

مروری بر درمان ترکیبی با دوز ثابت برای پیشگیری ثانویه از حوادث نامطلوب قلبی - عروقی و نتایج اولیه‌ی کار آزمایی بالینی تصادفی شده‌ی PersianPolypill

معصومه صادقی^۱، حمیدرضا روح افزا^۲، علیرضا ناطقی^۳، نضال صراف زادگان^۴، مرجان منصوریان^۵، جمشید نجفیان^۶، فاطمه بستان^۷، شروین غفاری حسینی^۸

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: این مقاله به روزرسانی مرور قبلی ما بر مطالعات بالینی درمورد نقش polypill (درمان ترکیبی با دوز ثابت) در پیشگیری ثانویه از بیماری‌های قلبی - عروقی CVD (Cardiovascular diseases) و همچنین ارائه‌ی نتایج اولیه‌ی مطالعه‌ی PersianPolypill می‌باشد.

روش‌ها: PersianPolypill یک کارآزمایی بالینی با دو بازوی موازی بر روی بیماران بستری در بیمارستان به دلیل انفارکتوس حاد میوکارد (Acute myocardial infarction) AMI می‌باشد. برنامه‌ریزی شده است که ۱۱۰۰ بیمار به صورت تصادفی در یکی از دو بازو وارد شده و با دریافت polypill یا مراقبت‌های معمول، به مدت ۳۴ ماه پیگیری شوند. پیامد اولیه، یک نتیجه‌ی بالینی ترکیبی از حوادث نامطلوب قلبی - عروقی (Major adverse cardiovascular events) MACE و پیامد ثانویه، هزینه- اثربخشی درمان با polypill خواهد بود.

یافته‌ها: ما ۱۰ مطالعه‌ی تکمیل شده و دو مطالعه‌ی بالینی در حال انجام را شناسایی کردیم که حداقل ۱۰ درصد از شرکت‌کنندگان آن‌ها مبتلا به CVD بودند. ارزیابی این مطالعات، فقدان تحقیقات در کشورهای با درآمد کم و متوسط در مورد نقش polypill در پیشگیری ثانویه CVD و اطلاعات محدود درمورد هزینه- اثربخشی منتج از کارآزمایی‌های بالینی را نشان داد. در کارآزمایی PersianPolypill تاکنون ۶۲۴ بیمار بستری در سه بیمارستان بدلیل AMI وارد مطالعه شده‌اند. میانگین سنی بیماران ۸۷ ± ۶۰/۹ و ۵۰۶ نفر مرد (۸۱/۱ درصد) هستند. در مجموع ۹۴/۴ درصد از بیماران در بیمارستان تحت مداخله اولیه عروق کرونر از راه پوست قرار گرفتند و ۲۶/۳ درصد دچار عوارض بیمارستانی شدند.

نتیجه‌گیری: نتایج نهایی این مطالعه می‌تواند خلاء موجود در مطالعات انجام شده را پوشش دهد و تأییدی بر نقش polypill در مدیریت ابتدایی AMI و پیشگیری ثانویه درازمدت در این بیماران باشد.

واژگان کلیدی: انفارکتوس میوکارد؛ بیماری‌های قلبی - عروقی؛ ترکیبات دارویی؛ تحلیل هزینه- اثربخشی؛ پیشگیری ثانویه

ارجاع: صادقی معصومه، روح افزا حمیدرضا، ناطقی علیرضا، صراف‌زادگان نضال، منصوریان مرجان، نجفیان جمشید، بستان فاطمه، غفاری حسینی شروین. **مروری بر درمان ترکیبی با دوز ثابت برای پیشگیری ثانویه از حوادث نامطلوب قلبی - عروقی و نتایج اولیه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی شده‌ی Persian Polypill.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۳؛ ۴۲ (۷۷۱): ۴۹۹-۵۱۲.

- ۱- استاد، مرکز تحقیقات بازتوانی قلب، پژوهشکده‌ی قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۲- پزشک متخصص، مرکز تحقیقات بازتوانی قلب، پژوهشکده‌ی قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۳- داروساز، پژوهشکده‌ی بیماری‌های گوارشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
 - ۴- استاد، مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان، پژوهشکده‌ی قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۵- استاد، مرکز تحقیقات مدیریت و اقتصاد سلامت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۶- دانشیار، مرکز تحقیقات نارسایی قلبی، پژوهشکده‌ی قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۷- پزشک، مرکز تحقیقات بازتوانی قلب، پژوهشکده‌ی قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۸- استادیار، گروه طب فیزیکی و توانبخشی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات بازتوانی قلب، پژوهشکده‌ی قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- نویسنده‌ی مسؤؤل:** شروین غفاری حسینی؛ استادیار، گروه طب فیزیکی و توانبخشی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات بازتوانی قلب، پژوهشکده‌ی قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: shghaffari@yahoo.com

مقدمه

بیماری‌های قلبی- عروقی (Cardiovascular diseases) CVD، رتبه‌ی اول مرگ و میر در بین همه‌ی ملل را در سراسر جهان دارد. بیشتر بار اقتصادی CVD بر دوش کشورهای کم درآمد و متوسط است و نرخ بروز و مرگ و میر مرتبط با آن در این کشورها رو به رشد است (۱). حدود نیمی از وقایع قلبی- عروقی در بیمارانی که از قبل مبتلا به بیماری‌های آترواسکلروتیک بوده‌اند، مانند بیمارانی با سابقه‌ی (Acute myocardial infarction) AMI، رخ می‌دهد (۲).

بنابراین، پیشگیری ثانویه در این بیماران اهمیت فوق‌العاده‌ای دارد.

اگرچه مداخلات پیشرفته برای بیماری‌های ایسکمیک قلبی حاد یا مزمن IHD (Ischemic heart disease) با موفقیت عوارض اولیه بیماری و مرگ و میر را کنترل کرده است، با این حال درمان دارویی، همچنان مداخله‌ی اصلی برای بقای طولانی مدت این بیماران است. با توجه به شواهد موجود، داروهای قلبی- عروقی از جمله آسپرین، بتا بلاکرها، مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (Angiotensin-converting enzyme) ACE یا مسدود کننده‌های گیرنده‌های آنژیوتانسین (ARBs) و استاتین‌ها نقش اصلی در پیشگیری ثانویه از CVD را دارند و قویاً برای مدیریت IHD توصیه می‌شوند (۳).

مشخص شده است که ۹۹ درصد از مرگ‌های ناشی از IHD با درمان مناسب از جمله مصرف منظم داروهای قلبی- عروقی قابل پیشگیری است (۴). با وجود مزایای اثبات شده پیشگیری ثانویه دارویی که مبتنی بر شواهد است، پابندی به مصرف این داروها در سطح جهانی بسیار پایین و وضعیت در کشورهایی با درآمد متوسط و پایین بدتر است (۵). دلایل این موضوع پیچیده و متعدد هستند و ممکن است شامل سختی رژیم چند دارویی، سن بالا، تحصیلات پایین و بی‌اطلاعی بیماران، ارتباط ضعیف بین پزشک و بیمار، نابرابری در عرضه‌ی منابع و خدمات دارویی و عدم پیگیری سیستماتیک بیمار باشد (۶). از نظر تئوری، استفاده از یک قرص منفرد حاوی حداقل یک عامل کاهش دهنده‌ی فشارخون، استاتین و آسپرین، به نام polypill، می‌تواند بر برخی از موانع درمان دارویی مطلوب در بیماران CVD غلبه کند.

مفهوم polypill بیش از ۱۵ سال پیش برای بهبود کنترل و پیشگیری از CVD مطرح شد و اخیراً تحقیقات قابل توجهی انجام شده است تا آن را وارد پزشکی روزمره کند. به طور کلی، polypill در زمینه CVD برای دو هدف مورد تحقیق قرار گرفته است: الف) پیشگیری ثانویه در بیماران مبتلا به CVD، با توجه به گایدلاین‌های موجود برای این بیماران؛ ب) پیشگیری اولیه در افراد فاقد سابقه‌ی مثبت اما در معرض خطر CVD (۷).

همچنین، polypill ممکن است در درمان بیماران واجد شرایط در مراحل مختلف سیر بیماری گنجانده شود، از جمله: (۱) در فاز حاد

که درمان دارویی برای بیماران جدید شروع می‌شود؛ (۲) در فاز مزمن با شرایط مختلف مانند زمانی که بیمار تحت درمان با یک یا دو جزء polypill اما نه همه اجزای لازم آن است، وقتی بیمار از قبل همه‌ی اجزای لازم را دریافت می‌کرده و polypill جایگزین آن‌ها می‌شود (جایگزینی)، یا در بیمارانی که دارویی دریافت نمی‌کنند در حالی که نیاز به آن دارند (شروع در مان) (۷). در اینجا، ما مروری بر کارآزمایی‌های بالینی ارزیابی polypill در پیشگیری ثانویه از CVD خواهیم داشت.

بررسی شواهد

مروری بر مطالعات موجود: در این مطالعه، پایگاه‌های Medline (PubMed) را برای نتایج منتشر شده از مطالعات بالینی در مورد اثر polypill در پیشگیری ثانویه CVD جستجو کردیم. مطالعات در حال انجام با جستجو در Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov) شناسایی گردیدند و منابع مقالات مروری روایتی و سیستماتیک به صورت دستی جستجو شدند. ما مطالعاتی را وارد کردیم که حداقل ۱۰ درصد از شرکت‌کنندگان آن‌ها مبتلا به CVD بودند و از polypill با حداقل یک داروی ضد فشارخون، یک استاتین و آسپرین استفاده می‌کردند. کارآزمایی‌ها باید گروه دریافت‌کننده‌ی polypill (چند دارویی) را با گروه شاهد دریافت‌کننده‌ی مراقبت‌های معمول یا اجزای polypill به صورت مجزا مقایسه می‌کردند. مطالعات مشاهده‌ای و گذشته‌نگر واجد شرایط نیز در این بررسی وارد شدند.

یک مرور سیستماتیک کارکین (۸)، ۱۳ کارآزمایی بالینی مربوط به polypill را در پیشگیری اولیه و ثانویه CVD تا دسامبر ۲۰۱۶ مورد بررسی قرار داد که از بین آن‌ها، ۴ کارآزمایی شامل بیماران مبتلا به CVD بودند که از polypill سه جزئی (شامل یک عامل کاهش دهنده‌ی فشارخون، یک استاتین و آسپرین) استفاده می‌کردند: مطالعه‌ی Thom و همکاران (UMPIRE) (۹)، Selak و همکاران (IMPACT) (۱۰)، Patel و همکاران (Kanyini GAP) (۱۱) و Castellano و همکاران (FOCUS) (۱۲). از آن تاریخ تا ماه می ۲۰۲۴، گزارش‌هایی از حداقل ۱۱ مطالعه بالینی در مورد polypill برای پیشگیری از CVD منتشر شده است که از بین آن‌ها مطالعات زیر شرایط گفته شده قبلی را داشتند: مطالعه‌ی Mariani و همکاران (۱۳)، روشندل و همکاران (PolyIran) (۱۴)، González-Juanatey و همکاران (NEPTUNO) (۱۵)، Castellano و همکاران (SECURE) (۱۶)، Ansbro و همکاران (۱۷) و ملک‌زاده و همکاران (PolyPars) (۱۸). در این بررسی گنجانده شدند.

UMPIRE، IMPACT و Kanyini GAP کارآزمایی‌های بالینی تصادفی با برچسب باز با طراحی مشابه تحت عنوان همکاری SPACE بودند (۱۹). آن‌ها در مجموع ۳۱۴۰ بیمار با سابقه‌ی CVD

کارآزمایی PolyPars در ایران با طراحی مشابه با PolyIran در هم‌گروه پارس در جنوب ایران انجام شد. ۴۴۱۵ شرکت‌کننده‌ی ۵۰ تا ۷۵ سال وارد مطالعه شدند و به طور متوسط ۴/۶ سال پیگیری شدند. اگرچه هدف اصلی این مطالعه نیز پیشگیری اولیه بود، ولی حدود ۱۶ درصد از شرکت‌کنندگان مبتلا به CVD بودند (۲۰).

مطالعه‌ی NEPTUNO یک طرح گذشته‌نگر مشاهده‌ای بود که با استفاده از داده‌های پرونده‌ی الکترونیک سلامت بیماران در اسپانیا انجام شد. در این طرح، تعداد ۶۴۵۶ بیمار مبتلا به CVD که در درمان دارویی برای پیشگیری ثانویه را بین سال‌های ۲۰۱۵ تا ۲۰۱۸ آغاز کرده بودند، با توجه به سوابق درمانی خود به چهار هم‌گروه تقسیم شدند: گروهی که polypill دریافت کرده بودند و سه گروه دیگر که اجزای polypill را به صورت جداگانه، داروهای مشابه از نظر دسته‌ی دارویی و یا درمان‌های دیگری دریافت کرده بودند. پیامد اولیه، بروز MACE راجعه در طی ۲ سال پیگیری و پیامد ثانویه زمان اولین رویداد راجعه‌ی قلبی-عروقی یا مرگ، کنترل فشارخون و LDL-C تداوم درمان بود (۱۵).

در مطالعه‌ی SECURE (پیشگیری ثانویه از بیماری‌های قلبی-عروقی در سالمندان) که تاکنون بزرگترین کارآزمایی بالینی تصادفی اختصاصی برای پیشگیری ثانویه می‌باشد، ۲۴۹۹ بیمار با سن بیشتر از ۶۵ سال مبتلا به MI در ۶ ماه گذشته به صورت تصادفی به یکی از دو گروه درمان با polypill یا با مراقبت معمول تخصیص یافتند. پیامد اولیه، ترکیبی از MACE بود. بیماران به طور متوسط ۳۶ ماه پیگیری شدند. این کارآزمایی در ۱۱۳ مرکز در هفت کشور اروپایی انجام شد (۱۶).

Ansbro و همکاران، در دو کلینیک مراقبت‌های اولیه که به پناهندگان سوری و مردم آسیب‌پذیر در شمال لبنان سرویس می‌دهند، ۴۱۸ بیمار مبتلا به CVD را که به داروهای پیشگیری ثانویه نیاز داشتند، طی یک مطالعه قبل و بعد، پس از ۶ ماه مراقبت معمول، به درمان با polypill اختصاص دادند. پایبندی به دارو، کنترل nonHDL-C و فشارخون سیستمیک، پیامدهای این مطالعه بودند (۱۷).

به طور کلی، از میان کارآزمایی‌های ذکر شده، مطالعات SPACE و Mariani و همکاران، از مسدودکننده‌های بتا برای بیماران با سابقه‌ی CVD استفاده کردند و polypill در هیچ کدام به جز SECURE و NEPTUNO استاتین با دوز بالا را شامل نبود (۱۵). جذب بیمار از مراکز مراقبت‌های اولیه در IMPACT، Kanyini، GAP، PolyIran، PolyPars و Ansbro و همکاران (۱۷)، از کلینیک‌های سرپایی در FOCUS و از بیمارستان در مطالعه‌ی Mariani و همکاران انجام شد. میانگین مدت زمان پیگیری از ۶ ماه در مطالعه Mariani و همکاران تا ۶۰ ماه در PolyIran متغیر بود. جدول ۱، خلاصه‌ای از مطالعات مورد بررسی را نشان می‌دهد (۱۳).

(سابقه‌ی بیماری عروق کرونر قلب، بیماری اسکیمیک عروق مغزی یا بیماری عروق محیطی) یا در معرض خطر بالای CVD (خطر ۵ ساله، ۱۵ درصد) را وارد مطالعه کردند و آن‌ها را برای ۱۲ تا ۲۴ ماه دنبال نمودند. گروه‌هایی که polypill دریافت می‌کردند با گروه‌هایی که تحت مراقبت معمول بودند مقایسه شدند. این سه طرح در چهار کشور اروپایی، استرالیا و هند انجام شد. پیامد اولیه این سه مطالعه، پایبندی به درمان به صورت خوداظهاری و تغییرات در فشارخون و LDL-C در پایان کارآزمایی‌ها بود. پیامدهای ثانویه حوادث قلبی-عروقی جدی و MACE بودند.

پروژه FOCUS در دو فاز انجام شد: فاز ۱، یک مطالعه مقطعی بر ۲۱۱۸ بیمار با سابقه‌ی AMI در ۲ سال گذشته برای تعیین عوامل مرتبط با پایبندی ضعیف به داروهای CVD بود. سپس ۶۹۵ بیمار از فاز یک به طور تصادفی به گروه polypill یا دریافت هر یک از اجزای polypill به طور جداگانه تخصیص یافتند. شرکت‌کنندگان از ایتالیا، اسپانیا، آرژانتین و پاراگوئه جذب شده و به مدت ۹ ماه پیگیری شدند. پیامد اولیه، رسیدن به درمان دارویی مناسب در پایان مطالعه و پایبندی به درمان بود؛ پیامدهای ثانویه اصلی کنترل فشارخون و LDL-C، بروز عوارض جانبی، MACE و داده‌های اقتصادی بود (۱۲).

Mariani و همکاران، برنامه‌ریزی کرده بودند تا ۲۰۰ بیمار را در عرض ۷ روز از وقوع AMI، در یک منطقه در حومه‌ی آرژانتین جذب کند اما پس از ورود ۱۰۰ بیمار به مطالعه، به دلیل معنی‌دار نبودن تفاوت دو گروه در آنالیز میان‌مدت، تحقیق را زودتر از موعد پایان دادند. در این تحقیق، مولتی‌کپ حاوی آسپرین، آتورولول، رامیپریل و سیمواستاتین، بسته‌بندی شده در یک کپسول ژلاتینی توسط داروخانه بیمارستان، با داروهای تکی بسته‌بندی شده به صورت بلیستر، مقایسه شد. نتیجه‌ی اصلی مطالعه، پایبندی به دارو طی پیگیری ۶ ماهه بود.

PolyIran یک کارآزمایی تصادفی خوشه‌ای بزرگ بود که در پروژه‌ی هم‌گروهی گلستان تعریف شد. در این مطالعه، ۶۸۳۸ شرکت‌کننده برای ۶۰ ماه دنبال شدند. گروه با مراقبت حداقلی (فقط با ارائه آموزش سبک زندگی و کاهش خطر) با گروه polypill که مراقبت حداقلی را نیز دریافت می‌کردند، مقایسه شدند. در واقع تمرکز PolyIran بر پیشگیری اولیه بود زیرا تمام افراد واجد شرایط ۵۰ ساله یا بیشتر را وارد مطالعه کرد. با این حال بیش از ۱۰ درصد از شرکت‌کنندگان (۷۳۹ نفر) از قبل مبتلا به CVD بودند و اطلاعات آن‌ها به صورت جداگانه تجزیه و تحلیل شد. پیامد اولیه این مطالعه وقوع MACE بود. پیامدهای ثانویه رخ دادن عوارض جانبی، مرگ و میر ناشی از همه‌ی علل، پایبندی به polypill با شمارش تعداد قرص و تغییرات در فشارخون و LDL-C در طول مطالعه بودند.

جدول ۱. مطالعات پیشگیری ثانویه بیماری‌های قلبی-عروقی که polypill ترکیبی با حداقل سه جزء آسپرین، استاتین و یک داروی ضد فشارخون

| مطالعات انجام شده | | | | | | |
|--------------------------------------|--|--|---|---|-----------------|--|
| نام | کشور | شرکت کنندگان و حجم نمونه | اجزای polypill | گروه مقایسه | مدت زمان پیگیری | پیامد اولیه |
| UMPIRE (۹) ۲۰۱۳ | هند، انگلیس، ایرلند، هلند | ۲۰۰۴ بیمار با بیماری قلبی-عروقی یا ریسک ابتلا به بیماری قلبی-عروقی (۵ سال/۱۵ درصد) | آسپرین ۷۵، سیمواستاتین ۴۰، لیزینوپریل ۱۰، آنتولول ۵۰ یا هیدروکلروتیازید ۱۲/۵ | مراقبت معمول | میان ۱۵ ماه | گزارش خود فرد در پایبندی به دارو، تغییرات در SBP و LDL-C |
| IMPACT (۱۰) ۲۰۱۴ | نیوزلند | ۵۱۳ بیمار (۵۰ درصد بومی) با بیماری قلبی-عروقی یا ریسک ابتلا به بیماری قلبی-عروقی (۵ سال/۱۵ درصد) | آسپرین ۷۵، سیمواستاتین ۴۰، لیزینوپریل ۱۰، آنتولول ۵۰ یا هیدروکلروتیازید ۱۲/۵ | مراقبت معمول | میان ۲۳ ماه | گزارش خود فرد در پایبندی به دارو، تغییرات در SBP و LDL-C |
| Kanyini GAP (۱۱) ۲۰۱۴ | استرالیا | ۶۲۳ بیمار (۵۱ درصد بومی) با بیماری قلبی-عروقی یا ریسک ابتلا به بیماری قلبی-عروقی (۵ سال/۱۵ درصد) | آسپرین ۷۵، سیمواستاتین ۴۰، لیزینوپریل ۱۰، آنتولول ۵۰ یا هیدروکلروتیازید ۱۲/۵ | مراقبت معمول | میان ۱۸ ماه | گزارش خود فرد در پایبندی به دارو، تغییرات در SBP و LDL-C |
| FOCUS (۱۲) ۲۰۱۹ | آرژانتین، ایتالیا، پرتغال، اسپانیا | ۶۹۵ بیمار با سابقه‌ی انفارکتوس حاد | آسپرین ۱۰۰، سیمواستاتین ۴۰، رامیپریل ۱۰/۵/۲/۵ | اجزای polypill به صورت مجزا | ۹ ماه | پایبندی به درمان (گزارش خود و شمارش قرص) |
| PolyIran (۱۴) ۲۰۱۹ | ایران | ۶۸۳۸ نفر بالای ۵۰ سال با یا بدون سابقه بیماری قلبی-عروقی | آسپرین ۸۱، آتورواستاتین ۲۰، هیدروکلروتیازید ۱۲/۵، انالاپریل ۵ یا والزارتان ۴۰ | حداقل مراقبت غیردارویی | ۶۰ ماه | بروز MACE در طول مطالعه |
| Mariani و همکاران (۱۳) ۲۰۲۰ | آرژانتین | ۱۰۰ بیمار با سابقه‌ی انفارکتوس در ۷ روز گذشته | آسپرین ۱۰۰، آنتولول ۱۰/۵/۵۰، سیمواستاتین ۴۰، بنیدی شده در یک کپسول ژلاتین | اجزای polypill بسته‌بندی شده به صورت بلیستر | ۶ ماه | پایبندی در ۶ ماه |
| SECURE 2022 | اسپانیا، ایتالیا، فرانسه، مجارستان، لهستان، آلمان، جمهوری چک | ۲۴۹۹ بیمار بالای ۶۵ سال با سابقه‌ی ۶ ماهه انفارکتوس میوکارد | آسپرین ۱۰۰، آتورواستاتین ۴۰/۲۰، رامیپریل ۱۰/۵/۲/۵ | مراقبت معمول | ۲-۴ سال | بروز MACE در طول مطالعه |
| NEPTUNO (۱۵) ۲۰۲۲ (کوهورت گذشته‌نگر) | اسپانیا | ۶۴۵۶ بیمار مبتلا به بیماری قلبی-عروقی | آسپرین ۱۰۰، آتورواستاتین ۴۰/۲۰، رامیپریل ۱۰/۵/۲/۲۵ | سه هم گروه درمان دارویی | ۲ سال | بروز MACE |

جدول ۱. مطالعات پیشگیری ثانویه بیماری‌های قلبی-عروقی که polypill ترکیبی با حداقل سه جزء آسپرین، استاتین و یک داروی ضد فشارخون (ادامه جدول)

| نام | کشور | شرکت‌کنندگان و حجم نمونه | اجزای polypill | گروه مقایسه | مدت زمان پیگیری | پیامد اولیه |
|--|----------|--|---|-----------------------------|-----------------|--|
| Ansbro و همکاران (مطالعه‌ی قبل و بعد (۱۷)) | لبنان | ۴۱۸ بیمار مبتلا به بیماری قلبی-عروقی | آتورواستاتین ۲۰، آسپرین ۱۰۰، رامیپرل ۱۰/۵/۲/۵ | مراقبت معمول | ۱۲ ماه | پایبندی به دارو، کنترل nonHDL-SBP و C |
| PolyPars (۱۸) | ایران | ۴۴۱۵ نفر ۵۰ ساله یا بالاتر با یا بدون بیماری قلبی-عروقی | آتورواستاتین ۸۱، آسپرین ۲۰، هیدروکلروتیازید ۱۲/۵، انالپرل ۵ یا والزارتان ۴۰ | حداقل مراقبت غیردارویی | ۵ سال | بروز MACE در طول مطالعه |
| مطالعات در حال انجام | | | | | | |
| INTEGRATE | استرالیا | ۷۰ پزشک عمومی با میانگین سائز دسته‌های بیمار ۶۰ نفره با سابقه‌ی بیماری قلبی-عروقی یا در معرض ریسک آن | پریندوپریل ۴ یا تلمیزارتان ۴۰، اینداپامید ۱،۲۵ یا هیدروکلروتیازید ۱۲/۵ یا آملودیپین ۵، روزوواستاتین ۱۰، و/یا آسپرین ۱۰۰ | مراقبت معمول | میان ۱۸ ماه | دستیابی به هدف پیشنهاد شده BP و LDL-C levels در پایان مطالعه |
| POLICROSS (NCT05030818) مطالعه‌ی متقاطع | استرالیا | ۸۸ بیمار مبتلا به بیماری قلبی-عروقی | آتورواستاتین ۴۰/۲۰، رامیپرل ۱۰/۵/۲/۵ | اجزای polypill به صورت مجزا | ۶ ماه | مقایسه‌ی SBP و LDL-C |

SBP: فشارخون سیستولی؛ LDL-C: کلسترول لیپوپروتئین کم چگال؛ MACE: عوارض جانبی اصلی قلبی-عروقی

NEPTUNO (۱۵) و Ansbro و همکاران (۱۷)، اثرات مثبت قابل توجهی در فشارخون و سطح کلسترول سرم با polypill یافتند. در PolyIran و PolyPars تأثیر polypill بر BP و LDL-C به صورت مشخص در بیماران با سابقه‌ی CVD تعیین نشده است. Mariani و همکاران، هیچ تفاوتی بین گروه‌ها در SBP پیدا نکردند (۱۳). همچنین در SECURE نیز تفاوت بین گروهی در فشارخون و سطح LDL-C دیده نشد. با این حال، در متآنالیزی که اخیراً به چاپ رسیده است، درمان با polypill با کاهش LDL-C و SBP در هر دو زیرگروه پیشگیری اولیه و مطالعات مختلط پیشگیری ثانویه همراه بوده است (۲۱).

مرگ و میر و حوادث ناگوار قلبی-عروقی: در مطالعات FOCUS و SPACE، ۱۰۴ نفر از ۱۹۱۲ شرکت‌کننده در گروه polypill و ۸۱ نفر از ۱۹۱۹ شرکت‌کننده در گروه شاهد، حوادث قلبی-عروقی را در طول پیگیری تجربه کردند. گرچه میزان وقوع در گروه polypill بیشتر از شاهد است، اما ناچیز بودن این تفاوت ممکن است به علت ناکافی بودن مدت زمان پیگیری باشد. در PolyIran وقوع MACE در افراد با سابقه‌ی بیماری‌های قلبی-عروقی در گروه

نتایج به دست آمده از مطالعات اخیر: پایبندی به درمان: متآنالیز داده‌های مطالعات SPACE (IMPACT, Kanyini GAP, UMPIRE) با ۳۱۴۰ بیمار، پایبندی قابل توجهی به داروها در ۱۲ ماه را نسبت به گروه مراقبت معمول نشان داد (۸۰ درصد در مقابل ۵۰ درصد، نسبت ریسک ۱/۵۸ [۱/۳۲ تا ۱/۹۰]، $P < ۰/۰۰۱$) در PolyIran و PolyPars میانگین پایبندی به polypill بر اساس شمارش قرص به ترتیب ۸۰/۵ و ۸۶ درصد بود.

Mariani و همکاران، میزان پایبندی مشابهی را هم در گروه polypill و هم در گروه شاهد پس از ۶ ماه پیگیری نشان داد (۹۸ درصد در مقابل ۹۳/۵ درصد) که ممکن است به دلیل کوتاه بودن مدت زمان پیگیری به ویژه پس از یک رویداد حاد و همچنین مشابهت بسته‌ی دارویی گروه شاهد به polypill باشد. در مطالعه‌ی SECURE نیز پایبندی در گروه polypill بالاتر بود (۷۴ درصد در مقابل ۶۳ درصد). نتایج مشابهی نیز در مطالعات NEPTUNO (۱۵) و Ansbro و همکاران (۱۳) بدست آمد.

فشارخون و LDL-C سرم: متآنالیز SPACE کاهش قابل توجهی در SBP و نه در DBP نشان داد. همچنین مطالعات

مطالعات در حال انجام: INTEGRATE. این کارآزمایی، یک مطالعه کنترل شده تصادفی خوشه‌ای در استرالیا برای مقایسه‌ی polypill و مراقبت معمول است که در آن پزشکان عمومی و داروخانه‌ها نیز دخیل هستند و در گروه مداخله با یک سیستم یکپارچه‌ی تصمیم‌گیری الکترونیکی حمایت می‌شوند. polypill به صورت هشت ترکیب مختلف از کاهش‌دهنده‌ی فشارخون و استاتین، با یا بدون آسپرین در دسترس است. نتیجه‌ی اولیه‌ی دستیابی به BP و کنترل LDL-C در بیماران تحت درمان در پایان مطالعه (پیگیری متوسط ۱۸ ماهه) خواهد بود. مرحله‌ی بیمارگیری با ورود ۷۱۶۵ شرکت‌کننده، با سابقه‌ی CVD یا در معرض خطر بالای آن، به پایان رسیده است (۲۲).

POLICROSS مطالعه‌ی برچسب باز، تصادفی، مقطعی است که در مقیاس کوچک در یک مرکز در استرالیا در حال انجام است. تعداد ۸۸ بیمار مبتلا به CVD به صورت متقاطع طی ۶ ماه تحت درمان با polypill یا اجزای آن قرار می‌گیرند و هدف، مقایسه‌ی SBP و LDL-C در بیماران در پایان هر دوره‌ی درمانی می‌باشد (NCT05030818).

شکاف‌های موجود در شواهد و مطالعه‌ی Persian Polypill اگرچه polypill توسط بسیاری از متخصصان و دستورالعمل‌های بالینی پذیرفته و توصیه شده است (۲۳)، اما در حال حاضر برای بسیاری از جمعیت‌ها در دسترس نیست و توسط بسیاری از پزشکان پذیرفته نشده است (۷). دلایل عدم پذیرش polypill ممکن است با عدم اطمینان در مورد توانایی آن برای کنترل عوامل خطر مانند چربی خون و فشارخون بالا در درصد رضایت‌بخشی از بیماران، عوارض جانبی و فقدان شواهد کافی برای کنترل رویدادهای قلبی-عروقی در مطالعات موجود باشد که ممکن است به دلیل ناهمگونی شدید مطالعات و زمان نسبتاً کوتاه پیگیری در برخی مطالعات باشد (۸).

به طور کلی، بیشتر کارآزمایی‌های polypill به پیگیری اولیه CVD محدود می‌شوند و مطالعات محدودی به پیگیری ثانویه پرداخته‌اند. علاوه بر این، مطالعات پیگیری ثانویه عمده‌تاً شامل جمعیت اروپایی بوده‌اند، به طوری که تنها در مطالعه‌ی UMPIE نیمی از شرکت‌کنندگان از هند که یک کشور با منابع محدود است، وارد شده‌اند (۱۹، ۲۴).

در مطالعه‌ی SECURE کشورهای درگیر، شرایط اجتماعی-اقتصادی متنوعی دارند، اما همه‌ی کشورهای با درآمد بالا هستند و در واقع، کمبود اطلاعات در کشورهای با درآمد پایین و متوسط همچنان وجود دارد. اگرچه PolyIran و PolyPars تعداد قابل توجهی از بیماران مبتلا به CVD را وارد کرده‌اند، طراحی و اجزای polypill آن‌ها به پیگیری اولیه اختصاص دارد. این در حالی است که پیروی از درمان به طور مستقیم با وضعیت اجتماعی و اقتصادی جوامع مرتبط است، زیرا نسبت بیماران مبتلا به CVD قبلی که هیچ دارویی دریافت نمی‌کنند از ۱۱/۲ درصد در کشورهای با درآمد بالا تا ۸۰/۲ درصد در

polypill، ۱۷ درصد و در گروه شاهد ۲۰/۶ درصد بود. این تفاوت ناچیز ممکن است منعکس‌کننده کنترل دقیق بیماران CVD در هر دو گروه مطالعه در هم‌گروهی گلستان، که دارای یک سیستم مراقبت بهداشتی اولیه قدرتمند است، یا به دلیل دوز نسبتاً پایین داروهای ضروری در ترکیب polypill باشد. ولی در مطالعه‌ی PolyPars، تجویز polypill خطر بروز حوادث قلبی-عروقی را تا حدود ۵۰ درصد کاهش داد که در آنالیز زیر گروه مبتلا به CVD نیز این نتیجه ثابت بود. در بین کارآزمایی‌های اختصاصی پی‌شگیری ثانویه فقط در SECURE پیامد اولیه وقوع MACE در نظر گرفته شده بود و نتایج آن نشان داد که polypill این خطر را تا ۲۴ درصد کاهش می‌دهد. در مطالعه NEPTUNO نیز وقوع MACE در گروه polypill به صورت معنی‌داری کمتر از گروه‌های شاهد بود.

حوادث ناگوار مرتبط با دارو: شواهدی با کیفیت پایین وجود دارد که polypill خطر عوارض جانبی را در مطالعات پی‌شگیری ثانویه مختلط تا ۷ درصد افزایش می‌دهد (۲۷/۵ درصد در مقابل ۲۵/۹ درصد (۲۱)). عوارض جانبی خاصی که در کارآزمایی‌های پی‌شگیری ثانویه گزارش شده‌اند عبارتند از: میالژی، سرفه، سوء هاضمه/تحریک‌های گوارشی و خونریزی که تنها نسبت خطر خونریزی قابل توجه بوده است (۸).

PolyIran نرخ تعادلی از عوارض جانبی را در هر دو گروه polypill و شاهد در طول پیگیری ۵ ساله نشان داد که مهم‌ترین آن‌ها خونریزی داخل جمجمه‌ای (۱۰ در گروه polypill و ۱۱ در گروه شاهد) و خونریزی گوارشی (۱۳ در گروه polypill و ۹ در گروه شاهد) بود؛ اگرچه عوارض جانبی به طور انتخابی برای بیماران مبتلا به CVD گزارش نشده است. در PolyPars نیز تنها ۷ مورد مرگ ناشی از خونریزی داخل جمجمه گزارش شد که چهار مورد در گروه polypill و سه مورد در گروه شاهد بود. در این مطالعه هیچ خونریزی گوارشی گزارش نشده است که نشان‌دهنده‌ی بی‌خطر بودن آسپرین در ترکیب polypill بود. در مطالعه‌ی SECURE، عوارض جانبی در دو گروه مشابه بود. در سایر مطالعات تمرکز بر عوارض جانبی دارو نبود.

هزینه-اثربخشی: فقط دو مطالعه داده‌هایی را در مورد هزینه‌های مستقیم پزشکی polypill در مقایسه با مراقبت‌های معمول منتشر کردند. در Kanyini GAP، سود دارویی (به استثنای هزینه‌های polypill) ۹۸۹ دلار (۶۴۸ تا ۱۳۳۱ دلار) برای هر بیمار در سال به نفع استراتژی polypill بود، اما هزینه‌های بیمه در هر دو گروه مشابه بود. در مطالعه‌ی UMPIE نیز در شرکت‌کنندگان هندی، مجموع هزینه‌ها (داروها، ویزیت مراقبت‌های بهداشتی، بستری شدن در بیمارستان) در گروه polypill کمتر بود (تفاوت هزینه ۲۰۲٫۹ دلار برای هر نفر [۱۱۹٫۴ تا ۲۸۶٫۴ دلار]، $P < ۰/۰۱$).

شرکت‌کنندگانی که رضایت آگاهانه ارائه دهند در مطالعه وارد شدند. بیماران در هر مقطع زمانی می‌توانند مطالعه را ترک کنند و بر مراقبت معمول آن‌ها تأثیری نخواهد داشت. هویت و اطلاعات بیماران محرمانه خواهد ماند. شرکت دارو سازی در طراحی، انجام و تجزیه و تحلیل مطالعه دخالتی نداشت. این کارآزمایی (با شناسه: NCT03541109) و مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران (با شناسه: IRCT20180507039571N2) ثبت شده است.

محیط مطالعه و شرکت‌کنندگان: PersianPolypill polypill

یک کارآزمایی بالینی تصادفی با برج سب باز و با دو بازوی موازی با تخصیص ۱:۱ است که در سه بیمارستان ارجاعی در اصفهان انجام شد. بیمارستان چمران، اصلی‌ترین بیمارستان تخصصی ارجاعی قلب در استان اصفهان است که زیر نظر دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد و مرکز اصلی مطالعه بود. بیمارستان‌های الزهرا و خورشید نیز بیمارستان‌های ارجاعی با امکانات کاتتریزاسیون، وابسته به IUMS هستند. شرکت‌کنندگان کسانی هستند که به دلیل (STEMI یا AMI (NSTEMI یا در بیمارستان‌های مذکور بستری شدند. جذب بیمار در زمان ترخیص بیمار از بیمارستان انجام شد. معیارهای ورود: جزئیات معیارهای ورود در جدول ۲ ارائه شده است.

کشورهای کم درآمد متغیر است (۲۵). همچنین، مطالعات هزینه-اثربخشی منتشر شده از کارآزمایی‌های بالینی اندک است و بیشتر نتیجه‌گیری‌های هزینه- اثربخشی polypill بر اساس مطالعات مدل‌سازی می‌باشد (۲۶-۲۸).

مطالعه‌ی PersianPolypill، اولین مطالعه با تمرکز بر پیشگیری ثانویه در خاورمیانه و غرب آسیا است که در شروع مراقبت از AMI در بیمارستان polypill را در درمان بیماران وارد می‌کند. پیگیری طولانی‌مدت بیماران ممکن است منجر به ارزیابی بهتر اثرات polypill بر عوامل خطر، بروز حوادث قلبی-عروقی و بررسی هزینه- اثربخشی استراتژی polypill شود.

مطالعه‌ی PersianPolypill: روش اجرای مطالعه PersianPolypill به طور مبسوط قبلاً به چاپ رسیده است (۲۹) که در اینجا خلاصه‌ای از روش‌ها و نتایج اولیه بدست آمده از این مطالعه را ارائه می‌کنیم.

روش‌ها

این مطالعه توسط کمیته‌ی اخلاق مؤسسه‌ی ملی توسعه تحقیقات پزشکی (NIMAD) (شماره پروژ ۹۶۲۵۰۲) تأیید شده است. فقط

جدول ۲. معیارهای ورود به مطالعه PersianPolypill

| معیارهای ورود |
|---|
| سن بالای ۴۰ سال |
| بستری شدن در بیمارستان به دلیل انفارکتوس حاد میوکارد (STEMI/NSTEMI) و زنده ماندن پس از ترخیص حداقل به مدت ۱ ماه |
| بیمار در دسترس باشد |
| ارائه رضایت آگاهانه |
| معیارهای خروج |
| منع مصرف هر یک از اجزای polypill |
| سابقه واکنش نامطلوب به هر یک از اجزای polypill |
| بیماری روانی که توانایی خود مراقبتی را محدود کند |
| بیماری شدید با طول عمر تخمینی کمتر از ۳ سال |
| فشار خون سیستولیک > ۹۰ میلی‌متر جیوه یا فشارخون دیاستولیک > ۶۰ میلی‌متر جیوه |
| هیپرلیپیدمی‌های خانوادگی |
| برادی کاردی (کمتر از ۵۰ ضربه در دقیقه) |
| سندرم Sick sinus (مگر اینکه بیمار پیس میکر دائمی داشته باشد) |
| بلوک AV قلب (مگر اینکه درجه اول باشد) |
| کراتینین سرم ≥ 2 یا سرعت فیلتراسیون گلوبومرولی کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه |
| نارسایی مزمن کبد |
| نارسایی شدید قلبی (NYHA کلاس III یا IV) |
| برنامه‌ریزی برای مداخله‌ی تهاجمی (CABG، PCI یا سایر روش‌های جراحی) در ۶ ماه بعدی |
| زنان باردار یا شیرده |
| شرکت در کارآزمایی دیگر |
| بیمار تمایلی به ادامه‌ی شرکت در کارآزمایی نداشته باشد. |

STEMI: ST elevation myocardial infarction; NSTEMI: non-ST elevation myocardial infarction; NYHA: New York Heart Association; CABG: Coronary artery bypass grafting; PCI: Percutaneous coronary intervention; CABG: Coronary artery bypass graft

درمانی هر دارویی را به polypill اضافه کند. در این مطالعه polypill به صورت رایگان ارائه می‌شود.

پیامدها و روش‌های جمع‌آوری داده‌ها: پیامد اولیه یک پیامد بالینی ترکیبی (MACE) شامل مرگ قلبی، سکته‌ی مغزی یا MI کشنده/غیر کشنده، بستری مجدد به دلیل سندرم کرونری حاد/حاده حاد عروق مغزی، ریواسکولاریزیشن، ایجاد یا بدتر شدن HF، و ایجاد AF جدید و مداوم است. بروز عوارض جدید بالینی از بیمار یا بستگان وی پرسیده می‌شود و توسط ارزیابی سوابق پزشکی بیمار و انجام اکوکاردیوگرافی و الکتروکاردیوگرافی در اولین و آخرین پیگیری و در صورت نیاز در طول مطالعه، تأیید و توسط یک پانل از متخصصین کور نسبت به گروه‌های مداخله ارزیابی و نهایی می‌شود.

پیامد ثانویه، هزینه- اثربخشی درمان polypill در مقایسه با مراقبت‌های معمول خواهد بود. هزینه‌های پزشکی از جمله ویزیت مراقبت‌های بهداشتی، آزمایش‌ها، تصویربرداری‌ها، داروها و پذیرش در بیمارستان در هر پیگیری جمع‌آوری می‌شود و هزینه‌های polypill به آن اضافه می‌گردد. به منظور جلوگیری از سوگیری یادآوری، دفترچه‌ای برای بیماران طراحی شد تا هزینه‌های درمانی خود را ثبت کنند و به آن‌ها توصیه گردید که در اسرع وقت تمام اقدامات تشخیصی و درمانی خود را در آن یادداشت کنند. یادداشت‌های آن‌ها همراه سوابق پزشکی در هر پیگیری بررسی می‌شد.

تغییرات در کیفیت زندگی مرتبط با سلامت (HRQL) توسط نسخه‌ی فارسی پرسش‌نامه‌ی SF-12 ارزیابی می‌شود (۳۰). پایبندی به polypill یا داروهای ضروری قلبی (ضد پلاکت، استاتین، مسدودکننده‌ی بتا و مهارکننده‌ی ACE/ARB) یکی دیگر از پیامدهای مهم است که به صورت گزارش خود بیمار توسط نسخه‌ی فارسی مقیاس پایبندی دارویی موریسکی (MMAS-8) اندازه‌گیری می‌شود (۳۱، ۳۲). مجوز استفاده از این پرسش‌نامه طی لایسنس شماره‌ی ۸۴۲۲-۰۶۰۱-۴۲۶۰-۴۸۹۸-۹۸۲۹ از Institute of Adherence to Medication / Philip Morisky، از MBA اخذ شده است. همچنین شمارش قرص‌ها نیز در هر پیگیری انجام می‌شد. polypill به مدت سه ماه تجویز گردید و یک جعبه به هر بیمار داده می‌شد تا داروی خود را در آن نگه دارد. به بیمار توصیه کردیم که جعبه را در هر بازدید همراه داشته باشد. اگر بیش از ۷۰ درصد از قرص‌های تجویز شده مصرف شود، بیمار پایبند به درمان محسوب می‌شود.

بروز عوارض جانبی مرتبط با درمان (افت فشارخون، تحریک معده، سوء هاضمه، خونریزی، درد عضله، افزایش آنزیم‌های کبدی، اختلال عملکرد کلیه و آلرژی دارویی) توسط یک چک‌لیست که توسط تیم مطالعه تهیه شده است، ثبت می‌گردید. پرستار متخصص چک‌لیست

شرکت‌کنندگان در این مطالعه از بیماران بستری شده در بیمارستان به دلیل AMI که اندیکاسیون دریافت تمام اجزای polypill (آسپرین، استاتین، مهارکننده‌ی ACE/ARB و مسدودکننده‌ی بتا) را بر اساس دستورالعمل‌های استاندارد دارند، انتخاب شدند. بیماران با هرگونه منع مصرف یا سابقه‌ی واکنش نامطلوب به اجزای polypill از مطالعه حذف می‌شدند. همچنین افرادی که دارای بیماری‌های شدید روانی یا پزشکی بودند که پایبندی به داروها را محدود می‌کند و در پیگیری‌های حضوری اختلال ایجاد می‌کند، از مطالعه خارج شدند.

حجم نمونه بر اساس وقوع MACE در افراد مبتلا به CVD در مطالعه‌ی PolyIran، با استفاده از برنامه‌ی G*Power (نسخه‌ی ۳،۱،۹،۲) تعیین شد (۱۴). حجم نمونه، ۴۰۰ بیمار در مراقبت‌های معمول و ۷۰۰ بیمار در گروه polypill با انتظار ۱۰ درصد ریزش تخمین زده شد.

تصادفی کردن و کورسازی: برای تصادفی‌سازی از بلوک‌های تغییرکننده‌ی ۲، ۴، ۶ یا ۸ استفاده می‌شود و توالی تصادفی توسط یک نرم‌افزار تصادفی‌سازی تولید می‌شود تا شرکت‌کنندگان به طور مساوی در دو بازو توزیع شوند. یک محقق مسئول تصادفی‌سازی مرکزی و ثبت لیست بیماران است. پزشکان مسئول در بیمارستان‌ها، بیماران را از نظر معیارهای صلاحیت ارزیابی می‌کنند و پس از کسب رضایت آگاهانه، برای نوع تخصیص مداخله با محقق تماس می‌گیرند. کور کردن محققین و بیماران در این مطالعه امکان‌پذیر نیست، اما متخصص آمار نسبت به نوع مداخله کور می‌باشد.

مداخله: همه‌ی بیماران، یک بسته‌ی آموزشی در مورد سبک زندگی سالم دریافت می‌کنند و اهداف مطالعه در زمان ترخیص از بیمارستان برای آن‌ها توضیح داده می‌شود. بیماران تشویق می‌شوند که برای پیگیری به‌طور منظم به پزشک مسئول خود مراجعه کنند. پزشک مسئول یک متخصص قلب بخش خصوصی یا دولتی است که بیمار را در بیمارستان مدیریت می‌کند یا پس از ترخیص توسط بیمار انتخاب می‌شود.

polypill که در این مطالعه استفاده می‌شود ترکیب دوز ثابت آسپرین (۸۱ میلی‌گرم)، آتورواستاتین (۴۰ میلی‌گرم)، متوپرولول (۵۰ میلی‌گرم) و والزارتان (۴۰ میلی‌گرم) تولید شده توسط شرکت البرز دارو (M polypill) است. در گروه polypill یک قرص، یک بار در روز تجویز شد. بازوی مراقبت معمولی با دستور دارویی معمول از بیمارستان ترخیص شدند. مدت مداخله، حداقل ۳۴ ماه است و پیگیری هر سه ماه یکبار انجام می‌شد. فقط کسانی که اندیکاسیون واضحی برای تمام اجزای polypill دارند، در مطالعه وارد می‌شدند. پزشک مسئول مجاز است برای دستیابی به اهداف

را پر می‌کرد و در صورت مشکوک بودن به عارضه‌ی جانبی، بیمار برای ارزیابی بیشتر به پزشک تیم ارجاع داده می‌شد.

تغییرات در فشارخون سیستولیک و دیاستولیک و پروفایل لیپید سرم سایر پیامدهای مطالعه هستند. نمونه‌گیری و آنالیز خون در آزمایشگاه‌های بیمارستانی برای پروفایل لیپید، قند خون ناشتا، شمارش کامل خون و آزمایش‌های عملکرد کلیوی و کبدی انجام می‌شد. اطلاعات دموگرافیک و بالینی پایه توسط پرسش‌نامه در بیمارستان جمع‌آوری می‌گردید. داده‌های بالینی شامل اطلاعات AMI فعلی و نوع مدیریت این رویداد، داده‌های پاراکلینیکی (۱۲ لید الکتروکاردیوگرام، اکوکاردیوگرافی و آزمایش خون)، عوارض جانبی در طول بستری، سابقه‌ی بیماری‌ها، داده‌های روان‌شناختی و داروهای فعلی در هنگام ترخیص است.

هر بیمار حداقل به مدت ۳۴ ماه پیگیری خواهد شد. پیگیری‌ها یک ماه پس از ورود به مطالعه و پس از آن هر ۳ ماه یکبار انجام گردید. برنامه‌ی زمانی مطالعه در جدول ۳ نشان داده شده است.

برای بررسی ویژگی‌های پایه‌ی جمعیت مورد مطالعه و ارتباط متغیرها، آمار توصیفی ساده برای داده‌های جمع‌آوری شده در پیگیری‌ها استفاده می‌شود. تحلیل‌های توصیفی بر اساس میانگین و انحراف معیار برای متغیرهای پیوسته و نسبت‌ها برای متغیرهای طبقه‌بندی

شده است. تفاوت بین گروه‌ها با آزمون t برای متغیرهای پیوسته یا Chi-square برای متغیرهای دوتایی بررسی می‌شود. اندازه‌گیری‌های مکرر ترکیبی تعمیم‌یافته برای تعیین تفاوت در متغیرهای دوتایی مانند پایداری یا متغیرهای پیوسته مانند فشارخون در ابتدا و بعد از مداخله در طول پیگیری بین دو گروه استفاده می‌شود. بروز حوادث CVD مرگ و میر ناشی از همه‌ی علل با استفاده از تکنیک‌های استاندارد Kaplan-Meier. با آزمون‌های log-rank برای مقایسه بروز این رویدادها در هر گروه درمانی برآورد می‌شود. تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از STATA نسخه‌ی ۱۲ (Texas, College Station, Stata Corp. 2011) انجام خواهد شد. تمامی آزمون‌های آماری بر اساس احتمال دو طرفه خواهد بود. اهمیت آماری برای همه‌ی آزمون‌ها با $P < 0.05$ پذیرفته شد.

آنالیز هزینه-اثربخشی: تجزیه و تحلیل بر روی هزینه‌های مستقیم درمان از دیدگاه سیستم مراقبت‌های بهداشتی انجام شد. تعرفه‌های فعلی خدمات بیمارستانی ایران مبنای محاسبات بود و محاسبه‌ی هزینه‌ی دارو بر اساس قیمت واقعی polypill و سایر داروهای مصرفی بود. در صورت نیاز از سوابق بیمارستانی و پزشکی بیمار برای استخراج هزینه‌های پزشکی استفاده شد. نسبت هزینه‌ی اثربخشی افزایشی (ICER) برای پیامد اولیه و سایر پیامدها محاسبه گردید.

جدول ۳. برنامه‌ی زمانی مطالعه با توجه به SPIRIT (۳۴)

| نقطه‌ی زمانی | دوره‌ی مطالعه | | | | |
|---|--------------------|-------------------|-------|--------------|--------|
| | ثابت نام بیمارستان | تخصیص هنگام ترخیص | تخصیص | بعد از تخصیص | پایان |
| | بیمارستان | هنگام ترخیص | ماه ۱ | ماه ۴ | ماه ۱۰ |
| بیمارگیری | * | | | | |
| غربالگری واجدین شرایط | * | | | | |
| توافق آگاهانه | * | | | | |
| انتخاب تصادفی | | * | | | |
| تخصیص | | * | | | |
| مداخله‌ها | | * | | | |
| پکیج آموزشی polypill | | * | | | |
| مراقبت معمولی | | | | | |
| ارزیابی | | | | | |
| داده‌های دموگرافیک | * | | | | |
| داده‌های کلینیکی | * | | | | |
| MACEa | * | * | * | * | * |
| هزینه‌های درمانی ^a | * | * | * | * | * |
| شمارش قرص/MMAS-8 | * | * | * | * | * |
| حوادث ناگوار مرتبط با دارو ^a | * | * | * | * | * |
| HRQL (SF-12) | * | * | * | * | * |
| چربی سرم | * | * | * | * | * |
| فشارخون | * | * | * | * | * |

a: این متغیرها هر ۳ ماه یکبار ارزیابی می‌شوند؛ MACE: عوارض مهم قلبی-عروقی؛ MMAS-8: مقیاس پایداری دارویی Morisk؛ HRQL: کیفیت زندگی مرتبط با سلامت؛ SF-12: فرم کوتاه پرسش‌نامه‌ی بررسی سلامت ۱۲ موردی.

یافته‌ها

در مجموع ۶۲۴ بیمار که به علت AMI در بیمارستان بستری شدند، طی سه سال (۱۳۹۸-۱۴۰۰) وارد این مطالعه شدند که ۲۹۸ نفر در گروه polypill و ۳۳۵ نفر در گروه شاهد قرار گرفتند. میانگین سنی

بیماران ۸/۷ ± ۶۰/۹ و تعداد ۱۱۸ نفر زن (۱۸/۹ درصد) و ۵۰۶ نفر مرد (۸۱/۱ درصد) هستند. جدول ۴ مشخصات پایه این بیماران را به تفکیک گروه مطالعه نشان می‌دهد.

جدول ۴. نتایج اولیه مطالعه PersianPolypill

| متغیر | گروه polypill | گروه شاهد | P | کل |
|--|---------------|---------------|-------|--------------|
| تعداد بیماران | ۲۸۹ | ۳۳۵ | | ۶۲۴ |
| میانگین سن، سال (میانگین ± انحراف معیار) | ۶۰/۶ ± ۸/۲ | ۶۱/۱ ± ۹/۱ | ۰/۵۲۹ | ۶۰/۹ ± ۸/۷ |
| جنس تعداد (درصد) | | | | |
| مرد | ۲۲۹ (۷۹/۲) | ۲۷۷ (۸۲/۷) | ۰/۳۰۵ | ۵۰۶ (۸۱/۱) |
| زن | ۶۰ (۲۰/۸) | ۴۸ (۱۷/۳) | | ۱۱۸ (۱۸/۹) |
| وضعیت تأهل تعداد (درصد) | | | | |
| متأهل | ۲۵۹ (۸۹/۶) | ۲۹۱ (۸۶/۹) | ۰/۳۵۵ | ۵۵۰ (۸۸/۱) |
| مجرد | ۵ (۱/۷) | ۸ (۲/۴) | | ۱۳ (۲/۱) |
| مطلقه | ۲ (۰/۷) | ۹ (۲/۷) | | ۱۱ (۱/۸) |
| بیوه | ۱۶ (۵/۵) | ۲۱ (۶/۳) | | ۳۷ (۵/۹) |
| سوابق بیماری قلبی - عروقی تعداد (درصد) | | | | |
| IHD | ۶۴ (۲۴/۷) | ۲۶ (۷/۸) | ۰/۰۰۱ | ۹۰ (۱۵/۲) |
| فشارخون | ۷۷ (۲۹/۷) | ۱۱۰ (۳۳/۰) | ۰/۴۲۳ | ۱۸۷ (۳۱/۶) |
| دیابت | ۶۷ (۲۵/۹) | ۹۲ (۲۷/۶) | ۰/۶۴۲ | ۱۵۹ (۲۶/۹) |
| اختلال چربی | ۷۷ (۲۹/۷) | ۱۱۰ (۳۳/۰) | ۰/۴۲۳ | ۱۸۷ (۳۱/۶) |
| سکته مغزی | ۶ (۲/۳) | ۱۱ (۳/۳) | ۰/۴۷۶ | ۱۷ (۲/۹) |
| نارسایی قلبی | ۲ (۰/۸) | ۱ (۰/۳) | ۰/۵۸۴ | ۳ (۰/۵) |
| شاخص توده‌ی بدنی (میانگین ± انحراف معیار) | ۲۷/۶ (۸/۲) | ۲۶/۷ (۹/۲) | ۰/۱۷۳ | ۲۷/۱ (۸/۵) |
| تست‌های آزمایشگاهی (میانگین ± انحراف معیار) | | | | |
| FBS | ۱۶۰/۹ (۷۶/۸) | ۱۶۱/۳ (۶۸/۱) | ۰/۹۵۶ | ۱۶۱/۲ (۷۰/۴) |
| LDL | ۹۸/۸ (۳۴/۶) | ۱۰۹/۸ (۳۹/۹) | ۰/۰۱۸ | ۱۰۴/۸ (۳۸/۰) |
| HDL | ۴۲/۵ (۱۲/۱) | ۳۸/۶ (۱۰/۱) | ۰/۰۰۳ | ۴۰/۳ (۱۱/۲) |
| Cholesterol | ۱۷۵/۱ (۶۸/۳) | ۱۷۶/۴ (۴۳/۱) | ۰/۸۵۳ | ۱۷۵/۸ (۵۵/۹) |
| Triglyceride | ۱۵۱/۴ (۹۲/۳) | ۱۴۵/۸ (۱۰۴/۲) | ۰/۶۴۰ | ۱۴۸/۳ (۹۸/۸) |
| AST | ۸۵/۶ (۹۶/۸) | ۸۸/۰ (۱۰۹/۰) | ۰/۸۰۹ | ۸۶/۹ (۱۰۳/۶) |
| ALT | ۴۵/۸ (۳۷/۷) | ۴۲/۶ (۴۴/۲) | ۰/۴۱۲ | ۴۴/۰ (۴۱/۳) |
| فاصله‌ی زمانی بستری تا ترخیص، روز (میانگین ± انحراف معیار) | ۳/۰۴ ± ۱/۷۶ | ۳/۹۲ ± ۲/۱۹ | ۰/۱۳۰ | ۳/۵۲ ± ۲/۰۶ |
| نوع درمان تعداد (درصد) | | | | |
| Primary PCI | ۲۷۵ (۹۵/۲) | ۳۱۴ (۹۳/۷) | ۰/۰۰۱ | ۵۸۹ (۹۴/۴) |
| Thrombolysis | ۲ (۰/۷) | ۸ (۲/۴) | | ۱۰ (۱/۶) |
| No reperfusion | - | ۱۳ (۳/۹) | | ۱۳ (۲/۱) |
| نیاز به CABG | - | ۱۳ (۴/۱) | ۰/۰۰۶ | ۱۳ (۲/۶) |
| عوارض بیمارستانی تعداد (درصد) | | | | |
| خونریزی | ۱ (۱/۸) | ۲ (۰/۶) | ۰/۳۹۹ | ۳ (۰/۸) |
| آریتمی | - | ۱۴ (۳/۸) | ۰/۲۲۶ | ۱۴ (۴/۵) |
| عوارض مکانیکی | - | - | | - |
| نارسایی احتقانی قلب | ۲ (۳/۵) | ۷۵ (۲۴/۳) | ۰/۰۰۱ | ۷۷ (۲۱/۰) |
| MI مجدد | - | ۲ (۰/۶) | ۱/۰۰۰ | ۲ (۰/۵) |

IHD: Ischemic heart diseases; CABG: Coronary artery bypass graft; MI: Myocardial infarction; AST: Aspartate transferase; ALT: Alanine transaminase; LDL: low-density lipoprotein cholesterol; HDL: High-density lipoprotein cholesterol; FBS: Fasting Blood Sugar.

قابل توجه است که تنها کارآزمایی‌های SPACE و Mariani و همکاران از polypill‌هایی با تمام اجزای توصیه شده در راهنماهای بالینی برای بیماران مبتلا به MI یا IHD استفاده کرده‌اند. به‌خصوص بیشتر polypill‌ها مسدودکننده‌های بتا را در اجزای خود ندارند و از دوز کم تا متوسط استاتین‌ها استفاده می‌کنند. در کارآزمایی بزرگ PolyIran و همچنین PolyPars، از ترکیب آسپیرین، استاتین با دوز متوسط، مهارکننده‌ی ACE و هیدروکلروتیازید برای پیشگیری اولیه و ثانویه با نتایج خوب استفاده شد (۱۳).

همچنین، در مطالعه‌ی دیگری، نویسندگان به این نتیجه رسیدند که افزودن مسدودکننده‌های بتا به یک polypill حاوی ضد پلاکت، استاتین و مهارکننده‌ی ACE، پروفایل لپیدی و نشانگرهای خطر قلبی-عروقی را در طول کارآزمایی ۶ ماهه در بیماران مبتلا به AMI بهبود نمی‌بخشد (۳۳). با این وجود، ثابت شده است که مسدودکننده‌های بتا، خطر مرگ و میر بر اثر همه‌ی علل قلبی-عروقی را در درازمدت در AMI کاهش می‌دهند و در صورت عدم وجود منع مصرف باید تجویز شوند (۳۴).

انتظار می‌رود استراتژی polypill با بهبود پایداری به درمان منجر به کاهش MACE به صورت بالینی شود که این مورد در مطالعه‌ی SECURE ثابت شد و در PolyIran و PolyPars نیز تا حدودی در گروه بیماران مبتلا به CVD نشان داده شد. در PersianPolypill با تمرکز بر پیشگیری ثانویه، ترکیب کامل polypill و مدت مناسب پیگیری در یک نمونه‌ی واقعی از یک جامعه در حال توسعه، ممکن است نتایج قابل توجهی در این زمینه بدست آید. به‌علاوه، ما پیامدهای بالینی مهمی مانند HF و ایجاد AF جدید مداوم را در ارزیابی رویدادهای نامطلوب CVD لحاظ خواهیم کرد که ممکن است احتمال تشخیص مزایای بالینی درمان با polypill را افزایش دهد.

در طراحی کارآزمایی PersianPolypill سعی بر این است که در مراقبت‌های روتین بیماران اختلال ایجاد نشود، به طوری که آن‌ها توسط یک متخصص قلب به انتخاب خود که ممکن است یک پزشک بخش دولتی یا خصوصی باشد، مدیریت می‌شوند. تیم polypill از طریق نامه‌های توضیحی در مورد روند تحقیق با پزشکان در تماس است. جلسات متعددی با متخصصان قلب و عروق شهر اصفهان برای تبیین کارآزمایی، فواید استراتژی polypill و آماده سازی بستر برای اجرای مطالعه برگزار شده است.

نتیجه‌گیری

یکی از محدودیت‌های مطالعه‌ی ما این بود که باید polypill را به صورت رایگان در گروه مداخله ارائه کنیم که دلیل آن ملاحظات اخلاقی و عدم وجود polypill تجاری مناسب برای پیشگیری ثانویه CVD در

در مجموع ۹۴/۴ درصد از بیماران در بیمارستان تحت مداخله اولیه عروق کرونر از راه پوست (primary PCI) قرار گرفتند و ۲۶/۳ درصد دچار عوارض بیمارستانی (آریتمی، خونریزی یا نارسایی احتقانی قلب) شدند. بیمارگیری و پیگیری بیماران همچنان ادامه دارد؛ مشکلات شرکت دارویی در تولید polypill M و مواجهه با اپیدمی کرونا تأثیر منفی قابل توجهی بر بیمارگیری طرح داشت و پیگیری بیماران را با مشکل مواجه کرد که با طولانی کردن دوره‌ی بیمارگیری در حال جبران است.

بحث

در این مطالعه، تجویز polypill در نقطه‌ی ابتدایی مراقبت‌های ثانویه AMI، یعنی زمانی که بیمار در حال ترخیص از بیمارستان است، انجام می‌شود. AMI نماینده‌ی بخش بزرگی از اختلالات قلبی-عروقی با بروز سالانه حدود ۷ میلیون مورد و نرخ مرگ و میر سالانه ۵ درصد است. روتین شدن تجویز polypill در این گروه از بیماران می‌تواند موفقیت بزرگی در پیشگیری ثانویه از CVD باشد. در واقع، ناکامی Mariani و همکاران در نشان دادن فواید polypill در این گروه از بیماران نسبت به مراقبت‌های معمول، ممکن است به دلیل کوتاه بودن مدت زمان پیگیری باشد (۱۳)، زیرا گزارش شده است که پایداری به داروهای ضروری CVD طی دو سال از حادثه حاد، به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد.

مطالعات قبلی polypill در پیشگیری ثانویه معمولاً از پلت فرم سیستم مراقبت‌های بهداشتی اولیه استفاده می‌کردند که یک سیستم مطلوب است. اما به نظر می‌رسد بیمارستان‌های تخصصی می‌توانند مراکز ایده‌آلی برای ورود polypill به مراقبت ثانویه CVD در کشورهای در حال توسعه باشند، زیرا اکثر آن‌ها وابسته به دانشگاه‌های علوم پزشکی هستند و کادر علمی آکادمیک در اختیار دارند. همچنین عدم وجود ثبت الکترونیکی بیماران در بیشتر کشورهای در حال توسعه باعث سخت شدن پیگیری بیماران پس از ترخیص از بیمارستان می‌شود. هنگامی که polypill پس از یک رویداد حاد در بیمارستان برای بیماران به عنوان یک قرص ضروری قلب توصیف می‌شود، ممکن است تأثیر مثبت قابل توجهی بر پایداری و متعاقباً پیشگیری از عود بیماری داشته باشد.

اگرچه مطالعات در مورد polypill فراوان است، ما تنها مطالعاتی را مدنظر قرار دادیم که سه جزء اصلی لازم در پیشگیری ثانویه یعنی آسپیرین، استاتین و یک داروی کاهنده‌ی فشارخون را در ترکیب polypill خود داشته باشند. در متآنالیزی که اخیراً چاپ شده است، ۸ مطالعه که تمرکز اصلی آن‌ها بر پیشگیری ثانویه بود شناسایی شد در حالی که ۴ مطالعه، آسپیرین را در ترکیب خود نداشتند (۲۱).

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از طرح تحقیقاتی (۹۶۲۵۰۲) می‌باشد که در مؤسسه ملی توسعه تحقیقات پزشکی NIMAD تصویب و با حمایت مالی این مؤسسه به انجام رسیده است. همچنین مؤسسه Adherence to Medication / Philip Morisky, MBA دریافت هزینه‌ی اجازه استفاده از پرسش‌نامه MMAS-8 را به این مطالعه اعطا نموده است. نویسندگان از شرکت داروسازی البرز دارو برای تهیه‌ی polypill برای این پروژه تشکر و قدردانی می‌کنند. نویسندگان همچنین از زیرساخت‌ها و حمایت‌های پژوهشکده‌ی قلب و عروق، بیمارستان قلب و عروق چمران اصفهان و تیم PersianPolypill (حمید صانعی، علی پورمقدس، افشین امیرپور، محمد کرمانی‌الغریشی، کیان حشمت قهدریجانی، زهرا تیموری، علیرضا خسروی، محمدهادی منصور، رامین حیدری، آرمین بردبار، احسان شیروانی، علی اقبال، پیام ابراهیمی فرد، مهدی فراتی و حسن شمیرانی) تشکر می‌کنند.

فارماکوپه ایران است. این امر ممکن است پایداری بیماران را افزایش دهد، اما از طرف دیگر، مراکز توزیع polypill در سطح شهر محدود می‌باشند و این امر تأثیر منفی بر پایداری دارد. یکی دیگر از محدودیت‌های مطالعه، عدم وجود سیستم ثبت الکترونیک سلامت در ایران است که ثبت هزینه‌های درمانی بیماران را با مشکل مواجه می‌کند. بنابراین پیگیری دقیق برای جبران این نقص ضروری است. پیگیری‌ها همگی توسط پرستاران آموزش دیده انجام شد و ویزیت‌های پزشکی تنها برای مستندسازی عوارض جانبی انجام گردید تا کمترین تداخل در مراقبت از بیماران رخ دهد.

این مطالعه احتمالاً داده‌های مفیدی را در مورد مزایای بالینی استراتژی polypill در پیشگیری ثانویه از حوادث قلبی-عروقی در کنار اطلاعات مهمی در مورد کیفیت مراقبت‌های تخصصی بیماران با سابقه‌ی AMI و رویکرد متخصصان قلب نسبت به polypill در یک جامعه‌ی در حال توسعه، اثربخشی و مقرون به صرفه بودن polypill و جزئیات زیر گروه‌های بیمارانی که بیشتر از polypill سود می‌برند را ارائه دهد.

References

- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135(10): e146-e603.
- Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, Roth GA. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022. *J Am Coll Cardiol* 2023; 82(25): 2350-473.
- Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2023; 148(9): e9-e119.
- Mahmoudi Kohi S, Mohammadifard N, Hassannejad R, Nouri F, Mansourian M, Sarrafzadegan N. Explaining the decline in coronary heart disease mortality rate using IMPACT Model: Estimation of the Changes in Risk Factors and Treatment Uptake in Iran between 2007 and 2016. *ARYA Atheroscler* 2023; 19(3): 33-42.
- Liu Z, Yan M, Tse LA, Zhu Y, Lang X, Liu X, et al. Achievement of Guideline-Recommended Targets for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in 38 Low-Income and Middle-Income Countries. *J Epidemiol Glob Health* 2024.
- Widyakusuma NN, Suryawati S, Wiedyaningsih C, Probosuseno. What Do Seniors Believe About Medication Adherence? A Qualitative Study Among Seniors with Chronic Conditions in Yogyakarta, Indonesia. *Patient Prefer Adherence* 2023; 17: 1381-92.
- Huffman MD, Xavier D, Perel P. Uses of polypills for cardiovascular disease and evidence to date. *Lancet* 2017; 389(10073): 1055-65.
- Bahiru E, de Cates AN, Farr MR, Jarvis MC, Palla M, Rees K, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3(3): Cd009868.
- Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310(9): 918-29.
- Selak V, Elley CR, Bullen C, Crengle S, Wadham A, Rafter N, et al. Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. *BMJ* 2014; 348: g3318.
- Patel A, Cass A, Peiris D, Usherwood T, Brown A, Jan S, et al. A pragmatic randomized trial of a polypill-based strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22(7): 920-30.
- Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, Bansilal S, Fernandez-Ortiz A, Alvarez L, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(20): 2071-82.
- Mariani J, Rosende A, De Abreu M, Gonzalez Villa Monte G, D'Imperio H, Antonietti L, et al. Multicap to improve adherence after acute coronary syndromes: results of a randomized controlled clinical trial. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2020; 14: 1753944720912071.
- Roshandel G, Khoshnia M, Poustchi H, Hemming K, Kamangar F, Gharavi A, et al. Effectiveness of polypill for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (PolyIran): a pragmatic, cluster-randomised trial. *Lancet* 2019; 394(10199): 672-83.
- González-Juanatey JR, Cordero A, Castellano JM, Masana L, Dalmau R, Ruiz E, et al. The CNIC-Polypill reduces recurrent major cardiovascular events in real-life secondary prevention patients in Spain: The NEPTUNO study. *Int J Cardiol* 2022; 361: 116-23.

16. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, Quesada AJ, Owen R, Fernandez-Ortiz A, et al. Polypill strategy in secondary cardiovascular prevention. *N Engl J Med* 2022; 387(11): 967-77.
17. Ansbro É, Masri S, Prieto-Merino D, Willis R, Aoun Bahous S, Molfino L, et al. Fixed dose combination drugs for cardiovascular disease in a prolonged humanitarian crisis in Lebanon: an implementation study. *BMJ Open* 2023; 13(1): e063668.
18. Malekzadeh F, Gandomkar A, Poustchi H, Etemadi A, Roshandel G, Attar A, et al. Effectiveness of polypill for primary and secondary prevention of cardiovascular disease: a pragmatic cluster-randomised controlled trial (PolyPars). *Heart* 2024; 110(14): 940-6.
19. Selak V, Webster R, Stepien S, Bullen C, Patel A, Thom S, et al. Reaching cardiovascular prevention guideline targets with a polypill-based approach: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Heart* 2019; 105(1): 42-8.
20. Malekzadeh F, Gandomkar A, Malekzadeh Z, Poustchi H, Moghadami M, Fattahi MR, et al. Effectiveness of polypill for prevention of cardiovascular disease (PolyPars): protocol of a randomized controlled trial. *Arch Iran Med* 2020; 23(8): 548-56.
21. Agarwal A, Mehta PM, Jacobson T, Shah NS, Ye J, Zhu J, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Med* 2024; 30(4): 1199-209.
22. Hayek A, Joshi R, Usherwood T, Webster R, Kaur B, Saini B, et al. An integrated general practice and pharmacy-based intervention to promote the use of appropriate preventive medications among individuals at high cardiovascular disease risk: protocol for a cluster randomized controlled trial. *Implement Sci* 2016; 11(1): 129.
23. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37(29): 2315-81.
24. Lafeber M, Spiering W, Visseren FL, Grobbee DE, Bots ML, Stanton A, et al. Impact of switching from different treatment regimens to a fixed-dose combination pill (polypill) in patients with cardiovascular disease or similarly high risk. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24(9): 951-61.
25. Yusuf S, Islam S, Chow CK, Rangarajan S, Dagenais G, Diaz R, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011; 378(9798): 1231-43.
26. Barrios V, Kaskens L, Castellano JM, Cosin-Sales J, Ruiz JE, Zsolt I, et al. Usefulness of a cardiovascular polypill in the treatment of secondary prevention patients in Spain: a cost-effectiveness study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017; 70(1): 42-9.
27. Gaziano TA, Pandya A, Sy S, Jardim TV, Ogden JM, Rodgers A, et al. Modeling the cost effectiveness and budgetary impact of Polypills for secondary prevention of cardiovascular disease in the United States. *Am Heart J* 2019; 214: 77-87.
28. Lin JK, Moran AE, Bibbins-Domingo K, Falase B, Pedroza Tobias A, Mandke CN, et al. Cost-effectiveness of a fixed-dose combination pill for secondary prevention of cardiovascular disease in China, India, Mexico, Nigeria, and South Africa: a modelling study. *Lancet Glob Health* 2019; 7(10): e1346-e58.
29. Sadeghi M, Hoseini SG, Nateghi A, Sarrafzadegan N, Mansoorian M, Najafian J, et al. Fixed dose combination therapy for secondary prevention of major cardiovascular events: review of literature and design for Persian Polypill, a randomized clinical trial. *Curr Probl Cardiol* 2022; 47(6): 100872.
30. Montazeri A, Vahdaninia M, Mousavi SJ, Omidvari SJBph. The Iranian version of 12-item Short Form Health Survey (SF-12): factor structure, internal consistency and construct validity. *BMC Public Health* 2009; 9: 341.
31. Berlowitz DR, Foy CG, Kazis LE, Bolin LP, Conroy MB, Fitzpatrick P, et al. Effect of intensive blood-pressure treatment on patient-reported outcomes. *N Engl J Med* 2017; 377(8): 733-44.
32. Bress AP, Bellows BK, King JB, Hess R, Beddhu S, Zhang Z, et al. Cost-Effectiveness of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2017; 377(8): 745-55.
33. Mendez-Garcia LA, Gonzalez-Chavez A, Trejo-Millan F, Navarrete-Zarco HU, Carrero-Aguirre M, Melendez G, et al. Six month Polypill therapy improves lipid profile in patients with previous acute myocardial infarction: the heart-mex study. *Arch Med Res* 2019; 50(4): 197-206.
34. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gotzsche PC, Krleza-Jeric K, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med* 2013; 158(3): 200-7.

A Review of Fixed-Dose Combination Therapy for Secondary Prevention of Adverse Cardiovascular Events and the Preliminary Results of the Persianpolypill Randomized Clinical Trial

Masoumeh Sadeghi¹, Hamidreza Roohafza², Alireza Nateghi³, Nizal Sarrafzadegan⁴, Marjan Mansourian⁵, Jamshid Najafian⁶, Fatemeh Bostan⁷, Shervin Ghaffari Hoseini⁸

Review Article

Abstract

Background: This article is an update on our previous review of clinical studies on the role of polypills in the secondary prevention of cardiovascular diseases (CVD). We also present the preliminary results of the Persian Polypill study.

Methods: Persian Polypill is a randomized clinical trial with two parallel arms on hospitalized patients due to acute myocardial infarction (AMI). It is planned that 1100 patients will be randomly assigned to one of the two arms of Polypill or usual care and will be followed up for 34 months. The primary outcome will be a composite clinical outcome of major adverse cardiovascular events (MACE), and the secondary outcome will be the cost-effectiveness of polypill treatment.

Findings: We identified ten completed studies and two ongoing trials in which at least 10% of participants had CVD. The evaluation of these studies showed the lack of research in low- and middle-income countries about the role of polypill in secondary prevention of CVD and limited information about cost-effectiveness resulting from clinical trials. In Persian Polypill, so far, 624 patients admitted to three hospitals due to AMI have been included in the study. The average age of patients is 60.9 ± 8.7 and 506 are male (81.1%). Overall, 94.4% of the patients underwent percutaneous coronary intervention in the hospital, and 26.3% had hospital complications.

Conclusion: The final results of this study can compensate for the gap in the past studies. They may confirm the role of polypill in the initial management of AMI and long-term secondary prevention in these patients.

Keywords: Myocardial infarction; Cardiovascular diseases; Drug combinations; Cost-Effectiveness analysis; Secondary prevention

Citation: Sadeghi M, Roohafza H, Nateghi AR, Sarrafzadegan N, Mansourian M, Najafian J, Bostan F, Ghaffari HoseiniSh. **A Review of Fixed-Dose Combination Therapy for Secondary Prevention of Adverse Cardiovascular Events and the Preliminary Results of the Persianpolypill Randomized Clinical Trial.** J Isfahan Med Sch 2024; 42(771): 499-512.

1- Professor, Cardiac Rehabilitation Research Center, Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- MD, Cardiac Rehabilitation Research Center, Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Pharmacist, Digestive Disease Research Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Professor, Isfahan Cardiovascular Research Center, Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- Professor, Health Management and Economics Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

6- Associate Professor, Heart Failure Research Center, Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

7- MD, Cardiac Rehabilitation Research Center, Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

8- Assistant Professor, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Shervin Ghaffari Hoseini, Assistant Professor, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: shghaffari@yahoo.com