

# Una miglior compliance ai farmaci antipertensivi riduce il rischio cardiovascolare

Giovanni Corrao<sup>1</sup>, Andrea Parodi<sup>1</sup>, Federica Nicotra<sup>1,2</sup>, Antonella Zambon<sup>1</sup>, Luca Merlini<sup>3</sup>, Giancarlo Cesana<sup>4</sup>, Giuseppe Mancia<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Statistica, Unità di Biostatistica ed Epidemiologia, Università degli Studi di Milano-Bicocca;

<sup>2</sup>Dipartimento di Metodi Quantitativi per le Scienze Economiche ed Aziendali, Università degli Studi di Milano-Bicocca;

<sup>3</sup>Unità Operativa dei Servizi Sanitari e Territoriali, Regione Lombardia, Milano;

<sup>4</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione, Università degli Studi di Milano-Bicocca

## PAROLE CHIAVE

Aderenza  
Agenti antipertensivi  
Malattie cardiovascolari  
Interruzione  
Persistenza  
Prevenzione primaria

## Sommario

**Obiettivi.** Per valutare l'effetto della compliance ai farmaci antipertensivi sul rischio di esiti cardiovascolari in una popolazione in prevenzione primaria cardiovascolare, è stato condotto uno studio di coorte prospettico, con base di popolazione, tramite il record-linkage tra gli archivi sanitari elettronici della Regione Lombardia.

**Metodi.** È stata reclutata una coorte di 242.594 pazienti, di età superiore ai 18 anni e residenti nella Regione Lombardia, che hanno ricevuto per la prima volta un trattamento con antipertensivi durante gli anni 2000-2001. La coorte è stata seguita dalla prima prescrizione di farmaci antipertensivi (prescrizione indice) fino alla fine del 2007. Durante questo periodo sono stati identificati tutti i pazienti che hanno sperimentato un'ospedalizzazione per malattia coronarica o cerebrovascolare (esito). È stata valutata la compliance ai farmaci antipertensivi dalla prescrizione indice fino alla data dell'esito o di censura. Per stimare l'associazione tra persistenza e aderenza alla terapia con farmaci antipertensivi ed esito, è stato interpolato un modello multivariato a rischi proporzionali di Cox.

**Risultati.** Durante un periodo di follow-up medio di 6 anni, 12.016 soggetti della coorte hanno sperimentato l'esito in studio. Rispetto ai pazienti che hanno sperimentato almeno un episodio di interruzione del trattamento antipertensivo, coloro che hanno continuato il trattamento rischiano il 37% in meno di sperimentare l'esito cardiovascolare (intervallo di confidenza al 95%: 34%-40%). Confrontati con i pazienti con bassa aderenza al trattamento (proporzione di giorni coperti  $\leq 25\%$ ), quelli con aderenza intermedia (dal 51% al 75%) ed elevata ( $>75\%$ ) mostrano una riduzione del rischio rispettivamente del 20% (16%-24%) e del 25% (20%-29%). Effetti simili sono stati osservati considerando separatamente gli eventi coronarici e gli eventi cerebrovascolari.

**Conclusioni.** Nella pratica clinica corrente una buona compliance alla terapia con antipertensivi sembra efficace nella prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari.

## Introduzione

Studi clinici randomizzati hanno evidenziato come l'ipertensione sia un fattore di rischio reversibile, ovvero come una riduzione di valori elevati della pressione sanguigna (PS) tramite trattamento farmacologico riduca il rischio di eventi cardiovascolari fatali e non [1]. Reali riduzioni della PS, tuttavia, sono rare nella popolazione ipertesa, che è quindi caratterizzata da un elevato numero di pazienti con PS non-controllata [2-4] e da una elevata incidenza di eventi cardiovascolari [5]. Come conseguenza l'ipertensione risulta la prima causa di morte a livello mondiale [6].

Benché siano coinvolti diversi fattori [7], c'è accordo sul fatto che un ridotto controllo della PS sia dovuto in gran parte al fatto che i pazienti, spesso, assumono il trattamento antipertensivo in modo irregolare o interrompono l'assunzione dei farmaci loro prescritti [8], ovvero sono caratterizzati da una scarsa compliance al regime di

Corrispondenza: Giovanni Corrao, Dipartimento di Statistica, Università degli Studi di Milano-Bicocca, via Bicocca degli Arcimboldi 8, edificio U7 - 20126 Milano, e-mail: giovanni.corrao@unimib.it

trattamento prescritto [9-18]. Evidenze scientifiche mostrano un legame tra ridotta compliance alla terapia con antipertensivi e limitato controllo della PS [19-22] e tra compliance al trattamento antipertensivo e rischio cardiovascolare [23, 34]. I dati disponibili su quest'ultima relazione sono, tuttavia, ancora limitati poiché molti studi relativi utilizzano dati sull'aderenza misurati con metodi non oggettivi (auto-riportati) [28] e la stima dell'aderenza riportata è superiore a quella che notoriamente dovrebbe caratterizzare la pratica clinica corrente [31-34]. Inoltre tali studi si basano principalmente su individui ad alto rischio [23-26]. Rimane quindi da esplorare l'impatto della compliance al trattamento antipertensivo sul rischio cardiovascolare nella pratica clinica corrente, ovvero nella situazione in cui sono prevalenti i pazienti con un rischio medio-basso che potrebbero beneficiare più di altri della prevenzione primaria.

Il presente studio si basa sui dati di un'ampia coorte prospettica, con base di popolazione, per valutare la relazione tra compliance a lungo termine al trattamento farmacologico antipertensivo e rischio di eventi cardiovascolari, in una popolazione senza segni evidenti di malattia pregressa.

## Metodi

### Contesto

*I dati utilizzati per lo studio provengono dai database sanitari della Lombardia, regione in cui risiede circa il 16% della popolazione italiana.*

I dati utilizzati per lo studio provengono dalle banche dati sanitarie elettroniche della Regione Lombardia, in cui risiede circa il 16% (circa 9 milioni di individui) della popolazione italiana. In Italia la popolazione usufruisce del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e in Lombardia è presente, sin dal 1997, un sistema di banche dati sanitarie elettroniche che raccoglie informazioni dettagliate sull'utilizzo dei servizi sanitari e comprende: un archivio della popolazione che riceve assistenza medica dal SSN (praticamente tutta la popolazione residente) contenente dati demografici e amministrativi; una banca dati relativa alle dimissioni ospedaliere, ovvero a tutte le ospedalizzazioni avvenute negli ospedali pubblici e privati della regione; una banca dati relativa alle prescrizioni, ovvero alle prescrizioni di farmaci rimborsabili dal SSN e ritirate dai pazienti nelle farmacie della regione.

Le diverse informazioni per ogni soggetto possono essere collegate attraverso un codice identificativo univoco. Per preservare la privacy, ciascun codice identificativo è stato convertito automaticamente in un codice anonimo, e il processo inverso è stato reso impossibile dall'eliminazione della tabella di conversione. I dettagli delle procedure impiegate sono riportati altrove [35].

### Studio di coorte

La popolazione obiettivo è costituita da tutti gli assistiti dal SSN residenti in Lombardia di età  $\geq 18$  anni. Secondo i dati del censimento italiano del 2001, tale popolazione comprende 7.606.219 individui. Fra questi sono stati identificati i soggetti che hanno ricevuto almeno una prescrizione di antipertensivi durante gli anni 2000-2001: la prima prescrizione durante tale periodo è stata definita come prescrizione indice.

I farmaci antipertensivi considerati comprendono: gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina, i calcio-antagonisti, i diuretici, gli  $\alpha$ -bloccanti ed i  $\beta$ -bloccanti, dispensati come singolo agente antipertensivo, oppure come combinazione fissa o estemporanea di due o più agenti. Per ottenere dati il più attinenti possibile all'obiettivo dello studio sono state escluse quattro categorie di pazienti: i pazienti ai quali è stato prescritto almeno un farmaco antipertensivo nei tre anni precedenti la prescrizione indice, per limitare, per quanto possibile, l'inclusione ai soli nuovi trattati; i pazienti ospedalizzati per malattie cardiovascolari (o quelli ai quali sono stati prescritti farmaci utilizzati per la cura di malattie coronariche o per l'insufficienza cardiaca, e.g. digitale e nitrati organici), nei tre anni precedenti la prescrizione indice, per circoscrivere lo studio al solo contesto della prevenzione primaria; i pazienti che non hanno raggiunto almeno un anno di follow-up, per assicurare una potenziale esposizione ai farmaci antipertensivi per un tempo sufficientemente prolungato; i pazienti che durante il primo anno dalla prescrizione indice hanno ricevuto solo una prescrizione di antipertensivi, poiché per questi pazienti potrebbe non essere indicato un trattamento farmacologico continuativo.

Ogni membro della coorte ha accumulato anni-persona di follow-up dalla data della prescrizione indice fino alla prima fra le seguenti date:

- 1) ricovero per malattia cardiovascolare (esito d'interesse);
- 2) morte;
- 3) emigrazione;
- 4) interruzione del follow-up (30 giugno 2007).

### Definizione di *compliance*

**La compliance al trattamento antipertensivo è stata misurata attraverso la persistenza e l'aderenza.**

Sono state individuate tutte le prescrizioni di farmaci antipertensivi dispensate ai membri della coorte durante il periodo di follow-up. La durata di ogni prescrizione è stata calcolata dividendo la quantità totale di farmaco prescritto per la *dose giornaliera definita*. A partire dalla data della prescrizione indice, sono state considerate come consecutive tutte quelle prescrizioni per cui il tempo intercorso tra la fine di una prescrizione e l'inizio di quella successiva (o la data di censura) era inferiore o uguale a 90 giorni, in caso contrario il trattamento era considerato interrotto. In tal modo, sono stati ammessi *gap* nel trattamento inferiori a 90 giorni.

Sono state stimate due misure di compliance al trattamento: la persistenza e l'aderenza [36]. La persistenza è stata definita come l'uso continuato di farmaci antipertensivi durante il periodo di follow-up senza sperimentare alcun episodio di interruzione del trattamento. I pazienti sono stati divisi, quindi, in coloro che non hanno mai interrotto il trattamento (persistenti), e in quelli che invece hanno sperimentato almeno un episodio di interruzione (discontinuanti) durante il periodo di osservazione. L'aderenza alla terapia con antipertensivi è stata valutata tramite il rapporto tra il numero complessivo di giorni nei quali il farmaco antipertensivo è risultato disponibile e il numero di giorni totali di follow-up (proporzione di giorni coperti) [22, 24], ed è stata suddivisa in quattro livelli, ovvero molto bassa ( $\leq 25\%$ ), bassa (26% al 50%), intermedia (51% al 75%) e alta ( $>75\%$ ).

### Comorbidità

Per ciascun membro della coorte sono state identificate, durante il periodo di follow-up, le prescrizioni di farmaci per insufficienza cardiaca o malattia coronarica (i.e. digitale e nitrati), dei farmaci ipolipemizzanti, antidiabetici ed altri farmaci cardiovascolari. Inoltre, per ogni membro della coorte è stato stimato l'indice di comorbidità di Charlson [37] tramite le informazioni relative ai ricoveri occorsi nei tre anni precedenti e nell'anno successivo la data della prescrizione indice. L'indice è stato suddiviso in due categorie: 0 (assenza di comorbidità) e 1 (presenza di almeno una comorbidità).

### Identificazione dell'esito

La banca dati relativa alle dimissioni ospedaliere è stata impiegata per identificare i membri della coorte che durante il follow-up hanno sperimentato una ospedalizzazione per malattia coronarica o cerebrovascolare, utilizzando i criteri di diagnosi del progetto MONICA [38, 39]. Negli eventi coronarici sono stati inclusi: l'infarto miocardico acuto, altre forme acute e subacute di cardiopatia ischemica e gli interventi di rivascolarizzazione coronarica. Negli eventi cerebrovascolari sono stati inclusi: l'emorragia subaracnoidea, l'emorragia intracerebrale, l'emorragia intracranica non specificata, l'occlusione delle arterie cerebrali, la malattia cerebrovascolare acuta e gli interventi chirurgici intra o extra-cranici o sui vasi del collo. La prima tra le date di ospedalizzazione per una di queste cause è stata considerata la data di insorgenza dell'esito.

### Analisi statistica

Opportune tecniche e test statistici (il test chi-quadrato e la sua versione per il trend) sono stati utilizzati per verificare la presenza di differenze significative tra le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti che persistevano o interrompevano il trattamento, nonché tra i diversi livelli di aderenza al trattamento. È stato interpolato il modello di regressione a rischi proporzionali di Cox per stimare gli *Hazard Ratio* (HR) - e relativi intervalli di confidenza al 95% (IC) - quali stime dell'associazione tra compliance alla terapia antipertensiva ed esito cardiovascolare, definito come evento coronarico, cerebrovascolare o evento cardiovascolare nel complesso. Inoltre,

poiché l'aderenza è una variabile che si modifica nel tempo, la valutazione del suo effetto ha richiesto l'interpolazione di un modello di Cox in cui sono state inserite le categorie di aderenza (variabili *dummy*) come variabili tempo-dipendenti [40] (utilizzando la prima categoria - aderenza molto bassa - come riferimento).

Le stime di associazione ottenute dai modelli di Cox sono state aggiustate per diversi fattori caratterizzanti i pazienti, sia alla data indice (genere, età, regime antipertensivo prescritto - i.e. un solo farmaco o la combinazione di due o più farmaci - e indice di Charlson) che durante il periodo di follow-up (numero di diverse classi di antipertensivi a cui il paziente è stato esposto e uso concomitante di altri farmaci non antipertensivi). Tutti i fattori misurati durante il follow-up sono stati inclusi nel modello come covariate tempo-dipendenti. Eventuali trend lineari nell'andamento degli HR sono stati verificati, quando possibile, mediante test basati sulla significatività statistica del coefficiente di regressione della variabile aderenza.

Per verificare la robustezza dei risultati sono state effettuate due diverse analisi della sensibilità. Nella prima, i dati sono stati analizzati considerando diverse:

1. lunghezze del *gap* temporale usato per definire un paziente discontinuante;
2. categorie di aderenza;
3. lunghezze del periodo di follow-up;
4. età del paziente alla data indice.

Nella seconda analisi, è stato valutato l'impatto dei confondenti non misurati sui risultati tramite l'approccio dell'analisi della sensibilità Monte Carlo proposto da Greenland [41]. Se tali confondenti sono fattori di rischio e sono meno frequenti tra i pazienti con alta aderenza al trattamento, si potrebbe determinare una sovrastima dell'effetto protettivo dell'aderenza alla terapia sul rischio cardiovascolare. A titolo esemplificativo è stato considerato come confondente non misurato la depressione, data l'esistenza di evidenze relative al fatto che la depressione è un fattore di rischio per le malattie cardiovascolari [42], e che la sua presenza è accompagnata da un uso meno frequente dei servizi di assistenza sanitaria e, conseguentemente, da una minore compliance al trattamento [43]. Abbiamo assunto che, rispetto ai pazienti depressi, i non depressi abbiano un aumento del 71% del rischio di esito cardiovascolare [44] e che la prevalenza di pazienti depressi vari tra il 12% e il 9%, rispettivamente nei pazienti con un livello di aderenza molto basso e alto (scenario basato sull'evidenza) [45]. Inoltre, è stato simulato uno scenario ancora più sfavorevole in cui è stato ampliato l'intervallo dei valori di prevalenza dei pazienti depressi dal 20% al 1%, rispettivamente per livello di aderenza molto basso e alto (scenario peggiore). In entrambi gli scenari sono state calcolate le stime di associazione tra aderenza al trattamento ed esito cardiovascolare (HR), dopo aggiustamento per questo confondente non misurato [46].

I dati sono stati analizzati utilizzando il pacchetto statistico SAS (versione 9.0; SAS Institute, Cary; North Carolina, USA). Per tutte le ipotesi sono stati considerati test a due code e significativi i valori di  $p < 0,05$ .

---

*È stata applicata l'analisi della sensibilità Monte Carlo, secondo l'approccio proposto da Greenland, per correggere le stime di associazione per i confondenti non misurati.*

---

## Risultati

### Pazienti

In **Figura 1** è riportato il diagramma di flusso dei criteri che hanno condotto alla selezione della coorte analizzata. I 242.594 pazienti inclusi nello studio hanno accumulato 1.429.820 anni-persona di follow-up (in media circa 6 anni per paziente). La coorte ha generato 12.016 ospedalizzazioni relative sia ad eventi coronarici ( $n=6.665$ ) che cerebrovascolari ( $n=5.351$ ), con tassi di incidenza rispettivamente di 47 e 37 casi ogni 10.000 anni-persona.

La **Tabella 1** riporta alcune caratteristiche dei pazienti inclusi nella coorte, in funzione della loro persistenza ed aderenza ai farmaci antipertensivi. L'età media all'ingresso è risultata pari a 59 anni, il 44% dei pazienti era di genere maschile e il 27% ha iniziato il trattamento con una combinazione di due o più farmaci antipertensivi. Durante il periodo di follow-up quasi la metà dei pazienti è stata esposta ad almeno 3 classi di farmaci antipertensivi. Più di un paziente su 4 è stato trattato con farmaci ipolipemizzanti, mentre oltre il 10% dei pazienti ha ricevuto prescrizioni per altri farmaci cardiovascolari, principalmente per arresto cardiaco, per cardiopatia coronarica o per diabete. Infine, circa il 13% dei pazienti ha evidenziato una comorbilità.

**La discontinuità e una aderenza bassa o molto bassa sono più frequenti nelle donne, nei pazienti che hanno iniziato con una combinazione di due o più farmaci antipertensivi e in coloro che hanno co-trattamenti.**

Durante il follow-up 51.617 (21,3%) pazienti sono risultati persistenti al trattamento, mentre 61.690 (25,4%), 54.558 (22,5%), 67.494 (27,8%) e 58.852 (24,3%) pazienti hanno mostrato rispettivamente aderenza al trattamento molto bassa, bassa, intermedia ed alta. Il primo, quinto (mediana), nono decile dell'aderenza sono rispettivamente pari al 6%, 51% e 86%.

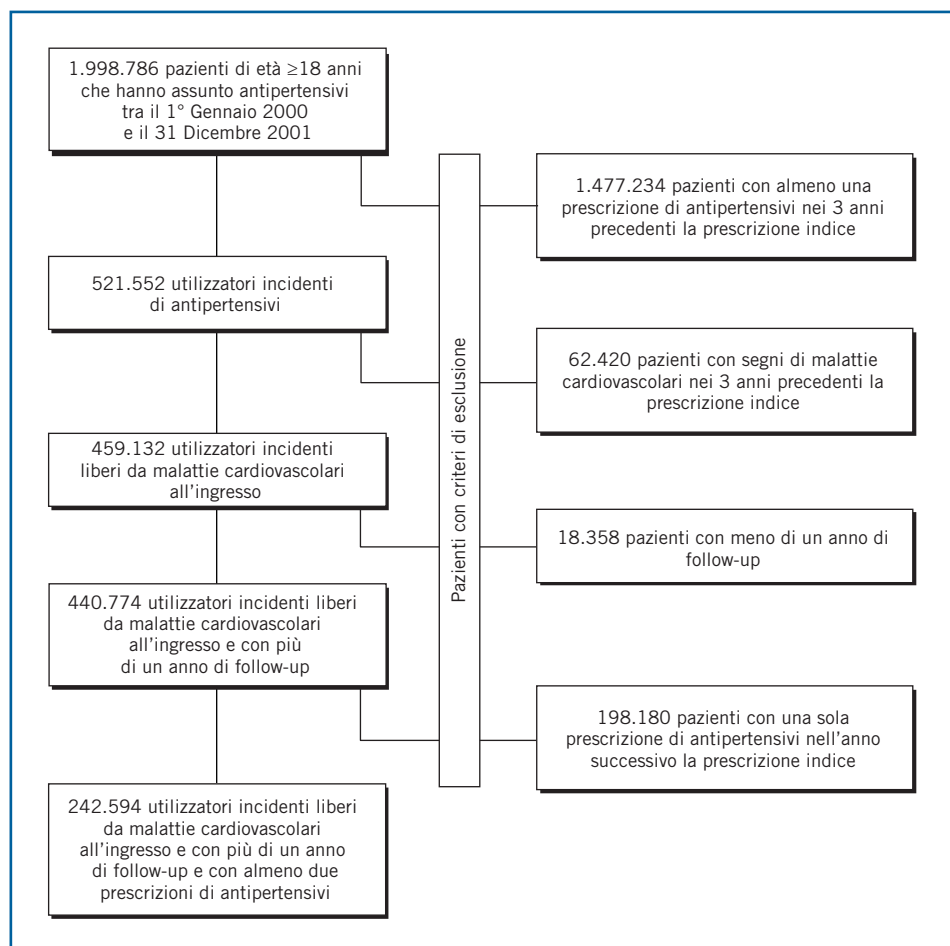
L'interruzione del trattamento e i livelli di aderenza molto bassi o bassi erano più frequenti nelle donne, nei pazienti più giovani, nei pazienti che avevano iniziato la terapia con una combinazione di due o più farmaci antipertensivi e nei pazienti che non avevano un trattamento concomitante con agenti ipolipemizzanti, antidiabetici o altri farmaci cardiovascolari.

### Compliance ed esiti cardiovascolari

La **Tabella 2** mostra gli effetti della compliance sul rischio di esito cardiovascolare. Le stime non aggiustate hanno evidenziato come i pazienti persistenti rischiano meno di quelli discontinuanti. Considerando le stime aggiustate è emerso che i pazienti persistenti rischiano il 37% in meno rispetto ai discontinuanti. Inoltre, si evidenzia un trend significativo nella riduzione del rischio al crescere del livello di aderenza. Rispetto ai pazienti con un livello di aderenza molto basso. I soggetti con livelli di aderenza intermedia e alta rischiano il 20% e il 25% in meno.

Risultati simili sono stati osservati valutando l'effetto della compliance al trattamento separatamente per gli eventi coronarici e per gli eventi cerebrovascolari (**Figura 2**). Rispetto a coloro che hanno interrotto il trattamento, i pazienti persistenti mostrano una riduzione del rischio di eventi coronarici e cerebrovascolari rispettivamente del 37% (IC 95%: 34%-41%) e del 36% (32%-40%). Inoltre, rispetto ai pazienti con aderenza molto bassa, quelli con aderenza intermedia e alta mostrano una riduzione rispettiva-

**Figura 1**  
Diagramma di flusso dei criteri di inclusione ed esclusione della coorte di pazienti trattati con antipertensivi



**Tabella 1** Caratteristiche dei pazienti inclusi nella coorte, per categorie di persistenza e di aderenza alla terapia con antipertensivi

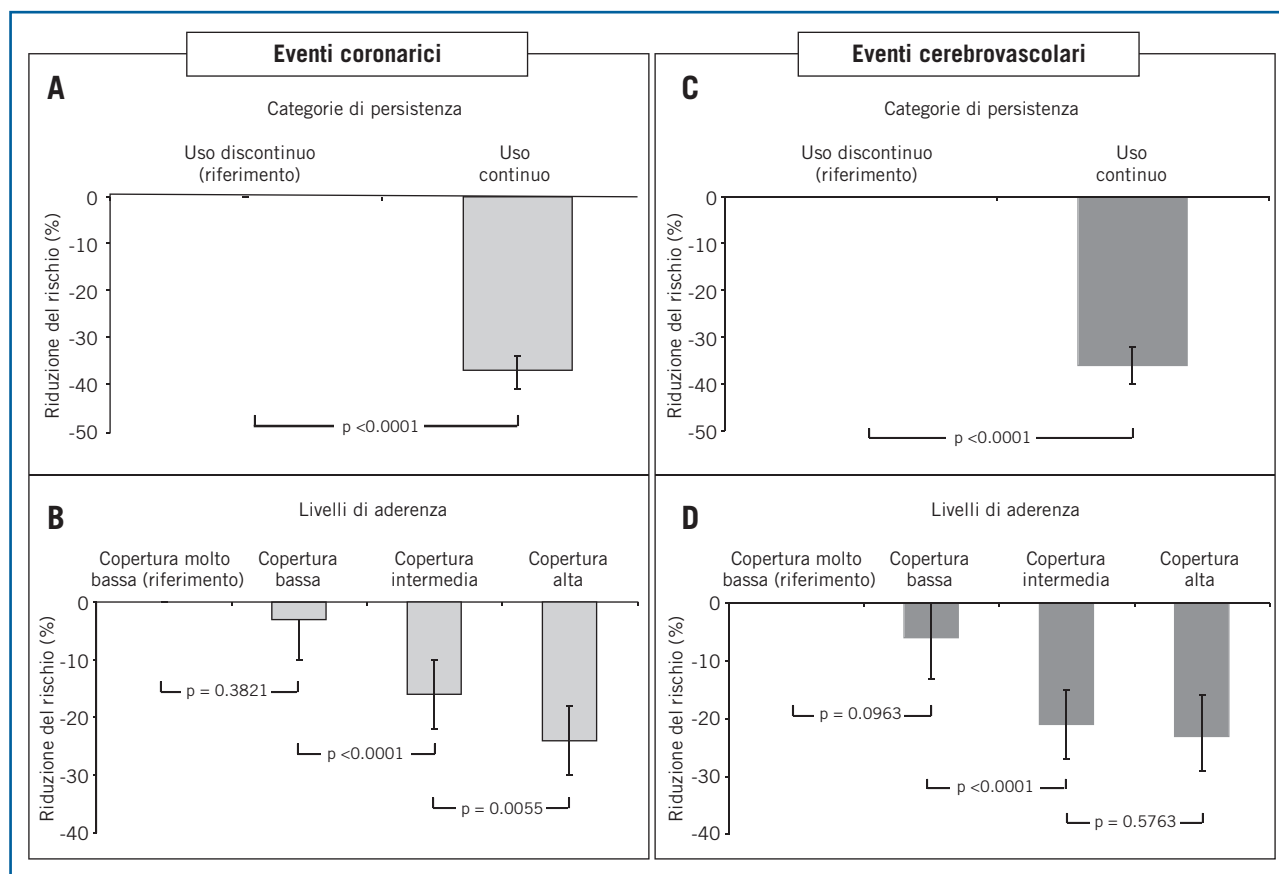
	Categoria di persistenza <sup>†</sup>		Livello di aderenza <sup>‡</sup>				Intera coorte
	Uso discontinuo	Uso continuo	Copertura molto bassa	Copertura bassa	Copertura intermedia	Copertura alta	
N. di pazienti	190.977	51.617	61.690	54.558	67.494	58.852	242.594
Età in anni: media (DS)	58,2 (14,2)	59,7 (11,6)	55,4 (16,6)	60,1 (13,6)	59,6 (12,3)	58,9 (11,3)	58,5 (13,7)
Genere maschile	79.778 (41,8%)	26.647 (51,6%)	22.812 (37,0%)	22.524 (41,3%)	30.372 (45,0%)	30.717 (52,2%)	106.425 (43,9%)
<b>Terapia farmacologica con antipertensivi alla data indice</b>							
Un singolo farmaco	137.231 (71,9%)	38.986 (75,5%)	43.366 (70,3%)	37.906 (69,5%)	49.198 (72,9%)	45.747 (77,7%)	176.217 (72,6%)
Combinazione di 2 o più farmaci	53.746 (28,1%)	12.631 (24,5%)	18.324 (29,7%)	16.652 (30,5%)	18.296 (27,1%)	13.105 (22,3%)	66.377 (27,4%)
<b>N. di classi di farmaci antipertensivi dispensati durante il follow-up</b>							
1	46.335 (24,3%)	7.375 (14,3%)	24.270 (39,3%)	11.841 (21,7%)	9.345 (13,9%)	8.254 (14,0%)	53.710 (22,1%)
2	55.951 (29,3%)	13.459 (26,1%)	20.284 (32,9%)	16.741 (30,7%)	17.742 (26,3%)	14.643 (24,9%)	69.410 (28,6%)
≥3	88.691 (46,4%)	30.783 (59,6%)	17.136 (27,8%)	25.976 (47,6%)	40.407 (59,9%)	35.955 (61,1%)	119.474 (49,2%)
<b>Utilizzo di altri farmaci</b>							
Glucoside digitalico o nitrati organici	21.122 (12,1%)	6.220 (12,1%)	5.967 (9,7%)	6.841 (12,5%)	8.244 (12,2%)	6.290 (10,7%)	27.342 (11,3%)
Farmaci ipolipemizzanti	47.575 (24,9%)	15.671 (30,4%)	11.623 (18,8%)	13.593 (24,9%)	19.605 (29,1%)	18.425 (31,3%)	63.246 (26,1%)
Altri farmaci cardiovascolari	22.856 (12,0%)	6.526 (12,6%)	6.861 (11,1%)	7.270 (13,3%)	8.664 (12,8%)	6.587 (11,2%)	29.382 (12,1%)
Farmaci antidiabetici	24.999 (13,1%)	8.561 (16,6%)	6.262 (10,2%)	7.005 (12,8%)	9.957 (14,8%)	10.336 (17,6%)	33.560 (13,8%)
<b>Punteggio dell'indice di comorbidità di Charlson</b>							
0	166.522 (87,2%)	43.452 (84,2%)	54.456 (88,3%)	47.276 (87,7%)	58.425 (86,6%)	49.817 (84,6%)	209.974 (86,6%)
≥1	24.455 (12,8%)	8.165 (15,8%)	7.234 (11,7%)	7.282 (13,3%)	9.069 (13,4%)	9.035 (15,4%)	32.620 (13,4%)

<sup>†</sup>La persistenza è stata considerata come variabile dicotoma: pazienti che hanno sperimentato almeno un episodio di interruzione del trattamento (uso discontinuo) e pazienti che non hanno sperimentato alcun episodio di interruzione (uso continuo) durante il periodo di follow-up. <sup>‡</sup>L'aderenza è stata misurata come proporzione di giorni di osservazione coperti dalla terapia antipertensiva. Le categorie considerate sono le seguenti: copertura molto bassa: ≤25%; bassa: dal 26% al 50%; intermedia: dal 51% al 75%; e alta: >75%.

**Tabella 2** Associazione tra persistenza ed aderenza alla terapia farmacologica antipertensiva e rischio di eventi cardiovascolari

Categoria di persistenza <sup>†</sup>	Stime grezze		Stime corrette	
	HR <sup>‡</sup>	(IC 95%)	HR <sup>‡</sup>	(IC 95%)
Uso discontinuo	1,00*	(riferimento)	1,00*	(riferimento)
Uso continuo	0,72*	(0,69 a 0,75)	0,63*	(0,60 a 0,66)
<b>Livelli di aderenza<sup>§</sup></b>				
Copertura molto bassa	1,00*	(riferimento)	1,00*	(riferimento)
Copertura bassa	1,08*	(1,02 a 1,14)	0,95*	(0,90 a 1,01)
Copertura intermedia	1,09*	(1,03 a 1,15)	0,80*	(0,76 a 0,84)
Copertura alta	1,05*	(0,99 a 1,10)	0,75*	(0,71 a 0,80)
Trend test (p-value)	0,16		<0,001	

<sup>†</sup>Hazard ratio ottenuti interpolando un modello di Cox a rischi proporzionali. Le stime sono aggiustate per regime del trattamento antipertensivo prescritto alla data indice (trattamento con un solo farmaco o combinazione di 2 o più farmaci), il numero di classi di farmaci antipertensivi dispensati durante il periodo di follow-up, l'uso di altri farmaci durante il periodo di follow-up e l'indice di Charlson. <sup>‡</sup>La persistenza è stata considerata come variabile dicotoma: pazienti che hanno sperimentato almeno un episodio di interruzione del trattamento (uso discontinuo) e pazienti che non hanno sperimentato alcun episodio di interruzione (uso continuo) durante il periodo di follow-up. <sup>§</sup>L'aderenza è stata misurata come proporzione di giorni di osservazione coperti dalla terapia antipertensiva. Le categorie considerate sono le seguenti: copertura molto bassa: ≤25%; bassa: dal 26% al 50%; intermedia: dal 51% al 75%; e alta: >75%. \*p < 0,05



**Figura 2** Effetti della persistenza (riquadri A e C) e dell'aderenza (riquadri B e D) alla terapia antipertensiva sulla riduzione del rischio di eventi coronarici (riquadri A e B) e cerebrovascolari (riquadri C e D). Hazard ratio ottenuti interpolando un modello di Cox a rischi proporzionali. Le stime sono aggiustate per regime del trattamento antipertensivo prescritto alla data indice (trattamento con un solo farmaco o combinazione di 2 o più farmaci), il numero di classi di farmaci antipertensivi dispensati durante il follow-up, l'uso di altri farmaci durante il follow-up e l'indice di Charlson. La persistenza è stata considerata come variabile dicotoma: pazienti che hanno sperimentato almeno un episodio di interruzione del trattamento (uso discontinuo) e pazienti che non hanno sperimentato alcun episodio di interruzione (uso continuo) durante il periodo di follow-up. L'aderenza è stata misurata come proporzione di giorni di osservazione coperti dalla terapia antipertensiva. Le categorie considerate sono le seguenti: copertura molto bassa:  $\leq 25\%$ ; bassa: dal 26% al 50%; intermedia: dal 51% al 75%; e alta:  $>75\%$ .

mente del 16% (10%-22%) e del 24% (18%-30%) per gli eventi coronarici e del 21% (15%-27%) e del 23% (16%-29%) per gli eventi cerebrovascolari. In entrambi i casi il p-value del test del trend è inferiore a 0,001. Infine, non è stata osservata una riduzione del rischio di eventi coronarici e cerebrovascolari all'aumentare dell'aderenza da molto bassa a bassa, così come una riduzione del rischio di eventi cerebrovascolari all'aumentare dell'aderenza da intermedia ad alta.

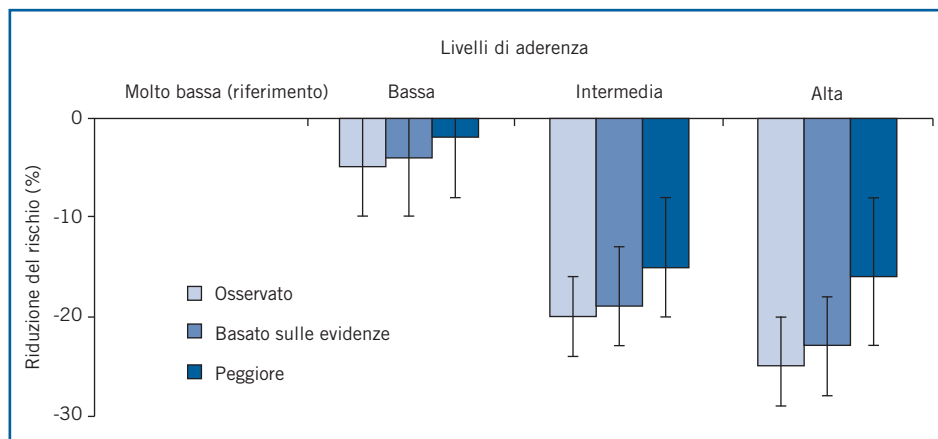
**Le analisi di sensibilità hanno mostrato che le stime dell'associazione tra compliance ed esito cardiovascolare sono robuste.**

#### Analisi della sensibilità

L'uso di un periodo di 60 giorni per definire l'interruzione del trattamento ha ridotto solo leggermente la forza dell'associazione fra persistenza ed eventi cardiovascolari. Infatti, in questo caso, la riduzione del rischio è risultata pari al 29%, contro il 37% rilevato utilizzando un periodo di 90 giorni. Analogamente, una categorizzazione diversa della proporzione di giorni coperti dal trattamento farmacologico non ha modificato sostanzialmente il grado di associazione fra aderenza ed eventi cardiovascolari. Ovvero, rispetto ai pazienti coperti dal trattamento farmacologico per almeno il 40% dei giorni, quelli coperti dal trattamento fra il 40% e il 79% dei giorni e i pazienti coperti per almeno l'80% dei giorni o più, hanno mostrato una riduzione del rischio del 16% e del 22%, rispettivamente. L'associazione fra aderenza ed eventi cardiovascolari è risultata piuttosto omogenea anche considerando differenti lunghezze del periodo di follow-up, in quanto, rispetto ai pazienti con un livello di aderenza molto basso, quelli

**Figura 3**

Effetti dell'aderenza alla terapia farmacologica antipertensiva sulla riduzione degli HR negli esiti cardiovascolari dopo aggiustamento convenzionale (stime osservate) e dopo aggiustamento per confondenti non misurati con l'approccio dell'analisi della sensibilità Monte Carlo proposto da Greenland (scenario basato sulle evidenze e scenario peggiore).



Le stime osservate sono quelle riportate in Tabella 2 (ultima colonna, stime aggiustate). L'aggiustamento Monte Carlo è stato utilizzato implementando due diversi scenari che differivano per la prevalenza dei pazienti depressi (e.g. il confondente non misurato ipotizzato) all'interno delle categorie dell'aderenza. Sono stati indicati come "scenario basato sulle evidenze" e "scenario peggiore" gli scenari con prevalenze rispettivamente dal 12% (aderenza molto bassa) fino al 9% (aderenza elevata) e dal 20% (aderenza molto bassa) fino all'1% (aderenza elevata).

con un'alta aderenza hanno mostrato una riduzione del rischio del 21% e del 29% considerando rispettivamente un periodo di follow-up inferiore e superiore ai 3 anni. Infine, l'associazione fra persistenza al trattamento ed eventi cardiovascolari si è mostrata piuttosto omogenea anche fra classi di età: rispetto a coloro che hanno interrotto il trattamento, i persistenti hanno evidenziato una riduzione del rischio aggiustato di eventi cardiovascolari del 39% e del 36% nei pazienti con meno di 60 e più di 60 anni di età alla data indice, rispettivamente.

La **Figura 3** mostra il rischio di eventi cardiovascolari rispetto a livelli crescenti di aderenza dopo aver aggiustato le stime per un confondente non misurato (depressione), che si assume essere meno frequente nei pazienti con un'alta aderenza (si veda la sezione Metodi).

Come atteso, le stime dei rischi aggiustati per il confondente non misurato tendono ad annullarsi al crescere delle differenze di prevalenza dei depressi nelle diverse categorie di aderenza al trattamento. Tuttavia, anche nello scenario peggiore, è risultata significativa la riduzione degli HR, pari al 15% (8%-20%) e al 16% (8%-23%) tra pazienti con una aderenza intermedia ed alta, rispettivamente, in confronto ai pazienti con una aderenza molto bassa.

## Discussione

***Nella pratica clinica, i pazienti persistenti al trattamento antipertensivo rischiano il 37% in meno di sperimentare un esito cardiovascolare rispetto ai non persistenti; inoltre i soggetti con una alta aderenza rischiano il 25% in meno di quelli con aderenza molto bassa.***

Questo studio conferma alcuni precedenti risultati [9-18] che riportano come nella pratica clinica corrente il trattamento iniziale venga frequentemente abbandonato. Il risultato nuovo è che nella pratica clinica i pazienti in terapia antipertensiva, che non sperimentano alcun episodio di interruzione del trattamento, rischiano il 37% in meno di sperimentare un esito cardiovascolare rispetto ai pazienti non persistenti; inoltre quanto più i pazienti aderiscono al trattamento prescritto, tanto più si riduce il loro rischio cardiovascolare (sia considerando gli eventi coronarici che gli eventi cerebrovascolari). Questi risultati evidenziano l'importanza della compliance al trattamento farmacologico antipertensivo nella protezione cardiovascolare, completando con evidenze provenienti dalla pratica clinica corrente quanto osservato negli studi randomizzati controllati [1, 47, 48].

Alcune caratteristiche peculiari del nostro studio meritano di essere menzionate. Primo, lo studio è basato su dati provenienti da una popolazione non selezionata di grandi dimensioni, il che è stato reso possibile dal fatto che in Italia il sistema sanitario nazionale garantisce a più del 99% dei cittadini il trattamento con farmaci di fascia A (medicinali essenziali e medicinali per malattie croniche) in modo gratuito. Secondo,



---

*Le nostre stime suggeriscono che non solo un'ottima aderenza, ma anche un'aderenza parziale offre un significativo beneficio cardiovascolare rispetto a un'aderenza estremamente bassa.*

---

l'esposizione è stata desunta dalla banca dati delle prescrizioni farmaceutiche che raccolgono dati di elevata qualità. Infatti, le banche dati di questo tipo contengono dati forniti dalle farmacie che sono generalmente accurati e completi, dal momento che rappresentano il dato necessario per chiedere il rimborso al SSN delle spese sostenute per curare i cittadini, e perché l'errata registrazione dei farmaci erogati potrebbe avere conseguenze legali [49]. Terzo, nei 3 anni precedenti la data indice i pazienti non hanno ricevuto prescrizioni di farmaci antipertensivi, non sono stati ospedalizzati per eventi cardiovascolari e non hanno assunto farmaci cardiovascolari. Così, rispetto ad altri studi [23, 24], questi risultati diventano rilevanti per i nuovi pazienti trattati nel contesto della prevenzione cardiovascolare primaria.

Infine, per indagare l'associazione tra compliance al trattamento ed esito cardiovascolare, sono state considerate quattro categorie di aderenza al trattamento, garantendo, in tal modo, una descrizione più dettagliata dell'impatto dell'aderenza rispetto a quanto osservato in altri studi in cui l'aderenza è stata dicotomizzata rispetto a un singolo (ed arbitrario) valore soglia pari all'80% [31-34]. Da questo lavoro emerge che, rispetto ai pazienti la cui aderenza al trattamento è molto bassa (<25%), il rischio cardiovascolare è inferiore nei pazienti con aderenza intermedia (51%-75%), con una ulteriore lieve riduzione nei pazienti con un'aderenza elevata (>75%). Le nostre stime suggeriscono che non solo un'ottima, ma anche un'aderenza non ottimale o parziale può offrire vantaggi significativi, a fronte di una aderenza estremamente bassa. Questo risultato implica che, quando l'obiettivo è quello di valutare i benefici del trattamento nella popolazione o il profilo costo-efficacia di trattamenti la cui efficacia è stata documentata negli studi clinici, occorre tenere in considerazione diversi scenari di aderenza.

Il nostro studio presenta alcuni limiti. Primo, poiché i dati sull'insorgenza degli eventi sono stati estratti dagli archivi delle schede di dimissione ospedaliera, le nostre conclusioni si riferiscono solo agli eventi cardiovascolari non fatali. Tuttavia poiché alcuni studi clinici hanno evidenziato un analogo effetto della terapia antipertensiva sul rischio di eventi fatali e non fatali [47], l'aver analizzato solo gli eventi non fatali non dovrebbe influenzare la validità delle stime. Secondo, a causa della normativa sulla privacy non è stato possibile risalire all'identità dei pazienti e, conseguentemente, validare le diagnosi mediante la lettura delle relative cartelle cliniche. Tuttavia, in uno studio precedente abbiamo riportato come gli eventi coronarici e cerebrovascolari, diagnosticati dall'archivio delle dimissioni ospedaliere, coincidano per la maggior parte con quelle di un registro locale degli eventi coronarici e cerebrovascolari convalidato secondo i criteri MONICA [50]. Così, anche questa limitazione non sembra inficiare i nostri risultati e conclusioni. Terzo, la valutazione della compliance ad antipertensivi nel presente studio si è basata sulle informazioni relative alle prescrizioni dei farmaci d'interesse, che è il metodo più facilmente attuabile e largamente utilizzato per stimare la compliance nelle popolazioni di grandi dimensioni [51]. Questo metodo tuttavia assume che la proporzione di giorni coperti da ogni prescrizione corrisponda alla proporzione di giorni di utilizzo del farmaco. Poiché la misclassificazione dell'aderenza dovrebbe essere di tipo non differenziale, ovvero indipendente dallo stato di malattia, è possibile che la riduzione del rischio cardiovascolare associato ad alti livelli di compliance sia maggiore di quella quantificata dal nostro studio [52]. Quarto, dato che non si dispone delle diagnosi di malattia, è possibile che siano stati somministrati farmaci antipertensivi anche a pazienti con condizioni diverse dall'ipertensione. Tuttavia, un recente studio ha riportato che l'ipertensione in Italia rappresenta di gran lunga la diagnosi che più richiede l'utilizzo di farmaci antipertensivi; infatti solo il 20% di questi viene utilizzato per l'angina pectoris, per l'infarto miocardico e per lo scompenso cardiaco (che comunque è spesso associato all'ipertensione) e meno dell'1% per altre indicazioni, come l'edema [53].

Infine, dato che nel nostro studio l'assegnazione alla terapia con antipertensivi non è stata randomizzata, i risultati potrebbero essere affetti da confondimento. Ovvero, la riduzione del rischio cardiovascolare associato ad una migliore compliance alla terapia farmacologica potrebbe essere stata generata da una diversa distribuzione di alcune caratteristiche dei pazienti (come un'ipertensione meno severa, un migliore controllo della PS, una minore prevalenza di comorbidità, un numero ridotto di fattori di ri-

---

**Potrebbe essere utile sensibilizzare i medici sulla necessità di migliorare la compliance dei loro pazienti.**

---

schio cardiovascolare, un reddito ed un livello di istruzione maggiori, ed altro ancora) nei diversi gruppi di pazienti definiti dalla loro persistenza ed aderenza. È opportuno sottolineare che il nostro studio, come in generale gli studi con base di popolazione effettuati tramite record linkage delle banche dati amministrative, può essere limitato dalla mancanza di alcuni dati clinici (e.g. pressione arteriosa, livello di colesterolo, informazioni sullo stile di vita, ecc).

Tuttavia, le nostre stime sono state aggiustate per tutte quelle caratteristiche demografiche, terapeutiche e cliniche che erano disponibili. Inoltre, per controllare per la severità dell'ipertensione dei pazienti è stata inclusa nel modello una variabile *proxy* rappresentata dal numero delle diverse classi di farmaci antipertensivi dispensate durante il periodo di follow-up [27]. Benchè sia ragionevole assumere che gli individui con un basso stato socio-economico abbiano minor compliance al trattamento e maggior rischio cardiovascolare [54, 55], in uno studio precedente abbiamo mostrato come nella popolazione lombarda l'interruzione del trattamento farmacologico antipertensivo non sia in realtà significativamente associata allo stato socio-economico [56]. In aggiunta, risultati precedenti hanno mostrato come i pazienti con una ipertensione grave, con un rischio cardiovascolare elevato e con un peggiore profilo clinico sembrano essere più aderenti al trattamento, suggerendo che la riduzione del rischio associata ad una migliore compliance potrebbe essere più grande dell'effetto quantificato dal nostro studio. Infine, l'analisi della sensibilità ha evidenziato che l'effetto di un confondente non misurato, potenzialmente rilevante come la depressione, non è sufficientemente forte per annullare la relazione tra aderenza alla terapia ed esito cardiovascolare, anche nello scenario più sfavorevole. È quindi probabile che i nostri risultati riflettano l'efficacia della compliance al trattamento antipertensivo nella riduzione del rischio cardiovascolare nella pratica clinica corrente.

Per concludere, il nostro studio offre evidenze a sostegno dell'ipotesi che la persistenza e l'aderenza alla terapia antipertensiva riducano il rischio cardiovascolare.

I pazienti che non interrompono il trattamento, e quelli che aderiscono al trattamento, hanno un rischio significativamente ridotto di eventi sia coronarici che cerebrovascolari. Sarebbe quindi importante sensibilizzare i medici sulla necessità di migliorare la compliance dei loro pazienti alla terapia farmacologica.

#### **Ringraziamenti**

Questo studio è stato finanziato dal Ministero dell'Università e della Ricerca italiano (porzione "Fondo d'Ateneo per la Ricerca", anno 2008). Non vi sono conflitti di interesse.

## **Bibliografia**

- [1] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. for The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*, 2007; 25: 1105-87.
- [2] Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension*, 2004; 43: 10-7.
- [3] Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens*, 2004; 22: 11-9.
- [4] Volpe M, Tocci G, Trimarco B, Rosei EA, Borghi C, Ambrosioni E, Menotti A, Zanchetti A, Mancia G. Blood pressure control in Italy: results of recent surveys on hypertension. *J Hypertens*, 25: 1491-8.
- [5] Benetos A, Thomas F, Bean KE, Guize L. Why cardiovascular mortality is higher in treated hypertensives versus subjects of the same age, in the general population. *J Hypertens*, 21: 1635-40.
- [6] Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJL, the Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*, 2002; 360: 1347-60.
- [7] Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, Luque M, García-Robles R, Campo C, Rodríguez-Artalejo F, Tamargo J; CLUE Study Group Investigators. Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. *Hypertension*, 2004; 43 (6): 1338-44. Epub 2004 Apr 26.
- [8] Ambrosioni E, Leonetti G, Pessina AC, Rappelli A, Trimarco B, Zanchetti A. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy. Scientific Committee of the Italian Pharmacoepidemiological Survey on Antihypertensive Therapy. *J Hypertens*, 2000; 18: 1691-9.
- [9] Caro JJ, Speckman JL, Salas M, Raggio G, Jackson JD. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. *CMAJ*, 1999; 160: 41-6.
- [10] Degli Esposti E, Sturani A, Di Martino M, Falasca P, Novi MV, Baio G, et al. Long-term persistence with antihypertensive drugs in new patients. *J Hum Hypertens*, 2002; 16: 439-44.
- [11] Bourgault C, Sénécal M, Brisson M, Marentette MA, Grégoire JP. Persistence and discontinuation patterns of antihypertensive therapy among newly treated patients: a population-based study. *J Hum Hypertens*, 2005; 19: 607-13.

- [12] Fitz-Simon N, Bennett K, Feely J. A review of studies of adherence with antihypertensive drugs using prescription databases. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2005; 1: 93-106.
- [13] Mazzaglia G, Mantovani L, Sturkenboom MC, Filippi A, Trifirò G, Cricelli C, et al. Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care. *J Hypertens*, 2005; 23: 2093-100.
- [14] Van Wijk BLG, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Rate and determinants of 10-year persistence with anti-hypertensive drugs. *J Hypertens*, 2005; 23: 2101-7.
- [15] Burke TA, Sturkenboom MC, Lu SE, Wentworth CE, Lin Y, Rhoads GG. Discontinuation of hypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in UK general practice. *J Hypertens*, 2006; 24: 1193-200.
- [16] Elliott WJ, Plauschinat CA, Skrepnek GH, Gause D. Persistence, adherence, and risk of discontinuation associated with commonly prescribed antihypertensive drug monotherapies. *J Am Board Fam Med*, 2007; 20: 72-80.
- [17] Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L, et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens*, 2008; 26: 819-24.
- [18] Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *Br Med J*, 2008; 336: 1114-7.
- [19] Bramley TJ, Gerbino PP, Nightengale BS, Frech-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J Manag Care Pharm*, 2006; 12: 239-45.
- [20] Krousel-Wood M, Thomas S, Muntner P, Morisky D. Medication adherence: a key factor in achieving blood pressure control and good clinical outcomes in hypertensive patients. *Curr Opin Cardiol*, 2004; 19: 357-62.
- [21] Breekveldt-Postma NS, Penning-van Beest FJ, Siiskonen SJ, Koerselman J, Klungel OH, Falvey H, et al. Effect of persistent use of antihypertensives on blood pressure goal attainment. *Curr Med Res Opin*, 2008; 24: 1025-31.
- [22] DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care*, 2002; 40: 794-811.
- [23] Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, Magid DJ. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Int Med*, 2006; 166: 1836-41.
- [24] Newby LK, LaPointe NM, Chen AY, Kramer JM, Hammill BG, DeLong ER, et al. Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation*, 2006; 113: 203-12.
- [25] Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *J Am Med Assoc*, 2007; 297: 177-86.
- [26] Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, Olson KL, Maddox TM, Peterson PN, Masoudi FA, Rumsfeld JS. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*, 2008; 155: 772-9.
- [27] Breekveldt-Postma NS, Penning-van Beest FJ, Siiskonen SJ, Falvey H, Vincze G, Klungel OH, Herings RM. The effect of discontinuation of antihypertensives on the risk of acute myocardial infarction and stroke. *Curr Med Res Opin*, 2008; 24: 121-7.
- [28] Nelson MR, Reid CM, Ryan P, Willson K, Yelland L. Self-reported adherence with medication and cardiovascular disease outcomes in the Second Australian National Blood Pressure Study (ANBP2). *Med J Aust*, 2006; 185: 487-9.
- [29] Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*, 2005; 43: 521-30.
- [30] Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation*, 2009; 120: 1598-605.
- [31] Kettani FZ, Dragomir A, Côté R, Roy L, Bérard A, Blais L et al. Impact of a better adherence to antihypertensive agents on cerebrovascular disease for primary prevention. *Stroke*, 2009; 40: 213-20.
- [32] Perreault S, Dragomir A, White M, et al. Better adherence to antihypertensive agents and risk reduction of chronic heart failure. *J Intern Med*, 2009; 266: 207-18.
- [33] Perreault S, Dragomir A, White M, Lalonde L, Blais L, Bérard A. Adherence level of antihypertensive agents in coronary artery disease. *Br J Clin Pharmacol*, 2010; 69: 74-84.
- [34] Dragomir A, Côté R, Roy L, Blais L, Lalonde L, Bérard A, Perreault S. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med Care*, 2010; 48: 418-25.
- [35] Corrao G, Cesana G, Merlino L. Pharmacoepidemiological research and the linking of electronic healthcare databases available in the Italian region of Lombardy. *BioMedical Statistics and Clinical Epidemiology*, 2008; 2: 117-25.
- [36] Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medical adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2006; 15: 565-74.
- [37] Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol*, 1992; 45: 613-9.
- [38] Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A for the WHO MONICA Project. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project: registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation*, 1994; 90: 583-612.
- [39] Asplund K, Bonita R, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Schaedlich H, Suzuki K, et al. Multinational comparisons of stroke epidemiology: evaluation of case ascertainment in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*, 1995; 26: 355-60.
- [40] Marubini E, Valsecchi MG. *Analysing survival data from clinical trials and observational studies*. New York: John Wiley & Sons, 1995.
- [41] Greenland S. Sensitivity analysis, Monte-Carlo risk analysis and Bayesian uncertainty assessment. *Risk Anal*, 2001; 21: 579-83.
- [42] Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, Strauman T, Robins C, Newman MF. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med*, 2004; 66: 305-15.
- [43] DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment. Meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med*, 2000; 160: 2101-7.
- [44] Ferketich AK, Schwartzbaum JA, Frid DJ, Moeschberger ML. Depression as an antecedent to heart disease among women and men in the NHANES I study. *Arch Intern Med*, 2000; 160: 1261-8.
- [45] Wang PS, Bohn RL, Knight E, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Noncompliance with antihypertensive medications. The impact of depressive symptoms and psychosocial factors. *J Gen Intern Med*, 2002; 17: 504-11.
- [46] Perreault S, Dragomir A, Blais L, Bérard A, Lalonde L, White M. Impact of adherence to statins on chronic heart failure in primary prevention. *Br J Clin Pharmacol*, 2008; 66: 706-16.

- [47] Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effect of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*, 2003; 362: 1527-35.
- [48] MR Law, JK Morris and NJ Wald. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies; *BMJ*, 2009; 338: b1665.
- [49] Strom BL. Overview of automated databases in pharmacoepidemiology. In *Pharmacoepidemiology*. Strom BL (Ed.). Third Edition. New York: John Wiley & Sons, 2000: 219-22.
- [50] Corrao G, Zambon A, Nicotra F, Fornari C, La Vecchia C, Mezzanzanica M, et al. Persistence with oral and transdermal hormone replacement therapy and hospitalisation for cardiovascular outcomes. *Maturitas*, 2007; 57: 315-24.
- [51] Halpern MT, Khan ZM, Schmier JK, Burnier M, Caro JJ, Cramer J, et al. Recommendations for evaluating compliance and persistence with hypertension therapy using retrospective data. *Hypertension*, 2006; 47: 1039-48.
- [52] Copeland KT, Checkoway H, McMichael AJ, Holbrook RH. Bias due to misclassification in the estimation of relative risk. *Am J Epidemiol*, 1977; 105: 488-95.
- [53] Poluzzi E, Strahinja P, Vargiu A, Chiabrando G, Silvani MC, Motola D, et al. Initial treatment of hypertension and adherence to therapy in general practice in Italy. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005; 61: 603-9.
- [54] Morenoff JD, House JS, Hansen BB, Williams DR, Kaplan GA, Hunte HE. Understanding social disparities in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control: The role of neighborhood context. *Soc Sci Med*, 2007; 65: 1853-66.
- [55] Petrelli A, Gnani R, Marinacci C, Costa G. Socioeconomic inequalities in coronary heart disease in Italy: A multilevel population-based study. *Soc Sci Med*, 2006; 63: 446-56.
- [56] Corrao G, Zambon A, Parodi A, Mezzanzanica M, Merlino L, Cesana G, Mancina G. Do socioeconomic disparities affect accessing and keeping antihypertensive drug therapy? Evidence from an Italian population-based study. *J Hum Hypertens*, 2009; 23: 238-44.