

使用混合藥物Polypill作為心血管疾病的 預防策略之評估

莊筱婷 簡國龍*

雖然利用生活習慣的改變是防治心血管疾病的基石，但是大多數人無法長期有效地持續進行行為矯正，來維持促進心血管健康。因此，利用包含aspirin、降血壓及降血脂藥物的混合藥劑“Polypill”來預防心血管疾病成為一個值得注意的預防策略。目前關於Polypill的藥效及不良反應之臨床試驗結果顯示出，Polypill是預防心血管疾病的良好策略，並且在醫師及病人對於使用Polypill的態度也顯示有一定可行性。然而，對於Polypill藥物中的組成成分、劑量及藥物的效果和安全性仍需更多的研究來評估，而且也需要進一步地研究Polypill是否能降低心血管疾病發病率及在發展中國家的成本效益分析。(台灣衛誌 2012；31(3)：217-227)

關鍵詞：藥物、Polypill、心血管疾病的預防

前 言

心血管疾病的預防一直都是公共衛生上很重要的議題，台灣行政院衛生署統計十大死亡原因，心血管疾病的排名一直被列為前三名[1]。根據聯合國在2011年的報告，心血管疾病列為非傳染性疾病中的防治重點。

根據98年度單方藥品健保申報，排行前三名均屬於降血壓藥物，而降血脂藥物也進入前十名[2]。因為有多方面的病因會造成心血管疾病，因此在治療過程中通常都需要聯合多種藥物。但這種治療方式，一方面會增加患者的經濟負擔，另一方面繁瑣的服藥過程也使治療的順應性變差[3,4]。若可以將多種藥物合併，將可把每次所需服用的藥物減少，應可改善對於藥物治療的順

應性[5,6]。根據將藥物治療簡單化的概念，“Polypill”藥劑就是將多種藥物成分(如：降血壓或降血脂藥物)放置於一顆藥丸中，來降低需要準備多種服用藥物的複雜性。

過去傳統的藥物治療是給有檢測出高血壓或高血脂之患者使用，但是有許多發生心血管疾病者是在血脂、血壓並未發現異常的情況下發生的，因此Polypill的預防策略就是針對心血管疾病高危險族群，例如：高齡族群，雖然血壓或血脂仍在目前標準範圍內的人，但因年齡的增加也會提高心血管疾病風險，若將這群人加入預防保健的計畫中，希望可以進一步降低心血管疾病的發生率。目前已有建議將55歲以上的較高危險族群加入Polypill的預防計畫[7]。近年來陸續有與Polypill成效及接受度相關的研究被發表。利用美國國家健康與營養調查研究(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)的資料分析，美國年齡55歲以上沒有心肌梗塞的成年人使用Polypill相關成分的藥物，其研究顯示Polypill可以降低心血管疾病的發生率[8]。全世界死因有30%是心血管疾病所致，其中有80%的死亡個案發

國立台灣大學公共衛生學院流行病學與預防醫學研究所

*通訊作者：簡國龍

聯絡地址：台北市中正區徐州路17號

E-mail: klchien@ntu.edu.tw

投稿日期：100年12月15日

接受日期：101年5月16日

生在開發中國家[9]。且其中影響藥物治療的順應性及持續性的重要因素就是醫療經費[10]，然而在開發中國家並沒有足夠的醫療資源可以去防治面對心血管疾病，若要實行Polypill預防的策略，擴大預防族群，成本效益的分析是不可被忽略的。

本文將回顧Polypill的臨床試驗結果及成本效益的分析，另外，Polypill的預防策略可能會影響其他健康促進的預防(如生活習慣)，所以文中也討論Polypill預防策略的利與弊。

何謂Polypill？

高血壓、高血脂是心血管疾病之重要危險因子，若能修飾這些危險因子將可以避免心血管疾病發生的可能[11,12]。根據這些控制血壓、血脂之藥物對於心血管疾病预防的成效，於是有Polypill的概念被提起[13,14]，即一個藥劑中含有多種藥物成分，如 β -blocker、statins、angiotensin converting enzyme(ACE) inhibitors、thiazide diuretics或aspirin (表一)[15]。2003年，Wald與Law進行統合分析(meta-analysis)，提出六種藥物的組合，包含statin、三種半劑量的降血壓

藥物、folic acid及aspirin，稱此混合藥物為Polypill，研究統計推估的結果顯示，若給55歲以上的人一天服用一顆可以降低88%心血管疾病風險及80%中風風險[7]；另外，他們也評估使用Polypill作為初級預防的策略，預期將有三分之一的人可以將心血管疾病或是中風發生的時間延後11年。

臨床試驗的評估

Wald與Law於2003指出使用Polypill可以降低80%以上的心血管疾病及中風風險[7]。近年也陸續有幾篇針對Polypill的臨床試驗結果被提出，本文利用PubMed進行搜尋，關鍵字為Polypill，並再更進一步的檢視所搜尋文獻中的參考資料，獲取相關研究結果，摘要於表二。

藥效

在2011年的雙盲臨床試驗[16]，受試者378位，隨機分派為兩組，一組服用Polypill (aspirin 75 mg、lisinopril 10 mg、thiazide 12.5 mg、simvastatin 20 mg)，另一組則服用安慰劑。試驗結果與安慰劑組比較，可以觀察到使用Polypill可以讓血壓顯著平均下降

表一 Polypill的成分[15]

藥名	劑量*	藥物機制	主要作用	不良反應
Aspirin (anti-platelet agent)	50–100 mg	血小板COX-1抑制劑	干擾血小板凝集	腸胃不適、增加血流時間、過敏反應
Simvastatin or atorvastatin (lipid-lowering agent)	10–80 mg	HMG CoA還原酶抑制劑	降低低密度脂蛋白、增加高密度脂蛋白	腸胃不適、肌痛、肝炎
Atenolol (β -blocker)	50 mg	競爭性地阻擋 β_1 腎上腺素接受器	降低血壓及心跳速度	心跳緩慢、低血壓、第二級或第三級房室傳導阻滯(AV block)、頭暈、疲憊
Ramipril or lisinopril (ACE Inhibitor)	5–40 mg	競爭性抑制血管張力素轉換酶	降低血壓	水腫(少見)、乾咳、疹、改變味覺、蛋白尿、血鉀過高
Hydrochlorothiazide (thiazide diuretic)	12.5 mg	抑制遠曲小管 $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ 的運輸	利尿劑降低血壓	血鉀過低、增加血脂肪濃度、痛風

*依混合需求可以調整。

表二 初級預防之試驗結果摘要

研究 (國家)	研究 設計	樣本	追蹤 時間	介入	結果				
					血壓 (mmHg) 下降值 (Baseline)	低密度脂蛋白 (mmol/l) 下降值 (Baseline)	總膽固醇 (mmol/l) 下降值 (Baseline)	三酸甘油酯 (mmol/l) 下降值 (Baseline)	疾病危險性 下降估計值 CVD 中風
Soliman EZ, et al; RCT 2011[19] (Sri Lanka)	N=216 40歲以上，心血管病高危險 群(十年心血管風險分數值≥ 20%)，且未使用與Polypill成 分相關的藥物；排除已有心 血管疾病或肝、腎疾病等其 他重大疾病者。	3個月	試驗組：Polypill (aspirin 75 mg、simvastatin 20 mg、 lisinopril 10 mg、thiazide 12.5 mg) 對照組：一般藥物治療	28.8/- (165.6/-)	--	1.4 (6.1)	--	32.7%	--
PILL Collaborative Group; 2011[16] (Australia, Brazil, India, Netherlands, New Zealand, United Kingdom and United States)	RCT 雙盲 N=378 18歲以上之成年人，且是心 血管疾病之高危險群(5年心 血管風險分數值≥7.5%)；排 除使用與Polypill成分相關藥 物的人，另外有糖尿病及腎 疾病患者也被排除。	12週	試驗組：Polypill (aspirin 75 mg、lisinopril 10 mg、thiazide 12.5 mg、simvastatin 20 mg) 對照組：安慰劑	9.9/5.3 (134/81)	0.8 (3.7)	0.8 (5.6)	0.2 (--)	60%	56%
Malekzadeh F, et al; 2010[18] (Iran)	RCT 雙盲 N=475 50-79歲，沒有心血管病、 高血壓、高血脂，且未服用與 Polypill成分相關的藥物。	12個月	試驗組：Polypill (aspirin 81 mg、enalapril 2.5 mg、 atorvastatin 20 mg、thiazide 12.5 mg) 對照組：安慰劑	4.5/1.6 (124.8/78.4)	0.46 (2.97)	0.63 (5.26)	0.16 (1.42)	34%	21%
TIPS;2009[17] (India)	RCT 雙盲 N=2053 45-80歲無心血管疾病者，但 擁有一個以上的心血管疾病之 危險因子。排除使用與Polypill 成分相關藥物的人，另外有肝 功能異常、氣喘、懷孕或哺乳 也被排除。	16週	試驗組：Polypill (Simvastatin 20 mg、thiazide 12.5 mg、 atenolol 50 mg、ranipril 5 mg、 aspirin 100 mg) 對照組：其他八組用藥組合	7.4/6 (134.8/85.6)	0.7 (3.0)	0.83* (4.7)	0.20 (2.0)	62%	48%

RCT：randomized controlled trial隨機分派臨床試驗；CVD：cardiovascular disease心血管疾病。
兩組(單服simvastatin v.s. Polypill)與未服用simvastatin之對照組比較的下降值，兩組(單服simvastatin v.s. Polypill)下降值無差異(差0.13 mmol/L，95% CI=-0.02-0.28; p=0.097)。

9.9 [95%信賴區間(confidence interval, CI) = 7.7-12.1]/ 5.3 (95% CI= 3.9-6.7) mmHg, 總膽固醇平均下降0.8 (95% CI=0.7-1.0) mmol/L, 低密度脂蛋白平均下降0.8 (95% CI= 0.6-0.9) mmol/L, 三酸甘油酯平均下降0.2 (95% CI= 0.12-0.3) mmol/L。類似的結果也出現在印度TIPS(The Indian Polycap Study)研究的雙盲臨床試驗[17]中, 有2,053名45-80歲且無心血管疾病的受試者被隨機分派為九組, 一組是服用Polypill (thiazide 12.5 mg、atenolol 50 mg、ramipril 5 mg、simvastatin 20 mg、aspirin 100 mg), 有三組分別單獨服用thiazide、simvastatin、aspirin, 三組分別選擇三種降血壓藥物的其中兩種, 一組服用三種降血壓藥物, 一組服用三種降血壓藥物再加上aspirin。試驗結果以未服用降血壓藥物的組別來做比較, 服用Polypill的血壓顯著平均下降了7.4 (95% CI = 6.1-8.1)/ 5.6 (95% CI= 4.7-6.4) mmHg, 下降的程度與服用三種降血壓藥物無論有無加aspirin的兩組相同。在降血脂的部分, 與未服用simvastatin的組別相比, 服用Polypill的三酸甘油酯(下降值0.20 mmol/L, 95% CI= -0.03-0.36)、總膽固醇(下降值0.83 mmol/L, 95% CI= 0.75-0.92)及低密度脂蛋白(下降值0.70 mmol/L, 95% CI=0.62-0.78)皆有顯著的下降, 不過低密度脂蛋白在單獨服用simvastatin組下降(0.83 mmol/L, 95% CI=0.72-0.93, $p=0.04$)較多一些。

然而, 上述的兩個試驗的血壓及低密度脂蛋白下降值均低於Wald與Law的研究結果, 這可能是受到的血壓及血脂的基準值而影響, 隨著受試者受試前的血壓值愈高, 血壓下降的值愈多[12], 不過也有可能是藥物間交互作用的影響或是病人順應性問題。2010在伊朗同樣以安慰劑為對照組的雙盲臨床試驗[18], 475名50-79歲無心血管疾病、高血壓和高血脂的受試者。服用Polypill的血壓值顯著平均下降4.5/1.6 mmHg、低密度脂蛋白平均下降0.46 mmol/l、總膽固醇平均下降0.63 mmol/l、三酸甘油酯平均下降0.16 mmol/l。此試驗下降的值更少, 本篇有報告病人的順應性並不理想, 可能影響試驗的結果。

近期還有一個開放標籤(open-label)的跨國性臨床試驗[19], 在斯里蘭卡的216名無心血管疾病者, 隨機分派105人於試驗組服用Polypill (aspirin 75 mg、simvastatin 20 mg、lisinopril 10 mg、thiazide 12.5 mg)及111人於對照組依然維持平常的治療。無論是試驗組還是對照組的收縮壓(分別為-28.8±24.9和-26.9±25.7 mmHg)、總膽固醇(-1.4±1.2和-1.0±1.6 mmol/L)都有下降, 且兩組降低的差並沒有顯著差異, 兩組收縮壓及總膽固醇的差分別為1.9 (95% CI= -5.1-8.9) mmHg ($p= 0.60$)、0.4 (95% CI= 0.0-0.8) mmol/L ($p=0.07$)。由此篇結果可見, 若服用Polypill的成效與以多個個別藥物獨立使用的成效是沒有差異的, 如此, 應進一步討論藥物的不良反應是否有差, 甚至也要評估是否有好的成本效益。

藥物的不良反應

隨著服用的藥物成分愈多, 不良反應會增加, 但Polypill引起的不適與獨立服用藥物並無差異[17]。服用Polypill者有58%報告有不良反應, 而服用安慰劑有42% ($p = 0.001$), 不過大部分的不良反應並不導致停藥, 服用Polypill及安慰劑的停藥率分別為23%和18%, 其相對危險性(relative risk, RR) = 1.33(95% CI= 0.89-2.00, $p = 0.2$), 而大部分的不良反應發生在前兩週[16]。Wald與Law也指出服用Polypill約有8-15%的人會有不良反應。而在2011 開放標籤的臨床試驗中, 其不良反應在服用一般藥物與Polypill之間也沒有不同[19]。

進行中的研究

因為Polypill使用上的方便性, 目前有許多研究正在進行評估其臨床成效[20]。TIPS將繼續評估(TIPSK) 500名受試者Polypill的劑量。FOCUS (Fixed Dose Combination Drug (Polypill) for Secondary Cardiovascular Prevention)的研究計畫主要是針對不同社經地位的人進行心血管事件的評估。而UMPIRE (Use of a Multidrug Pill

In Reducing Cardiovascular Events)為一個跨國的臨床試驗，將評估心血管疾病高危險族群在接受Polypill與一般藥物治療試驗的結果，並收集各國對於藥物接受度的相關資料。其他開放標籤的臨床試驗還有在歐洲的PESCA (Polypill Effects on Sub Clinical Atherosclerosis Trial)、在澳洲Kanyini-GAP(Kanyini guidelines adherence with the Polypill)[21]的研究以及紐西蘭的IMPACT (Improving adherence using combination therapy)[22]。

Polypill對預防心血管疾病風險的評估

上述的臨床試驗[16-18]另外也進行了預防心血管疾病風險的相關分析(表二)，由於評估心血管疾病發生需要有一段長時間的追蹤時間，這些研究皆是利用現有的資料進行風險估計，而非真正臨床試驗的結果。研究估計結果顯示Polypill可減少35-62%心血管疾病的風險，減少21-56%中風風險。在開放標籤的臨床試驗中，服用一般藥物與Polypill的心血管疾病發生風險(分別-30.6±22.8和-32.7±26.0%)都有降低，兩組降低的差並沒有顯著差異，兩組降低的差為2.1(95% CI= -4.9-9.1)% (p=0.56) [19]。由於評估心血管疾病及中風事件的發生需要很長的研究時間，所以目前現有針對這些危險事件發生的評估多為統合資料分析，未來需要有更多的長期試驗來評估Polypill對心血管疾病預防的效益，證明預防策略在過去的整合資料分析結果中所見的疾病風險降低。

成本效益

將藥物Polypill用於更多的族群進行初級預防，在評估效益時，同時也要考慮成本。澳洲的預防計畫研究[23]評估了每人平均一年花費AU \$200在Polypill的預防性服用上，並且增加了500,000 QALYs (quality-adjusted life year)。使用Polypill可以有效地降低危險性，而且Polypill可預防全面性的風險，比使用單一藥物控制個別風險有更低

的成本，符合成本效益。

利用WHO的定義：介入治療所增加的成本效益比(incremental cost-effectiveness ratios, ICER)若小於國民生產毛額(gross national income, GNI)的三倍，則此介入治療符合成本效益。在各中低收入地區實施Polypill的預防，其所增加的成本效益比皆小於US \$1300/QALY，且這個值也小於當地國民生產毛額的三倍[24]。由此可知Polypill的預防策略在發展中國家的潛在可行性。

然而，在成本效益評估的部分也與心血管疾病之預防評估有相同的問題，研究不應該只是在假設情形下計算，而是要訂出確切的價格進行真實性的評估[25]。目前有一個正在進行中的UMPIRE研究將會評估Polypill的成本效益：若已開發國家提供資源來幫助開發中國家，則預期消費者每年支出——在印度為US \$19，其他發展中國家為US \$64，而在歐洲和其他已開發國家為US \$186，研究以這三種定價評估確定藥物使用的公平性[15]。

Polypill在公衛疾病初級與次級預防的角色

Polypill的概念期望能被用於初級與次級的預防(表三) [26]。次級預防主要是由醫師針對那些已有心血管疾病危險因子之患者開立處方，並定期監測危險因子是否有改善，依照危險因子的控制情形，可以依臨床指示增減藥物。而初級預防則不再只針對有心血管危險因子之患者，此策略將擴大可預防的族群，並且不需要醫師處方即可獲得藥物，也不需要監測危險因子的改變，但不良反應者，可因就診或個人因素而停藥，不會再有另外的服藥指示。醫師目前對次級預防的接受度比較高[19,27]。

分析本文所提及的研究為初級預防的臨床試驗，各研究納入族群為有符合標準之心血管疾病高危險群者，並排除已有過心血管疾病、糖尿病或肝、腎功能異常等其他重大疾病者。在次級預防中，服藥的人其危險因子的測量是有標準的，而在初級預防，擴大可預防族群是很重要的概念，但這樣的概

表三 Polypill初級與次級預防的比較[25]

	初級預防	次級預防
對象的基本標準	年齡(如 ≥ 55 歲)	心血管疾病的相關危險因子評估
服藥指示	主要為廣告和衛生教育	主要由醫師指示及部分的衛生教育
取得Polypill的方法	不需要處方，可能要簡單的篩檢 (如藥劑師)	處方
是否需要就診	否	是
監測心血管疾病的相關危險因子	不需要	要
監測不良反應的人	服藥者自己	醫師和病人
成本	藥物的費用、潛在不良反應的評估 或就診花費	藥物的費用、臨床上的檢驗費、潛 在不良反應的評估或就診花費
健康照顧可近性的障礙	無	有
參與健康影響研究評估*	要	要，但是可能比較少
目前醫師的接受度	低	中到高
預防實施的時間	長期	短期
藥物的取得與潛在影響	普遍可取得，有大規模潛在的影響	擴大範圍取得，有大量的潛在影響

* 關心自己是否有更健康而參與。

念需要有更明確的定義到底有誰是可預防的族群。雖然Polypill的成效比單一成分的藥物好，但是將藥物用於無症狀但有風險的族群，能有什麼原因會促使他們想服藥，其可行性還未能確定。事實上，針對初級預防計畫實施的族群條件僅限於55歲以上並不完整，也許可以藉由測量血脂和血壓，甚至是以抽菸或糖尿病等生活習慣或疾病的影響來做風險評估，舉例來說，對於有糖尿病患者而言，Polypill可降低較多的低密度脂蛋白[17]。若這些危險因子的篩檢成本可以在US \$1000以下，則此預防計畫除了可以考慮年齡之外，其他危險因子的評估也是值得被加入成為一個標準[24]。雖然這樣的篩檢結果顯示Polypill對高危險族群的利益會大於低危險族群，不過Polypill對非高危險族群的重要性依然是不變的。

藥物的爭議與討論

即使Polypill的成效在目前的臨床試驗及其他相關研究已有敘述，且也有研究指出Polypill在生物利用率的部分有其可行性[28]。雖然對於Polypill的成效、藥物的生物利用率、藥物的交互作用、安全性、病人及醫生的接受度等還仍需再進一步確定

[29,30]，仍有不少人抱持著懷疑的態度[15, 31](表四)。

但是根據目前研究可以發現實施Polypill是可被接受的，一個在倫敦的Polypill預防計畫[32]，2006年到2010年評估了Polypill的接受度以及效果，有269名年齡55歲以上且無心血管、腎或肝疾病者，每天服用Polypill (simvastatin 40 mg、amlodipine 2.5 mg、ndroflumethiazide 1.25 mg、ACE inhibitor 5 mg或angiotensin receptor blocker 4 mg及folic acid 0.8 mg)。共有222名(83%)受試者完成研究，其中有30名(11%)因咳嗽的症狀而將ACE inhibitor改為angiotensin receptor blocker。10名(4%)因其他症狀而停止服用其中一種以上的藥物，37名(14%)完全停藥，其中有8位因有不良反應，其他則因非藥物因素。在紐西蘭，針對17位一般家庭醫師調查對Polypill概念喜惡的原因，多數人認為這是一個簡單又方便的方法，而且可以增加順應性，但主要的缺點是不能選擇藥物的成分和劑量[33]。Polypill成分中的aspirin，用於一般無症狀者是一直有爭議性的，這可能會增加出血的狀況[34]；還有目前沒有足夠的證據可以支持folic acid可以預防心血管疾病[35]。另外，降血壓或降血脂藥物要選擇一種，也會影響效果或不良反

表四 Polypill的爭議[15]

	贊同Polypill	反對Polypill
預防對象	<ul style="list-style-type: none"> ●以人口為基礎的預防策略，成效會因預防的數量而有較大地影響。 ●針對主要的危險因子介入是合理的。 	<ul style="list-style-type: none"> ●Polypill不能依不同的單一危險因子進行危險性分層。 ●對健康的人進行藥物試驗是不合倫理的。
傳輸	<ul style="list-style-type: none"> ●價錢便宜，容易取得，比三級預防更有公平性。 ●對於個人危險因子的監測和治療較差的鄉村和資源較差地區，Polypill是一個解決問題的策略。 	<ul style="list-style-type: none"> ●即使Polypill有成效，但花費可能會超過預期。 ●可能會產生額外的或不必要的處方。
不良反應	<ul style="list-style-type: none"> ●每個成分的不良反應是已知的。 ●雖然有不良反應，但會帶來更大的好處。 	<ul style="list-style-type: none"> ●若發生不良反應，無法確定是哪一個成分所致。 ●健康的人一樣也有不良反應。
成本效益	<ul style="list-style-type: none"> ●Polypill 符合成本效益。 	<ul style="list-style-type: none"> ●沒有試驗的資料評估。 ●資源應該用在最根本的預防策略上。

應的發生。舉例來說，atorvastatin的預防效果比simvastatin好[36]。而在劑量訂定的部分，若將降血壓藥物劑量調降為標準劑量的一半，雖然血壓下降的程度少了20%，但是副作用也會減少[12]。混合低劑量藥物的治療可以增加效能及減少副作用，Polypill各組成分的劑量應訂為一般標準劑量還是可以再降低？由於Polypill的藥物成分已在製藥時事先固定，所以不能依照個案的控制情形進行劑量的調整，藥物的成分也是，對於藥物適合在哪一個劑量或是哪一成分有較顯著的成效是未知的，是否能有固定的組成和劑量能確保大家都能得到最好的效益？

另外，有的人認為健康促進之初級預防不外乎就是衛生教育、飲食控制、增加活動量等行為或信念的改變，而Polypill的藥物介入可能會減少人對生活習慣的控制改善[37]。健康的生活方式可以顯著降低心血管等慢性病的發生或死亡風險，有一個良好的生活習慣一定是最優先的疾病預防策略。對於Polypill的預防策略是否會降低一般生活習慣的控制，一直是存在的爭議。但是控制個人的生活習慣並不容易，而且對危險因子的控制並未顯著，不易降低心血管疾病的風險[38]，未來要針對藥物及行為控制的預防策略要再進一步研究。

Polypill的成分包含降血壓及降血脂

之藥物，這些藥物在過去用於治療疾病。當血壓、血脂控制不良時，易導致心血管疾病及中風的發生，且從目前的證據已知Aspirin[39]、statin[40]、Atenolol[41]、ACE Inhibitor[42]、thiazide[43]在初級預防有明顯降低心血管疾病之證據。若將這些治療藥物轉為預防之用途，則有一個Polypill預防策略的管理機制是很重要的[44]，如產品標準化的製造程序(包含劑量、成分)、藥效及不良反應的評估、藥物交互作用的測試、產品的標籤規定及使用指示等。Polypill成效之試驗結果確實優於安慰劑，且不劣於一般單一服用多種藥物，將多種藥物混合成一個Polypill會因順應性較佳而更有利於控制，再加上標準化的監測及管理機制，即可降低預期與實際結果之間的差距。但面對所有的民眾或是醫生，Polypill的預防策略是利是弊都有不同的意見；擴大族群進行一個Polypill的藥物預防策略將會改變目前的照護模式、民眾的認知或是公共衛生上的政策[45,46]；在一般已開發國家無論是藥物或是行為上的介入皆可降低心血管發生的死亡率，然而在開發中國家可能會面臨資源不足或不完整的衛生政策等，使藥物介入的成效受到限制[47]；擴大族群的預防概念將會使有些不需要額外藥物控制的人或是藥物控制無效者皆獲得藥物控制，反而另外一些需

要藥物控制的人可獲得的治療不足[48]；此外，Polypill的預防策略用於無症狀的健康民眾是否符合目前醫療倫理準則，是否相關不良反應的發生將會影響其生活品質，以上要能實施Polypill的預防仍是會需要有更深入的討論。

Polypill的發展是有潛力的，但對是否用於全球的心血管疾病預防仍是有疑慮[49]。過去研究的Polypill成分不盡相同，而且人口組成也不太一樣，這都有待於未來的研究來釐清[16,31]。在2011年聯合國非傳染病會議中，製藥公司認為Polypill在發展中國家是一種可行的預防性措施，並且倡導Polypill在預防心血管疾病上，可以加強生活習慣和健康飲食的成效。他們認為Polypill的預防策略是一種『追求健康的行為』[50]，未來在醫療照護或是公共衛生上將可能會面臨Polypill的策略選擇。

總 結

Polypill的組成選擇可能影響到藥物的安全性和耐受性，且其預防的效益仍須更多方面的評估。雖然Polypill的預防策略尚需釐清之處，但目前研究也明確顯示出在醫師及病人方面使用Polypill的可行性。因此我們期待未來相關研究可以進一步探討Polypill在預防心血管疾病的角色，及從公共衛生的觀點來了解Polypill促進民眾的成效。

致 謝

感謝國科會計畫編號NSC 100-2325-B-002-065經費支持。

參考文獻

1. 行政院衛生署：民國99年死因結果摘要表。http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DisplayStatisticFile.aspx?d=81294&s=1。引用2011/11/20。Department of Health, Executive Yuan, R.O.C. (Taiwan). The summary of cause of death statistics in 2010. Available at: http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DisplayStatisticFile.aspx?d=81294&s=1. Accessed

- November 20, 2011. [In Chinese]
2. 行政院衛生署：98年度單方藥品健保申報排行。http://www.doh.gov.tw/CHT2006/other/ShowCopy.aspx?doc_no=74802&class_no=25。引用2011/11/20。Department of Health, Executive Yuan, R.O.C. (Taiwan). Rank of single-ingredient drugs by claims to National Health Insurance, 2009. Available at: http://www.doh.gov.tw/CHT2006/other/ShowCopy.aspx?doc_no=74802&class_no=25. Accessed November 20, 2011. [In Chinese]
3. Avorn J, Monette J, Lacour A, et al. Persistence of use of lipid-lowering medications - a cross-national study. *JAMA* 1998;**279**:1458-62.
4. Monane M, Bohn RL, Gurwitz JH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. The effects of initial drug choice and comorbidity on antihypertensive therapy compliance: results from a population-based study in the elderly. *Am J Hypertens* 1997;**10**:697-704.
5. Girvin B, McDermott BJ, Johnston GD. A comparison of enalapril 20 mg once daily versus 10 mg twice daily in terms of blood pressure lowering and patient compliance. *J Hypertens* 1999;**17**:1627-31.
6. Connor J, Rafter N, Rodgers A. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence? A systematic review. *Bull World Health Organ* 2004;**82**:935-9.
7. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;**326**:1419.
8. Muntner P, Mann D, Wildman RP, Shimbo D, Fuster V, Woodward M. Projected impact of polypill use among US adults: medication use, cardiovascular risk reduction, and side effects. *Am Heart J* 2011;**161**:719-25.
9. Gaziano TA. Cardiovascular disease in the developing world and its cost-effective management. *Circulation* 2005;**112**:3547-53.
10. Piette JD, Heisler M, Wagner TH. Cost-related medication underuse among chronically ill adults: the treatments people forgo, how often, and who is at risk. *Am J Public Health* 2004;**94**:1782-7.
11. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;**326**:1423.
12. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;**326**:1427.
13. WHO. Secondary Prevention of Non-Communicable Disease in Low and Middle Income Countries Through Community-Based and Health Service

- Interventions. Geneva: WHO, 2002.
14. Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet* 2002;**360**:2-3.
15. Dabhadkar KC, Kulshreshtha A, Ali MK, Narayan KM. Prospects for a cardiovascular disease prevention polypill. *Annu Rev Public Health* 2011;**32**:23-38.
16. Rodgers A, Patel A, Berwanger O, et al. An international randomised placebo-controlled trial of a four-component combination pill ("polypill") in people with raised cardiovascular risk. *PLoS One* 2011;**6**:e19857.
17. Yusuf S, Pais P, Afzal R, et al. Effects of a polypill (polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet* 2009;**373**:1341-51.
18. Malekzadeh F, Marshall T, Pourshams A, et al. A pilot double-blind randomised placebo-controlled trial of the effects of fixed-dose combination therapy ('polypill') on cardiovascular risk factors. *Int J Clin Pract* 2010;**64**:1220-7.
19. Soliman EZ, Mendis S, Dissanayake WP, et al. A polypill for primary prevention of cardiovascular disease: a feasibility study of the WHO. *Trials* 2011;**12**:3.
20. Clinicaltrials.gov. Basic search. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/search>. Accessed November 20, 2011.
21. Liu H, Patel A, Brown A, et al. Rationale and design of the Kanyini guidelines adherence with the polypill (Kanyini-GAP) study: a randomised controlled trial of a polypill-based strategy amongst indigenous and non indigenous people at high cardiovascular risk. *BMC Public Health* 2010;**10**:458.
22. Selak V, Elley CR, Crengle S, et al. Improving Adherence using Combination Therapy (IMPACT): design and protocol of a randomised controlled trial in primary care. *Contemp Clin Trials* 2011;**32**:909-15.
23. Vos T, Carter R, Barendregt J, et al. Assessing Cost-Effectiveness in Prevention (ACE-Prevention): Final Report. Australia: University of Queensland, Brisbane and Deakin University, 2010.
24. Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2006;**368**:679-86.
25. Reddy KS. The preventive polypill--much promise, insufficient evidence. *N Engl J Med* 2007;**356**:212.
26. Viera AJ. The polypill to prevent cardiovascular disease: physicians' perspectives. *Curr Opin Cardiol* 2011;**26**:438-42.
27. Viera AJ, Sheridan SL, Edwards T, Soliman EZ, Harris R, Furberg CD. Acceptance of a polypill approach to prevent cardiovascular disease among a sample of U.S. physicians. *Prev Med* 2011;**52**:10-5.
28. Patel A, Shah T, Shah G, et al. Preservation of bioavailability of ingredients and lack of drug-drug interactions in a novel five-ingredient polypill (polycap): a five-arm phase I crossover trial in healthy volunteers. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;**10**:95-103.
29. Lonn E, Bosch J, Teo KK, Pais P, Xavier D, Yusuf S. The polypill in the prevention of cardiovascular diseases: key concepts, current status, challenges, and future directions. *Circulation* 2010;**122**:2078-88.
30. Rishi RK. Polypill-friend or foe? *Indian J Pharmacol* 2011;**43**:361-2.
31. Kernan WN, Launer LJ, Goldstein LB. What is the future of stroke prevention?: debate: polypill versus personalized risk factor modification. *Stroke* 2010;**41**:S35-8.
32. Wald DS, Wald NJ. Implementation of a simple age-based strategy in the prevention of cardiovascular disease: the polypill approach. *J Eval Clin Pract* 2012;**18**:612-5.
33. Holt S. New Zealand general practitioners' opinions of the polypill concept. *N Z Med J* 2009;**122**:116-7.
34. Huang ES, Strate LL, Ho WW, Lee SS, Chan AT. Long-term use of aspirin and the risk of gastrointestinal bleeding. *Am J Med* 2011;**124**:426-33.
35. Zhou YH, Tang JY, Wu MJ, et al. Effect of folic acid supplementation on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011;**6**:e25142.
36. Foody JM, Joyce AT, Jeffers BW, Liu LZ, Benner JS. A large observational study of cardiovascular outcomes associated with atorvastatin or simvastatin therapy in hypertensive patients without prior cardiovascular disease. *Am J Ther* 2011;**18**:110-6.
37. Green LW. Prospects and possible pitfalls of a preventive polypill: confessions of a health promotion convert. *Eur J Clin Nutr* 2005;**59**:S4-9.
38. Ebrahim S, Taylor F, Ward K, Beswick A, Burke M, Davey Smith G. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;**(1)**:CD001561.
39. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;**339**:b4531.
40. Minder CM, Blaha MJ, Horne A, Michos ED, Kaul S, Blumenthal RS. Evidence-based use of statins for primary

- prevention of cardiovascular disease. *Am J Med* 2012;**125**:440-6.
41. Bangalore S, Wild D, Parkar S, Kulin M, Messerli FH. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension insights from a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:1062-72.
42. Black HR. Calcium channel blockers in the treatment of hypertension and prevention of cardiovascular disease: results from major clinical trials. *Clin Cornerstone* 2004;**6**:53-66.
43. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;**288**:2981-97.
44. Sleight P, Pouleur H, Zannad F. Benefits, challenges, and registerability of the polypill. *Eur Heart J* 2006;**27**:1651-6.
45. Berry TM, Prosser TR, Wilson K, Castro M. Asthma friendly pharmacies: a model to improve communication and collaboration among pharmacists, patients, and healthcare providers. *J Urban Health* 2011;**88**:113-25.
46. Gharpure K, Thawani V, Sontakke S, Chaudhari K, Bankar M, Diwe R. Effect of information, education and communication intervention on awareness about rational pharmacy practice in pharmacy students. *Indian J Pharmacol* 2011;**43**:381-4.
47. Sanz G, Fuster V. Polypill and global cardiovascular health strategies. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2011;**23**:24-9.
48. Combination Pharmacotherapy and Public Health Research Working Group. Combination pharmacotherapy for cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2005;**143**:593-9.
49. Mulrow C, Kussmaul W. The middle-aged and older American: wrong prototype for a preventive polypill? *Ann Intern Med* 2005;**142**:467-8.
50. Reardon S. Public health. Experts debate polypill: a single pill for global health. *Science* 2011;**333**:1813.

Evaluation of the effectiveness of a “Polypill” as a strategy for the prevention of cardiovascular disease

HSIAO-TING JUANG, KUO-LIONG CHIEN*

The prevention of cardiovascular disease (CVD) is an important component of health promotion. Although behavioral lifestyle change is considered to be the first priority and the basis for several management modalities, many individuals cannot continue behavioral modification effectively for a long period of time. Therefore, a combination of multiple generic drugs, including aspirin, and blood pressure and cholesterol-lowering medications, becomes an appealing approach to CVD prevention. “Polypill” is a single pill combining several drugs that could reduce cardiovascular risk. Evidence from the results of randomized clinical trials for the efficacy and adverse effects of “Polypill” have recently become available. The data showed that “Polypill” may be a good strategy for the prevention of CVD, and the acceptance of “Polypill” by some primary care physicians and patients appears to be moderate to high; however, additional studies and more systematic evaluations of the optimal component drug dosage, combination formulae, and the efficacy and safety of the “Polypill” are needed. Further studies are also warranted in order to determine if the “Polypill” can reduce the incidence of CVD and is cost-effectiveness for developing countries. (*Taiwan J Public Health*. 2012;**31**(3):217-227)

Key Words: *drugs, Polypill, cardiovascular disease prevention*

Institute of Epidemiology and Preventive Medicine, College of Public Health, National Taiwan University, No. 17, Xu-Zhou Rd., Zhongzheng Dist., Taipei, Taiwan, R.O.C.

* Correspondence author. E-mail: klchien@ntu.edu.tw

Received: Dec 25, 2011 Accepted: May 16, 2012