

# Polypillen som kardiovaskulær profylakse – kliniske studier

**BAKGRUNN** Den vanligste dødsårsaken i verden i dag er kardiovaskulær sykdom. Det er foreslått å møte denne utfordringen med en enkel strategi i form av en kombinasjonspille («polypillen») som skal gis profylaktisk til alle over en viss alder. Innholdet i polypillen består vanligvis av 2–3 blodtrykksmidler i lave doser, et statin og acetylsalisylsyre. Vi oppsummerer her kliniske studier utført med polypillen.

**KUNNSKAPSGRUNNLAG** Det ble søkt i PubMed og ClinicalTrials.gov etter gjennomførte, pågående og planlagte kontrollerte kliniske studier med søkeordet «polypill». Tilgjengelige studier per juni 2013 ble identifisert og evaluert.

**RESULTATER** Det er publisert seks kontrollerte kliniske studier der forskjellige varianter av polypillen er sammenliknet med enten placebo ( $n = 3$ ) eller andre kardiovaskulært aktive farmakoterapeutiske strategier ( $n = 3$ ). Så langt er ingen studier med harde endepunkter (sykdom, død) publisert. Basert på påvist nedgang i blodtrykk og kolesterolnivå varierer den estimerte risikoreduksjonen for iskemisk hjertesykdom fra 33 % til 72 % og for slag fra 21 % til 64 %.

**FORTOLKNING** Flere, større og mer langvarige studier er nødvendig for å kunne si noe om polypillens effekt på harde endepunkter og forekomst av bivirkninger.

Kardiovaskulær sykdom er den vanligste dødsårsaken i verden i dag, og 80 % av alle dødsfall på kardiovaskulær bakgrunn skjer i lav- og middelinntektsland (1). Som beskrevet nærmere i en kronikk i dette nummer av Tidsskriftet (2) går polypillekonseptet ut på å gi en kombinasjon av medikamenter mot kardiovaskulær sykdom som primærprofylakse til alle i en befolkning, basert på alder som eneste risikofaktor.

Nicholas J. Wald og Malcolm R. Law presenterte i 2003 det teoretiske grunnlaget for konseptet i en artikkel i *BMJ* (3). I originalversjonen besto polypillen av tre blodtrykksmidler i halvparten av standarddose, acetylsalisylsyre, et statin og folsyre. Det ble hevdet at pillen hadde potensial til å redusere forekomsten av kardiovaskulær sykdom med over 80 %. Polypillen eksisterte ikke på dette tidspunktet; alle data om risikoreduksjon var basert på metaanalyser av studier med de ulike medikamentene hver for seg.

Siden ideen ble lansert for ti år siden er noen kliniske studier gjennomført, og flere er underveis. I denne artikkelen redegjør vi for hva de kliniske studiene som er utført med polypillen har vist om effekt, bivirkningsrisiko og etterlevelse.

## Materiale og metode

Det ble søkt i PubMed med søkeord «polypill», og alle originalartikler som omhandlet kontrollerte kliniske studier med polypillen som primær- eller sekundærprofylakse mot kardiovaskulær sykdom eller nivå av risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom ble

inkludert (fig 1). I tillegg ble referanselistene i oversiktsartikler og kommentarartikler gjennomgått.

For å finne planlagte og pågående studier ble det søkt i databasen <http://clinicaltrials.gov> (fig 1).

## Resultater

Vi identifiserte totalt 15 kontrollerte kliniske studier med polypillen i forskjellige varianter. Per juni 2013 var det publisert resultater fra seks av disse.

### *The Indian Polycap Study – TIPS*

I 2009 ble resultatene fra den første kliniske studien med polypillen (4) publisert i *The Lancet* (tab 1) (3–8). Studien ble utført i India. Deltakerne hadde minst én risikofaktor for kardiovaskulær sykdom (diabetes mellitus, høyt blodtrykk, røyking de siste fem år, forhøyet midje-hofte-ratio, dyslipidemi). De ble randomisert til ni ulike behandlingsgrupper, hvorav en fikk kombinasjonspillen Polycap (tab 1). De åtte andre gruppene fikk ulike kombinasjoner av ett eller flere av de midlene som inngikk i Polycap.

Effekten av behandlingen er vist i tabell 1. Ved å bruke Wald & Laws utgangspunkt estimerte forfatterne at Polycap vil kunne gi en reduksjon i hjertesykdom på 62 % og en reduksjon av slagforekomst på 48 %. I alt avbrøt 15 % av pasientene behandlingen, men av disse oppga kun en tredel medikamentspesifikke bivirkninger som årsak. Det var ingen tegn til at tolerabiliteten ble redusert med økende antall medikamenter.

### Oda Kristine Sandli


Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet


### Olav Spigset

### Lars Slørdal

[lars.slordal@ntnu.no](mailto:lars.slordal@ntnu.no)

Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet og  
Avdeling for klinisk farmakologi  
St. Olavs hospital

 Se også kunnskapsprøve på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

 Podkast på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

## HOVEDBUDSKAP

Polypillekonseptet innebærer å behandle alle over en viss alder med en kombinasjonspille med 4–6 kardiovaskulært aktive legemidler i lav dose

Studiene som så langt er utført, inkluderer ikke harde endepunkter, men man har beregnet betydelig risikoreduksjon for iskemisk hjertesykdom og slag

### En iransk studie

I august 2010 ble det publisert resultater fra en studie utført i et område i det nordøstlige Iran av iranske forskere i samarbeid med universitetet i Birmingham (5) (tab 1). Iran er, som India, et middelinntektsland hvor kardiovaskulær sykdom er en viktig dødsårsak.

Studien åpnet for inklusjon utelukkende ut fra alder, idet alle kvinner i alderen 55–79 år og alle menn i alderen 50–79 år som ikke hadde kjent hjerte- og karsykdom eller brukte antihypertensiver, statiner eller platehemmere kunne inkluderes. Ut fra reduksjonen i blodtrykk og LDL-kolesterolnivå ble det beregnet en relativ risikoreduksjon for iskemisk hjertesykdom på 34 % og en risikoreduksjon for slag på 21 %.

Polypillen ble tilsynelatende godt tolerert, og kun to deltakere rapporterte medikament-spesifikke bivirkninger i form av hoste. Det var betydelige utfordringer med bivirknings-rapportering og etterlevelse (32 % i intervensjonsgruppen og 22 % i placebogruppen gjennomførte ikke den ett år lange behandlingen), blant annet på grunn av informasjonsproblemer, noe som igjen skyldtes lav utdanning og utbredt analfabetisme. Dette kan være med på å forklare den lave forekomsten av bivirkninger samt at risikoreduksjonen ble mye lavere enn forventet.

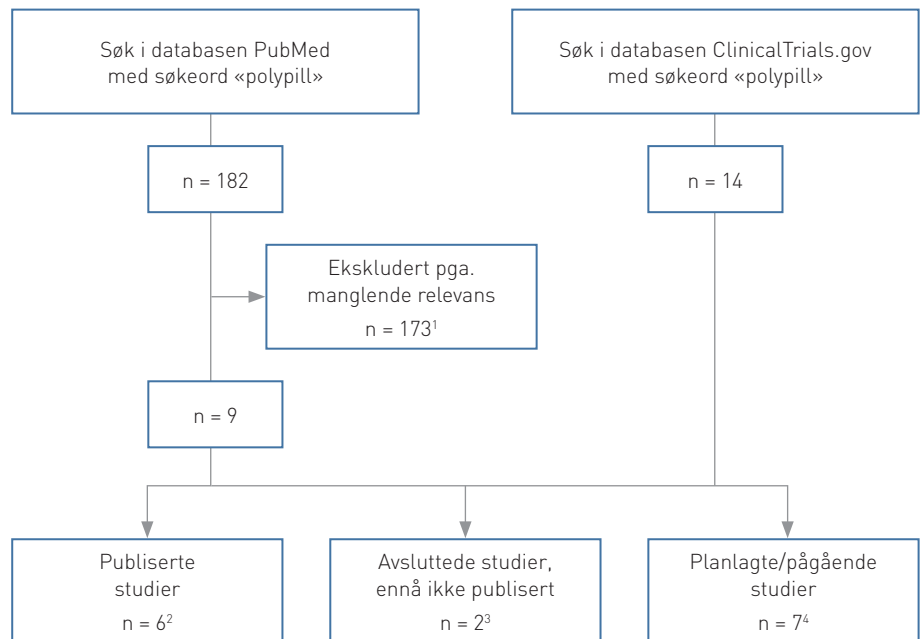
### En studie fra Sri Lanka

For å teste mulighetene for å gjennomføre en større klinisk polypillestudie i utviklingsland ble det gjort en åpen pilotstudie på Sri Lanka (6) (tab 1). Inklusjonskriteriene omfattet menn over 40 år og kvinner over år 50 som hadde en beregnet tiårig risiko for kardiovaskulær sykdom på  $\geq 20\%$ . I studien ble polypillen sammenliknet med standard behandling, og pasientene ble fulgt i tre måneder.

Totalt 94 % av deltakerne møtte til siste kontroll. Det ble funnet en reduksjon i systolisk blodtrykk og LDL-kolesterolnivå sammenliknet med utgangsverdiene, men ingen forskjell mellom polypille- og kontrollgruppene. Ved nærmere undersøkelser viste det seg at kontrollgruppen, som konsekvens av den kliniske undersøkelsen i forkant av randomiseringsprosedyren, også hadde fått omfattende behandling. Dette førte til at de to gruppene ble relativt like med tanke på behandlingsintensitet og -omfang. Dermed ble også frekvensen av bivirkninger omtrent like stor i begge gruppene. Fire av fem i polypillegruppen rapporterte en etterlevelse på over 80 %. Av dem med lavere etterlevelse begrunnet omtrent halvparten dette med bivirkninger.

### Den første internasjonale polypillestudien

I mai 2011 ble resultatene fra den første internasjonale polypillestudien presentert (7) (tab 1). Polypillen i denne studien var iden-



<sup>1</sup> Sekundærpublikasjoner som oversiktsartikler, kommentarartikler, debattartikler og ledere

<sup>2</sup> Alle seks funnet i PubMed, fem også funnet i ClinicalTrials

<sup>3</sup> Begge funnet både PubMed og ClinicalTrials

<sup>4</sup> Alle sju funnet i ClinicalTrials, en også funnet i PubMed

Figur 1 Søkestrategi og resultater

tisk med polypillen i Sri Lanka-studien (6). Deltakerne hadde før randomisering ingen indikasjoner for noen av enkeltmedikamentene i polypillen, men en femårig risiko for kardiovaskulær sykdom på mer enn 7,5 %. I tillegg ble pasienter med en risiko på mellom 5 % og 7,5 % og to eller flere risikofaktorer inkludert. Pasientene ble fulgt i 16 uker.

Forfatterne beregnet at polypillebehandlingen kunne føre til 60 % reduksjon i forekomst av iskemisk hjertesykdom og 56 % lavere forekomst av iskemiske slag. Når det gjaldt totalrisikoen for slag, ble det hevdet at fordelene av antihypertensiv behandling ville bli oppveid av den økte risikoen for hemoragisk slag etter bruk av acetylsalisylsyre. I populasjoner med tilsvarende risikofordeling ville man ut fra disse tallene forvente at hver 18. pasient ville profitte på polypillebehandlingen. For personer med tidligere kardiovaskulær sykdom – og dermed høyere risiko – ble fordelene større: Her ville én av fire unngå en alvorlig kardiovaskulær hendelse. Totalt opplevde 16 % av pasientene bivirkninger, og for 5 % var disse så plagsomme at de avsluttet behandlingen.

### The Indian Polycap Study 2 – TIPS 2

Forskerne bak TIPS-studien publiserte i 2012 resultatene fra en ny studie, TIPS 2 (8) (tab 1). Wald & Law hadde tidligere kommentert at årsaken til den relativt beskjedne

risikoreduksjonen i den første undersøkelsen delvis var at medikamentdosene var lavere enn det de hadde basert sine beregninger på (9). Målet med denne studien var derfor å undersøke effekten av en mer høydosert polypille enn den som ble brukt i den første TIPS-studien.

Man ønsket også å finne ut om kaliumtilskudd bedret resultatene, siden tidligere studier hadde vist at det var en sammenheng mellom høyt nivå av kalium i urin og lavere forekomst av slag, uavhengig av blodtrykk (10). Deltakere med stabil kardiovaskulær sykdom eller diabetes mellitus ble randomisert til enten to tablett Polycap (heretter kalt høydose Polycap) pluss kalium eller én tablett Polycap og én placebo-tablett (heretter kalt lavdose Polycap).

Effekten av høydose Polycap er vist i tabell 1 (8). Sammenliknet med de resultatene som ble oppnådd med lavdose Polycap, reduserte høydose Polycap blodtrykket med ytterligere 2,8/1,7 mm Hg og LDL-kolesterolnivået med ytterligere 0,17 mmol/l. Forfatterne beregnet at høydose Polycap kunne gi 69 % reduksjon i forekomst av iskemisk hjertesykdom og 57 % reduksjon av slag.

Høydose Polycap ga omtrent samme frafall på grunn av bivirkninger som lavdose-pillen. Totalt var frafallet uansett årsak 15 % etter randomisering. Det ble imidlertid rapportert økt forekomst av frafall grunnet dys-

**Tabell 1** Oversikt over de seks publiserte kliniske studiene med polypillen i ulike varianter. For sammenlikningens skyld vises også den opprinnelige metaanalysen til Wald & Law (3)

Studiens navn/forfattere (referanse)	Studiedesign	Virkestoff/døgndose	Antall pasienter	Blodtrykk (mm Hg), systolisk/diastolisk		LDL-kolesterol (mmol/l)		Estimert relativ risikoreduksjon (%)	
				Utgangsnivå	Reduksjon fra utgangsnivå	Utgangsnivå	Reduksjon fra utgangsnivå	Iskemisk hjertesykdom	Slag
Wald & Law (3)	Metaanalyse	Statin, tre lavdoserte anti-hypertensiver, 75 mg acetylsalisylsyre	400 000	150/90	20/11	4,8	1,8	88	80
TIPS (4)	Dobbelblindet, randomisert	Simvastatin 20 mg, hydroklortiazid 12,5 mg, atenolol 50 mg, ramipril 5 mg, acetylsalisylsyre 100 mg	2 053	134/85	7/6	3,0	0,7	62	48
Malekzadeh og medarbeidere (5)	Dobbelblindet, randomisert, placebokontrollert	Atorvastatin 20 mg, enalapril 2,5 mg, hydroklortiazid 12,5 mg, acetylsalisylsyre 81 mg	475	128/79	5/2	3,0	0,5	34	21
Soliman og medarbeidere (6)	Åpen, randomisert	Simvastatin 20 mg, lisinopril 10 mg, hydroklortiazid 12,5 mg, acetylsalisylsyre 75 mg	216	166/- <sup>1</sup>	29/- <sup>1</sup>	6,1 <sup>2</sup>	1,4 <sup>2</sup>	33 <sup>3</sup>	
PILL Collaborative Group (7)	Dobbelblindet, randomisert, placebokontrollert	Simvastatin 20 mg, lisinopril 10 mg, hydroklortiazid 12,5 mg, acetylsalisylsyre 75 mg	378	134/81	10/5	3,7	0,8	60	56
TIPS 2 (8)	Dobbelblindet, randomisert	Simvastatin 40 mg, hydroklortiazid 25 mg, atenolol 100 mg, ramipril 10 mg, acetylsalisylsyre 200 mg, kalium	518	144/87	14/9	2,35	0,65	69	57
Polypill Prevention Trial (11)	Dobbelblindet, randomisert, placebokontrollert <sup>4</sup>	Simvastatin 40 mg, amlodipin 2,5 mg, losartan 25 mg, hydroklortiazid 12,5 mg	86	143/86	18/10	3,7	1,4	72	64

<sup>1</sup> Diastolisk blodtrykk ikke rapportert<sup>2</sup> Totalkolesterol<sup>3</sup> Total kardiovaskulær risikoreduksjon<sup>4</sup> Overkrysningsstudie

pepsi i høydosegruppen, sannsynligvis relatert til dosen av acetylsalisylsyre (200 mg/dag versus 100 mg/dag).

#### The Polypill Prevention Trial

De initiale studiene med polypillen ga varierende resultater og dårligere effekt enn forventet ut fra beregningene fra 2003 (11). Det er blitt hevdet at dette skyldes dårlig etterlevelse i intervensjonsgruppene og/eller at kontrollgruppen også hadde fått behandling (9, 11). For å unngå slike «kontamineringsfenomener» ble det i Storbritannia i 2011–12 gjennomført en randomisert overkrysningsstudie med samme medikamentkombinasjon og dosering som i de opprinnelige anbefalingene (men uten folsyre og acetylsalisylsyre) og placebo (11) (tab 1). Også

her var alder inklusjonskriterium. Deltakerne var > 50 år og rekruttert fra en gruppe individer som tidligere hadde brukt polypillen i en åpen studie.

Etter 12 uker med polypillen var det en reduksjon i blodtrykk og LDL-kolesterolnivå på opp mot de nivåene som initialt var beregnet (11). En polypille som denne, brukt i primærprofylakse, ble antatt å kunne gi 72 % reduksjon i forekomst av iskemisk hjertesykdom og 64 % reduksjon av slag. Siden alle pasientene brukte flere av medikamentene fra før, er den lave forekomsten av bivirkninger (15 % opplevde bivirkninger, ingen seponerte pga. bivirkninger) ikke representativ.

Studien var liten (n = 86), men overkrysningsdesign øker dens styrke noe. Den viste

også at pasientene aksepterte primærprofylakse rettet mot kardiovaskulær sykdom i tråd med polypillekonseptet, og resultatene samsvarer bra med de opprinnelige beregningene av risikofaktorreduksjon.

#### Pågående og planlagte studier

Til flere av studiene som her er nevnt, finnes det pågående eller planlagte oppfølgingsstudier. Mest interessante er de der man har valgt polypillen som primærprofylakse og alder som eneste/viktigste inklusjonskriterium; en tredje TIPS-studie og en ny iransk studie.

Gruppen bak TIPS-studiene er i gang med en tredje studie på sin polypille Polycap. Til denne studien, TIPS-3, skal man rekruttere minst 5 500 deltakere fra mer enn ti land

(12). Menn  $\geq 55$  år og kvinner  $\geq 60$  år uten kjent kardiovaskulær sykdom og uten indikasjoner/kontraindikasjoner for noen av medikamentene skal randomiseres til enten Polycap (hydroklortiazid 25 mg, atenolol 100 mg, ramipril 10 mg, simvastatin 40 mg) eller placebo. Acetylsalisylsyre og vitamin D (begge versus placebo) gis i tillegg.

Deltakerne skal følges i minimum fem år, og de primære endepunktene er alvorlige hendelser som død, ikke-fatale hjerteinfarkt/hjerneslag og hjertesvikt. De første data er planlagt publisert i 2018, og studien skal være ferdig i 2019.

Forskerne som sto bak den iranske studien (5) er også i gang med en oppfølgingsstudie som er planlagt ferdig i 2018 (13). Dette er en åpen, randomisert studie der man skal sammenlikne en polypille (acetylsalisylsyre 81 mg, enalapril 5 mg/valsartan 40 mg, atorvastatin 20 mg og hydroklortiazid 12,5 mg) med standard behandling. Det er planlagt inkludert 7 000 deltakere i alderen 50–79 år, med endepunkt alvorlig kardiovaskulær sykdom/død. Polypillen vil bli brukt både som primær- og sekundærprofylakse.

En annen gruppe er i ferd med å gjennomføre i alt tre studier med polypillen i Australia og New Zealand (14–16). I motsetning til ovennevnte studier testes polypillen her ut på høyrisikopasienter/pasienter med etablert kardiovaskulær sykdom.

I studien FOCUS (Fixed Dose Combination Drug (Polypill) for Secondary Cardiovascular Prevention) legger man vekt på sekundærprofylakse hos pasienter med ulike levekår i Sør-Amerika (17). For å undersøke etterlevelsen skal polypillen sammenliknes med de samme medikamentene tatt hver for seg. I FOCUS-prosjektet ønsker man også å gjøre kardiovaskulære medikamenter tilgjengelig for alle sosialklasser – noe blant andre Anthony Rodgers, redaktør i *BMJ*, har fremhevet som en av polypillens fordeler (18).

## Diskusjon

Til tross for de store postulerte helsemessige og samfunnsøkonomiske gevinstene av polypillen, er tilfanget av kliniske studier påfallende lite. Mye av dette skyldes trolig at mangelen på økonomiske incentiver gjør konseptet lite interessant for de store kommersielle legemiddelprodusentene.

Vi mener at vi med vår søkestrategi har fanget opp samtlige publiserte studier – både fordi «polypill» er et anerkjent nøkkelbegrep både i PubMed og ClinicalTrials og fordi det ikke ble identifisert andre studier ved gjennomgang av referanselistene i oversiktsartikler og kommentarartikler. Det er derfor etter vår oppfatning liten risiko for at relevante studier er utelatt fra denne gjennomgangen.

Basert på en påvist nedgang i surrogatvariablene blodtrykk og kolesterolnivå varierer den estimerte risikoreduksjonen for iskemisk hjertesykdom i studiene fra 33 % til 72 %, og for slag fra 21 % til 64 %. Det viktigste ankepunktet mot de publiserte studiene er det totale fraværet av harde endepunkter. I samtlige studier publisert frem til nå (tab 1) har man operert med surrogatendepunkter, og det vil trolig ta lang tid før vi får presentert kliniske data om hvilke følger bruk av polypillen har for sykkelighet og dødelighet. Et annet ankepunkt er at det opprinnelige polypillekonseptet, der alder skulle være eneste inklusjonskriterium, kun er testet i to studier (5, 11). Til sist kan det nevnes at bivirkningsfrekvensen har vært påfallende lav i de publiserte studiene. Hvorvidt dette skyldes de lave dosene som er brukt eller mangelfull registrering, vet vi ikke.

Etter hvert som resultatene fra pågående og planlagte studier blir publisert, vil man ha et bedre grunnlag for å vurdere polypillens effektivitet, tolerabilitet og pasientetterlevelse. Resultatene vil også gi et bredere datagrunnlag for å vurdere hva som er optimal dose av de ulike medikamentene. Siden de fleste av de nåværende studiene gjelder sekundærprofylakse, eventuelt primærprofylakse hos høyrisikoindivider, er det sannsynligvis lenge før vi sikkert vet om primærprofylakse basert på alder som eneste kriterium er veien å gå.

I tillegg til de medisinske utfordringene, som sammensetning av pillen og utvelgelse av pasienter, reiser bruk av polypillen praktiske og økonomiske utfordringer. Wald & Law har patentert konseptet (19), og det er uvisst hvilke følger dette kan få for prissetting og tilgjengelighet av polypiller på verdensmarkedet. De polypillekombinasjonene som allerede er laget og brukt i studiene, viser imidlertid at det er fullt mulig å lage en virksom og tolererbar polypille av billige, generiske medikamenter.

### Oda Kristine Sandli (f. 1987)

er cand.med. fra Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet og turnuslege ved Førde sentralsjukehus. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### Olav Spigset (f. 1963)

er dr.med., overlege og professor i klinisk farmakologi. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### Lars Slørdal (f. 1955)

er dr.med., professor i farmakologi og overlege. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

## Litteratur

- World Health Organization. Cardiovascular diseases – World Heart Day 2013. [www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/index.html](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/index.html) [5.1.2014].
- Sandli O, Spigset O, Slørdal L. Polypillen – et alternativt konsept i kardiovaskulær profylakse. *Tidsskr Nor Legeforen* 2014; 134: 632–4.
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419.
- 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.
- 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.
- Soliman EZ, Mendis S, Dissanayake WP et al. A Polypill for primary prevention of cardiovascular disease: a feasibility study of the World Health Organization. *Trials* 2011; 12: 3.
- 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.
- Yusuf S, Pais P, Sigamani A et al. Comparison of risk factor reduction and tolerability of a full-dose polypill (with potassium) versus low-dose polypill (polycap) in individuals at high risk of cardiovascular diseases: the Second Indian Polycap Study (TIPS-2) investigators. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 463–71.
- Wald N, Law M. The Indian Polycap Study (TIPS). *Lancet* 2009; 374: 781, author reply 782.
- O'Donnell MJ, Yusuf S, Mente A et al. Urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events. *JAMA* 2011; 306: 2229–38.
- Wald DS, Morris JK, Wald NJ. Randomized Polypill crossover trial in people aged 50 and over. *PLoS ONE* 2012; 7: e41297.
- Clinicaltrials.gov. The International Polycap Study 3 (TIPS-3). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01646437?term=TIPS-3&rank=1> [5.1.2014].
- Clinicaltrials.gov. Prevention of Cardiovascular Disease in Middle-aged and Elderly Iranians Using a Single PolyPill (PolyIran). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01271985?term=polypill+malekzadeh&rank=3> [5.1.2014].
- Clinicaltrials.gov. UMPIRE – Use of a Multidrug Pill In Reducing Cardiovascular Events NCT01057537. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01057537> [5.1.2014].
- 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.
- Platform ICTR. Improving Adherence using Combination Therapy IMPACT ACTRN12606000067572. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12606000067572> [5.1.2014].
- Clinicaltrials.gov. Fixed Dose Combination Drug (Polypill) for Secondary Cardiovascular Prevention. (FOCUS) NCT01321255. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01321255> [5.1.2014].
- Rodgers A. A cure for cardiovascular disease? Combination treatment has enormous potential, especially in developing countries. *BMJ* 2003; 326: 1407–8.
- Wald N, Law MR. Inventor Formulation For The Prevention Of Cardiovascular Disease. Great Britain patent PT1272220. 2006. [www.google.com/patents/US20030175344](http://www.google.com/patents/US20030175344) [23.1.2014].

Mottatt 27.7. 2013, første revisjon innsendt 4.12. 2013, godkjent 23.1. 2014. Redaktør: Sigurd Høy.