

药物依从障碍国外研究述评[△]

许海燕^{1*}, 胡厚源², 李敏^{1#}(1.中国人民解放军陆军军医大学心理学院, 重庆 400038; 2.中国人民解放军陆军军医大学附属第一医院心内科, 重庆 400038)

中图分类号 R969.3; R395.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)19-2723-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.19.29

摘要 目的: 为药物依从障碍和药物依从干预研究提供参考。方法: 以“药物依从性”“影响因素”“障碍”“干预”“测量”“Medication adherence”“Medication compliance”“Barriers”“Intervention”等为关键词, 组合查询2000年1月—2018年7月在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、ScienceDirect、Web of Science等数据库中的相关文献, 对药物依从障碍的分类、测量工具以及针对药物依从障碍的依从干预进行论述。结果与结论: 共检索到相关文献897篇, 其中有效文献136篇。对其中的国外文献进行梳理分析, 发现药物依从障碍分类内容涉及面广、错综复杂, 其分类主要有五分法、三分法和二分法。药物不依从的原因, 五分法划分为患者因素、情景因素、治疗因素、社会经济因素和医疗系统因素, 三分法分为患者因素、医务工作者因素和医疗体系因素, 二分法分为故意不依从和非故意不依从。药物依从障碍的测量绝大多数集中于遗忘、药物副作用和服药必要性信念缺乏等少数内容, 工具形式以量表为主, 兼有检查表, 量表往往难以兼顾药物依从障碍内容的复杂性和问卷的一致性, 可选择组合测量, 即针对药物依从障碍的不同内容, 组合不同的、具有较高信效度的问卷进行测试。现有的药物依从干预效果普遍不佳, 在确认药物依从障碍的基础上针对相应的药物依从障碍进行个性化干预更为有效。今后药物依从障碍研究需要更多随机对照试验设计、偏倚风险低、涵盖主要临床结果的高质量临床研究。

关键词 药物依从障碍; 影响因素; 分类; 测量; 干预

药物依从性(Medication adherence)问题广泛见于人类免疫缺陷病毒(HIV)、结核以及各种慢性疾病(如高血压、糖尿病、哮喘等)的治疗过程中, 世界卫生组织(WHO)估计全世界有将近50%的患者未能遵从医嘱服药^[1]。药物不依从性(Nonadherence)导致不良的疾病结局和更高的医疗费用, 而药物依从性提高10%则可使住院患者死亡率降低10%^[2]。在临床工作中, 医师需要常规筛查、系统监控所有患者的药物依从情况(包括患者的自评报告、药物补开频率、最后一次药物补充的时间等), 及时发现药物不依从的标志(如失约、对治疗缺乏反应、未及时补充药物等), 前瞻性地辨认出药物不依从或需要较高依从性支持的患者, 并及时进行干预^[3-6]。各大疾病指南均强调药物依从性评估和干预的重要性^[7-9], 但普遍缺乏操作性指导。一项系统综述发现, 绝大多数临床干预都未能显著提升药物依从性或治疗结果, 甚至最有效的干预也没有取得巨大的进步^[9]。这很可能是因为绝大多数研究未曾区分药物不依从的原因就一概而论地进行干预, 缺乏针对性。临床和科研都迫切需要对药物依从性的影响因素、原因等进行系统和深入的探究。因此, 笔者以“药物依从性”“影响因素”“障碍”“干预”“测量”“Medication adherence”“Medication compliance”“Barriers”“Intervention”等为关键词, 组合查询2000年1月—2018年7月在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、ScienceDirect、Web of Science等数据库中的相

关文献。结果, 共检索到相关文献897篇, 其中有效文献136篇。目前国内对药物依从性的影响因素研究通常为现状调查(药物依从现状调查的一部分^[10], 或药物依从性影响因素的现状调查^[11]), 进一步的整理极少^[12-13], 更没有将其应用于临床测量和干预中。相比之下, 国外文献对药物依从性的影响因素有不同的表述, 如“决定因素”(Determinants)^[14]、“原因”(Reasons、Causes)^[1, 15]、“障碍”(Barriers)^[16-17]等, 并以“障碍”居多。为方便表述, 笔者将药物依从性的影响因素统称为药物依从障碍(Barriers to adherence), 并将围绕药物依从障碍的分类、测量工具和针对性干预所作的研究称为药物依从障碍研究。本文就药物依从障碍的最新国外研究进展进行综述, 以期国内研究提供参考。

1 药物依从障碍的分类

1.1 五分法

WHO在2003年的报告中将药物不依从的原因划分为患者因素、情景因素、治疗因素、社会经济因素和医疗系统因素, 并从这5方面详细列出了几种重要疾病[哮喘、癌症、抑郁、糖尿病、癫痫、HIV/获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、高血压、吸烟、结核]药物不依从的共同因素^[1]。其中, 患者因素, 包括生理缺陷(视力受损、不够灵敏)、认知缺陷(如记忆力减退)、心理的或行为的、年轻、非白种人等; 情景因素, 包括无症状的慢性病、心理障碍(如抑郁)等; 治疗因素, 包括处方复杂、药物副作用等; 社会经济因素, 包括读写水平低下、高昂的药物费用、社会支持差; 医疗系统因素, 包括医患关系差、沟通差、就医困难、医疗行为缺乏连续性等。

WHO的五分法影响深远, 后续论文在介绍药物依从性的影响因素时通常以此为框架。Kardas P等^[18]以WHO分类为框架, 对2000年11月—2009年12月期间发表的关于药物不依从决定因素(风险因素)的论文进

[△] 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.31170994); 中国人民解放军陆军军医大学2017年校级大学生创新创业训练计划项目(No.201790031027)

* 副教授, 硕士。研究方向: 药物依从性及心理干预。电话: 023-68771790。E-mail: xhyqc007@163.com

通信作者: 教授, 博士生导师, 博士。研究方向: 医学心理学。电话: 023-68771786。E-mail: 2474591914@qq.com

行了系统综述,共确认了771个单独因素项,并将其划分为不同的种类,其中社会经济因素8种、医疗系统因素6种、情景因素6种、治疗因素6种、患者因素14种。Devine F等^[19]在Kardas P等^[18]的基础上,对2010年1月—2017年10月期间发表的药物依从障碍论文进行了系统综述,得到58种不同障碍,其中有19种障碍被引用次数为6次或6次以上,全部障碍被归为医疗系统因素、患者因素、社会经济因素和治疗因素四大类。

1.2 三分法

长期以来,药物不依从被认为是患者的原因。1997年美国心脏学会(American Heart Association, AHA)发表声明,强调了外在环境(即医务工作者和医疗体系)对患者药物依从性的影响^[20]。再后来,研究者认为,关于药物依从性,患者、医务工作者和医疗体系之间存在相互作用^[3,5,21]。因此,从相互作用的角度来看,药物依从障碍又可分为患者因素、医务工作者因素和医疗体系因素3方面。事实上,三分法中的患者因素相当于五分法中的患者因素和社会经济因素,医务工作者因素相当于情景因素和治疗因素。

1.3 二分法

2005年,英国医疗服务体系的国家协调中心(National Coordinating Centre for National Health Service)区分了故意不依从和非故意不依从^[22]。故意不依从(Intentional nonadherence)主要面对的是可以感知到的、有意识的依从障碍,如疾病感知和健康信念。这部分个体缺乏药物依从的动机,适合采用动机面谈(Motivational interviewing)和健康教育(Health coaching)等干预方式。非故意不依从(Unintentional nonadherence)主要面对的是实际障碍,如身体残疾(身体不灵活)、认知障碍(记忆力下降)和处方复杂等。这部分个体缺乏药物依从的能力和机会,适合采用提醒、简化处方等干预方式。从这个角度来看,药物依从障碍又可以分为动机类障碍(故意不依从)和现实类障碍(非故意不依从)。

1.4 对上述药物依从障碍分类的评论

药物依从障碍的内容错综复杂,适宜的分类是编制量表、评估和针对性干预的框架基础。从有利于临床评估和干预的角度来看,分类既应涵盖依从障碍的主要内容,又应精炼(不宜太多、太细),还要体现一定的逻辑性。WHO的五分法分类全面、完整,是其他分类的基础,其不足在于:第一,二级分类较多,不适宜直接用于临床,几乎每一种以WHO五分法为框架的综述都包含有非常多的二级内容,如Kardas P等^[18]将其具体为771个单独因素项、Devine F等^[19]梳理出58种具体障碍;第二,五分法的五种构成不平衡,通常患者因素的二级内容较多,而情景因素的二级内容较少,甚至为零(如Devine F等^[19]的综述)。相对而言,三分法和二分法更为简洁、明晰,但需要注意的是:(1)患者、医务工作者和医疗体系的三分法,强调的是三者之间的相互作用,而且三者中的任何一个都具有丰富的二级内容;(2)二分法将药物不依从区分为故意不依从和非故意不依从,有一

定的评估和干预意义,但现实情况往往更复杂。最后,分类应具有一定的逻辑性,如Goh H等^[23]以WHO的五分法为框架,将风湿病的依从障碍形象化为手掌模型(Hand model)——一个手指代表一类影响因素,就有助于理解。

2 药物依从障碍的测量工具

2.1 现有测量工具的内容特征

40多年来,药物依从性研究发展出了许多测量工具。Nguyen TM等^[17]对1981—2012年间的43个药物依从性量表进行系统综述,将依从量表划分为5组,即服药行为、服药行为兼有依从障碍、依从障碍、与依从相关的信念、与依从相关的信念兼有依从障碍。通过简单的频次统计,分析该综述列出的各个量表所涉及的依从障碍,发现遗忘、药物副作用、服药必要性信念缺乏等是最常见于量表的依从障碍(见表1),而“依从障碍”组所涉及的障碍主要为服药自我效能低。

表1 43个药物依从量表所涉及的依从障碍表现频次统计

药物依从障碍表现	频次
遗忘	14
药物副作用	10
服药必要性信念缺乏	9
服药自我效能低	4
药物获取不方便	4
服药麻烦 服药方案复杂	4
药物剂量大	3
粗心	3
失约	2
高钠盐摄入	2
生活方式障碍	2
自我管理功能低下	2
……	1

注:本表是对Nguyen TM等^[17]的论文中所列药物依从障碍的频次统计,其中频次为1的障碍太多,为节省篇幅未逐一列出

2.2 现有测量工具的方法特征

根据Nguyen TM等^[17]的综述,专门测量依从障碍的量表极少,依从障碍多与服药行为或相关信念一起测量。近年来,专门测量依从障碍的工具逐渐增多。这批工具大致可以分为两类:量表(Scale)和检查表(Checklist)。

量表方面,既有采用单个量表的,也有采用多个量表组合起来测量的(下文简称“组合测量”)。单个的依从障碍量表,如Müller S等^[24]编制的依从障碍问卷(Adherence barriers questionnaire, ABQ),专门测量患者因素,采用Likert 4点评分,共3个维度(故意依从障碍、医疗体系依从障碍和非故意依从障碍),共14个题项,各维度和总问卷的内部一致性系数分别为0.65、0.75、0.71和0.82;Moss AC等^[25]编制的美沙拉明治疗溃疡性结肠炎的依从障碍筛查表,采用Likert 5点评分,共10个题项(没有分维度),其内部一致性系数为0.82;Lee S等^[26]修订的改良药物依从检查表(Modified drug adherence work-up, M-DRAW),采用Likert 4点评分,共13个题项,内部一致性系数为0.74。组合测量,如健康行为过程模型(Health action process approach, HAPA)^[27],主张采用

多个量表组合测量9个内容。在量表形式上,除了常用的Likert评分,也有使用直观视觉模拟标尺(Visual analogue scale),如Newman-Casey PA等^[28]用于青光眼药物依从障碍调查的工具——障碍情景调查问卷(Barrier scenario survey questions)。

检查表方面,Xavier D等^[16]在印度进行的一项针对急性冠脉综合征患者的多中心开放随机对照试验(RCT)中,研究人员在查阅文献的基础上准备了一个依从障碍检查表,包括7项药物依从障碍和3项生活方式依从障碍,用于确认患者的依从障碍。Venditti EM等^[29]在青少年2型糖尿病口服药依从障碍研究中,使用的也是研究人员统一制定的包含12个障碍在内的检查表。但这两个检查表都没有进行信效度检验。

2.3 对上述药物依从障碍测量工具的评论

药物依从障碍的测量是对分类的操作化体现,是药物依从障碍用于依从性干预的必经途径。对比药物依从障碍的分类和测量,可见分类内容涉及面广、错综复杂,往往有几十甚至上百种障碍,而现有的绝大多数测量则集中于遗忘、药物副作用和服药必要性信念缺乏等少数内容,二者在内容量上存在较大差异。当然,某些分类确实太细,甚至内容间彼此重叠,如果全部容纳于一个问卷里势必显著增加测试工作量,不利于实际操作。而且,药物依从障碍的内容具有多样性和复杂性,与量表编制所要求的较高内部一致性冲突,难以兼顾于同一个问卷内。但是,药物依从测量应该追求内容的相对完整性和较高的信效度。基于此,组合测量是不错的选择,即针对药物依从障碍的不同内容,组合不同的、具有较高信效度的问卷进行测试。

药物依从障碍测量工具研制还需注意以下问题。第一,注意药物依从障碍的疾病、药物和给药途径的特殊性。比如相比其他疾病(如心血管疾病),HIV和精神类疾病的“污名效应”和负面标签会更明显;相比其他药物(如心血管药物),抗精神病药物和抗结核药物副作用可能更明显;相比常规的口服药,治疗糖尿病的注射剂、治疗哮喘的喷雾剂、治疗眼病的滴眼液等的给药途径明显不同。第二,尚需考证未做信效度检验的检查表用于依从研究的合理性与科学性。相比量表,检查表在编制和使用上更为简单,似乎也能解决内容多样性与量表内部一致性的冲突,在Xavier D等^[16]以及Venditti EM等^[29]的研究中使用也比较成功。不过,检查表能否取代具有较高信效度的量表尚需后续研究证实,这也是未来研究需要解决的问题。第三,为了方便临床应用,药物依从障碍量表要尽可能地追求简洁。Moss AC等^[23]编制的美沙拉明治疗溃疡性结肠炎的依从障碍筛查表,1年的随访发现^[30],只有问卷的第6项(药物重要性)和第10项(对药物副作用的担忧)与患者的药品持有率(一种相对客观的药物依从性评估方法)显著相关^[9],如此则可将该表简化为两项。这两项内容实际上是药物信念问卷(Beliefs about medicines questionnaire, BMQ)^[31]的两个维度内容,即服药必要性和服药顾虑。其他的药物依从

障碍测量工具是否也能更简化,这尚需后续研究证实。

3 药物依从障碍的针对性干预

3.1 基于理论构建的药物依从障碍针对性干预:行为改变研究

药物依从性干预本身是一个促使患者从不服药到服药的行为改变过程。近年来,源于心理学和社会学研究的行为改变理论陆续被用于药物依从研究中,从而为药物依从障碍研究与针对性干预提供了新的思路。行为改变理论是一系列理论的统称,不同理论对药物依从的解释不同。

3.1.1 “能力-机会-动机”行为模型 Michie S等^[32]提出了“能力-机会-动机”行为(Capability, opportunity, motivations-behavior, COM-B)模型,并将其形象化为一个行为改变轮(Behavior change wheel, BCW),认为能力、机会和动机是行为改变缺一不可的要素。具体到药物依从性,成功的服药行为需要具备能力、机会和动机三个因素,缺一不可。其中,能力包括生理的(身体灵活性、视力)和心理的(知识、记忆),机会包括生理的(就医方便性、医保情况)和社会的(社会支持、社会准则和污名),动机包括反射性动机(自信、信念)和无意识动机(情绪)^[33]。根据COM-B模型,Brown TJ等^[34]编制了依从障碍确认问卷(Identification of medication adherence barriers questionnaire, IMAB-Q)。

3.1.2 理论领域框架 理论领域框架(Theoretical domains framework, TDF)整合了众多的行为改变理论,以用于药物依从的干预^[35]。Cane J等^[35]用判别内容效度和聚类分析检验了TDF的效度,最终得到14个领域(Domains)共计84个成分概念(Component constructs),并认为在设计行为干预时,TDF与COM-B模型吻合良好。Allemann SS等^[14]系统回顾了药物依从研究文献中的干预方法和患者决定因素(即药物依从障碍),将二者一一配对,并根据TDF的理论框架,将配对分为11个领域(较Cane J等^[35]的分类少了3个),每个领域内有若干个内容概念。与COM-B模型采用定量研究的方法(编制量表进行问卷调查)不同,TDF采用定性研究的方法。Presseau J等^[27]就曾经以TDF对心肌梗死患者进行访谈,来确认患者可能存在的依从障碍。

3.1.3 健康行为过程模型 健康行为过程(Health action process approach, HAPA)模型^[27],认为行为形成包括两个阶段(动机阶段和意志阶段),共计9个内容(风险感知、结果期盼、自我效能、意图、行为计划、应对计划、行为控制、社会支持、阻碍与资源),其中自我效能、社会支持、阻碍与资源3个内容在两个阶段均起作用。HAPA一般采用问卷调查进行定量研究,但不是采用一个量表来测试理论模型的全部内容,而是组合测量。

3.2 直接的药物依从障碍针对性干预:临床研究

目前,药物依从的临床干预效果整体上均不太理想,绝大多数研究都具有较高的偏倚风险(Risk of bias)^[9]。高质量的药物依从干预临床研究要求同时满足:RCT设计、偏倚风险低、包含主要临床结果。Nieuwlaat

R等^[9]从182项RCT设计(截至2013年)的药物依从干预研究(不分病种)中仅挑选出17项高质量研究,系统分析发现仅有5项研究同时促进了药物依从性和临床结果,但即使最为有效的干预也没有对依从性或临床结果产生巨大的促进作用。Fuller RH等^[36]分析了冠心病患者的药物依从性干预研究(截至2016年11月,包括Nieuwlaet R等^[9]综述中的相关文献),其中满足RCT设计、同时测量依从性和临床结果条件的试验有17项,但大多数具有较高的偏倚风险,而且只有3项研究同时提升了药物依从性和临床结果,即短信提醒、固定剂量联合用药(Fixed-dose combination pill)和社区干预。在某种程度上,这3项研究都是针对药物依从障碍的研究,短信提醒针对遗忘,固定剂量联合用药针对药物太多和处方复杂,而社区干预则是严格基于依从障碍确认的药物依从针对性干预。该社区干预是Xavier D等^[16]在印度进行的一项多中心、开放性RCT,方法是让培训后的社区医务人员对急性冠脉综合征患者的药物和生活方式依从性进行干预,1年后,干预组患者的药物和生活方式依从性以及除舒张压和心率之外的临床指标均显著优于对照组。这项研究最大的亮点在于让受过培训的社区卫生人员帮助患者讨论、明确和分析依从障碍,并提供个性化的、患者能接受的干预方式。研究人员为之准备了一个依从障碍清单(但未做信效度检验),其中药物依从障碍包括缺乏知识、对药物的态度、经费问题、购药和就医方便性、处方的复杂性、药物副作用、缺乏家庭支持,生活方式依从障碍包括缺乏知识、不利的环境、缺乏家庭支持。该依从障碍清单虽然未进行前期信效度检验,但似乎并未对试验产生消极影响,可能是因为其基本涵盖了现有研究发现的主要依从障碍。

3.3 对上述药物依从障碍干预的评论

有效的干预需要先确认患者依从障碍的原因,根据依从障碍的原因来确定干预措施^[4,16,33]。这是因为,单一手段的干预(如短信提醒、智能手机APP互动等不一定有效^[4],还可能激起某些患者的反感(尤其是那些故意不依从的患者)^[33];而同时采取多种干预方式的综合干预措施(如减少服药次数,多方面的、频繁的人工监测以及随访和教育等)往往费时费力、复杂而昂贵,不利于在临床广泛推广^[3,5,9]。在未来,大而全、一概而论的干预取向(One-size-fits-all approach)很可能被基于药物依从障碍确认的定制干预取向(Tailored intervention approach)所取代。

目前,绝大多数药物依从障碍研究质量不高,这给未来研究提供了很大的空间。未来需要更多高质量、多视角的药物依从障碍研究。药物依从障碍研究还需注意以下问题。第一,需要明确药物依从障碍研究不是单纯的行为或心理调查,而是严谨的临床研究;第二,采用RCT设计并严格控制偏倚风险,这将是高质量临床研究的基础要求;第三,在研究中涵盖主要临床结果,这将是高质量临床研究的标配;第四,至少1年或者1年以上的随访时间。源于行为改变理论的COM-B、TDF和HAPA

三种模型,为药物依从障碍研究提供了新思路,但是其内容表述还带有明显的心理学特征,术语和研究方法也与临床研究有一定差异,尚需与临床研究进一步融合。

从药物依从障碍的研究历史来看,早期以及相当长一段时间以调查、梳理依从障碍的构成为主;20世纪90年代的研究关注患者对疾病的感知和药物信念等内容,而且药物依从测量与药物依从障碍测量往往混在一起;21世纪初,药物依从障碍的研究者开始研制专门的药物依从障碍测量工具;近期,行为改变理论进入药物依从障碍研究,药物依从障碍评估被用于临床干预。这是一个研究方法逐渐升级、研究内容逐步精炼集中的过程。

4 结语

药物依从性干预的根本目的在于提升疾病治疗效果、改善疾病结局并节省费用。在医药技术突飞猛进的今天,药物依从性差已成为慢性疾病治疗的瓶颈,而药物依从障碍研究不足则是药物依从性干预的瓶颈。将药物依从障碍作为一个专门的研究对象,以高质量临床研究的方法设计,对药物依从障碍的构成、分类、测量工具及在针对性干预中的应用进行深入研究,将是突破药物依从性干预瓶颈以及提升疾病治疗效果的关键。在未来的药物依从障碍研究中,研制简洁、有效的药物依从障碍测量工具尤为迫切。

参考文献

- [1] World Health Organization. *Adherence to long term therapies: evidence for action*[R]. Geneva: World Health Organization, 2003:7.
- [2] BANSILAL S, CASTELLANO JM, GARRIDO E, et al. Assessing the impact of medication adherence on long-term cardiovascular outcomes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016,68(8):789-801.
- [3] ARMSTRONG PW, MCALISTER FA. Searching for adherence: can we fulfill the promise of evidence-based medicines?[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016,68(8):802-804.
- [4] HO PM, BRYSON CL, RUMSFELD JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes[J]. *Circulation*, 2009,119(23):3028-3035.
- [5] OSTERBERG L, BLASCHKE T. Adherence to medication [J]. *N Engl J Med*, 2005,353(5):487-497.
- [6] HEISLER M. Do patient-centered medical homes enhance patients' medication adherence? Findings on the next frontier in quality improvement[J]. *Ann Intern Med*, 2017,166(2):146-147.
- [7] DYBUL M, FAUCI AS, BARTLETT JG, et al. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents[J]. *Ann Intern Med*, 2002,137(5):381-433.
- [8] O'GARA PT, KUSHNER FG, ASCHEIM DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2013,127(4):529-555.
- [9] NIEUWLAAT R, WILCZYNSKI N, NAVARRO T, et al.

- Interventions for enhancing medication adherence[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 11(2):85-86.
- [10] 郝婷,张金钟.天津市河北区部分高血压患者药物利用及用药依从性调研[J]. *中国药房*, 2016, 27(27):3759-3761.
- [11] 胡金伟,尹文强,赵延奎,等.基本药物制度背景下慢性病患者用药依从性影响因素分析[J]. *中国公共卫生*, 2017, 33(7):1051-1053.
- [12] 邢冬梅,康立源,张俊华,等.药物依从性影响因素及策略分析[J]. *中国新药与临床杂志*, 2014, 33(3):174-178.
- [13] 秦文哲,徐凌忠,毕鹏飞.老年慢性病患者用药依从性研究进展[J]. *中国卫生事业管理*, 2018, 35(5):350-353.
- [14] ALLEMANN SS, NIEUWLAAT R, VAN DEN BEMT BJ, et al. Matching adherence interventions to patient determinants using the Theoretical Domains Framework[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7(11):429-440.
- [15] BAROLETTI S, DELL'ORFANO H. Medication adherence in cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2010, 121(12):1455-1458.
- [16] XAVIER D, GUPTA R, KAMATH D, et al. Community health worker-based intervention for adherence to drugs and lifestyle change after acute coronary syndrome: a multicentre, open, randomised controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(3):244-253.
- [17] NGUYEN TM, LA CAZE A, COTTRELL N. What are validated self-report adherence scales really measuring: a systematic review[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 77(3):427-445.
- [18] KARDAS P, LEWEK P, MATYJASZCZYK M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews[J]. *Front Pharmacol*, 2013, 4(11):91-107.
- [19] DEVINE F, EDWARDS T, FELDMAN SR. Barriers to treatment: describing them from a different perspective[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2018, 12(1):129-133.
- [20] MILLER NH, HILL M, KOTTKE T, et al. The multilevel compliance challenge: recommendations for a call to action: a statement for healthcare professionals[J]. *Circulation*, 1997, 95(4):1085-1090.
- [21] KOLANDAIVELU K, LEIDEN BB, O'GARA PT, et al. Nonadherence to cardiovascular medications[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(46):3267-3276.
- [22] VRIJENS B, DE GEEST S, HUGHES DA, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 73(5):691-705.
- [23] GOH H, KWAN YH, SEAH Y, et al. A systematic review of the barriers affecting medication adherence in patients with rheumatic diseases[J]. *Rheumatol Int*, 2017, 37(10):1619-1628.
- [24] MÜLLER S, KOHLMANN T, WILKE T. Validation of the Adherence Barriers Questionnaire: an instrument for identifying potential risk factors associated with medication-related nonadherence[J]. *BMC Health Serv Res*, 2015. DOI:10.1186/s12913-015-0809-0.
- [25] MOSS AC, CHAUDHARY N, TUKEY M, et al. Impact of a patient-support program on mesalamine adherence in patients with ulcerative colitis: a prospective study[J]. *J Crohns Colitis*, 2010, 4(2):171-175.
- [26] LEE S, BAE YH, WORLEY M, et al. Validating the Modified Drug Adherence Work-Up (M-DRAW) tool to identify and address barriers to medication adherence[J]. *Pharmacy*, 2017, 5(3):52-61.
- [27] PRESSEAU J, SCHWALM JD, GRIMSHAW JM, et al. Identifying determinants of medication adherence following myocardial infarction using the Theoretical Domains Framework and the Health Action Process Approach[J]. *Psychol Health*, 2017, 32(10):1176-1194.
- [28] NEWMAN-CASEY PA, ROBIN AL, BLACHLEY T, et al. Most common barriers to glaucoma medication adherence: a cross-sectional survey[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(7):1308-1316.
- [29] VENDITTI EM, TAN K, CHANG N, et al. Barriers and strategies for oral medication adherence among children and adolescents with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 139(5):24-31.
- [30] MOSS AC, LILLIS Y, EDWARDS GEORGE JB, et al. Attitudes to mesalamine questionnaire: a novel tool to predict mesalamine nonadherence in patients with IBD[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(12):1850-1855.
- [31] HORNE R, WEINMAN J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness[J]. *J Psychosom Res*, 1999, 47(6):555-567.
- [32] MICHIE S, VAN STRALEN MM, WEST R. The behaviour change wheel: a new method for characterising and designing behaviour change intervention[J]. *Implement Sci*, 2011, 6(1):42-54.
- [33] EASTHALL C, BARNETT N. Using theory to explore the determinants of medication adherence; moving away from a one-size-fits-all approach[J]. *Pharmacy*, 2017, 5(3):50-59.
- [34] BROWN TJ, TWIGG M, TAYLOR N, et al. *Final report for the IMAB-Q study: validation and feasibility testing of a novel questionnaire to identify barriers to medication adherence*[R]. London:Pharmacy Research UK, 2017:1-50.
- [35] CANE J, O'CONNOR D, MICHIE S. Validation of the theoretical domains framework for use in behaviour change and implementation research[J]. *Implement Sci*, 2012, 7(1):37-54.
- [36] FULLER RH, PEREL P, NAVARRO-RUAN T, et al. Improving medication adherence in patients with cardiovascular disease: a systematic review[J]. *Heart*, 2018, 104(15):1238-1243.
- [37] PALMER MJ, BARNARD S, PEREL P, et al. Mobile phone-based interventions for improving adherence to medication prescribed for the primary prevention of cardiovascular disease in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 18(6):1-32.

(收稿日期:2018-06-04 修回日期:2018-08-21)
(编辑:余庆华)