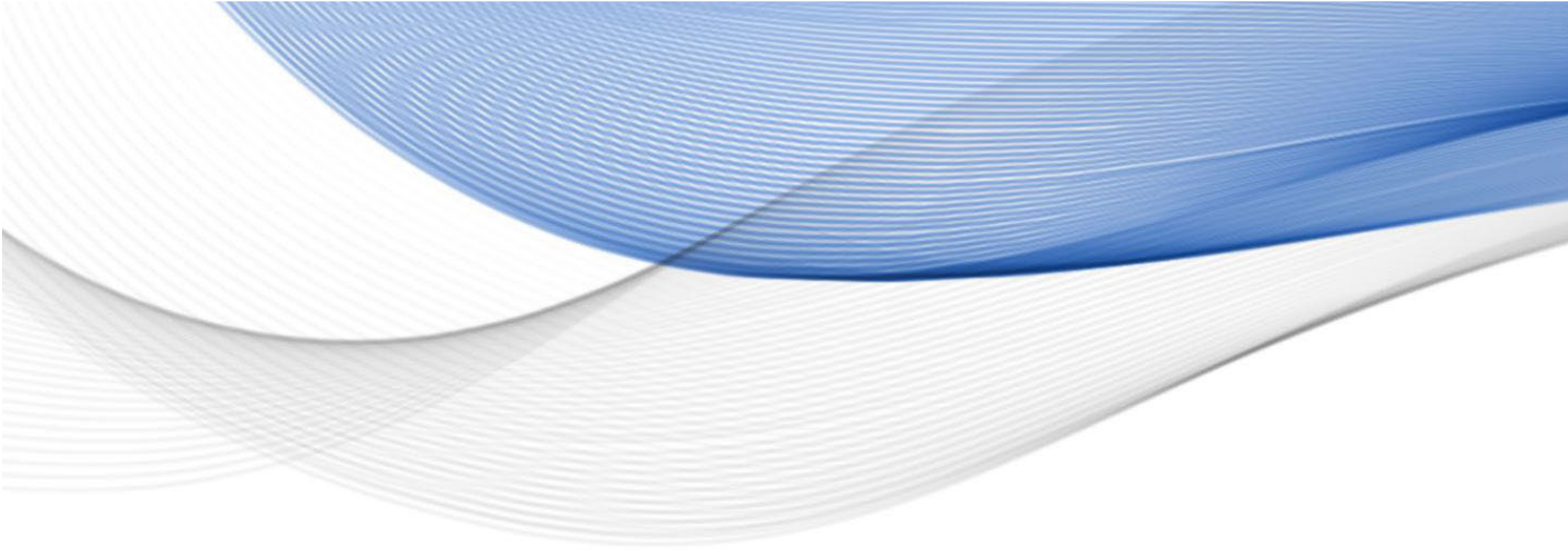




Peryndopryl/indapamid/amlodypina (Triplixam[®]) w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, marzec 2026

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Servier Polska Sp. z o.o.
ul. Burakowska 14
01-066 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Servier Polska Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	7
1 Cel pracy	10
2 Metodyka.....	11
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych	11
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia	12
2.3 Strategia ekstrakcji danych.....	14
2.4 Ocena jakości informacji.....	14
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)	15
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	15
3 Wyniki przeglądu systematycznego.....	17
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych ...	17
3.1.1 Opracowania pierwotne	17
3.1.2 Badania efektywności praktycznej.....	19
3.1.3 Opracowania wtórne	21
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych	23
3.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy.....	23
3.4 Ocena jakości informacji.....	27
3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	30
4 Analiza wyników badań pierwotnych.....	31
4.1 Analiza skuteczności	31
4.1.1 Zmiana SBP	31
4.1.2 Zmiana DBP	32
4.1.3 Zmiana ambulatoryjnie monitorowanego ciśnienia krwi.....	33
4.1.4 Pacjenci osiągający kontrolę ciśnienia krwi	34
4.1.5 Pacjenci odpowiadający na leczenie przeciwnadciśnieniowe.....	35
4.2 Profil bezpieczeństwa	35
5 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa	38
5.1 Badanie jednoramienne	38
5.1.1 Thacker 2020.....	38
5.2 Bazy danych.....	39
5.2.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports.....	39
5.2.2 VigAccess	40
6 Analiza wyników efektywności praktycznej	42
7 Dyskusja i ograniczenia	53
7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	53
7.2 Zidentyfikowane ograniczenia.....	54

7.2.1	Ograniczenia analizy	54
7.2.2	Ograniczenia dostępnych danych	55
7.3	Wyniki innych analiz	56
7.4	Siła dowodów	56
8	Wnioski	59
Aneks 1.	Strategia przeszukiwania baz danych	60
	Identyfikacja opracowań pierwotnych	60
	Identyfikacja badań efektywności praktycznej	61
	Identyfikacja opracowań wtórnych	62
Aneks 2.	Prace włączone do opracowania	63
	Badania pierwotne	63
	Badania efektywności praktycznej	63
	Opracowania wtórne	64
Aneks 3.	Prace wykluczone z opracowania	65
	Badania pierwotne	65
	Badania efektywności praktycznej	66
	Opracowania wtórne	68
Aneks 4.	Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych	69
	clinicaltrials.gov	69
	clinicaltrialsregister.eu	69
Aneks 5.	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych	70
Aneks 6.	Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych	74
Aneks 7.	Przyczyny nieukończenia badania	77
Aneks 8.	Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania	79
Aneks 9.	Podsumowanie metodyki badań	81
Aneks 10.	Ocena ryzyka błędu systematycznego	83
Aneks 11.	Ocena jakości badań jednoramiennych	85
Aneks 12.	Ocena jakości badań efektywności praktycznej wg skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	86
Aneks 13.	Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2	87
Aneks 14.	Formularze ekstrakcji danych	91
Aneks 15.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	92
	Spis rysunków	93
	Spis tabel	94
	Bibliografia	96

Wykaz skrótów i akronimów

ABPM	całodobowe ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia (ang. <i>ambulatory blood pressure monitoring</i>)
ACC	Amerykańskie Kolegium Kardiologii (ang. <i>American College of Cardiology</i>)
ACEI	inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting enzyme inhibitor</i>)
AEs	działania niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AHA	Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>American Heart Association</i>)
AML/A	amlodypina
ANOVA	analiza wariancji (ang. <i>analysis of variance</i>)
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARB	bloker receptora angiotensyny (ang. <i>angiotensin receptor blocker</i>)
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>)
b.d.	Brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
BP	ciśnienie tętnicze (ang. <i>blood pressure</i>)
CCB	bloker kanału wapniowego (ang. <i>calcium-channel blocker</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ClCr	klirens kreatyniny (ang. <i>creatinine clearance</i>)
CV	sercowo-naczyniowy (ang. <i>cardiovascular</i>)
DBP	rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. <i>diastolic blood pressure</i>)
DRG	jednorodne grupy pacjentów (ang. <i>diagnosis-related group</i>)
ECG-LVH	przerost lewej komory w EKG (ang. <i>electrocardiographic left ventricular hypertrophy</i>)
EAE	Nowo powstałe działania niepożądane (ang. <i>Emergent Adverse Events</i>)
eGFR	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EKG	Elektrokardiografia
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
ESH	Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia (ang. <i>European Society of Hypertension</i>)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDC	stała kombinacja dawek (ang. <i>fixed-dose combination</i>)
FPG	glikemia na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i>)
G1/G2/G3	stopień 1/2/3 nadciśnienia tętniczego
GEE	uogólnione równania estymujące (ang. <i>generalized estimating equations</i>)
HbA1c	hemoglobina glikowana (ang. <i>glycated hemoglobin</i>)
HDL-C	cholesterol frakcji HDL (ang. <i>high-density lipoprotein cholesterol</i>)
HF	niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i>)
HR	częstość akcji serca (ang. <i>heart rate</i>)

HR	hazard względny (anh. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IND/I	indapamid
INHS	włoska Krajowa Służba Zdrowia (ang. <i>Italian National Health Service</i>)
ISH	Międzynarodowe Towarzystwo Nadciśnienia (ang. <i>International Society of Hypertension</i>)
ITT	Populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
K+	potas (ang. <i>potassium</i>)
LDL-C	cholesterol frakcji LDL (ang. <i>low-density lipoprotein cholesterol</i>)
LHU	lokalne jednostki ochrony zdrowia (ang. <i>local health units</i>)
MACE	duże niepożądane incydenty sercowo-naczyniowe (ang. <i>major adverse cardiovascular events</i>)
MCID	minimalna klinicznie istotna różnica (ang. <i>Minimal Clinically Important Difference</i>)
MCS	wieloródłowy wynik chorobowości (ang. <i>Multisource Comorbidity Score</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
mITT	Populacja z wyłączeniem tych uczestników badania w populacji ITT, którzy nie otrzymali zamierzonych interwencji badawczych, mimo że zostali przypisani do interwencji (ang. <i>modified intent-to-treat</i>)
mmHg	Milimetry słupa rtęci
Na+	sód (ang. <i>sodium</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA – <i>National Institute for health and Care Excellence</i>
NNTB	liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. <i>number needed to treat for an additional benefit endpoint</i>)
NS	nieistotne statystycznie (ang. <i>not significant</i>)
NT	nadciśnienie tętnicze
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	Istotność statystyczna
PDC	odsetek dni z pokryciem terapią (ang. <i>proportion of days covered</i>)
PER/P	peryndopryl
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
PP	Populacja objęta protokołem jest definiowana jako podzbiór populacji ITT, która ukończyła badanie bez żadnych poważnych naruszeń protokołu (ang. <i>per protocol</i>)
PS	wynik skłonności (ang. <i>propensity score</i>)
PSM	dopasowanie wg wyniku skłonności (ang. <i>propensity score matching</i>)
PTE	wskaźnik czasu powyżej normy (ang. <i>percentage time elevation</i>)
QoL	Jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	iloraz ryzyka (ang. <i>risk ratio</i>)
RWE	dane z praktyki klinicznej (ang. <i>real-world evidence</i>)
SBP	skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. <i>systolic blood pressure</i>)

SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SMD	wystandaryzowana różnica średnich (ang. <i>standardized mean difference</i>)
SPC	pojedyncza tabletka złożona (ang. <i>single-pill combination</i>)
TEAE	Działanie niepożądane występujące podczas leczenia (ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i>)
Tel/T	Telmisartan
T2D	cukrzyca typu 2 (ang. <i>type 2 diabetes</i>)
TC	cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i>)
Tel/Aml/Chl	telmisartan/amlodypina/chlortalidon
TG	triglicerydy (ang. <i>triglycerides</i>)
UA	kwaz moczowy (ang. <i>uric acid</i>)
URPL	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
χ^2	test chi-kwadrat (ang. <i>chi-squared test</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu Triplixam® (peryndopryl/indapamid/amlodypina), jako terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego, u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia podczas stosowania peryndoprylu i indapamidu w produkcie złożonym oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie, w takich samych dawkach (tj. zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem).

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali ROB 2 wg Cochrane dla badań randomizowanych oraz skali NICE dla badań jednoramiennych.

Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych, zidentyfikowano trzy badania z zakresu efektywności eksperymentalnej, w ramach którego bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z uwzględnionym komparatorem.

Ponadto w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa omówiono również wyniki raportowane dla wnioskowanej interwencji w badaniu Thacker 2020 – badanie jednoramienne. Wszystkie zidentyfikowane badania dotyczyły szerszej populacji niż populacja wnioskowana, tj. uwzględniały pacjentów z niekontrolowanym ciśnieniem tętniczym.

W toku przeszukiwania zidentyfikowano 8 opracowań z zakresu efektywności praktycznej, które spełniały kryteria włączenia do niniejszej analizy.

W trakcie przeglądu rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health zidentyfikowano dodatkowo jedno badanie, w którym oceniono wnioskowaną interwencję w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – badanie TRICOLOR.

W toku przeszukiwania zidentyfikowano jedno opracowanie wtórne, które spełnia kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Badania uwzględnione w analizie badań pierwotnych

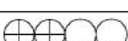
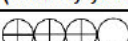
Przy przyjętym marginesie non-inferiority dla pomiarów ciśnienia tętniczego równym 5 mmHg wykazano, że w większości analiz terapia trójskładnikowa w jednej tabletkie spełnia kryterium nie gorszości względem terapii trójskładnikowej w dwóch tabletkach. Również odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie oraz osiągających kontrolę ciśnienia tętniczego był porównywalny w grupie otrzymujących terapię trójskładnikową w jednej tabletkie oraz grupie otrzymujących terapię trójskładnikową w dwóch tabletkach.

Profil bezpieczeństwa terapii trójskładnikowej w jednej tabletkie był porównywalny do profilu bezpieczeństwa terapii trójskładnikowej w dwóch tabletkach.

Wyniki wskazują, że terapia potrójna jedną tabletką (SPC) zawierająca peryndopryl, indapamid i amlodypinę jest co najmniej równie skuteczna w zakresie kontroli ciśnienia tętniczego oraz równie bezpieczna co terapia w schemacie dwutabletkowym (peryndopryl/indapamid oraz amlodypina). Wnioski te są spójne z badaniami oceniającymi biorównoważność tych leków (opisano w APD).

Szczegółowe wyniki podsumowano w Tab. 1.

Tab. 1. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności (GRADE SoF).

Punkt końcowy	Liczba uczestników (liczba badań)	Wynik (95% CI)	Ocena jakości (GRADE)
Zmiana SBP w 12 - 16 tyg.	667 (3 RCT)	MD -1,07 (-3,26; 1,11)	 (niska z ryzyka błędu systematycznego)
Zmiana DBP w 12 - 16 tyg.	667 (3 RCT)	MD -0,93 (-2,29; 0,43)	 (niska z ryzyka błędu systematycznego)
Pacjenci osiągający kontrolę ciśnienia krwi w 12 - 16 tyg.	667 (3 RCT)	OR 1,04 (0,75; 1,45) RD 0,90 (-5,96; 7,76)	 (niska z ryzyka błędu systematycznego)
Zdarzenia niepożądane w 12 tyg.	160 (2 RCT)	RD 2,64 (-14,32; 9,04)	 (niska z ryzyka błędu systematycznego)
Zdarzenia niepożądane w 6 msc.	531 (1 RCT)	OR 1,06 (0,74; 1,53) RD 1,4 (-6,65; 9,41)	 (umiarkowana z ryzyka błędu systematycznego)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. *diastolic blood pressure*); SBP – skurczowe ciśnienie krwi (ang. *systolic blood pressure*).

Badania uwzględnione w zakresie efektywności praktycznej

Dane z licznych badań obserwacyjnych i prospektywnych jednoznacznie pokazują, że potrójna SPC PER/IND/AML zapewnia istotną i szybką redukcję ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego w ciągu 1-3 miesięcy. Bardzo wysoki jest też odsetek pacjentów osiągających cele terapeutyczne: zwykle 70-93% osiąga docelowe ciśnienie szybko i stabilnie.

Najbardziej spójny efekt dotyczy adherencji do leczenia: przejście z terapii wielotabletkowej lub z dwóch tabletek na jedną zwiększa adherencję nawet 2-3-krotnie i istotnie zmniejsza ryzyko przerwania terapii. Lepsza adherencja przekłada się również na mniejsze ryzyko hospitalizacji sercowo-naczyniowych i niższe roczne koszty opieki.

Profil bezpieczeństwa PER/IND/AML jest dobry, z bardzo niskim odsetkiem działań niepożądanych i rzadkimi poważnymi AE. Metabolicznie terapia pozostaje neutralna lub korzystna (stabilne lipidy, glikemia, elektrolity). W kilku badaniach obserwowano także poprawę jakości życia.

Badania uwzględnione w zakresie opracowań wtórnych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno opracowanie wtórne, dotyczące porównania wyników przed i po stosowaniu preparatu złożonego peryndopryl/indapamid/amlodypina. W badaniu zaobserwowano wyraźną poprawę zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego, a także korzystną redukcję wartości uzyskiwanych w pomiarach ambulatoryjnych. Zmiana tętna była minimalna i praktycznie nie miała znaczenia klinicznego. Całość wyników wskazuje na istotną skuteczność interwencji w kontroli ciśnienia tętniczego przy jednoczesnym braku wpływu na częstość akcji serca.

Wnioski

Podsumowując, na podstawie wyników uzyskanych z badań randomizowanych uwzględnionych w ramach analizy skuteczności wykazano, że wnioskowana interwencja przyczynia się do redukcji poziomu ciśnienia krwi względem wartości wyjściowych, a skuteczność ta jest co najmniej porównywalna z terapią opcjonalną. Nie odnotowano różnic w tolerancji i bezpieczeństwie ocenianych terapii.

Zgodnie z nowym algorytmem leczenia nadciśnienia tętniczego, we wszystkich wytycznych (wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2019 roku, wytyczne *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* z 2023 roku, wytyczne *American College of Cardiology/American Heart Association* z 2017 roku) zwrócono szczególną uwagę na korzyści płynące ze stosowania SPC, tj. jednej tabletki zawierającej kilka substancji. Podkreślono, że ze względu na swoje liczne korzyści, tj. możliwość uproszczenia schematu leczenia poprzez zastosowanie mniejszej liczby tabletek, poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych, silniejszy efekt hipotensyjny przy mniejszych dawkach poszczególnych leków, a co za tym idzie również lepsza tolerancja (mniej

objawów niepożądanych) SPC jest formą preferowaną w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu Triplixam® (peryndopryl/indapamid/amlodypina), jako terapii substytucyjnej w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego, u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia podczas stosowania peryndoprylu i indapamidu w produkcie złożonym oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie, w takich samych dawkach.

Zamieszczony w Tab. 2 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Triplixam].

Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, u których uzyskano kontrolę ciśnienia podczas stosowania peryndoprylu i indapamidu w produkcie złożonym oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie, w takich samych dawkach.
Interwencja (I)	Trójskładnikowy preparat złożony w postaci jednej tabletki o składzie identycznym jak preparat Triplixam®: • Peryndopryl/indapamid/amlodypina 5 mg/1,25 mg/5 mg; • Peryndopryl/indapamid/ amlodypina 5 mg/1,25 mg/10 mg; • Peryndopryl/indapamid/amlodypina 10 mg/2,5 mg /5 mg; • Peryndopryl/indapamid/amlodypina 10 mg/2,5 mg/10 mg.
Komparator (C)	Peryndopryl i indapamid w produkcie złożonym oraz amlodypina w oddzielnym preparacie w dawkach jak w produkcie Triplixam®: • Peryndopryl/indapamid 5 mg/1,25 mg + amlodypina 5 mg; • Peryndopryl/indapamid 5 mg/1,25 mg + amlodypina 10 mg; • Peryndopryl/indapamid 10 mg/2,5 mg + amlodypina 5 mg; • Peryndopryl/indapamid 10 mg/2,5 mg + amlodypina 10 mg.
Efekty zdrowotne (O)	W zakresie skuteczności: • zmiana ciśnienia tętniczego (skurczowego oraz rozkurczowego); • odpowiedź na leczenie przeciwnadciśnieniowe, • kontrola ciśnienia krwi. Jakość życia. W zakresie bezpieczeństwa: • wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w zidentyfikowanych badaniach klinicznych.
Typ badań (S)	Badania pierwotne: prospektywne, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne. Opracowania wtórne noszące znamiona przeglądów systematycznych literatury. Efektywność praktyczna: badania (prospektywne, retrospektywne, obserwacyjne, wielo- lub jednoramienne) lub rejestry przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej.

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych;
- wyszukiwarek internetowych;
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>;
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE oraz The Cochrane Library. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. W przypadku bazy EMBASE zastosowano filtry: w przypadku badań pierwotnych filtry dotyczące badań kontrolowanych lub randomizowaniach, w przypadku badań wtórnych filtry dotyczące przeglądów systematyczny lub metaanaliz, natomiast w przypadku badań z zakresu efektywności praktycznej filtry ograniczające przeszukiwanie do badań obserwacyjnych, otwartych, prospektywnych lub retrospektywnych. Filtry zastosowano jedynie w przypadku bazy EMBASE, ze względu na uzyskanie dużej liczby zapytań w ramach przeszukiwania tej bazy. Filtry miały na celu ograniczenie wyszukiwania jedynie do abstraktów najbardziej odpowiadającym przyjętym kryteriom włączenia. W przypadku pozostałych dwóch baz nie stosowano żadnych filtrów ograniczających. Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, w strategii nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych. W trakcie przeszukiwania nie ograniczano przedziału czasowego. Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 03.03.2026 r.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 3, Tab. 4 i Tab. 5, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym samoistnym	Pacjenci z innym wskazaniem.
Interwencja	Trójskładnikowy preparat złożony w postaci jednej tabletki zawierającej następujące substancje: • Peryndopryl/indapamid/amlodypina 5 mg/1,25 mg/5 mg; • Peryndopryl/indapamid/ amlodypina 5 mg/1,25 mg/10 mg; • Peryndopryl/indapamid/amlodypina 10 mg/2,5 mg /5 mg; • Peryndopryl/indapamid/amlodypina 10 mg/2,5 mg/10 mg.	Badania, w których oceniano jedynie preparaty dwuskładnikowe (dwie substancje w jednej tabletkie).
Komparatory	Peryndopryl i indapamid w produkcie złożonym oraz amlodypina w oddzielnym preparacie podawane w dawkach: • Peryndopryl/indapamid 5 mg/1,25 mg + amlodypina 5 mg; • Peryndopryl/indapamid 5 mg/1,25 mg + amlodypina 10 mg; • Peryndopryl/indapamid 10 mg/2,5 mg + amlodypina 5 mg; • Peryndopryl/indapamid 10 mg/2,5 mg + amlodypina 10 mg.	Badania, w których oceniano jedynie preparaty dwuskładnikowe (dwie substancje w jednej tabletkie).
Punkty końcowe	W zakresie skuteczności: • zmiana ciśnienia tętniczego (skurczowego oraz rozkurczowego); • odpowiedź na leczenie przeciwnadciśnieniowe, • kontrola ciśnienia krwi. Jakość życia. W zakresie bezpieczeństwa: • wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w zidentyfikowanych badaniach klinicznych.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). Badania jednoramienne (w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowych traktowano jako nadrzędne). Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.

Tab. 4. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy.	Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii). Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Tab. 5. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Niewymagany.	Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Typ badań	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i>, <i>real world evidence</i>): • prospektywne; • retrospektywne; • obserwacyjne; • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów).	Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Opisy przypadków. Prace pogładowe. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■■■■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 365), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■■■■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 14). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych*. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej, w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji) lub w przypadku gdy do danego badania nie zidentyfikowano publikacji/nie dysponowano dostępem do pełnej publikacji/publikacja była opublikowana w innym języku niż angielski lub polski, a na stronie rejestru były podane wyniki. W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań;

* <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

- ryzyko błędu systematycznego;[†]
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu;
- stopień w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem.

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriowych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTH/NNTB. Liczbę NNTH/NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD – w przypadku pojedynczego badania) bądź średniej ważonej różnicy (WMD - ang. *weighted mean difference*, WMD – jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI).

W analizie non-inferiority dla wartości ciśnienia tętniczego przyjęto margines klinicznej nie gorszości równy 5 mmHg. Przyjęty margines wynika z raportowanej MCID (minimalna klinicznie istotna różnica ang. *Minimal Clinically Important Difference*) [BPLTTC 2021]. Ocenę przeprowadzono dla różnicy średnich zmian ciśnienia tętniczego (MD), definiowanej jako różnica pomiędzy grupą terapii trójskładnikowej a grupą terapii dwuskładnikowej. Hipotezę zerową zdefiniowano jako $H_0: MD \geq 5 \text{ mmHg}$, natomiast hipotezę alternatywną jako $H_1: MD < 5 \text{ mmHg}$. Błąd standardowy estymaty odtwarzano na podstawie raportowanego 95% przedziału ufności dla MD zgodnie ze wzorem $SE = (U - L) / 3,92$, gdzie L i U oznaczają odpowiednio dolną i górną granicę przedziału ufności. Następnie wyznaczano statystykę testową według wzoru $z = (MD - 5) / SE$, a jednostronną wartość p obliczano na podstawie dystrybucji standardowego rozkładu normalnego: $p = \Phi(z)$. Za potwierdzenie non-inferiority przyjmowano spełnienie kryterium $p < 0,025$, co odpowiada sytuacji, w której górna granica 95% przedziału ufności dla różnicy średnich była niższa niż przyjęty margines 5 mmHg.

O ile było to możliwe wyniki metaanalizowano – syntezę ilościową wykonano przy użyciu zmiennego modelu danych (ang. *random effects model*).

Do wykonania analiz użyto arkusza Excel 365.

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI),

[†] Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTH/NNTB. Liczbę NNTH/NNTB obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie.

O ile było to możliwe wyniki metaanalizowano – syntezę ilościową wykonano przy użyciu zmiennego modelu danych (ang. *random effects model*).

Do wykonania analiz użyto arkusza Excel 365.

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

3.1.1 Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii Triplixam® z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2. Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 268 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 24 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 5 prac opisujących 4 badania:

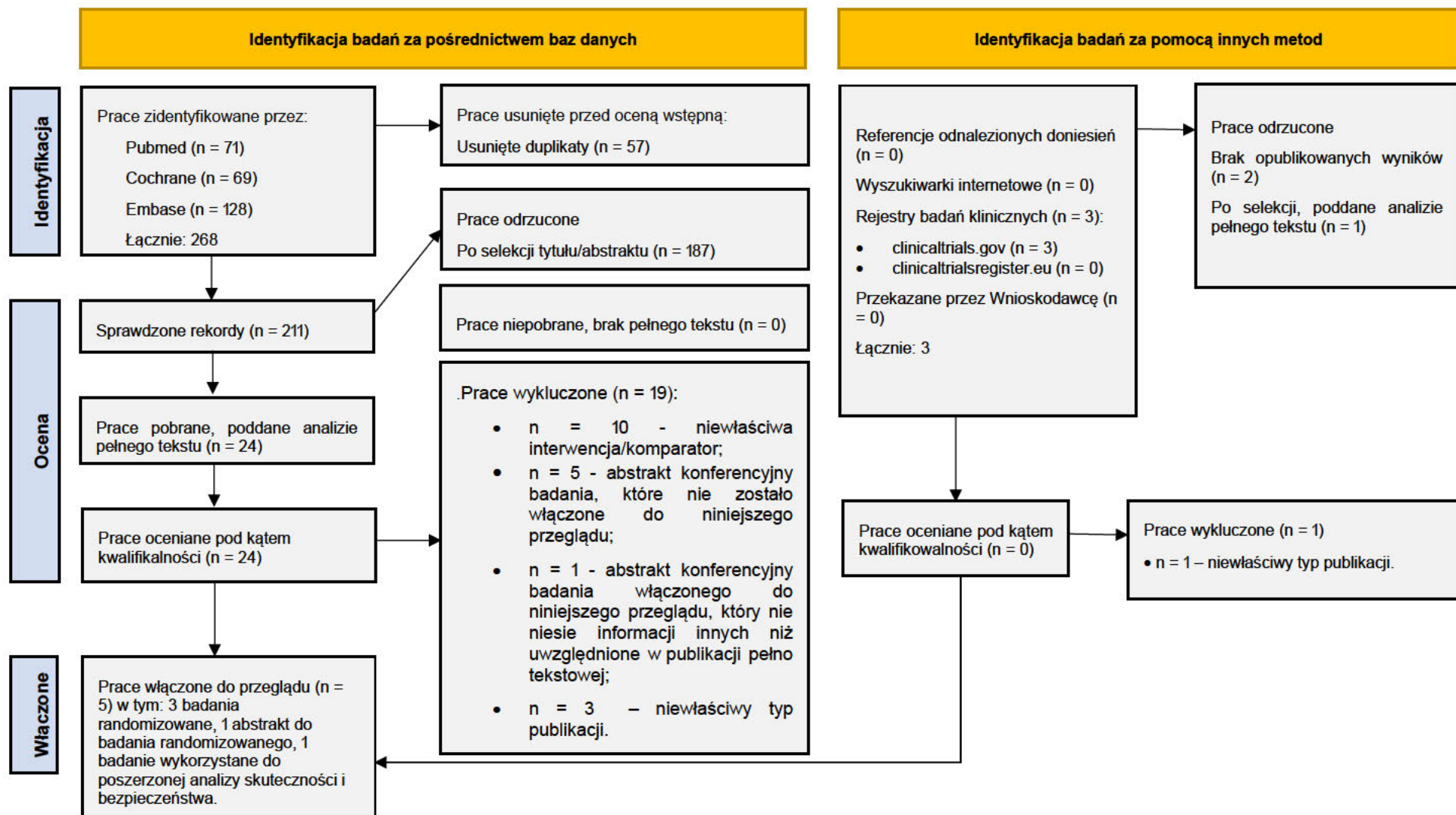
- badania randomizowane:
 - Nadogoda 2017,
 - Tasic 2016,
 - Wang 2024,
- 1 abstrakt do badania randomizowanego:
 - Wang 2023,
- 1 badanie, które uwzględniono w zakresie poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa:
 - Thacker 2020.

Zidentyfikowane badania dotyczyły szerszej populacji niż populacja wnioskowana, tj. uwzględniały pacjentów z niekontrolowanym ciśnieniem tętniczym.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań *klinicznych U.S. National Institutes of Health*, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov> oraz europejskiego rejestru: clinicaltrialsregister.eu, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) –diagram PRISMA.



3.1.2 **Badania efektywności praktycznej**

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 225 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 38 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Zidentyfikowano 8 opracowań spełniających założone kryteria włączenia i wykluczenia:

- Borghi 2023,
- Cicero 2021,
- Mbanya 2022,
- PETRA,
- Rea 2023,
- Samajdar 2023,
- Snyman 2024,
- Tsioufis 2019.

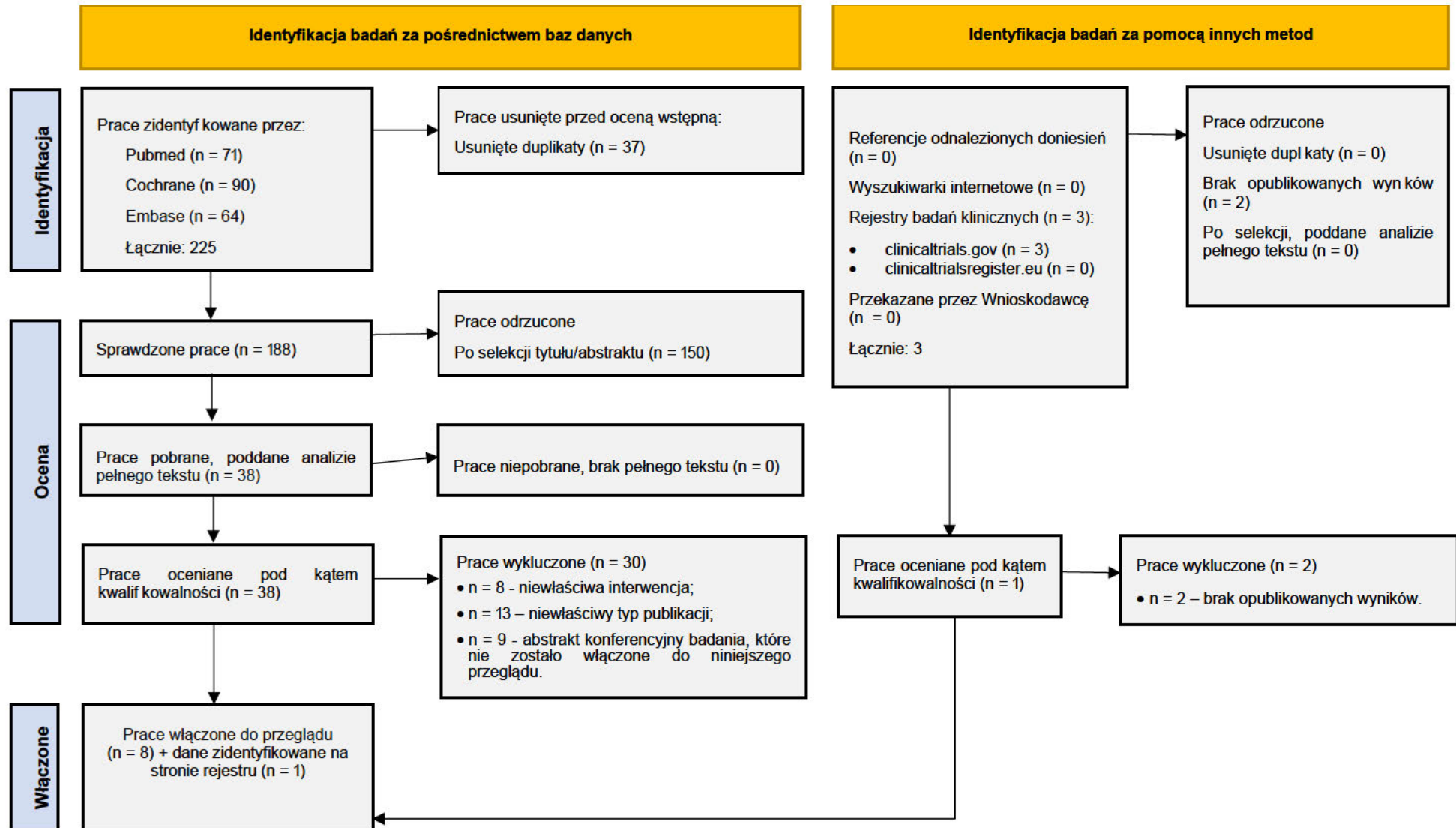
Dodatkowo, w ramach przeszukiwania rejestrów badań klinicznych zidentyfikowano jedno badanie, które również włączono do analizy:

- TRICOLOR.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych przedstawiono w Aneksie 2, wykluczonych - w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań z zakresu efektywności praktycznej przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2 Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA.



3.1.3 Opracowania wtórne

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

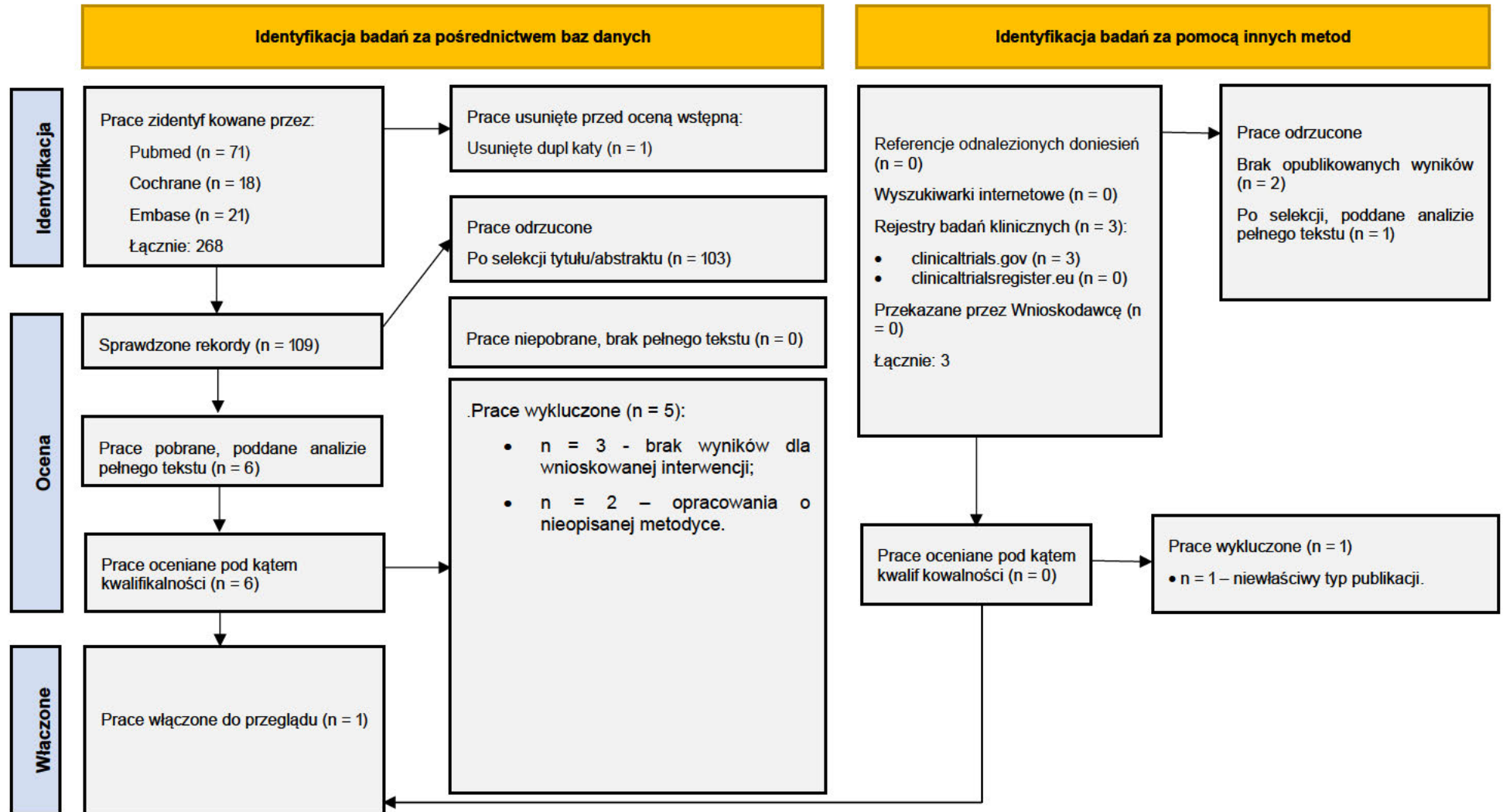
W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 110 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 6 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne, które spełnia kryteria włączenia do niniejszej analizy:

- Habboush 2022.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych przedstawiono w Aneksie 2, wykluczonych - w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA



3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne, w którym analizowano skuteczność lub bezpieczeństwo peryndoprylu/indapamidu/amlodypiny.

Zidentyfikowane opracowania wtórne podsumowano w Tab. 6.

Tab. 6. Opracowania wtórne.

Badanie (źródło finansowania)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Habboush 2022 (Niniejsze badanie nie otrzymało żadnego zewnętrznego dofinansowania)	Metody Przeszukano bazy skupiając się na badaniach RCT z zastosowaniem peryndoprylu/indapamidu/amlodypiny wśród pacjentów z nadciśnieniem. Analizę punktów końcowych skuteczności przeprowadzono przy użyciu oprogramowania Review Manager w wersji 5. Cel Ocena skuteczności połączenia perindoprylu/indapamidu/amlodypiny w jednej tabletkie u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Przeszukane bazy PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane CENTRAL. Przedział czasu objęty wyszukiwaniem Od daty powstania do lutego 2021 r.	Populacja Pacjen z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Interwencja perindopryl/indapamid/amlodypina. Włączone badania Abraham 2017, Mazza 2017, Mourad 2017, Pall 2014, Thacker 2020, Tsioufis 2019.	Wyniki Średnia zmiana ciśnienia skurczowego (95% CI) 24,65 (22,41; 26,89) Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego (95% CI) 12,41 (11,53; 13,29) Średnia zmiana tętna (95% CI) 0,81 (-0,04; 1,67) Średnia zmiana ambulatoryjnego pomiaru ciśnienia skurczowego (95% CI) 14,08 (9,10; 19,05) Średnia zmiana ambulatoryjnego pomiaru ciśnienia rozkurczowego (95% CI) 7,01 (5,37; 8,65) Wnioski W niniejszej metaanalizie stwierdzono, że stosowanie pojedynczej tabletki potrójnej terapii przeciwnadciśnieniowej jest skuteczną i wygodną strategią leczenia u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym.

3.3 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 3 badania randomizowane. Ponadto w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono 1 badanie, w ramach których oceniano wnioskowaną interwencję.

W Tab. 7 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 7. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania randomizowane			
Akronim badania Nedogoda 2017 Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę Les Laboratoires Servier.	Badanie: Randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte badanie kontrolowane Interwencja perindopryl 5 mg/indapamid 1,25 mg/amlodypina 5 mg Komparator perindopryl 5 mg/indapamid 1,25 mg + amlodypina 5 mg Czas obserwacji 12 tygodni Hipoteza Non-Inferiority	Kryteria włączenia - leczenie monoterapią przeciwnadciśnieniową w dawce maksymalnej lub pojedynczą dawką terapii skojarzonej, innej niż leczenie badane (perindopryl, indapamid lub amlodypina), - potwierdzone, pierwotne, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze podczas leczenia (SBP ≥ 140 i ≤ 160 mmHg oraz DBP ≥ 90 i ≤ 100 mmHg podczas dwóch oddzielnych wizyt: wizyty kwalifikacyjnej i włączeniowej). Kryteria wykluczenia - przeciwwskazania do stosowania perindoprylu, indapamidu lub amlodypiny, - nadciśnienie powikłane (rozpoznana retinopatia nadciśnieniowa III lub IV stopnia), - makroalbuminuria, - cukrzyca, - umiarkowana lub ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny 30-59 mL/min oraz < 30 mL/min), - znana zaawansowana choroba wątroby, - choroba przebyta w ciągu ostatnich 6 miesięcy, np.: choroba cerebro-naczyniowa (udar niedokrwieny, krwotok śródczaszkowy, przemijający atak niedokrwieny), niedawne zaburzenia rytmu komór (z wyjątkiem pojedynczych dodatkowych skurczów), - znane lub podejrzanawe objawowe niedociśnienie ortostatyczne (zdefiniowane jako spadek SBP ≥ 20 mmHg i/lub DBP ≥ 10 mmHg z pozycji leżącej do stojącej, utrzymujący się przez pierwsze 3 minuty stania). Liczba pacjentów N=144 (ITT)	Ocena skuteczności Zmiana SBP, Zmiana DBP, Odpowiedź na leczenie przeciwnadciśnieniowe, Kontrola ciśnienia tętniczego, Adherencja. Pozostałe parametry Zdarzenia niepożądane.
Akronim badania Tasic 2016 Źródło finansowania Badanie sponsorowane	Badanie: Randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte badanie kontrolowane Interwencja	Kryteria włączenia:	Ocena skuteczności Zmiana SBP, Zmiana DBP, Kontrola ciśnienia tętniczego. Pozostałe parametry Zdarzenia niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
przez firmę Les Laboratoires Servier.	perindopryl 5 mg/indapamid 1,25 mg/amlodypina 5 mg Komparator perindopryl 5 mg/indapamid 1,25 mg + amlodypina 5 mg Czas obserwacji 12 tygodni Hipoteza -	- niewyrównane nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe ≥ 140 mmHg i < 160 mmHg oraz rozkurczowe ≥ 90 mmHg i < 100 mmHg, mierzone podczas dwóch różnych wizyt), - wcześniejsze leczenie maksymalnymi dawkami monoterapii lub terapii dwulekowej nadciśnienia (bez stosowania perindoprylu, amlodypiny i indapamidu w ciągu ostatnich dwóch miesięcy). Kryteria wykluczenia - spożywanie soku grejpfrutowego ze względu na jego interakcję z amlodypiną, - osoby niepełnoletnie, - kobiety w ciąży (dodatni test B-hCG), - karmienie piersią, - kobiety w wieku rozrodczym bez skutecznej antykoncepcji, - pacjenci z niedociśnieniem ortostatycznym, - osoby otyłe (BMI > 32 kg/m²), - pacjenci z: niewydolnością nerek, niedokrwistością (hemoglobina < 100 g/L), zaburzeniami elektrolitowymi, wywiadem chorób serca (zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, rewaskularyzacja wieńcowa, ciężka stenoza zastawki aortalnej lub mitralnej, kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu, niestabilna dławica piersiowa), zaburzeniami rytmu serca, aktywnością transaminaz 1,5× powyżej normy (znana zaawansowana choroba wątroby: przewlekłe zapalenie wątroby, marskość), mikroalbuminurią > 300 mg/24 h, ciężkimi chorobami przewodu pokarmowego, cukrzycą typu 1 lub 2 leczoną farmakologicznie, chorobami endokrynnymi (zespół Cushinga, akromegalia, nadczynność przytarczyc), przewlekłym zapaleniem trzustki z wywiadem ciężkich zaburzeń psychicznych lub psychiatrycznych, - ciśnienie tętnicze pozostawało niewyrównane i przekraczało 160/100	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		mmHg w dwóch pomiarach wykonanych w odstępie 15 dni. Liczba pacjentów N=12	
Akronim badania Wang 2024 Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę Les Laboratoires Servier.	Badanie: Faza III, randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie Interwencja perindopryl 5 mg/indapamid 1,25 mg/amlodypina 5 mg Komparator perindopryl tert-butylamina 4 mg/indapamid 1,25 mg + amlodypina 5 mg* Czas obserwacji 6 miesięcy Hipoteza Non-Inferiority	Kryteria włączenia: • łagodne do umiarkowanego nadciśnienie tętnicze pierwotne (średnie ciśnienie skurczowe w pozycji siedzącej [SBP] 140 do <180 mmHg oraz rozkurczowe [DBP] 90 do <110 mmHg), pomimo leczenia maksymalną dawką monoterapii przeciwnadciśnieniowej lub dawką początkową terapii dwulekowej przez co najmniej 1 miesiąc przed wizytą przesiewową. Kryteria wykluczenia • wskaźnik masy ciała (BMI) >30 kg/m², • istotne choroby mózgowo-naczyniowe, sercowo-naczyniowe, nerek lub wątroby, • cukrzyca, • nadciśnienie wtórne, • przeciwwskazania do stosowania perindoprylu, indapamidu i/lub amlodypiny. Liczba pacjentów N=520	Ocena skuteczności Kontrola ciśnienia tętniczego, Adherencja, 24-godzinna kontrola ciśnienia tętniczego w warunkach ambulatoryjnych, 48-godzinna kontrola ciśnienia tętniczego w warunkach ambulatoryjnych. Pozostałe parametry Zdarzenia niepożądane
Badania uwzględnione w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa			
Akronim badania Thacker 2020 Źródło finansowania Serdia Pharmaceuticals	Badanie: Otwarte, faza III, wieloośrodkowe badanie kliniczne Interwencja Per erbumina 4 mg/Ind 1,25 mg/Aml 5 mg* Komparator Brak, badanie jednoramienne Czas obserwacji 180 dni Hipoteza Brak	Kryteria włączenia • potwierdzone w wywiadzie rozpoznanie nadciśnienia tętniczego stopnia II/III (umiarkowanego do ciężkiego), • niewystarczająca kontrola ciśnienia tętniczego (wartości wyjściowe $\geq 140/90$ mmHg), mimo stosowania dowolnej terapii dwulekowej obejmującej ACEI, ARB, CCB lub diuretyki (podawanych jako osobne tabletki lub w terapii skojarzonej w jednej tabletkie). Kryteria wykluczenia • niekontrolowana cukrzyca (HbA1c >7%), • przebyty zawał mięśnia sercowego lub incydent mózgowo-naczyniowym w ciągu ostatnich 3 miesięcy, • niekontrolowane arytmie, • niewydolność serca lub bloki przedsionkowo-komorowe II-IV stopnia,	Pierwszorzędowy Zmiana SBP, Zmiana DBP, Kontrola ciśnienia tętniczego. Pozostałe QOL, Zdarzenia niepożądane.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		- ciężkie upośledzenie czynności nerek (stężenie kreatyniny >5,3 mg/dl), - ciężkie choroby wątroby, - pacjenci stosujący beta-bloker. Liczba pacjentów N=241 (ITT)	

*Peryndopryl tert-butyloamina (erbumina) w dawce 4 mg jest biorównoważny 5 mg peryndoprylu argininianu.

HbA1c - hemoglobina glikowana (ang. *Glycated Hemoglobin*), ACEI - inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors*), ARB - blokery receptora angiotensyny II / sartany (ang. *Angiotensin II Receptor Blockers*), CCB - blokery kanałów wapniowych (ang. *Calcium Channel Blockers*), DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. *diastolic blood pressure*); QOL – jakość życia (ang. *quality of life*); SBP – skurczowe ciśnienie krwi (ang. *systolic blood pressure*), BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*).

3.4 Ocena jakości informacji

Randomizowane badania kliniczne

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2 narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.1), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2, wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2, ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 – proces randomizacji;
- domena 2 – odchylenia od zaplanowanych interwencji;
- domena 3 – brakujące dane wynikowe;
- domena 4 – pomiar efektu;
- domena 5 – selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych”), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: tak/prawdopodobnie tak, nie/prawdopodobnie nie oraz brak informacji. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2. Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2, oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome>.

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości

zidentyfikowanych RCT uwzględniono cztery, najistotniejsze z punktu widzenia jednostki chorobowej punkty końcowe:

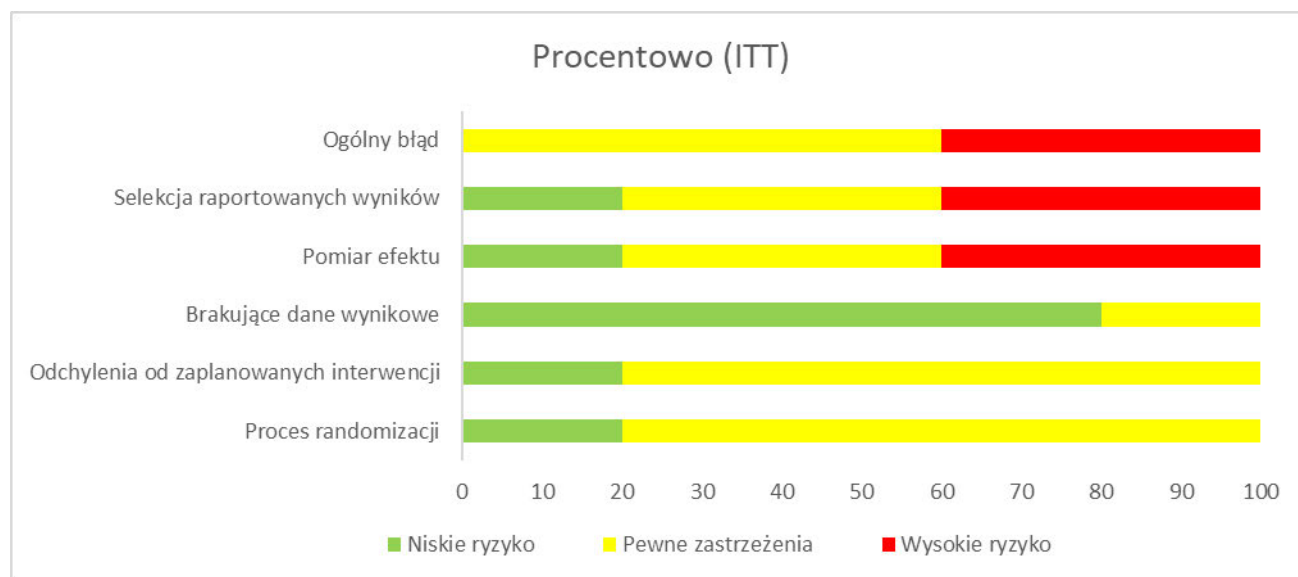
- zmiana ciśnienia skurczowego (SBP),
- zmiana ciśnienia rozkurczowego (DBP),
- odsetek pacjentów osiągających kontrolę ciśnienia krwi (SBP <140 mmHg oraz DBP <90 mmHg),
- zdarzenia niepożądane (AE).

Szczegółową ocenę poszczególnych badań w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneksie 10. Poniżej podsumowano ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego.

Rys. 4 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane - badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo.

ID badania	Interwencja	Komparator	Punkt końcowy	Waga	D1	D2	D3	D4	D5	Ogólny błąd	
Nedogoda 2017	PER/IND/AML	PER/IND + AML	Zmiana ciśnienia skurczowego (SBP)	1	?	?	+	?	?	?	Niskie ryzyko ? Wysokie ryzyko

Rys. 5 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo.



Większość analizowanych badań zostało opisanych jako próby kliniczne z pewnymi zastrzeżeniami do przeprowadzonej randomizacji. Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od zaplanowanej interwencji uznano za umiarkowane w przypadku

niemal wszystkich uwzględnionych badań RCT. Zagrożenie wynikające z brakujących danych wynikowych oceniono jako zazwyczaj niskie. W przypadku badania Tasic 2016 zaobserwowano wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego związanego ze sposobem pomiaru efektów oraz selekcją raportowanych wyników. W przypadku badania Nedogoda 2017 ryzyko w punktach dotyczących pomiaru oraz raportowania wyników oceniono jako z pewnymi zastrzeżeniami.

Ogólne ryzyko błędu w 2 z 3 badań określono jako umiarkowane. Badanie Tasic 2016 jest obciążone wysokim ryzykiem błędu systematycznego.

Opracowania jednoramienne

Badanie jednoramienne oceniono za pomocą skali NICE. Włączone badanie jednoramienne charakteryzowało się umiarkowaną jakością (7/8). Jeden punkt odjęto za brak stwierdzenia czy pacjenci byli włączani do badania kolejno.

Szczegółową ocenę przedstawiono w Aneksie 11.

Opracowania dla badań efektywności praktycznej

Zgodnie w wytycznymi AOTMiT 2016 ocenę wiarygodności badań efektywności praktycznej należy ocenić za pomocą kwestionariusza Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

Ocena badań efektywności praktycznej wskazuje na ich wysoką wiarygodność według kryteriów dla badań nierandomizowanych w przypadku:

- Borghi 2023,
- Cicero 2021,
- Rea 2023,
- Samajdar 2023,
- Snyman 2024.

Pozostałe badania poddane ocenie można uznać za umiarkowanie wiarygodne. Ocena ta wynika z niespełnionego kryterium dotyczącego grupy kontrolnej i jego weryfikacji.

Szczegółowe wyniki przeprowadzonej oceny podsumowano w Aneksie 12.

Opracowania wtórne

Zidentyfikowane opracowanie wtórne oceniano za pomocą skali AMSTAR 2. Oceniono je jako krytycznie niskiej jakości co wynikało z obniżenia punktacji w 4 krytycznych domenach, tj:

- informacja czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu,
- informacji dotyczącej przeprowadzonego wyszukiwania literatury,
- brak listy wykluczonych badań i uzasadnienia ich wykluczenia,
- opisu czy przeprowadzono odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji.

Szczegółowe wyniki przeprowadzonej oceny podsumowano w Aneksie 13.

3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskowane wskazanie dotyczy stosowania leku Triplixam® (peryndopryl/indapamid/amlodypina) jako terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego, u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia podczas stosowania peryndoprylu i indapamidu w produkcie złożonym oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie, w takich samych dawkach.

Wszystkie badania zidentyfikowane dla wnioskowanej interwencji dotyczyły szerszej populacji niż wnioskowana, tj. uwzględniały pacjentów z niekontrolowanym ciśnieniem tętniczym. Nie jest to jednak duże ograniczenie, ponieważ w przypadku niniejszej analizy najważniejsze było przedstawienie, że terapia trójskładnikowa w jednej tabletkie pod względem skuteczności i bezpieczeństwa nie odbiega od tej w dwóch oddzielnych tabletkach.

Pomimo tożsamej skuteczności oraz bezpieczeństwa, w wytycznych zwrócono szczególną uwagę na korzyści płynące ze stosowania SPC, tj. jednej tabletki zawierającej kilka substancji. Podkreślono, że ze względu na swoje liczne korzyści, tj. możliwość uproszczenia schematu leczenia poprzez zastosowanie mniejszej liczby tabletek, poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych, silniejszy efekt hipotensyjny przy mniejszych dawkach poszczególnych leków, a co za tym idzie również lepsza tolerancja (mniej objawów niepożądanych), SPC jest formą preferowaną w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [APD Triplixam®].

Oceniane w badaniach włączonych do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia nadciśnienia tętniczego (zgodnie z wytycznymi klinicznymi [APD Triplixam®]). Punktami końcowymi w badaniach, na których oparto analizę, są: zmiana ciśnienia skurczowego oraz rozkurczowego, odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie oraz osiągających kontrolę ciśnienia krwi. Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danego postępowania terapeutycznego.

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność porównania peryndoprylu/indapamidu/amlodypiny z peryndoprylem/indapamidem + amlodypiną, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano trzy badania bezpośrednio porównujące wnioskowaną interwencję z peryndoprylem i indapamidem w produkcie złożonym oraz amlodypiną w oddzielnym preparacie w dawkach jak w produkcie Triplixam®.

Badania analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- zmiana ciśnienia skurczowego (SBP),
- zmiana ciśnienia rozkurczowego (DBP),
- zmiana ambulatoryjnie monitorowanego ciśnienia krwi,
- odsetek pacjentów osiągających kontrolę ciśnienia krwi (SBP <140 mmHg oraz DBP <90 mmHg),
- odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie przeciwnadciśnieniowe,
- zdarzenia niepożądane.

Jeśli była taka możliwość przeprowadzano metaanalizę wyników z poszczególnych badań.

4.1 Analiza skuteczności

4.1.1 Zmiana SBP

Przy przyjętym marginesie non-inferiority równym 5 mmHg wykazano, że w większości analiz terapia trójskładnikowa w jednej tabletkcie spełnia kryterium nie gorszości względem terapii trójskładnikowej w dwóch tabletkach. Brak potwierdzenia non-inferiority stwierdzono jedynie w badaniach Tasic 2016 (12 tygodni) oraz Nedogoda 2017 (8 tygodni). We wszystkich pozostałych porównaniach górna granica 95% przedziału ufności dla różnicy średnich pozostawała poniżej przyjętego marginesu 5 mmHg, co potwierdzało non-inferiority ocenianej interwencji – patrz Tab. 8. Wyniki te potwierdzają, że terapia jedną tabletką zawierającą te same substancje czynne co w schemacie dwutabletkowym, zapewnia porównywalną skuteczność.

Za pomocą programu WebPlotDigitizer odczytano dane z wykresu z badania Tasic 2016, który przedstawiał zmianę ciśnienia skurczowego w 4. i 8. tygodniu. W 4. tygodniu ciśnienie skurczowe zmieniło się o -22,13 mmHg w ramieniu interwencji i o -12,66 mmHg w ramieniu komparatora. W 8. tygodniu ciśnienie skurczowe zmieniło się o -18,08 mmHg w ramieniu interwencji i o -20,53 mmHg w ramieniu komparatora.

Tab. 8. Zmiana ciśnienia skurczowego przedstawiona w mmHg.

Badanie	Horyzont	P 5mg/l 1,25 mg/A 5 mg			P 5mg/l 1,25 mg + A 5 mg			Różnica efektu	
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
12 - 16 tygodni									
Tasic 2016	12 tyg.	6	-8,67	25,36	6	-20,50	26,22	11,83 (-17,36; 41,02)	0,677
Nedogoda 2017	12 tyg.	74	-21,50	11,70	70	-20,00	12,90	-1,50 (-5,53; 2,53)	<0,001

Badanie	Horyzont	P 5mg/l 1,25 mg/A 5 mg			P 5mg/l 1,25 mg + A 5 mg			Różnica efektu	
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Wang 2023	4 msc	256	-19,00	14,96	264	-18,00	15,37	-1,00 (-3,61; 1,61)	<0,001
Metaanaliza (random effects model)	12 - 16 tyg.	336	-19,37	14,68	340	-18,46	15,18	-1,07 (-3,26; 1,11)	<0,001
Metaanaliza (bez badania Tasic 2016)	12 - 16 tyg.	330	-19,56	14,34	334	-18,42	14,91	-1,15 (-3,34; 1,04)	<0,001
8 tygodni									
Wang 2024	2 msc	256	-14,99	14,46	264	-14,49	12,87	-0,50 (-2,86; 1,86)	<0,001
Nedogoda 2017	8 tyg.	74	-20,70	10,32	70	-23,60	11,71	2,90 (-0,71; 6,51)	0,127
Metaanaliza (random effects model)	8 tyg.-2 msc	330	-16,27	13,85	334	-16,40	13,17	0,91 (-2,37; 4,20)	0,007
Pozostałe wyniki									
Nedogoda 2017	4 tyg.	74	-19,80	9,46	70	-19,00	11,71	-0,80 (-4,29; 2,69)	<0,001
Wang 2023	6 msc	256	-20,10	14,00	264	-18,80	14,19	-1,30 (-3,72; 1,12)	<0,001
Wang 2024*	2 - 4 msc	118	-9,03	11,95	115	-7,21	12,55	-1,82 (-4,97; 1,33)	<0,001
Wang 2024^	4 - 6 msc	45	-6,08	10,40	49	-4,93	12,04	-1,15 (-5,69; 3,39)	0,004

MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); P - peryndopryl; I - indapamid; A - amlodypina.

*Wyniki dla pacjentów, którzy zwiększyli dawki leków do P 10mg/l 2,5mg/A 5 mg oraz P 10mg/l 1,25mg + A 5 mg.

^Wyniki dla pacjentów, którzy zwiększyli dawki leków do P 10mg/l 2,5mg/A 10 mg oraz P 10mg/l 2,5mg + 10 mg.

4.1.2 Zmiana DBP

Przy przyjętym marginesie non-inferiority równym 5 mmHg wykazano, że w większości analiz terapia trójskładnikowa w jednej tabletkie spełnia kryterium nie gorszości względem terapii trójskładnikowej w dwóch tabletkach. Brak potwierdzenia non-inferiority stwierdzono jedynie w badaniu Tasic 2016 (12 tygodni). We wszystkich pozostałych porównaniach górna granica 95% przedziału ufności dla różnicy średnich pozostawała poniżej przyjętego marginesu 5 mmHg, co potwierdzało non-inferiority ocenianej interwencji – patrz Tab. 9. Wyniki te potwierdzają, że terapia jedną tabletką zawierającą te same substancje czynne co w schemacie dwutabletkowym, zapewnia porównywalną skuteczność.

Za pomocą programu WebPlotDigitizer odczytano dane z wykresu z badania Tasic 2016, który przedstawiał zmianę ciśnienia rozkurczowego w 4. i 8. tygodniu. W 4. tygodniu ciśnienie rozkurczowe zmieniło się o -14,33 mmHg w ramieniu interwencji i o -2,60 mmHg w ramieniu komparatora. W 8. tygodniu ciśnienie rozkurczowe zmieniło się o -13,85 mmHg w ramieniu interwencji i o -8,27 mmHg w ramieniu komparatora.

Tab. 9. Zmiana ciśnienia rozkurczowego przedstawiona w mmHg.

Badanie	Horyzont	P 5mg/l 1,25 mg/A 5 mg			P 5mg/l 1,25 mg + A 5 mg			Różnica efektu	
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
12 - 16 tygodni									
Tasic 2016	12 tyg.	6	-10,17	6,79	6	-10,33	10,55	0,16 (-9,88; 10,20)	0,172
Nedogoda 2017	12 tyg.	74	-15,30	7,80	70	-14,80	9,00	-0,50 (-3,26; 2,26)	<0,001
Wang 2023	4 msc	256	-11,80	9,06	264	-10,70	9,40	-1,10 (-2,69; 0,49)	<0,001
Metaanaliza (random effects model)	12 - 16 tyg.	336	-12,54	8,88	340	-11,54	9,49	-0,93 (-2,29; 0,43)	<0,001
Metaanaliza (bez badania Tasic 2016)	12 - 16 tyg.	330	-12,58	8,91	334	-11,56	9,47	-0,95 (-2,33; 0,42)	<0,001
8 tygodni									
Wang 2024	2 msc	256	-8,56	8,22	264	-8,74	7,74	0,18 (-1,19; 1,55)	<0,001
Nedogoda 2017	8 tyg.	74	-16,00	7,74	70	-17,10	9,20	1,10 (-1,69; 3,89)	0,003
Metaanaliza (random effects model)	8 tyg.	330	-10,23	8,69	334	-10,49	8,76	0,36 (-0,87; 1,59)	<0,001
Pozostałe wyniki									
Nedogoda 2017	4 tyg.	74	-14,60	7,74	70	-14,70	9,20	0,10 (-2,69; 2,89)	<0,001
Wang 2023	6 msc	256	-11,40	8,07	264	-10,60	8,80	-0,80 (-2,25; 0,65)	<0,001
Wang 2024*	2 - 4 msc	118	-5,93	7,71	115	-4,14	7,51	-1,79 (-3,74; 0,16)	<0,001
Wang 2024*	4 - 6 msc	45	-3,61	6,04	49	-4,51	7,14	0,90 (-1,77; 3,57)	0,001

MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); P - peryndopryl; l - indapamid; A - amlodypina.

*Wyniki dla pacjentów, którzy zwiększyli dawki leków do P 10mg/l 2,5mg/A 5 mg oraz P 10mg/l 1,25mg + A 5 mg.

^Wyniki dla pacjentów, którzy zwiększyli dawki leków do P 10mg/l 2,5mg/A 10 mg oraz P 10mg/l 2,5mg + 10 mg.

4.1.3 Zmiana ambulatoryjnie monitorowanego ciśnienia krwi

Przy przyjętym marginesie non-inferiority równym 5 mmHg wykazano nie gorszość terapii trójskładnikowej w jednej tabletkie względem terapii trójskładnikowej w dwóch tabletkach dla zmiany średniego ambulatoryjnego SBP w ciągu 24 godzin oraz SBP w ciągu nocy ocenianych po 2 miesiącach – patrz Tab. 10. Nie potwierdzono natomiast non-inferiority dla zmiany średniego ambulatoryjnego SBP w ciągu dnia po 2 miesiącach (wynik na granicy istotności statystycznej). Wyniki te potwierdzają, że terapia jedną tabletką zawierającą te same substancje czynne co w schemacie dwutabletkowym zapewnia porównywalną skuteczność.

Tab. 10. Zmiana ambulatoryjnie monitorowanego ciśnienia krwi w mmHg.

Badanie	Punkt końcowy	Horyzont	P 5mg/l 1,25 mg/A 5 mg			P 5mg/l 1,25 mg + A 5 mg			Różnica efektu	
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Wang 2024	2 miesiące									
	Zmiana średniego ambulatoryjnego SBP w ciągu 24 godzin	2 msc	33	-12,85	15,41	41	-11,36	10,61	-1,49 (-7,67; 4,69)	0,0185
	Zmiana średniego ambulatoryjnego SBP w ciągu dnia	2 msc	33	-12,00	16,49	41	-11,13	12,09	-0,87 (-7,60; 5,86)	0,0536
	Zmiana średniego ambulatoryjnego SBP w ciągu nocy	2 msc	33	-15,72	14,92	41	-11,41	12,92	-4,31 (-10,76; 2,14)	0,0015

MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); P - peryndopryl; I - indapamid; A - amlodypina; DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. *diastolic blood pressure*); SBP – skurczowe ciśnienie krwi (ang. *systolic blood pressure*).

4.1.4 Pacjenci osiągający kontrolę ciśnienia krwi

W każdym punkcie czasowym odsetek pacjentów osiągających kontrolę ciśnienia krwi był porównywalny w grupie terapii trójskładnikowej w jednej tabletkie i terapii trójskładnikowej w dwóch tabletkach – patrz Tab. 11. Wyniki te potwierdzają, że terapia jedną tabletką zawierającą te same substancje czynne co w schemacie dwutabletkowym zapewnia porównywalną skuteczność.

Tab. 11. Pacjenci osiągający kontrolę ciśnienia krwi.

Badanie	Horyzont	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
12-16 tygodni								
Tasic 2016	12 tyg.	4/6 (66,7%)	3/6 (50,0%)	2,00 (0,19; 20,61)	0,5603	16,7 (- 38,32; 71,65)	0,552	-
Nedogoda 2017	12 tyg.	60/74 (81,1%)	56/70 (80,0%)	1,07 (0,47; 2,45)	0,8699	1,1 (- 11,86; 14,02)	0,870	-
Wang 2024	4 msc	168/256 (65,6%)	172/264 (65,2%)	1,02 (0,71; 1,47)	0,9097	0,5 (-7,71; 8,65)	0,910	-
Metaanaliza (random effects model)	12 - 16 tyg.	232/336	231/340	1,04 (0,75; 1,45)	0,8028	0,90 (- 5,96; 7,76)	0,7979	-
Metaanaliza (random effects model)	12 - 16 tyg.	228/330	228/334	1,03 (0,74; 1,43)	0,8653	0,65 (- 6,27; 7,56)	0,8545	-
4 tygodnie								
Wang 2024	1. msc	88/256 (34,4%)	104/264 (39,4%)	0,81 (0,56; 1,15)	0,2360	-5,0 (- 13,30; 3,26)	0,235	-
Nedogoda 2017	4 tyg.	65/74 (87,8%)	55/70 (78,6%)	1,97 (0,80; 4,85)	0,1403	9,3 (-2,89; 21,43)	0,135	-
Metaanaliza (random effects model)	4 tyg.	153/330	159/334	1,14 (0,49; 2,68)	0,7630	1,43 (- 12,82; 15,69)	0,8437	-

Badanie	Horyzont	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
8 tygodni								
Wang 2024	2 msc	125/256 (48,8%)	138/264 (52,3%)	0,87 (0,62; 1,23)	0,4323	-3,4 (- 12,04; 5,15)	0,432	-
Nedogoda 2017	8 tyg.	63/74 (85,1%)	62/70 (88,6%)	0,74 (0,28; 1,96)	0,5436	-3,4 (- 14,45; 7,58)	0,541	-
Metaanaliza (random effects model)	8 tyg.	188/330	200/334	0,86 (0,62; 1,18)	0,3459	-3,44 (- 10,21; 3,33)	0,3193	-
Pozostałe wyniki								
Wang 2024	6. msc	165/256 (64,5%)	160/264 (60,6%)	1,18 (0,83; 1,68)	0,3651	3,85 (- 4,47; 12,16)	0,364	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional benefit endpoint*).

4.1.5 Pacjenci odpowiadający na leczenie przeciwnadciśnieniowe

W każdym punkcie czasowym odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie przeciwnadciśnieniowe był porównywalny w grupie terapii trójskładnikowej w jednej tabletkie i terapii trójskładnikowej w dwóch tabletkach – patrz Tab. 12. Wyniki te potwierdzają, że terapia jedną tabletką zawierającą te same substancje czynne co w schemacie dwutabletkowym zapewnia porównywalną skuteczność.

Tab. 12. Pacjenci odpowiadający na leczenie przeciwnadciśnieniowe.

Badanie	Horyzont	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Nedogoda 2017	4 tyg.	66/74 (89,2%)	58/70 (82,9%)	1,71 (0,65; 4,47)	0,2758	6,33 (- 4,98; 17,65)	0,273	-
	8 tyg.	68/74 (91,9%)	65/70 (92,9%)	0,87 (0,25; 3,00)	0,8276	-0,97 (- 9,63; 7,70)	0,827	-
	12. tyg.	66/74 (89,2%)	61/70 (87,1%)	1,22 (0,44; 3,36)	0,7040	2,05 (- 8,52; 12,61)	0,7041	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional benefit endpoint*)

4.2 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa trójskładnikowego preparatu w jednej tabletkie: peryndopryl/indapamid/amlodypina względem komparatora, tj. trzech wyżej wymienionych substancji podawanych w dwóch oddzielnych tabletkach. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o trzy zidentyfikowane badania randomizowane.

W zidentyfikowanych badaniach przedstawiono następujące wnioski z zakresu analizy bezpieczeństwa:

- w badaniu Tasic 2016 u żadnego pacjenta nie odnotowano działań niepożądanych związanych z leczeniem ani żadnych objawów czy symptomów innych chorób;
- w badaniach Nedogoda 2017 i Wang 2024 oba leczenia były dobrze tolerowane, bez różnic między grupami.

Tab. 13. Zdarzenia niepożądane.

Badanie	Punkt końcowy	Horyzont	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
12 tygodni									
Tasic 2016	AE	12 tyg.	0/6 (0,0%)	0/6 (0,0%)	-	-	0,00 (-26,98; 26,98)	1,000	-
Nedogoda 2017	EAE	12 tyg.	14/75 (18,7%)	16/73 (21,9%)	0,82 (0,37; 1,83)	0,6231	-3,3 (-16,21; 9,70)	0,623	-
Metaanaliza (random effects model)	AE/EAE	12 tyg.	14/81	16/79	-	-	-2,64 (-14,32; 9,04)	0,6575	-
Nedogoda 2017	EAE prowadzące do przerwania leczenia	12 tyg.	1/75 (1,3%)	1/73 (1,4%)	0,97 (0,06; 15,85)	0,9846	0,00 (-3,76; 3,68)	0,985	-
Nedogoda 2017	EAE związane z leczeniem	12 tyg.	3/75 (4,0%)	5/73 (6,8%)	0,57 (0,13; 2,46)	0,4486	-2,8 (-10,15; 4,45)	0,444	-
Nedogoda 2017	Niska wartość klirensu kreatyniny	12 tyg.	3/74 (4,1%)	3/70 (4,3%)	0,94 (0,18; 4,84)	0,9446	0,2 (-6,77; 6,30)	0,945	-
6 miesięcy									
Wang 2024	TEAE	6 msc	176/262 (67,2%)	177/269 (65,8%)	1,06 (0,74; 1,53)	0,7370	1,4 (-6,65; 9,41)	0,737	-
	TEAE związane z leczeniem	6 msc	110/262 (42,0%)	108/269 (40,1%)	1,08 (0,76; 1,52)	0,6672	1,8 (-6,53; 10,20)	0,667	-
	Nieprawidłowe wartości trójglicerydów	6 msc	15/262 (5,7%)	11/269 (4,1%)	1,42 (0,64; 3,16)	0,3846	1,6 (-2,04; 5,31)	0,383	-
	Nieprawidłowe wartości gamma- glutamylotransferazy	6 msc	4/262 (1,5%)	7/269 (2,6%)	0,58 (0,17; 2,01)	0,3898	-1,1 (-3,49; 1,34)	0,382	-
	Niedociśnienia ortostatyczne	6 msc	1/262 (0,4%)	1/269 (0,4%)	1,03 (0,06; 16,50)	0,9851	0,00 (-1,03; 1,05)	0,985	-
	Poważne TEAE	6 msc	12/262 (4,6%)	9/269 (3,3%)	1,39 (0,57; 3,35)	0,4673	1,2 (-2,09; 4,56)	0,466	-
	Poważne TEAE związane z leczeniem	6 msc	0/262 (0,0%)	2/269 (0,7%)	0,20 (0,01; 4,27)	0,3053	-0,7 (-2,0; 0,51)	0,247	-
	TEAE prowadzące do przerwania leczenia	6 msc	8/262 (3,1%)	15/269 (5,6%)	0,53 (0,22; 1,28)	0,1594	-2,5 (-5,97; 0,92)	0,151	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); AE - Działanie niepożądane (ang. *Adverse Event*); TEAE - Działanie niepożądane występujące podczas leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Event*); EAE – Nowo powstałe działania niepożądane (ang. *Emergent Adverse Events*)

5 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa

5.1 Badanie jednoramienne

5.1.1 Thacker 2020

W badaniu Thacker 2020 oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej interwencji (badanie jednoramienne), którą stanowiło połączenie: Peryndopryl erbumine 4 mg/indapamid 1,25 mg/amlodipina 5 mg. Peryndopryl tert-butyloamina (erbumina) w dawce 4 mg jest biorównoważny z 5 mg peryndoprylu argininianu. 19 pacjentów miało podwojoną dawkę peryndoprylu poprzez dodanie dodatkowej tabletki w trakcie trwania badania. W badaniu wzięło udział 241 pacjentów z Indii z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe ≥ 140 mmHg, ciśnienie rozkurczowe ≥ 90 mmHg). Okres leczenia wyniósł 180 dni.

Ocena skuteczności leczenia

Zaobserwowano istotne statystycznie i stopniowe obniżenie ciśnienia tętniczego u wszystkich pacjentów od wartości wyjściowych do końca badania ($p < 0,0001$; 95% CI: 26,19-15,22) zarówno w populacji ITT (spadek SBP/DBP o -28,12 / -13,21 mm Hg) jak i PP (-28,47 / -13,8 mm Hg), przy czym wyniki były porównywalne.

Tab. 14. Średnia redukcja ciśnienia krwi (średnia $\pm$ SD) (grupa PP: n=218).

	SBP (mm Hg)	DBP (mm Hg)	HR (bpm)
Wizyta 0 - dzień 1.	157,72 (11,09)	95,16 (5,25)	81,70 (7,22)
Wizyta 8 - dzień 180.	129,25 (4,83)	81,36(5,22)	80,62(5,02)
P < 0,0001 (95%CI)	0,000	0,000	0,083

SBP - Skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. Systolic Blood Pressure), DBP (mm Hg) - Rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. Diastolic Blood Pressure), HR- Częstość akcji serca (ang. Heart Rate).

Po 15 dniach leczenia badanym preparatem (wizyta 2.) już 60% pacjentów osiągnęło ciśnienie docelowe 140/90 mm Hg lub niższe, a po 2 miesiącach leczenia (dzień 60.) prawie 90% pacjentów było „wyrównanych”.

Efekt obniżenia ciśnienia tętniczego utrzymywał się od 3. miesiąca (dzień 90.) aż do zakończenia badania w obu populacjach ITT i PP. Po 3 miesiącach leczenia 204 z 218 pacjentów z populacji PP (94%) osiągnęło wartości docelowe, co potwierdza jednolitą skuteczność badanej terapii.

Tab. 15. Odsetek pacjentów, u których uzyskano docelową kontrolę ciśnienia krwi podczas różnych wizyt w okresie badania (grupa PP: n=218).

Wizyta	Odsetek
2. - dzień 15.	61%
3. - dzień 30.	81%
4. - dzień 60.	90%
5. - dzień 90.	93%
6. - dzień 120.	93%
7. - dzień 150.	95%

Wizyta	Odsetek
8. - dzień 180.	96%

Pacjenci z cukrzycą (n = 49) również osiągnęli ciśnienie docelowe na końcu badania (redukcja ciśnienia poniżej 130/85 mm Hg). Po zastosowaniu zmiany dawki w górę u 19 pacjentów na różnych wizytach, wszyscy oni uzyskali kontrolę ciśnienia zgodnie z wartością docelową.

Ocena bezpieczeństwa leczenia

Łącznie 41 pacjentów zgłosiło co najmniej jedno działanie niepożądane, najczęściej ból głowy i gorączkę, występujące odpowiednio u 4 i 5 pacjentów. Zgłaszane działania niepożądane miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i w większości nie były związane z badaniem i/lub stosowanym lekiem.

Jedynie 3 przypadki obrzęku stóp oraz 1 przypadek suchego kaszlu zostały ocenione jako prawdopodobnie związane z badanym produktem leczniczym. Wszystkie pozostałe zgłaszane działania niepożądane nie były uznane za związane z badaniem i/lub terapią.

Parametry laboratoryjne, w tym elektrolity w surowicy, pozostały w granicach normy oraz nie stwierdzono wpływu badanego leku na ich wartości.

Ocena jakości życia i satysfakcji z leczenia

Badacze wyrazili zadowolenie ze skuteczności badanego produktu leczniczego oraz z przestrzegania zaleceń terapeutycznych, które według nich osiągnięto u 92% pacjentów.

Dodatkowo 99% pacjentów zadeklarowało zadowolenie z leczenia.

Kwestionariusz jakości życia wykazał istotną poprawę, wynikającą z lepszej kontroli ciśnienia tętniczego. Pacjenci oceniali swoje zdrowie oraz jego jakość jako *dobre*, w porównaniu z odpowiedziami udzielonymi na początku badania w kwestionariuszu QoL.

5.2 Bazy danych

5.2.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 16.) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania połączenia peryndoprylu, indapamidu i amlodypiny przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

Tab. 16. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 09.03.2026) [*adrreports.eu*].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	15
Choroby serca	122
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	0

Choroby ucha i błędnika	72
Choroby endokrynologiczne	10
Choroby oka	75
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	313
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	523
Choroby wątroby i dróg żółciowych	10
Choroby układu odpornościowego	23
Infekcje i choroby pasożytnicze	50
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	238
Odchylenia w parametrach badań	250
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	310
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	132
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	16
Choroby układu nerwowego	366
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	1
Kwestie związane z produktem	32
Choroby psychiczne	134
Choroby nerek i układu moczowego	80
Choroby układu rozrodczego i piersi	49
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	269
Choroby skóry i tkanki podskórnej	335
Zaburzenia społeczne	4
Procedury chirurgiczne i medyczne	49
Choroby naczyniowe	242
ŁĄCZNIE	3 720

5.2.2 VigiAccess

Na stronie międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (*WHO Uppsala Monitoring Centre*) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania terapii złożonej: peryndopryl/indapamid/amlodypina. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 17).

Tab. 17. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 02.03.2026) [vigiaccess.org].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego	18
Choroby serca	142

Zaburzenia ucha i błędnika	86
Zaburzenia endokrynne	5
Zaburzenia widzenia	87
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	388
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	831
Choroby wątroby i dróg żółciowych	11
Zaburzenia układu immunologicznego	29
Infekcje i choroby pasożytnicze	46
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	244
Badania diagnostyczne	265
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	401
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	157
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	9
Choroby układu nerwowego	488
Ciąża, połóg i stany okołoporodowe	1
Kwestie związane z produktem	9
Choroby psychiczne	132
Choroby nerek i układu moczowego	89
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	60
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	510
Choroby skóry i tkanki podskórnej	396
Okoliczności społeczne	4
Procedury chirurgiczne i medyczne	32
Choroby naczyniowe	270

6 Analiza wyników efektywności praktycznej

W poniższej tabeli zobrazowano dane dla 9 zidentyfikowanych opracowań z zakresu efektywności praktycznej, tj. zastosowania leczenia peryndopryl/indapamid/amlodypina w analizowanym wskazaniu w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej - poza ściśle kontrolowanymi warunkami badania klinicznego. Badania opublikowane w postaci pełnej publikacji to:

- Borghi 2023,
- Cicero 2021,
- Mbanya 2022,
- PETRA,
- Rea 2023,
- Samajdar 2023,
- Snyman 2024,
- Tsioufis 2019.

Dodatkowo zaprezentowano wyniki badania TRICOLOR, które zidentyfikowano w ramach przeglądu rejestrów badań klinicznych.

Opisano metodykę badania, charakterystykę i liczebność populacji z uwzględnieniem zgodności populacji z populacją wnioskowaną. Wyniki przedstawiono w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych.

Szczegółowe dane na temat zidentyfikowanych badań przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18 Charakterystyka i wyniki badań z zakresu efektywności praktycznej.

Kod badania	Metodyka			Wyniki					Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny						
Borghi 2023	Retrospektywna analiza obserwacyjna z wykorzystaniem włoskich baz administracyjnych (dane rzeczywiste; okres 2010-2020; identyfikacja terapii na podstawie kodów ATC).	Dorośli pacjenci leczeni PER/IND/AML (połączenie w jednej tabletkie). Do analizy włączono „exposed users” z uprzednim PER/IND + AML: n = 158; średni wiek 67,9 roku; 63,9% mężczyzn; 60-79 lat: 65,8%; wcześniejsze inne leki hipotensyjne: 59,5%; leki hipolipemizujące: 55,7% (głównie statyny).	Adherencję oceniano jako odsetek dni z pokryciem (PDC) w 6 mies. przed i po przejściu na SPC; progi: PDC < 40% - nieprzestrzegający; 40-79% - częściowo przestrzegający; ≥ 80% - przestrzegający. Adherencję dla PER/IND + AML liczono jako pokrycie wszystkimi trzema lekami (w dwóch tabletkach) w 6 mies. przed datą indeksową; dla PER/IND/AML - jako pokrycie pojedynczą tabletką w 6 mies. po przełączeniu. Istotność statystyczna: p < 0,05.	Kategoria (PDC)	PER/IND + AML (przed switch)	PER/IND/AML (po switch)	Istotność	Przejsie na potrójną kombinację w jednej tabletkie może istotnie poprawić adherencję do leczenia nadciśnienia w realnej praktyce klinicznej.	
				Adherentni (≥ 80%)	44,3%	75,3%	p < 0,05		
				Częściowo adherentni (40-79%)	38,0%	10,1%	p < 0,001		
				Nieadherentni (< 40%)	17,7%	14,6%	p < 0,001		
				Uwagi: wartości przedstawiają odsetek pacjentów w 6 mies. przed i po przełączeniu na SPC.					
Cicero 2021	Długoterminowa (8 lat) obserwacyjna analiza kohortowa w ramach <i>Brisighella Heart Study</i> (BHS), z trzema pomiarami (2012, 2016, 2020). Porównanie potrójnych terapii: Perindopril/Amlodypina/Indapamid (PER/AML/IND) vs ACEI (inne niż perindopril)/CCB/Tiazyd vs ARB/CCB/Tiazyd oraz	Dorośli z nadciśnieniem z kohorty BHS. Wielkość podgrup: ACEI/CCB/Tiazyd n = 45; ARB/CCB/Tiazyd n = 46; PER/AML/IND n = 43; Inne potrójne terapie (kontrola) n = 51. Ocena obejmowała BP, profil lipidowy, glikemię na czczo, kwas moczowy (SUA), eGFR oraz EKG-LVH.	BP mierzono trzykrotnie na wizycie; analiza parametrów laboratoryjnych w 2012/2016/2020. Definicje: nowy T2D = dwie kolejne FPG >125 mg/dl i/lub włączenie leków p/cukrzycowych; MACE: HF, AF, OZW,	Punkt końcowy	ACEI/CCB/Tiazyd (n=45)	ARB/CCB/Tiazyd (n=46)	PER/AML/IND (n=43)	Inne potrójne (kontrola) (n=51)	Po 8 latach, schematy RAS-modulator + CCB + tiazyd/tiazypodobny były korzystniejsze dla DBP i profilu lipidowego vs inne potrójne terapie; kombinacja PER/AML/IND wykazała najkorzystniejszy profil metaboliczny (brak wzrostu TC z wiekiem), 0% nowych T2D i brak konieczności zwiększania dawek leków przy
				BP <140/90 - punkt wyjścia	68%	61%	71%	59%	
				BP <140/90 - koniec obserwacji	65%	59%	69%	58%	

	grupa kontrolna z innymi potrójnymi terapiami; leki stosowane jako osobne preparaty lub FDC (fixed-dose combination).		rewaskularyzacja wieńcowa, udar, chromanie/ostre niedokrwienie kończyn, NZ. Analizy: ANOVA/Friedman (trend), GEE, chi-kwadrat; istotność: p<0,05.	<table><tr><td>ECG-LVH (u pacjentów bez na starcie badania)</td><td>8,4%</td><td>6,9%</td><td>4,2%</td><td>9,8%</td></tr><tr><td>Nowy T2D w ciągu 8 lat</td><td>4,4% (2/45)</td><td>4,3% (2/46)</td><td>0% (0/43)</td><td>5,9% (3/51)</td></tr><tr><td>Konieczność wzrostu dawki leków p/NT</td><td>4,4% (2/45)</td><td>6,5% (3/46)</td><td>0% (0/43)</td><td>9,8% (5/51)</td></tr><tr><td>MACE w ciągu 8 lat</td><td>8,8% (4/45)</td><td>8,6% (4/46)</td><td>4,6% (2/43)</td><td>15,7% (8/51)</td></tr><tr><td>Zgony non-CV</td><td>6,6% (3/45)</td><td>4,3% (2/46)</td><td>4,6% (2/43)</td><td>5,9% (3/51)</td></tr></table> Uwagi: Dla BP <140/90 w punkcie wyjścia i na końcu obserwacji p<0,05 między grupami. Wzrost SBP/DBP w latach 2012–2020 w każdej grupie, ale istotnie mniejszy w PER/AML/IND (p<0,05). TC wzrastał we wszystkich podgrupach poza PER/AML/IND; LDL-C i TG rosły we wszystkich (ACEI-based niższe vs kontrola, p<0,05).	ECG-LVH (u pacjentów bez na starcie badania)	8,4%	6,9%	4,2%	9,8%	Nowy T2D w ciągu 8 lat	4,4% (2/45)	4,3% (2/46)	0% (0/43)	5,9% (3/51)	Konieczność wzrostu dawki leków p/NT	4,4% (2/45)	6,5% (3/46)	0% (0/43)	9,8% (5/51)	MACE w ciągu 8 lat	8,8% (4/45)	8,6% (4/46)	4,6% (2/43)	15,7% (8/51)	Zgony non-CV	6,6% (3/45)	4,3% (2/46)	4,6% (2/43)	5,9% (3/51)	stabilniejszej kontroli BP; MACE najniższe liczbowo w PER/AML/IND.
ECG-LVH (u pacjentów bez na starcie badania)	8,4%	6,9%	4,2%	9,8%																										
Nowy T2D w ciągu 8 lat	4,4% (2/45)	4,3% (2/46)	0% (0/43)	5,9% (3/51)																										
Konieczność wzrostu dawki leków p/NT	4,4% (2/45)	6,5% (3/46)	0% (0/43)	9,8% (5/51)																										
MACE w ciągu 8 lat	8,8% (4/45)	8,6% (4/46)	4,6% (2/43)	15,7% (8/51)																										
Zgony non-CV	6,6% (3/45)	4,3% (2/46)	4,6% (2/43)	5,9% (3/51)																										
Mbanya 2022	Prospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne (czerwiec 2019 - luty 2021) na Madagaskarze i Mauritiusie. Ocena skuteczności i tolerancji potrójnej FDC: peryndopryl arginina/indapamid/amlo dypina (5/1,25/5 do 10/2,5/10 mg).	N = 198 dorosłych z NT, w leczeniu FDC ≥4 tyg.; wiek 18-80 lat (18-39: 7,1%; 40-59: 46,5%; 60-80: 46,5%). Płeć: 43,4% mężczyzn. Średni czas NT 6,7±7,6 roku. Częstość wybranych czynników/chorób: BMI 27±5,1 kg/m²; palenie 19,9%; wywiad rodzinny CVD 42,9% i cukrzycy 46,4%; cukrzyca 43,2%; LVH 27,6%; udar 13,4%. Dawki początkowe: 5/1,25/5 (35,2%), 5/1,25/10 (13,5%),	BP mierzono 3× (średnia z 2 ostatnich); wizyty: bazowa, 1 mies., 3 mies. Punkty: zmiana SBP/DBP; odsetek pacjentów osiągających <140/90 oraz <130/80 mmHg (wg poziomów wyjściowych). Tolerancja: samoocena pacjentów i ocena lekarzy (1 i 3 mies.).	<table><tr><td>Punkt końcowy</td><td>Bazowo</td><td>1 mies.</td><td>3 mies.</td><td>Uwagi/istotność</td></tr><tr><td>SBP, mmHg (średnia±SD)</td><td>132,8±9,9</td><td>129,4±11,0</td><td>124,3±9,1</td><td>ANOVA p<0,0001; Δ 1 mies.-bazowo -3,4±1 (p=0,002); Δ 3 mies.-bazowo -8,5±1 (p<0,0001)</td></tr><tr><td>DBP, mmHg (średnia±SD)</td><td>82,1±8,2</td><td>79,7±8,9</td><td>76,7±9,4</td><td>ANOVA p<0,0001; Δ 1 mies.-bazowo -2,4±0,9 (p=0,017); Δ 3 mies.-bazowo -5,4±0,9 (p<0,0001)</td></tr></table>	Punkt końcowy	Bazowo	1 mies.	3 mies.	Uwagi/istotność	SBP, mmHg (średnia±SD)	132,8±9,9	129,4±11,0	124,3±9,1	ANOVA p<0,0001; Δ 1 mies.-bazowo -3,4±1 (p=0,002); Δ 3 mies.-bazowo -8,5±1 (p<0,0001)	DBP, mmHg (średnia±SD)	82,1±8,2	79,7±8,9	76,7±9,4	ANOVA p<0,0001; Δ 1 mies.-bazowo -2,4±0,9 (p=0,017); Δ 3 mies.-bazowo -5,4±0,9 (p<0,0001)	U pacjentów z Madagaskaru i Mauritiusa potrójna terapia peryndopryl /indapamid/amlo dypina w ciągu 3 miesięcy istotnie obniża SBP/DBP, zwiększa odsetek chorych osiągających cele <140/90 i <130/80 mmHg oraz cechuje się bardzo dobrą tolerancją (≈97% ocen dob./bardzo dob. po 3 mies.) i niskim odsetkiem łagodnych działań niepożądanych (4,5%). Brak istotnych										
Punkt końcowy	Bazowo	1 mies.	3 mies.	Uwagi/istotność																										
SBP, mmHg (średnia±SD)	132,8±9,9	129,4±11,0	124,3±9,1	ANOVA p<0,0001; Δ 1 mies.-bazowo -3,4±1 (p=0,002); Δ 3 mies.-bazowo -8,5±1 (p<0,0001)																										
DBP, mmHg (średnia±SD)	82,1±8,2	79,7±8,9	76,7±9,4	ANOVA p<0,0001; Δ 1 mies.-bazowo -2,4±0,9 (p=0,017); Δ 3 mies.-bazowo -5,4±0,9 (p<0,0001)																										

		10/2,5/5 (9,8%), 10/2,5/10 (41,5%).	Parametry laboratoryjne i HR porównane bazowo vs 3 mies. Analizy: ANOVA + test Tukeya; test t sparowany; p<0,05.	Cel <140/90 mmHg wśród pacjentów >140/90 na starcie (n=97)	—	62,9%	80,4%	Wzrost odsetka 1 vs. 3 mies.; zgodnie z zaleceniami ISH/ESC/AHA	zaburzeń elektrolitowych/nerkowych; obserwowano korzystne zmiany TC, glikemii i HR.
				Cel <130/80 mmHg wśród pacjentów >130/80 na starcie (n=178)	—	18,5%	42,7%	Wzrost odsetka 1 vs. 3 mies.	
				Cel <130/80 mmHg wśród >140/90 na starcie (n=97)	—	15,5%	41,2%	Podgrupa z wyższym wyjściowym BP	
				Tolerancja pacjentów: dobra-bardzo dobra	—	93,1%	97,1%	Samoocena; niewielki odsetek średnia.	
				Tolerancja wg lekarzy: dobra-bardzo dobra	—	93,3%	97,3%		
				Działania niepożądane (łagodne), ogółem	—	—	4,5% (9/198)	Hipotensja (2), kaszel (2), obrzęki (1), zawroty (1), elektrolity (1), ↑UA (1), osłabienie/tachykardia (1)	

				Parametry dodatkowe (bazowo → 3 mies.): całkow. cholesterol 5,4→5,1 mmol/L (p<0,0001); glikemia 6,9→6,0 mmol/L (p<0,0001); HR 80,4→75,5/min (p<0,0001); Na, K, kreatynina i ClCr - bez istotnych zmian.					
PETRA	3-miesięczne, prospektywne, wieloośrodkowe, obserwacyjne, nieinterwencyjne, otwarte badanie w rutynowej praktyce w 997 ośrodkach na Węgrzech; ocena skuteczności i tolerancji potrójnej SPC peryndopryl/indapamid/a mlodypina w różnych dawkach dobieranych przez lekarza.	n = 11 209; kobiety 47,6%; wiek 60,74±10,38 lat; BMI 29,31±4,97 kg/m²; średni czas NT 9,48±7,19 lat. Stopnie NT: G1 32,9%, G2 44,7%, G3 11,1%; <140/90 mmHg na starcie: 11,3%. Wybrane czynniki: dyslipidemia 52,5%, otyłość 31,7%, cukrzyca 25,6%, stabilna choroba wieńcowa 15,8%.	Ciśnienie tętnicze w gabinecie: bazowo, 1 mies., 3 mies.; cel <140/90 mmHg. ABPM u podgrupy (n=76; urządzenia Meditech ABPM-04/05, walidacja BHS/AAMI): 24 h/dzień/noc oraz wskaźnik PTE (czas powyżej normy). Parametry metaboliczne opcjonalnie na wizytach 1. i 3. (TC, LDL, TG, glukoza, HbA1c, eGFR, Na, K, kreatynina, kwas moczowy).	Punkt końcowy/miara	Bazowo	1 mies.	3 mies.	Uwagi/istotność	W 3-miesięcznej obserwacji potrójna SPC peryndopryl/indapamid/a mlodypina zapewniła istotne obniżenie BP w gabinecie i w ABPM, wysoki odsetek pacjentów osiągających <140/90 mmHg (72,8%), poprawę wybranych parametrów metabolicznych oraz dobrą tolerancję. Potrójna SPC może stanowić skuteczną opcję dla chorych nieuzyskujących celów BP na wcześniejszej terapii dwulekowej.
				BP gabinetowe, mmHg (średnia±SD)	156,58±16,10 / 91,56±9,33	—	Δ -24,81±15,47 / -11,41±9,90	p<0,0001; HR: Δ -5,36±8,32/min	
				Odsetek z BP <140/90 mmHg	11,3%	—	72,8%	Cel populacyjny badania	
				ABPM 24 h, mmHg (n = 76)	155,51±17,43 / 85,28±11,48	—	134,63±12,51 / 77,83±8,99	p<0,0001; dzień i noc: istotny spadek	
				PTE 24 h (czas powyżej normy)	SBP 60,17±26,65% ; DBP 29,33±15,44%	—	SBP 32,67±29,54% ; DBP 9,40±11,53%	p<0,0001	
				TC/LDL-C/TG - zmiana %	—	—	-8,6% / -11,4% / -12,1%	p<0,0001	
				Glikemia na czczo/HbA1c - zmiana %	—	—	-6,6% / -6,5%	p<0,0001	
				Kwas moczowy/eGFR - zmiana	—	—	UA -6,1%; eGFR +1,1%	p<0,0001 (UA, eGFR)	
				Bezpieczeństwo (AEs)	—	—	65 zdarzeń u 55 pacjentów; 3 SAEs (niezwiązane)		

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

				Koszty CV (rok po indeksie) - średnia	€721	€811	Różnica -€64; p<0,001	Głównie różnica w koszcie hospitalizacji : -€59.	
Samajdar 2023	Retrospektywne, obserwacyjne, jednośrodkowe badanie. Okres: XI.2020 - II.2021. Porównanie potrójnych SPC: peryndopryl/amlodypina/indapamid (Per/Aml/Ind) vs telmisartan/amlodypina/chlortalidon (Tel/Aml/Chl). Pacjenci leczeni co najmniej 1 miesiąc przed wizytą kontrolną.	Nowo rozpoznane, naiwne na leczenie osoby z NT 2. stopnia i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym; n=69 (Per/Aml/Ind n=32; Tel/Aml/Chl n=37). Średni wiek ≈57 lat w obu grupach; płeć (M): 56,25% vs 64,86%. Dawkowanie: Per/Aml/Ind 5/1,25/5; 5/1,25/10; 10/2,5/5; 10/2,5/10 mg; Tel/Aml/Chl 40/5/12,5 mg.	Skuteczność: gabinetowe SBP/DBP po 1 miesiącu (vs bazowo). Bezpieczeństwo: działania niepożądane (AEs) do 1 mies. Parametry lab. (kreatynina, Na, K) porównane bazowo vs 1 mies. Testy t sparowane/niezależne; p<0,05.	Punkt końcowy/miara	Per/Aml/Ind	Tel/Aml/Chl	Między grupami	Uwagi	W populacji chorych z NT 2. stopnia i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, jednomiesięczne leczenie potrójnymi SPC Per/Aml/Ind oraz Tel/Aml/Chl zapewniło porównywalne, duże obniżenie ciśnienia tętniczego i podobny profil bezpieczeństwa; nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych. Zaobserwowano istotny spadek sodu w obu grupach (większy w Tel/Aml/Chl) oraz brak istotnych zmian K+.
				BP bazowo (mmHg, średnia±SD)	SBP 181,44±8,52; DBP 95,19±7,25	SBP 183,32±6,65; DBP 94,81±7,14	—		
				BP po 1 mies. (mmHg, średnia±SD)	SBP 129,31±6,44; DBP 75,06±4,85	SBP 129,10±5,90; DBP 75,00±4,82	Brak różnic istotnych	W obu grupach p=0,0001 vs bazowo	
				Zmiana SBP/DBP (mmHg) 1 mies. vs bazowo	-52,13 / -20,13	-54,22 / -19,81	NS		
				Na+ (mEq/L) bazowo vs 1 mies.	139,97±2,09 mEq/L 138,81±1,87 (p=0,0030)	140,05±2,22 mEq/L 136,43±5,86 (p=0,0009)	—	Spadek w obu; większy w Tel/Aml/Chl	
				Kreatynina (mg/dL) bazowo vs 1 mies.	1,10±0,15 mg/dL 1,05±0,11 (p=0,0574)	1,11±0,14 mg/dL 1,05±0,11 (p=0,0056)	—	Niewielny spadek; istotny w Tel/Aml/Chl	
				K+ (mmol/L) bazowo vs 1 mies.	4,10±0,22 mmol/L 4,09±0,22 (p=0,8185)	4,08±0,21 mmol/L 4,05±0,29 (p=0,5414)	—		

				AEs do 1 mies. (liczba pacjentów)	Kaszel 2; Dys-elektrol. 1; Obrzęki 2	Kaszel 0; Dys-elektrol. 7; Obrzęki 2	Różnice nieistotne	Brak ciężkich AEs	
Snyman 2024	Retrospektywna analiza RWE na podstawie włoskich baz administracyjnych (LHU, ok. 7 mln świadczeniobiorców), porównująca pojedynczą tabletkę (SPC) perindopryl/indapamid/a mlodypina vs kombinację wielotabletkową (2-3 tabletki). Okres: 2010-2020; po dopasowaniu PS (2:1).	Po dopasowaniu PS: SPC n = 12 150; <i>multi-pill</i> n = 6 105. Przed PSM: SPC młodzi i z mniejszą chorobowością; po PSM kohorty zbalansowane (wiek, płeć, historia CVD/CKD, hospitalizacje z powodu cukrzycy oraz współleczenia).	Adherencja wg PDC: <40% nieadherentni; 40-79% częściowa; ≥80% adherentni (ocena w 1. roku po indeksie). Punkty końcowe od 1. roku obserwacji do końca danych: śmiertelność całkowita oraz złożony punkt (zgon + zdarzenia CV: choroba niedokrwienna serca, HF, choroby mózgowo-naczyniowe, choroby naczyń obwodowych). Analiza kosztów bezpośrednich z perspektywy INHS: leki, hospitalizacje (DRG), AOS; raportowane jako średnie roczne koszty. Dopasowanie: <i>propensity score</i> (logit), próg równowagi SMD <0,1; analiza w Stata 17.	Punkt końcowy/miara	SPC (PER/IND/AML)	Kombinacja wielotabletkowa	Różnica/statystyka	Uwagi	W porównaniu z kombinacją wielotabletkową, potrójna SPC PER/IND/AML wiąże się z istotnie lepszą adherencją (≈60% vs 27% z PDC ≥80%), niższą śmiertelnością oraz mniejszą częstością złożonego punktu (zgon+zdarzenia CV), a także z niższymi średnimi rocznymi kosztami bezpośrednimi (głównie dzięki mniejszym kosztom hospitalizacji).
				Adherencja w 1. roku (PDC ≥80%/40-79%/<40%)	59,9%/19,0%/20,8%	26,9%/19,0%/54,0%	p < 0,001 dla rozkładu	Wyższa adherencja i mniej nieadherentnych z SPC	
				Śmiertelność całkowita (po 1. roku) - częstość	29,9/1000 osobo-lat	33,7/1000 osobo-lat	p < 0,05	Średni follow-up: 1,6±0,9 vs 3,3±2,3 roku	
				Zgon + zdarzenia CV (po 1. roku) - częstość	105,8/1000 osobo-lat	139,0/1000 osobo-lat	p < 0,001	Średni follow-up: 1,6±0,9 vs 3,0±2,2 roku	
				Średnie roczne koszty całkowite	€2 970	€3 642	p < 0,05	Niższe koszty w SPC	
				Koszt leków - średnio rocznie	€1 525	€1 808	p = 0,118	Różnica nieistotna	
				Koszt hospitalizacji -	€953	€1 262	p < 0,05	Główny składnik oszczędności	

				średnio rocznie					
Tsioufis 2019	Prospektywne, wieloośrodkowe, nieinterwencyjne badanie w praktyce codziennej w Grecji; 230 poradni. Okres obserwacji: 4 miesiące; wizyty: bazowa, 1 mies., 4 mies. Interwencja: potrójna SPC peryndopryl/indapamid/a mlodypina.	n = 2285 dorosłych z NT pierwotnym; wiek 64,8±11,0 roku; 53,1% mężczyzn; BMI 28,5±3,9 kg/m ² . Ryzyko: 50,5% „wysokie/bardzo wysokie”. Klasy NT na starcie: G1 27,5%, G2 54,0%, G3 15,9%. Dawki SPC: 5/1,25/5 (46,1%), 10/2,5/5 (28,3%), 10/2,5/10 (14,2%), 5/1,25/10 (11,4%).	Skuteczność: gabinetowe SBP/DBP (średnia z 3 pomiarów, zgodnie z ESH/ESC) w 1 i 4 mies. Adherencja: skala <i>Hill-Bone</i> (niższy wynik = lepsza). Bezpieczeństwo: AEs i odstawienia. Analizy: ANOVA powtarzanych pomiarów, testy sparowane; p<0,05.	Punkt końcowy/miara	Bazowo	1 mies.	4 mies.	Uwagi	Potrójna SPC peryndopryl/indapamid/a mlodypina w warunkach <i>real-world</i> w Grecji zapewniła szybkie i istotne obniżenie ciśnienia (≈33/15 mmHg w 4 mies.), wysokie wskaźniki kontroli BP (~82% norm. /wysokoprawidłowe) i wysoką adherencję przy bardzo niskim odsetku odstawień (1,1%). Redukcje były większe przy wyższych wartościach wyjściowych i wyższym ryzyku; profil bezpieczeństwa dobry (niewiele AEs, rzadkie ciężkie).
				Średnie BP (mmHg)	SBP 162,3±1 3,3; DBP 93,1±9, 3	SBP 135,3±1 0,2; DBP 81,4±7, 6	SBP 129,7±8,3; DBP 78,6±7,1	Spadki istotne (p<0,00 1)	
				Zmiana SBP/DBP vs bazowo (mmHg)	—	—	-32,6±14,6 / -14,5±10,0	p<0,001	
				Odsetek BP normalny/wysokopra widłowy	~3%	56,6%	~82%	-	
				Redukcja wg stopnia NT (SBP/DBP, mmHg)	—	—	G1: -21,5/-10,4; G2: -34,2/-14,7; G3: -51,2/-22,5	p<0,001 dla wszystk ich	
				Adherencja (<i>Hill- Bone</i> , suma; min 14, max 56)	—	19,1±4,1	18,4±3,8	Wysoka adheren cja (bliżej 14)	
				Przedwczesne odstawienia	—	—	26/2285 (1,1%)	Z powodu AEs: 13/2285 (0,58%)	
				AEs - liczba przypadków (wybrane)	—	—	Obrzęki 15; Kaszel 4; Hipokaliemia 2 (1 ciężka); Niedociśnienie/or		

							tostat. 6 (3 ciężkie)		
TRICOLOR	Wieloośrodkowe, obserwacyjne, niekontrolowane, otwarte; prospektywne; kraj: Rosja; 51 ośrodków; sponsor: Servier Russia; rekrutacja (rzeczywista): 1247; daty: start 2018-10-01, zakończenie 2019-07-17, Results First Posted 2021-03-30.	Dorośli 18-79 l. z pierwotnym NT; włączenie po decyzji lekarza o przepisaniu SPC: amlodypina/indapamid/peryndopryl arginin; kluczowe wykluczenia m.in. BP $\geq 180/110$ mmHg (V0), incydenty S-N < 1 r., NYHA III-IV, T1D lub zdekompensowana T2D, ciężkie niewydolności narządowe, przeciwwskazania do składników SPC; dobór: <i>non-probability sample</i>	Pomiar BP wg ESH (3-5 min odpoczynku; 3 pomiary na ramieniu referencyjnym; zapis średniej z 2. i 3.; metoda osłuchowa/oscyłome tryczna); pierwotny: zmiana SBP (wizyta 4 $\approx$ 3 mies. vs baseline); wtórne: zmiana DBP; odsetek <140/90 mmHg (ESC 2013); SF-36 (komponent fizyczny i mentalny)	Miara	Czas	N	Wynik	Uwagi	W 3-miesięcznym, niekontrolowanym, prospektywnym programie <i>real-world</i> SPC PER/IND/AML przyniosła duże obniżenie BP (SBP ok. -33,5 mmHg, DBP ok. -14,3 mmHg) i wysoki odsetek pacjentów z BP <140/90 mmHg (~93%), z równoległą poprawą jakości życia (SF-36); śmiertelność 0%, SAE 0,26%.
				Zmiana SBP (mmHg)	Baseline → ~3 mies. (V4)	1 148	33,47 (SD 11,70)	redukcja SBP	
				Zmiana DBP (mmHg)	Baseline → ~3 mies. (V4)	1 148	14,34 (SD 8,63)	redukcja DBP	
				BP <140/90 mmHg	~3 mies. (V4)	1 148	93,38% (95% CI: 91,74-94,72)	office BP; ESC 2013	
				SF-36 - komponent fizyczny (pkt)	Baseline → ~3 mies. (V4)	1 148	+13,64 (SD 18,06)	0-100, więcej = lepiej	
				SF-36 - komponent mentalny (pkt)	Baseline → ~3 mies. (V4)	1 148	+23,57 (SD 13,79)	0-100, więcej = lepiej	
				Śmiertelność całkowita	cały okres	1 148	0/1 148 (0,00%)		
				SAE (≥ 1) - łącznie	cały okres	1 148	3/1 148 (0,26%)	m.in. ropień zęba 1; zaostrzenie PZN 1; dławica niestabilna 1	
				Inne (niepoważne) AE (≥ 1) - łącznie	cały okres	1 148	9/1 148 (0,78%)	kaszel 5; niedociśnienie 1; niedoc. z BP 80/50 i osłabieniem 1; nieskuteczność leczenia 1; *unstable angina* 1	

SPC - pojedyncza tabletka złożona (ang. *single-pill combination*); FDC - stała kombinacja dawek (ang. *fixed-dose combination*); PER/IND/AML - peryndopryl/indapamid/amlodypina (ang. *perindopril/indapamide/amlodipine*); PER/IND + AML - peryndopryl/indapamid + amlodypina (ang. *perindopril/indapamide + amlodipine*); Tol/Aml/Chl - telmisartan/amlodypina/chlortalidon (ang. *telmisartan/amlodipine/chlorthalidone*); P/A/I - peryndopryl/amlodypina/indapamid (ang. *perindopril/amlodipine/indapamide*); PDC - odsetek dni z pokryciem terapią (ang. *proportion of days covered*); ATC - klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*); BP - ciśnienie tętnicze (ang. *blood pressure*); SBP - skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. *systolic blood pressure*); DBP - rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. *diastolic blood pressure*); HR - częstość akcji serca / hazard względny (ang. *heart rate / hazard ratio*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); ACEI - inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*); ARB - blokator receptora angiotensyny (ang. *angiotensin receptor blocker*); CCB - blokator kanału wapniowego (ang. *calcium-channel blocker*); ECG-LVH - przerost lewej komory w EKG (ang. *electrocardiographic left ventricular hypertrophy*); T2D - cukrzyca typu 2 (ang. *type 2 diabetes*); MACE - duże niepożądane incydenty sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiovascular events*); HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*); CV - sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*); ABPM - całodobowe ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia (ang. *ambulatory blood pressure monitoring*); PTE - wskaźnik czasu powyżej normy (ang. *percentage time elevation*); TC - cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*); LDL-C - cholesterol frakcji LDL (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); HDL-C - cholesterol frakcji HDL (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*); TG - triglicerydy (ang. *triglycerides*); FPG - glikemia na czczo (ang. *fasting plasma glucose*); HbA1c - hemoglobina glikowana (ang. *glycated hemoglobin*); UA - kwas moczowy (ang. *uric acid*); eGFR - szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); ClCr - klirens kreatyniny (ang. *creatinine clearance*); Na+ - sód (ang. *sodium*); K+ - potas (ang. *potassium*); RR - iloraz ryzyka (ang. *risk ratio*); PS - wynik skłonności (ang. *propensity score*); PSM - dopasowanie wg wyniku skłonności (ang. *propensity score matching*); MCS - wieloźródłowy wynik chorobowości (ang. *Multisource Comorbidity Score*); ANOVA - analiza wariancji (ang. *analysis of variance*); GEE - uogólnione równania estymujące (ang. *generalized estimating equations*); test Tukeya - test post-hoc Tukeya (ang. *Tukey post hoc test*); χ^2 - test chi-kwadrat (ang. *chi-squared test*); NS - nieistotne statystycznie (ang. *not significant*); RWE - dane z praktyki klinicznej (ang. *real-world evidence*); LHU - lokalne jednostki ochrony zdrowia (ang. *local health units*); INHS - włoska Krajowa Służba Zdrowia (ang. *Italian National Health Service*); DRG - jednolite grupy pacjentów (ang. *diagnosis-related group*); SMD - wystandaryzowana różnica średnich (ang. *standardized mean difference*).

standardized mean difference); BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); ISH - Międzynarodowe Towarzystwo Nadciśnienia (ang. *International Society of Hypertension*); ESC - Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *European Society of Cardiology*); ESH - Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia (ang. *European Society of Hypertension*); AHA - Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *American Heart Association*); ACC - Amerykańskie Kolegium Kardiologii (ang. *American College of Cardiology*); BHS - *Brisighella Heart Study*; AEs - działania niepożądane (ang. *adverse events*); AOS - ambulatoryjna opieka specjalistyczna; NT - nadciśnienie tętnicze; G1/G2/G3 - stopień 1/2/3 nadciśnienia tętniczego)

7 Dyskusja i ograniczenia

7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu Triplixam® (peryndopryl/indapamid/amlodypina), jako terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego, u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia podczas stosowania peryndoprylu i indapamidu w produkcie złożonym oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie, w takich samych dawkach.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

W toku przeszukiwania baz danych, zidentyfikowano trzy badania z zakresu efektywności eksperymentalnej, w ramach których bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z uwzględnionym komparatorem:

- Nadogoda 2017;
- Tasic 2016;
- Wang 2024 (oraz abstrakt do tego badania - Wang 2023).

Ponadto w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa omówiono również wyniki raportowane dla ramienia wnioskowanej interwencji w badaniu Thacker 2020 – badanie jednoramienne. Wszystkie zidentyfikowane badania dotyczyły szerszej populacji niż populacja wnioskowana, tj. uwzględniały pacjentów z niekontrolowanym ciśnieniem tętniczym.

W toku przeszukiwania zidentyfikowano 8 opracowań z zakresu efektywności praktycznej, które spełniały kryteria włączenia do niniejszej analizy.

W trakcie przeglądu rejestru badań klinicznych *U.S. National Institutes of Health* zidentyfikowano dodatkowo jedno badanie, w którym oceniono wnioskowaną interwencję w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – badanie TRICOLOR.

W toku przeszukiwania zidentyfikowano jedno opracowanie wtórne, które spełnia kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali ROB 2 wg Cochrane dla badań randomizowanych oraz skali NICE dla badań jednoramiennych. Badania uwzględnione w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa oceniono jako niosące pewne zastrzeżenia (Nadogoda 2017 i Wang 2024) oraz wysokie ryzyko (Tasic 2016). Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od zaplanowanej interwencji uznano za umiarkowane w przypadku niemal wszystkich uwzględnionych badań RCT. Zagrożenie wynikające z brakujących danych wynikowych oceniono jako zazwyczaj niskie. W przypadku badania Tasic 2016 zaobserwowano wysokie ryzyko popełnienia błędu

systematycznego związanego ze sposobem pomiaru efektów oraz selekcją raportowanych wyników. W przypadku badania Nedogoda 2017 ryzyko w punktach dotyczących pomiaru oraz raportowania wyników oceniono jako z pewnymi zastrzeżeniami. Badanie jednoramienne charakteryzowało się umiarkowaną jakością – ocena za pomocą skali NICE.

Wyniki raportowane w badaniach randomizowanych

Przy przyjętym marginesie non-inferiority dla pomiarów ciśnienia tętniczego równym 5 mmHg wykazano, że w większości analiz terapia trójskładnikowa w jednej tabletce spełnia kryterium nie gorszości względem terapii trójskładnikowej w dwóch tabletkach. Również odsetek pacjentów odpowiadających na leczeniu oraz osiągających kontrolę ciśnienia tętniczego był porównywalny w grupie otrzymujących terapię trójskładnikową w jednej tabletce oraz grupie otrzymujących terapię trójskładnikową w dwóch tabletkach.

Profil bezpieczeństwa terapii trójskładnikowej w jednej tabletce był porównywalny do profilu bezpieczeństwa terapii trójskładnikowej w dwóch tabletkach.

7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

7.2.1 Ograniczenia analizy

- W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnego badania z zakresu efektywności eksperymentalnej, w ramach którego bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z uwzględnionym komparatorem we wnioskowanej populacji. Analizowane badania dotyczyły szerszej populacji niż populacja wnioskowana, tj. uwzględniały pacjentów z niekontrolowanym ciśnieniem tętniczym. W przypadku niniejszej analizy najważniejsze było przedstawienie, że terapia trójskładnikowa w jednej tabletce pod względem skuteczności i bezpieczeństwa nie odbiega od terapii trójskładnikowej podawanej w dwóch tabletkach.
- W analizowanych badaniach porównywano peryndopryl/indapamid/amlodypina 5 mg/1,25 mg/5 mg vs peryndopryl/indapamid + amlodypina 5 mg/1,25 mg + 5 mg. Brak badań porównujących peryndopryl/indapamid/amlodypina 5 mg/1,25 mg/10 mg vs peryndopryl/indapamid + amlodypina 5 mg/1,25 mg + 10 mg, peryndopryl/indapamid/amlodypina 10 mg/2,5 mg /5 mg vs peryndopryl/indapamid + amlodypina 10 mg/2,5 mg + 5 mg, peryndopryl/indapamid/amlodypina 10 mg/2,5 mg/10 mg vs peryndopryl/indapamid + amlodypina 10 mg/2,5 mg + 10 mg. Przy czym należy przypuszczać, że wyniki dla tych dawek będą takie same jak w przypadku dawki dla której zidentyfikowano badania.
- W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego dotyczącego wnioskowanej interwencji w porównaniu z uwzględnionym komparatorem we wnioskowanej populacji. Analizowane opracowanie dotyczyło szerszej populacji niż populacja wnioskowana, tj. uwzględniała pacjentów z niekontrolowanym ciśnieniem tętniczym. Podobna sytuacja wystąpiła w przypadku badań efektywności praktycznej - w większości badań wszyscy lub duża część pacjentów cierpiała na niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.

7.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

- W badaniu Tasić 2016 podkreślono, że jest ono częścią innego międzynarodowego, wieloośrodkowego, randomizowanego badania prospektywnego, jednak brak jest odniesienia do jakiegokolwiek badania. Istnieje szereg przesłanek sugerujących, że publikacja Tasić 2016 może stanowić analizę części populacji badania opisanego w pracy Nedogoda 2017:
 - zbieżność schematu badania - w obu publikacjach porównywano skuteczność pojedynczej tabletki zawierającej peryndopryl/indapamid/amlodypinę z terapią składającą się z kombinacji peryndopryl/indapamid oraz oddzielnej tabletki amlodypiny,
 - identyczne dawki leków - w obu badaniach zastosowano te same dawki: peryndopryl 5 mg, indapamid 1,25 mg, amlodypina 5 mg,
 - porównywalne kryteria kwalifikacji pacjentów - w obu badaniach włączano pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym w zakresie wartości ciśnienia: SBP ≥ 140 mmHg i < 160 mmHg oraz DBP ≥ 90 mmHg i < 100 mmHg,
 - identyczny czas obserwacji - w obu publikacjach czas trwania interwencji wynosił 12 tygodni, z wizytami kontrolnymi w tygodniach 4., 8. oraz 12.,
 - informacja o charakterze wieloośrodkowym badania w publikacji Tasić - Autorzy publikacji Tasić wskazują, że ich badanie stanowi część międzynarodowego, wieloośrodkowego badania prospektywnego. Jednocześnie publikacja Nedogoda opisuje międzynarodowe, wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne prowadzone w Rosji i Serbii,
 - zbieżność geograficzna ośrodków - w badaniu Nedogoda uczestniczyły ośrodki z Rosji i Serbii, natomiast badanie Tasić zostało przeprowadzone w ośrodku klinicznym w Belgradzie, co może wskazywać na udział tego ośrodka w badaniu wieloośrodkowym,
 - wspólny sponsor badań - obie publikacje wskazują wsparcie ze strony firmy Servier, która jest producentem analizowanej terapii.

Powyższe przesłanki wskazują na możliwość, że publikacja Tasić przedstawia wyniki z jednego z ośrodków uczestniczących w badaniu Nedogoda lub stanowi analizę pilotażową w obrębie tego samego programu badawczego.

Argumenty przemawiające przeciwko powiązaniu badań:

- znaczna różnica wielkości populacji badanej - w badaniu Tasić uczestniczyło 12 pacjentów, podczas gdy w badaniu Nedogoda 148 pacjentów. Tak duża różnica może sugerować odrębne projekty badawcze,
- różnice w charakterystyce demograficznej pacjentów - średni wiek uczestników w badaniu Tasić wynosił około 40 lat, natomiast w badaniu Nedogoda około 56 lat,

- brak wspólnych autorów publikacji - w obu artykułach występują różne zespoły autorskie, co może sugerować niezależność analiz,
 - brak bezpośredniego odniesienia między publikacjami - w publikacji Nedogoda nie odniesiono się do artykułu Tasić, ani nie wskazano go jako wcześniejszej analizy wyników tego samego badania,
 - różny poziom szczegółowości metodologicznej - badanie Nedogoda opisano jako randomizowane, wielośrodkowe badanie kliniczne z centralną randomizacją, natomiast publikacja Tasić ma charakter pilotażowy.
- W badaniu Wang 2024 oraz Thacker 2020 użyto peryndoprylu tert-butyloamina (erbumina) w dawce 4 mg, który jest biorównoważny 5 mg peryndoprylu argininianu.
 - W trakcie badań Wang 2024 oraz Thacker 2020 pacjenci z niewyrównanym ciśnieniem byli podwyższani do kolejnej dawki leczenia.
 - Badanie Wang 2024 przeprowadzone było jedynie w populacji azjatyckiej.
 - W opracowaniu wtórnym Habboush 2022 nie porównano wyników z wnioskowanym komparatorem. Przedstawiono zmianę wyników przed oraz po terapii peryndoprylem/indapamidem/amlodypiną w jednej tabletce.

7.3 Wyniki innych analiz

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno opracowanie wtórne, dotyczące porównania wyników przed i po stosowaniu preparatu złożonego peryndopryl/indapamid/amlodypina. W badaniu zaobserwowano wyraźną poprawę zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego, a także korzystną redukcję wartości uzyskiwanych w pomiarach ambulatoryjnych. Zmiana tętna była minimalna i praktycznie nie miała znaczenia klinicznego. Całość wyników wskazuje na istotną skuteczność interwencji w kontroli ciśnienia tętniczego przy jednoczesnym braku wpływu na częstość akcji serca.

7.4 Siła dowodów

Analizę oparto na wynikach 3 randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność wnioskowanej interwencji względem uwzględnionej technologii opcjonalnej. W wyżej wymienionych badaniach uwzględniono szerszą populację niż populacja wnioskowana, tj. pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, co stanowi ograniczenie wyżej wymienionych badań.

Siłę dowodów naukowych oceniono jako bardzo niską. Na obniżenie siły dowodów wpływały następujące czynniki:

- ograniczona precyzja wyników (obniżona precyzja w przypadku braku istotności statystycznej lub niespełnienia kryterium OIS);
- ryzyko błędu systematycznego.

Ocenę siły dowodów zgodnie ze skalą GRADE przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 19. Ocena jakości w skali GRADE.

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niepójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki WMD/ OR RD (95% CI)	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Zmiana SBP w 12 - 16 tyg.									
3 (RCT)	Poważne ograniczenia (-2, 2 badania oceniono jako niosące pewne zastrzeżenia, 1 badanie oceniono jako badanie niosące wysokie ryzyko)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	-1,07 (-3,26; 1,11)	Krytyczna (8)	 (niska)
Zmiana DBP w 12 - 16 tyg.									
3 (RCT)	Poważne ograniczenia (-2, 2 badania oceniono jako niosące pewne zastrzeżenia, 1 badanie oceniono jako badanie niosące wysokie ryzyko)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	-0,93 (-2,29; 0,43)	Krytyczna (8)	 (niska)
Pacjenci osiągający kontrolę ciśnienia krwi w 12 - 16 tyg.									
3 (RCT)	Poważne ograniczenia (-2, 2 badania oceniono jako niosące pewne zastrzeżenia, 1 badanie oceniono jako badanie niosące wysokie ryzyko)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	OR 1,04 (0,75; 1,45) RD 0,90 (-5,96; 7,76)	Krytyczna (9)	 (niska)
Zdarzenia niepożądane w 12 tyg.									

2 (RCT)	Poważne ograniczenia (-2, 1 badanie oceniono jako niosące pewne zastrzeżenia, 1 badanie oceniono jako badanie niosące wysokie ryzyko)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	RD 2,64 (-14,32; 9,04)	Wysoka (6)	 (niska)
Zdarzenia niepożądane w 6 msc									
1 (RCT)	Pewne ograniczenia (-1, 1 badanie oceniono jako niosące pewne zastrzeżenia)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	OR 1,06 (0,74; 1,53) RD 1,4 (-6,65; 9,41)	Wysoka (6)	 (umiarkowana)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. *diastolic blood pressure*); SBP – skurczowe ciśnienie krwi (ang. *systolic blood pressure*).

8 Wnioski

Podsumowując, na podstawie wyników uzyskanych z badań randomizowanych uwzględnionych w ramach analizy skuteczności wykazano, że wnioskowana interwencja przyczynia się do redukcji poziomu ciśnienia krwi względem wartości wyjściowych, a skuteczność ta jest co najmniej porównywalna z terapią opcjonalną. Nie odnotowano różnic w tolerancji i bezpieczeństwie ocenianych terapii.

Zgodnie z nowym algorytmem leczenia nadciśnienia tętniczego, we wszystkich wytycznych (wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2019 roku, wytyczne *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* z 2023 roku, wytyczne *American College of Cardiology/American Heart Association* z 2017 roku) zwrócono szczególną uwagę na korzyści płynące ze stosowania SPC, tj. jednej tabletki zawierającej kilka substancji. Podkreślono, że ze względu na swoje liczne korzyści, tj. możliwość uproszczenia schematu leczenia poprzez zastosowanie mniejszej liczby tabletek, poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych, silniejszy efekt hipotensyjny przy mniejszych dawkach poszczególnych leków, a co za tym idzie również lepsza tolerancja (mniej objawów niepożądanych) SPC jest formą preferowaną w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 20. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych oraz efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 03.03.2026.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	hypertension [MeSH]	337 086
#2	hypertension [Text Word]	633 353
#3	high blood pressure* [Text Word]	20 467
#4	#1 OR #2 OR #3	640 530
#5	amlodipine [MeSH]	4 464
#6	amlodipine [Text Word]	6 968
#7	#5 OR #6	6 968
#8	perindopril [MeSH]	1 858
#9	perindopril [Text Word]	2 518
#10	#8 OR #9	2 518
#11	indapamide [MeSH]	1 097
#12	indapamide [Text Word]	1 556
#13	#11 OR #12	1 556
#14	#7 AND #10 AND #13	84
#15	#4 AND #14	71

Tab. 21. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych oraz efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 03.03.2026.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Hypertension] explode all trees	25 769
#2	hypertension	84 580
#3	high blood pressure*	35 899
#4	#1 OR #2 OR #3	108 872
#5	Amlodipine	4 444
#6	Perindopril	1 252
#7	Indapamide	820
#8	#5 AND #6 AND #7	97
#9	#4 AND #8	90
#10	*69 badań, 18 opracowań wtórnych, 3 protokoły	

Tab. 22. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 03.03.2026.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'hypertension'/exp OR 'hypertension'	1 614 903
#2	'high blood pressure'/exp OR 'high blood pressure'	1 245 442
#3	#1 OR #2	1 619 298
#4	'amlodipine'/exp OR amlodipine	37 260
#5	'perindopril'/exp OR perindopril	11 729
#6	'indapamide'/exp OR indapamide	7 213
#7	#4 AND #5 AND #6	1 115
#8	#7 AND #3	1 000
#9	#8 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de)	288
#10	#9 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	128

Identyfikacja badań efektywności praktycznej

Tab. 23. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 03.03.2026.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'hypertension'/exp OR 'hypertension'	1 614 903
#2	'high blood pressure'/exp OR 'high blood pressure'	1 245 442
#3	#1 OR #2	1 619 298
#4	'amlodipine'/exp OR amlodipine	37 260
#5	'perindopril'/exp OR perindopril	11 729
#6	'indapamide'/exp OR indapamide	7 213
#7	#4 AND #5 AND #6	1 115
#8	#7 AND #3	1 000
#9	#8 AND ('observational study'/de OR 'open study'/de OR 'prospective study'/de OR 'retrospective study'/de)	111
#10	#9 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	64

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 24. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 03.03.2026.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'hypertension'/exp OR 'hypertension'	1 614 903
#2	'high blood pressure'/exp OR 'high blood pressure'	1 245 442
#3	#1 OR #2	1 619 298
#4	'amlodipine'/exp OR amlodipine	37 260
#5	'perindopril'/exp OR perindopril	11 729
#6	'indapamide'/exp OR indapamide	7 213
#7	#4 AND #5 AND #6	1 115
#8	#7 AND #3	1 000
#9	#8 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	102
#10	#9 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	21

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Badania pierwotne

Tab. 25. Prace włączone do przeglądu – badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
Badania randomizowane		
Nedogoda 2017	Nedogoda, S.V., Stojanov, V.J. Single-Pill Combination of Perindopril/Indapamide/Amlodipine in Patients with Uncontrolled Hypertension: A Randomized Controlled Trial. <i>Cardiol Ther</i> 6, 91-104 (2017). https://doi.org/10.1007/s40119-017-0085-7	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kontrolowane
Tasic 2016	Tasic, Nebojsa & Balevic, Milijana & Tasic, Danijela & Dragisic, Dalibor & Miljkovic, Natasa. (2016). Efficacy and Tolerability of a Fixed Combination of Perindopril/Amlodipine/Indapamide in Patients with Essential Hypertension: Pilot Study / Efikasnost I Tolerabilnost Fiksne Kombinacije Perindopril/Amlodipin/Indapimida Kod Pacijenata Sa Esencijalnom Hipertenzijom: Pilot Studija. <i>Serbian Journal of Experimental and Clinical Research</i> . 17. 10.1515/sjecr-2016-0016.	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie prospektywne
Wang 2023	Efficacy and safety of a single-pill versus free combination of perindopril/indapamide/amlodipine: a multicenter, randomized, double-blind study in Chinese patients with hypertension. J. G. Wang, J. Topouchian, S. Bricout-Hennel, J. Mu, L. Chen, P. Li, et al. <i>Journal of hypertension</i> 2024 Vol. 42 Issue 8 Pages 1373-1381	Abstrakt konferencyjny do badania Wang 2024.
Wang 2024	Wang JG, Topouchian J, Bricout-Hennel S, Mu J, Chen L, Li P, He S, Luo S, Jiang W, Jiang Y, Sun Y, Zhang Y, Asmar R. Efficacy and safety of a single-pill versus free combination of perindopril/indapamide/amlodipine: a multicenter, randomized, double-blind study in Chinese patients with hypertension. <i>J Hypertens</i> . 2024 Aug 1;42(8):1373-1381. doi: 10.1097/HJH.0000000000003741. Epub 2024 Apr 24. PMID: 38660708; PMCID: PMC11216387.	Wieloośrodkowe, randomizowane, badanie równoważności fazy III z podwójnie ślepą próbą
Badania wykorzystane w zakresie poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa		
Thacker 2020	Thacker H, Konda Reddy KM, Murthy LS, Sawhney JP, Chaudhary G, Shah S, Joseph S, Rajarshi M, Nikam P. Blood-pressure Lowering Efficacy and Safety of Perindopril / Indapamide / Amlodipine Single-pill Combination in Hypertensive Patients: Phase III Trial in India. <i>J Assoc Physicians India</i> . 2020 Oct;68(10):39-43. PMID: 32978924.	Otwarte badanie kliniczne fazy III

Badania efektywności praktycznej

Tab. 26. Prace włączone do przeglądu – badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja
PETRA	Ábrahám, G. and C. A. Dézsi (2017). "The Antihypertensive Efficacy of the Triple Fixed Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: The Results of the PETRA Study." <i>Adv Ther</i> 34(7): 1753-1763.
Borghi 2023	Borghi, C., et al. (2023). "Adherence to Triple Single-Pill Combination of Perindopril/Indapamide/Amlodipine: Findings from Real-World Analysis in Italy." <i>Adv Ther</i> 40(4): 1765-1772.
Cicero 2021	Cicero, A. F. G., et al. (2021). "Long-Term Impact of Different Triple Combination Antihypertensive Medications on Blood Pressure Control, Metabolic Pattern and Incident Events: Data from the Brisighella Heart Study." <i>J Clin Med</i> 10(24).

Kod badania	Publikacja
Mbanya 2022	Mbanya, A., et al. (2022). "Use of Perindopril Arginine/Indapamide/Amlodipine in the Management of Hypertension in Two Sub-Saharan African Island Countries of Madagascar and Mauritius." <i>Adv Ther</i> 39(6): 2850-2861.
Rea 2023	Rea, F., et al. (2023). "Adherence and related cardiovascular outcomes to single pill vs. separate pill administration of antihypertensive triple-combination therapy." <i>J Hypertens</i> 41(9): 1466-1473
Samajdar 2023	Samajdar, S. S., et al. (2023). "Effectiveness and Safety of Fixed-dose Combination of Perindopril/Amlodipine/Indapamide, and Telmisartan/Amlodipine/Chlorthalidone in Grade 2 Hypertensive Patients at High Cardiovascular Risk: A Real-world Observational Study." <i>Journal of Clinical and Diagnostic Research</i> 17(1): OC22-OC25.
Snyman 2024	Snyman, J. R., et al. (2024). "A real-world analysis of outcomes and healthcare costs of patients on perindopril/indapamide/amlodipine single-pill vs. multiple-pill combination in Italy." <i>J Hypertens</i> 42(1): 136-142.
Tsioufis 2019	Tsioufis, K., et al. (2019). "Effectiveness and Adherence to Treatment with Perindopril/Indapamide/Amlodipine Single-Pill Combination in a Greek Population with Hypertension." <i>Clin Drug Investig</i> 39(4): 385-393.
Badanie zidentyfikowane w ramach przeglądu rejestrów badań klinicznych	
TRICOLOR	Dostęp online (11.03.2026 r.): https://clinicaltrials.gov/study/NCT03722524?tab=results

Opracowania wtórne

Tab. 27. Prace włączone do przeglądu – opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja
Habboush 2022	Habboush S, Sofy AA, Masoud AT, Cherfaoui O, Farhat AM, Abdelsattar AT, Elmoursi A. Efficacy of Single-Pill, Triple Antihypertensive Therapy in Patients with Uncontrolled Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>High Blood Press Cardiovasc Prev.</i> 2022 May;29(3):245-252. doi: 10.1007/s40292-022-00511-y. Epub 2022 Mar 24. PMID: 35325410.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Tab. 28. Prace wykluczone z przeglądu – badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Kamasova 2018	Kamasova M., Vaclavik J., Kocianova E., Gaja P., Taborsky M. (2018). The efficacy of fixed triple combination therapy in routine clinical practice, 28th Scientific Meeting of the European Society of Hypertension, ESH 2018. Journal of Hypertension.	Abstrakt konferencyjny badania, które nie zostało włączone do niniejszego przeglądu
Mazza 2016	Mazza, A., et al. (2016). "Role of the fixed-dose triple combination therapy in the management of uncontrolled hypertension: from the randomized clinical trials to clinical practice." High blood pressure & cardiovascular prevention 23(3): 321.	Niewłaściwy komparator
Mazza 2017	Mazza, A., et al. (2017). "Fixed-Dose Triple Combination of Antihypertensive Drugs Improves Blood Pressure Control: From Clinical Trials to Clinical Practice." Adv Ther 34(4): 975-985.	Niewłaściwy komparator
Mazza 2018	Mazza, A., et al. (2018). "Impact of the tripled fixed-dose combination of antihypertensive drugs on cardiac organ damage regression." Journal of hypertension 36: e45-e46.	Niewłaściwy komparator
Mazza 2018 B	Mazza, A., et al. (2018). "The role of tripled fixed-dose combination with perindopril/ indapamide/amlodipine on cardiac organ damage regression. a 14-month follow-up study." High blood pressure & cardiovascular prevention 25(4): 491-492	Niewłaściwy komparator
Mazza 2019	Mazza, A., et al. (2019). "Long-term effect of the perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination on left ventricular hypertrophy in outpatient hypertensive subjects." Biomed Pharmacother 120: 109539.	Niewłaściwy komparator
Mbanya 2022	Mbanya A, Ackbarkhan A, Mittoo MY, Ramamonjisoa HA, Ramilitiana B, Ranivoharisoa EM, Ratsimbazafy SJN, Mbanya JC. Use of Perindopril Arginine/Indapamide/Amlodipine in the Management of Hypertension in Two Sub-Saharan African Island Countries of Madagascar and Mauritius. Adv Ther. 2022 Jun;39(6):2850-2861. doi: 10.1007/s12325-022-02134-0. Epub 2022 Apr 18. PMID: 35438448; PMCID: PMC9122888.	Niewłaściwy typ publikacji. Badanie efektywności praktycznej
Nedogoda 2015	Efficacy and safety of perindopril/indapamide/amlodipine (P/I/A) single pill versus free combination (P/I + a) at the same dose in patients with uncontrolled essential hypertension S. Nedogoda and V. Stojanov Journal of hypertension 2015 Vol. 33 Pages e195 Accession Number: CN-01103957 DOI: 10.1097/01.hjh.0000467934.09921.a4	Abstrakt konferencyjny badania włączonego do niniejszego przeglądu, który nie niesie informacji innych niż uwzględnione w publikacji pełno tekstowej
Netchessova 2018	T A Netchessova, S V Chamyak, L V Yakubova, P1868 Effect of perindopril/indapamide/amlodipine fixed-dose combination on peripheral and central hemodynamics and vascular wall stiffness parameters in patients with uncontrolled hypertension, European Heart Journal, Volume 39, Issue suppl_1, August 2018, ehy565.P1868,	Abstrakt konferencyjny badania, które nie zostało włączone do niniejszego przeglądu
Páll 2014	Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. Clin Drug Investig. 2014 Oct;34(10):701-8. doi: 10.1007/s40261-014-0223-0. PMID: 25212574.	Niewłaściwa interwencja
PETRA	Ábrahám G, Dézsi CA. The Antihypertensive Efficacy of the Triple Fixed Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: The Results of the PETRA Study. Adv Ther. 2017 Jul;34(7):1753-1763. doi: 10.1007/s12325-017-0572-1. Epub 2017 Jun 23. PMID: 28646394.	Niewłaściwy typ publikacji. Badanie efektywności praktycznej
PRECIOUS	Brguljan Hitij, J., et al. (2025). "Differences in sex and age response to single pill combination based antihypertensive therapy reflecting in blood pressure and arterial stiffness." J Hypertens 43(3): 387-396.	Niewłaściwy komparator
PRECIOUS B	Brguljan, J., et al. (2022). "EFFECT OF SINGLE PILL COMBINATIONS ON CENTRAL SYSTOLIC BLOOD PRESSURE." Journal of hypertension 40: e304.	Niewłaściwy komparator

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
PRECIOUS C	Brguljan, J., et al. (2021). "Precious trial confirms safety and efficacy of guideline's single-pill combination strategy." Journal of hypertension 39(SUPPL 1): e415.	Niewłaściwy komparator
PRECIOUS D	Brguljan, J., et al. (2021). "Single pill combinations present a proven fast track in practice to reach the target blood pressure." European heart journal 42(SUPPL 1): 2361.	Niewłaściwy komparator
Shukurova 2024	Shukurova, Dilafruz; Khamidullayeva, Gulnoz; Abdullaeva, Guzal; Yusupova, Hafiza. COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF FREE AND FIXED COMBINED ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN ACHIEVING TARGET BLOOD PRESSURE VALUES IN UNCONTROLLED ARTERIAL HYPERTENSION. Journal of Hypertension 42(Suppl 1):p e109, May 2024. DOI: 10.1097/01.hjh.0001020404.63757.86	Abstrakt konferencyjny badania, które nie zostało włączone do niniejszego przeglądu
TRICOLOR	Logunova, Natalya & Khomitskaya, Yunona & Karpov, Yuriy & Gorbunov, Vladimir. (2021). ANTIHYPERTENSIVE EFFECTIVENESS AND TOLERABILITY OF PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINE TRIPLE SINGLE-PILL COMBINATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION (TRICOLOR). Journal of Hypertension. 39. e373. 10.1097/01.hjh.0000748864.41799.c9.	Abstrakt konferencyjny badania, które nie zostało włączone do niniejszego przeglądu
Tsioufis 2019	Tsioufis K, Douma S, Kallistratos MS, Manolis AJ. Effectiveness and Adherence to Treatment with Perindopril/Indapamide/Amlodipine Single-Pill Combination in a Greek Population with Hypertension. Clin Drug Investig. 2019 Apr;39(4):385-393. doi: 10.1007/s40261-019-00761-0. PMID: 30790132.	Niewłaściwy typ publikacji. Badanie efektywności praktycznej
Zbyshevskaya 2023	Zbyshevskaya, Elizaveta1; Makeeva, Tatiana1; Erinchek, Vadim2; Zheming, Wang3; Jalolov, Faridun1. ANTIHYPERTENSIVE EFFICACY OF A STRATEGY FOR SWITCHING FROM FREE COMBINATIONS TO A FIXED TRIPLE COMBINATION AS ASSESSED BY VASCULAR STIFFNESS PARAMETERS. Journal of Hypertension 41(Suppl 3):p e121, June 2023. DOI: 10.1097/01.hjh.0000939984.50105.18	Abstrakt konferencyjny badania, które nie zostało włączone do niniejszego przeglądu

Badania efektywności praktycznej

Tab. 29. Prace wykluczone z przeglądu – badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Amosova 2016	Amosova, M. and I. Rudenko (2016). "Prevalence of true resistant hypertension in uncomplicated hypertensives with apparent treatment resistant hypertension in longitudinal real-life study." Journal of hypertension 34: e172	Niewłaściwa interwencja
Arun 2021	Arun, A. (2021). "Study on reduction of microalbuminuria amongst hypertensive patients with use of triple combination therapy (triplixam)." Journal of hypertension 39(SUPPL 1): e31.	Abstrakt konferencyjny badania, które nie zostało włączone do niniejszego przeglądu
Brguljan 2023	Brguljan, J., et al. (2023). "SINGLE-PILL COMBINATION ENABLES FAST TARGET BP ACHIEVEMENT." Journal of hypertension 41: e394-e395.	Niewłaściwa interwencja. Brak podziału na interwencje (łącznie P/A i P/I/A)
Kjeldsen 2008	Kjeldsen, S. E., et al. (2008). "A stunning day in hypertension research - Results of ONTARGET, ACCOMPLISH and HYVET." Blood Press 17(2): 68-69.	Niewłaściwy typ badania. Artykuł poglądowy o badaniach pierwotnych
Marazzi 2016	Marazzi, G., et al. (2016). "Randomized comparison of once-daily fixed combination versus free-drug combination of three antihypertensive agents." Circulation 134	Abstrakt konferencyjny badania, które nie zostało włączone do niniejszego przeglądu
Masi 2024	Masi, S., et al. (2024). "A higher adherence to perindopril-based anti-hypertensive therapy is associated with a reduced risk of cardiovascular outcomes and all-cause mortality in real clinical practice in Italy." European heart journal 45.	Niewłaściwa interwencja
Mazza 2016	Mazza, A., et al. (2016). "Role of the fixed-dose triple combination therapy in the management of uncontrolled hypertension: from the randomized clinical trials to clinical practice." High blood pressure & cardiovascular prevention 23(3): 321.	Niewłaściwy typ publikacji. Badanie pierwotne

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Mazza 2017	Mazza, A., et al. (2017). "Fixed-Dose Triple Combination of Antihypertensive Drugs Improves Blood Pressure Control: From Clinical Trials to Clinical Practice." <i>Adv Ther</i> 34(4): 975-985.	Niewłaściwy typ publikacji. Badanie pierwotne
Mazza 2018	Mazza, A., et al. (2018). "Impact of the tripled fixed-dose combination of antihypertensive drugs on cardiac organ damage regression." <i>Journal of hypertension</i> 36: e45-e46.	Niewłaściwy typ publikacji. Badanie pierwotne
Mazza 2018 B	Mazza, A., et al. (2018). "The role of tripled fixed-dose combination with perindopril/ indapamide/ amlodipine on cardiac organ damage regression. a 14-month follow-up study." <i>High blood pressure & cardiovascular prevention</i> 25(4): 491-492	Niewłaściwy typ publikacji. Badanie pierwotne
Mazza 2019	Mazza, A., et al. (2019). "Long-term effect of the perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination on left ventricular hypertrophy in outpatient hypertensive subjects." <i>Biomed Pharmacother</i> 120: 109539.	Niewłaściwy typ publikacji. Badanie pierwotne
Paczkowska 2020	Paczkowska, A., et al. (2020). "Effect of different blood-pressure-lowering regimens on the blood pressure control among hypertensive patients treated in hospital conditions." <i>International journal of hypertension</i> 2020.	Niewłaściwa interwencja
Páll 2014	Páll, D., et al. (2014). "Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR." <i>Clin Drug Investig</i> 34(10): 701-708.	Niewłaściwy typ publikacji. Badanie pierwotne
Popescu 2018	Popescu, L. and H. Balan (2018). "Low fixed-doses combination perindopril/indapamide/ amlodipine-effects in grade 2 hypertensives not adequately controlled." <i>Journal of hypertension</i> 36: e152-e153.	Abstrakt konferencyjny badania, które nie zostało włączone do niniejszego przeglądu
PRECIOUS	Brguljan Hitij, J., et al. (2025). "Differences in sex and age response to single pill combination based antihypertensive therapy reflecting in blood pressure and arterial stiffness." <i>J Hypertens</i> 43(3): 387-396.	Niewłaściwy typ publikacji. Badanie pierwotne
PRECIOUS B	Brguljan, J., et al. (2022). "EFFECT OF SINGLE PILL COMBINATIONS ON CENTRAL SYSTOLIC BLOOD PRESSURE." <i>Journal of hypertension</i> 40: e304.	Niewłaściwy typ publikacji. Badanie pierwotne
PRECIOUS C	Brguljan, J., et al. (2021). "Precious trial confirms safety and efficacy of guideline's single-pill combination strategy." <i>Journal of hypertension</i> 39(SUPPL 1): e415.	Niewłaściwy typ publikacji. Badanie pierwotne
PRECIOUS D	Brguljan, J., et al. (2021). "Single pill combinations present a proven fast track in practice to reach the target blood pressure." <i>European heart journal</i> 42(SUPPL 1): 2361.	Niewłaściwy typ publikacji. Badanie pierwotne
Sheremet 2018	Sheremet, M., et al. (2018). "Improving an efficiency of resistant hypertension treatment with fixed dose combination of 3-components antihypertensive medication." <i>Journal of hypertension</i> 36: e49.	Niewłaściwa interwencja
Shukurova 2024	Shukurova, D., et al. (2024). "COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF FREE AND FIXED COMBINED ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN ACHIEVING TARGET BLOOD PRESSURE VALUES IN UNCONTROLLED ARTERIAL HYPERTENSION." <i>Journal of hypertension</i> 42: e109.	Abstrakt konferencyjny badania, które nie zostało włączone do niniejszego przeglądu
Snyman 2022	Snyman, J., et al. (2022). "EE478 Do Triple Single-Pill Combinations Make a Difference in Treatment Adherence, Outcomes and Healthcare Resource Utilization in Hypertension? A Real-World Analysis of Patients on Perindopril/Amlodipine/Indapamide in Italy." <i>Value in Health</i> 25(12): S149.	Abstrakt konferencyjny badania włączonego do niniejszego przeglądu, który nie niesie informacji innych niż uwzględnione w publikacji pełno tekstowej
Taddei 2024	Taddei, S., et al. (2024). "EFFICACY AND SAFETY OF PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/ AMLODIPINE/BISOPROLOL SINGLE PILL COMBINATION IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION UNCONTROLLED ON TRIPLE THERAPY: AN INTERNATIONAL, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PHASE III TRIAL." <i>International journal of hypertension</i> 42: e111-e112.	Abstrakt konferencyjny badania, które nie zostało włączone do niniejszego przeglądu
Tasic 2016	Tasic, N., et al. (2016). "Efficacy and tolerability of a fixed combination of perindopril/amlodipine/indapamide in patients with essential hypertension: pilot study." <i>Serbian journal of experimental and clinical research</i> 17(1): 21-26	Niewłaściwy typ publikacji. Badanie pierwotne
Thacker 2020	Thacker, H., et al. (2020). "Blood-pressure Lowering Efficacy and Safety of Perindopril / Indapamide / Amlodipine Single-pill Combination in Hypertensive Patients: Phase III Trial in India." <i>J Assoc Physicians India</i> 68(10): 39-43.	Niewłaściwy typ publikacji. Badanie pierwotne

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
TRICOLOR	Logunova, N., et al. (2021). "ANTIHYPERTENSIVE EFFECTIVENESS AND TOLERABILITY OF PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINE TRIPLE SINGLE-PILL COMBINATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION ((TRICOLOR)." <i>Journal of hypertension</i> 38: e373.	Abstrakt konferencyjny badania, które nie zostało włączone do niniejszego przeglądu
TRICOLOR post-hoc	Logunova, N., et al. (2022). "BASELINE CHARACTERISTICS, ANTIHYPERTENSIVE EFFECTIVENESS, AND TREATMENT ADHERENCE IN HYPERTENSIVE PATIENTS DEPENDING ON AGE: POST-HOC ANALYSIS OF THE TRICOLOR STUDY." <i>Journal of hypertension</i> 40: e98.	Abstrakt konferencyjny badania, które nie zostało włączone do niniejszego przeglądu
Vinereanu 2019	Vinereanu, D., et al. (2019). "Blood pressure and LDL-cholesterol control in patients with primary hypertension is far from optimal: Results from a large observational, multicentric, prospective study." <i>European heart journal</i> 40: 978.	Abstrakt konferencyjny badania, które nie zostało włączone do niniejszego przeglądu
Vintila 2024	Vintila, A. M., et al. (2024). "Adherence to anti-hypertensive therapy with perindopril-based single-pill versus free-pill combinations: a 10-year real-world analysis in Italy." <i>European heart journal</i> 45.	Niewłaściwa interwencja
Wolf 2024	Wolf, J., et al. (2024). "Real-world analysis exploring the association between anti-hypertensive therapy with perindopril-based single-pill combinations (SPC) and cardiovascular outcomes and all-cause mortality in Italy." <i>European heart journal</i> 45.	Niewłaściwa interwencja
Yeswanthi 2018	Yeswanthi, S. and S. Jayakumari (2018). "A prospective study on combinational drug efficacy in hypertensive patients." <i>Research Journal of Pharmacy and Technology</i> 11(2): 509-512.	Niewłaściwa interwencja

Opracowania wtórne

Tab. 30. Prace wykluczone z przeglądu – opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Musini 2017	Musini VM, Gueyffier F, Puil L, Salzwedel DM, Wright JM. Pharmacotherapy for hypertension in adults aged 18 to 59 years. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2017 Aug 16;8(8):CD008276. doi: 10.1002/14651858.CD008276.pub2.	Niewłaściwa interwencja
Musini 2025	Musini VM, Tejani AM, Bassett K, Puil L, Thompson W, Wright JM. Pharmacotherapy for hypertension in adults 60 years or older. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2025 Oct 9;10(10):CD000028.	Niewłaściwa interwencja
Syed 2022	Syed YY. Perindopril/Indapamide/Amlodipine in Hypertension: A Profile of Its Use. <i>Am J Cardiovasc Drugs.</i> 2022 Mar;22(2):219-230. doi: 10.1007/s40256-022-00521-0. Epub 2022 Mar 8. Erratum in: <i>Am J Cardiovasc Drugs.</i> 2022 May;22(3):355. doi: 10.1007/s40256-022-00535-8. PMID: 35257306; PMCID: PMC8964631.	Opracowania o nieopisanym metodyce
Syed 2022a	Syed YY. Correction to: Perindopril/Indapamide/Amlodipine in Hypertension: A Profile of Its Use. <i>Am J Cardiovasc Drugs.</i> 2022 May;22(3):355. doi: 10.1007/s40256-022-00535-8. Erratum for: <i>Am J Cardiovasc Drugs.</i> 2022 Mar;22(2):219-230. doi: 10.1007/s40256-022-00521-0. PMID: 35352322; PMCID: PMC9061652.	Opracowania o nieopisanym metodyce
Taverny 2016	Taverny G, Mimouni Y, LeDigarcher A, Chevalier P, Thijs L, Wright JM, Gueyffier F. Antihypertensive pharmacotherapy for prevention of sudden cardiac death in hypertensive individuals. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2016 Mar 10;3(3):CD011745. doi: 10.1002/14651858.CD011745.pub2. PMID: 26961575; PMCID: PMC8665834.	Niewłaściwa interwencja

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

clinicaltrials.gov

Tab. 31. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT03722524	TRICOLOR	Peryndopryl/in dapamid/amlo dypina	-	Tak	Nie	Zakończone
NCT06259175	TRIPTYCH	Peryndopryl/in dapamid/amlo dypina	-	Nie	Nie	Zakończone
NCT05820880	Wang 2024	Peryndopryl/in dapamid/amlo dypina	Peryndopryl/in dapamid+amlo dypina	Nie	Tak	Zakończone

clinicaltrialsregister.eu

Nie zidentyfikowano żadnych badań spełniających założone kryteria włączenia i wykluczenia.

Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 32. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach randomizowanych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Nedogoda 2017	- mężczyźni lub kobiety, - dowolne pochodzenie etniczne, - wiek ≥ 18 lat, - leczenie monoterapią przeciwnadciśnieniową w dawce maksymalnej lub pojedynczą dawką terapii skojarzonej, innej niż leczenie badane (peryndopryl, indapamid lub amlodypina), - potwierdzone, pierwotne, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze podczas leczenia (SBP ≥ 140 i ≤ 160 mmHg oraz DBP ≥ 90 i ≤ 100 mmHg podczas dwóch oddzielnych wizyt: wizyty kwalifikacyjnej i włączeniowej).	- przeciwwskazania do stosowania peryndoprylu, indapamidu lub amlodypiny, - nadciśnienie powikłane (rozpoznana retinopatia nadciśnieniowa III lub IV stopnia), - makroalbuminuria, - cukrzyca, - umiarkowana lub ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny 30-59 ml/min oraz < 30 ml/min), - znana zaawansowana choroba wątroby, - choroba przebyta w ciągu ostatnich 6 miesięcy, np.: - choroba cerebro-naczyniowa (udar niedokrwienny, krwotok śródczaszkowy, przemijający atak niedokrwienny), - niedawne zaburzenia rytmu komór (z wyjątkiem pojedynczych dodatkowych skurczów), - znane lub podejrzewane objawowe niedociśnienie ortostatyczne (zdefiniowane jako spadek SBP ≥ 20 mmHg i/lub DBP ≥ 10 mmHg z pozycji leżącej do stojącej, utrzymujący się przez pierwsze 3 minuty stania).

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Tasic 2016	• mężczyźni lub kobiety, • niewyrównane nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe ≥ 140 mmHg i < 160 mmHg oraz rozkurczowe ≥ 90 mmHg i < 100 mmHg, mierzone podczas dwóch różnych wizyt), • wcześniejsze leczenie maksymalnymi dawkami monoterapii lub terapii dwulekowej nadciśnienia (bez stosowania peryndoprylu, amlodypiny i indapamidu w ciągu ostatnich dwóch miesięcy).	• spożywanie soku grejpfrutowego ze względu na jego interakcję z amlodypiną. • osoby niepełnoletnie, • kobiety w ciąży (dodatni test β-hCG), • karmienie piersią, • kobiety w wieku rozrodczym bez skutecznej antykoncepcji, • pacjenci z niedociśnieniem ortostatycznym, • osoby otyłe ($BMI > 32 \text{ kg/m}^2$), • pacjenci z: ○ niewydolnością nerek, ○ niedokrwistością (hemoglobina $< 100 \text{ g/L}$), ○ zaburzeniami elektrolitowymi, ○ wywiadem chorób serca (zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, rewaskularyzacja wieńcowa, ciężka stenoza zastawki aortalnej lub mitralnej, kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu, niestabilna dławica piersiowa), ○ zaburzeniami rytmu serca, ○ aktywnością transaminaz $1,5 \times$ powyżej normy (znana zaawansowana choroba wątroby: przewlekłe zapalenie wątroby, marskość), ○ mikroalbuminurią $> 300 \text{ mg/24 h}$, ○ ciężkimi chorobami przewodu pokarmowego, ○ cukrzycą typu 1 lub 2 leczoną farmakologicznie,

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		- chorobami endokrynnymi (zespół Cushinga, akromegalia, nadczynność przytarczyc), - przewlekłym zapaleniem trzustki - z wywiadem ciężkich zaburzeń psychicznych lub psychiatrycznych, - ciśnienie tętnicze pozostawało niewyrównane i przekraczało 160/100 mmHg w dwóch pomiarach wykonanych w odstępie 15 dni.
Wang 2024	- mężczyźni i kobiety, - pochodzenie azjatyckie, - wiek ≥ 18 lat, - łagodne do umiarkowanego nadciśnienie tętnicze pierwotne (średnie ciśnienie skurczowe w pozycji siedzącej [SBP] 140 do <180 mmHg oraz rozkurczowe [DBP] 90 do <110 mmHg), pomimo leczenia maksymalną dawką monoterapii przeciwnadciśnieniowej lub dawką początkową terapii dwulekowej przez co najmniej 1 miesiąc przed wizytą przesiewową.	- wskaźnik masy ciała (BMI) >30 kg/m², - istotne choroby mózgowo-naczyniowe, sercowo-naczyniowe, nerek lub wątroby, - cukrzycę, - nadciśnienie wtórne, - przeciwwskazania do stosowania peryndoprylu, indapamidu i/lub amlodypiny.

SBP - skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. *Systolic Blood Pressure*); DBP - rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. *Diastolic Blood Pressure*); B-hCG - beta-gonadotropina kosmówkowa (ang. *beta-Human Chorionic Gonadotropin*); BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*).

Tab. 33. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach uwzględnionych w poszerzonej analizie skuteczności i bezpieczeństwa.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Thacker 2020	- mężczyźni i kobiety, - wiek 18-65 lat, - potwierdzone w wywiadzie rozpoznanie nadciśnienia tętniczego stopnia II/III (umiarkowanego do ciężkiego),	- niekontrolowana cukrzyca (HbA1c $>7\%$), - przebyty zawał mięśnia sercowego lub incydent mózgowo-naczyniowym w ciągu ostatnich 3 miesięcy, - niekontrolowane arytmie, - niewydolność serca lub bloki przedsionkowo-komorowe II-IV stopnia,

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	niewystarczająca kontrola ciśnienia tętniczego (wartości wyjściowe $\geq 140/90$ mmHg), mimo stosowania dowolnej terapii dwulekowej obejmującej ACEI, ARB, CCB lub diuretyki (podawanych jako osobne tabletki lub w terapii skojarzonej w jednej tabletce).	- ciężkie upośledzenie czynności nerek (stężenie kreatyniny $>5,3$ mg/dl), - ciężkie choroby wątroby, - pacjenci stosujący beta-blokery.

HbA1c - hemoglobina glikowana (ang. *Glycated Hemoglobin*), ACEI - inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors*), ARB - blokery receptora angiotensyny II / sartany (ang. *Angiotensin II Receptor Blockers*), CCB - blokery kanałów wapniowych (ang. *Calcium Channel Blockers*).

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 34. Wyjściowe dane demograficzne – badania randomizowane.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek Średnia (SD) [lata]	> 60 lat (%)	Płeć: kobiety (%)	BMI Średnia (SD) [kg/m ²]	Czas trwania nadciśnienia (SD) [miesiące]	Wywiad rodzinny w zakresie nadciśnienia (%)	Dyslipidemia (%)	Używanie alkoholu: tak (%)	Palenie: tak (%)	Były palacz (%)	Pasywny palacz (%)
Nedogoda 2017	Per 5mg/Ind 1,25 mg/Aml 5mg (75)	57,2 (10,6)	46,7	53,3	27,8 (3,3)	103,5 (89,7)	68,0	53,3	26,7	18,7	b.d.	b.d.
	Per 5mg/Ind 1,25 mg + Aml 5mg (73)	55,6 (10,9)	41,1	52,1	27,9 (2,9)	94,1 (78,7)	72,6	43,8	20,6	17,8	b.d.	b.d.
Tasic 2016	Per 5mg/Ind 1,25 mg + Aml 5mg (6)	40,00 (9,49)	b.d.	33,3	29,17 (2,64)	b.d.	66,7	100	b.d.	16,7	33,3	50,0
	Per 5mg/Ind 1,25 mg/Aml 5mg (6)	40,67 (10,82)	b.d.	0,0	27,67 (3,39)	b.d.	50	83,3	b.d.	50,0	0,0	50,0
Wang 2024	Per 5mg/Ind 1,25 mg/Aml 5mg [^] (263)	56,5 (8,6)	b.d.	39,2	26,0 (2,5)	117,6 (90)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Per erbumina 4 mg/Ind 1,25 mg + Aml 5mg [^] (269)	55,1 (8,9)	b.d.	39,4	26,2 (2,4)	93,6 (79,2)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*), SD - odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*), Per - peryndopryl (ang. *Perindopril*), Ind - indapamid (ang. *Indapamide*), Aml - amlodypina (ang. *Amlodipine*), b.d. - brak danych.

[^]Peryndopryl tert-butyloamina (erbumina) w dawce 4 mg jest biorównoważny 5 mg peryndoprylu argininianu.

[^]W 2 i 4. miesiącu pacjenci z SBP/DBP <140/90 mmHg kontynuowali tę samą dawkę, natomiast pacjenci z SBP/DBP ≥140/90 mmHg byli ponownie podwyższani do kolejnej dawki zgodnie ze schematem leczenia (Per 10 mg / Ind 2,5 mg / Aml 10 mg lub dwie tabletki Per 4 mg / Ind 1,25 mg plus dwie tabletki Aml 5 mg). Podczas wizyty M2 122 pacjentów (51,3%) w grupie Per/Ind/Aml oraz 117 pacjentów (47,6%) w grupie Per/Ind + Aml zostało poddanych zwiększeniu dawki. Podczas wizyty M4 odpowiednie liczby wynosiły 45 pacjentów (20,5%) oraz 49 pacjentów (22,1%).

Tab. 35. Wyjściowe dane demograficzne – badania randomizowane c.d.

Badanie	Grupa badana (n)	Wcześniejsze leczenie (%)		Terapia (%)			Leczenie skojarzone (%)		SBP w pozycji siedzącej (SD) [mmHg]	DBP w pozycji siedzącej (SD) [mmHg]	Częstość akcji serca (SD) [bpm]
		Monoterapia	Podwójna terapia	ACEi lub ARB	Diuretyk	CCB	Środki modyfikujące lipidy	Środki przeciw zakrzepowe			
Nedogoda 2017	Per 5mg/Ind 1,25 mg/Aml 5mg (75)	31,1	68,9	93,3	61,3	14,7	32,0	22,7	b.d.	b.d.	b.d.
	Per 5mg/Ind 1,25 mg + Aml 5mg (73)	24,3	75,7	98,6	68,5	9,6	26,0	21,9	b.d.	b.d.	b.d.
Wang 2024	Per 5mg/Ind 1,25 mg/Aml 5mg (263)	96,8		47,5	14,1	60,8	b.d.	b.d.	150,7 (8,8)	97,4 (5,0)	77,7 (11,3)
	Per erbumina 4 mg/Ind 1,25 mg + Aml 5mg [^] (269)			45,7	11,2	61,7	b.d.	b.d.	150,0 (8,2)	97,0 (4,8)	78,6 (10,8)

SD - odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*), Per - peryndopryl (ang. *Perindopril*), Ind - indapamid (ang. *Indapamide*), Aml - amlodypina (ang. *Amlodipine*), ACEi - inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors*), ARB - blokery receptora angiotensyny II / sartany (ang. *Angiotensin II Receptor Blockers*), CCB - blokery kanałów wapniowych (ang. *Calcium Channel Blockers*), SBP - skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. *Systolic Blood Pressure*), DBP - rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. *Diastolic Blood Pressure*), b.d. - brak danych.

*Peryndopryl tert-butyloamina (erbumina) w dawce 4 mg jest biorównoważny 5 mg peryndoprylu argininianu.

[^]W 2 i 4. miesiącu pacjenci z SBP/DBP <140/90 mmHg kontynuowali tę samą dawkę, natomiast pacjenci z SBP/DBP ≥140/90 mmHg byli ponownie podwyższani do kolejnej dawki zgodnie ze schematem leczenia (Per 10 mg / Ind 2,5 mg / Aml 10 mg lub dwie tabletki Per 4 mg / Ind 1,25 mg plus dwie tabletki Aml 5 mg). Podczas wizyty M2 122 pacjentów (51,3%) w grupie Per/Ind/Aml oraz 117 pacjentów (47,6%) w grupie Per/Ind + Aml zostało poddanych zwiększeniu dawki. Podczas wizyty M4 odpowiednie liczby wynosiły 45 pacjentów (20,5%) oraz 49 pacjentów (22,1%).

Tab. 36. Wyjściowe dane demograficzne – badania uwzględnione w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

Badanie (n)	Grupa badana	Wiek Średnia (SD) [lata]	Płeć: kobiety (%)	BMI Średnia (SD) [kg/m ²]	Wzrost Średnia (SD) [cm]	Waga Średnia (SD) [kg]	Czas trwania nadciśnienia (SD) [miesiące]	Choroby współistniejące (%)	Cukrzyca (%)	Dyslipidemia (%)	Niedoczynność tarczycy (%)	Inne (%)*
Thacker 2020 (241)	Per erbumina 4 mg/lnd 1,25 mg/Aml 5 mg [^]	47,81 (8,47)	36,9	25,47 (3,11)	164,75(8,38)	69,09 (8,50)	39,91(29,14)	46	20,7	14	4,5	6,63

* nadkwaśność żołądka, alergie skórne, padaczka, niedokrwistość, bóle stawów, dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego.

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*), SD - odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*).

[^]19 pacjentów miało podwojoną dawkę peryndoprylu poprzez dodanie dodatkowej tabletki.

Peryndopryl tert-butyloamina (erbumina) w dawce 4 mg jest biorównoważny 5 mg peryndoprylu argininianu.

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 37. Przyczyny nieukończenia badania – badania randomizowane.

Akronim badania	Parametr	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów w, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów w, którzy przerwali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]					
							Odstępstwa od protokołu	Działania niepożądane	Brak medycznego powodu	Kryteria wycofania	Powiązane z COVID-19	Niepowodzenie leczenia
Nedogoda 2017	Per 5mg/Ind 1,25 mg/Aml 5mg	75	75	74	75	5	3 (60)	1 (20)	1 (20)	0	0	0
	Per 5mg/Ind 1,25 mg + Aml 5mg	73	73	70	73	9	7 (78)	1 (11)	0	1 (11)	0	0
Tasic 2016	Per 5mg/Ind 1,25 mg + Aml 5mg	6	6	6	6	0	0	0	0	0	0	0
	Per 5mg/Ind 1,25 mg/Aml 5mg	6	6	6	6	0	0	0	0	0	0	0
Wang 2024	Per 5mg/Ind 1,25 mg/Aml 5mg [^]	263	263	256	262	58	2 (1)	9 (16)	25 (43)	0	11 (19)	11 (19)
	Per erbumina 4 mg/Ind 1,25 mg + Aml 5mg ^{*^}	269	269	264	269	63	1 (1)	15 (24)	23 (37)	0	11 (17)	13 (21)

Per - peryndopryl (ang. Perindopril), Ind - indapamid (ang. Indapamide), Aml - amlodypina (ang. Amlodipine).

* Peryndopryl tert-butyloamina (erbumina) w dawce 4 mg jest biorównoważny 5 mg peryndoprylu argininianu.

[^]W 2 i 4. miesiącu pacjenci z SBP/DBP <140/90 mmHg kontynuowali tę samą dawkę, natomiast pacjenci z SBP/DBP ≥140/90 mmHg byli ponownie podwyższani do kolejnej dawki zgodnie ze schematem leczenia (Per 10 mg / Ind 2,5 mg / Aml 10 mg lub dwie tabletki Per 4 mg / Ind 1,25 mg plus dwie tabletki Aml 5 mg). Podczas wizyty M2 122 pacjentów (51,3%) w grupie Per/Ind/Aml oraz 117 pacjentów (47,6%) w grupie Per/Ind + Aml zostało poddanych zwiększeniu dawki. Podczas wizyty M4 odpowiednie liczby wynosiły 45 pacjentów (20,5%) oraz 49 pacjentów (22,1%).

Tab. 38. Przyczyny nieukończenia badania – badania uwzględnione w poszerzonej analizie skuteczności i bezpieczeństwa.

Akronim badania	Parametr	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n] ITT/PP	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]			
							Naruszenie protokołu	Działania niepożądane	Utrata z obserwacji	Inne
Thacker 2020	Per erbumine 4 mg/Ind 1,25 mg/Aml 5 mg*	241	241	241/218	241	-	-	-	-	-

Per - peryndopryl (ang. Perindopril), Ind - indapamid (ang. Indapamide), Aml - amlodypina (ang. Amlodipine), ITT - populacja analizowana zgodnie z zasadą zamiaru leczenia (ang. Intent-To-Treat population), PP - populacja zgodna z protokołem, (ang. Per-Protocol population).

*19 pacjentów miało podwojoną dawkę peryndoprylu poprzez dodanie dodatkowej tabletki.

Peryndopryl tert-butyloamina (erbumina) w dawce 4 mg jest biorównoważny 5 mg peryndoprylu argininianu.

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 39. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej – badania randomizowane.

Badanie	Punkt końcowy	Komentarz
Nedogoda 2017	Punkty końcowe z zakresu skuteczności	
	Zmiana SBP	Zmiana względem wartości wyjściowej do wartości w 4., 8 oraz 12. tygodniu w ciśnieniu skurczowym mierzonym w pozycji leżącej.
	Zmiana DBP	Zmiana względem wartości wyjściowej do wartości w 4., 8 oraz 12. tygodniu w ciśnieniu rozkurczowym mierzonym w pozycji leżącej.
	Odpowiedź na leczenie przeciwnadciśnieniowe	Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie w 4., 8. i 12 tygodniu (SBP<140 mmHg oraz DBP<90 mmHg), i/lub spadek SBP o 20mmHg, i/lub spadek DBP o 10 mmHg).
	Kontrola ciśnienia tętniczego	Odsetek pacjentów z uzyskaną kontrolą BP podczas wizyty w 4., 8. i 12. tygodniu (SBP <140 mmHg oraz DBP <90 mmHg)
	Adherencja	Odsetek przestrzegania zaleceń terapeutycznych.
	Bezpieczeństwo	
	Zdarzenia niepożądane	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi
Tasic 2016	Punkty końcowe z zakresu skuteczności	
	Zmiana SBP	Zmiana względem wartości wyjściowej do wartości w 4., 8 oraz 12. tygodniu w ciśnieniu skurczowym mierzonym w pozycji siedzącej i stojącej.
	Zmiana DBP	Zmiana względem wartości wyjściowej do wartości w 4., 8 oraz 12. tygodniu w ciśnieniu rozkurczowym mierzonym w pozycji siedzącej i stojącej.
	Kontrola ciśnienia tętniczego	Odsetek pacjentów z uzyskaną kontrolą BP (SBP <140 mmHg oraz DBP <90 mmHg)
	Bezpieczeństwo	
	Zdarzenia niepożądane	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi
Wang 2024	Punkty końcowe z zakresu skuteczności	
	Kontrola ciśnienia tętniczego	Odsetek pacjentów z uzyskaną kontrolą BP (SBP <140 mmHg oraz DBP <90 mmHg) w 1., 2., 4. i 6. miesiącu.
	Adherencja	Odsetek przestrzegania zaleceń terapeutycznych.
	24-godzinna kontrola ciśnienia tętniczego w warunkach ambulatoryjnych	Średnie ambulatoryjne skurczowe ciśnienie tętnicze w okresie 24 godzin oraz w rzeczywistych okresach dziennych i nocnych w podgrupie objętej ambulatoryjnym monitorowaniem ciśnienia tętniczego w 2. miesiącu

Badanie	Punkt końcowy	Komentarz
	48-godzinna kontrola ciśnienia tętniczego w warunkach ambulatoryjnych	Eksploracyjna 48-godzinna analiza ambulatoryjnego ciśnienia tętniczego po sześciu miesiącach obserwacji, przedstawiająca wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego przy przyjęciu jednej dawki na początku oraz przy pominięciu dawki w dniu 2.
	Bezpieczeństwo	
	Zdarzenia niepożądane	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi

SBP - skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. Systolic Blood Pressure), DBP - rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. Diastolic Blood Pressure)

Tab. 40. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej – badania uwzględnione w poszerzonej analizie skuteczności i bezpieczeństwa.

Badanie	Punkt końcowy	Komentarz
Thacker 2020	Skuteczność	
	Zmiana SBP	Średnia zmiana ciśnienia skurczowego od wartości wyjściowej do wartości z 180. dnia.
	Zmiana DBP	Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego od wartości wyjściowej do wartości z 180. dnia.
	Kontrola ciśnienia tętniczego	Odsetek pacjentów z uzyskaną kontrolą BP podczas wizyty w 15., 30., 60., 90., 120., 150. i 180. dniu (SBP <140 mmHg oraz DBP <90 mmHg)
	Jakość życia	
	QOL	Odpowiedzi w kwestionariuszu WHOQOL-BREF na początku oraz na końcu badania zostały obliczone i przeanalizowane pod kątem średnich wyników.
	Bezpieczeństwo	
	Zdarzenia niepożądane	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi

DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. diastolic blood pressure); QOL – jakość życia (ang. quality of life); SBP – skurczowe ciśnienie krwi (ang. systolic blood pressure).

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 41. Metodyka badań – badania randomizowane.

Badanie	Nedogoda 2017	Tasic 2016	Wang 2024
Metoda badania	Randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte badanie kontrolowane	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie prospektywne	Faza III, randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	13 ośrodków w Rosji i 4 ośrodki w Serbii	Serbia	42 ośrodki w Chinach
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	148/144/148	12/12/12	532/520/531
Czas obserwacji	12. tygodni	12. tygodni	6. miesięcy
Populacja	Dorośli z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym niekontrolowanym mimo leczenia monoterapią w dawce maksymalnej lub pojedynczą dawką terapii dwulekowej	Dorośli z niekontrolowanym nadciśnieniem, wcześniej leczeni maksymalnymi dawkami monoterapii lub terapii dwulekowej	Dorośli z łagodnym-umiarkowanym nadciśnieniem pierwotne, mimo leczenia maksymalną dawką monoterapii lub dawką startową terapii dwulekowej.
Porównywane interwencje	perindopryl 5 mg/indapamid 1,25 mg/amlodypina 5 mg perindopryl 5 mg/indapamid 1,25 mg + amlodypina 5 mg	perindopryl 5 mg/indapamid 1,25 mg/amlodypina 5 mg perindopryl 5 mg/indapamid 1,25 mg + amlodypina 5 mg	perindopryl 5 mg/indapamid 1,25 mg/amlodypina 5 mg perindopryl tert-butyloamina 4 mg/indapamid 1,25 mg + amlodypina 5 mg*
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Nie	Tak
Metody statystyczne	Tak	Tak	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Nie	Nie	Tak
Udział sponsora	Les Laboratoires Servier	Les Laboratoires Servier	Les Laboratoires Servier
Analiza ITT	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	non-inferiority	-	non-inferiority

*Peryndopryl tert-butyloamina (erbumina) w dawce 4 mg jest biorównoważny 5 mg peryndoprylu argininianu.

Tab. 42. Metodyka badań – badania uwzględnione w poszerzonej analizie skuteczności i bezpieczeństwa.

Badanie	Thacker 2020
Metoda badania	Otwarte, faza III, wieloośrodkowe badanie kliniczne
Typ badania	Jednoramienne
Lokalizacja ośrodków	5 ośrodków w Indiach
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	241/241/241
Czas obserwacji	180. dni
Populacja	Dorośli z nadciśnieniem stopnia II/III, pomimo terapii dwulekowej
Porównywane interwencje	Brak
Szczegółowy protokół leczenia	Tak
Metody statystyczne	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Nie
Udział sponsora	Serdia Pharmaceuticals

Badanie	Thacker 2020
Analiza ITT	Tak
Hipoteza	-

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań przedstawiono w rozdziale 3.4. W Tab. 43 podsumowano szczegółowe wyniki z zakresu przeprowadzonej oceny.

Tab. 43. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odchylenie od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd
Nedogoda 2017						
Zmiana SBP	Ocena: Pewne zastrzeżenia	Ocena: Pewne zastrzeżenia	Ocena: Niskie ryzyko	Ocena: Pewne zastrzeżenia	Ocena: Pewne zastrzeżenia	Ocena: Pewne zastrzeżenia
Zmiana DBP	Wyjaśnienie: Losowanie komputerowe w blokach, lecz alokacja nie była scentralizowana (listy w ośrodkach, przydział sekwencyjny) - ryzyko przewidywalności; równowaga cech wyjściowych dobra.	Wyjaśnienie: Próba otwarta; zastosowano FAS (mITT), a nie pełne ITT; brak twardych dowodów na nierównomierne współinterwencje, ale otwarty charakter może je nasilać.	Wyjaśnienie: Utrata niewielka; główne powody to uchybienia timingu pomiarów; brak sygnałów zależności braków od rzeczywistych wyników i istotnej asymetrii między grupami.	Wyjaśnienie: BP mierzono obiektywnie i standaryzowanie (niski błąd), natomiast bezpieczeństwo (AEs) w próbie otwartej może być podatne na stronniczość zgłaszania - przy ocenie łącznej przyjęto bardziej wymagające 'pewne zastrzeżenia'.	Wyjaśnienie: Podano numer rejestru (ISRCTN16442558), ale brak pełnej publicznej weryfikacji zgodności wszystkich raportowanych analiz/czasów z prerejestracją w publikacji.	Wyjaśnienie: W przypadku czterech domen uzyskano ocenę: pewne zastrzeżenia.
Odsetek pacjentów z kontrolą BP						
Zdarzenia niepożądane (AEs)						
Tasic 2016						
Zmiana SBP	Ocena: Pewne zastrzeżenia	Ocena: Pewne zastrzeżenia	Ocena: Niskie ryzyko	Ocena: Wysokie ryzyko	Ocena: Wysokie ryzyko	Ocena: Wysokie ryzyko
Zmiana DBP	Wyjaśnienie: Randomizacja deklarowana, ale brak szczegółów sekwencji i ukrycia alokacji; mała próba zwiększa podatność na nierównowagę.	Wyjaśnienie: Próba otwarta; potencjalny wpływ zachowań i współinterwencji; brak informacji o leczeniu wspomagającym czy ratunkowym.	Wyjaśnienie: Brak wzmianki o utraconych do obserwacji; wszystkie wizyty wydają się kompletne dla 12/12 pacjentów.	Wyjaśnienie: Ręczny, niezaślepiiony pomiar BP narażony na błąd obserwatora; dla AEs - brak strukturalnego, zaślepionego zbierania i wynik 'brak AEs' → duże ryzyko niedoszacowania;	Wyjaśnienie: Brak prerejestracji; nietypowe raportowanie odsetka kontroli przy bardzo małej próbie; możliwość doboru czasu/miary ex post.	Wyjaśnienie: W przypadku dwóch domen uzyskano ocenę: wysokie ryzyko.
Odsetek pacjentów z kontrolą BP						
Zdarzenia niepożądane (AEs)						

				łączna ocena domeny = wysokie ryzyko.		
Wang 2024						
Odsetek pacjentów z kontrolą BP	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: IRS + podwójne zaślepienie i stratyfikacja po ośrodku zapewniają odpowiednie ukrycie i równowagę.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Zaślepienie minimalizuje odchylenia zależne od przydziału; run-in i titracja były prospektywne i symetryczne; analiza zgodna z przypisaniem.	Ocena: Pewne zastrzeżenia Wyjaśnienie: Do M2 braków mało, lecz do M6 wycofania ≈18,6% mogą zależać od kontroli BP; przy ocenie łącznej przyjęto ostrożne 'pewne obawy'.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Automatyczny, standaryzowany pomiar BP; zaślepienie uczestników/personelu; bezpieczeństwo zbierane systematycznie.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Punkty czasowe i NI predefiniowane; publikacja i rejestr spójne; brak oznak selektywnego raportowania.	Ocena: Pewne zastrzeżenia Wyjaśnienie: Jedyna domena z zastrzeżeniem to braki danych przy dłuższym horyzoncie (M6); pozostałe domeny niskie.
Zdarzenia niepożądane (AEs)						

ITT – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*).

Aneks 11. Ocena jakości badań jednoramiennych

Tab. 44. Ocena jakości badań jednoramiennych w skali NICE.

Pytanie	Thacker 2020
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	7/8

Aneks 12. Ocena jakości badań efektywności praktycznej wg skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

Pytanie	Oceniane badanie							
	Borgi 2023	Cicero 2021	Wbanya 2022	PETRA	Rea 2023	Samajdar 2023	Snyman 2024	Tsioufis 2019
Dobór pacjentów								
Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	*	*	*	*	*	*	*	*
Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik	*	*	-	-	*	*	*	-
W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	*	*	*	*	*	*	*	*
Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	*	*	*	-	*	*	*	*
Czynniki zakłócające								
Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	-	*	-	-	**	*	*	-
Ocena efektów zdrowotnych								
Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	*	*	*	*	*	*	*	*
Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	*	*	*	*	*	-	*	*
Czy badany stan kliniczny oceniono u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	*	*	*	*	*	*	*	*
Suma	7	8	6	5	9	7	8	6

Legenda: Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części „Dobór pacjentów” oraz „Ocena efektów zdrowotnych”. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części „Czynniki zakłócające”.

Wysoka jakość badania jest oznaczana gwiazdką dla każdego z pytań, za wyjątkiem pytań o czynniki zakłócające, za które można maksymalnie przyznać 2 gwiazdki. Brak gwiazdki oznacza niską jakość badania.

Aneks 13. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2

Tab. 45 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Habboush 2022
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać: • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).	Tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędów. Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: • plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyżeń od protokołu.	Nie
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących: • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.	Tak
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni: • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, • uzasadnić ograniczenia (np. język). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również: • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, • skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,	Nie

• przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania.	
5. Czy selekcja badań została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: • co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub • dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.	Nie
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: • co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań lub • dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.	Nie
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.	Nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty: • populacje, • interwencje, • komparatory, • efekty zdrowotne, • projekty badań. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także: • szczegółowo opisać populacje, • szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), • opisać warunki badania, • zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).	Częściowo tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: • nieukrytej alokacji oraz • braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: • sekwencja alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. Nierandomizowane badania.	Tak

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: • czynników zakłócających oraz • błędu selekcji. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.	
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie. Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.	Nie
11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • badali przyczyny heterogeniczności. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, • osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.	Tak
12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędów, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędów na sumaryczne oszacowanie wyniku.	Tak
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów lub	Tak

jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.	
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak”: - nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach lub - jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.	Tak
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.	Nie
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: - nie zgłosili żadnego konfliktu interesów lub - autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.	Tak
Interpretacja wyniku: Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu. Krytyczne domeny AMSTAR 2: - Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2) - Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4) - Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7) - Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9) - Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) - Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) - Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15) Ocena ogólna przeglądu: - Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań. - Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. - Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu. - Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. * Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.	Krytycznie niska

Aneks 14. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 46. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 47. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Rozmiar grupy		Średnia		SD lub SEM lub 95%CI	
				I	K	I	K	I	K

I – Interwencja; K – Komparator; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); SE – błąd standardowy (ang. *standard error*); 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

Aneks 15. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa połączenia peryndopryl/indapamid/amlodypina w jednej tabletkie (Triplixam®) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (*European Medicines Agency, EMA*),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration, FDA*),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (*Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA*),
- europejskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych (*European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, ADRReports*),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (*Therapeutic Goods Administration, TGA*).

Data ostatniego wyszukiwania: 04.03.2026 r.

Na wyżej wymienionych stronach nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania wnioskowanego leku peryndopryl/indapamid/amlodypina (Triplixam®), ani innego preparatu stanowiącego połączenie trzech substancji: peryndopryl/indapamid/amlodypina w jednej tabletkie.

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) –diagram PRISMA.....	18
Rys. 2 Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA.....	20
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA.....	22
Rys. 4 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane - badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo.....	28
Rys. 5 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo.	28

Spis tabel

Tab. 1. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności (GRADE SoF).	8
Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	10
Tab. 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.	12
Tab. 4. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.	13
Tab. 5. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.	13
Tab. 6. Opracowania wtórne.	23
Tab. 7. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy.	24
Tab. 8. Zmiana ciśnienia skurczowego przedstawiona w mmHg.	31
Tab. 9. Zmiana ciśnienia rozkurczowego przedstawiona w mmHg.	33
Tab. 10. Zmiana ambulatoryjnie monitorowanego ciśnienia krwi w mmHg.	34
Tab. 11. Pacjenci osiągający kontrolę ciśnienia krwi.	34
Tab. 12. Pacjenci odpowiadający na leczenie przeciwnadciśnieniowe.	35
Tab. 13. Zdarzenia niepożądane.	37
Tab. 14. Średnia redukcja ciśnienia krwi (średnia $\pm$ SD) (grupa PP: n=218).	38
Tab. 15. Odsetek pacjentów, u których uzyskano docelową kontrolę ciśnienia krwi podczas różnych wizyt w okresie badania (grupa PP: n=218).	38
Tab. 16. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 09.03.2026) [<i>adrreports.eu</i>].	39
Tab. 17. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 02.03.2026) [<i>vigiaccess.org</i>].	40
Tab. 18. Charakterystyka i wyniki badań z zakresu efektywności praktycznej.	43
Tab. 19. Ocena jakości w skali GRADE.	57
Tab. 20. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych oraz efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 03.03.2026.	60
Tab. 21. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, wtórnych oraz efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 03.03.2026.	60
Tab. 22. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 03.03.2026.	61
Tab. 23. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 03.03.2026.	61
Tab. 24. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 03.03.2026.	62
Tab. 25. Prace włączone do przeglądu – badania pierwotne.	63
Tab. 26. Prace włączone do przeglądu – badania efektywności praktycznej.	63
Tab. 27. Prace włączone do przeglądu – opracowania wtórne.	64
Tab. 28. Prace wykluczone z przeglądu – badania pierwotne.	65
Tab. 29. Prace wykluczone z przeglądu – badania efektywności praktycznej.	66

Tab. 30. Prace wykluczone z przeglądu – opracowania wtórne.	68
Tab. 31. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.	69
Tab. 32. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach randomizowanych.....	70
Tab. 33. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach uwzględnionych w poszerzonej analizie skuteczności i bezpieczeństwa.....	72
Tab. 34. Wyjściowe dane demograficzne – badania randomizowane.....	74
Tab. 35. Wyjściowe dane demograficzne – badania randomizowane c.d.	75
Tab. 36. Wyjściowe dane demograficzne – badania uwzględnione w ramach poszerzonej analizie skuteczności i bezpieczeństwa.....	76
Tab. 37. Przyczyny nieukończenia badania – badania randomizowane.....	77
Tab. 38. Przyczyny nieukończenia badania – badania uwzględnione w poszerzonej analizie skuteczności i bezpieczeństwa.....	78
Tab. 39. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej – badania randomizowane.	79
Tab. 40. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej – badania uwzględnione w poszerzonej analizie skuteczności i bezpieczeństwa.	80
Tab. 41. Metodyka badań – badania randomizowane.	81
Tab. 42. Metodyka badań – badania uwzględnione w poszerzonej analizie skuteczności i bezpieczeństwa.....	81
Tab. 43. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego.....	83
Tab. 44. Ocena jakości badań jednoramiennych w skali NICE.....	85
Tab. 45. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	87
Tab. 46. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.	91
Tab. 47. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.	91

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf [Dostęp: 11.03.2026].
- APD Triplixam** Analiza Problemu decyzyjnego Triplixam. Warszawa, 2026.
- BPLTTC 2021** Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. Lancet. 2021 May 1;397(10285):1625-1636. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00590-0.