

# Migliorare l'aderenza all'assunzione dei farmaci per la prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica: la prossima frontiera della riabilitazione cardiovascolare

## *The challenge of improving evidence-based therapy adherence in the secondary prevention of coronary artery disease: the next frontier of cardiac rehabilitation*

Sabino Scardi, Carmine Mazzone<sup>1</sup>, Paolo Umari

**ABSTRACT:** *The challenge of improving evidence-based therapy adherence in the secondary prevention of coronary artery disease: the next frontier of cardiac rehabilitation. S. Scardi, C. Mazzone, P. Umari.*

Non-adherence to prescribed drug regimens is an increasing medical problem affecting physicians and patients and contribute to negative outcomes, such as the increased risk of subsequent cardiovascular events. Analysis of various patient populations shows that the choice of drug, its tolerability and the duration of treatment influence the non-adherence. Intervention is required toward patients and health-care providers to improve medication adherence. This review deals about the prevalence of non-adherence to therapy after medical and surgical cardiac event, the

risk factors affecting non-adherence and the strategies to implement it. Interventions that may successfully improve adherence should include improved physician compliance with guidelines, patient education and patient reminders, frequent visits or telephone calls from staff, simplification of the patient's drug regimen by reducing the number of pills and daily doses. Since single interventions do not appear efficacious, it is necessary to establish multiple interventions simultaneously addressing a number of barriers to adherence.

*Keywords: adherence, secondary prevention, ischemic heart disease, rehabilitation.*

*Monaldi Arch Chest Dis 2009; 72: 64-70.*

---

*Scuola di Specialità in Cardiologia Università di Trieste.*

<sup>1</sup> *Centro Cardiovascolare Dipartimento Interaziendale di Cardiologia, Trieste.*

*Corresponding author: Prof. Sabino Scardi; Via U Moro 5; I-34136 Trieste, Italy; Tel. e Fax 040411420; E-mail address: sabino.scardi@libero.it*

---

### Introduzione

Molti studi randomizzati e controllati hanno definitivamente dimostrato l'efficacia dell'uso di acido acetilsalicilico (ASA), betabloccanti, ACE-inibitori (ACE-I) e statine per la prevenzione secondaria nei pazienti con cardiopatia ischemica. In conseguenza le linee guida raccomandano l'utilizzo routinario di questi farmaci [1-3]. Infatti, Goldberg *et al.* [4], usando i dati dello studio GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), su 26.413 pazienti senza controindicazioni alla loro assunzione, hanno rilevato, dopo l'implementazione delle linee guida, un deciso aumento dal 2000 al 2005 nell'assunzione di statine (dal 45% al 85%), ACE-I (dal 63% al 77%), betabloccanti (al 83% al 91%) e ASA (circa 95%).

Nonostante i dimostrati benefici la terapia cardioprotettiva però è poco utilizzata per la scarsa aderenza dei pazienti: infatti il 20-50% risulta non aderente alla terapia medica cronica [5-6].

L'aderenza alla terapia è la percentuale di farmaci e delle loro dosi, prescritte dai medici curanti, che i pa-

zienti devono assumere con la stabilita frequenza e per un preciso periodo di tempo. A differenza della compliance (grado con cui il comportamento passivo di un paziente coincide con le raccomandazioni del medico), l'aderenza prevede il coinvolgimento attivo e collaborativo del paziente a cui si chiede di partecipare alla pianificazione e all'attuazione di un trattamento elaborando un consenso basato sull'accordo [7].

L'aderenza è un fenomeno complesso che riflette l'interfaccia tra efficacia, tollerabilità, frequenza di somministrazione, interazioni fra preparati, effetti indesiderati e costi di eventuali tickets [8]. Nell'aderenza alla terapia è necessario rilevare anche il dosaggio dei farmaci assunti per il raggiungimento del target, perché solo in questo modo si ottengono benefici [2]. Gli aderenti alla terapia poi sono aderenti spesso anche alle modificazioni dello stile di vita [9].

La prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica è difficile a causa della politerapia (almeno 3-4 farmaci al giorno) che comporta regimi complessi con prescrizioni multiple e pluralità di somministrazioni in ore differenti della giornata. Ciò

può innescare potenziali interazioni con la comparsa di effetti indesiderati che provocano cattiva qualità di vita, numerosi ricoveri ospedalieri impropri e la non-aderenza alla cura [10].

In questa rassegna analizzeremo i vantaggi e gli svantaggi dei vari tipi di strategie utilizzate in letteratura per favorire l'aderenza alla terapia per la prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica, anche se la valutazione è difficile perché molti studi sono retrospettivi, condotti su piccoli gruppi di pazienti, per un relativo breve periodo di tempo e con differenti end-point. Molti di questi studi hanno preso in considerazione l'uso di un singolo farmaco; pochi, invece, i 4 preparati evidence-based (ASA, Statine, Betabloccanti, ACE-inibitori/Sartani).

### Quali le conseguenze della non-aderenza

Negli Stati Uniti la non-aderenza alla terapia provoca 125.000 morti/anno, il 10% dei ricoveri ospedalieri e costi per 100 miliardi di dollari/anno [11].

In particolare nei pazienti con cardiopatia ischemica l'interruzione della prevenzione secondaria causa alta mortalità, progressione della malattia, ospedalizzazioni evitabili e disabilità [12-13]. Infatti l'interruzione o la completa sospensione della terapia (in particolare al primo mese) nei pazienti con recente episodio coronarico, incrementa il rischio di morte rispetto agli aderenti dopo un anno di follow-up ( $p < 0.001$ ) e, all'analisi multivariata, anche la sospensione di uno solo dei farmaci cardioprotettivi raccomandati: ASA (RR 1.82), betabloccanti (RR 1.96), statine (RR 2.86) [14]. Anche Newby *et al.* [15] riferiscono un incremento del rischio di morte del 42% per la mancata utilizzazione di ASA, del 37% per quella dei betabloccanti, del 48% per le statine e del 25% per il non uso di ACE-I.

Invece l'aderenza alla terapia migliora la sopravvivenza nei pazienti con infarto del miocardio. Rasmussen *et al.* hanno valutato l'aderenza alla terapia con statine, betabloccanti e calcioantagonisti. In 31.455 pazienti sopravvissuti ad un infarto del miocardio. L'aderenza è stata alta (86.8%, 81.4%, 66.5% rispettivamente per statine, betabloccanti e calcioantagonisti). La mortalità è stata ridotta dall'uso di statine e betabloccanti, ma non da quello dei calcioantagonisti [16].

### Come valutare l'aderenza

Dimostrare l'aderenza dei pazienti alle terapie a lungo termine non è facile e la capacità dei medici a rilevarla è insufficiente, anche perché non esiste un metodo ideale di valutazione. Alcune situazioni legate ai pazienti e al sistema di cura sono già predittive di scarsa aderenza (Tab. 1). Tuttavia diversi autori valutano l'aderenza, ma non verificano i suoi effetti su qualità e quantità della vita dei pazienti [17]. Idealmente essa deve essere valutata con il miglioramento degli outcome e in particolare della mortalità. Una sua diretta ed accurata dimostrazione può essere ottenuta misurando la concentrazione plasmatica ed urinaria dei farmaci assunti o dei loro metaboliti [7]; questa modalità però è molto costosa e difficile da gestire nel territorio. Metodi indiretti di misura si sono dimostrati l'intervista [18], il questionario (SEAMS

Tabella 1. - Fattori predittivi di scarsa aderenza

Insufficiente piano di cura alla dimissione
Follow-up inadeguato
Insufficiente rapporto medico-paziente
Depressione, Deficit cognitivi
Assenza di sintomi
Complessità del trattamento
Effetti indesiderati della terapia
Non rilievo di beneficio dal trattamento
Costo dei tickets

Self-Efficacy for Appropriate Medications Use, ARMS self-report using an adaptation of the Adherence to Refills and Medications Scale) [19-20], la valutazione della risposta clinica, il conto delle pillole nelle confezioni, la ripetizione delle prescrizioni da parte del medico curante in un mese, la misura elettronica dei monitors dei farmaci, il riportare su un diario il consumo mensile dei farmaci, le telefonate o le lettere inviate periodicamente ai pazienti, il controllo centrale dell'Azienda Sanitaria della prescrizione dei farmaci da parte dei medici curanti e del loro acquisto in farmacia (Tab. 2). Tutti questi strumenti hanno limitazioni [7, 21], alcuni sono inadeguati perché sovrastimano, mentre l'utilizzo di quelli elettronici (monitoraggio microelettronico) rappresenta un metodo più obiettivo di misura [21-22].

Tabella 2. Modalità di verifica dell'aderenza

Concentrazione plasmatica dei farmaci o metaboliti (modalità costosa e difficile nel territorio)
Intervista (Moriski Scale), questionari (SEAMS, ARMS)
Valutazione della risposta clinica
Conto delle pillole
Ripetizione della prescrizione
Diario mensile del consumo dei farmaci
Misura elettronica dei monitors dei farmaci

L'aderenza alla terapia può essere espressa con l'utilizzo di un indice (numero di farmaci prescritti ed effettivamente assunti/numero totale di farmaci prescritti espresso come percentuale dei farmaci nell'anno), oppure la proporzione dei giorni in cui il paziente assume in un anno i farmaci dopo la dimissione. Sono definiti aderenti quelli che assumono il 75% dei farmaci prescritti. L'aderenza inoltre è classificata in alta ( $\geq 75\%$ ), intermedia (40-74%) e bassa ( $< 40\%$ ) [16].

### Come migliorare l'aderenza

Una nutrita serie di dati della letteratura documenta i metodi utilizzati per favorire l'aderenza farmacologica. Anzitutto al momento della dimissione (Tab. 3) è necessario identificare i pazienti a più alto rischio di non-aderenza, ma che possono beneficiare di un trattamento intensivo di prevenzione secondaria, perché il miglioramento della sopravvivenza è

Tabella 3. Strategie per migliorare l'aderenza

Identificare i pazienti a più alto rischio di non aderenza (salto degli appuntamenti, mancata risposta alla terapia, mancata riprescrizione della ricetta)
Sollecitare il feeling dei pazienti, stabilendo un rapporto di fiducia e un patto di alleanza terapeutica
Fornire istruzioni semplici orali e scritte
Suggerire i supporti favorevoli l'aderenza
Enfatizzare il regime terapeutico e l'utilità dell'aderenza
Iniziare la terapia cardioprotettiva in ospedale
Migliorare la performance ospedaliera alla dimissione
Fornire presidi di prevenzione ambulatoriale o Centri di Riabilitazione
Semplificare il più possibile il regime terapeutico
Incoraggiare l'uso di sistemi d'assunzione dei farmaci (records elettronici)
Se aderenza scarsa, utilizzare farmaci la cui efficacia non è condizionata da omissioni di dosi o ritardo nell'assunzione (long-acting, lungo rilascio, transdermici ecc.) o la combinazione di farmaci (polipillola?)
Ascoltare i pazienti e "pattuire" il regime in accordo con i loro desideri
Ottenere l'aiuto dei servizi sociali e dei familiari
Rinforzare i comportamenti appropriati
Incrementare la comunicazione medico ospedaliero-medico generale creando un team approach
Fissare un controllo entro 1 mese dalla dimissione per identificare i problemi

dovuto ai farmaci e non solo al più adeguato stile di vita che spesso caratterizza gli aderenti alla terapia farmacologica (healthy-adherer effect) [9]. Infatti negli ultimi anni, la morbilità e la mortalità a lungo termine da cardiopatia ischemica si sono ridotte per il migliorato controllo dei fattori di rischio, ma soprattutto per la disponibilità di nuovi interventi farmacologici efficaci che contribuiscono per circa il 47% [9]. Pertanto, la persistenza dell'uso della terapia evidence-based dopo un evento coronarico è fondamentale. In particolare la fase successiva alla dimissione rappresenta il "periodo vulnerabile". Perciò la prima visita di controllo rappresenta la chiave per identificare i problemi perché è un momento fondamentale per stabilire un rapporto di fiducia e un patto di "alleanza" terapeutica. Nello studio PREMIER (Prospective Registry Evaluating Outcomes After Myocardial Infarction: Events and Recovery) un contatto precoce (entro un mese) dopo la dimissione dall'ospedale da parte del medico di medicina generale e/o del cardiologo o di ambedue incrementa l'uso di betabloccanti e statine riducendo la mortalità a 12 mesi [14]. In altri studi [22-23], invece, l'uso di lettere personalizzate inviate da 1 a 7.5 mesi dalla dimissione e successivamente dopo 2 mesi, aumenta, rispetto ai controlli, i giorni coperti dalla prescrizione di betabloccanti (80% vs 59%  $p=0,04$ ) e di ACE-I/ Sartani (+ 17% rispetto ai controlli) [24].

Wasaiwala *et al.* [22] affermano che, incrementando le raccomandazioni delle linee guida, si migliora l'assunzione della terapia evidence-based, e, dopo 6 mesi di follow-up, si ottiene una minor frequenza di riospedalizzazioni e di eventi cardiovascolari.

Poiché il basso livello culturale e l'età avanzata possono condizionare in maniera negativa l'aderenza, la qualità dell'informazione offerta dai medici e il coinvolgimento dei pazienti nella decisione terapeutica sono elementi decisivi per raggiungere un'adesione "informata" e rappresentano un momento fondamentale per stabilire un rapporto di fiducia. Si può migliorare l'aderenza educando i pazienti sull'importanza dell'assunzione dei farmaci prescritti, sottolineando i pericoli della non assunzione e soprattutto invitandoli a raggiungere il target terapeutico.

È necessario perciò migliorare il rapporto di comunicazione dei medici (Tab. 4) e il decision-making con i pazienti con cui definire i benefici attesi dall'assunzione regolare dei farmaci prescritti ed i possibili problemi. Ma gli interventi sui comportamenti e quelli educativi hanno avuto un modesto impatto sull'aderenza [25], mentre il ricordo telefonico o postale si sono dimostrati più efficaci [22-23].

Nello stesso tempo si deve evitare di cambiare spesso i farmaci o il loro nome commerciale ai pazienti con bassa scolarità o con prescrizioni multiple [5]. Viceversa può essere utile suggerire loro di controllare il livello di pressione arteriosa o della colesterolemia per verificare l'efficacia della terapia. Per gli anziani però a volte è indispensabile anche il coinvolgimento dei familiari [26-30].

Per semplificare la gestione, in caso di eccessiva politerapia, è stato consigliato l'uso di preparati di associazione o formulazioni in mono-somministrazione, minimizzando il numero e la frequenza delle dosi (per evitare le omissioni), stabilendo facili orari, ma evitando le interazioni in caso di terapia multipla, sostituendo la molecola in casi di effetti indesiderati non tollerati, favorendo infine l'uso di blister o scatolette di pillole settimanali ed evitando costi economici per ticket utilizzando preparati generici [10]. I pacchetti-blister sembrano migliorare l'aderenza almeno nei pazienti più anziani [28].

Le tecnologie di supporto (patient decision aids) hanno riscosso un crescente interesse negli ultimi anni. L'uso di questi strumenti rappresenta un aiuto importante per i pazienti ad alto rischio e potrebbe avere effetti favorevoli sull'aderenza alla prevenzione secondaria. Sono stati proposti supporti mediatici interattivi (video e audio) da posizionare nella sale d'attesa degli ambulatori e degli ospedali per facilitare la decisione durante l'incontro o la visita con il medico [7].

Il supporto sociale e il follow-up telefonico si sono dimostrati efficaci per contrastare la non aderenza in particolare se effettuati subito dopo la dimissione, perché studi recenti riferiscono che l'aderenza nel primo mese di trattamento è predittivo di quella a lungo termine [30]. In alcuni casi poi la non-aderenza è favori-

Tabella 4. Strategie per migliorare la comunicazione medico-paziente

Informare con chiarezza tenendo presente il livello socio-culturale
Favorire la fiducia nell'informazione
Costruire un rapporto fiduciario
Informazione chiara senza allarmismi
Volontà di condividere le scelte

ta dalla percezione dei pazienti della mancata risposta alla terapia che può essere corretta incrementando il dosaggio o provando altri preparati [12, 17].

L'aderenza è favorita dalla concordanza. Per concordanza s'intende "l'alleanza" terapeutica che si viene a stabilire fra medico e paziente che nei riguardi dell'aderenza alla terapia devono avere un'uguale responsabilità [12, 31].

Per facilitare l'adesione ai trattamenti è fondamentale la partecipazione responsabile dei pazienti che devono essere coinvolti nella percezione realistica del livello di rischio che spesso sottostimano perché pensano che "il rischio riguarda solo gli altri". Tenendo conto delle loro capacità intellettuali è necessario fornire informazioni adeguate, oneste ed equilibrate adatte a stabilire un rapporto fiduciario fra utente e medico [31], anche se perfino un'adeguata informazione spesso non modifica i comportamenti [12].

In una meta-analisi di Peterson *et al.* [32] nessuna strategia utilizzata singolarmente appare la migliore, perché sono molte le variabili che condizionano l'adesione dei pazienti ad assumere regolarmente i farmaci. Un approccio conveniente è la combinazione degli interventi, compresi l'educazione dei pazienti, i contatti, il supporto sociale, il follow-up, le visite da parte del personale sanitario, il ricordo telefonico o epistolare, il supporto per ricordare l'assunzione dei farmaci, la semplificazione del regime terapeutico (introducendo eventualmente la polipillola), l'opera di counseling psicologico e, negli anziani, il sostegno dei caregivers. Perciò per favorire l'aderenza è necessario utilizzare varie tipologie di intervento e il maggior numero di strategie. Dal momento che l'aderenza alla terapia è influenzata dall'ambiente in cui il paziente vive, dai providers della salute e dal sistema di cura, è conveniente un intervento multifattoriale che coinvolga i diversi attori, per trovare i metodi più idonei a scoprire i soggetti a maggior rischio di non aderenza e le opportune strategie per sostenere duraturi comportamenti di salute [33].

Poiché i cardiologi ospedalieri (più impegnati nella cura acuta) ed i medici di medicina generale, (operanti da problemi burocratici e di assistenza) non sono sempre in grado di poter seguire tutti i pazienti ridotti da un evento coronarico acuto, è fondamentale che questi malati siano riferiti alle strutture di Cardiologia Riabilitativa.

Infatti il programma omnicomprensivo di riabilitazione cardiaca prevede, oltre al training fisico, all'intervento psicosociale e alla correzione delle abitudini di vita, il miglioramento della prognosi con un programma di prevenzione secondaria che comprende anche il monitoraggio della terapia assunta. Sfortunatamente nel nostro Paese la Riabilitazione Cardiologica è poco utilizzata per molte ragioni, fra le quali l'insufficiente numero di Centri, e le problematiche legate alla legislazione nazionale e regionale.

### Conclusioni

Trials clinici hanno dimostrato che alcuni farmaci riducono la mortalità cardiovascolare nei pazienti con cardiopatia ischemica, tuttavia nel mondo reale questo risultato non sempre si realizza per l'insufficiente aderenza dei pazienti alla terapia raccomandata che è confinata solo alla popolazione dei trials.

La farmaco-aderenza è un nuovo termine coniato per un problema importante e rappresenta la nuova frontiera della "cura". I medici, ed in particolare i cardiologi ed i cardiologi-riabilitatori, devono garantire un trattamento ottimale ai pazienti con cardiopatia ischemica, favorendo l'aderenza alla terapia farmacologica per la prevenzione secondaria che è costo-efficace, ma che richiede un intervento multifattoriale sui pazienti, sul sistema sanitario e sui providers, perché la non-aderenza ai farmaci è sconcertante, costosa e spesso fatale [24]. Migliorare l'aderenza dei pazienti alla terapia a lungo termine con i regimi terapeutici evidence-based è difficile. Molte procedure a breve termine si sono dimostrate efficaci, mentre per l'aderenza a lungo termine è indispensabile un approccio multifattoriale [7].

La dimissione è il momento ideale per migliorare la prescrizione farmacologica perché rappresenta un'opportunità fondamentale per stabilire un rapporto di fiducia e un patto di "alleanza" terapeutica tra pazienti e sistema di cura e per identificare quelli a più alto rischio che possono beneficiare di un trattamento preventivo intensivo, perché l'aumento della sopravvivenza negli aderenti alla terapia è dovuto ai farmaci più che al miglioramento dello stile di vita [9, 15]. Alla dimissione però spesso i pazienti non comprendono il piano di trattamento stabilito [34-35].

Dopo la dimissione gli interventi per facilitare l'adesione devono essere multipli. Oltre a quelli sul comportamento, fondamentali sono quelli educativi sui medici e sui pazienti. Le linee guida suggeriscono un "team approach" che comprende il medico ospedaliero, quello di medicina generale e il personale infermieristico.

La non aderenza alla terapia per la prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica è perciò una sfida importante per la sanità [34] e la fase successiva alla dimissione rappresenta il "periodo vulnerabile," in particolare per gli anziani che, assumendo più frequentemente la politerapia, hanno più probabilità di presentare problemi legati ai farmaci [35].

Per raggiungere la piena adesione dei pazienti alla cura è necessario stabilire "un'alleanza terapeutica" che richiede medici preparati e disponibili al confronto con i malati. Infatti, cardine dell'intervento non sono solo le prescrizioni, ma la terapia di sostegno che ogni operatore, coinvolto nella cura dei pazienti, deve offrire perché essi accettino di proseguire le indicazioni terapeutiche che alla lunga non sono di semplice realizzazione [8, 27, 35].

L'analisi e la verifica dell'efficacia dei trattamenti per la prevenzione secondaria rappresentano una delle maggiori sfide del sistema sanitario, perché la sanità pubblica ha necessità di avere informazioni accurate, credibili e valide per verificare l'utilità e gli esiti delle terapie "efficaci" prescritte, ma soprattutto è necessario controllare che siano applicate nella realtà di un territorio.

La Scuola di Specialità in Cardiologia dell'Università di Trieste ha creato un gruppo di lavoro, formato dagli specializzandi del primo anno, che dal settembre 2008 inizierà una ricerca della durata di un anno sull'aderenza alla terapia dei pazienti dimessi con diagnosi di cardiopatia ischemica dalle divisioni di Cardiologia e Cardiochirurgia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Trieste (Appendice).



Proporzione dei giorni in un anno dopo la dimissione in cui il paziente assume i farmaci prescritti

Sono definiti aderenti coloro che assumono il 70-80% dei farmaci prescritti

Aderenza alta ( $\geq 75\%$ ), intermedia (40-74%), bassa ( $< 40\%$ )

**Analisi statistica** i dati raccolti su cartella elettronica saranno sottoposti ad analisi uni e multivariata

**Outcomes:** lo studio valuterà se l'aderenza ai trattamenti raccomandati migliora la qualità della vita, l'outcome e riduce morbilità, mortalità e ospedalizzazioni nei pazienti con cardiopatia ischemica nel primo anno successivo al ricovero.

### Riassunto

*La non aderenza alla terapia evidence-based nei pazienti con cardiopatia ischemica è un problema estremamente importante nella pratica quotidiana perché condiziona mortalità, morbilità, riospedalizzazioni e cattiva qualità di vita. Numerose sono le variabili che condizionano la scarsa aderenza (tipo, numero e dosi dei farmaci prescritti, durata e tollerabilità del trattamento, collaborazione dei medici e dei pazienti, insufficiente azione del sistema di cura locale). Le numerose strategie proposte per migliorarla (adesione dei pazienti e dei medici alle linee guida, sistemi elettronici di ricordo, contatti, visite e telefonate, supporto sociale, follow-up, counseling psicosociale ed educazionale e, negli anziani, il sostegno dei parenti, ecc.), da sole, sono insufficienti. Poiché l'aderenza alla terapia è influenzata dall'ambiente in cui il paziente vive, dai providers della salute e dal sistema di cura, è necessario un intervento multifattoriale e simultaneo che coinvolga i diversi attori. Il miglioramento dell'aderenza alla terapia per la prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica rimane una sfida importante per i pazienti, i medici e la sanità pubblica.*

*Parole chiave: aderenza alla terapia, prevenzione secondaria, cardiopatia ischemica, riabilitazione.*

**Acknowledgment:** Armellini Ilaria, Brigida Silvana, Buiatti Alessandra, Cinello Margherita, Finocchiaro Gherardo, Giannini Francesco, Magagnin Adriana, Marinigh Ricarda, Olenik Lara, Pyxaras Stylianos, Roman-Pognuz Alberto, Rubimbura Vladimir (Specializzandi del primo anno in Cardiologia)

### Bibliografia

- Braunwald E, Antam EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 970-1062.
- Mukherjee D, Fang J, Chetcuti S, et al. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 109: 745-749.
- Tay EL, Chan M, Tan V, Sim LL, Tan HC, Cheng YT. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality following myocardial infarction in elderly patients. *Am J Geriatr Cardiol* 2008; 17: 21-26.
- Goldberg RJ, Spencer FA, Steg PG et al. Increasing use of single an combination medical therapy in patients hospitalized for acute myocardial infarction in the 21<sup>st</sup> Century. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1766-1773.
- Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007; 167: 540-550.
- Bradshaw PJ, Jamrozik K, Gilfillan I, Thompson PI. Preventing recurrent events long term after coronary artery bypass graft: suboptimal use of medications in a population study. *Am Heart J* 2004; 147: 1047-1053.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *New Engl J Med* 2005; 353: 487-497.
- Brown MJ. A rational basis for selection among drugs of the same class. *Heart* 2003; 89: 687-694.
- Ford ES, Ajani UA, Croft JB et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007; 356: 2388-2398.
- Golin CE, Liu H, Hays RD et al. A prospective study of predictors of adherence to medication. *J Gen Intern Med* 2002; 17: 756-765.
- Burrell CD, Levy RA. Therapeutic consequences of non-compliance. In: Improving medication compliance. Proceedings of a symposium Washington, DC: National Pharmaceutical Council; 1984: 7-16.
- Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005; 43: 521-530.
- Sud A, Kline-Rogers EM, Eagle KA, et al. Adherence to medications by patients after acute coronary syndromes. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1752-1797.
- Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1842-1847.
- Newby LK, LaPointe NM, Chen AY, et al. Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation* 2006; 113: 203-312.
- Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007; 297: 177-186.
- Di Matteo R. Variations in patient adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004; 42: 200-209.
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medical adherence. *Med Care* 1986; 24: 67-74.
- Bond WS, Hussar DA. Detection methods and strategies for improving medical compliance. *Am J Hosp Pharm* 1991; 48: 1978-1988.
- Wu JYF, Leung WYS, Lee B, et al. Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in mortality in patients receiving polypharmacy: randomised trial. *Br Med J* 2006; 233: 522-533.
- Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 105-116.
- Wasaiwala S, Nolan E, Ramanath VS et al. A quality guarantee in acute coronary syndromes: the American College of Cardiology's Guidelines applied in practice program taken real-time. *Am Heart J* 2007; 153: 16-21.
- Daugherty SL, Ho PM, Spertus JA, et al. Association of early follow-up after acute myocardial infarction with higher rates of medication use. *Arch Intern Med* 2008; 168: 485-491.
- Smith DH, Kramer JM, Perrin N, et al. A randomized trial of direct-to-patient communication to enhance adherence to beta-blocker therapy following myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2008; 168: 477-483.

25. O'Connor PJ. Improving medication adherence: challenges for physicians, payers, and policy makers. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1802-1804.
26. Lappé JM, Muhlestein JB, Lappé DL *et al*. Improvements in 1-year cardiovascular clinical outcomes associated with a hospital-based discharge medication program. *Ann Intern Med* 2004; 141: 446-453.
27. Mukherjee D. Improving adherence to medications-can we make this horse drink? *Am Heart J* 2008; 155: 589-590.
28. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA* 2002; 288: 2880-2883.
29. Wolff JL, Grace KA, Taylor AJ FAME (The Federal Study of Adherence to Medications in the Elderly): a randomized controlled trial on the impact of a medication adherence program on control of lipids and blood pressure (Abstract). *Circulation* 2006; 114: 2424.
30. Wadden TA, Foster GD, Wang JU *et al*. Clinical correlates of short-and long-term weight loss. *Am J Clin Nutr* 1992; 56 (Supp1): 271S-274S.
31. Mc Donald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* 2002; 288: 2868-2879.
32. Sommaruga M, Bettinardi O, Opasich C. La comunicazione tra medico e paziente con scompenso cardiaco cronico può aiutare ad ottenere gli obiettivi terapeutici. Come renderla efficace? *Ital Heart J* 2001; 2 (Supp 9): 945-957.
33. Peterson AM, Takiya L, Finley R. Meta-analysis of trials of interventions to improve medication adherence. *Am J Health-System Pharm* 2003; 60: 657-665.
34. Calkins DR, Davis RB, Reiley P *et al*. Patient-physician communication hospital discharge and patients understanding of the postdischarge treatment plan. *Arch Intern Med* 1997; 157,1026-1030.
35. Simpson RJ. Jr Challenges for improving medication adherence. *JAMA* 2006; 296: 2614-2616.
36. Coleman EA, Smith JD, Raha D, Min SJ. Posthospital medication discrepancies: prevalence and contributing factors. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1842-1847.