

· 综述 ·

“Polypill”的发展及前景

向 丽,姜 鹏,胡耀华,王淑萍,张卫东,柳润辉(第二军医大学药学院天然药物化学教研室,上海 200433)

[摘要] 慢性疾病的发病率越来越高,尤其是心脑血管疾病,已成为人类死亡的首要原因。由于心脑血管疾病是由多种危险因素诱发,仅仅使用单一的药物远远不能达到预防或治疗的目的。基于此出现了多效药物“Polypill”的概念,具有使用方便、成本低、提高了患者对药物的依从性等特点。本文就“Polypill”的研究发展及应用前景进行综述。

[关键词] Polypill; Polycap; 心血管疾病; 联合用药; 依从性

[中图分类号] R286 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2012)03-0161-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.03.001

Progress and prospect on Polypill

XIANG Li, JIANG Peng, HU Yao-hua, WANG Shu-ping, ZHANG Wei-dong, LIU Run-hui (School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433)

[Abstract] The morbidity of chronic diseases such as cardiovascular diseases, which were becoming the main mortality of human death, was increasing steadily. As a result of its multi-induced character, it was impossible to cure those kind of diseases by mono-therapy. Some experts announced the conception of multifunctional tablet called Polypill, which was more convenience, cost-effectiveness and could improve the drug adherence. The development and application prospects of Polypill were reviewed in this paper.

[Key words] Polypill; Polycap; cardiovascular diseases; fixed-dose combination drugs; adherence

心血管疾病是一种严重危害人类健康的慢性疾病,是大多数发达国家和发展中国家成人死亡的主要原因^[1]。据世界卫生组织调查,2005年全球30%死亡人数都归结于心血管疾病,预计到2030年,将有2 360万人死于心血管疾病^[2]。其中80%来自低收入和中等收入的发展中国家^[3]。心血管疾病主要是由不健康的饮食习惯,缺乏运动以及吸烟等诱发的危险因素(包括高血压、血脂异常、高同型半胱氨酸血症、血小板聚集,高密度脂蛋白胆固醇等)引起的。虽然市场上已有许多针对其中一些单一危险因素的治疗药物,单一药物治疗心血管疾病也取得了一定的疗效,但是临床试验表明,患者的依从性很低,而且这些药物对危险因素的控制率很低,只有综合控制多重危险因素才能有效的预防和治疗疾病。此外,医药费用昂贵,给病人带来了很大的经济负担。

基于此,一种新型的可以同时调节多种危险因素的药物出现了。这种由多种心血管药物组成的片剂被命名为“Polypill”(这种观点最先由 Yusuf 提出),它可以同时调节多个心血管疾病危险因素,从

而达到预防和治疗心血管疾病目的。近几年已有许多研究机构对“Polypill”进行了深入的研究,从这些研究的结果可以得知:“Polypill”对心血管疾病的预防和治疗相对于单一用药有显著的优势,但是也存在很多不足。随着疾病谱越来越复杂,耐药性的不断产生以及新药的研发愈来愈困难,这种新的用药理念无疑为研究预防和治疗慢性复杂性疾病带来了新的契机。

1 Polypill 的发展历史

2002年, Yusuf 等^[4]首次在《柳叶刀》杂志上提出了一种新的由多种心血管药物组成的复合药物用于心血管疾病的预防的观点。2003年,尼古拉斯·瓦尔德和马尔科姆·劳^[5]在《英国医学杂志》(BMJ)上提出了针对预防心血管疾病,由6种药物组成的片剂“Polypill”的设想,包括1种他汀类药物(如阿托伐他汀 10 mg/d 或辛伐他汀 40 mg/d),3种减半剂量的降压药(如1种噻嗪类利尿降压药,1种 β 阻滞剂,1种血管紧张素转换酶 II 抑制剂),叶酸 0.8 mg/d 和阿司匹林 75 mg/d。通过750例临床试验证实 Polypill 具备降低心脏病发作危险的功效,可同时针对高血压、高同型半胱氨酸血症、高密度脂蛋白胆固醇以及血小板功

[作者简介] 向 丽(1985-),女,硕士研究生. E-mail:shenyin7917@126.com.

[通讯作者] 柳润辉. Tel: (021)81871251, E-mail:lyliurh@126.com.

能失调4种心血管疾病高危因子。因此建议年龄在55岁以上以及患有心血管疾病的人群使用这种药物,可以使心血管事件及中风率降低80%以上。2005年,Jennifer等^[6]在《美国心脏病学杂志》上发表预测“Polypill”可用于二级心血管疾病的治理。通过观察分析,认为坚持服用“Polypill”5年以上可以使心血管事件及中风率降低到97%。Thomas等^[7]通过Markov模型进行成本效益分析,认为“Polypill”能有效降低患者的医疗费用,建议发展中国家广泛推广。2008年,Vijay等^[8]采用LC-MS,LC-MS-TOF等方法对“Polypill”组成药物与药物之间的反应和稳定性进行了体外分析,证明其稳定性良好。同时,Vijay等^[9]分析了全球心血管疾病市场的现状,呼吁更多企业给予“Polypill”的发展高度重视。

Yusuf博士^[10]及其同事于2009年在《柳叶刀》杂志上发表了TIPS(Indian Polycap study)研究结果,将“Polypill”的发展又带上了一个新的里程碑。“Polypill”中的成分叶酸虽然可以降低同型半胱氨酸水平,但是在临床上并没有相关的报道^[11]。Yusuf博士及其同事将叶酸从“Polypill”中去除,并将其余5种药物(噻嗪类12.5mg,阿替洛尔50mg,雷米普利5mg,辛伐他汀20mg,阿司匹林100mg)研制成胶囊,命名为“Polycap”。TIPS研究是首次针对在中老年健康人群使用Polycap的耐受性以及其对心血管危险因素影响的II期双盲随机临床试验。这个实验由印度50家临床中心共2053名患者(年龄在45岁~80岁),具有1种心血管病危险因素的健康受试者共同参与,实验将受试者随机分为9组,Polycap组(412例)以及另外8个对照组(每组约200例),包括纯阿司匹林组,纯辛伐他汀组,纯氢氯噻嗪组,氢氯噻嗪+阿替洛尔组,雷米普利+阿替洛尔组,雷米普利+氢氯噻嗪组,雷米普利+氢氯噻嗪+阿替洛尔组以及氢氯噻嗪+阿替洛尔+雷米普利+阿司匹林。这个实验以终止治疗发生率为安全性指标,采用异向分析,检测了低密度脂蛋白水平,心率,血压和尿11-脱氢血栓烷B₂,并评价它的耐受性。研究发现,Polycap能降低48%中风疾病发生风险和62%心血管疾病发生风险。

2 Polypill 的优势

2.1 疗效显著 毫无疑问,Polypill在心血管疾病一级预防和二级预防中疗效显著。对于确诊的心血管病患者的二级预防,国际上已经推荐使用 β 受体阻滞剂、阿司匹林、血管紧张素转换酶抑制剂和他汀类药物。

目前心血管患者推荐使用 β 受体阻滞剂、阿司匹林、血管紧张素转换酶抑制剂和他汀类药物,缺血性卒中推荐使用血管紧张素转换酶抑制剂、阿司匹林、他汀类和噻嗪类利尿剂。Polypill中的有效成分(以上成分)在临床上已经使用了很多年,其作用机制明确,科研证据充分,使用安全有效。TIPS实验结果显示,Polycap可同时调节高血压、高低密度脂蛋白胆固醇以及血小板功能失调3种心血管疾病高危因子。与其5种组成成分单独使用进行心血管疾病的预防效果相比,Polycap能产生加和作用^[12]。由于慢性疾病的发病因素日益复杂,仅仅采用单一药物进行治疗,已经远远不能达到治愈的目的。Polypill多成分多靶点的作用机制^[13]作用于多发病因素的复杂疾病,无疑为复杂疾病的治疗带来了新的希望。

2.2 提高患者的依从性 药物治疗在控制疾病的发展、预防并发症、提高病人生活质量等方面起着非常重要的作用,能否正确、安全、及时、有效的维持药物治疗方案,很大部分取决于病人对药物治疗依从性的高低。Levental等^[14]采取让病人自我报告的调查形式,发现完全遵医嘱用药的病人只有10%。Newby等^[15]对1995年~2002年间31750例冠心病二级预防用药的调查研究也显示病人长期使用二级预防药物的依从性并不理想。2000年欧洲15国EUROASPIRE II的回顾性调查中发现,在病人出院后平均1.4年的随访中调脂药的复用率才为61%^[16]。

通过调查研究,在需要长期服药的冠心病等慢性病人,其药物治疗方面存在两个比较棘手的降低患者依从性的问题:一是药物种类繁多。心血管疾病病人最常用的药物种类有很多,如血管扩张剂(钙通道阻滞剂、硝酸盐制剂、血管紧张素转换酶抑制剂)、 β 受体阻滞剂、抗血小板药、调脂药等。由于冠心病的发病机制复杂,通常需要同时服用多种药物才能有效预防,治疗方案过于复杂,不易于病人执行医嘱;二是每天多次服药。每天多次服用多种药物会给长期需要服药治疗的患者带来沉重的心理负担,造成严重的逆反心理,这是造成患者依从性差的又一主要原因。Polypill由多种心血管疾病药物组成,可同时调节高血压、高低密度脂蛋白胆固醇以及血小板功能,且每天只需要服用一次,大大提高了患者的依从性,为解决心血管疾病一级、二级预防开辟了一条新的有效途径。

2.3 减轻患者的经济负担 心血管疾病为慢性疾病,预防用药的疗效不可能立竿见影,需要患者长期坚持使用才能达到预防的目的。据Mathers等^[4]调

查,80%的冠心病患者来自发展中国家。迄今为止缺乏有效的措施来解决发展中国家关于慢性疾病治疗的经济负担这一难题^[17]。发展中国家的医疗资源是非常有限的,特别是非洲等国家。据报道,发展中国家在健康医疗方面的消费仅为发达国家的2%~3%。Murray等^[18]认为多效药物可降低病人药物治疗的经济负担。Thomas等^[26]通过采用Markov模型对发展中国家心血管疾病一级预防和二级预防的药物治疗经济效应进行了研究,在对6个发展中国家的调查中发现,Polypill等对有10年以上心血管疾病危险因素的患者在一级预防上的消费可以降低25%,人平均每年可节约746~890美元,而在心血管疾病二级预防中人平均每年可节省306~388美元。Polypill的这种优势在印度、南亚、非洲等发展中国家体现得尤为明显。INTERHEART^[19]研究显示,Polypill同样对发达国家心血管病人药物消费有显著降低的优势。

2.4 其它 Polypill副作用较低。由于多种药物组合在一起同时使用,它们之间的毒副作用会相互抵消,此外,毒副作用很大程度上取决于药物的剂量^[20],剂量愈大毒副作用愈严重,而Polypill中辛伐他汀和阿司匹林的剂量都比它们单独使用时少,而3种抗压药剂量均为正常用药的一半。因此,Polypill毒副作用较其常规各药联用要低。值得一提的是,由于Polypill可同时控制多种危险因素,病人使用时不需要对心血管疾病情况做详细的评估,因此可以简化心血管疾病等慢性疾病的治疗。

3 Polypill的发展前景

由于慢性复杂疾病多数是由多种致病因素引起的,单一药物根本不能达到预防或治疗的目的,运用多种药物组合的复方制剂治疗慢性复杂疾病势在必行。Polypill并不是第一次被提出的复方制剂。美国食品药品监督管理局(FDA)于2004年就批准了Caduet^[21](氨氯地平+阿伐他汀的复方制剂)上市,最近又批准了由3种抗高血压药物组成的复方制剂倍博特(氨氯地平、缬沙坦和氢氯噻嗪)上市。类似此类的复方制剂并不仅仅限于心血管疾病的预防和治疗,如对糖尿病复方制剂^[22],肺结核复方制剂^[23],HIV复方制剂^[24,25]、抗疟疾复方制剂^[26]等也已进行了大量的研究,其中一些复方制剂已通过美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市。由此可知,Polypill的提出不是偶然,是针对慢性复杂疾病的必然措施。印度、西班牙、斯里兰卡、新西兰、阿根廷、英国等许多国家正在抓紧对Polypill进行研究。笔者相信,借鉴以往其他复方制剂的研发经验,

Polypill最终会得到广泛的推广。

首先,为了让心血管病人更容易接受这种新型的多效药物,应该对Polypill的组方进行优化。尼古拉斯^[6]提出的Polypill由6种常用的针对心血管疾病不同作用通路的药物组成,但是由于叶酸在临床上的应用不显著,TIPS实验将叶酸去除,并证明由5种药物组成的Polycap疗效显著。最近Valentin^[27]提出了由3种药物组成的Polypill,包括阿司匹林、一种他汀类药物和一种血管紧张素转换酶抑制剂用于已经确诊患有心肌缺血的病人的二级预防。其中阿司匹林为100 mg/d,辛伐他汀为40 mg/d,雷米普利则分为3种剂量,分别为2.5、5、10 mg/d,这种可变剂量一定程度上提高了Polypill的灵活性。Valentin等对这种3种药物组成的Polypill的研究已经进入了最后阶段,虽然这种药物的上市指日可待,但是还要继续努力,力争使Polypill的组方进一步完善,使病人更放心服用。

其次,应该对Polypill的药物剂型进行优化。许多学者认为病人同时使用多种单一药物可能疗效显著,但是将多种药物混合成一种药物服用可能就不合适。这涉及到药物的溶解性、崩解度、吸湿性、溶出度等很多药物剂型方面的问题。不同的药物具有不同的溶解度,多种药物混合在一起会不会彼此影响它们在人体中的溶解性?如果多成分药片中的某种药物含量很少,怎样能保证它能在整个药片中混合均匀?由于不同药物的稳定性和吸湿性不同,怎样确定这种多成分药片的保质期?鉴于以上问题,一些研究人员提出将不同药物制成不同层次的片剂,即这种多效药片是由多种药物按不同的分层组成的片剂,这就有效的解决了其崩解度、溶解性等问题。2006年7月,FDA批准了一种治疗HIV的联合用药Atripla^[28](依法韦仑600 mg/d,恩曲他滨200 mg/d,泰诺福韦300 mg/d)上市,这种药物在研发的过程中也遇到了有关生物利用度等方面的问题。研究人员花了仅仅一年的时间就解决了这个问题,使这3种药物以其各自的溶解速度在体内溶解而彼此不受干扰。Myerson等学者认为Polypill的这些问题都是能解决的,这只是时间和资金的问题。

最后,应该加大对Polypill研究经费的投入。对于病人来说,Polypill的使用比其组成药物单独联合使用更经济,能显著减轻患者的经济负担,对于低收入和中等收入国家的病人来说是非常有利的,但是由于其组成成分(非专利或即将过专利保护期的药物)成本低,利润小,大多数制药公司都不愿投入Polypill的研发和生产,因为Polypill不仅利润低,还会影响这些公司生产的有关这类疾病的其它专利保

护期内药物的销量,这与它们的获利目的是完全相悖的。缺乏资金投入是 Polypill 研发缓慢的一个重要原因。为了解决这种困境,政府应该介入,鼓励制药公司对经济实用药物的资金投入,特别是低收入和中等收入的发展中国家。

4 Polypill 的不足之处

虽然 Polypill 疗效显著,能提高患者药物治疗的依从性,减少并发症,副作用小,减轻发展中国家病人的经济负担,但是也存在很多缺陷。首先,由于 Polypill 是一种固定剂型的药物,失去了根据不同病人使用不同药物不同剂量而进行调整的灵活性,这与现今流行的个性化治疗大相径庭,因此在广大医生中认可度很低,况且过度使用 Polypill 会极大削弱医生在医疗方面的作用^[29]。其次,病人可能对 Polypill 中的组成成分过敏,比如 Polypill 会对哮喘或支气管痉挛病人产生严重的不良反应。再次,由于缺少长期临床实验,Polypill 产生的副作用还不明确。最后,一些人认为大力提倡用 Polypill 作为冠心病一级二级预防的“神奇”药物会对心血管疾病的预防产生错误的影响^[30]。众所周知,心血管疾病与病人的饮食、作息、运动等生活习惯息息相关,吸烟^[31]、不健康的饮食习惯、缺乏运动等^[32~34]因素是造成心血管疾病的主要原因,Polypill 的大量使用会使心血管疾病的真正诱因得不到有效控制。

5 总结

Polypill 是近几年提出的针对复杂的慢性疾病预防的新策略。由于其多成分多靶点的作用特点,极大地提高了患者的依从性,减轻了患者的经济负担。目前,印度 Cadila 公司已将 Polycap (Polypill) 注册,并命名为 Quintapill,这种药物已经在印度等发展中国家上市,虽然 Polypill 仍存在很多缺陷,但是它对现在预防复杂慢性疾病中存在的问题进行了大胆的尝试。Polypill 这种多效药片为解决发展中国家复杂慢性疾病开拓了新的途径。虽然离 Polypill 全面上市还有很多路要走,但是多成分多靶点药物作用于多发病机制多危险因素的复杂疾病已经成为未来药物治疗的趋势。笔者相信,通过组方配伍的优化、剂型的改进、基金的融入以及大量临床研究,Polypill 终会使越来越多的心血管病人受益。

【参考文献】

- [1] Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/.
- [2] Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, et al. Global burden of cardiovascular disease: part II: variations in cardiovascular disease by specific

- ethnic groups and geographic regions and prevention strategies [J]. *Circulation*, 2001, 104(23): 2855.
- [3] Bonow RO, Smaha LA, Smith SC, et al. The international burden of cardiovascular disease: responding to the emerging global epidemic [J]. *Circulation* 2002, 106: 1602.
- [4] Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease [J]. *Lancet*, 2002; 360(9326): 2.
- [5] Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80% [J]. *BMJ*, 2003, 326(7404): 1419.
- [6] Jennifer GR. A “Poly-Portfolio” for Secondary Prevention: A strategy to reduce subsequent events by up to 97% over five years [J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95(3): 373.
- [7] Thomas AG, Lionel HO, Milton CW. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis [J]. *Lancet*. 2006, 19: 679.
- [8] Vijay K, Ravi PS, Saranjit S. LC and LC-MS methods for the investigation of polypills for the treatment of cardiovascular diseases Part 1. Separation of active components and classification of their interaction/degradation products [J]. *J Pharmaceut Biomed*, 2008, 47: 508.
- [9] Vijay K, Bhagwat P, Saranjit S. Pharmaceutical issues in the development of a polypill for the treatment of cardiovascular diseases [J]. *D Drug Dev. Ind. Pharm*, 2008, 5(1): 63.
- [10] Yusuf S, Pais P. Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase 11, double-blind, randomised trial [J]. *Lancet*, 2009, 373(9672): 1341.
- [11] Davey SG, Ebrahim S. Folate supplementation and cardiovascular disease [J]. *Lancet*, 2005, 366: 1679.
- [12] Rastegarpanah M, Malekzadeh F, Thomas GN, et al. A new horizon in primary prevention of cardiovascular disease, can we prevent heart attack by “heart polypill”? [J]. *Archives of Iranian Medicine*, 2008, 11(3): 306.
- [13] Salerno CM, Demopoulos L, Mukherjee R, et al. Combination angiotensin receptor blocker/hydrochlorothiazide as initial therapy in the treatment of patients with severe hypertension [J]. *J Clin Hypertens*, 2004, 6: 614.
- [14] Leventhal MJ, Riegel B, Carlson B, et al. Negotiating compliance in heart failure: Remaining issues and questions [J]. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 2005, 4: 298.
- [15] Newby LK, La PNM, Chen AY, et al. Long term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease [J]. *Circulation*, 2006, 113(2): 203.
- [16] 曹东来, 扬向军. PCI 术后冠心病病人他汀类药物依从性分析 [J]. *中国血液流变学杂志*, 2004, 14(1): 126.
- [17] Fuster V, Voute J. MDGs: chronic diseases are not on the agenda [J]. *Lancet*, 2005, 366: 1512.
- [18] Murray CJL, Lauer JA, Hutubessy RC, et al. Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: a global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk [J]. *Lancet*, 2003; 361: 717.
- [19] Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study [J]. *Lancet*, 2004, 364: 937.

264 nm 为鸢尾苷和昔元的测定波长。

3.2 本研究建立了同时测定葛花药材中两种异黄酮(鸢尾苷和昔元)含量的 HPLC 方法,可用于葛花药材中此类成分的定量分析。曾对甲醇-水、甲醇-0.2% 磷酸溶液、乙腈-水等流动相进行考察,结果分离度都不理想,试用甲醇-乙腈-水为流动相时,分离度大于 1.5,拖尾因子在 0.95 ~ 1.05,故确定甲醇-乙腈-水为含量测定的流动相。

3.3 用 HPLC 法测定葛花中黄酮类成分的报道并不多,大多数以紫外分光光度测定,且测定指标的选择也不尽相同。张淑萍等^[3]采用 HPLC 法测定野葛花中葛花苷、次葛花苷及尼泊尔鸢尾异黄酮含量,张国峰等^[4]则以 HPLC 法同时测定了野葛花中葛花苷、尼泊尔鸢尾异黄酮、鸢尾黄素-7-O-木糖葡萄糖苷、鹰嘴豆芽素 A 的含量,刘立辉等^[5]采用 HPLC 同时测定野葛花中鸢尾黄素-7-O-木糖葡萄糖苷、鸢尾苷、鸢尾昔元的含量。有报道表明^[6],存放 5 年以内的葛花中几乎检测不到葛花苷,而主要的异黄酮成分为鸢尾苷,且葛花产地不同,葛花苷的含量也有明显差别,所以选择鸢尾苷作为测定葛花含量的主要指标成分。本研究结果表明,葛花乙醇提取物中主要的异黄酮成分为鸢尾苷和昔元等,与其他一些

相关报道一致^[7]。本文所采用的方法简便,可行,准确度高,可同时测定两种主要成分的含量,因此可用作葛花药材质量控制的方法。

【参考文献】

[1] 田代华. 实用中药辞典. 下卷[M]. 北京. 人民卫生出版社, 2002;1338,1897.
 [2] 尹俊亭, 仲英, 孙敬勇, 等. 葛花化学成分的研究[J]. 中草药, 2006, 37(3):350.
 [3] 张淑萍, 贺云, 刘柏涛, 等. RP-HPLC 测定野葛花中 3 种异黄酮[J]. 分析实验室, 2006, 25(2):74.
 [4] 张国峰, 吴瑕, 白雪, 等. HPLC 法同时测定野葛花中 4 种异黄酮成分的含量[J]. 沈阳药科大学学报, 2009, 26(1):40.
 [5] 刘立辉, 李卫民, 高英. HPLC 同时测定野葛花中鸢尾黄素-7-O-木糖葡萄糖苷、鸢尾苷、鸢尾昔元的含量[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(17):2308.
 [6] Kim CS, Shin SM, Ha HK, et al. Study of substance change in flowers of *Pueraria thunbergiana* B enth. during storage[J]. Arch Pharm Res, 2003, 26(3):210.
 [7] Niho Y, Nakajima Y, Yamazaki T, et al. Simultaneous analysis of isoflavones and saponins in *Pueraria* flowers using hplc coupled to an evaporative light scattering detector and isolation of a new isoflavone diglucoside[J]. J Nat Med, 2010, 64(3):313.

[收稿日期] 2012-01-10

[修回日期] 2012-04-06

(上接第 164 页)

[20] Law MR, Wald NJ, Morris JK, et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials[J]. BMJ, 2003, 326:1427.
 [21] Lonn E, Yusuf S. Polypill: the evidence and the promise[J]. CURR OPIN LIPIDOL. 2009, 20(6):453.
 [22] Frishman WH, Ztmkerman AL. Amlodi pjne/atovrastatin: tile first cross risk factor polypill for tile prevention and treatment of caldiovascular disease[J]. Expert Prey Cardiovasc Ther, 2004, 2675:681.
 [23] Zwolska Z, Niemirowska H, Augustynowicz E, et al. Bioavailability of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide from fixed-dose combination capsules[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2(10):824.
 [24] Kulkanya C, Nottasorn P, Tim RC, et al. Pharmacokinetics of nevirapine in HIV-infected children receiving an adult fixed-dose combination of stavudine, lamivudine and nevirapine[J]. AIDS, 2005, 19:1495.
 [25] Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease[J]. N Engl J Med, 2001, 334:824.
 [26] Bakshi R, Hermeling I, Gathmann I, et al. An integrated assessment of the clinical safety of artemether-lumefantrine: a new oral fixed-dose combination antimalarial drug[J]. T Roy Soc Trop Med H, 2000, 94:419.
 [27] Valentin F. Prime time for a polypill after myocardial infraction [J]. Nat Clin Pract Card, 2009, 6:83.

[28] <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm>.
 [29] Lonn E, Yusuf S. Polypill: the evidence and the promise[J]. Curr Opin Lipidol 2009, 20(6):453.
 [30] Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. Consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases[J]. Circulation, 2002, 106:388.
 [31] Jha P, Peto R, Zatonsky W, et al. Social inequalities in male mortality and in male mortality from smoking: indirect estimation natio from nal death rates in England and Wales, Poland, and North america[J]. Lancet, 2006, 368:367.
 [32] NCEP Expert Panel. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) [J]. JAMA, 2001, 285:2486.
 [33] Williams PT. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis[J]. Med Sci Sports Exerc, 2001, 33:754.
 [34] Blair SN, Kampert JB, Kohl HW III, et al. Influences of cardio-respiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women [J]. JAMA, 1996, 276:205.

[收稿日期] 2011-04-26

[修回日期] 2011-12-18