Rose, χρησιμοποιώντας το παράδειγμα της αρτηριακής πίεσης και της χοληστερόλης, έδειξε ότι η μετακίνηση της καμπύλης κατανομής ενός μονάχα παράγοντα κινδύνου κατά μικρό ποσοστό έχει μεγαλύτερη επίδραση στη θνητότητα συγκριτικά με τη θεραπεία εναντίον του ίδιου παράγοντα.*

**Ο** Rose τόνισε ότι ο θεραπευτικός στόχος θα πρέπει να αφορά άτομα που έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν κάποια ανεπιθύμητη έκβαση που αφορά στην υγεία τους, παρά άτομα με ένα μεμονωμένο παράγοντα κινδύνου, όπως για παράδειγμα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης πλάσματος.

Στην περίπτωση της στεφανιαίας νόσου, η πρακτική αντιμετώπισης που έχει αναπτυχθεί περιλαμβάνει την εκτίμηση του κινδύνου του στεφανιαίου ασθενή κατά τη στιγμή της φαρμακευτικής θεραπευτικής προσέγγισης.

Το επιχείρημα του Rose, ότι η στρατηγική της θεραπευτικής προσέγγισης που βασίζεται στο πληθυσμό μπορεί να μειώσει περισσότερο τους θανάτους από στεφανιαία νόσο από ότι η στρατηγική της φαρμακευτικής θεραπείας μεμονωμένου παράγοντα κινδύνου, θα πρέπει ίσως να επανεκτιμηθεί τώρα που η ιατρική θεραπεία της στεφανιαίας νόσου έχει συμπεριλάβει στρατηγικές εκτίμησης υψηλού κινδύνου.

## Ιατρικές στρατηγικές για τη στεφανιαία νόσο

Την εποχή που ο Rose διατύπωνε τα παραπάνω επιχειρήματα, η συνήθης κλινική πρακτική ήταν να θεραπεύονται άτομα με επίπεδα χοληστερόλης πάνω από ένα ορισμένο όριο (ο Rose είχε προτείνει το όριο των 6,2mmol/l). Σήμερα, χρησιμοποιείται η στρατηγική εκτίμησης του κινδύνου του στεφανιαίου ασθενή κατά τη στιγμή της διάγνωσης της νόσου (βασικός καρδιαγγειακός κίνδυνος). Προτείνεται θεραπεία σε άτομα με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος υπολογίζεται με βάση αλγόριθμους που περιλαμβάνουν την ηλικία, το φύλο, τις καπνιστικές συνήθειες, την αρτηριακή πίεση, τα επίπεδα της χοληστερόλης και άλλες επιβλαβείς συνήθειες και παθολογικές καταστάσεις. Αυτό σημαίνει ότι τα υπολιπιδαιμικά φάρμακα (συνήθως στατίνες) προτείνονται σε όλους τους ασθενείς με προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο, αφενός επειδή αυτή η ομάδα ασθενών εμφανίζει αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ανεξάρτητα από τα

επίπεδα της ολικής χοληστερόλης ή των άλλων λιπιδίων και αφετέρου επειδή έχειδειχθεί ότι η θεραπεία με στατίνες μειώνει τα στεφανιαία συμβάματα σε αυτή την ομάδα ασθενών, ακόμη και με φυσιολογικά επίπεδα χοληστερόλης. Τα νεότερα φάρμακα, όπως οι στατίνες, εμφανίζουν υψηλό θεραπευτικό όφελος και λιγότερες ανεπιθύμητες δράσεις σε σχέση με παλαιότερες ουσίες.

Η θεραπευτική σύσταση για άτομα χωρίς στεφανιαία νόσο ποικίλλει, αλλά πάντοτε περιλαμβάνει την εκτίμηση του βασικού καρδιαγγειακού κινδύνου. Στη Νέα Ζηλανδία, οι οδηγίες αντιμετώπισης προτείνουν τη χορήγηση στατινών όταν ο καρδιαγγειακός κίνδυνος εκτιμάται ίσος ή μεγαλύτερος του 15% κατά την επόμενη δεκαετία, ανεξάρτητα από τα επίπεδα των λιπιδίων. Ο θεραπευτικός στόχος για τα λιπίδια ποικίλλει στις διάφορες οδηγίες, σε συνάρτηση πάντα με το επίπεδο του εκτιμώμενου βασικού καρδιαγγειακού κινδύνου, με χαμηλότερα επίπεδα χοληστερόλης για τα άτομα υψηλού κινδύνου. ➔

## ⇒ Η εκτίμηση των διαφορών στρατηγικών

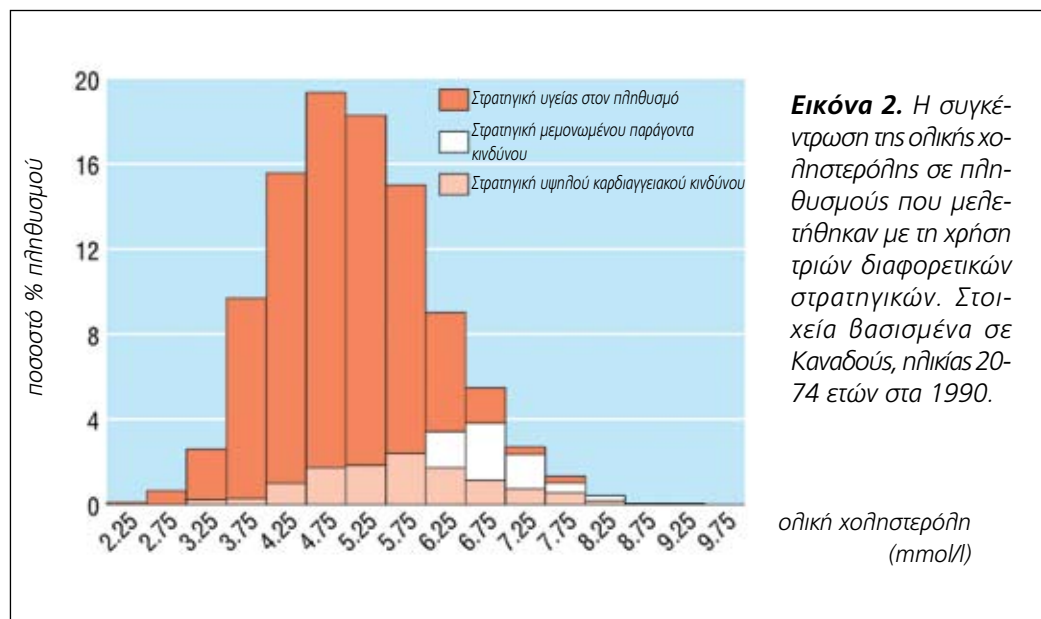
Οι συγγραφείς αυτού του άρθρου προσπάθησαν να επανεκτιμήσουν την πρόταση του Rose, συγκρίνοντάς τη με τις στρατηγικές εκτίμησης του βασικού κινδύνου, όπως προτείνονται στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Συγκεκριμένα, συνέκριναν τον αριθμό των θανάτων που θα μπορούσαν να έχουν αποφευχθεί στον Καναδά με τρεις διαφορετικές στρατηγικές αντιμετώπισης:

- Στρατηγική υγείας στον πληθυσμό: ελάττωση των επιπέδων της χοληστερόλης ομοιόμορφα στο σύνολο του πληθυσμού

- Θεραπευτική στρατηγική μεμονωμένου παράγοντα κινδύνου σε υψηλά επίπεδα: θεραπεία ατόμων με επίπεδα ολικής χοληστερόλης >6,2mmol/l με στατίνες (η πρωτότυπη σύγκριση του Rose)

- Θεραπευτική στρατηγική υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου: θεραπεία ατόμων σε υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν στεφανιαία ή άλλη καρδιαγγειακή νόσο.

Οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν τις συστάσεις από τις Εθνικές Κατευθυντήριες Οδηγίες για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων της Νέας Ζηλανδίας ως ένα παράδειγμα θεραπευτικής προσέγγισης ατόμων που βασίζεται στην εκτίμηση του βασικού καρδιαγγειακού κινδύνου. Η μείωση των στεφανιαίων συμβαμάτων στον канаδικό πληθυσμό εκτιμήθηκε με βάση τις τρεις διαφορετικές στρατηγικές, με τη βοήθεια του Καναδικών Εθνικών Υπηρεσιών Υγείας για την επιβίωση. Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από 6.760 ενήλικες. Η μελέτη περιελάμβανε βιοφυσικές μετρήσεις όπως αρτηριακή πίεση, ύψος, βάρος και λιπίδια αίματος. Περισσότερα δεδομένα για τις μεθόδους της μελέτης υπάρχουν στη ιστοσελίδα [bmj.com](http://bmj.com).



## Η έκβαση των διαφορετικών στρατηγικών

Η κατανομή της συγκέντρωσης της ολικής χοληστερόλης (μέση τιμή 5,0mmol/l) σε Καναδούς ηλικίας μεταξύ 20 και 74 χρόνων το 1990 φαίνεται στην εικόνα 1. Συνολικά, το 11,1% του ελεγχόμενου πληθυσμού εμφάνιζε επίπεδα χοληστερόλης άνω των 6,2mmol/l, ποσοστό ελαφρώς μικρότερο του 12,9% που θα θεραπεύονταν σύμφωνα με τη στρατηγική υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου στις Οδηγίες της Νέας Ζηλανδίας (από το οποίο το 66% είχε ολική χοληστερόλη <6,6mmol/l).

Στον πίνακα 1 φαίνεται ότι, σύμφωνα με τη στρατηγική υγείας στον πληθυσμό, η μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης σε κάθε άτομο του πληθυσμού κατά 2%, θα οδηγούσε σε 5.160 λιγότερους θανάτους από στεφανιαία νόσο για περίοδο 10 χρόνων (ή 42 θάνατοι ανά 100.000 άτομα). Η θεραπευτική στρατηγική μεμονωμένου παράγοντα κινδύνου και η θεραπευτική στρατηγική υψηλού

καρδιαγγειακού κινδύνου, με 100% συμμόρφωση, θα προλάμβαναν 15.500 και 35.800 θανάτους αντίστοιχα (125 και 290 θανάτους ανά 100.000) για 10 χρόνια.

Αφού η αποτελεσματικότητα των τριών στρατηγικών αντιμετώπισης ποικίλλει και εξαρτάται από την αποτελεσματικότητα της κάθε μιας στρατηγικής υγείας, αλλά και από τη συμμόρφωση στη θεραπεία, οι συγγραφείς εκτίμησαν επίσης τη μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης στον πληθυσμό με βάση τη συμμόρφωση στη θεραπεία για ισοδύναμους αριθμούς θανάτων στη διάρκεια περιόδου 10 χρόνων.

Μία πληθυσμιακή στρατηγική που θα επιτύχανε ελάττωση κατά 2% στα επίπεδα της χοληστερόλης του συνολικού πληθυσμού (ποσοστό ανάλογο με αυτό που διαπιστώθηκε στη μελέτη MONICA) θα μείωνε κατά τον ίδιο αριθμό τους θανάτους με τη στρατηγική του βασικού υψηλού κινδύνου και συμμόρφωση 16% στις στατίνες και με τη στρατηγική μεμονωμένου παράγοντα

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΡΙΩΝ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΩΝ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΘΑΝΑΤΩΝ ΑΠΟ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ ΓΙΑ ΠΕΡΙΟΔΟ 10 ΕΤΩΝ ΠΟΥ ΕΦΑΡΜΟΣΤΗΚΑΝ ΣΤΟΝ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΤΟΥ ΚΑΝΑΔΑ ΗΛΙΚΙΑΣ 20-74 ΕΤΩΝ.**

Στρατηγική	Ποσοστό (%) του πληθυσμού που έλαβε θεραπεία	Ποσοστό (%) του πληθυσμού υψηλού κινδύνου που έλαβε θεραπεία				Αριθμός θανάτων που αποφεύχθηκαν*	
		<0,1%	0,1-0,99%	1-10%	>10%	>10 χρόνια	ανά 100.000 πληθυσμού
Πληθυσμιακής υγείας (Rose)	12.300.000 (100)	55,1 (100,0)	20,2 (100,0)	20,4 (100,0)	4,4 (100,0)	5.160	42
Υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου	1.590.000 (12,9)	0,1 (0,0)	2,2 (1,4)	64,0 (40,5)	33,8 (100,0)	35.800	290
Μεμονωμένου παράγοντα κινδύνου	1.370.000 (11,1)	4,0 (0,8)	27,4 (15,1)	54,0 (29,5)	14,7 (37,5)	15500	125

\*100% αποτελεσματικότητα στον πληθυσμό για τις στρατηγικές μεμονωμένου παράγοντα κινδύνου και υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου και 2% μείωση της χοληστερόλης για τη στρατηγική Rose.

⇒ κινδύνου με συμμόρφωση 30%.

Η θεραπευτική στρατηγική υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου είναι μια μέθοδος με μεγαλύτερη διακριτική δυνατότητα ως προς την εκτίμηση θανατηφόρων συμβαμάτων από στεφανιαία νόσο, σε σύγκριση με τη στρατηγική που βασίζεται μόνο στα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης.

Ο μέσος κίνδυνος θανάτου ήταν υψηλότερος στα άτομα που αντιμετωπίστηκαν με βάση τη στρατηγική εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου για κάθε εύρος τιμών ολικής χοληστερόλης συγκριτικά με τις άλλες δύο στρατηγικές μείωσης της επίπτωσης της στεφανιαίας νόσου. Για παράδειγμα, άτομα που θεραπεύονται με βάση τις οδηγίες της Νέας Ζηλανδίας και είχαν επίπεδα ολικής χοληστερόλης  $\geq 4\text{mmol/l}$  εμφάνιζαν υψηλότερο κίνδυνο για θάνατο από στεφανιαία νόσο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό που εμφάνιζε το υψηλότερο επίπεδο τιμών χοληστερόλης ( $> 8\text{mmol/l}$ ).

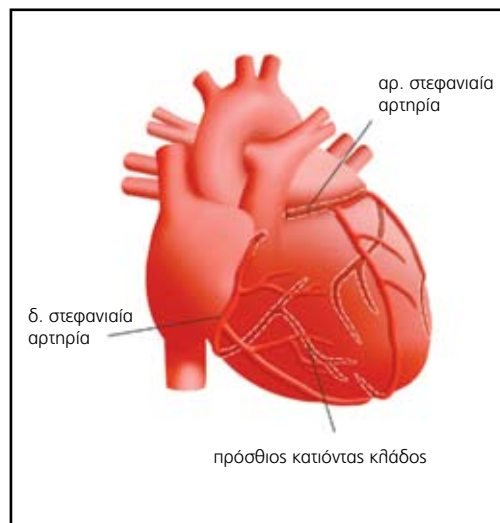
Ο πίνακας 1 δείχνει επίσης ότι όταν χρησιμοποιήθηκε η εκτίμηση κινδύνου κατά το πρότυπο της μελέτης Framingham, ο κίνδυνος για στεφανιαία νόσο υπολογίστηκε ως μέτριος.

Πάνω από το μισό του καναδικού πληθυσμού είχε λιγότερο από 0,1% κίνδυνο για θάνατο από στεφανιαία νόσο στα 10 χρόνια (που αφορά το 0,5% των συνολικών θανάτων), ενώ σχεδόν το σύνολο των ατόμων (99,9%) που ταυτοποιήθηκαν με βάση τη στρατηγική εκτίμησης του βασικού καρδιαγγειακού κινδύνου είχαν κίνδυνο 1% ή μεγαλύτερο για θάνατο από στεφανιαία νόσο (που αφορά το 99,4% των συνολικών θανάτων).

### Ο ρόλος της στρατηγικής του υψηλού αρχικού καρδιαγγειακού κινδύνου

Η σύγχρονη στρατηγική που στοχεύει στη θεραπεία ατόμων με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως αναφέρεται στις Οδηγίες της Νέας Ζηλανδίας, είναι δυναμικά διπλάσια αποτελεσματική για την ελάττωση των θανάτων από στεφανιαία νόσο συγκριτικά με την πρακτική του να θεραπεύουμε άτομα με υψηλά επίπεδα χοληστερόλης. Η στρατηγική που βασίζεται στην εκτίμηση του κινδύνου με αποδεκτή συμμόρφωση στη θεραπεία με στατίνες έχει ένα σημαντικό ρόλο στη βελτίωση της επίπτωσης της στεφανιαίας νόσου στον καναδικό πληθυσμό. Η στρατηγική αυτή είναι αποτελεσματική γιατί στοχεύει στην ομάδα ατόμων η οποία αντιπροσωπεύει ένα μεγάλο ποσοστό του συνολικού πληθυσμού που κινδυνεύει να εμφανίσει στεφανιαία νόσο και χρησιμο-

**Τόσο οι στρατηγικές που απευθύνονται στον πληθυσμό όσο και αυτές που εστιάζουν στους παράγοντες κινδύνου έχουν σημαντικό ρόλο στη μείωση των θανάτων από στεφανιαία νόσο. Τα όρια εφαρμογής αυτών των στρατηγικών καθορίζονται εν πολλοίς και από το κόστος εφαρμογής τους.**



ποιεί ως θεραπεία τις στατίνες, που έχουν υψηλό σχετικό όφελος.

Ο πληθυσμός που αποτέλεσε το στόχο των οδηγιών της Νέας Ζηλανδίας είναι ελαφρά μεγαλύτερος από αυτόν που υπήρξε ο στόχος της στρατηγικής της αυξημένης χοληστερόλης.

Ωστόσο, η πρώτη ομάδα συμμετέχει πολύ περισσότερο στο συνολικό πληθυσμό που διατρέχει κίνδυνο.

### Ποια στρατηγική πρέπει να υιοθετήσουμε;

Στον Καναδά, περισσότερο από το μισό του πληθυσμού, ηλικίας από 20 έως 74 ετών, διατρέχει πολύ μικρό κίνδυνο θανάτου από στεφανιαία νόσο (κίνδυνος  $< 0,1$  σε διάστημα 10 ετών). Κάθε παρέμβαση σε αυτόν τον πληθυσμό θα έχει μικρή επίπτωση στη συνολική υγεία του πληθυσμού.

Πληροφορίες από άλλους παράγοντες κινδύνου -όπως η ηλικία, το φύλο, η αρτηριακή πίεση και το κάπνισμα- πρέπει να χρησιμοποιούνται για να εκτιμάται ο

αρχικός κίνδυνος στεφανιαίας νόσου, ανεξάρτητα από το εάν η εκτίμηση γίνεται για να αξιολογηθεί η υγεία του πληθυσμού ή για την ανάπτυξη θεραπευτικών στρατηγικών (υψηλός αρχικός κίνδυνος). Μια τέτοια εκτίμηση αρχικού κινδύνου μπορεί να βοηθήσει στον υπολογισμό του πιθανού οφέλους του πληθυσμού από παρεμβάσεις σε ομάδες υψηλού και μειωμένου κινδύνου.

Σκόπιμα αποφύγαμε να αναφέρουμε ποια στρατηγική, του πληθυσμού ή του αρχικού κινδύνου, είναι δυναμικά αποτελεσματικότερη για τη μείωση της στεφανιαίας νόσου. Τα αποτελέσματα από μερικές, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η παραπάνω σύγκριση δεν είναι απλή.

Οι Emberson και συνεργάτες ανέφεραν ότι η στρατηγική του πληθυσμού που μειώνει την ολική χοληστερόλη και την υπέρταση κατά 10% είναι ωφελιμότερη από την αγωγή των ατόμων με στατίνες. Ωστόσο, απέκλεισαν από τη μελέτη τους άτομα με προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο, τα οποία ευθύνονται για το 35% των προβλεπόμενων θανάτων στη μελέτη μας. Επίσης, φαίνεται πολύ αισιόδοξη μια μείωση της ολικής χοληστερόλης της τάξης των 10%.

Μεγάλοι πληθυσμοί σε βιομηχανικές κοινωνίες δεν έχουν επιτύχει μια τέτοια μείωση. Οι Wald και Law αναφέρουν ότι η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου θα μπορούσε να μειωθεί κατά 80% εάν όλοι όσοι υπερέβαιναν το 55ο έτος της ηλικίας έπαιρναν ένα «πολυδισκίο» με έξι φάρμακα σε μικρή δόση (μεταξύ των οποίων και μια στατίνη).

Η μείωση στην επίπτωση της στεφανιαίας νόσου που θα προέκυπτε από την παραπάνω στρατηγική συνδέεται ασφαλώς με τη συμμόρφωση του πληθυσμού στην αγωγή. Η συμμόρφωση ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των ομάδων και συχνά είναι δύσκολο να υπολογισθεί.

Τόσο οι στρατηγικές που απευθύνονται στον πληθυσμό όσο και αυτές που εστιάζουν στους παράγοντες κινδύνου έχουν σημαντικό ρόλο στη μείωση των θανάτων από στεφανιαία νόσο. Μια λογική προσέγγιση για τη μείωση των θανάτων θα συμπεριλάμβανε τόσο μια στρατηγική υψηλού αρχικού κινδύνου όσο και μια στρατηγική υγείας του πληθυσμού για πληθυσμούς μετρίου αρχικού κινδύνου. Τα όρια εφαρμογής αυτών των στρατηγικών καθορίζονται εν πολλοίς και από το κόστος εφαρμογής τους.

### Συμπεράσματα

Ο αλγόριθμος κινδύνου Framingham

δείχνει ότι ο κίνδυνος της στεφανιαίας νόσου είναι μικρός στον καναδικό πληθυσμό. Αυτό σημαίνει ότι οι ιατρικές παρεμβάσεις με υψηλό σχετικό όφελος (όπως οι στατίνες) σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου μπορεί να έχουν ένα σημαντικό ρόλο για τη βελτίωση της υγείας του πληθυσμού. Αντίθετα, οι στρατηγικές υγείας που στοχεύουν την πλειοψηφία του πληθυσμού (άτομα με χαμηλό κίνδυνο στεφανιαίας νόσου) έχουν μικρή επίδραση στην υγεία του πληθυσμού, επειδή ακριβώς ο κίνδυνος νόσου είναι μικρός.

Ο Rose ήταν επικριτικός για το ότι η ιατρική στρατηγική της εποχής του εστίασε στα υψηλά επίπεδα παραγόντων κινδύνου. Έκτοτε αναπτύχθηκαν αναλυτικά εργαλεία, όπως ο αλγόριθμος κινδύνου Framingham, τα οποία χρησιμοποιούν πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου ώστε να αποτυπωθεί ακριβέστερα ο αρχικός κίνδυνος για τη υγεία του πληθυσμού. Το αποτέλεσμα είναι η βελτιωμένη αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου.

## Βιβλιογραφία

- Rose GA. The strategy of preventive medicine. Oxford: Oxford University Press; 1992.
- Rose G. Sick individuals and sick populations. 1985. Bull World Health Organ 2001; 79:990-6.
- Liao Y, McGee DL, Cooper RS, Sutkowski MB. How generalizable are coronary risk prediction models? Comparison of Framingham and two national cohorts. Am Heart J 1999; 137:837-45.
- Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. Circulation 1991; 83:356-62.
- Genest J, Frohlich J, Fodor G, McPherson R. Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: summary of the 2003 update. CMAJ 2003; 169:921-4.
- National Cholesterol Education Program. Detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). Bethesda, MD: US Department of Health And Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2002.
- New Zealand Guidelines Group. Assessment and management of cardiovascular risk. Wellington: NZGG, 2003. www.nzgg.org.nz/guidelines/0035/CVD\_Risk\_Full.pdf www.nzgg.org.nz (accessed 29 June 2004).
- British Heart Foundation. Updated guidelines on cardiovascular disease risk assessment. London: BHF, 2005.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, 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; 24:1601-10.
- National Heart Foundation of Australia, Cardiac Society of Australia and New Zealand. Lipid management guidelines—2001. Med J Aust 2001; 175(suppl):S57-85.
- MacLean DR, Petrasovits A, Nargundkar M, Connelly PW, MacLeod E, Edwards A, et al. Canadian heart health surveys: a profile of cardiovascular risk. Survey methods and data analysis. CMAJ 1992; 146:1969-74.
- Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolonen H, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA project populations. Lancet 2000; 355:675-87.
- Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, Mahonen M, Cepaitis Z, Kuulasmaa K, et al. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA project populations. Lancet 2000; 355:688-700.
- Emberson J, Whincup P, Morris R, Walker M, Ebrahim S. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. Eur Heart J 2004; 25:484-91.
- Shea S, Basch CE. A review of five major community-based cardiovascular disease prevention programs. II. Intervention strategies, evaluation methods, and results. Am J Health Promot 1990; 4:279-87.
- Vartiainen E, Heath G, Ford E. Assessing population-based programs to reduce blood cholesterol level and saturated fats. Int J Technol Assess Health Care 1991; 7:315-26.
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. BMJ 2003; 326:419.
- Mantel-Teeuwisse AK, Goettsch WG, Klungel OH, de Boer A, Herings RM. Long term persistence with statin treatment in daily medical practice. Heart 2004; 90:1065-6.
- Heidenreich PA. Patient adherence: the next frontier in quality improvement. Am J Med 2004; 117:130-2.
- Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. JAMA 2002; 288:462-7.
- Jackevicius CA, Tu K, FilateWA, Brien SE, Tu JV. Trends in cardiovascular drug utilization and drug expenditures in Canada between 1996 and 2001. Can J Cardiol 2003; 19:1359-66.
- National Advisory Committee on SARS and Public Health. Learning from SARS. Renewal of public health in Canada. Ottawa: Health Canada, 2004.