



Мероприятия по усилению приверженности терапии

Мероприятия по усилению приверженности терапии

Обзор литературы

Москва
2007

Плавинский С. Л., д. м. н. Мероприятия по усилению приверженности терапии. — М., 2007. — 48 с.

Проведен анализ публикаций, посвященных экспериментальным исследованиям по усилению приверженности терапии в различных областях медицины. Всего проанализировано 1002 источника, особое внимание уделено наиболее длительным исследованиям (более 12 месяцев), исследованиям усиления приверженности терапии в области лечения ВИЧ-инфекции, фтизиатрии и наркологии. Данные 72 неэкспериментальных исследований показывают, что на пути обеспечения приверженности терапии стоит ряд барьеров, основными из которых являются страх раскрытия ВИЧ-статуса, депрессия, забывчивость, наличие побочных эффектов, сложные режимы приема препаратов, несовпадение режима приема медикаментов со стилем жизни и отсутствие доверия к медперсоналу. При анализе экспериментальных исследований установлено, что эффективными являются мероприятия, направленные на использование различных стимулов для следования рекомендациям. Кроме того, эффективными являются организационные мероприятия, направленные на напоминание о необходимости приема медикаментов. Отсутствие достаточно длительных исследований в области лечения хронических заболеваний указывает на то, что область усиления приверженности терапии требует дальнейших научных исследований для выявления наиболее эффективных в долгосрочном плане методик, однако имеющиеся данные позволяют определить основные направления деятельности по усилению приверженности терапии.

Данный обзор литературы подготовлен Открытым Институтом Здоровья по заказу Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в рамках «Приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения» в 2007 году.

Документ публикуется по заказу Учебно-Консультационного Центра Открытого Института Здоровья в рамках проекта ГЛОБУС.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Материал и методы	10
Результаты	11
Заключение	18
Приложения	20
Приложение 1. Исследования методик усиления приверженности лечению с продолжительностью один год и более	20
Приложение 2. Исследования методик усиления приверженности лечению ВИЧ-инфекции	27
Приложение 3. Исследования методик усиления приверженности лечению активного туберкулеза и химиопрофилактике туберкулеза	30
Приложение 4. Исследования методик усиления приверженности лечению в области наркологии	32
Список литературы	35

Введение

Развитие медицинской науки и прогресс в области фармакологии привели к тому, что в руках сотрудников системы здравоохранения появились инструменты, которые способны значительно увеличить продолжительность жизни пациентов, улучшить качество жизни или излечить заболевание. Эта значительная эффективность хорошо иллюстрируется появлением высокоактивной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции (ВААРТ), которая способна продлевать жизнь пациента на 13–17 лет, а в идеале и вообще свести на нет эффект вирусной инфекции.

Вместе с тем известно, что среди пациентов, которым назначаются лекарственные средства для лечения хронических заболеваний, обычно половина прекращает лечение [6, 2, 32], и среди тех, кто продолжает принимать препараты, только 50–60% принимают все предписанные дозы. Нет общепризнанного определения, какая приверженность терапии является адекватной, и терапевтическая эффективность зависит от лекарства и заболевания, которое подвергается лечению [77]. Например, для лечения ВИЧ-инфекции обычно требуется прием более 95% дозы препарата, в то время как для лечения других заболеваний или состояний, таких как артериальная гипертензия или гиперлипидемия можно довольствоваться значительно более низким уровнем выполнения рекомендаций. Очень часто приверженность терапии рассматривается как нечто, что либо есть, либо отсутствует, однако на практике это количественная величина, отражающая поведение пациента по приему препарата. Она может варьировать от 0% (не принята ни одна доза препарата), до более чем 100%, когда пациент принимает большие дозы препарата, нежели было предписано [93, 82, 104]. Четких факторов, предсказывающих, будет или нет пациент выполнять назначения врача, нет, и поэтому распознавание феномена неследования рекомендациям затруднено. За последние три десятилетия было проведено множество исследований, которые посвящены усилению приверженности терапии, и их число увеличилось после появления ВААРТ. К сожалению, на настоящий момент нет одного, но мощного средства, которое бы стимулировало пациента к выполнению рекомендаций. Отказ от выполнения рекомендаций — сознательный или неосознанный — серьезно повышает заболеваемость, смертность и расходы на охрану здоровья, отвечая, например, в США за 33–69% всех госпитализаций в связи с побочными эффектами лекарственных средств [91, 100, 62, 99], приводя к потерям до 100 млрд. долл. ежегодно [100, 62, 7, 51].

Недавно опубликованный систематический обзор показывает, что приверженность ВААРТ остается серьезной проблемой, в особенности для развитых стран [67]. В Северной Америке адекватного уровня приверженности терапии удастся достичь лишь у 55% пациентов (95% ДИ¹ = 49–62%, результаты изучения 17573 пациентов), а среди пациентов в Экваториальной и Южной Африке — 77% (95% ДИ = 68–85%, результаты изучения 12116 пациентов). В случае инфекции ВИЧ помимо прямых расходов на лечение и потерь качественной жизни в результате того, что процесс разрушения иммунной системы оказывается неконтролируемым, невыполнение рекомендаций может приводить к появлению резистентных штаммов вируса. Поскольку ВИЧ мутирует очень быстро, в организме всегда сохраняется возможность для появления штаммов, нечувствительных к тому или иному препарату. В этой ситуации перерывы в лечении или прием недостаточной дозы позволяет этим мутантам заместить «дикий» штамм, что будет приводить к недостаточности терапии и возможному распространению мутантного штамма в популяции. Возможность подобного развития событий хорошо иллюстрируется ситуацией вокруг лекарственно-устойчивого туберкулеза, когда перерывы в лечении являются одним из основных факторов появления устойчивых к препаратам мутантов, которые постепенно приобретают способность передаваться от одного человека к другому (в настоящий момент в Российской Федерации около 2% всех случаев туберкулеза вызваны штаммами с множественной лекарственной устойчивостью, которые были переданы от одного человека к другому). Таким образом, вопрос следования рекомендациям из вопроса о личном выборе пациента в области приема или неприятия препаратов превращается в вопрос общественного здоровья, когда действия одного пациента потенциально могут наносить ущерб другим людям.

Надо отметить, что в мире было проведено уже довольно много исследований, позволяющих выявить те факторы, которые оказывают влияние на следование рекомендациям в области терапии, в особенности терапии ВИЧ-инфекции. Чрезвычайно важные результаты были получены в систематическом обзоре Mills и соавт., который был опубликован в 2006 году [66]. Авторы этого обзора выявили 228 исследований, идентифицировавших барьеры на пути приверженности терапии, и факторы, способствующие улучшению приверженности терапии ВИЧ-инфекции. Группа проанализировала найденную литературу и выявила 84 наиболее важных исследования, из которых 37 использовали качественные методы (фокус-группы, интервью, открытые вопросы) и 47 использовали количественные методы

(опросы населения). Большинство этих исследований были выполнены в промышленно развитых странах. После этого исследователи проанализировали факторы, влияющие на следование рекомендациям, которые могли бы быть либо положительными факторами (мотиваторы, помогающие выполнению рекомендаций), или отрицательными (делающие следование рекомендациям более сложным или являющиеся барьерами). Затем эти факторы были классифицированы как четыре основные группы: «связанные с пациентом» (например, наличие положительного результата, страх, что другие узнают о ВИЧ-статусе, наличие депрессии); представления, «связанные с препаратами» (например, вера в то, что препараты работают, наличие побочных эффектов); «режим приема» (например, напоминание о нарушении заведенного режима дня); и «меры личностного взаимоотношения» (например, доверие в отношении с сотрудником системы здравоохранения, социальная изоляция). Большинство барьеров, стоящих на пути рекомендаций, являются общими как для промышленно развитых, так и для развивающихся стран. Некоторые факторы, такие как финансовые ограничения и проблемы с транспортировкой к месту приема препарата, являются более специфичными для развивающихся стран. Наиболее важным барьером, идентифицированным в большинстве исследований, был страх того, что окружающие узнают о ВИЧ-статусе.

Среди барьеров, которые были связаны с самим пациентом, были выделены следующие:

- 1) боязнь того, что станет известно о ВИЧ-инфицированности пациента, и желание избежать приема препаратов в общественных местах. 23 из 34 проанализированных в этом обзоре статей упоминали этот фактор, как барьер на пути приема препаратов;
- 2) чувство депрессии и безнадежности (18 из 34 исследований);
- 3) наркомания или алкоголизм (14 из 34 исследований);
- 4) забывчивость, при которой пациент забывает принимать препарат в определенное время (11 из 34 исследований);
- 5) недоверие к системе здравоохранения (9 из 34);
- 6) нежелание принимать препараты вообще и интерес к альтернативной медицине (10 из 34);
- 7) ощущение того, что лечение является напоминанием о наличии заболевания (8 из 34);

8) желание самому контролировать собственную жизнь (7 из 34);

9) непонимание того, как надо принимать препараты (5 из 34);

10) нежелание или неспособность принять факт того, что пациент инфицирован ВИЧ (5 из 36);

11) низкая самооценка (4 из 34).

Кроме того, упоминалось наличие финансовых проблем, отсутствие места проживания и другие сопутствующие заболевания.

Во второй группе причин, связанных с представлением о действии препаратов, были выделены следующие барьеры:

1) побочные эффекты (наиболее частый барьер) — либо реальные, либо предполагаемые побочные эффекты (7 из 34);

2) сложные режимы приема препаратов (12 из 34);

3) вкус, размер и частота приема и количество таблеток, которое необходимо принимать (12 из 34);

4) улучшение самочувствия у пациентов, принимающих высокоактивную антиретровирусную терапию, приводящее к преждевременному прекращению приема препарата (9 из 34);

5) сомнения в эффективности высокоактивной антиретровирусной терапии (7 из 34);

6) ухудшение качества жизни (6 из 34);

7) сомнение в том, что лечение окажет положительный эффект в долгосрочной перспективе (6 из 34);

8) нежелательные изменения во внешности (5 из 34).

Следующая группа барьеров включала в себя барьеры, связанные с частотой приема препаратов:

1) наиболее частые барьеры были связаны с несоответствием между стилем жизни пациента и режимом применения препаратов (необходимость изменения своей жизни так, чтобы приспособиться к приему препарата) (16 из 34);

2) представление о том, что высокоактивная антиретровирусная терапия является неудобной или ее очень сложно применять (14 из 34);

3) сложности при координации приема препаратов с семейными или рабочими обязанностями (11 из 34);

4) сложности с адекватным балансом всех жестких диетических требований, связанных с высокоактивной антиретровирусной терапией (7 из 34).

Факторы, связанные с нарушением режима приема препаратов:

- 1) просыпали время приема препарата (6 из 34);
- 2) забывали взять с собой препарат, когда проводили время вне дома (6 из 34); были слишком заняты (5 из 34);
- 3) не было времени для того, чтобы получить препараты в аптеке или возникали какие-то иные проблемы в аптеке (4 из 34);
- 4) сложности с приемом препарата в определенный час, в особенности дозы, которую необходимо принимать рано утром или в середине дня (4 из 34).

Четвертая группа барьеров включала в себя личностные особенности пациентов:

- 1) отсутствие доверия или негативное отношение к врачам или иным сотрудникам системы здравоохранения (12 из 34);
- 2) социальная изоляция, как барьер к следованию рекомендациям в области приема высокоактивной антиретровирусной терапии (10 из 34);
- 3) отрицательная информация в средствах массовой информации о высокоактивной антиретровирусной терапии (9 из 34);
- 4) социальное окружение очень часто не дает возможности пациенту адекватно следовать рекомендациям (5 из 34).

Кроме барьеров, в ряде исследований были также описаны факторы, которые способствуют выполнению рекомендаций по приему высокоактивной антиретровирусной терапии. Эти факторы были разбиты на четыре аналогичные группы.

Среди факторов, связанных с самим пациентом, были упомянуты следующие факторы:

- 1) высокая самооценка (15 из 23);
- 2) принятие того факта, что прием препаратов является более важным, чем прием дозы наркотического средства (4 из 23);
- 3) отмеченные положительные результаты при приеме препаратов (6 из 23).

Кроме того, те пациенты, которые психологически сумели принять факт своей инфицированности ВИЧ, имели значительно более хорошее следование рекомендациям, по сравнению с теми, кто этого не сделал (8 из 23).

Факторы, которые связаны с приемом самих препаратов, включали в себя веру в эффективность высокоактивной антиретровирусной терапии. В 12 из 23 исследований, описанных в этом систематическом обзоре, наличие подобной веры способствовало адекватному следованию рекомендациям. Другие мотивирующие факторы включали понимание необходимости следования рекомендациям (9 из 23) и наличия простого режима приема препаратов (3 из 23). С точки зрения режима приема препаратов указывалось, что в том случае, если жизнь пациента организована таким образом, что прием препаратов высокоактивной антиретровирусной терапии вводится в его повседневную активность, тогда это способствует следованию рекомендациям (11 из 23), использованию препаратов способствует также и напоминание о необходимости их приема (7 из 23).

Положительные межличностные отношения являются чрезвычайно полезными для приверженности терапии. Наличие доверия по отношению к представителю системы здравоохранения было отмечено как мотивирующий фактор следования рекомендациям в 17 исследованиях. Кроме того, осведомленность друзей и семьи о наличии ВИЧ-инфекции у пациента и поддержка с их стороны также положительно влияют на следование рекомендациям (8 из 23). Другие мотивирующие факторы включали в себя ощущение того, что человек должен жить ради кого-то другого, в особенности ради детей (9 из 23), активное участие в принятии решений (4 из 23), а также напоминание со стороны друзей и членов семьи (6 из 23).

Таким образом, полученные в этом систематическом обзоре результаты позволяют ориентировать лиц, работающих с ВИЧ-инфицированными пациентами, на преодоление соответствующих барьеров и на развитие тех факторов, которые способствуют выполнению рекомендаций. Вместе с тем следует отметить, что уже было проведено достаточно много исследований, анализировавших, насколько принятие во внимание этих барьеров и мотиваторов может улучшить выполнение рекомендаций. Результаты этих исследований и посвящена остальная часть данного обзора.

Для описания различных способов увеличения приверженности терапии был предпринят анализ литературы, опубликованной в журналах, индексируемых Национальной медицинской библиотекой США.

Материал и методы

Для поиска литературы была использована база данных журнальных статей Национальной медицинской библиотеки США PubMed. Было принято решение, что в обзор будут включаться только экспериментальные исследования, испытывавшие различные методы усиления приверженности терапии в разных областях медицины при помощи рандомизированных контролируемых испытаний. На первом этапе были сформулированы несколько запросов и проанализирована частота перекрытия статей в этих запросах. В результате было принято решение использовать для поиска статей следующий поисковый запрос:

Patient Compliance [MAJR] AND Randomized Controlled Trial [PT]

Этот запрос позволял выявить рандомизированные контролируемые исследования, в которых основной темой являлась приверженность терапии. Поиск был выполнен 18 января 2007 года, и было выявлено 1002 публикации, отвечающие условиям запроса. Все публикации были просмотрены вручную, были выделены те публикации, в которых в рандомизированных контролируемых испытаниях проверялась та или иная методика усиления приверженности терапии, и по каждой публикации была составлена карточка, содержащая следующую информацию: год проведения исследования, количество включенных в исследование пациентов, продолжительность периода исследования, рекомендациям, область медицины, в которой проводилось исследование, и заболевание/синдром, лечение которого планировалось улучшить, тип мероприятий и характеристика мероприятий, направленных на увеличение приверженности терапии.

Все мероприятия условно классифицировались на следующие группы:

1. Обучение пациентов.
2. Организационные мероприятия (напоминания, пометки на истории болезни и т. п.).
3. Психологические (консультирование, поведенческая терапия, мультипрофессиональные команды и др.).
4. Технологические (крышки для упаковок с напоминаниями, лекарственные формы и т. п.).
5. Экономические (денежные и немонетарные стимулы).
6. Комплексные.

Детальный анализ показал, что это разделение является достаточно условным, поскольку, например, экономические мероприятия могут рассматриваться как использование психологических бихевиористских подходов, а обучение — использование когнитивистских подходов [1]. Однако подобное деление позволяло получить общую картину методов, проверявшихся для использования в целях увеличения приверженности терапии. Поскольку количество методов, использовавшихся для увеличения приверженности терапии, было большим, а качество отдельных статей было, в среднем, достаточно низким (либо по причине небольшого количества пациентов, либо по причине продолжительности периода изменения поведения), было принято решение выполнить только качественное суммирование доказательств, указав на те вмешательства, которые наиболее часто были ассоциированы с пролонгированным положительным эффектом, но не пытаться дать количественную оценку эффекта этих вмешательств.

Для проверки адекватности подхода были отдельно проанализированы результаты вмешательств в области лечения артериальной гипертензии и сравнены с результатами систематического обзора К. Schroeder и соавт. [3], использовавших более широкую стратегию поиска. Качественные выводы, полученные в этом систематическом обзоре, совпали с выводами, полученными на подгруппе данных настоящего обзора (данные отдельно не приводятся).

Результаты

Всего было идентифицировано 368 публикаций, отвечавших сформулированным требованиям. В ряде публикаций сравнивались несколько вмешательств, поэтому общее число проанализированных вмешательств составило 399. 67% из них оказали положительный результат на приверженность терапии, а 33% на нее не влияли.

Чрезвычайно важным оказалось то, что большая часть исследований была достаточно короткой. Среднее время наблюдения во всех исследованиях составило 4,5 месяца, при этом в 116 исследованиях изучался однократный эффект (приход на скрининговую маммографию, на кольпоскопию при подозрительном мазке на рак шейки матки, выполнение анализа на скрытую кровь в кале и т. п.). Ни в одном из исследований длительность не была более двух лет (24 месяца). Наиболее продолжительными были исследования в гериатрии (9,3 мес. в среднем), пульмонологии (8,8 мес.), ВИЧ-инфекции (7,7 мес.), ревматологии (7,7 мес.), психиатрии (7,1 мес.), кардиологии и диабетологии (6,6 мес.).

Поэтому было принято решение сосредоточить внимание при анализе на исследованиях, в которых срок наблюдения был равен или превышал 12 месяцев (см. Приложение 1). Всего было выявлено 60 подобных вмешательств. Из них 12 были выполнены в области кардиологии, 8 — в области увеличения приверженности терапии ВИЧ-инфекции, по 6 исследований в психиатрии, онкологии и пульмонологии, 4 в области наркологии, по 3 в области ревматологии и диабетологии, 2 в области гериатрии и по 1 в акушерстве, ортопедии (лечение остеопороза), общей профилактической медицине и первичной помощи и ангиологии. 65% статей показали успешность анализируемых вмешательств, 25% анализировали в качестве метода усиления приверженности обучение, 36% — организационные мероприятия, 32% — психологические вмешательства, 2% — экономические и 5% — технологические мероприятия.

Из исследований, изучавших влияние обучения на усиление приверженности терапии, 47% показали положительные результаты, из исследований, изучавших влияние организационных мероприятий, 71,4% оказались положительными, из исследований, изучавших психологические вмешательства, положительный результат дали 68,4% всех исследований. Все опубликованные длительные технологические и экономические вмешательства оказались эффективными.

Из наиболее длительных вмешательств, которые продолжались два года, положительный результат был получен при использовании психообразовательного вмешательства, в особенности с вовлечением семьи, группового обучения с ежеквартальным почтовым напоминанием о необходимости следования рекомендациям, а также при использовании индивидуального отслеживания приема препаратов с напоминанием. При этом просто телефонные напоминания (по крайней мере в области лечения ВИЧ-инфекции [17]), обучение с телефонными контактами и ежемесячными подкрепляющими встречами и формированием положительной установки, чувства социальной поддержки и самодостаточности и другая простая поведенческая терапия оказались неспособными увеличить приверженность терапии. При этом следует отметить, что в большинстве случаев группа сравнения получала т. н. обычное вмешательство, когда врач объяснял цели и задачи терапии и правила следования ей. Поэтому полученные результаты правильнее трактовать как то, что описанные выше вмешательства не эффективнее короткого образовательного воздействия, направленного на увеличение приверженности.

Интересно, что другие исследования, которые имели менее длительный срок наблюдения (16 месяцев), продемонстрировали усиление приверженности терапии от таких вмешательств, как телефонные звонки с напоминанием о необходимости приема препарата или организация социальной поддержки [44, 31, 1, 95], которые не были найдены эффективными в упоминавшихся выше исследованиях. Обучение в исследованиях продолжительностью от одного до двух лет иногда оказывало положительное воздействие на приверженность рекомендациям (например, в случае самообследования молочных желез [108]). Положительный эффект наблюдался также в случае консультирования пациентов провизором по приему препаратов, выдачи пакета материалов о клинике с контактными телефонами, визитов врача или сестры на дом и раздачи печатных инструкций, карт учета мониторируемого показателя (АД) или обучение самостоятельному наблюдению за терапией (самоменеджмент). Из психологических методов в ряде, но не во всех случаях, оказалось эффективным мотивационное интервью [4]; полезным оказалось индивидуализировать лечение и профилактику на основе представлений пациента о болезни или использовать экспертные системы на основании транстеоретической модели [5].

В целом складывается впечатление, что наиболее эффективными в длительной перспективе являются вмешательства, состоящие из напоминаний пациенту о необходимости приема препаратов, в особенности путем личного общения — либо телефонными звонками, либо визитами врача или медицинской сестры. При этом напоминания должны быть достаточно частыми. Помогает также электронное отслеживание приема препарата и активные напоминания провизором в случае пропуска приема (или пропуска срока получения новых доз препарата). Образовательные вмешательства оказываются наиболее эффективными в сочетании с другими воздействиями, а психологическое мотивирование пациента на приверженность выполнению назначений играет свою роль, хотя и не все психологические вмешательства являются эффективными. Единственное длительное исследование с экономическим компонентом (награда за своевременное выполнение самообследования молочных желез [29]) продемонстрировало высокую эффективность этого метода.

Вместе с тем следует отметить, что ряд различий в результатах исследований мог быть связан с типом пациентов, которые были вовлечены в исследования, поскольку методики усиления приверженности у лиц пожилого возраста, часто страдающих ослабленной памятью или лиц

среднего возраста, не имеющих достаточного представления о своем заболевании, могут отличаться от тех, которые необходимы лицам групп риска, которые часто составляют значительное количество среди получающих ВААРТ.

Поэтому дополнительно был проведен анализ исследований вмешательств по усилению приверженности терапии в области лечения ВИЧ-инфекции, а также в наркологии и фтизиатрии, поскольку профиль пациентов, на которых направлены вмешательства в этих областях больше соответствует профилю пациентов с ВИЧ-инфекцией. В области терапии ВИЧ-инфекции было выявлено 28 публикаций, в которых эффект на приверженность терапии изучался в периоде от одной недели до двух лет (см. Приложение 2). Около половины всех изученных вмешательств оказались эффективными. Мотивационно-когнитивная терапия [121, 96, 21, 38], напрямую наблюдаемая терапия в сочетании с индивидуальными встречами [124] и индивидуализированные системы усиления приверженности терапии [33] не увеличивали приверженность в сравнении с обычным коротким обучением пациентов. В ряде случаев, как, например, при сестринском ведении, улучшался прием препаратов [8] даже в сравнении с таким коротким обучением. В случае обучения и консультирования и создания специализированной клиники приверженность терапии улучшалась [79, 85]. С другой стороны, деперсонализированная система с использованием пейджера для напоминания о приеме препарата оказалась недостаточно эффективной [94]. Достаточную эффективность продемонстрировал подход, при котором за каждое открытие бутылочки с лекарствами пациент получал финансовое подкрепление [90], а также шестимесячное исследование, в котором наряду с информацией о терапии проводилась адаптация терапии к стилю жизни [45]. В последнем случае удалось добиться более выраженного снижения вирусной нагрузки в экспериментальной группе. Таким образом, наилучший эффект по увеличению приверженности терапии, похоже, достигается при организации напоминания о необходимости приема препаратов, желательно в сочетании с экономическими стимулами для приема препаратов, а также индивидуализация терапии, при которой режим приема адаптируется к стилю жизни пациента.

J.Simoni и соавт. [101] был подготовлен мета-анализ результатов рандомизированных контролируемых исследований психологических вмешательств, направленных на улучшение приверженности терапии. Суммирование большого количества исследований позволяло увеличить мощность по сравнению с индивидуальными исследованиями

и найти те эффекты, которые маскировались малым размером включенных в индивидуальные исследования групп. На основании анализа 19 исследований они пришли к выводу, что психологические вмешательства значительно увеличивают приверженность терапии (суммарное отношение шансов ОШ = 1,50, 95% ДИ = 1,16–1,94), при этом влияние на вирусную нагрузку не достигало принятого уровня значимости (ОШ = 1,25, 95% ДИ = 0,99–1,59). При этом в 6 из 19 исследований в группе вмешательства использовались напоминания (телефонные звонки, текстовые пейджеры и т. п. или экономическое стимулирование), а также в рамках психологического консультирования проводились мероприятия по индивидуализации терапии. В большинстве случаев вмешательство проводилось врачами, медсестрами или психологами, медианное количество проведенных сессий составляло две, а медианное время для проведения одной сессии составляло 60 минут. В группе контроля мероприятия по обеспечению приверженности были различными, от вмешательств, проводимых мультидисциплинарными командами [6], до отсутствия каких-либо мероприятий, кроме обычного объяснения целей и задач терапии персоналом клиники. Интересно, что авторы отметили значительный эффект на приверженность терапии предоставления дидактической информации о ВААРТ и интерактивного обсуждения мотивации и ожиданий в отношении приверженности.

Во фтизиатрии можно было выделить две большие группы исследований, посвященных методам увеличения приверженности рекомендациям (см. Приложение 3). Часть исследований была направлена на повышение однократной приверженности (возврат для измерения индурации после постановки кожных туберкулиновых проб), а часть посвящена лечению активного туберкулеза или химиопрофилактике туберкулеза. Поскольку эти мероприятия имели достаточную продолжительность (более полугода), в анализ были включены именно эти публикации. Всего было выявлено 19 РКИ, которые занимались изучением вмешательств, увеличивающих приверженность терапии. Из них только шесть были посвящены лечению активного туберкулеза, а остальные — химиопрофилактике туберкулеза (лечению латентного туберкулеза).

Из использованных в этих исследованиях наиболее многочисленной группой вмешательств [11] были организационные, из которых 63% дали положительный результат. В целом же из изученных исследований 67% продемонстрировали положительный эффект вмешательства.

Из организационных исследований преобладали РКИ, в которых пытались установить, насколько напрямую наблюдаемая терапия (DOT) улучшает приверженность лечению. Было показано [13], что DOT эффективно повышает приверженность терапии среди потребителей инъекционных наркотиков. Остальные исследования продемонстрировали, что сама по себе DOT не позволяет значительно увеличить приверженность терапии. В одном исследовании [120] было показано, что лечение активного туберкулеза с использованием DOT или DOT, применяемой членом семьи (семейная DOT), не улучшает приверженность. В других исследованиях [125, 54] не было найдено положительного эффекта по сравнению с самоконтролем за приемом препарата при использовании DOT или семейной DOT. Еще одно исследование [60] показало, что DOT сопровождается меньшей приверженностью терапии в сравнении с самоконтролем, в особенности при снижении дозировки препарата (и, соответственно, уменьшении частоты побочных эффектов). Еще в одном исследовании [55] было показано, что если DOT применяется аутрич-работником, то приверженность терапии крайне низка, однако, если при этом пациенту еще выплачивается премия в размере 5 долларов за следование рекомендациям, приверженность резко повышается (4% против 53–60%). При этом отсутствие активной аутрич-работы в случае выплаты 5 долларов не снижает приверженности терапии. Еще в одном исследовании [113], было показано, что использование равных консультантов для проведения DOT среди бездомных не улучшает приверженности терапии, а вот 5 долларов — улучшают. Лечение в клинике было достаточно неплохим способом увеличения приверженности терапии, однако явно проигрывало экономическим стимулам. Еще одно исследование, проведенное на бездомных пациентах [112], также показало, что деньги и подарки резко увеличивают приверженность, причем деньги немного больше, чем подарки. Таким образом, проведенные исследования ставят под сомнение эффективность DOT как неотъемлемого компонента длительной терапии хронических инфекционных заболеваний в группах риска, показывая, что самоконтроль позволяет добиться такого же результата, а экономические меры резко увеличивают приверженность.

Из других методов, которые оказались эффективными для повышения приверженности терапии туберкулеза, следует назвать уже упоминавшиеся мероприятия, которые проводятся с целью напомнить пациенту о необходимости приема дозы [1], визиты на дом [47, 1, 95] и системы электронного мониторинга с обратной связью [70]. Психологические вмешательства, которые использовали сочетание обучения со стимулами, оказались эффективными для профилактического

приема изониазида, но не увеличивали резко приверженность терапии активного туберкулеза [68]. Технологические вмешательства показывают, что сокращение сроков лечения (путем назначения двух препаратов вместо одного при лечении латентного туберкулеза) значительно увеличивают приверженность терапии [59, 97].

В целом исследования, направленные на увеличение приверженности терапии туберкулеза, четко показывают эффективность самоконтроля и экономического стимулирования. Поскольку пациенты иногда могут просто забыть принять дозу, то простейшие, например телефонные, напоминания оказываются также достаточно эффективными.

Довольно много исследований в области использования экономических стимулов было проведено в увеличении приверженности терапии в наркологии (см. Приложение 4). Из 26 выявленных РКИ 10 (38,6%) изучали эффективность экономических стимулов в деле увеличения приверженности терапии и следования рекомендациям. При этом 90% этих исследований дали положительный результат. Было показано, что эффективным является выплата 13 долларов за визит к врачу, причем эффективность повышается в случае если в дополнение к выплатам пациента сопровождают на прием в центр [14]. Выплата 15 долл. за выполнение заданий, связанных с лечением от наркомании, повышает приверженность терапии и воздержание от приема героина [117]. Также эффективными были ваучеры с фиксированной стоимостью [80] и с повышающейся стоимостью [39]. Интересно заметить, что когда пациентам метадоновой программы выплачивали по 5–10 долл., приверженность терапии увеличивалась, если выплаты составляли 1 долл., то нет [109]. Похожие результаты были получены и в другом исследовании [92], где было показано, что чем выше выплаты (стоимость стимулов), тем выше приверженность терапии. При этом как фиксированные выплаты, так и лотерея являются эффективными мерами увеличения приверженности при лечении наркомании [88]. Негативные экономические стимулы — такие как предоставление жилья и/или работы в зависимости от выполнения рекомендаций также являлись эффективным способом усиления приверженности [64]. Аналогично эффективным являлась угроза наказания в виде исключения из программы за продолжение употребления наркотиков [61]. Таким образом, анализ экономических мероприятий, применявшихся для усиления приверженности терапии среди больных наркоманиями, показывает, что экономические стимулы — как позитивные, так и негативные, являются весьма сильными факторами, влияющими

на приверженность терапии, и, для того чтобы оказаться эффективными, они должны иметь реальную стоимость.

Большинство организационных мероприятий, которые испытывались в наркологии, оказались недостаточно эффективными — ни структурированный уход [98], ни выбор формы терапии [106], ни использование дневного стационара в сравнении с амбулаторным лечением [57].

В области психологических мероприятий также наблюдались разные результаты. Если в исследовании лечения алкоголизма мотивационное интервью оказалось эффективным средством увеличения приверженности рекомендациям в одном исследовании [19], оно не оказало существенное воздействие на приверженность в другом [87] и у лиц, потребляющих наркотики [12, 71]. Индивидуализация лечения [74] и заключение контракта [40] оказались эффективными в области лечения алкоголизма, а сетевая терапия [26] и методика обратной связи в сочетании со стимулированием приверженности [50] — в области лечения наркомании. Индивидуализация лечения при помощи специальной Интернет-программы была эффективна при борьбе с курением [107].

Заключение

Таким образом, установлено, что на пути приверженности терапии стоит ряд барьеров, ряд из которых связан с личностными особенностями пациента и его взаимоотношениями с окружающими (страх разглашения ВИЧ-статуса, неспособность контролировать свою судьбу и т. п.), а часть связана с последствиями терапии (реальными или ожидаемыми побочными эффектами, необходимостью пересмотреть свой режим дня и т. п.). В ряде случаев пациенты просто забывают принять препараты (например, просыпая время приема), и тогда, как показано в экспериментальных исследованиях, напоминания в виде электронных систем мониторинга или телефонных звонков являются чрезвычайно полезными. Кроме того, экспериментальные данные показывают, что индивидуализация терапии с приспособлением режима приема к стилю жизни пациента также является способом улучшения приверженности терапии.

Важность разъяснения особенностей терапии пациентам показана на примере барьеров к ВААРТ, когда важную роль играют предполагаемые побочные эффекты препаратов и страх неэффективности

терапии. Однако, по всей вероятности, достаточно разъяснения, проведенного хорошо обученным специалистом, поскольку не было выявлено значительного дополнительного эффекта от специальных психологических методов усиления приверженности, в виде мотивационного интервью или мотивационно-когнитивной терапии.

В целом, как видно из приведенных данных, задача повышения приверженности терапии остается не до конца решенной. Чрезвычайно важной оказывается проактивная позиция системы здравоохранения и мультидисциплинарная командная работа, индивидуализация режима приема препаратов, создание системы напоминаний о необходимости приема препаратов и пополнения их запасов. Определенную роль может сыграть более широкое использование позитивных и негативных стимулов, например, в форме «настойчивой терапии». Необходимы дальнейшие экспериментальные исследования в области увеличения приверженности терапии для того, чтобы выявить факторы, которые могли бы способствовать более тщательному выполнению рекомендаций.

Приложение 1
Исследования методик усиления приверженности лечению с продолжительностью один год и более

Источ-ник	N	Год	Длит., мес.	Отрасль медицины	Задача	Тип вмеша-тельства	Вмешательство	Результат
1	2	3	4	5	6	7	8	9
[83]		1998	12	периф. забол. сосудов	изменить диету и бросить курить		ежекватральные тел. напоминания	-
[78]	236	2006	24	психиатрия	следование рекомендациям	обучение	психобразовательное вмешательство с вовлечением семьи	+
[58]	110	2000	24	кардиология	прием препаратов	обучение	групповое обучение + почтовые напомин. каждые три месяца	+
[28]	326	2003	18	ВИЧ	АРВТ	обучение	образовательное вмешательство	-
[46]	77	1983	18	сахарный диабет	контроль глюкозы	обучение	интенсив. программа с индивидуальным консультированием	-
[44]	400	1981	16	кардиология	следование рекомендациям	обучение	печатные материалы	-
[84]	34	2002	13	ревматология	прием препаратов	обучение	образовательное и поведенческое вмешат.	+
[108]	2233	1997	12	онкология	самообследование мол. желез	обучение	обучение	+

1	2	3	4	5	6	7	8	9
[108]	2233	1997	12	онкология	самообследование мол. желез	обучение	обучение + напоминание	+
[123]	267	1990	12	пульмонология	прием препаратов	обучение	обучение пациентов	+
[30]	134	2005	12	кардиология	прием препаратов	обучение	мультидисциплинарное интенсивное вмешат.	-
[48]	88	2002	12	кардиология	госпитализации в связи с сердечной недост.	обучение	обучение и поддержка	+
[75]	77	2005	12	сахарный диабет	контроль глюкозы	обучение	улучшение приверженности провизором	-
[10]	55	1998	12	ревматология	прием препаратов	обучение	обучение	-
[16]	29	2004	12	пульмонология	распознавание признаков начинающегося приступа	обучение	распознавание признаков и вмешательство	-
[27]	25	2004	12	акушерство	незапланированная берем.	обучение	консультирование + видео + письменные материалы	-
[17]	282	2005	24	ВИЧ	АРВТ	организа-ционные	телефонные напоминания	-
[89]	172	2003	24	пульмонология	реабилитационные программы	организа-ционные	телефонные контакты и ежемесячные подкрепляющие встречи	-

1	2	3	4	5	6	7	8	9
[25]	30	2000	24	кардиология	лечение ГЛП	организационные	индивидуальное отслеживание с тел. напоминанием	+
[20]	126	2003	18	профилактическая медицина	физические нагрузки	организационные	начало упражнений в центре по сравнению с домом	-
[44]	400	1981	16	кардиология	следование рекомендациям	организационные	тел.звонок	+
[47]	150	1981	15	фтизиатрия	лечение ТБ	организационные	визит домой	+
[53]	706	1994	14	гериатрия	следование рекомендациям	организационные	консультирование провизором	+
[102]	859	1986	12	сахарный диабет	визит к врачу	организационные	пакет материалов о клинике, с телефонами и образовательные материалы с описанием симптомов	+
[31]	399	2004	12	первичная помощь	прием препаратов	организационные	телефонное напоминание	+
[5]	384	2006	12	пульмонология	лечение астмы	организационные	бесплатный преднизон, билеты для проезда к врачу или заранее установленное время визита	-

1	2	3	4	5	6	7	8	9
[23]	254	1994	12	гериатрия	следование рекомендациям	организационные	визит на дом помощника врача или медсестры	+
[110]	202	1979	12	кардиология	контроль АД	организационные	печатные инструкции, карта учета АД и напоминания	+
[122]	171	2006	12	ВИЧ	АРВТ	организационные	визиты домой	+
[9]	112	1988	12	кардиология	АГ	организационные	мониторинг АД или упаковки таблеток или контракты	+
[98]	77	2003	12	наркология	воздержание от наркотиков или алкоголя	организационные	структурированный уход	-
[15]	75	2004	12	остеопороз	прием препаратов	организационные	мониторинг медицинской сестрой	+
[4]	1990	1990	12	пульмонология	лечение астмы	организационные	интенсивная программа с усилением приверженности и индивидуальным консультированием	+
[1]	1990	1990	12	фтизиатрия	профилактика изониазидом	организационные	тел. напоминание	+
[1]	1990	1990	12	фтизиатрия	профилактика изониазидом	организационные	дом. визит сестры	+

1	2	3	4	5	6	7	8	9
[1]		1990	12	фтизиатрия	профилактика изониазидом	организационные	врач в офисе	-
[95]		1993	12	фтизиатрия	профилактика изониазидом	организационные	визит сестры домой или контрольные звонки	+
[73]	178	1985	24	кардиология	диетотерапия	психологическое	поведенческая терапия + диетическое обучение	-
[114]	112	2001	24	пульмонология	следование рекомендациям	психологическое	формирование половой житейской установки, чувства соц. поддержки и самоодстаточности	-
[18]	50	2003	24	психиатрия	повторные обращения	психологическое	психообразовательное вмешательство	+
[36]	42	2006	24	онкология	радиотерапия рака шейки матки, влагалищное расширение	психологическое	психообразовательное вмешательство	+
[37]	404	2006	18	кардиология	лечение ГЛП	психологическое	экспертная система на основе транстеоретической модели	+
[41]	74	1998	18	психиатрия	лечение психоза	психологическое	мотивационное интервью + стим. приверж.	+

1	2	3	4	5	6	7	8	9
[44]	400	1981	16	кардиология	следование рекомендациям	психологическое	социальная поддержка	+
[119]	199	2006	12	ВИЧ	АРВТ	психологическое	мотивационно-когнитивная терапия	-
[34]	191	1996	12	психиатрия	прием препаратов	психологическое	психообразовательное вмешательство	+
[29]	153	1988	12	онкология	самообследование молочных желез	психологическое	самовосхваление	+
[19]	126	2002	12	наркология	воздержание от алкоголя	психологическое	ролевое введение	-
[19]	126	2002	12	наркология	воздержание от алкоголя	психологическое	мотивационное интервью	+
[74]	119	1998	12	наркология	лечение алкоголизма	психологическое	индивидуализация лечения	+
[111]	116	2000	12	ВИЧ	АРВТ	психологическое	психообразовательное вмешательство	+
[3]	110	1992	12	онкология	следование рекомендациям	психологическое	индивидуализация профилактики	+
[22]	77	1997	12	психиатрия	бездомные на псих. препарат.	психологическое	«настойчивая терапия» [7]	+
[121]	60	2004	12	ВИЧ	АРВТ	психологическое	когнитивно-поведенческая терапия	-
[76]	56	2003	12	психиатрия	прием препаратов	психологическое	вмешательство по увелечению приверж.	-

1	2	3	4	5	6	7	8	9
[105]	49	2006	12	ревматология	потребление кальция	психологическое	поведенческое вмешательство	+
[118]	392	2006	12	кардиология	лечение ГПП	технологические	электронная история приема препарата и напоминания провизора	+
[111]	329	2004	12	ВИЧ	АРВТ	технологические	ABC/SOM в сравнении с IDV/SOM	+
[116]	329	2004	12	ВИЧ	АРВТ	технологические	ABC/SOM в сравнении с IDV/SOM 3 р./день	+
[29]	153	1988	12	онкология	самообследование молочных желез	экономические	награда	+

Приложение 2
Исследования методик усиления приверженности лечению ВИЧ-инфекции

Источ-ник	N	Год	Длит. мес.	Задача	Тип вмешательства	Вмешательство	Результат
1	2	3	4	5	6	7	8
[17]	282	2005	24	АРВТ	организационные	телефонные напоминания	-
[28]	326	2003	18	АРВТ	обучение	образовательное вмешательство	-
[11]	329	2004	12	АРВТ	технологические	ABC/SOM в сравнении с IDV/SOM	+
[116]	329	2004	12	АРВТ	технологические	ABC/SOM в сравнении с IDV 3 р./день/SOM	+
[119]	199	2006	12	АРВТ	психологическое	мотивационно-когнитивная терапия	-
[122]	171	2006	12	АРВТ	организационные	визиты домой	+
[111]	116	2000	12	АРВТ	психологическое	психобразовательное вмешательство	+
[121]	60	2004	12	АРВТ	психологическое	когнитивно-поведенческая терапия	-
[63]	437	2005	10	АРВТ	обучение	следование рекомендациям по АРВТ	+
[85]	33	2005	7	АРВТ	обучение	специализированная клиника приверженности	+
[124]	250	2006	6	АРВТ	организационные	DOT+ индивидуальные встречи по преодолению барьеров	-

1	2	3	4	5	6	7	8
[79]	244	2003	6	АРВГ	обучение	обучение и консультирование индивидуализированная система оценки и усиления приверженности	+
[33]	240	2006	6	АРВГ	психологическое		-
[86]	195	2003	6	АРВГ	психологическое	инструменты здоровья и делегирования при ВИЧ	-
[45]	170	1999	6	АРВГ	организационные	адаптация терапии к стилю жизни + информация о терапии	+
[115]	85	2005	6	АРВГ	обучение	программа увеличения преданности	-
[52]	68	2004	5	АРВГ	психологическое	идентификация индивидуальных барьеров и формулировка стратегий их преодоления	+
[24]	43	2003	5	прием препаратов	комплексное	обучение, индивидуализация режима приема и напоминания	-
[96]	151	2005	3	АРВГ	психологическое	индивидуализированное многокомпонентное вмешательство с мотивированием	-
[94]		2003	3	АРВГ	организационные	пейджер-напоминка	+

1	2	3	4	5	6	7	8
[21]		2003	2	прием препаратов	психологическое	мотивационное интервью	-
[90]	55	2000	1	АРВГ	экономическое	индивидуальное напоминание с финансовым стимулом за открытие бутылочки с лекарством	+
[103]	43	2003	0.25	прием препаратов	психологическое	самоведение	-
[38]	174	2003	0.2	АРВГ	психологическое	когнитивная поведенческая терапия	-
[42]	139	2003		профилактика передачи от матери ребенку АРВГ	технологические	невирапин в сравнении с зидовудином	+
[8]	37	2004			организационные	сестринское вмешательство (на дому)	+
[72]	33	2002		прием препаратов	комплексное	мультикомпонентное мульти-дисциплинарное вмешательство	-
[56]		2006		профилактика котриксомазолом	обучение	простой текст с картинками	+

Приложение 3
Исследования методик усиления приверженности лечению активного туберкулеза
и химиопрофилактике туберкулеза

Источ-ник	N	Год	Длит., мес.	Задача	Тип вмешательства	Вмешательство	Результат
1	2	3	4	5	6	7	8
[47]	150	1981	15	лечение ТБ	организационные	визит домой	+
[11]		1990	12	профилактика изониазидом	организационные	тел. напоминание	+
[11]		1990	12	профилактика изониазидом	организационные	дом. визит сестры	+
[11]		1990	12	профилактика изониазидом	организационные	врач в офисе	-
[95]		1993	12	профилактика изониазидом	организационные	визит сестры домой или контрольные звонки	+
[120]	497	2001	8	лечение ТБ	организационные	DOT, семейная DOT	-
[13]	300	2001	6	профилактика изониазидом	организационные	DOT в сравнении с равным консультированием и обучением или обычной схемой	+
[60]	208	2000	6	профилактика изониазидом	организационные	DOT, не-DOT 900 и 300 мг	+
[59]	196	1998	6	химиопрофилактика, корот. и длит. курсы	организационные	изониазид+рифампин	+

1	2	3	4	5	6	7	8
[55]	163	2001	6	профилактика изониазидом	экономическое	5 долл. + DOT аутрич-работником, 5 долл. + лечение в клинике, DOT аутрич-работником	+
[113]	118	2000	6	профилактика изониазидом	экономическое	DOT+ 5 долл., DOT равным консультантом, лечение в клинике	+/-
[35]	286	2003		профилактика изониазидом	обучение	обучение приверженности	+
[125]	216	1998		лечение ТБ	организационные	DOT	-
[54]	173	2003		лечение ТБ	организационные	семейная DOT	-
[97]	172	2004		лечение латентного туберкулеза	технологические	двухмесячный курс (рифампицин+пиразинамид)	+
[112]	119	2004		профилактика изониазидом	экономическое	деньги или подарки на 5 долл.	+
[68]	117	1990		профилактика изониазидом	психологическое	стимулы и обучение	+
[68]	88	1990		лечение активного туберкулеза	психологическое	стимулы и обучение	-
[70]		2002		лечение ТБ	организационные	электронный мониторинг и обратная связь	+

Приложение 4
Исследования методик усиления приверженности лечению в области наркологии

Источ-ник	N	Год	Длит., мес.	Задача	Тип вмешательства	Вмешательство	Результат
1	2	3	4	5	6	7	8
[98]	77	2003	12	воздержание от наркотиков или алкоголя	организацион-ные	структурированный уход	-
[106]	127	1997	9	продолжение лечения	организацион-ные	выбор формы терапии	-
[57]	79	2003	3	воздержание от приема нарк..	организацион-ные	дневной стационар	-
[43]	25	1994	0.8	визит к врачу	организацион-ные	доза метадона для принятия дома, заработок дозы путем участия в консультации	+
[19]	126	2002	12	воздержание от алкоголя	психологичес-кое	ролевое введение	-
[19]	126	2002	12	воздержание от алкоголя	психологичес-кое	мотивационное интервью	+
[74]	119	1998	12	лечение алкоголизма	психологичес-кое	индивидуализация лечения	+
[87]	40	2005	4	лечение алкоголизма	психологичес-кое	мотивационное интервьюирование и усиление приверженности	-

1	2	3	4	5	6	7	8
[40]	25	1984	3	лечение алкоголизма	психологическое	контракт	+
[12]	423	2005	2.8	использование наркотиков	психологическое	мотивационное интервью	-
[71]	71	2004	2	воздержание от наркотиков	психологическое	мотивационное интервью	-
[26]	66	2004		воздержание от наркотиков	психологическое	сетевая терапия	+
[69]	50	1982		программа прекращения курения	психологическое	самомониторинг	-
[50]	41	1999		продолжение лечения	психологическое	обратная связь+призывы	+
[61]		1985		прием метадона	психологическое	исключение из программы за прием наркотиков	+
[107]	3971	2005	2.3	прекращение курения	технологические	индивидуализированная Интернет-программа + пластырь	+
[117]	57	2002	6	воздержание от наркотиков	экономические	15 долларов за задания, связанные с лечением	+
[80]	58	1999	3	налтрексон	экономические	ваучеры	+
[92]		1994	3	воздержание от употребления наркотиков	экономические	низкая стоимость стимулов, высокая стоимость и отсроченная выплата	+

1	2	3	4	5	6	7	8
[39]	80	2001	0.5	воздержание от наркотиков	экономические	увеличивающаяся стоимость ваучеров	+
[109]	76	1997	0.2	беременные без метадона, поведенческая терапия	экономические	1, 5 или 10 долл.	+
[109]	66	1997	0.2	беременные на метадоне, поведенческая терапия	экономические	1, 5 или 10 долл.	-
[49]	362	2000	0	начало лечения	экономические	предложение бесплатного лечения	+
[14]	196	2001	0	визит к врачу	экономические	13 долл., 13 долл. + эскорт в центр	+
[64]	141	2004		воздержание от наркотиков	экономические	работа и жилье в зависимости от воздержания	+
[88]	102	2003		визит к врачу	экономические	лотерея или фиксированная выплата	+

Список литературы

[1] J. Alcaide Megias, M. N. Altet Gomez, J. Canela Soler, L. Serra Majen, P. Garrido Morales, E. Navas Alcala, M. R. Sune Puigbo, and L. Salleras Sanmarti. [Influence of health education on compliance with antituberculous chemoprophylaxis in children: a community trial]. *Rev Clin Esp*, 187(2): 89–93, Jun 1990. Clinical Trial.

[2] S. Andrade, A. Walker, L. Gottlieb, N. Hollenberg, M. Testa, G. Saperia, and R. Platt. Discontinuation of antihyperlipidemic drugs-do rates reported in clinical trials reflect rates in primary care settings? *N Engl J Med*, 332:1125–31, 1995.

[3] J. R. Atwood, M. Aickin, L. Giordano, J. Benedict, M. Bell, C. Ritenbaugh, S. Rees-McGee, E. Sheehan, M. Buller, and E. E. Ho. The effectiveness of adherence intervention in a colon cancer prevention field trial. *Prev Med*, 21(5):637–653, Sep 1992. Clinical Trial.

[4] W. C. Bailey, J. M. J. Richards, C. M. Brooks, S. J. Soong, R. A. Windsor, and B. A. Manzella. A randomized trial to improve self-management practices of adults with asthma. *Arch Intern Med*, 150(8):1664–1668, Aug 1990. Clinical Trial.

[5] J. M. Baren, E. D. Boudreaux, B. E. Brenner, R. K. Cydulka, B. H. Rowe, S. Clark, and C. A. J. Camargo. Randomized controlled trial of emergency department interventions to improve primary care follow-up for patients with acute asthma. *Chest*, 129(2):257–265, Feb 2006.

[6] J. Benner, R. Glynn, M. H. P. Neumann, M. Weinstein, and A. J. Long-term persistence in use of. *Journal of the American Medical Association*, 288:455–461, 2002.

[7] J. Berg, J. Dischler, D. Wagner, J. Raia, and N. Palmer-Shevlin. Medication compliance: a healthcare problem. *Ann Pharmacother*, 27:S1–24, 1993.

[8] V. M. Berrien, J. C. Salazar, E. Reynolds and K. McKay. Adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected pediatric patients improves with home-based intensive nursing intervention. *AIDS Patient Care STDS*, 18(6):355–363, Jun 2004. Clinical Trial.

[9] M. L. Binstock and K. L. Franklin. A comparison of compliance techniques on the control of high blood pressure. *Am J Hypertens*, 1 (3 Pt 3): 192S–194S, Jul 1988. Clinical Trial.

[10] H. L. Brus, M. A. van de Laar, E. Taal, J. J. Rasker, and O. Wiegman. Effects of patient education on compliance with basic treatment regimens and health in recent onset active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 57(3):146–151, Mar 1998. Clinical Trial.

[11] P. Cahn, A. Vibhagool, M. Schechter, L. Soto-Ramirez, G. Carosi, F. Smaill, J. C. Jordan, C. E. Pharo, N. E. Thomas, and H. M. Steel. Predictors of adherence and virologic outcome in HIV-infected patients treated with abacavir- or indinavir-based triple combination HAART also containing lamivudine/zidovudine. *Curr Med Res Opin*, 20(7):1115–1123, Jul 2004. Clinical Trial.

[12] K. M. Carroll, S. A. Ball, C. Nich, S. Martino, T. L. Frankforter, C. Farentinos, L. E. Kunkel, S. K. Mikulich-Gilbertson, J. Morgenstern, J. L. Obert, D. Polcin, N. Snead, and G. E. Woody. Motivational interviewing to improve treatment engagement and outcome in individuals seeking treatment for substance abuse: a multisite effectiveness study. *Drug Alcohol Depend*, 81(3):301–312, Feb 2006.

[13] R. E. Chaisson, G. L. Barnes, J. Hackman, L. Watkinson, L. Kimbrough, S. Metha, S. Cavalcante, and R. D. Moore. A randomized, controlled trial of interventions to improve adherence to isoniazid therapy to prevent tuberculosis in injection drug users. *Am J Med*, 110(8):610–615, Jun 2001. Clinical Trial.

[14] M. A. Chutuape, E. C. Katz, and M. L. Stitzer. Methods for enhancing transition of substance dependent patients from inpatient to outpatient treatment. *Drug Alcohol Depend*, 61(2):137–143, Jan 2001. Clinical Trial.

[15] J. A. Clowes, N. F. A. Peel, and R. Eastell. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(3):1117–1123, Mar 2004. Clinical Trial.

[16] V. T. Colland, L. E. M. van Essen-Zandvliet, C. Lans, A. Denteneer, P. Westers, and H. J. L. Brackel. Poor adherence to self-medication instructions in children with asthma and their parents. *Patient Educ Couns*, 55(3):416–421, Dec 2004. Clinical Trial.

[17] A. C. Collier, H. Ribaldo, A. L. Mukherjee, J. Feinberg, M. A. Fischl, and M. Chesney. A randomized study of serial telephone call support to increase adherence and thereby improve virologic outcome in persons initiating antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, 192(8):1398–1406, Oct 2005.

[18] F. Colom, E. Vieta, M. Reinares, A. Martinez-Aran, C. Torrent, J. M. Goikolea, and C. Gasto. Psychoeducation efficacy in bipolar disorders: beyond compliance enhancement. *J Clin Psychiatry*, 64(9):1101–1105, Sep 2003. Clinical Trial.

[19] G. J. Connors, K. S. Walitzer, and K. H. Dermen. Preparing clients for alcoholism treatment: effects on treatment participation and outcomes. *J Consult Clin Psychol*, 70(5):1161–1169, Oct 2002. Clinical Trial.

[20] K. L. Cox, V. Burke, T. J. Gorely, L. J. Beilin, and I. B. Puddey. Controlled comparison of retention and adherence in home- vs center-initiated exercise interventions in women ages 40–65 years: The S.W.E.A.T. Study (Sedentary Women Exercise Adherence Trial). *Prev Med*, 36(1):17–29, Jan 2003. Clinical Trial.

[21] C. DiIorio, K. Resnicow, M. McDonnell, J. Soet, F. McCarty, and K. Yeager. Using motivational interviewing to promote adherence to anti-retroviral medications: a pilot study. *J Assoc Nurses AIDS Care*, 14(2):52–62, Mar 2003. Clinical Trial.

[22] L. Dixon, P. Weiden, M. Torres, and A. Lehman. Assertive community treatment and medication compliance in the homeless mentally ill. *Am J Psychiatry*, 154(9):1302–1304, Sep 1997. Clinical Trial.

[23] D. Fabacher, K. Josephson, F. Pietruszka, K. Linderborn, J. E. Morley, and L. Z. Rubenstein. An in-home preventive assessment program for independent older adults: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc*, 42(6):630–638, Jun 1994. Clinical Trial.

[24] C. K. Fairley, R. Levy, C. R. Rayner, K. Allardice, K. Costello, C. Thomas, C. McArthur, D. Kong, and A. Mijch. Randomized trial of an adherence programme for clients with HIV. *Int J STD AIDS*, 14(12):805–809, Dec 2003. Clinical Trial.

[25] M. A. Faulkner, E. C. Wadibia, B. D. Lucas, and D. E. Hilleman. Impact of pharmacy counseling on compliance and effectiveness of combination lipid-lowering therapy in patients undergoing coronary artery revascularization: a randomized, controlled trial. *Pharmacotherapy*, 20(4):410–416, Apr 2000. Clinical Trial.

[26] M. Galanter, H. Dermatis, L. Glickman, R. Maslansky, M. B. Sellers, E. Neumann, and C. Rahman-Dujarric. Network therapy: decreased secondary opioid use during buprenorphine maintenance. *J Subst Abuse Treat*, 26(4):313–318, Jun 2004. Clinical Trial.

[27] M. Gilliam, S. Knight, and M. J. McCarthy. Success with oral contraceptives: a pilot study. *Contraception*, 69(5):413–418, May 2004. *Clinical Trial*.

[28] C. Goujard, N. Bernard, N. Sohier, D. Peyramond, F. Lancon, J. Chwalow, B. Arnould, and J.-F. Delfraissy. Impact of a patient education program on adherence to HIV medication: a randomized clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 34(2):191–194, Oct 2003. *Clinical Trial*.

[29] K. E. Grady, C. Goodenow, and J. R. Borkin. The effect of reward on compliance with breast self-examination. *J Behav Med*, 11(1):43–57, Feb 1988. *Clinical Trial*.

[30] F. H. Gwady-Sridhar, J. M. O. Arnold, Y. Zhang, J. E. Brown, G. Marchiori, and G. Guyatt. Pilot study to determine the impact of a multidisciplinary educational intervention in patients hospitalized with heart failure. *Am Heart J*, 150(5):982, Nov 2005.

[31] B. Hagstrom, B. Mattsson, I.-M. Rost, and R. K. Gunnarsson. What happened to the prescriptions? A single, short, standardized telephone call may increase compliance. *Fam Pract*, 21(1):46–50, Feb 2004. *Clinical Trial*.

[32] R. Haynes, H. McDonald, and A. Garg. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA*, 288:2880–3, 2002.

[33] W. L. Holzemer, S. Bakken, C. J. Portillo, R. Grimes, J. Welch, D. Wantland, and J. T. Mullan. Testing a nurse-tailored HIV medication adherence intervention. *Nurs Res*, 55(3):189–197, May 2006.

[34] W. P. Hornung, A. Kieserg, R. Feldmann, and G. Buchkremer. Psychoeducational training for schizophrenic patients: background, procedure and empirical findings. *Patient Educ Couns*, 29(3):257–268, Dec 1996. *Clinical Trial*.

[35] M. F. Hovell, C. L. Sipan, E. J. Blumberg, C. R. Hofstetter, D. Slymen, L. Friedman, K. Moser, N. J. Kelley, and A. Y. Vera. Increasing Latino adolescents' adherence to treatment for latent tuberculosis infection: a controlled trial. *Am J Public Health*, 93(11):1871–1877, Nov 2003. *Clinical Trial*.

[36] S. A. Jeffries, J. W. Robinson, P. S. Craighead, and M. R. Keats. An effective group psychoeducational intervention for improving compliance with vaginal dilation: a randomized controlled trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65(2):404–411, Jun 2006.

[37] S. S. Johnson, M.-M. Driskell, J. L. Johnson, S. J. Dymont, J. O. Prochaska, J. M. Prochaska, and L. Bourne. Transtheoretical model intervention for adherence to lipid-lowering drugs. *Dis Manag*, 9(2):102–114, Apr 2006.

[38] D. L. Jones, M. Ishii, A. LaPerriere, H. Stanley, M. Antoni, G. Ironson, N. Schneiderman, F. Van Splunteren, A. Cassells, K. Alexander, Y. P. Gousse, A. Vaughn, E. Brondolo, J. N. Tobin, and S. M. Weiss. Influencing medication adherence among women with AIDS. *AIDS Care*, 15(4):463–474, Aug 2003. *Clinical Trial*.

[39] H. E. Jones, N. Haug, K. Silverman, M. Stitzer, and D. Svikis. The effectiveness of incentives in enhancing treatment attendance and drug abstinence in methadone-maintained pregnant women. *Drug Alcohol Depend*, 61(3):297–306, Feb 2001. *Clinical Trial*.

[40] T. M. Keane, D. W. Foy, B. Nunn, and R. G. Rychtarik. Spouse contracting to increase antabuse compliance in alcoholic veterans. *J Clin Psychol*, 40(1):340–344, Jan 1984. *Clinical Trial*.

[41] R. Kemp, G. Kirov, B. Everitt, P. Hayward, and A. David. Randomised controlled trial of compliance therapy. 18-month follow-up. *Br J Psychiatry*, 172:413–419, May 1998. *Clinical Trial*.

[42] J. N. Kiarie, J. K. Kreiss, B. A. Richardson, and G. C. John-Stewart. Compliance with antiretroviral regimens to prevent perinatal HIV-1 transmission in Kenya. *AIDS*, 17(1):65–71, Jan 2003. *Clinical Trial*.

[43] M. Kidorf, M. L. Stitzer, R. K. Brooner, and J. Goldberg. Contingent methadone take-home doses reinforce adjunct therapy attendance of methadone maintenance patients. *Drug Alcohol Depend*, 36(3):221–226, Dec 1994. *Clinical Trial*.

[44] J. P. Kirscht, J. L. Kirscht, and I. M. Rosenstock. A test of interventions to increase adherence to hypertensive medical regimens. *Health Educ Q*, 8(3):261–272, Fall 1981. *Clinical Trial*.

[45] H. Knobel, A. Carmona, J. L. Lopez, J. L. Gimeno, P. Saballs, A. Gonzalez, A. Guelar, and A. Diez. [Adherence to very active antiretroviral treatment: impact of individualized assessment]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 17(2):78–81, Feb 1999. *Clinical Trial*.

[46] T. Korhonen, J. K. Huttunen, A. Aro, M. Hentinen, O. Ihalainen, H. Majander, O. Siitonen, M. Uusitupa, and K. Pyorala. A controlled trial on

the effects of patient education in the treatment of insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care*, 6(3):256–261, May 1983. Clinical Trial.

[47] K. V. Krishnaswami, P. R. Somasundaram, S. P. Tripathy, B. Vaidyanathan, S. Radhakrishna, and W. Fox. A randomised study of two policies for managing default in out-patients collecting supplies of drugs for pulmonary tuberculosis in a large city in South India. *Tubercle*, 62(2):103–112, Jun 1981. Clinical Trial.

[48] H. M. Krumholz, J. Amatruda, G. L. Smith, J. A. Mattera, S. A. Roumanis, M. J. Radford, P. Crombie, and V. Vaccarino. Randomized trial of an education and support intervention to prevent readmission of patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 39(1):83–89, Jan 2002. Clinical Trial.

[49] C. F. Kwiatkowski, R. E. Booth, and L. V. Lloyd. The effects of offering free treatment to street-recruited opioid injectors. *Addiction*, 95(5):697–704, May 2000. Clinical Trial.

[50] S. J. Lash and S. L. Blosser. Increasing adherence to substance abuse aftercare group therapy. *J Subst Abuse Treat*, 16(1):55–60, Jan 1999. Clinical Trial.

[51] G. Levy, M. Zamacona, and W. Jusko. Developing compliance instructions for drug labeling. *Clin Pharmacol Ther*, 68:586–91, 2000.

[52] R. W. Levy, C. R. Rayner, C. K. Fairley, D. C. M. Kong, A. Mijch, K. Costello, and C. McArthur. Multidisciplinary HIV adherence intervention: a randomized study. *AIDS Patient Care STDS*, 18(12):728–735, Dec 2004. Clinical Trial.

[53] H. L. Lipton and J. A. Bird. The impact of clinical pharmacists' consultations on geriatric patients' compliance and medical care use: a randomized controlled trial. *Gerontologist*, 34(3):307–315, Jun 1994. Clinical Trial.

[54] C. R. MacIntyre, K. Goebel, G. V. Brown, S. Skull, M. Starr, and R. O. Fullinaw. A randomised controlled clinical trial of the efficacy of family-based direct observation of anti-tuberculosis treatment in an urban, developed-country setting. *Int J Tuberc Lung Dis*, 7(9):848–854, Sep 2003. Clinical Trial.

[55] C. K. Malotte, J. R. Hollingshead, and M. Larro. Incentives vs outreach workers for latent tuberculosis treatment in drug users. *Am J Prev Med*, 20(2):103–107, Feb 2001. Clinical Trial.

[56] L. E. Mansoor and R. Dowse. Medicines information and adherence in HIV/AIDS patients. *J Clin Pharm Ther*, 31(1):7–15, Feb 2006.

[57] D. B. Marlowe, K. C. Kirby, D. S. Festinger, E. P. Merikle, G. Q. Tran, and J. J. Platt. Day treatment for cocaine dependence: incremental utility over outpatient counseling and voucher incentives. *Addict Behav*, 28(2):387–398, Mar 2003. Clinical Trial.

[58] E. Marquez Contreras, J. J. Casado Martinez, B. Celotti Gomez, J. Gascon Vivo, J. L. Martin de Pablos, R. Gil Rodriguez, V. Lopez Molina, and R. Dominguez. [Treatment compliance in arterial hypertension. A 2-year intervention trial through health education]. *Aten Primaria*, 26(1):5–10, Jun 2000. Clinical Trial.

[59] E. Martinez Alfaro, J. Solera, E. Serna, D. Cuenca, M. L. Castillejos, A. Espinosa, and L. Saez. [Compliance, tolerance and effectiveness of a short chemoprophylaxis regimen for the treatment of tuberculosis]. *Med Clin (Barc)*, 111(11):401–404, Oct 1998. Clinical Trial.

[60] A. Matteelli, C. Casalini, M. C. Raviglione, I. El-Hamad, C. Scolari, E. Bombana, M. Bugiani, M. Caputo, C. Scarcella, and G. Carosi. Supervised preventive therapy for latent tuberculosis infection in illegal immigrants in Italy. *Am J Respir Crit Care Med*, 162(5):1653–1655, Nov 2000. Clinical Trial.

[61] J. J. McCarthy and O. T. Borders. Limit setting on drug abuse in methadone maintenance patients. *Am J Psychiatry*, 142(12):1419–1423, Dec 1985. Clinical Trial.

[62] P. McDonnell and M. Jacobs. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother*, 36:1331–6, 2002.

[63] J. Milam, J. L. Richardson, A. McCutchan, S. Stoyanoff, J. Weiss, C. Kemper, R. A. Larsen, H. Hollander, P. Weismuller, and R. Bolan. Effect of a brief antiretroviral adherence intervention delivered by HIV care providers. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 40(3):356–363, Nov 2005.

[64] J. B. Milby, J. E. Schumacher, R. E. Vuchinich, D. Wallace, M. A. Plant, M. J. Freedman, C. McNamara, and C. L. Ward. Transitions during effective treatment for cocaine-abusing homeless persons: establishing abstinence, lapse, and relapse, and reestablishing abstinence. *Psychol Addict Behav*, 18(3):250–256, Sep 2004. Clinical Trial.

[65] W. Miller. Motivational interviewing: research, practice, and puzzles. *Addict Behav.*, 21(6):835–842, 1996.

[66] E. Mills, J. Nachegea, D. Bangsberg, S. Singh, B. Rachlis, P. Wu, K. Wilson, I. Buchan, C. Gill, and C. Cooper. Adherence to HAART: a systematic review of developed and developing nation patient-reported barriers and facilitators. *PLoS Med.*, 3(11):e438, 2006.

[67] E. Mills, J. Nachegea, I. Buchan, J. Orbinski, A. Attaran, S. Singh, B. Rachlis, P. Wu, C. Cooper, L. Thabane, K. Wilson, G. Guyatt, and D. Bangsberg. Adherence to antiretroviral therapy in sub-saharan africa and north america: a meta-analysis. *JAMA*, 296(6):679–690, 2006.

[68] D. E. Morisky, C. K. Malotte, P. Choi, P. Davidson, S. Rigler, B. Sugland, and M. Langer. A patient education program to improve adherence rates with antituberculosis drug regimens. *Health Educ Q.*, 17(3):253–267, Fall 1990. Clinical Trial.

[69] R. A. Moss, D. M. Prue, D. Lomax, and J. E. Martin. Implications of self-monitoring for smoking treatment: effects on adherence and session attendance. *Addict Behav.*, 7(4):381–385, 1982. Clinical Trial.

[70] T. S. Moulding and M. Caymittes. Managing medication compliance of tuberculosis patients in Haiti with medication monitors. *Int J Tuberc Lung Dis.*, 6(4):313–319, Apr 2002. Clinical Trial.

[71] S. M. Mullins, M. Suarez, S. J. Ondersma, and M. C. Page. The impact of motivational interviewing on substance abuse treatment retention: a randomized control trial of women involved with child welfare. *J Subst Abuse Treat.*, 27(1):51–58, Jul 2004. Clinical Trial.

[72] D. A. Murphy, M. C. Lu, D. Martin, D. Hoffman, and W. D. Marelich. Results of a pilot intervention trial to improve antiretroviral adherence among HIV-positive patients. *J Assoc Nurses AIDS Care.*, 13(6):57–69, Nov 2002. Clinical Trial.

[73] L. Neyses, K. Dorst, J. Michaelis, M. Berres, T. Philipp, A. Distler, H. Losse, H. Vetter, F. H. Epstein, and W. Vetter. Compliance with salt restriction as a limiting factor in the primary prevention of hypertension. *J Hypertens Suppl.*, 3(1):87–90, Apr 1985. Clinical Trial.

[74] B. Nielsen, A. S. Nielsen, and O. Wraae. Patient-treatment matching improves compliance of alcoholics in outpatient treatment. *J Nerv Ment Dis.*, 186(12):752–760, Dec 1998. Clinical Trial.

[75] P. S. Odegard, A. Goo, J. Hummel, K. L. Williams, and S. L. Gray. Caring for poorly controlled diabetes mellitus: a randomized pharmacist intervention. *Ann Pharmacother.*, 39(3):433–440, Mar 2005. Clinical Trial.

[76] C. O'Donnell, G. Donohoe, L. Sharkey, N. Owens, M. Migone, R. Harries, A. Kinsella, C. Larkin, and E. O'Callaghan. Compliance therapy: a randomised controlled trial in schizophrenia. *BMJ.*, 327(7419):834, Oct 2003. Clinical Trial.

[77] L. Osterberg and T. Blaschke. Adherence to medication. *N Engl J Med.*, 353:487–97, 2005.

[78] G. Pitschel-Walz, J. Bauml, W. Bender, R. R. Engel, M. Wagner, and W. Kissling. Psychoeducation and compliance in the treatment of schizophrenia: results of the Munich Psychosis Information Project Study. *J Clin Psychiatry.*, 67(3):443–452, Mar 2006. Comparative Study.

[79] C. Pradier, L. Bentz, B. Spire, C. Tourette-Turgis, M. Morin, M. Souville, M. Rebillon, J.-G. Fuzibet, A. Pesce, P. Dellamonica, and J.-P. Moatti. Efficacy of an educational and counseling intervention on adherence to highly active antiretroviral therapy: French prospective controlled study. *HIV Clin Trials.*, 4(2):121–131, Mar 2003. Clinical Trial.

[80] K. L. Preston, K. Silverman, A. Umbricht, A. DeJesus, I. D. Montoya, and C. R. Schuster. Improvement in naltrexone treatment compliance with contingency management. *Drug Alcohol Depend.*, 54(2):127–135, Apr 1999. Clinical Trial.

[81] J. Prochaska, C. DiClemente, and J. Norcross. In search of how people change. applications to addictive behaviors. *Am Psychol.*, 47(9):1102–1114, 1992.

[82] T. Pullar, S. Kumar, H. Tindall, and M. Feely. Time to stop counting the tablets? *Clin Pharmacol Ther.*, 46:163–8, 1989.

[83] M. C. Racelis, K. Lombardo, and J. Verdin. Impact of telephone reinforcement of risk reduction education on patient compliance. *J Vasc Nurs.*, 16(1):16–20, Mar 1998. Clinical Trial.

[84] M. A. Rapoff, J. Belmont, C. Lindsley, N. Olson, J. Morris, and J. Padur. Prevention of nonadherence to nonsteroidal anti-inflammatory medications for newly diagnosed patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Health Psychol.*, 21(6):620–623, Nov 2002. Clinical Trial.

[85] R. C. Rathbun, K. C. Farmer, J. R. Stephens, and S. M. Lockhart. Impact of an adherence clinic on behavioral outcomes and virologic response in treatment of HIV infection: a prospective, randomized, controlled pilot study. *Clin Ther*, 27(2):199–209, Feb 2005. Clinical Trial.

[86] M. K. Rawlings, M. A. Thompson, C. F. Farthing, L. S. Brown, J. Racine, R. C. Scott, K. H. Crawford, S. D. Goodwin, J. M. Tolson, V. C. Williams, and M. S. Shaefer. Impact of an educational program on efficacy and adherence with a twice-daily lamivudine/zidovudine/abacavir regimen in underrepresented HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 34(2):174–183, Oct 2003. Clinical Trial.

[87] S. C. Reid, M. Teesson, C. Sannibale, M. Matsuda, and P. S. Haber. The efficacy of compliance therapy in pharmacotherapy for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *J Stud Alcohol*, 66(6):833–841, Nov 2005.

[88] G. L. Rhodes, K. K. Saules, T. C. Helmus, J. Roll, R. S. Beshears, D. M. Ledgerwood, and C. R. Schuster. Improving on-time counseling attendance in a methadone treatment program: a contingency management approach. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 29(4):759–773, 2003. Clinical Trial.

[89] A. L. Ries, R. M. Kaplan, R. Myers, and L. M. Prewitt. Maintenance after pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 167(6):880–888, Mar 2003. Clinical Trial.

[90] M. O. Rigsby, M. I. Rosen, J. E. Beauvais, J. A. Cramer, P. M. Rainey, S. S. O'Malley, K. D. Dieckhaus, and B. J. Rounsaville. Cue-dose training with monetary reinforcement: pilot study of an antiretroviral adherence intervention. *J Gen Intern Med*, 15(12):841–847, Dec 2000. Clinical Trial.

[91] P. Rodgers and D. Ruffin. Medication nonadherence: Part ii-A pilot study in patients with congestive heart failure. *Manag Care Interface*, 11:67–9, 75, 1998.

[92] G. Rowan-Szal, G. W. Joe, L. R. Chatham, and D. D. Simpson. A simple reinforcement system for methadone clients in a community-based treatment program. *J Subst Abuse Treat*, 11(3):217–223, May 1994. Clinical Trial.

[93] P. Rudd. Compliance with antihypertensive therapy: raising the bar of expectations. *Am J Manag Care*, 4:957–66, 1998.

[94] S. A. Safren, E. S. Hendriksen, N. Desousa, S. L. Boswell, and K. H. Mayer. Use of an on-line pager system to increase adherence to antiretroviral medications. *AIDS Care*, 15(6):787–793, Dec 2003. Clinical Trial.

[95] L. Salleras Sanmarti, J. Alcaide Megias, M. N. Altet Gomez, J. Canela Soler, E. Navas Alcala, M. R. Sune Puigbo, and L. Serra Majem. Evaluation of the efficacy of health education on the compliance with antituberculosis chemoprophylaxis in school children. A randomized clinical trial. *Tuber Lung Dis*, 74(1):28–31, Feb 1993. Clinical Trial.

[96] J. H. Samet, N. J. Horton, S. Meli, K. Dukes, T. Tripps, L. Sullivan, and K. A. Freedberg. A randomized controlled trial to enhance antiretroviral therapy adherence in patients with a history of alcohol problems. *Antivir Ther*, 10(1):83–93, 2005. Clinical Trial.

[97] I. Sanchez-Arcilla, J. M. Vilchez, M. Garcia de la Torre, X. Fernandez, and A. Noguerado. [Treatment of latent tuberculosis among homeless population. Comparison between two therapeutic approaches]. *Med Clin (Barc)*, 122(2):57–59, Jan 2004. Clinical Trial.

[98] C. Sannibale, P. Hurkett, E. van den Bossche, D. O'Connor, D. Zador, C. Capus, K. Gregory, and M. McKenzie. Aftercare attendance and post-treatment functioning of severely substance dependent residential treatment clients. *Drug Alcohol Rev*, 22(2):181–190, Jun 2003. Clinical Trial.

[99] G. Schiff, S. Fung, T. Speroff, and R. McNutt. Decompensated heart failure: symptoms, patterns of onset, and contributing factors. *Am J Med*, 114:625–30, 2003.

[100] B. Senst, L. Achusim, R. Genest, L. Cosentino, C. Ford, J. Little, S. Raybon, and D. Bates. Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network. *Am J Health Syst Pharm*, 58:1126–32, 2001.

[101] J. Simoni, C. Pearson, D. Pantalone, G. Marks, and N. Crepaz. Efficacy of interventions in improving highly active antiretroviral therapy adherence and hiv-1 rna viral load. a meta-analytic review of randomized controlled trials. *J Acquir Immune Defic Syndr.*, 43 Suppl. 1:S23–S35, 2006.

[102] D. M. Smith, J. A. Norton, M. Weinberger, C. J. McDonald, and B. P. Katz. Increasing prescribed office visits. A controlled trial in patients with diabetes mellitus. *Med Care*, 24(3):189–199, Mar 1986. Clinical Trial.

[103] S. R. Smith, J. C. Rublein, C. Marcus, T. P. Brock, and M. A. Chesney. A medication self-management program to improve adherence to HIV therapy regimens. *Patient Educ Couns*, 50(2):187–199, Jun 2003. Clinical Trial.

[104] B. Spilker. *Patient Compliance in Medical Practice and Clinical Trials*, chapter Methods of assessing and improving compliance in clinical trials, pages 37–56. Raven, New York, 1991.

[105] L. J. Stark, A. M. Davis, D. M. Janicke, L. M. Mackner, K. A. Hommel, J. A. Bean, D. Lovell, J. E. Heubi, and H. J. Kalkwarf. A randomized clinical trial of dietary calcium to improve bone accretion in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr*, 148(4):501–507, Apr 2006.

[106] R. C. Sterling, E. Gottheil, S. D. Glassman, S. P. Weinstein, and R. D. Serota. Patient treatment choice and compliance. Data from a substance abuse treatment program. *Am J Addict*, 6(2):168–176, Spring 1997. Clinical Trial.

[107] V. J. Strecher, S. Shiffman, and R. West. Randomized controlled trial of a web-based computer-tailored smoking cessation program as a supplement to nicotine patch therapy. *Addiction*, 100(5):682–688, May 2005. Clinical Trial.

[108] C. J. Strickland, P. Feigl, C. Upchurch, D. K. King, H. I. Pierce, P. K. Grevstad, J. D. r. Bearden, M. Dawson, W. C. Loewen, and F. L. J. Meyskens. Improving breast self-examination compliance: a Southwest Oncology Group randomized trial of three interventions. *Prev Med*, 26(3):320–332, May 1997. Clinical Trial.

[109] D. S. Svikis, J. H. Lee, N. A. Haug, and M. L. Stitzer. Attendance incentives for outpatient treatment: effects in methadone- and non-methadone-maintained pregnant drug dependent women. *Drug Alcohol Depend*, 48(1):33–41, Oct 1997. Clinical Trial.

[110] J. Takala, N. Niemela, J. Rosti, and K. Sievers. Improving compliance with therapeutic regimens in hypertensive patients in a community health center. *Circulation*, 59(3):540–543, Mar 1979. Clinical Trial.

[111] A. Tuldra, C. R. Fumaz, M. J. Ferrer, R. Bayes, A. Arno, M. Balague, A. Bonjoch, A. Jou, E. Negredo, R. Paredes, L. Ruiz, J. Romeu, G. Sira, C. Tural, D. Burger, and B. Clotet. Prospective randomized two-Arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to im-

prove long-term adherence to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 25(3):221–228, Nov 2000. Clinical Trial.

[112] J. P. Tulskey, J. A. Hahn, H. L. Long, D. B. Chambers, M. J. Robertson, M. A. Chesney, and A. R. Moss. Can the poor adhere? Incentives for adherence to TB prevention in homeless adults. *Int J Tuberc Lung Dis*, 8(1):83–91, Jan 2004. Clinical Trial.

[113] J. P. Tulskey, L. Pilote, J. A. Hahn, A. J. Zolopa, M. Burke, M. Chesney, and A. R. Moss. Adherence to isoniazid prophylaxis in the homeless: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*, 160(5):697–702, Mar 2000. Clinical Trial.

[114] S. M. van Es, A. F. Nagelkerke, V. T. Colland, R. J. Scholten, and L. M. Bouter. An intervention programme using the ASE-model aimed at enhancing adherence in adolescents with asthma. *Patient Educ Couns*, 44(3):193–203, Sep 2001. Clinical Trial.

[115] G. van Servellen, A. Nyamathi, F. Carpio, D. Pearce, L. Garcia-Teague, G. Herrera, and E. Lombardi. Effects of a treatment adherence enhancement program on health literacy, patient-provider relationships, and adherence to HAART among low-income HIV-positive Spanish-speaking Latinos. *AIDS Patient Care STDS*, 19(11):745–759, Nov 2005.

[116] A. Vibhagool, P. Cahn, M. Schechter, F. Smaill, L. Soto-Ramirez, G. Carosi, M. Montroni, C. E. Pharo, J. C. Jordan, N. E. Thomas, and G. Pearce. Triple nucleoside treatment with abacavir plus the lamivudine/zidovudine combination tablet (COM) compared to indinavir/COM in antiretroviral therapy-naive adults: results of a 48-week open-label, equivalence trial (CNA3014). *Curr Med Res Opin*, 20(7):1103–1114, Jul 2004. Clinical Trial.

[117] C. L. Villano, A. Rosenblum, S. Magura, and C. Fong. Improving treatment engagement and outcomes for cocaine-using methadone patients. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 28(2):213–230, 2002. Clinical Trial.

[118] B. Vrijens, A. Belmans, K. Matthys, E. de Klerk, and E. Lesaffre. Effect of intervention through a pharmaceutical care program on patient adherence with prescribed once-daily atorvastatin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 15(2):115–121, Feb 2006.

[119] G. J. Wagner, D. E. Kanouse, D. Golinelli, L. G. Miller, E. S. Daar, M. D. Witt, C. Diamond, J. G. Tilles, C. A. Kemper, R. Larsen, M. Goicoechea, and R. H. Haubrich. Cognitive-behavioral intervention to enhance

adherence to antiretroviral therapy: a randomized controlled trial (CCTG 578). *AIDS*, 20(9):1295–1302, Jun 2006.

[120] J. D. Walley, M. A. Khan, J. N. Newell, and M. H. Khan. Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: a randomised controlled trial in Pakistan. *Lancet*, 357(9257):664– 669, Mar 2001. Clinical Trial.

[121] R. Weber, L. Christen, S. Christen, S. Tschopp, H. Znoj, C. Schneider, J. Schmitt, M. Opravil, H. F. Gunthard, and B. Ledergerber. Effect of individual cognitive behaviour intervention on adherence to anti-retroviral therapy: prospective randomized trial. *Antivir Ther*, 9(1):85–95, Feb 2004. Clinical Trial.

[122] A. B. Williams, K. P. Fennie, C. A. Bova, J. D. Burgess, K. A. Danvers, and K. D. Dieckhaus. Home visits to improve adherence to highly active antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 42(3):314–321, Jul 2006.

[123] R. A. Windsor, W. C. Bailey, J. M. J. Richards, B. Manzella, S. J. Soong, and M. Brooks. Evaluation of the efficacy and cost effectiveness of health education methods to increase medication adherence among adults with asthma. *Am J Public Health*, 80(12):1519–1521, Dec 1990. Clinical Trial.

[124] A. R. Wohl, W. H. Garland, R. Valencia, K. Squires, M. D. Witt, A. Kovacs, R. Larsen, S. Hader, M.-N. Anthony, and P. J. Weidle. A randomized trial of directly administered antiretroviral therapy and adherence case management intervention. *Clin Infect Dis*, 42(11):1619–1627, Jun 2006.

[125] M. Zwarenstein, J. H. Schoeman, C. Vundule, C. J. Lombard, and M. Tatley. Randomised controlled trial of self-supervised and directly observed treatment of tuberculosis. *Lancet*, 352(9137):1340– 1343, Oct 1998. Clinical Trial.