

- 3 Rosamond WD, Chambless LE, Folsom AR, Cooper LS, Conwill DE, Clegg L, et al. *Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994*. N Engl J Med 1998;339:861-7.
- 4 Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. *Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins*. Lancet 2005;366:1267-78.
- 5 National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report*. Circulation 2002;106:3143-421.
- 6 Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. *Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes*. Eur Heart J 2007;28:1598-660.
- 7 Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. *Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial*. JAMA 2001;285:1711-8.
- 8 de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KAA, White HD, et al. *Early intensive vs. a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes (phase Z of the A to Z trial)*. JAMA 2004;292:1307-6.
- 9 Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. *Intensive vs. moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes*. N Engl J Med 2004;350:1495-504.
- 10 Cannon CP, Steiweg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. *Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive vs. moderate statin therapy*. J Am Coll Cardiol 2006;48:438-45.
- 11 Wiviott SD, de Lemos JA, Cannon CP, Blazing M, Murphy SA, McCabe CH, et al. *A tale of two trials: a comparison of the post-acute coronary syndrome lipid-lowering trials A to Z and PROVE IT-TIMI 22*. Circulation 2006;113:1406-14.
- 12 Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et al. *A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality*. BMJ 2006;333:15-21.
- 13 Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. *Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long term mortality after acute myocardial infarction*. JAMA 2007;297:177-86.
- 14 Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ, et al. *Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction*. Arch Intern Med 2006;166:1842-7.
- 15 Butler R, Wainright J. *Cholesterol lowering in patients with CHD and metabolic syndrome*. Lancet 2007;369:27.
- 16 National Kidney Foundation. *KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease*. Am J Kid Dis 2007;49(Suppl.2):1-180.

## Le statine nel post infarto: il ruolo del Medico di Medicina Generale ovvero come utilizzare al meglio uno strumento terapeutico fondamentale

**Alessandro Filippi**

Responsabile nazionale SIMG, Area Cardiovascolare

Come già illustrato nel precedente articolo del dott. Colivicchi, vi sono due "filosofie" di utilizzo delle statine nel paziente infartuato: quella della fase acuta e quella della fase cronica (che dura, solitamente, tutta la vita). Il Medico di Medicina Generale (MMG) riveste un ruolo fondamentale in quest'ultima, con l'obiettivo di raggiungere e mantenere i livelli lipidici raccomandati in prevenzione secondaria. Schematicamente, è possibile distinguere due momenti diversi anche se strettamente legati tra loro: 1) il passaggio dall'ospedale al MMG; 2) la gestione della "cronicità".

### Il passaggio dall'ospedale al territorio

Si tratta di un momento fondamentale perché il paziente possa affrontare e gestire al meglio gli interventi preventivi che caratterizzeranno la sua vita dopo l'infarto miocardico. È altresì un passaggio cruciale per realizzare al meglio "l'alleanza terapeutica" tra malato, specialista e MMG, elemento essenziale per ottenere quella continuità e qualità delle cure da tutti auspicata. Le modalità con cui il paziente viene "riaffidato" (termine discutibile, ma

frequentemente utilizzato nella pratica) al medico curante possono essere le più diverse, a seconda della gravità clinica del malato, della disponibilità o meno di strutture riabilitative, dell'organizzazione locale ecc. In ogni caso, però, al momento della dimissione devono essere stati considerati i seguenti aspetti:

- educazione del paziente e familiari alla prevenzione e, soprattutto, la garanzia di una partecipazione attiva e convinta;
- valutazione del livello di rischio del singolo paziente (elemento fondamentale per stabilire l'intensità degli interventi preventivi e le modalità di follow-up) e relativa comunicazione al MMG in termini chiari e condivisi;
- comprensione da parte del paziente e dei familiari dell'esistenza di una strategia preventiva perfettamente condivisa da cardiologo e MMG;
- assicurazione del paziente e dei familiari sul fatto che esistono modalità di collaborazione chiare e ben definite tra cardiologo e MMG;
- spiegazione che la strategia preventiva prevede la modulazione dei singoli interventi a seconda delle necessità personali del singolo e che queste possono variare nel tempo;
- informazione che le eventuali modifiche negli interventi preventivi "standard" verranno usualmente proposte e gestite dal MMG (ovviamente dopo averle discusse e condivise con il paziente).

Se quanto sopra sintetizzato non si realizza, non solo il MMG, ma anche il paziente, i suoi familiari e gli specialisti si troveranno in difficoltà sia nel collaborare tra loro sia, soprattutto, nell'ottenere il livello di prevenzione "migliore possibile" per il singolo malato.

Non è certo questa la sede per esaminare in dettaglio gli interventi che garantiscono una migliore collaborazione tra paziente, specialista e MMG, ma può essere forse opportuno ricordare come vi sia un sostanziale consenso sull'utilità di: a) una lettera di dimissione che risponda a standard qualitativi adeguati; b) momenti di formazione/discussione comune per specialisti e MMG; c) definizione di percorsi gestionali concordati a livello locale; d) disponibilità di materiale informativo/educazionale comune/concordato.

È forse opportuno notare anche che il processo di passaggio da ospedale/specialista a territorio/MMG va, nella realtà, oltre il momento della dimissione, ma si prolunga

frequentemente nei primi tempi post evento acuto (a volte anche per uno-due anni), quando i controlli programmati dall'ospedale sono più frequenti. In questo periodo è più facile che si realizzi una confusione di ruoli, dato che il paziente e i familiari e, spesso, anche il MMG e lo specialista, possono ritenere che il follow-up ospedaliero esaurisca tutte le necessità del malato. Si tratta di un periodo delicatissimo per la continuità/aderenza terapeutica (vedi paragrafi successivi) e quindi, nel delineare le strategie di collaborazione ospedale-territorio, si dovrà porre la massima attenzione proprio al follow-up nei primi mesi/anni dopo il ricovero.

## La gestione della cronicità

Come ben chiarito nell'articolo precedente del dott. Colivicchi, la necessità di focalizzare l'attenzione sull'utilizzo delle statine deriva dal fatto che il loro uso non è ottimale, il che comporta ogni anno la comparsa di migliaia di eventi coronarici potenzialmente evitabili. Le principali cause dell'insufficiente controllo farmacologico del fattore di rischio "colesterolo" sono sintetizzate nella Tabella I.

Esaminiamo brevemente questi problemi.

## Insufficiente conoscenza dei livelli lipidici

In base ai dati forniti dal database *Health Search-Thales*, solo il 35% dei pazienti con infarto miocardico (IM) ha registrato il valore del colesterolo totale durante l'ultimo anno (la percentuale cresce ovviamente considerando intervalli temporali più ampi), e solo il 24% presenta la registrazione del colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità). Naturalmente è possibile che l'esame sia stato eseguito in un numero maggiore di pazienti, ma non sia stato registrato, anche se è improbabile che questo aspetto, per i medici aderenti a *Health Search-Thales*, possa spiegare l'entità della sottoregistrazione. In ogni caso, non disporre del dato nella cartella clinica costituisce un importante ostacolo alla gestione del paziente. È utile sottolineare la discrepanza tra registrazioni di colesterolo totale e colesterolo LDL, che, teoricamente, dovrebbero invece coincidere. È evidente come la mancanza del dato colesterolo LDL impedisca di valutare l'adeguatezza della terapia in rapporto alle indicazioni

**TABELLA I**  
**Principali cause di insufficiente controllo farmacologico del fattore di rischio "colesterolo".**

- Insufficiente conoscenza del livello di colesterolemia del paziente, soprattutto per quanto riguarda il colesterolo LDL
- Mancata prescrizione di statine in soggetti meritevoli di trattamento
- Utilizzo di molecole/dosaggi non adeguati
- Interruzione della terapia da parte del paziente (mancata continuità terapeutica)
- Non corretto utilizzo del farmaco da parte del paziente (scarsa aderenza terapeutica)



delle linee guida che utilizzano principalmente questo parametro come riferimento.

### Come migliorare la propria pratica clinica

Il primo passo è costituito dalla conoscenza della propria pratica nei confronti dei pazienti infartuati. In questo senso, il software di studio può consentire di verificare rapidamente le registrazioni del colesterolo totale e del colesterolo LDL (molti software ne consentono il calcolo automatico dopo la registrazione di colesterolo totale, HDL [lipoproteine ad alta densità] e trigliceridi); questa verifica è favorita dal numero limitato di soggetti affetti da questa patologia. La possibilità di estrazione ed elab-

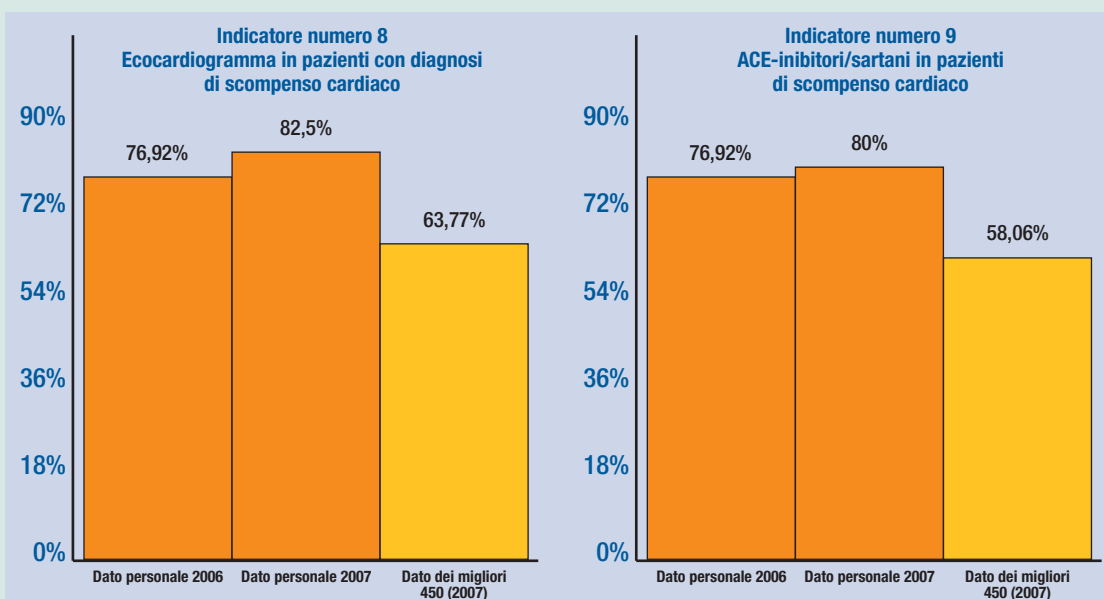
borazione automatica dei dati permette inoltre di visualizzare immediatamente i parametri fondamentali per la gestione dei pazienti, e anche di confrontare la propria situazione con gli standard della buona pratica clinica o con l'attività di altri colleghi. In questo senso la SIMG ha elaborato sia parametri e standard qualitativi (Tab. II) sia, soprattutto, modalità di reportistica automatica che consentono al singolo medico di disporre di un "cruscotto" di controllo della propria attività e di avere un confronto sia con gli standard della buona pratica clinica, sia con il gruppo dei "migliori" ricercatori *Health Search-Thales*. Un esempio parziale e puramente indicativo è riportato nella Figura 1.

Bisogna poi ricordare che molte regioni dispongono

**TABELLA II**  
Indicatori e standard di qualità per la gestione dei pazienti con malattia coronarica.

Indicatori	Livello ideale	Obiettivo minimo
Registrazioni pazienti con patologia coronarica	2,5%	2%
Test da sforzo o valutazione specialistica livello rischio	100%	90%
Registrazione fumo	100%	90%
Consigli per smettere di fumare	100%	90%
Registrazione della pressione arteriosa	100%	70%
Pressione arteriosa 140/90 o meno	100%	70%
Registrazione del colesterolo LDL	90%	70%
Colesterolo LDL < 100 mg/dl	70%	50%
Terapia con aspirina o altri anticoagulanti	90%	70%
Terapia con beta-bloccanti	70%	50%
Terapia con ACE/ARB	90%	70%
Vaccinazione antinfluenzale	90%	70%

ACE = enzima che converte l'angiotensina; ARB = antagonista recettoriale dell'angiotensina.



**Figura 1**

Esempio di report sintetico sulla propria performance professionale (già disponibile per i ricercatori *Health Search-Thales*).

di sistemi regionali (SISS [Sistema Informativo Socio Sanitario], Rete Sole, ecc.) che, teoricamente, potrebbero consentire la registrazione automatica nella cartella clinica dei MMG degli esami eseguiti nei laboratori convenzionati. Un impegno in tal senso da parte delle regioni risolverebbe in modo “perfetto e definitivo” il problema della registrazione dei dati di laboratorio, anche se, ovviamente, non quello della non richiesta degli stessi da parte dei medici. In questo senso si sono rivelati molto efficaci nella gestione dei pazienti i contratti che hanno introdotto il concetto di “pagamento per risultato”, intendendo, per risultato il miglioramento di indicatori di processo (es. n. di registrazioni di un parametro in cartella clinica) e di esito intermedio (es. n. di pazienti con pressione arteriosa controllata). In Gran Bretagna questo tipo di contratto ha prodotto un importantissimo incremento nella registrazione dei parametri lipidici <sup>1 2</sup>.

## Mancata prescrizione di statine in soggetti meritevoli di terapia e/o utilizzo di molecole o dosaggi non adeguati

I dati di *Health Search-Thales* mostrano che solo il 60% degli infartuati riceve prescrizioni di statine e che, tra i soggetti con registrazione di colesterolo totale e colesterolo LDL, il 42% presenta valori superiori a quelli raccomandati dalle linee guida. Questi dati indicano chiaramente un sottoutilizzo delle statine sia in termini di prescrizione sia in termini di scelta di molecole e dosaggi sufficienti a raggiungere i target terapeutici. Il fenomeno della mancata modifica della terapia in presenza di chiare indicazioni a farlo è denominato “inerzia terapeutica”, un problema comune a specialisti e MMG. Uno studio spagnolo, che ha incluso soggetti in terapia presso centri ospedalieri e MMG, ha evidenziato che, sebbene il 73% dei pazienti non raggiungesse il target terapeutico, solo il 38% presentava un aumento di dosaggio nel corso di oltre tre anni di osservazione clinica <sup>3</sup>.

## Come migliorare la propria pratica clinica

Migliorare è possibile. Lo studio GREACE (*GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation*) <sup>4</sup>, condotto nel corso di tre anni su soggetti con malattia coronarica, ha mostrato come da una situazione base con solo il 14% dei pazienti in terapia con statine (3% a target) si possa giungere al 100% dei pazienti trattati (95% a target). Il dato più rilevante di questo studio non è però quello appena citato, per quanto clamoroso, ma la sua conseguenza: il dimezzamento della mortalità rispetto al gruppo di controllo che non aveva beneficiato del miglioramento.

Come per il punto precedente, la base del miglioramento è rappresentata dalla conoscenza della situazione. In particolare, poi, si è dimostrato come l'informazione sulle modalità di terapia sia strettamente legata all'intensifica-

zione del trattamento stesso e alla conseguente riduzione del rischio cardiovascolare <sup>5</sup>. Anche in questo caso l'uso del computer è di grande aiuto e la possibilità di avere estrazioni dati e report automatici consente verifiche della propria attività senza alcuno sforzo e in tempi rapidissimi. Questa pratica dovrebbe diventare prassi comune per tutti i MMG, così come le valutazioni contrattuali dovrebbero prendere in considerazione anche questi aspetti dell'attività professionale. Si può anche ricordare come l'uso di avvisi automatici in caso di mancata prescrizione di farmaci raccomandati possa aumentare in modo significativo la prescrizione degli stessi.

È opportuno ribadire che il processo di inizio/intensificazione della terapia in presenza di livelli lipidici superiori ai target delle linee guida non deve essere mai un processo acritico, ma implicare sempre una valutazione del reale vantaggio per il singolo malato, sia in relazione alla specifica riduzione dei livelli lipidici, sia in relazione alle globali prospettive di salute del paziente. Come ben evidenziato da un recente editoriale pubblicato su *BMJ* <sup>6</sup>, “a fronte di un beneficio marginale e della scelta informata del paziente, l'inerzia terapeutica può essere una buona pratica clinica”.

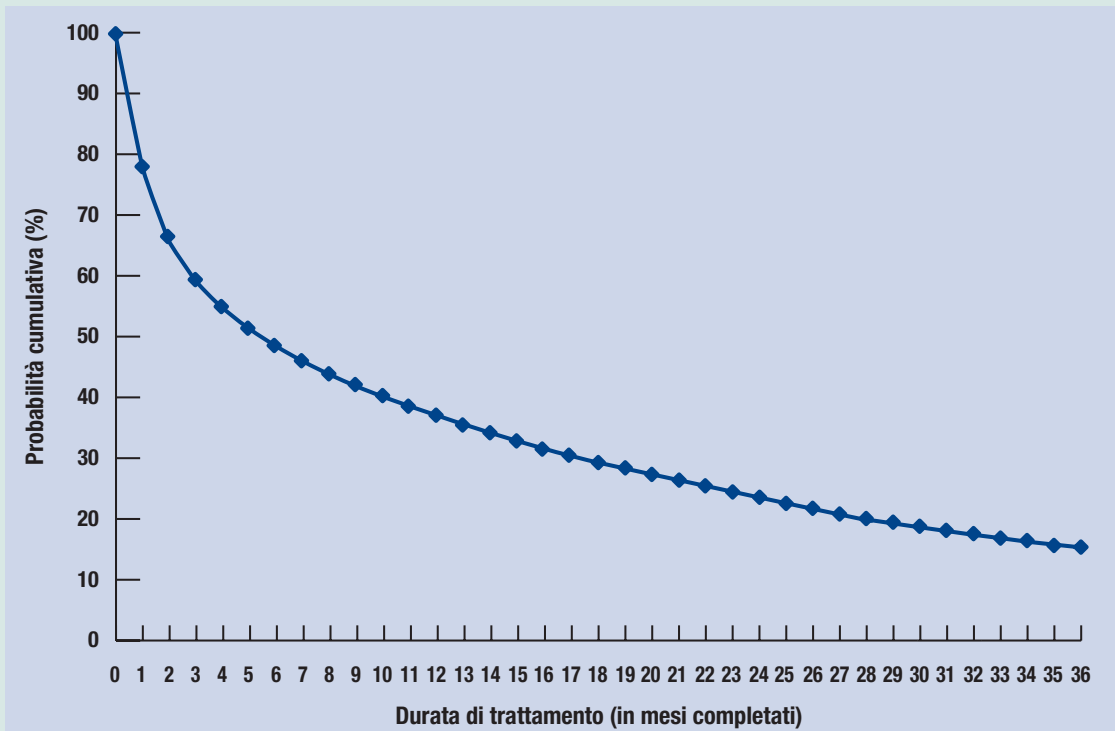
## Insufficiente continuità/aderenza terapeutica

Si tratta di un aspetto fondamentale per ottenere nella pratica i risultati preventivi dimostratisi possibili nei trial clinici. Non si tratta di un assunto teorico, ma di una realtà con gravi conseguenze pratiche: i pazienti con migliore aderenza alla terapia con statine hanno meno eventi cardiovascolari e muoiono di meno, a parità degli altri elementi di rischio, rispetto a coloro che mostrano bassa aderenza <sup>7 8</sup>. Purtroppo nei soggetti con eventi cardiovascolari l'aderenza è molto lontana dall'ottimale: dopo prescrizione post evento acuto nel 100% dei soggetti, l'aderenza è del 60,3% a un anno, del 53,7% a due anni e del 48,8% a cinque anni. Se il paziente rimane aderente nel primo/secondo anno rimarrà solitamente aderente anche negli anni successivi <sup>9</sup>. Si può notare come questo dato sia in linea con quanto riportato in merito alla continuità nell'uso delle statine già segnalato da Abbraha et al. <sup>10</sup> nella popolazione umbra (Fig. 2): la gran parte delle interruzioni della terapia avviene nei primi 6-12 mesi. Questo dato ha evidenti ripercussioni sulle modalità di gestione del paziente post infarto.

## Come migliorare la propria pratica clinica

Migliorare la continuità/aderenza terapeutica non è certamente semplice. Le revisioni sistematiche della letteratura sugli interventi per tali miglioramenti nell'uso dei farmaci antilipidemici – su pubblicazioni fino al 2003/04 <sup>11 12</sup> – non hanno evidenziato interventi sicuramente efficaci, se non per quanto riguarda l'uso di confezionamento dei farmaci che aiutino il paziente a ricordarne la corretta assunzione. Studi successivi





**Figura 2**

Probabilità cumulativa di continuazione del trattamento con statine e durata di trattamento (in mesi completati) (da Abraha et al.; dati estratti dal database amministrativo della regione Umbria)<sup>10</sup>.

hanno riconfermato l'utilità di un opportuno confezionamento dei farmaci nei pazienti anziani in politerapia – situazione tipica del post infarto – e, specificatamente, dell'uso di contenitori con terapia settimanale, suddivisa per giorni e per momento di assunzione. Questo provvedimento consentiva di raggiungere livelli di aderenza del 96%; il vantaggio cessava ritornando al confezionamento standard dei farmaci<sup>13</sup>.

Se le evidenze scientifiche sull'efficacia degli interventi di miglioramento sono scarse e, per molti versi, non conclusive, bisogna però ricordare la complessità delle

metanalisi in questo settore, data l'eterogeneità degli studi e le difficoltà nello standardizzare sia i metodi sia la valutazione dei risultati. Bisogna altresì ricordare che sono state segnalate correlazioni tra elementi clinici/organizzativi e ridotta continuità/aderenza terapeutica (Tab. III) che possono fornire spunti pratici nell'affrontare il problema.

Ricordiamo inoltre che, come sopra evidenziato, il periodo di maggiore importanza per la continuità/aderenza è rappresentato dal primo anno; sarà quindi necessario focalizzare gli sforzi proprio nei primi mesi dopo l'evento

### TABELLA III Elementi correlati a ridotta continuità/aderenza terapeutica.

- Problemi psicologici/psichiatrici (soprattutto depressione)
- Decadimento cognitivo
- Trattamento di condizioni asintomatiche
- Inadeguata pianificazione della dimissione e/o del follow-up
- Effetti collaterali
- Mancanza di fiducia nel trattamento da parte del paziente
- Scarsa comprensione della malattia/della prevenzione da parte del paziente
- Cattivo rapporto medico-paziente
- Ostacoli all'assunzione dei farmaci (di memoria, vista, lavoro ecc.)
- Mancato rispetto dei controlli
- Complessità del trattamento
- Prescrizioni da parte di più medici

Modificata da Osterberg et al.<sup>14</sup>.

### TABELLA IV Cosa fare per migliorare la continuità/aderenza terapeutica.

- Migliorare il processo di dimissione e passaggio da ospedale a territorio
- Porsi come obiettivo esplicito l'affrontare il problema con il paziente e i familiari
- Far emergere dubbi, incertezze, opinioni personali del paziente e dei familiari
- Intensificare gli sforzi (controlli, contatti occasionali ecc.) nei primi mesi dall'inizio della terapia
- Verificare periodicamente l'assunzione di farmaci utilizzando la registrazione delle prescrizioni
- Indagare con empatia le cause di scarsa aderenza terapeutica

acuto. Oltre a ciò, è utile sottolineare che i software di studio sono in grado di fornire l'elenco delle prescrizioni, consentendo un'immediata, anche se non accuratissima, valutazione dell'uso del farmaco da parte del paziente.

Alla luce di quanto detto è possibile proporre alcuni interventi per migliorare la continuità/aderenza (Tab. IV). Anche se migliorare la continuità/aderenza terapeutica non è semplice, sappiamo che è possibile nella pratica quotidiana, dato che i colleghi danesi hanno ottenuto un'ottima aderenza in oltre l'85% dei loro pazienti persistenti in terapia con statine<sup>15</sup>.

### Non solo farmaci

Anche se il trattamento farmacologico è sicuramente il provvedimento preventivo più efficace in senso assoluto, è opportuno ricordare che gli interventi sugli stili di vita consentono un ulteriore significativo vantaggio anche in soggetti adeguatamente trattati dal punto di vista farmacologico<sup>16</sup>, e debbono quindi far parte integrante della strategia preventiva.

### Conclusioni

Le statine vengono mal utilizzate nei pazienti con infarto miocardico per quanto riguarda la prescrizione, la scelta delle molecole e del loro dosaggio e, soprattutto, la continuità e l'aderenza terapeutica. Tutto ciò comporta la comparsa di migliaia di eventi cardiovascolari potenzialmente evitabili. È possibile migliorare la propria pratica professionale a) avendo consapevolezza del problema, b) sfruttando le potenzialità del software di studio (reportistica e avvisi automatici), c) affrontando il problema della continuità/aderenza terapeutica nei primissimi mesi dopo l'evento acuto.

### Bibliografia

- 1 McGovern MP, Boroujerdi MA, Taylor MW, Williams DJ, Hannaford PC, Lefevre KE, et al. *The effect of the UK incentive based contract on the management of patients with coronary heart disease in primary care*. *Fam Pract* 2008;25:33-9.
- 2 Doran T, Fullwood C, Gravelle H, Reeves D, Kontopantelis E, Hiroeh U, et al. *Pay-for-performance programs in family practices in the United Kingdom*. *N Engl J Med* 2006;355:375-84.
- 3 García Ruiz FJ, Marín Ibáñez A, Pérez-Jiménez F, Pintó X, Nocea G, Ahumada C, et al.; REALITY Study Group. *Current lipid*

*managemet and low cholesterol goal attainment in common daily practice in Spain*. *Pharmacoeconomics* 2004;22:1-12.

- 4 Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN, Basayannis EO, et al. *Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study*. *Curr Med Res Opin* 2002;18:220-8.
- 5 Kerr EA, Krein SL, Vijan S, Hofer TP, Hayward RA. *Avoiding pitfalls in chronic disease quality measurement: a case for the next generation of technical quality measures*. *Am J Manage Care* 2001;7:1033-43.
- 6 Guthrie B, Inkster M, Fahey T. *Tackling therapeutic inertia: role of treatment data in quality indicators*. *BMJ* 2007;335:542-4.
- 7 Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. *Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction*. *JAMA* 2007;297:177-86.
- 8 Gehi AK, Ali S, Na B, Whooley MA. *Self-reported medication adherence and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the heart and soul study*. *Arch Intern Med* 2007;167:1798-803.
- 9 Blackburn DF, Dobson RT, Blackburn JL, Wilson TW, Stang MR, Semchuk WM. *Adherence to statins, beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors following a first cardiovascular event: a retrospective cohort study*. *Can J Cardiol* 2005;21:485-8.
- 10 Abraha I, Montedori A, Stracci F, Rossi M, Romagnoli C. *Statin compliance in the Umbrian population*. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:659-61.
- 11 Heneghan CJ, Glasziou P, Perera R. *Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications*. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD005025.
- 12 Schedlbauer A, Schroeder K, Peters TJ, Fahey T. *Interventions to improve adherence to lipid lowering medication*. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD004371.
- 13 Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. *Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial*. *JAMA* 2006;296:2563-71.
- 14 Osterberg L, Blaschke T. *Adherence to medication*. *N Engl J Med* 2005;353:487-97.
- 15 Larsen J, Andersen M, Kragstrup J, Gram LF. *High persistence of statin use in a Danish population: compliance study 1993-1998*. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:375-8.
- 16 Vestfold Heartcare Study Group. *Influence on lifestyle measures and five-year coronary risk by a comprehensive lifestyle intervention programme in patients with coronary heart disease*. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:429-37.

