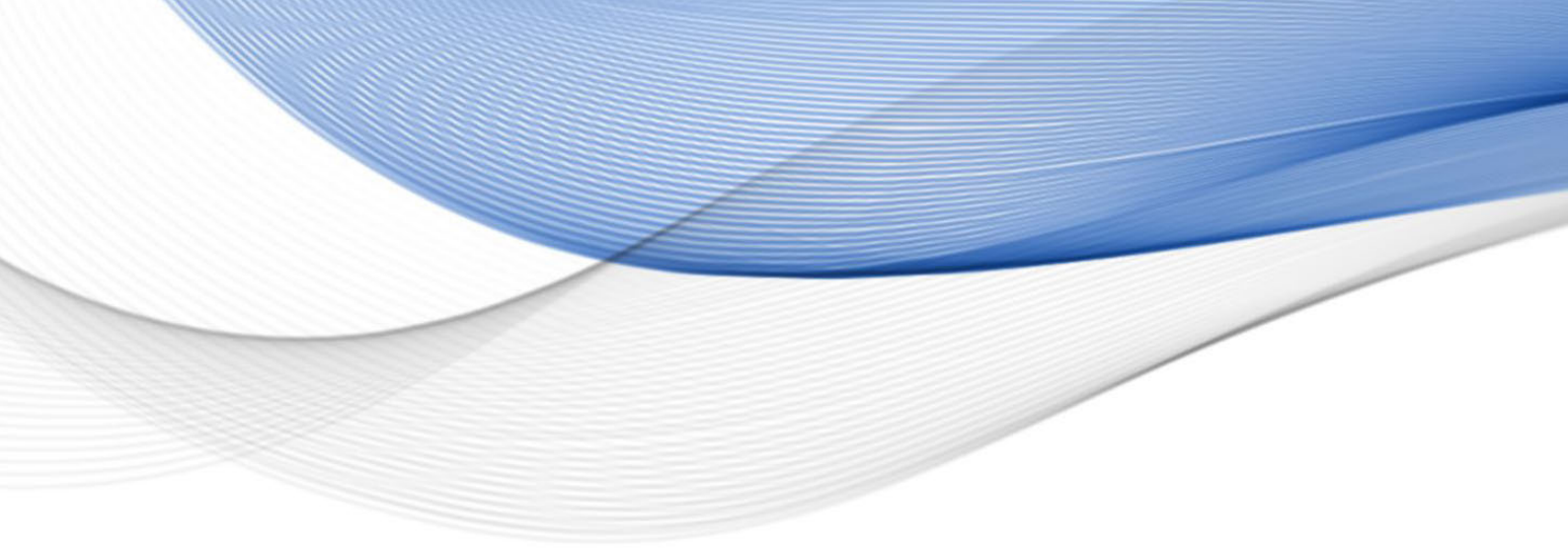




Peryndopryl/indapamid/amlodypina (Triplixam[®]) w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, lipiec 2026

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultanci

[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

Informacje dodatkowe

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



Wykaz skrótów i akronimów

AANP	Amerykańskie Stowarzyszenie Pielęgniarek Praktyków (ang. <i>American Association of Nurse Practitioners</i>)
AAPA	Amerykańska Akademia Asystentów Lekarzy (ang. <i>American Academy of Physician Associates</i>)
ABC	Stowarzyszenie Czarnych Kardiologów (ang. <i>Association of Black Cardiologists</i>)
ACC	Amerykańskie Kolegium Kardiologii (ang. <i>American College of Cardiology</i>)
ACCP	Amerykańskie Kolegium Lekarzy Klatki Piersiowej (ang. <i>American College of Chest Physicians</i>)
ACEI / ACE	Inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. <i>Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor</i>)
AGS	Amerykańskie Towarzystwo Geriatryczne (ang. <i>American Geriatrics Society</i>)
AHA	Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>American Heart Association</i>)
AML	amlodypina
ARB	Bloker receptora angiotensyny II (ang. <i>Angiotensin II Receptor Blocker</i>)
ARNI	Inhibitor neprylizyny i antagonist receptoru angiotensyny (ang. <i>Angiotensin Receptor</i>)
ATI	Receptor angiotensyny typu I (ang. <i>Angiotensin Type I Receptor</i>)
AUC _{%Extrap}	procent pola pod krzywą wyekstrapolowany (ang. <i>Area Under the Curve - % Extrapolated</i>)
AUC _{0-∞}	pole pod krzywą od 0 do nieskończoności (ang. <i>Area Under the Curve from time zero to infinity</i>)
AUC _{0-t}	pole pod krzywą od 0 do ostatniego punktu pomiarowego (ang. <i>Area Under the Curve from time zero to last measurable concentration</i>)
AUC ₇₂	pole pod krzywą stężenie-czas, liczone do 72 godzin od podania leku (ang. <i>Area Under the Curve to 72 hours</i>)
AUC _{inf}	pole pod krzywą od 0 do nieskończoności (ang. <i>Area Under the Curve extrapolated to infinity</i>)
AUC _{last}	pole pod krzywą do ostatniego mierzalnego punktu (ang. <i>Area Under the Curve to last measurable concentration</i>)
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>)
B-NR	Nierandomizowane badania (ang. <i>Non-Randomized Evidence</i>)
BP	Ciśnienie tętnicze (ang. <i>Blood Pressure</i>)
B-R	Randomizowane badania (ang. <i>Randomized Evidence</i>)
CAC	Wapniowy wskaźnik wieńcowy (ang. <i>Coronary Artery Calcium</i>)
CCB	Bloker kanału wapniowego (ang. <i>Calcium Channel Blocker</i>)
CKD	Przewlekła choroba nerek (ang. <i>Chronic Kidney Disease</i>)
C _{max}	maksymalne stężenie w osoczu (ang. <i>Maximum plasma concentration</i>)
CT	Ciśnienie tętnicze (ang. <i>Blood Pressure</i>)
CVD	Choroba układu sercowo-naczyniowego (ang. <i>Cardiovascular Disease</i>)
DALY	Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life Years</i>)
DBP	Ciśnienie rozkurczowe (ang. <i>Diastolic Blood Pressure</i>)

eGFR	Szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EKG	Elektrokardiografia (ang. <i>Electrocardiography</i>)
EO	Opinia ekspertów (ang. <i>Expert Opinion</i>)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
ESH	Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ang. <i>European Society of Hypertension</i>)
HbA1C	Hemoglobina glikowana (ang. <i>Glycated Hemoglobin</i>)
HBPM	Domowy pomiar ciśnienia tętniczego (ang. <i>Home Blood Pressure Monitoring</i>)
HCG	Kanadyjskie wytyczne nadciśnienia (ang. <i>Hypertension Canada Guidelines</i>)
HDL	Lipoproteina wysokiej gęstości (ang. <i>High-Density Lipoprotein</i>)
HF	Niewydolność serca (ang. <i>Heart Failure</i>)
HMOD	Powikłania narządowe związane z nadciśnieniem tętniczym (ang. <i>Hypertension-Mediated Organ Damage</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IND	indapamid
Intra-CV	współczynnik zmienności wewnątrzsobniczej (ang. <i>Intra-subject coefficient of variation</i>)
ISH	Międzynarodowe Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ang. <i>International Society of Hypertension</i>)
LD	Niska jakość danych (ang. <i>Low Data Quality</i>)
LDL	Lipoproteina niskiej gęstości (ang. <i>Low-Density Lipoprotein</i>)
Lp(a)	Lipoproteina(a) (ang. <i>Lipoprotein(a)</i>)
mmHg	Milimetry słupa rtęci (ang. <i>Millimeters of Mercury</i>)
MRA	Antagonista receptora mineralokortykoidowego (ang. <i>Mineralocorticoid Receptor Antagonist</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia (ang. <i>Ministry of Health</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (ang. <i>National Health Fund</i>)
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NT	Nadciśnienie tętnicze (ang. <i>Hypertension</i>)
PER	peryndopryl
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. <i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>)
PREVENT	Kalkulator ryzyka sercowo-naczyniowego PREVENT (ang. <i>Pooled Cohort Risk Equations for Preventive Cardiovascular Risk Assessment</i>)
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ang. <i>Polish Society of Hypertension</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
SBP	Ciśnienie skurczowe (ang. <i>Systolic Blood Pressure</i>)
SCORE2 / SCORE2	Skale ryzyka sercowo-naczyniowego SCORE2 / SCORE2-Older Persons (ang. <i>Systematic COronary Risk Evaluation 2</i>)
SGLT2i	Inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (ang. <i>Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor</i>)

SPC	Preparat złożony w jednej tabletkie (ang. <i>Single Pill Combination</i>)
$T_{1/2}$	okres półtrwania eliminacji (ang. <i>Terminal half-life</i>)
TIA	Przemijający napad niedokrwienności (ang. <i>Transient Ischemic Attack</i>)
T_{lag}	czas opóźnienia wchłaniania (ang. <i>Lag time</i>)
T_{max}	czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego (ang. <i>Time to maximum concentration</i>)
TSH	Hormon tyreotropowy (ang. <i>Thyroid-Stimulating Hormone</i>)
UACR	Wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (ang. <i>Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	Ultrasonografia (ang. <i>Ultrasonography</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
YLD	Lata przeżyte w niepełnosprawności (ang. <i>Years Lived with Disability</i>)
YLL	Lata utracone życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	2
Streszczenie	7
1 Cel analizy	10
2 Problem zdrowotny	11
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	11
2.2 Etiologia i patogenezę	11
2.3 Rozpoznawanie	12
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	14
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	16
2.6 Aktualne postępowanie medyczne	20
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	23
2.8 Wybór populacji docelowej	36
3 Interwencja	37
3.1 Charakterystyka interwencji	37
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	38
3.1.2 Zarejestrowane wskazania	38
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	38
3.1.4 Mechanizm działania	39
3.1.5 Przeciwwskazania	40
3.1.6 Przedawkowanie	41
3.1.7 Działania niepożądane	42
3.1.8 Kompetencje personelu medycznego	48
3.1.9 Biorównoważność	48
3.2 Status refundacyjny w Polsce	55
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla preparatu Triplixam®	55
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla preparatu Triplixam®	58
3.5 Rekomendacje refundacyjne	59
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	59
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	59
4 Technologie opcjonalne	61
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	61
4.2 Charakterystyka wybranych komparatorów	63
4.2.1 Peryndopryl/indapamid	63
5 Efekty zdrowotne	77
6 Rodzaj i jakość dowodów	79
7 Podsumowanie	80

Aneks 1. Technologie opcjonalne refundowane w Polsce.....	82
Spis rysunków.....	95
Spis tabel	96
Bibliografia	98

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych 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.

Problem zdrowotny

Nadciśnienie tętnicze to choroba charakteryzująca się podwyższonym ciśnieniem krwi, czyli ciśnieniem tętniczym o wartości 140/90 mm Hg lub więcej. Patofizjologia nadciśnienia obejmuje złożone interakcje między czynnikami środowiskowymi i behawioralnymi, genami, sieciami hormonalnymi i wieloma układami narządów (nerkowym, sercowo-naczyniowym i ośrodkowym układem nerwowym). Ponadto zaangażowane są mechanizmy naczyniowe i immunologiczne. Nadciśnienie tętnicze w większości przypadków przez wiele lat przebiega bezobjawowo. Charakterystyczne objawy przedmiotowe i podmiotowe pojawiają się dopiero w momencie występowania powikłań narządowych, będących następstwem wysokich wartości ciśnienia. Nadciśnieniu tętniczemu najczęściej towarzyszą inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, które występując łącznie potęgują swój wpływ na poziom ryzyka sercowo-naczyniowego. Nadciśnienie tętnicze wiąże się również z podwyższonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Epidemiologia

W 2024 roku na świecie szacowano, że 1,4 miliarda dorosłych w wieku od 30 do 79 lat cierpiało na nadciśnienie tętnicze, co stanowi około 33% populacji w tej grupie wiekowej. Nadciśnienie tętnicze stanowi jedną z głównych przyczyn przedwczesnych zgonów na całym świecie. Polska należy do krajów o stosunkowo wysokim odsetku chorych na nadciśnienie tętnicze. Według wybranych polskich badań epidemiologicznych, przeprowadzonych w latach 1997-2017, nadciśnienie tętnicze występuje u od 29% (NATPOL PLUS) do 45% (WOBASZ II) dorosłej populacji oraz nawet u 76% osób w wieku 65 r.ż. i powyżej (PolSenior).

W 2023 roku w Polsce zarejestrowano 10,37 mln chorych na nadciśnienie tętnicze oraz 1 282,40 tys. nowych chorych.

Metody leczenia

Leczenie nadciśnienia tętniczego obejmuje leczenie nefarmakologiczne (zmianę stylu życia) oraz leczenie farmakologiczne.

Grupy leków hipotensyjnych, które są skuteczne w zmniejszaniu częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych to:

- **inhibitory konwertazy angiotensyny/antagoniści receptora AT1 dla angiotensyny 11** (inaczej sartany);
- **antagoniści wapnia;**
- **diuretyki tiazydopodobne/tiazydowe;**
- **beta adrenolityki.**

Trzy pierwsze grupy (tzw. podstawowa trójka) są zalecane jako leki pierwszego wyboru w terapii nadciśnienia tętniczego ze względu na ich najwyższą skuteczność w zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego.

Połączenie inhibitora konwertazy angiotensyny (peryndopryl) i antagonisty wapnia (amlodypina) z diuretykiem tiazydopodobnym (indapamid) stanowi optymalną kombinację terapeutyczną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, ponieważ wszystkie trzy leki należą do tzw. podstawowej trójki leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Takie skojarzenie wykazuje wysoką skuteczność w obniżeniu ciśnienia tętniczego a dzięki lepszej kontroli ciśnienia oraz poprawie adherencji pacjentów przy stosowaniu preparatu w postaci **SPC (ang. *Single Pill Combination*)**, przyczynia się do zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Sytuacja refundacyjna

Preparat Triplixam® (peryndopryl/indapamid/amlodypina) nie był dotąd i nie jest obecnie refundowany w Polsce. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ (z dnia 17.06.2026), w chwili obecnej, w Polsce refundowane są preparaty zawierające samą amlodypinę oraz preparaty skojarzone zawierające połączenie peryndoprylu i indapamidu.

Schemat PICO(S)

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią dorośli pacjenci z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, 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 ChPL;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi preparat złożony z trzech substancji (jedna tabletką) 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.
- (C) komparatory, do których należy: terapia prowadzona jednocześnie w dwóch tabletkach, z których jedna zawiera dwie substancje czynne, a druga pozostałą substancję czynną z uwzględnieniem następujących substancji i dawek:
 - peryndopryl 5 mg/indapamid 1,25 mg + amlodypina 5 mg,
 - peryndopryl 5 mg/indapamid 1,25 mg + amlodypina 10 mg,
 - peryndopryl 10 mg/indapamid 2,5 mg + amlodypina 5 mg,
 - peryndopryl 10 mg/indapamid 2,5 mg + amlodypina 10 mg.
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - z zakresu skuteczności klinicznej:
 - zmianę wartości ciśnienia tętniczego (skurczowego oraz rozkurczowego);
 - odpowiedź na leczenie;
 - kontrola ciśnienia krwi;
 - jakość życia;
 - z zakresu analizy bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane.
- (S) typ badań, tj.:
 - badania pierwotne: prospektywne, randomizowane, kontrolowane;

- efektywność praktyczna: badania (prospektywne, retrospektywne, obserwacyjne, wielo- lub jednoramienne) lub rejestry przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej;
- opracowania wtórne noszące znamiona przeglądów systematycznych literatury.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych 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.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania połączenia peryndopryl/indapamid/amlodypina w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- interwencja (I);
- komparatory (C);
- punkty końcowe (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych;
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Nadciśnienie tętnicze to choroba charakteryzująca się podwyższonym ciśnieniem krwi, czyli ciśnieniem tętniczym o wartości 140/90 mm Hg lub więcej.

Większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ma nadciśnienie samoistne lub pierwotne, którego dokładna przyczyna pozostaje nieznana, podczas gdy około 10% ma nadciśnienie wtórne, z możliwą do zidentyfikowania przyczyną (niektóre badania wskazują, że częstość występowania nadciśnienia wtórnego może być znacznie wyższa, dzięki nowoczesnym systematycznym badaniom przesiewowym) [ESC 2024].

W Tab. 1 przedstawiono klasyfikację nadciśnienia tętniczego, opartą na pomiarach ciśnienia tętniczego prowadzonych w gabinecie lekarskim [ESC 2024].

Tab. 1. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego.

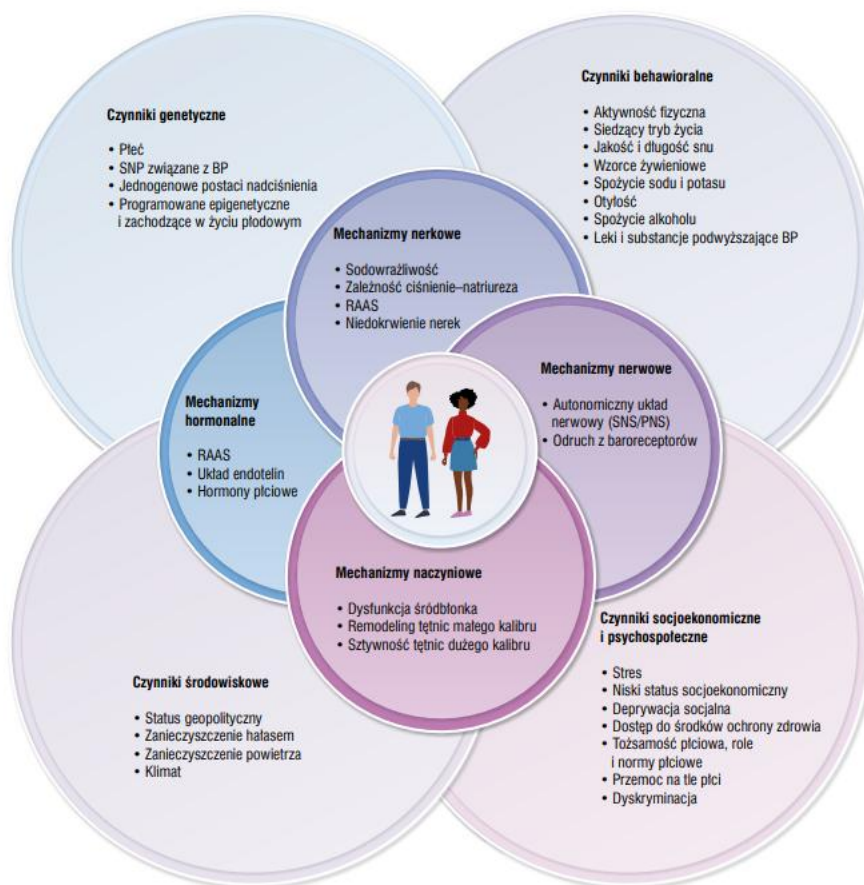
Kategoria	Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]
Optymalne	<120	<70
Podwyższone	120-139	70-89
Nadciśnienie tętnicze	≥140	≥90

Źródło: ESC 2024

2.2 Etiologia i patogeneza

Patofizjologia nadciśnienia obejmuje złożone interakcje między czynnikami środowiskowymi i behawioralnymi, genami, sieciami hormonalnymi i wieloma układami narządów (nerkowym, sercowo-naczyniowym i ośrodkowym układem nerwowym). Ponadto zaangażowane są mechanizmy naczyniowe i immunologiczne. Dysregulacja tych procesów prowadzi do nadciśnienia tętniczego, które, jeśli nie jest kontrolowane, może prowadzić do uszkodzenia narządów zależnego od nadciśnienia i niekorzystnych zdarzeń związanych z chorobami układu sercowo-naczyniowego [ESC 2024].

Rys. 1. Patofizjologia podwyższonego ciśnienia tętniczego i nadciśnienia tętniczego.



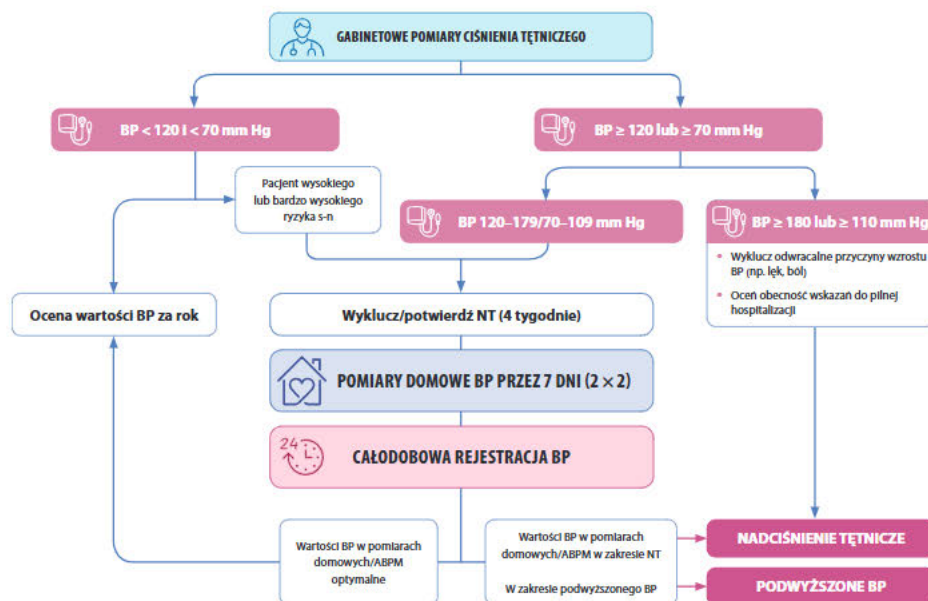
Źródło: ESC 2024

2.3 Rozpoznawanie

Nadciśnienie tętnicze rozpoznaje się na podstawie:

- wiarygodnego wywiadu wskazującego na podwyższone BP lub stosowania terapii hipotensyjnej;
- wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach domowych;
- wartości ciśnienia tętniczego w ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego;
- wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych potwierdzonych w pomiarach domowych/ ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego lub gdy BP wynosi $\geq 180/110$ mm Hg po wykluczeniu odwracalnych przyczyn [PTNT 2024].

Rys. 2. Zasady rozpoznania nadciśnienia tętniczego [PTNT 2024].



Źródło: PTNT 2024

Ponieważ BP wzrasta przez całe życie, a tempo jego wzrostu zależy od wielu czynników, to u każdej dorosłej osoby pomiar BP (gabinetowy lub domowy) powinien być wykonany co najmniej raz w roku. Osoby z podwyższonym BP, które nie są leczone hipotensyjnie, powinny mierzyć BP co 3-miesiące. U nich również warto rozważyć coroczne, 7-dniowe pomiary domowe, aby uzyskać dokładniejszy obraz zmian BP. Z kolei NT ukryte (zamaskowane) to sytuacja, w której BP mieści się w zakresie wartości optymalnych lub podwyższonych w pomiarach gabinetowych, ale wartości w pomiarach domowych lub w ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego wskazują na NT. Taki stan powinien być traktowany jak NT i wymaga zastosowania odpowiednich zasad leczenia [PTNT 2024].

Badania diagnostyczne rekomendowane u chorych na NT można podzielić na [PTNT 2024]:

- podstawowe – konieczne do wykonania u każdego chorego z NT oraz należy je powtarzać w zależności od wskazań;
- rozszerzone – wykonywane u niektórych chorych w celu pogłębienia diagnostyki NT.

W Tab. 2 zestawiano badania diagnostyczne wykonywane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Tab. 2. Badania diagnostyczne wykonywane u pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego.

Badania podstawowe (wszyscy chorzy na NT)		Badania rozszerzone (w zależności od wskazań)	
Schorzenie	Badania	Schorzenie	Badania
HMOD	• badanie EKG		• badanie echokardiograficzne

Badania podstawowe (wszyscy chorzy na NT)		Badania rozszerzone (w zależności od wskazań)	
Schorzenie	Badania	Schorzenie	Badania
Ocena metaboliczna	- BMI, obwód talii - glukoza na czczo, HbA_{1c}, OGTT - lipidogram - kwas moczowy	Ocena uszkodzenia narządowego i/lub ryzyka sercowo-naczyniowego (na podstawie indywidualnych wskazań)	- badanie dopplerowskie tętnic dogłowych - CAC/angio-TK tętnic wieńcowych - NT-proBNP - lipoproteina (a)
Ocena funkcji nerek i elektrolitów	- kreatynina, eGFR - badanie ogólne moczu - albuminuria - sód, potas	Badania w kierunku wtórnych postaci NT	- USG nerek i badanie dopplerowskie tętnic nerkowych - Aldosteron + renina po pionizacji - poligrafia/polisomnografia
Inne	- morfologia - TSH		- ocena prędkości fali tętna, wskaźnik kostka-ramię - badanie dna oka

HMOD - powikłania narządowe związane z nadciśnieniem tętniczym (ang. *Hypertension-Mediated Organ Damage*); EKG - Elektrokardiografia; TSH - hormon tyreotropowy (ang. *thyroid-stimulating hormone*); wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); HbA_{1c} - Hemoglobina glikowana; OGTT - Doustny test tolerancji glukozy (ang. *oral glucose tolerance test*); eGFR - szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; USG - ultrasonografia.

Źródło: PTNT 2024

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

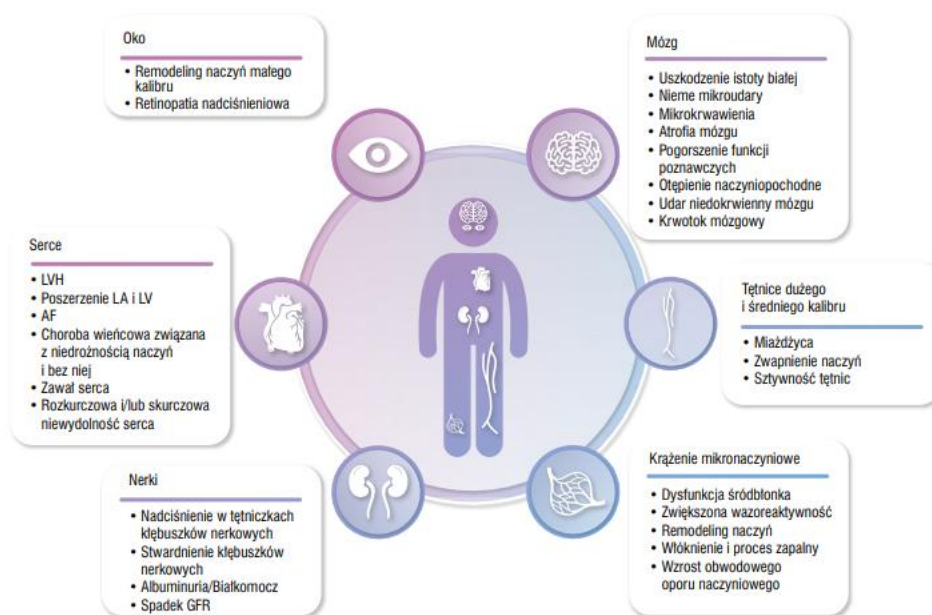
Obraz kliniczny

Nadciśnienie jest chorobą przeważnie bezobjawową, która jest zwykle wykrywana poprzez systematyczne lub oportunistyczne badania przesiewowe w placówkach opieki zdrowotnej [ESC 2024].

Przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Pierwotne nadciśnienie tętnicze może mieć zróżnicowany przebieg kliniczny. U części pacjentów od początku przyjmuje charakter utrwalony i szybko prowadzi do powikłań narządowych, natomiast u innych może pozostawać długo bez takich następstw [Szczeklik 2022].

Rys. 3. Powikłania związane z nadciśnieniem tętniczym.



Źródło: ESC 2024

Wzrost ciśnienia skurczowego o 20 mm Hg lub rozkurczowego o 10 mm Hg powyżej 115/75 mm Hg podwaja ryzyko zgonu z powodu chorób układu krążenia [Swedish Council on Health Technology Assessment 2004].

Nadciśnieniu tętniczemu najczęściej towarzyszą inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, które występując łącznie potęgują swój wpływ na poziom ryzyka sercowo-naczyniowego. Dlatego też, jak podkreślono w wytycznych ESH, określenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego (tj. prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego w określonym czasie) jest ważnym elementem procesu stratyfikacji ryzyka u osób z nadciśnieniem tętniczym [ESH 2024]. Stosowanych jest wiele systemów oceny ryzyka sercowo-naczyniowego. W europejskich wytycznych, dotyczących zapobiegania chorobom układu sercowo-naczyniowego, zaleca się wykorzystanie skali oceny ryzyka wieńcowego – *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE2 i SCORE2-OP) [ESH 2024].

W Tab. 3 podsumowano czynniki wpływające na ryzyko sercowo-naczyniowe u osób z nadciśnieniem tętniczym.

Tab. 3. Czynniki wpływające na ryzyko sercowo-naczyniowe u osób z nadciśnieniem tętniczym.

Podstawowe czynniki SCORE2 / SCORE2-OP	Czynniki ustalone i sugerowane (nowe)	Dodatkowe stany kliniczne i choroby współistniejące	Uszkodzenia narządowe zależne od NT (HMOD)	Rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa lub nerek
Płeć (mężczyźni > kobiety); Wiek; Skurczowe ciśnienie tętnicze; Palenie tytoniu (obecnie lub w przeszłości); Cholesterol nie-HDL.	Wywiad rodzinny lub rodzicielski nadciśnienia w młodym wieku; Osobisty wywiad nadciśnienia złośliwego; Wywiad rodzinny CVD o wczesnym początku (mężczyźni <55 r.ż., kobiety <65 r.ż.); Spoczynkowa częstość akcji serca >80/min; Niska masa urodzeniowa; Siedzący tryb życia; Nadwaga/otyłość; Cukrzyca; Dyslipidemia; Lipoproteina(a) - Lp(a); Kwas moczowy; Powikłania ciążowe; Poronienia, poród przedwczesny, nadciśnienie ciążowe, cukrzyca ciążowa; Wczesna menopauza; Kruchość, ograniczenia funkcjonalne, zależność; Czynniki psychospołeczne i socjoekonomiczne; Migracja; Narażenie środowiskowe; Zanieczyszczenie powietrza, hałas.	Oporne nadciśnienie tętnicze; Zaburzenia snu (w tym OSA); POChP; Dna moczanowa; Choroby zapalne przewlekłe; Metaboliczne stłuszczenie wątroby; Przewlekłe infekcje (w tym COVID-19); Migrena; Zespoły depresyjne; Zaburzenia erekcji.	Zwiększona sztywność dużych tętnic; Różnica ciśnień (ciśnienie tętna) ≥ 60 mm Hg u osób starszych; Prędkość fali tętna >10 m/s u osób w średnim wieku; Płytki miażdżycowe (bez zwężenia hemodynamicznego) w obrazowaniu; EKG: przerost lewej komory Sokolow-Lyon >35 mm, R w aVL ≥ 11 mm, Cornell >2440 mm*ms lub >28 mm (mężczyźni) / >20 mm (kobiety); Echo serca: LVH Mężczyźni >50 g/m ² ; Kobiety >47 g/m ² (lub: >115 g/m ² i >95 g/m ² przy indeksacji do BSA); Umiarkowana albuminuria 30-300 mg/24h lub UACR 30-300 mg/g; CKD - stadium 3 eGFR 30-59 ml/min/1,73 m ² ; Wskaźnik kostka-ramię <0,9; Zaawansowana retinopatia; Krwotoki, wysięki, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego.	Choroba mózgowo-naczyniowa (udar niedokrwienny, krwotoczny, TIA); Choroba wieńcowa (zawał, dławica, rewaskularyzacja); Płytki miażdżycowa ze zwężeniem hemodynamicznym; Niewydolność serca; Choroba tętnic obwodowych; Migotanie przedsionków; Ciężka albuminuria >300 mg/24h lub UACR >300 mg/g; CKD stadium 4 i 5 eGFR <30 ml/min/1,73 m ² .

CKD – przewlekła choroba nerek; CVD – choroba układu sercowo-naczyniowego; eGFR – szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; EKG – elektrokardiografia; HDL – lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein*); TIA – incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego; POChP - Przewlekła obturacyjna choroba płuc; EKG - Elektrokardiografia; UACR - Wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (ang. *Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio*).

Źródło: ESH 2024

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Epidemiologia

W 2024 roku na świecie szacowano, że 1,4 miliarda dorosłych w wieku od 30 do 79 lat cierpiało na nadciśnienie tętnicze, co stanowi około 33% populacji w tej grupie wiekowej. Aż dwie trzecie osób zmagających się z tą chorobą mieszka w krajach o niskich i średnich dochodach. Pomimo tak dużej liczby chorych, około 600 milionów dorosłych (44%) nie jest świadomych, że cierpi na nadciśnienie. Z kolei u około 630 milionów osób (również 44%) schorzenie zostało zdiagnozowane i jest leczone, jednak tylko u 320 milionów dorosłych (23%) udaje się utrzymać ciśnienie krwi pod kontrolą. Nadciśnienie tętnicze stanowi jedną z głównych przyczyn przedwczesnych zgonów na całym świecie. [WHO 2025].

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego różni się w zależności od regionu świata oraz poziomu dochodów poszczególnych krajów. Najwyższy odsetek osób z nadciśnieniem odnotowano w Regionie Śródziemnomorskim (38%), natomiast najniższy w Regionie Zachodniego Pacyfiku (29%) [WHO 2025].

Liczba dorosłych cierpiących na nadciśnienie wzrosła z 650 milionów w 1990 roku do 1,4 miliarda w 2024 roku, przy czym wzrost ten dotyczył głównie krajów o niskich i średnich dochodach. Główną przyczyną tego zjawiska jest zwiększająca się liczba osób starszych w tych państwach [WHO 2025].

Polska należy do krajów o stosunkowo wysokim odsetku chorych na nadciśnienie tętnicze [Baszczuk 2014]. W Polsce przeprowadzono kilka badań epidemiologicznych dotyczących nadciśnienia tętniczego [NFZ 2019]:

- Pol-MONICA przeprowadzone w latach 1983/84, 1987/88 oraz 1992/93 – pierwsze standaryzowane badania epidemiologiczne koordynowane przez WHO;
- NATPOL I (1994 r.), NATPOL II (1997 r.), NATPOL III PLUS (2002 r.);
- WOBASZ (2003-2005);
- NATPOL 2011;
- PolSenior [Zdrojewski 2012];
- WOBASZ II (2013-2014);
- praca Małyszko 2019, w której opublikowano wyniki badania przeprowadzonego w 2017 roku w ramach międzynarodowej akcji screeningowej (*May Measurement Month 2017–MMM2017*) [Małyszko 2019].

Według danych *NCD Risk Factor Collaboration* (NCD-RisC) w 2019 roku odsetek dorosłych osób z nadciśnieniem tętniczym w Polsce wynosił 42,67% wśród mężczyzn oraz 30,6% wśród kobiet [NCD Risk]. Według wybranych polskich badań epidemiologicznych, przeprowadzonych w latach 1997-2017, nadciśnienie tętnicze występuje u od 29% (NATPOL PLUS) do 45% (WOBASZ II) dorosłej populacji oraz nawet u 76% osób w wieku 65 r.ż. i powyżej (PolSenior) [NFZ 2019] – patrz Tab. 4.

Tab. 4. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w Polsce – wyniki przeprowadzonych badań epidemiologicznych.

Badanie	Rok badania	Wielkość próby	Wiek respondentów	Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego
Pol-MONICA	1987-1988 oraz 1992-1993	389 z Warszawy	45-64	41%
		322 z Tarnobrzegu	45-64	42%
NATPOL II	1997	1664	18-91	44%
NATPOL III PLUS	2002	3051	18-94	29-36%

WOBASZ	2003-2005	14755	20-74	37%
NATPOL 2011	2011	2413	18-79	33%
PolSenior	2012	4929	65+	76%
WOBASZ II	2013-2014	6163	19-99	45%
MMM2017	2017	5843	18+	35%

Źródło: NFZ 2019, Baszczuk 2014

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w raporcie NFZ, w 2018 roku w Polsce: 9,9 mln dorosłych osób miało nadciśnienie tętnicze, współczynnik chorobowości na 1 000 dorosłych osób wynosił 292 [NFZ 2019].

W zestawieniach NFZ możemy odnaleźć dane dla „Epidemiologii rejestrowanej nadciśnienia tętniczego” w latach 2018-2023. W zestawieniu tym, odnajdziemy informacje na temat chorobowości oraz zachorowalności łącznej, ale również w podziale na województwa oraz grupę wiekową [NFZ 2023].

W 2023 roku w Polsce zarejestrowano 10,37 mln chorych na nadciśnienie tętnicze co daje współczynnik chorobowości rejestrowanej na poziomie 275,65/1 000 mieszkańców. Na przestrzeni tych 6 lat, liczba chorych z nadciśnieniem tętniczym znacząco wzrosła [NFZ 2023].

Tab. 5. Chorobowość rejestrowana.

Rok	Chorobowość rejestrowana (w mln)	Współczynnik chorobowości rejestrowanej w przeliczeniu na 1 tys. ludności
2018	6,89	179,46
2019	8,57	223,20
2020	9,38	245,20
2021	9,99	262,26
2022	10,11	267,57
2023	10,37	275,65

Źródło: NFZ 2023

W 2023 roku w Polsce zarejestrowano 1 282,40 tys. nowych chorych z nadciśnieniem tętniczym, co daje współczynnik zachorowalności rejestrowanej na poziomie 34,07/1 000 mieszkańców. Na przestrzeni tych 6 lat, liczba nowych chorych z nadciśnieniem tętniczym znacząco wzrosła [NFZ 2023].

Tab. 6. Chorobowość rejestrowana.

Rok	Zachorowalność rejestrowana (w tys.)	Współczynnik zachorowalności rejestrowanej w przeliczeniu na 1 tys. ludności
2018	913,39	23,78
2019	1 028,69	26,80
2020	882,41	23,06
2021	966,24	25,37
2022	1 041,17	27,57

Rok	Zachorowalność rejestrowana (w tys.)	Współczynnik zachorowalności rejestrowanej w przeliczeniu na 1 tys. ludności
2023	1 282,40	34,07

Źródło: NFZ 2023

W publikacji Cegłowska 2024 przedstawiono zapadalność i rozpowszechnienie zarejestrowanego nadciśnienia tętniczego w Polsce w latach 2018-2022. Liczba zarejestrowanych przypadków nadciśnienia tętniczego w analizowanym okresie wahała się od 10,9 do 11 milionów. Częstość występowania wynosiła odpowiednio 34,4%, 34,8%, 34,9%, 35,2% i 35,2% wśród dorosłych w latach 2018, 2019, 2020, 2021 i 2022.

Tab. 7. Zapadalność i rozpowszechnienie zarejestrowanego nadciśnienia tętniczego w Polsce.

Rok	Liczba przypadków - ogółem (95% CI)	Mężczyźni	Kobiety	Zapadalność na 100 000 - ogółem (95% CI)	Mężczyźni	Kobiety	Rozpowszechnienie na 100 000 - ogółem (95% CI)	Mężczyźni	Kobiety
2018	10 846 299 (10 840 720-10 851 879)	4 796 134 (4 792 362-4 799 907)	6 050 165 (6 046 064-6 054 266)	1140,9 (1137,4-1144,4)	1235,9 (1230,7-1241,1)	1051,9 (1047,2-1056,5)	28 237,4 (28 222,8-28 251,9)	25 810,8 (25 790,5-25 831,1)	30 511,3 (30 490,6-30 532)
2019	10 984 132 (10 978 532-10 989 733)	4 888 030 (4 884 235-4 891 826)	6 096 102 (6 091 993-6 100 211)	1158,3 (1154,8-1161,8)	1263,1 (1257,9-1268,4)	1060,1 (1055,4-1064,7)	28 617,5 (28 602,9-28 632,1)	26 326,4 (26 305,2-26 346,8)	30 764,3 (30 743,5-30 785)
2020	10 955 074 (10 949 482-10 960 667)	4 886 339 (4 882 547-4 890 132)	6 068 735 (6 064 634-6 072 837)	888,3 (885,3-891,4)	945,1 (940,9-949,7)	835,1 (831,1-839,3)	28 629,5 (28 614,9-28 644,1)	26 409,4 (26 389-26 429,9)	30 787,9 (30 768,2-30 728,7)
2021	10 919 292 (10 913 716-10 924 869)	4 884 996 (4 881 211-4 888 782)	6 034 296 (6 030 210-6 038 383)	973,7 (970,5-976,9)	1036,6 (1031,8-1041,4)	914,9 (910,5-919,2)	28 804,9 (28 790,2-28 819,7)	26 660,6 (26 639,2-26 681,2)	30 811,1 (30 790,3-30 832)
2022	10 901 819 (10 896 248-10 907 391)	4 888 734 (4 884 950-4 892 519)	6 013 085 (6 009 004-6 017 166)	873,8 (870,8-876,9)	906,6 (902,1-911)	843,2 (839,1-847,4)	28 829,9 (28 805,2-28 834,7)	26 742,0 (26 721,3-26 762,7)	30 763,4 (30 742,5-30 784,3)

Źródło: Cegłowska 2024

Obciążenie chorobą

W celu określenia obciążenia nadciśnieniem tętniczym wykorzystano wskaźnik DALY (lata życia skorygowane niepełnosprawnością, ang. *disability adjusted life-years*), który wyraża lata życia utracone wskutek przedwczesnej śmierci bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu. DALY wyrażone jest jako suma YLL oraz YLD. Miara YLL – liczba utraconych lat życia (ang. *years of life lost*), odpowiada liczbie zgonów pomnożonej przez standardową oczekiwaną długość życia w wieku, w którym nastąpił zgon. Natomiast miara YLD – liczba lat przeżytych w niepełnosprawności (ang. *years lost due to disability*), bierze pod uwagę liczbę nowych przypadków w określonym czasie pomnożoną przez przeciętny czas trwania choroby oraz współczynnik określający nasilenie choroby (w skali od 0 – pełne zdrowie, do 1 – zgon) [WHO DALY].

W Tab. 8 przedstawiono wartości wskaźników DALY, YLL oraz YLD raportowane na stronie GBD dla 2023 roku [GBD 2023]. Na stronie GBD nadciśnienie tętnicze wyrażono jako chorobę nadciśnieniową serca (ang. *hypertensive heart disease*). W 2023 roku, w Polsce, nadciśnienie tętnicze związane było z utratą 202 740,98 DALY.

Tab. 8. Wartość wskaźnika DALY/YLL/YLD dla nadciśnienia tętniczego.

Region	Wartość DALY	Wartość YLL	Wartość YLD
Cały świat	28 404 437,96	27 326 230,84	1 078 207,12
Polska	202 740,98	191 450,66	11 290,32

DALY – lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*); YLD – liczba lat przeżytych w niepełnosprawności (ang. *years lost due to disability*); YLL – liczba utraconych lat życia (ang. *years of life lost*).

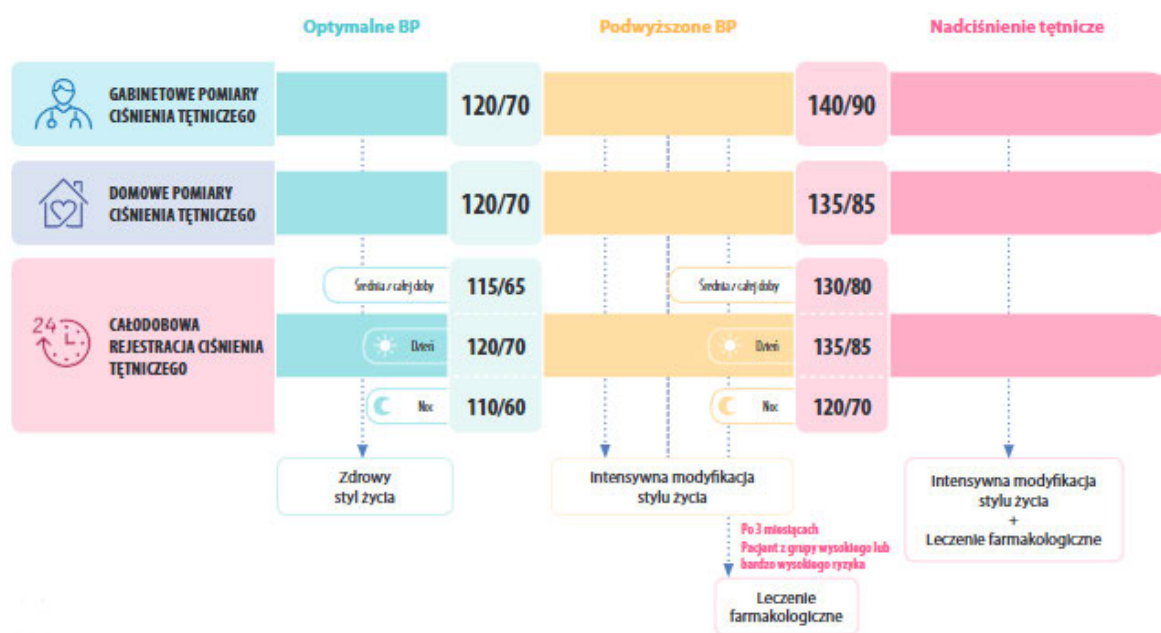
W badaniu przeprowadzonym w 1999 roku w ramach programu PENT, którego celem była ocena całkowitych kosztów leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce, oszacowano, że roczne obciążenie ekonomiczne związane z tą chorobą wynosi około 14 miliardów złotych. Struktura tych kosztów przedstawia się następująco: 30,8% stanowią wydatki na konsultacje lekarskie, 26,6% to straty wynikające z utraconej produktywności, 21% przypada na koszty hospitalizacji, 11,4% na badania laboratoryjne, a 10,2% stanowią wydatki na leki [Paczkowska 2012].

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Obniżenie ciśnienia tętniczego jest kluczowym działaniem, które znacząco zmniejsza ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Z tego powodu ważne jest, aby nie zwlekać z rozpoczęciem leczenia hipotensyjnego u osób z potwierdzonym ciśnieniem krwi powyżej 140/90 mm Hg [PTNT 2024].

Leczenie nadciśnienia tętniczego obejmuje leczenie nefarmakologiczne oraz leczenie farmakologiczne [PTNT 2024].

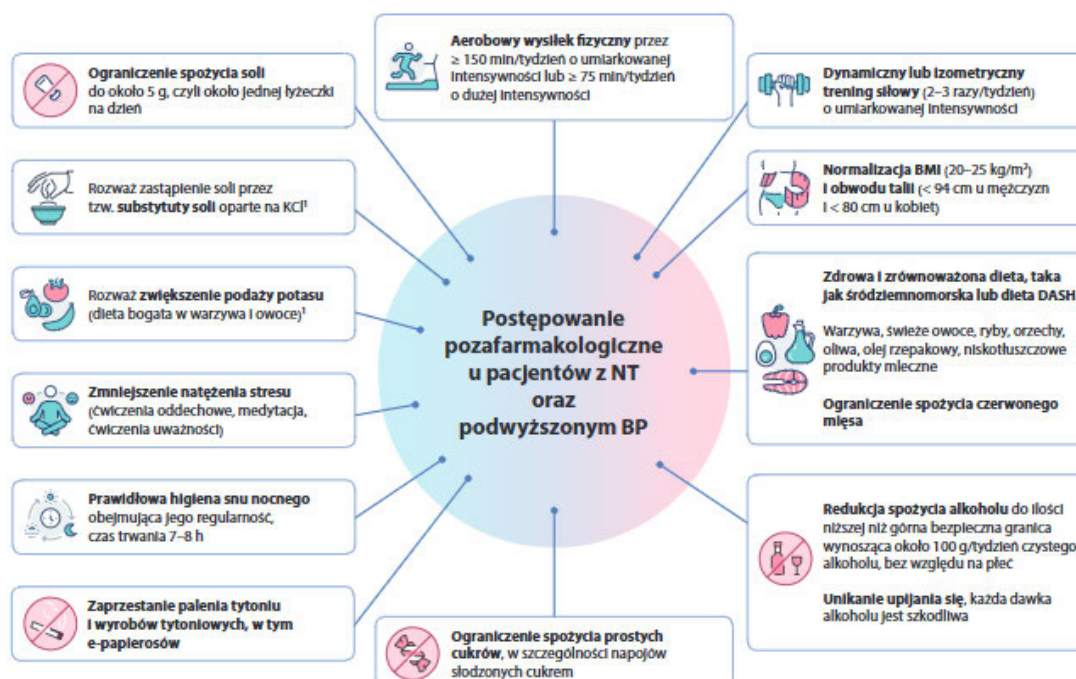
Rys. 4. Rozpoczynanie terapii nadciśnienia tętniczego [PTNT 2024].



Leczenie niefarmakologiczne

Postępowanie pozafarmakologiczne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest kluczowym elementem terapii. Stanowi podstawę prewencji rozwoju nadciśnienia tętniczego u osób z podwyższonym ciśnieniem tętniczym. Pomaga zmniejszyć ryzyko sercowo-naczyniowe i poprawia rokowanie oraz jakość życia [PTNT 2024].

Rys. 5. Zalecenia pozafarmakologiczne (dotyczące modyfikacji trybu życia) [PTNT 2024].



Leczenie farmakologiczne

Niezależnie od wyjściowych wartości ciśnienia tętniczego wszyscy pacjenci z podwyższonym ciśnieniem tętniczym lub nadciśnieniem tętniczym powinni podjąć działania pozafarmakologiczne służące obniżeniu ciśnienia tętniczego. Jednocześnie należy wprowadzić farmakoterapię hipotensyjną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a także rozważyć ją u osób z ciśnieniem tętniczym utrzymującym się w granicach 130-139/80-89 mm Hg i obciążonych wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym po 3 miesiącach nefarmakologicznego postępowania [PTNT 2024].

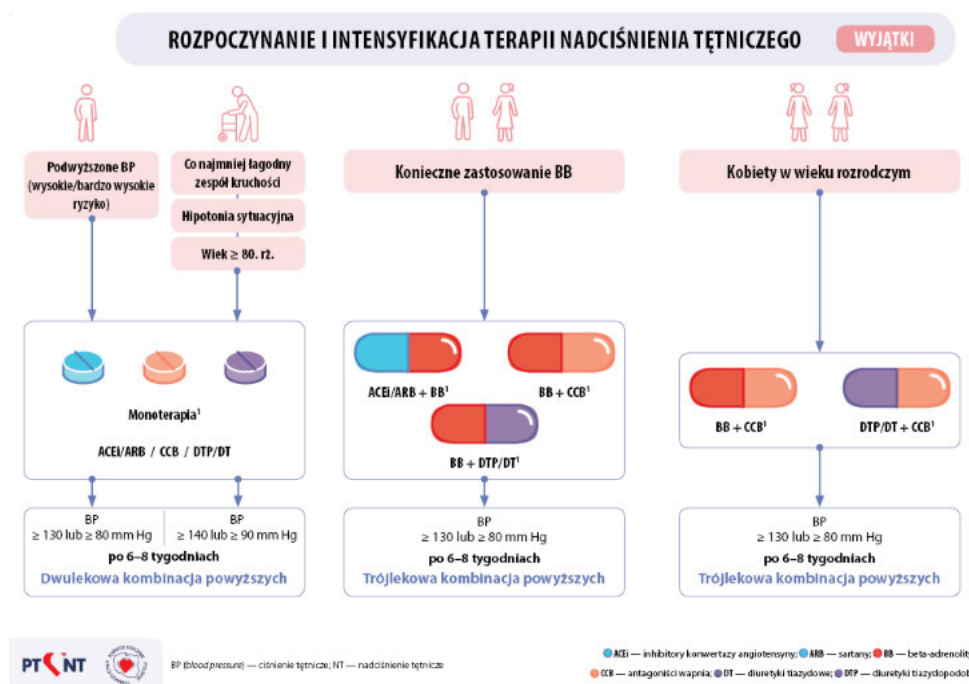
Grupy leków hipotensyjnych, które są skuteczne w zmniejszaniu częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych to:

- **Inhibitory konwertazy angiotensyny;**
- antagonisty receptora AT1 dla angiotensyny 11 (inaczej sartany);
- **antagoniści wapnia;**
- **diuretyki tiazydopodobne/tiazydowe;**
- beta adrenolityki.

Trzy pierwsze grupy (tzw. podstawowa trójka) są zalecane jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu terapii nadciśnienia tętniczego ze względu na ich najwyższą skuteczność w zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego [PTNT 2024].

Diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne pomagają obniżyć ciśnienie, bo zmuszają nerki do wydalania większej ilości soli i wody, co zmniejsza ilość płynu krążącego w organizmie – a mniejsza „objętość” to niższe ciśnienie krwi. Jednocześnie przy dłuższym stosowaniu rozluźniają ściany naczyń krwionośnych, dzięki czemu ciśnienie utrzymuje się na niższym poziomie. Badania, pokazały, że leki z tej grupy – szczególnie chlortalidon – skutecznie zmniejszają ryzyko niewydolności serca i innych poważnych powikłań nadciśnienia, często skuteczniej niż niektóre nowsze leki przeciwnadciśnieniowe [ESC 2024].

Rys. 6. Strategia terapii nadciśnienia tętniczego.



Źródło: PTNT 2024

Połączenie inhibitora konwertazy angiotensyny (peryndopryl) i antagonisty wapnia (amlodypina), leków podstawowej trójki zalecanej w leczeniu nadciśnienia tętniczego, z diuretykiem tiazydopodobnym (indapamid) stanowi optymalną kombinację terapeutyczną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym. Takie skojarzenie wykazuje przewagę w rychłym obniżeniu ciśnienia tętniczego oraz – pośrednio przez lepszą kontrolę ciśnienia i poprawę adherencji przy stosowaniu preparatu w postaci SPC (ang. *Single Pill Combination*) – przyczynia się do zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacjach wysokiego ryzyka [ESC 2024; ESH 2024].

Stosowanie odpowiednio dobranych skojarzeń dwóch lub trzech leków, zwłaszcza w postaci SPC, pozwala kontrolować BP u większości pacjentów. Algorytm leczenia oparty na SPC jest efektywny, lepiej tolerowany, sprzyja dobrej współpracy pacjenta i zapewnia szybkie osiągnięcie docelowych wartości BP. Obniża to ryzyko sercowo-naczyniowe, co jest kluczowym celem terapii NT [PTNT 2024].

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.02.2026. Poszukiwano wytycznych klinicznych, opisujących postępowanie w nadciśnieniu tętniczym.

Zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne, dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego:

- polskie wytyczne PTNT (Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego) z 2024 roku [PTNT 2024];
- europejskie wytyczne ESH (*European Society of Hypertension*) z 2024 roku dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym [ESH 2024];

- europejskie wytyczne ESC (*European Society of Cardiology*) z 2024 roku dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym [ESC 2024];
- amerykańskie wytyczne American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC), American Association of Nurse Practitioners (AANP), American Academy of Physician Associates (AAPA), Association of Black Cardiologists (ABC), American College of Clinical Pharmacy (ACCP), American College of Preventive Medicine (ACPM), American Geriatrics Society (AGS), American Medical Association (AMA), American Society for Preventive Cardiology (ASPC), National Medical Association (NMA), Preventive Cardiovascular Nurses Association (PCNA), Society of General Internal Medicine (SGIM) z 2025 roku [AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM 2025];
- wytyczne dla farmakologicznego leczenia nadciśnienia tętniczego u dorosłych (*WHO Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults*) z 2021 roku [WHO HT 2021];
- kanadyjskie wytyczne (*2025 Hypertension Canada Guidelines*) z 2025 roku [HCG 2025];
- międzynarodowe wytyczne ISH (*International Society of Hypertension*) [ISH 2020];
- brytyjskie wytyczne NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) z 2019 roku, zaktualizowane w 2026 roku [NICE 2026].

Tab. 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTNT 2024 (Polska)	Docelowe ciśnienie tętnicze Zaleca się osiągnięcie wartości CT poniżej 130/80 mm Hg. Wskazania do terapii hipotensyjnej Niezależnie od wyjściowych wartości ciśnienia tętniczego wszyscy pacjenci z podwyższonym ciśnieniem tętniczym lub nadciśnieniem tętniczym powinni podjąć działania pozafarmakologiczne służące obniżeniu ciśnienia tętniczego. Jednocześnie należy wprowadzić farmakoterapię hipotensyjną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a także rozważyć ją u osób z ciśnieniem tętniczym utrzymującym się w granicach 130-139/80-89 mm Hg i obciążonych wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym po 3 miesiącach niefarmakologicznego postępowania Leczenie niefarmakologiczne Polega na wdrożeniu zmian stylu życia tj. normalizacja masy ciała, zmniejszenie natężania stresu, prawidłowa higiena snu, zachowanie odpowiedniej diety, zwiększenie spożycia warzyw i owoców, ograniczenie spożycia alkoholu i soli, zaprzestanie palenia tytoniu oraz wyrobów tytoniowych i zwiększenie systematycznej aktywności fizycznej. Leczenie farmakologiczne Grupy leków hipotensyjnych, które są skuteczne w zmniejszaniu częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych to: • Inhibitory konwertazy angiotensyny; • antagoniści receptora ATI dla angiotensyny 11 (inaczej sartany); • antagoniści wapnia;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• diuretyki tiazydopodobne/tiazydowe; • beta adrenolityki Trzy pierwsze grupy (tzw. podstawowa trójka) są zalecane jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu terapii nadciśnienia tętniczego ze względu na ich najwyższą skuteczność w zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego. Zaleca się rozpoczynać terapię nadciśnienia tętniczego od leczenia skojarzonego, najlepiej w postaci SPC (ang. <i>Single Pill Combination</i>). Wyjątkiem są pacjenci w złym stanie ogólnym, z co najmniej łagodnym zespołem kruchości lub bez nadciśnienia tętniczego, ale z podwyższonym ciśnieniem tętniczym, u których decyzja o rozpoczęciu terapii hipotensyjnej, w tym o jej intensywności, powinna być indywidualna, na podstawie profilu ryzyka i tolerancji leczenia.
HCG 2025	Leczenie 1. Zdrowy styl życia zalecany jest wszystkim dorosłym osobom z nadciśnieniem tętniczym. <i>Zalecenie silne, wysoka jakość dowodów</i> 2. Rozpoczęcie farmakoterapii nadciśnienia tętniczego zaleca się u dorosłych z ciśnieniem krwi $\geq 140/90$ mm Hg oraz u dorosłych z ciśnieniem skurczowym 130-139 mm Hg, jeśli mają wysokie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. <i>Zalecenie silne, wysoka jakość dowodów</i> 3. Leczenie, obejmujące zmiany stylu życia z farmakoterapią lub bez niej, zaleca się dorosłym z nadciśnieniem tętniczym w celu osiągnięcia docelowego ciśnienia skurczowego < 130 mm Hg, o ile leczenie jest dobrze tolerowane. <i>Zalecenie silne, wysoka jakość dowodów</i> 4. U dorosłych z nadciśnieniem tętniczym wymagających farmakoterapii zaleca się rozpoczęcie leczenia od terapii skojarzonej w małych dawkach (najlepiej w formie jednej tabletki zawierającej kombinację leków), obejmującej dwa leki z trzech następujących, uzupełniających się klas: • inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) lub blokery receptora angiotensyny II (ARB), • tiazydowe lub tiazydopodobne leki moczopędne, • długo działające dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego (CCB). <i>Zalecenie silne, umiarkowana jakość dowodów</i> 5. Jeśli ciśnienie krwi pozostaje powyżej wartości docelowych mimo terapii dwulekowej, zaleca się terapię trójlekową obejmującą: • inhibitor ACE lub ARB, • tiazydowy lub tiazydopodobny diuretyk, • długo działający dihydropirydynowy CCB. <i>Zalecenie silne, umiarkowana jakość dowodów.</i> <i>Sila zalecenia</i> Silne <i>Pożądanе efekty lub konsekwencje interwencji wyraźnie przeważają nad jej niepożądanymi efektami lub konsekwencjami.</i> Warunkowe

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Pożądane efekty lub konsekwencje interwencji prawdopodobnie przeważają nad jej niepożądanymi efektami lub konsekwencjami.</i> <i>Jakość dowodów naukowych</i> <i>Wysoka</i> <i>Wysokie zaufanie, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu interwencji.</i> <i>Umiarkowana</i> <i>Rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że różni się w istotnym stopniu.</i> <i>Niska</i> <i>Rzeczywisty efekt może znacząco różnić się od oszacowanego efektu.</i> <i>Bardzo niska</i> <i>Rzeczywisty efekt prawdopodobnie znacznie różni się od oszacowanego efektu.</i>
ESH 2024 (Europa) Zatwierdzone przez <i>European Federation of Internal Medicine (EFIM), European Renal Association (ERA), and International Society of Hypertension (ISH)</i>	Docelowe ciśnienie tętnicze U wszystkich pacjentów zaleca się, jako pierwszoplanowy cel terapii, obniżenie wartości CT do <140/80 mm Hg, a przy dobrej tolerancji leczenia, wartości CT powinny być obniżone do 130/80 mm Hg lub niższej u większości pacjentów. Wskazania do terapii hipotensyjnej Wykazano, że zmiana stylu życia jest skuteczna w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a także może mieć dodatkowe korzyści, takie jak zdrowie i zmniejszenie ryzyka innych chorób przewlekłych. Jest ważna w zapobieganiu nadciśnieniu tętniczemu i może samodzielnie kontrolować ciśnienie krwi u części pacjentów, tj. u pacjentów z lekko podwyższonym nadciśnieniem tętniczym stopnia 1 ze skurczowym ciśnieniem krwi (SBP) i rozkurczowym ciśnieniem krwi (DBP) <150/95 mmHg i niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Jednak większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym powinna być leczona za pomocą kombinacji zmiany stylu życia i leczenia farmakologicznego. Leczenie nefarmakologiczne Polega na wdrożeniu zmian stylu życia tj. normalizacja masy ciała, zmniejszenie natężania stresu, zachowanie odpowiedniej diety, zwiększenie spożycia warzyw i owoców, ograniczenie spożycia alkoholu i soli, zaprzestanie palenia tytoniu oraz wyrobów tytoniowych, zwiększenie systematycznej aktywności fizycznej oraz unikanie ekspozycji na hałas oraz zanieczyszczenie powietrza.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Leczenie farmakologiczne <u>Ogólna strategia u pacjentów z nadciśnieniem</u> • Dawkowanie raz dziennie (preferowane rano) • Preferuj SPC (preparaty złożone w jednej tabletce) na każdym etapie • Rozpocznij monoterapię tylko u wybranych pacjentów: ○ Nadciśnienie niskiego ryzyka i ciśnienie krwi <150/95 mmHg lub ○ wysokie prawidłowe ciśnienie krwi i bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe lub ○ pacjenci słabi i/lub w podeszłym wieku, • Krok 1: Terapia dwuskładnikowa Rozpocznij terapię skojarzoną (dwoma lekami) u większości pacjentów ACEI lub ARB + CCB lub diuretyk tiazydowy¹ Zwiększaj do dawek maksymalnych (jeśli tolerowane) Uzyskanie kontroli ciśnienia u ok. 60% pacjentów • Krok 2: Terapia trójskładnikowa ACEI lub ARB + CCB + diuretyk tiazydowy Zwiększaj do dawek maksymalnych (jeśli tolerowane) Uzyskanie kontroli ciśnienia u ok. 90% pacjentów² • Krok 3: Dodaj kolejne leki Prawdziwe oporne nadciśnienie³ - do 5% pacjentów Rozważ konsultację z lekarzem specjalistą, jeśli nie udaje się uzyskać kontroli ciśnienia ¹Użycie diuretyków: Rozważ przejście na diuretyk pętlowy, jeśli eGFR wynosi 30-45 ml/min/1,73 m². Jeśli eGFR <30 ml/min/1,73 m² - stosuj diuretyk pętlowy; rozważ połączenie z chlortalidonem lub innym diuretykiem tiazydowym. Beta-blokery: Stosuj zgodnie ze wskazaniami lub jako monoterapia, lub na każdym etapie terapii skojarzonej ²Kontrolowane ciśnienie krwi: Gdy <140/90 mmHg ³Prawdziwe oporne nadciśnienie: SBP ≥140 mmHg lub DBP ≥90 mmHg pomimo • zastosowano maksymalne zalecane i tolerowane dawki kombinacji trzech leków składającej się z blokera RAS (ACEi lub ARB), CCB i diuretyku tiazydowego/tiazydopodobnego • niewystarczająca kontrola ciśnienia krwi została potwierdzona przez ABPM lub HBPM, jeśli ABPM nie jest wykonalne • wykluczono różne przyczyny nadciśnienia rzekomoopornego (szczególnie słabe przestrzeganie zaleceń lekarskich) i nadciśnienia wtórnego.
ESC 2024 (Europa)	Docelowe ciśnienie tętnicze Aby zmniejszyć ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, zaleca się, aby u większości dorosłych pacjentów wartości ciśnienia skurczowego wynosiły 120-129 mmHg, pod warunkiem, że leczenie jest dobrze tolerowane (klasa I, poziom A). Wskazania do terapii hipotensyjnej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• U dorosłych z podwyższonym ciśnieniem krwi $\geq 130/80$ mmHg i wystarczająco wysokim ryzykiem CVD, po 3 miesiącach interwencji w stylu życia, zalecane jest obniżenie ciśnienia krwi za pomocą leczenia farmakologicznego (klasa I, poziom A). • Zaleca się, aby u pacjentów z nadciśnieniem i potwierdzonym ciśnieniem krwi $\geq 140/90$ mmHg, niezależnie od ryzyka CVD, niezwłocznie rozpocząć zmianę stylu życia i leczenie farmakologiczne obniżające ciśnienie krwi w celu zmniejszenia ryzyka CVD (klasa I, poziom A). Leczenie nefarmakologiczne • Redukcję spożycia sodu (klasa I, poziom A). • Zwiększenie spożycia potasu (klasa I, poziom A). • Regularną aktywność fizyczną (klasa I, poziom A). • Ograniczenie spożycia alkoholu (klasa I, poziom B). • Unikanie napojów słodzonych cukrem (klasa I, poziom B). • Utrzymanie prawidłowej masy ciała (klasa I, poziom A). • Zaprzestanie palenia tytoniu (klasa I, poziom A). Leczenie farmakologiczne • Spośród wszystkich leków obniżających ciśnienie krwi inhibitory ACE, ARB, dihydropirydynowe CCB i leki moczopędne (tiazyny i leki tiazydopodobne, takie jak chlortalidon i indapamid) wykazały najskuteczniejszą redukcję ciśnienia krwi i zdarzeń sercowo-naczyniowych, dlatego też są zalecane jako leczenie pierwszego rzutu w celu obniżenia ciśnienia krwi (klasa I, poziom A). • Zaleca się łączenie beta-blokerów z innymi głównymi klasami leków obniżających ciśnienie krwi, gdy istnieją inne ważne wskazania do ich stosowania, np. w dławicy piersiowej, stanie po zawale mięśnia sercowego, niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lub w celu kontroli częstości akcji serca (klasa I, poziom A). • Zaleca się przyjmowanie leków o najdogodniejszej dla pacjenta porze dnia, aby wyrobić sobie nawyk przyjmowania leków i poprawić przestrzeganie zaleceń lekarskich (klasa I, poziom B). • Biorąc pod uwagę dowody z badań klinicznych dotyczące skuteczniejszej kontroli ciśnienia tętniczego w porównaniu z monoterapią, leczenie skojarzone obniżające ciśnienie tętnicze jest zalecane u większości pacjentów z potwierdzonym nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze $\geq 140/90$ mmHg) jako terapia początkowa. Preferowane skojarzenia to bloker RAS (inhibitor ACE lub ARB) z dihydropirydynowym CCB lub lekiem moczopędnym. Wyjątki do rozważenia obejmują pacjentów w wieku ≥ 85 lat, osoby z objawowym niedociśnieniem ortostatycznym, umiarkowaną do ciężkiej kruchością lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze skurczowe 120-139 mmHg lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe 70-89 mmHg) ze wskazaniem do leczenia (klasa I, poziom B). • U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie obniżające ciśnienie krwi zaleca się stosowanie leczenia skojarzonego w postaci pojedynczej tabletki (klasa I, poziom B).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Jeśli ciśnienia tętniczego nie da się kontrolować za pomocą terapii skojarzonej dwoma lekami, zaleca się zwiększenie dawki do terapii skojarzonej trzema lekami, zwykle blokerem RAS z dihydropirydynowym blokerem kanału wapniowego i diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym, najlepiej w pojedynczej tabletce (klasa I, poziom B). • Jeżeli nie uda się kontrolować ciśnienia krwi za pomocą skojarzenia trzech leków, należy rozważyć dodanie spironolaktonu (klasa IIa, poziom B). • Jeżeli nie można kontrolować ciśnienia tętniczego za pomocą skojarzenia trzech leków i u pacjentów, u których spironolakton nie jest skuteczny lub nie jest tolerowany, należy rozważyć leczenie eplerenonem zamiast spironolaktonu lub dodanie beta-bloker, jeżeli nie było to wcześniej wskazane, a następnie centralnie działający lek obniżający ciśnienie tętnicze, alfa-bloker, hydralazynę lub lek moczopędny oszczędzający potas (klasa IIa, poziom B). • Nie zaleca się łączenia dwóch blokerów RAS (inhibitora ACE i ARB) (klasa III, poziom A). <i>Klasy</i> <i>Klasa I – Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne – jest zalecane/ jest wskazane; potencjalne korzyści wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko</i> <i>Klasa II – Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu; niepewność dotycząca stosunku korzyści do ryzyka</i> <i>Klasa III – Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe – nie zaleca się; potencjalne ryzyko przewyższa potencjalne korzyści</i> <i>Poziomy</i> <i>Poziom A – Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz</i> <i>Poziom B – Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych</i> <i>Poziom C – Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</i>
AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM 2025	• U wszystkich dorosłych z nadciśnieniem tętniczym zaleca się rozpoczęcie leczenia farmakologicznego obniżającego ciśnienie, gdy średnie ciśnienie skurczowe (SBP) ≥ 140 mm Hg, w celu zmniejszenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej. <i>Klasa 1, poziom A.</i> • U wszystkich dorosłych z nadciśnieniem tętniczym zaleca się rozpoczęcie leczenia farmakologicznego, gdy średnie ciśnienie rozkurczowe (DBP) ≥ 90 mm Hg, w celu zmniejszenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej. <i>Klasa 1, Poziom A.</i> • U dorosłych z nadciśnieniem tętniczym i klinicznie jawną chorobą sercowo-naczyniową (CVD) zaleca się rozpoczęcie leczenia farmakologicznego, gdy średnie SBP ≥ 130 mm Hg, w celu zmniejszenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej. <i>Klasa 1, Poziom A.</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• U dorosłych z nadciśnieniem tętniczym i kliniczną chorobą sercowo-naczyniową (CVD) zaleca się rozpoczęcie leczenia farmakologicznego, gdy średnie DBP ≥ 80 mm Hg, w celu zmniejszenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej. <i>Klasa 1, Poziom C-LD.</i> • U dorosłych z nadciśnieniem tętniczym bez klinicznej CVD, ale z cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek (CKD) lub zwiększonym krótkoterminowym ryzykiem CVD (tj. szacowane 10-letnie ryzyko CVD $\geq 7,5\%$ według kalkulatora PREVENT), zaleca się rozpoczęcie leczenia farmakologicznego, gdy średnie SBP ≥ 130 mm Hg, w celu zmniejszenia ryzyka incydentów CVD i śmiertelności całkowitej. <i>Klasa 1, Poziom A.</i> • U dorosłych z nadciśnieniem tętniczym bez klinicznej CVD, ale z cukrzycą, CKD lub zwiększonym 10-letnim ryzykiem CVD $\geq 7,5\%$ (wg PREVENT), zaleca się rozpoczęcie leczenia farmakologicznego, gdy średnie DBP ≥ 80 mm Hg, w celu zmniejszenia ryzyka incydentów CVD i śmiertelności całkowitej. <i>Klasa 1, Poziom C-LD.</i> • U dorosłych z nadciśnieniem tętniczym bez klinicznej CVD i z 10-letnim ryzykiem CVD $< 7,5\%$ (wg PREVENT), zaleca się rozpoczęcie leczenia farmakologicznego, jeśli średnie SBP utrzymuje się ≥ 130 mm Hg po 3-6 miesiącach modyfikacji stylu życia, w celu zapobiegania uszkodzeniu narządów docelowych i dalszemu wzrostowi ciśnienia. <i>Klasa 1, Poziom B-R.</i> • U dorosłych z nadciśnieniem tętniczym bez klinicznej CVD i z 10-letnim ryzykiem CVD $< 7,5\%$ (wg PREVENT), zaleca się rozpoczęcie leczenia farmakologicznego, jeśli średnie DBP ≥ 80 mm Hg po 3-6 miesiącach modyfikacji stylu życia, w celu zapobiegania uszkodzeniu narządów docelowych i dalszemu wzrostowi ciśnienia. <i>Klasa 1, Poziom B-R.</i> • U dorosłych rozpoczynających leczenie nadciśnienia tętniczego zaleca się stosowanie tiazydowych diuretyków, długo działających dihydropirydynowych blokerów kanału wapniowego (CCB) oraz inhibitorów ACE lub ARB jako leków pierwszego rzutu w celu zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym. <i>Klasa 1, Poziom A.</i> • U dorosłych z nadciśnieniem 2. stopnia (SBP ≥ 140 mm Hg i DBP ≥ 90 mm Hg) zaleca się rozpoczęcie leczenia dwoma lekami pierwszego rzutu z różnych klas, najlepiej w postaci jednej tabletki złożonej (SPC), w celu poprawy kontroli ciśnienia i przestrzegania zaleceń. <i>Klasa 1, Poziom B-R.</i> • U dorosłych z nadciśnieniem 1. stopnia (SBP 130-139 mm Hg i DBP 80-89 mm Hg) rozsądne jest rozpoczęcie leczenia jednym lekiem pierwszego rzutu, z możliwością stopniowego zwiększania dawki i dodawania kolejnych leków w razie potrzeby w celu osiągnięcia kontroli ciśnienia. <i>Klasa 2a, Poziom C-EO.</i> • U dorosłych z nadciśnieniem nie zaleca się jednoczesnego stosowania inhibitora ACE, ARB i/lub inhibitora reniny, ze względu na potencjalne ryzyko działań niepożądanych. <i>Klasa 3 (szkodliwość), Poziom A.</i> • U dorosłych z nadciśnieniem zaleca się stosowanie leków raz dziennie, a nie kilka razy dziennie, w celu poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych. <i>Klasa 1, Poziom B-R.</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• U dorosłych z nadciśnieniem stosowanie preparatów złożonych (SPC) w celu zmniejszenia liczby przyjmowanych tabletek jest skuteczne w poprawie przestrzegania leczenia. <i>Klasa 1, Poziom B-R.</i> • U dorosłych z nadciśnieniem stosowanie środków przypominających o przyjmowaniu leków oraz interwencji edukacyjnych lub samokontroli może być pomocne w poprawie przestrzegania leczenia. <i>Klasa 2a, Poziom B-R.</i> • B-blokery nie są zalecane jako leki pierwszego wyboru, chyba że pacjent ma chorobę wieńcową (CHD) lub niewydolność serca (HF). Są one preferowane u pacjentów z chorobami obturacyjnymi dróg oddechowych, gdy istnieje konieczność zastosowania B-blokera. Bisoprolol i metoprolol bursztynian (succinate) są preferowanymi lekami u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF). Należy unikać nagłego odstawienia B-blokera. <i>Klasy</i> <i>Klasa I (silna) – Pozytywna rekomendacja</i> <i>Klasa IIa (umiarkowana) – Stosowanie danej terapii jest rozsądne</i> <i>Klasa IIb (słaba) – Można rozważyć zastosowanie danej terapii</i> <i>Klasa III (brak korzyści) – Nie jest rekomendowana</i> <i>Klasa III (szkodliwa) – Potencjalnie szkodliwa</i> <i>Poziomy</i> <i>Poziom A – Dowody wysokiej jakości, dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz</i> <i>Poziom B-R – Dowody umiarkowanej jakości, dane pochodzące z ≥1 randomizowanej próby klinicznej lub metaanalizy RCT umiarkowanej jakości</i> <i>Poziom B-NR – Dowody umiarkowanej jakości, dane pochodzące z ≥1 dobrze zaprojektowanej nierandomizowanej próby klinicznej, badania obserwacyjnego, badania obejmującego rejestr lub metaanalizy powyżej wymienionych badań</i> <i>Poziom C-LD – Dowody pochodzą z nierandomizowanej próby klinicznej, badania obserwacyjnego lub badania obejmującego rejestr, przy czym powyżej wymienione badania posiadają ograniczenia odnośnie ich metodyki</i> <i>Poziom C-EO – Opinia ekspertów wydana na podstawie doświadczenia klinicznego</i>
ISH 2020	Docelowe ciśnienie tętnicze: U wszystkich pacjentów zaleca się, jako pierwszoplanowy cel terapii, obniżenie wartości CT do <140/80 mm Hg, a przy dobrej tolerancji leczenia, wartości CT powinny być obniżone do 130/80 mm Hg lub niższej u większości pacjentów. Wskazania do terapii hipotensyjnej Wykazano, że zmiana stylu życia jest skuteczna w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a także może mieć dodatkowe korzyści, takie jak zdrowie i zmniejszenie ryzyka innych chorób przewlekłych. Jest ważna w zapobieganiu nadciśnieniu tętniczemu i może samodzielnie kontrolować ciśnienie krwi u części pacjentów, tj. u pacjentów z lekko podwyższonym nadciśnieniem tętniczym stopnia 1 ze skurczowym ciśnieniem krwi (SBP) i rozkurczowym ciśnieniem krwi (DBP) <150/95 mmHg i niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Jednak większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym powinna być leczona za pomocą kombinacji zmiany stylu życia i leczenia farmakologicznego. Leczenie farmakologiczne

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<u>Ogólna strategia u pacjentów z nadciśnieniem</u> • Dawkowanie raz dziennie (preferowane rano)\ • Preferuj SPC (preparaty złożone w jednej tabletkie) na każdym etapie • Rozpocznij monoterapię tylko u wybranych pacjentów: ◦ Nadciśnienie niskiego ryzyka i ciśnienie krwi <150/95 mmHg lub ◦ wysokie prawidłowe ciśnienie krwi i bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe lub ◦ pacjenci wyniszczeni i/lub w podeszłym wieku • Krok 1: Terapia dwuskładnikowa ◦ Rozpocznij terapię skojarzoną (dwoma lekami) u większości pacjentów ACEI lub ARB + CCB lub diuretyk tiazydowy¹ ◦ Zwiększaj do dawek maksymalnych (jeśli tolerowane) Uzyskanie kontroli ciśnienia u ok. 60% pacjentów • Krok 2: Terapia trójskładnikowa ◦ ACEI lub ARB + CCB + diuretyk tiazydowy ◦ Zwiększaj do dawek maksymalnych (jeśli tolerowane) ◦ Uzyskanie kontroli ciśnienia u ok. 90% pacjentów² • Krok 3: Dodaj kolejne leki • Prawdziwe oporne nadciśnienie³ - do 5% pacjentów • Rozważ konsultację z lekarzem specjalistą, jeśli nie udaje się uzyskać kontroli ciśnienia ¹Użycie diuretyków: Rozważ przejście na diuretyk pętlowy, jeśli eGFR wynosi 30-45 ml/min/1,73 m². Jeśli eGFR <30 ml/min/1,73 m² - stosuj diuretyk pętlowy; rozważ połączenie z chlortalidonem lub innym diuretykiem tiazydowym. Beta-blokery: Stosuj zgodnie ze wskazaniami lub jako monoterapia, lub na każdym etapie terapii skojarzonej ²Kontrolowane ciśnienie krwi: Gdy <140/90 mmHg ³Prawdziwe oporne nadciśnienie: SBP ≥140 mmHg lub DBP ≥90 mmHg pomimo • zastosowano maksymalne zalecane i tolerowane dawki kombinacji trzech leków składającej się z blokera RAS (ACEi lub ARB), CCB i diuretyku tiazydowego/tiazydopodobnego • niewystarczająca kontrola ciśnienia krwi została potwierdzona przez ABPM lub HBPM, jeśli ABPM nie jest wykonalne • wykluczono różne przyczyny nadciśnienia rzekomoopornego (szczególnie słabe przestrzeganie zaleceń lekarskich) i nadciśnienia wtórnego.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Dodatkowe terapie: <u>Przy prawdziwym opornym nadciśnieniu:</u> • Spironolakton (preferowany) lub inny antagonistę receptora mineralokortykoidowego (MRA); ostrożność przy eGFR <45 ml/min/1,73 m² lub potasie >4,5 mmol/l • Beta-bloker lub alfa-1-bloker lub lek działający ośrodkowo • Bezpośredni wazodylator (niezalecany) • Denerwacja nerek, jeśli eGFR >40 ml/min/1,73 m² <u>W niewydolności serca:</u> • ARNI • SGLT2i <u>W przewlekłej chorobie nerek:</u> • SGLT2i Finerenon (nie łączyć z innymi MRA)
WHO HT 2021	Docelowe ciśnienie tętnicze Poniżej 140/90 mm Hg. (Silne zalecenie; dowody o umiarkowanej jakości). Leczenie farmakologiczne W przypadku osób dorosłych z nadciśnieniem tętniczym wymagających leczenia farmakologicznego WHO zaleca stosowanie leków należących do jednej z następujących trzech klas farmakologicznych leków przeciwnadciśnieniowych: 1. leki tiazydowe i tiazydopodobne, 2. inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE)/bloker receptora angiotensyny (ARB), 3. długo działające dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego (CCB). (Silne zalecenie; dowody o wysokiej jakości). W przypadku osób dorosłych z nadciśnieniem tętniczym wymagających leczenia farmakologicznego WHO sugeruje terapię skojarzoną, najlepiej kombinacją jednej tabletki (w celu poprawy przestrzegania zaleceń i trwałości leczenia) jako leczenie początkowe. (Zalecenie warunkowe; dowody umiarkowanej jakości). <i>Poziom dowodów</i> Wysoki – Jesteśmy pewni, że rzeczywisty efekt jest bliski oszacowanemu efektowi. Umiarkowany – Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowanego efektu (Prawdziwy efekt jest prawdopodobnie zbliżony do oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że jest znaczny różny). Niski – Nasza pewność co do oszacowanego efektu jest ograniczona (Prawdziwy efekt może zasadniczo różnić się od oszacowanego efektu). Bardzo niski – Mamy bardzo małą pewność co do oszacowanego efektu (Prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie zasadniczo różnić się od oszacowanego efektu). <i>Sila rekomendacji</i> Silna rekomendacja to taka, co do której członkowie opracowujący wytyczne mają pewność, że pożądane skutki stosowania się do zaleceń przeważają nad skutkami niepożądanymi.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Słaba lub warunkowa rekomendacja to taka, w przypadku której członkowie opracowujący wytyczne stwierdzili, że pożądane skutki stosowania się do zaleceń prawdopodobnie przewyższają skutki niepożądane, ale nie byli do końca pewni tych kompromisów.</i>
NICE 2026 (Wielka Brytania)	Docelowe ciśnienie tętnicze Poniżej 140/90 mm Hg w przypadku pacjentów <80 roku życia oraz 150/90 mm Hg w przypadku pacjentów w wieku ≥80 lat. Wskazania do terapii hipotensyjnej - Leczenie hipotensyjne powinno zostać zaproponowane wszystkim pacjentom z NT 2. stopnia oraz części pacjentów z NT 1. stopnia. Leczenie nefarmakologiczne Odpowiednia dieta, regularny wysiłek fizyczny, ograniczenie spożycia alkoholu oraz soli, zaprzestanie palenia tytoniu. Leczenie farmakologiczne - W I linii u osób z cukrzycą typu II (w dowolnym wieku i o dowolnym pochodzeniu) i u osób poniżej 55. roku życia (poza osobami pochodzenia afrykańskiego lub karaibskiego) zaleca się leczenie z wykorzystaniem inhibitorów ACE lub ARB. U osób starszych lub pochodzenia afrykańskiego lub karaibskiego, należy zastosować lek z grupy CCB lub, jeśli nie jest on tolerowany – diuretyk tiazydowy. - W II linii (w przypadku braku uzyskania kontroli ciśnienia przy zastosowaniu leków z I linii) zaleca się terapię złożoną z dwóch leków, tj. leków należących do grupy ACE lub ARB z lekami z grupy CCB lub diuretykiem tiazydowym. - Jeśli leczenie II linii nie przynosi zadowalających efektów, w III linii zaleca się terapię złożoną z trzech leków, tj. leki należące do grupy ACE lub ARB + leki z grupy CCB + diuretyk tiazydowy. - W przypadku niewystarczającej kontroli NT przy użyciu terapii trójkowej, NT należy zaklasyfikować jako oporne. Pacjentom z opornym NT należy rozważyć dodanie 4 leku przeciwnadciśnieniowego (spironolakton w niskiej dawce w przypadku pacjentów z poziomem potasu ≤4,5 mmol/l lub alfa-bloker lub beta-bloker w przypadku pacjentów z poziomem potasu >4,5 mmol/l). W przypadku gdy nadciśnienie pozostaje niekontrolowane pomimo przyjmowania 4 leków, należy zasięgnąć porady specjalisty.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
-----------------------------------	---------------------------

ACEI - Inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor*), ARB - Blokery receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin II Receptor Blocker*), ATI - Receptor angiotensyny typu I (ang. *Angiotensin Type I Receptor*), ARNI - Inhibitor neprylizyny i antagonist receptoru angiotensyny (ang. *Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor*), CCB - Blokery kanału wapniowego (ang. *Calcium Channel Blocker*), DBP - Ciśnienie rozkurczowe (ang. *Diastolic Blood Pressure*), SBP - Ciśnienie skurczowe (ang. *Systolic Blood Pressure*), CT - Ciśnienie tętnicze (ang. *Blood Pressure - BP*), CVD - Choroba sercowo-naczyniowa (ang. *Cardiovascular Disease*), CKD - Przewlekła choroba nerek (ang. *Chronic Kidney Disease*), HF - Niewydolność serca (ang. *Heart Failure*), SPC - Preparat złożony w jednej tabletki (ang. *Single Pill Combination*), SGLT2i - Inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (ang. *Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor*), MRA - Antagonista receptora mineralokortykoidowego (ang. *Mineralocorticoid Receptor Antagonist*), eGFR - Szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *Estimated Glomerular Filtration Rate*), ABPM - Ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego (ang. *Ambulatory Blood Pressure Monitoring*), HBPM - Domowy pomiar ciśnienia tętniczego (ang. *Home Blood Pressure Monitoring*), LD - Niska jakość danych (ang. *Low Data Quality*), EO - Opinia ekspertów (ang. *Expert Opinion*), B-R - Randomizowane badania (ang. *Randomized Evidence*), B-NR - Nierandomizowane badania (ang. *Non-Randomized Evidence*), PREVENT - Kalkulator ryzyka sercowo-naczyniowego PREVENT (ang. *Pooled Cohort Risk Equations for Preventive Cardiovascular Risk Assessment*), ISH - Międzynarodowe Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ang. *International Society of Hypertension*), ESH - Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ang. *European Society of Hypertension*), ESC - Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *European Society of Cardiology*), PTNT - Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego, HCG - Kanadyjskie wytyczne nadciśnienia (ang. *Hypertension Canada Guidelines*), AHA - Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *American Heart Association*), ACC - Amerykańskie Kolegium Kardiologiczne (ang. *American College of Cardiology*), AANP - Amerykańskie Stowarzyszenie Pielęgniarek Praktyków (ang. *American Association of Nurse Practitioners*), AAPA - Amerykańska Akademia Asystentów Lekarzy (ang. *American Academy of Physician Associates*), ABC - Stowarzyszenie Czarnych Kardiologów (ang. *Association of Black Cardiologists*), ACCP - Amerykańskie Kolegium Lekarzy Klatki Piersiowej (ang. *American College of Chest Physicians*), ACPM - Amerykańskie Kolegium Medycyny Prewencyjnej (ang. *American College of Preventive Medicine*), AGS - Amerykańskie Towarzystwo Geriatryczne (ang. *American Geriatrics Society*), AMA - Amerykańskie Stowarzyszenie Medyczne (ang. *American Medical Association*), ASPC - Amerykańskie Towarzystwo Kardiologii Prewencyjnej (ang. *American Society for Preventive Cardiology*), NMA - Krajowe Stowarzyszenie Medyczne (ang. *National Medical Association*), PCNA - Stowarzyszenie Pielęgniarek ds. Prewencji Chorób Sercowo-Naczyniowych (ang. *Preventive Cardiovascular Nurses Association*), SGIM - Stowarzyszenie Lekarzy Medycyny Wewnętrznej (ang. *Society of General Internal Medicine*), WHO - Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*), EFIM - Europejska Federacja Medycyny Wewnętrznej (ang. *European Federation of Internal Medicine*), ERA - Europejskie Towarzystwo Nefrologiczne (ang. *European Renal Association*), AF - Migotanie przedsionków (ang. *Atrial Fibrillation*), POTS - Zespół tachykardii posturalnej ortostatycznej (ang. *Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome*), CHD - Choroba wieńcowa (ang. *Coronary Heart Disease*), HR - Częstość akcji serca (ang. *Heart Rate*), T2DM - Cukrzyca typu 2 (ang. *Type 2 Diabetes Mellitus*)

Zgodnie z nowym algorytmem leczenia nadciśnienia tętniczego, we wszystkich zidentyfikowanych wytycznych, podkreślono, że leczenie pacjentów z NT należy rozpoczynać od terapii skojarzonej (jedynie w nielicznych przypadkach zaleca się rozpoczęcie leczenia od monoterapii). Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), blokery receptora angiotensyny (ARB), diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne i długo działające dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego (CCB) należą do podstawowej „trójki” leków pierwszego wyboru stosowanych w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego i są rekomendowane jako kluczowy element terapii skojarzonej od początku leczenia. W większości przypadków leczenie należy rozpoczynać terapią skojarzoną dwoma lekami, a następnie - jeśli trzeba - rozszerzać do terapii trójkowej złożonej właśnie z tych trzech klas.

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.

2.8 Wybór populacji docelowej

Wnioskowane jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym i obejmuje dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których uzyskano kontrolę ciśnienia podczas stosowania peryndoprylu i indapamidu w produkcie złożonym oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie, w takich samych dawkach.

3 Interwencja

Preparat Triplixam® został zarejestrowany na drodze Procedury Zdecentralizowanej (DCP, rejestracja równoległa w kilku krajach Unii Europejskiej). Preparat Triplixam® został dopuszczony do obrotu na terenie Polski 19.03.2014.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące preparatu Triplixam®. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 10 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Triplixam®].

Tab. 10. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Triplixam®, 5 mg/1,25 mg/5 mg, 30 tabletek, EAN: 05901571320038 Triplixam®, 5 mg/1,25 mg/10 mg, 30 tabletek, EAN: 05901571320069 Triplixam®, 10 mg/2,5 mg/5 mg, 30 tabletek, EAN: 05901571320090 Triplixam®, 10 mg/2,5 mg/10 mg, 30 tabletek, EAN: 05901571320120
Kod ATC	C09BX01
Substancja czynna	Peryndopryl, indapamid, amlodypina
Wnioskowane wskazanie	Leczenie substytucyjne nadciśnienia tętniczego samoistnego, u pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia podczas stosowania peryndoprylu i indapamidu w produkcie złożonym oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie, w takich samych dawkach jak w produkcie leczniczym Triplixam.
Dawkowanie	Jedna tabletką powlekana produktu leczniczego Triplixam® raz na dobę, najlepiej rano, przed posiłkiem.
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitor ACE). Enzym ten przekształca angiotensynę I w angiotensynę II, substancję kurczącą naczynia; dodatkowo enzym konwertujący pobudza wydzielanie aldosteronu w korze nadnerczy oraz pobudza rozkład bradykininy, substancji rozszerzającej naczynia, do nieczynnych heptapeptydów. Skutkiem powyższego jest: - zmniejszenie wydzielania aldosteronu; - zwiększenie aktywności reninowej osocza, ponieważ aldosteron przestaje wywoływać ujemne sprzężenie zwrotne; - zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego, zwłaszcza w łożysku naczyniowym mięśni i w nerkach, bez towarzyszącego zatrzymania soli i wody oraz odruchowej tachykardii (w długotrwałym leczeniu). Działanie przeciwnadciśnieniowe peryndoprylu występuje także u pacjentów z małym lub prawidłowym stężeniem reniny. Peryndopryl działa za pośrednictwem swojego czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Inne metabolity są nieaktywne. Peryndopryl zmniejsza pracę mięśnia sercowego przez:

	- działanie rozszerzające naczynia żylne, prawdopodobnie na drodze modyfikacji metabolizmu prostaglandyn: zmniejsza obciążenie wstępne (preload); - zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego: zmniejsza obciążenie następcze (afterload). Badania przeprowadzone u pacjentów z niewydolnością serca wykazały: - zmniejszenie ciśnienia napętniania lewej i prawej komory; - zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego; - zwiększenie pojemności minutowej serca i poprawę wskaźnika sercowego; - zwiększenie całkowitych regionalnych przepływów przez mięśnie. Wyniki testu wysiłkowego uległy również poprawie. Indapamid jest pochodną sulfonamidową z pierścieniem indolowym, o właściwościach farmakologicznych zbliżonych do tiazydowych leków moczopędnych. Indapamid hamuje wchłanianie zwrotne sodu w części korowej nerek. Powoduje to zwiększenie wydalania sodu i chlorków w moczu, oraz w mniejszym stopniu wydalanie potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób wytwarzanie moczu i działając przeciwnadciśnieniowo. Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapniowych należącym do grupy dihydropirydyny (powolny bloker kanału wapniowego lub antagonistą wapnia) i hamuje przezłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń.
--	--

Źródło: ChPL Triplixam®

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 11. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 11. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	19.03.2014, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie substytucyjne nadciśnienia tętniczego samoistnego, u pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia podczas stosowania peryndoprylu i indapamidu w produkcie złożonym oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie, w takich samych dawkach jak w produkcie leczniczym Triplixam.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Standardowe

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Leczenie substytucyjne nadciśnienia tętniczego samoistnego, u pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia podczas stosowania peryndoprylu i indapamidu w produkcie złożonym oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie, w takich samych dawkach jak w produkcie leczniczym Triplixam.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Jedna tabletka powlekana produktu leczniczego Triplixam raz na dobę, najlepiej rano, przed posiłkiem.

Stosowanie produktu złożonego nie jest odpowiednie do rozpoczęcia leczenia. Jeżeli konieczna jest zmiana dawkowania, należy oddzielnie dostosować dawki poszczególnych substancji czynnych.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

W przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) leczenie jest przeciwwskazane. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min), Triplixam o mocy 10 mg + 2,5 mg + 5 mg oraz 10 mg + 2,5 mg + 10 mg jest przeciwwskazany. Zaleca się rozpoczęcie leczenia od odpowiednich dawek poszczególnych składników produktu. Standardowe postępowanie polega na monitorowaniu stężenia kreatyniny i potasu we krwi. Jednoczesne stosowanie peryndoprylu z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby Triplixam jest przeciwwskazany. U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, produkt Triplixam należy podawać z ostrożnością, ponieważ nie ustalono zaleceń odnośnie dawkowania amlodypiny.

Pacjenci w podeszłym wieku

Eliminacja peryndoprylatu jest zmniejszona u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci w podeszłym wieku mogą być leczeni produktem Triplixam w zależności od czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Triplixam u dzieci oraz młodzieży. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

3.1.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty złożone zawierające inhibitory konwertazy angiotensyny, antagonistów wapnia i diuretyki. Kod ATC: C09BX01.

Mechanizm działania

Związany z peryndoprylem

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitor ACE). Enzym ten przekształca angiotensynę I w angiotensynę II, substancję kurczącą naczynia; dodatkowo enzym konwertujący pobudza wydzielanie aldosteronu w korze nadnerczy oraz pobudza rozkład bradykininy, substancji rozszerzającej naczynia, do nieczynnych heptapeptydów. Skutkiem powyższego jest:

- zmniejszenie wydzielania aldosteronu;
- zwiększenie aktywności reninowej osocza, ponieważ aldosteron przestaje wywoływać ujemne sprzężenie zwrotne;
- zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego, zwłaszcza w łożysku naczyniowym mięśni i w nerkach, bez towarzyszącego zatrzymania soli i wody oraz odruchowej tachykardii (w długotrwałym leczeniu).

Działanie przeciwnadciśnieniowe peryndoprylu występuje także u pacjentów z małym lub prawidłowym stężeniem reniny. Peryndopryl działa za pośrednictwem swojego czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Inne metabolity są nieaktywne. Peryndopryl zmniejsza pracę mięśnia sercowego przez:

- działanie rozszerzające naczynia żylne, prawdopodobnie na drodze modyfikacji metabolizmu prostaglandyn: zmniejsza obciążenie wstępne (*preload*);
- zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego: zmniejsza obciążenie następne (*afterload*).

Badania przeprowadzone u pacjentów z niewydolnością serca wykazały:

- zmniejszenie ciśnienia napętniania lewej i prawej komory;
- zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego;
- zwiększenie pojemności minutowej serca i poprawę wskaźnika sercowego;
- zwiększenie całkowitych regionalnych przepływów przez mięśnie.

Wyniki testu wysiłkowego uległy również poprawie.

Związany z indapamidem

Indapamid jest pochodną sulfonamidową z pierścieniem indolowym, o właściwościach farmakologicznych zbliżonych do tiazydowych leków moczopędnych. Indapamid hamuje wchłanianie zwrotne sodu w części korowej nerek. Powoduje to zwiększenie wydalania sodu i chlorków w moczu, oraz w mniejszym stopniu wydalanie potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób wytwarzanie moczu i działając przeciwnadciśnieniowo.

Związany z amlodypiną

Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapniowych należącym do grupy dihydropirydyny (powolny bloker kanału wapniowego lub antagonistą wapnia) i hamuje przezłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń.

3.1.5 Przeciwwskazania

- Pacjenci poddawani dializoterapii.
- Pacjenci z nieleczoną niewyrównaną niewydolnością serca.
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min).

- Umiarkowane zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min) w przypadku produktu Triplixam zawierającego 10 mg peryndoprylu i 2,5 mg indapamidu (tj. Triplixam o mocy 10 mg + 2,5 mg + 5 mg oraz mocy 10 mg + 2,5 mg + 10 mg).
- Nadwrażliwość na substancje czynne, na inne sulfonamidy, na pochodne dihydropirydyny, nainne inhibitory ACE lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Obrzęk naczynioruchowy (obrzęk Quinckego), związany z uprzednim leczeniem inhibitorami ACE.
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży.
- Encefalopatia wątrobowa.
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby.
- Hipokaliemia.
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze.
- Wstrząs, w tym wstrząs kardiogeny.
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału serca.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Triplixam z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Triplixam przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan.
- Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym.
- Znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę.

3.1.6 Przedawkowanie

Nie ma danych dotyczących przedawkowania produktu Triplixam u ludzi.

Preparat złożony zawierający peryndopryl i indapamid

Objawy

Najbardziej prawdopodobne objawy niepożądane przedawkowania to: niedociśnienie tętnicze, niekiedy z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami, kurczami mięśni, zawrotami głowy, sennością, stanem splątania, oligurią, która może prowadzić do anurii (z powodu

hipowolemii). Mogą wystąpić zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (małe stężenie sodu, małe stężenie potasu).

Leczenie

Pierwsze czynności, jakie należy podjąć, to szybkie usunięcie zażytego produktu(ów) przez płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywowanego, a następnie uzupełnianie niedoborów wodnoelektrolitowych, w warunkach specjalistycznej opieki medycznej, aż do powrotu do wartości prawidłowych. W razie wystąpienia znacznego niedociśnienia tętniczego należy ułożyć pacjenta w pozycji na plecach z głową umieszczoną niżej. Jeżeli konieczne, należy podać we wlewie dożylnym izotoniczny roztwór chlorku sodu lub w inny sposób uzupełnić niedobory płynów. Peryndoprylat, będący czynnym metabolitem peryndoprylu, może być usuwany przez dializę.

Amlodypina

Doświadczenia z umyślnym przedawkowaniem u ludzi są ograniczone.

Objawy

Dostępne dane wskazują, że duże przedawkowanie może prowadzić do znacznego rozszerzenia naczyń obwodowych oraz możliwej odruchowej tachykardii. Donoszono o znacznym i prawdopodobnie długotrwałym obniżeniu ciśnienia tętniczego, prowadzącym do wstrząsu, w tym wstrząsu zakończonym zgonem. Rzadko notowano niekardiogeny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, mogący wystąpić z opóźnieniem (do 24-48 godzin po przyjęciu) i powodujący konieczność wspomagania oddychania. Czynniki predysponującymi mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca.

Leczenie

Klinicznie znamienne niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego podtrzymywania czynności układu sercowo-naczyniowego, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn oraz kontrolowania objętości płynów krążących i ilości wydalanego moczu. W celu przywrócenia napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia tętniczego, można zastosować lek zwężający naczynia krwionośne, pod warunkiem, że nie ma dla niego przeciwwskazań. Dożylnie podanie glukonianu wapnia może być korzystne w celu odwrócenia skutków blokady kanałów wapniowych. W niektórych przypadkach warto rozważyć płukanie żołądka. U zdrowych ochotników zastosowanie węgla aktywowanego do 2 godzin po podaniu 10 mg amlodypiny zmniejszyło szybkość absorpcji amlodypiny. Dializa najprawdopodobniej nie przyniesie spodziewanych korzyści, ponieważ amlodypina silnie wiąże się z białkami.

3.1.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane, występujące po oddzielnym podaniu peryndoprylu, indapamidu i amlodypiny to: hipokaliemia, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, parestezja, senność, zaburzenie smaku, zaburzenie widzenia, podwójne widzenie, szum uszny, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), niedociśnienie tętnicze (i objawy związane

z niedociśnieniem), kaszel, duszność, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, zaparcie, biegunka, niestrawność, nudności, wymioty, zmiana rytmu wypróżnień), świąd, wysypka, wysypka plamkowo-grudkowa, kurcze mięśni, obrzęk okolicy kostek, astenia, obrzęk i zmęczenie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podczas leczenia peryndoprylem, indapamidem lub amlodypiną obserwowano następujące działania niepożądane, uszeregowane według następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 12. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych – ChPL Triplixam®.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Peryndopryl	Indapamid	Amlodypina
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa	Bardzo rzadko	-	Niezbyt często
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	Rzadko	-	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	Niezbyt często*	-	-
	Agranulocytoza	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	-
	Niedokrwistość aplastyczna	-	Bardzo rzadko	-
	Pancytopenia	Bardzo rzadko	-	-
	Leukopenia	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Neutropenia	Bardzo rzadko	-	-
	Niedokrwistość hemolityczna	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	-
	Małopłytkowość	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	-	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia	-	Często	-
	Hipoglikemia	Niezbyt często*	-	-
	Hiperkaliemia przemijająca po przerwaniu leczenia	Niezbyt często*	-	-
	Hiponatremia	Niezbyt często*	Niezbyt często	-
	Hipochloremia	-	Rzadko	-
	Hipomagnezemia	-	Rzadko	-
	Hiperglikemia	-	-	Bardzo rzadko

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Peryndopryl	Indapamid	Amlodypina
	Hiperkalcemia	-	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	-	-	Niezbyt często
	Zmiany nastroju (w tym lęk)	Niezbyt często	-	Niezbyt często
	Depresja	Niezbyt często*	-	Niezbyt często
	Zaburzenia snu	Niezbyt często	-	-
	Stan splątania	Bardzo rzadko	-	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Często	-	Często
	Ból głowy	Często	Rzadko	Często
	Parestezja	Często	Rzadko	Niezbyt często
	Senność	Niezbyt często*	-	Często
	Niedoczulica	-	-	Niezbyt często
	Zaburzenie smaku	Często	-	Niezbyt często
	Drżenie	-	-	Niezbyt często
	Omdlenie	Niezbyt często*	Nieznana	Niezbyt często
	Wzmoczone napięcie	-	-	Bardzo rzadko
	Neuropatia obwodowa	-	-	Bardzo rzadko
	Zaburzenie pozapiramidowe (zespół pozapiramidowy)	-	-	Nieznana
	Udar, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka	Bardzo rzadko	-	-
	Możliwość wystąpienia encefalopatii wątrobowej w przypadku niewydolności wątroby	-	Nieznana	-
Zaburzenia oka	Zaburzenie widzenia	Często	Nieznana	Często
	Ostra jaskra zamkniętego kąta	-	Nieznana	-
	Wysięk naczyńiówkowy	-	Nieznana	-
	Podwójne widzenie	-	-	Często

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Peryndopryl	Indapamid	Amlodypina
	Krótkowzroczność	-	Nieznana	-
	Zamazane widzenie	-	Nieznana	-
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum uszny	Często	-	Niezbyt często
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Często	Rzadko	-
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często*	-	Często
	Tachykardia	Niezbyt często*	-	-
	Dławica piersiowa	Bardzo rzadko	-	-
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka	Bardzo rzadko	-	Bardzo rzadko
	Częstoskurcz typu <i>torsade de pointes</i> (potencjalnie zakończony zgonem)	-	Nieznana	-
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie twarzy i szyi	Rzadko*	-	Często
	Niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem)	Często	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Zapalenie naczyń krwionośnych	Niezbyt często*	-	Bardzo rzadko
	Objaw Raynauda	Nieznana	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Często	-	Niezbyt często
	Duszność	Często	-	Często
	Skurcz oskrzeli	Niezbyt często	-	-
	Eozynofilowe zapalenie płuc	Bardzo rzadko	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Często	-	Często
	Zaparcie	Często	Rzadko	Często
	Biegunka	Często	-	Często
	Niestrawność	Często	-	Często

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Peryndopryl	Indapamid	Amlodypina
	Nudności	Często	Rzadko	Często
	Wymioty	Często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często	Rzadko	Niezbyt często
	Zmiana rytmu wypróżnień	-	-	Często
	Rozrost dziąseł	-	-	Bardzo rzadko
	Zapalenie trzustki	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	-	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby	Bardzo rzadko	Nieznana	Bardzo rzadko
	Żółtaczka	-	-	Bardzo rzadko
	Nieprawidłowa czynność wątroby	-	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często	-	Niezbyt często
	Wysypka	Często	-	Niezbyt często
	Wysypka plamkowo-grudkowa	-	Często	-
	Pokrzywka	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Łysienie	-	-	Niezbyt często
	Plamica	-	Niezbyt często	Niezbyt często
	Odbarwienie skóry	-	-	Niezbyt często
	Nadmierne pocenie się	Niezbyt często	-	Niezbyt często
	Osutka	-	-	Niezbyt często
	Reakcja nadwrażliwości na światło	Niezbyt często*	Nieznana	Bardzo rzadko
	Nasilenie łuszczycy	Rzadko	-	-
	Pemfigoid	Niezbyt często*	-	-
	Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko	-	Bardzo rzadko
	Zespół Stevensa-Johnsona	-	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Peryndopryl	Indapamid	Amlodypina
	Złuszczające zapalenie skóry	-	-	Bardzo rzadko
	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	-	Bardzo rzadko	Nieznana
	Obrzęk Quinckiego	-	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	Często	Nieznana	Często
	Obrzęk okolicy kostek	-	-	Często
	Ból stawów	Niezbyt często*	-	Niezbyt często
	Oslabienie mięśni	-	Nieznana	-
	Ból mięśni	Niezbyt często*	Nieznana	Niezbyt często
	Rabdomioliza	-	Nieznana	-
	Ból pleców	-	-	Niezbyt często
	Możliwe nasilenie istniejącego wcześniej tocznia rumieniowego układowego	-	Nieznana	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia oddawania moczu	-	-	Niezbyt często
	Oddawanie moczu w nocy	-	-	Niezbyt często
	Częstomocz	-	-	Niezbyt często
	Bezmocz lub skąpomocz	Rzadko*	-	-
	Ostra niewydolność nerek	Rzadko	-	-
	Niewydolność nerek	Niezbyt często	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenie erekcji	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Ginekomastia	-	-	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Często	-	Często
	Zmęczenie	-	Rzadko	Często
	Obrzęk	-	-	Bardzo często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często*	-	Niezbyt często
	Ból	-	-	Niezbyt często
	Złe samopoczucie	Niezbyt często*	-	Niezbyt często
	Obrzęk obwodowy	Niezbyt często*	-	-

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Peryndopryl	Indapamid	Amlodypina
	Gorączka	Niezbyt często*	-	-
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	-	-	Niezbyt często
	Zmniejszenie masy ciała	-	-	Niezbyt często
	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często*	-	-
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często*	-	-
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Rzadko	-	-
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Rzadko	Nieznana	Bardzo rzadko
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie wartości hematokrytu	Bardzo rzadko	-	-
	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	-	Nieznana	-
	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi	-	Nieznana	-
	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	-	Nieznana	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadki	Niezbyt często*	-	-

* Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach.

3.1.8 Kompetencje personelu medycznego

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

3.1.9 Biorównoważność

3.1.9.1 Gao 2023

Badanie miało charakter jednośrodkowego, otwartego, randomizowanego, trójokresowego, sześcioramiennego badania krzyżowego fazy I. Badanie rekrutowało zdrowych, chińskich mężczyzn [Gao 2023].

W badaniu oceniano trzy interwencje [Gao 2023]:

- pojedyncze podanie doustne tabletki S06593 (FDC peryndopryl arginina 5 mg/indapamid 1,25 mg/amlodypina 5 mg),
- jednej tabletki S05590 (peryndopryl tert-butylaminy 4 mg/indapamid 1,25 mg),
- oraz jednej tabletki amlodypiny 5 mg.

Każdego uczestnika (n=42) zrandomizowano do jednej z trzech sekwencyjnych faz leczenia – okres 1, okres 2 i okres 3 – z trzytygodniowym okresem wymywania pomiędzy kolejnymi podaniami [Gao 2023].

Poszczególne oceniane parametry farmakokinetyczne miały zbliżone wartości zarówno w przypadku ramienia ocenianej interwencji jak i ramienia opcjonalnego [Gao 2023].

Tab. 13. Parametry farmakokinetyczne uzyskane ze stężeń peryndoprylu, peryndoprylatu, indapamidu i amlodypiny w osoczu po jednorazowym doustnym podaniu S06593 lub S05590/amlodypiny [Gao 2023].

Parametr	Jednostki	Amlodypina		Indapamid		Peryndopryl		Peryndoprylat	
		Amlodypina	S06593	S05590	S06593	S05590	S06593	S05590	S06593
AUC _{%Extra}	%	3,63 ± 1,54	3,61 ± 1,52	3,61 ± 1,49	3,37 ± 1,50	1,67 ± 1,05	1,68 ± 1,03	22,5 ± 5,53	22,6 ± 7,19
AUC _{0-∞}	h×ng/mL	168 ± 50,5	172 ± 45,2	296 ± 53,9	312 ± 65,5	48,0 ± 11,2	50,6 ± 10,9	190 ± 62,5	184 ± 76,1
AUC _{0-t}	h×ng/mL	162 ± 47,2	166 ± 42,5	286 ± 52,3	302 ± 63,9	47,2 ± 11,3	49,7 ± 10,9	149 ± 45,0	153 ± 44,1
C _{max}	ng/mL	6,30 ± 0,70	6,30 ± 0,70	18,4 ± 18,11	18,23 ± 11,3	3,20 ± 1,30	3,00 ± 1,30	9,71 ± 1,89	9,41 ± 1,83
T _{1/2}	h	45,3 ± 8,57	46,9 ± 10,4	16,6 ± 2,11	15,3 ± 2,15	0,737 ± 0,151	0,689 ± 0,0921	83,1 ± 29,2	70,4 ± 41,9
T _{max}	h	6,00 (1,50,8,00)	6,00 (1,50,8,00)	1,50 (0,750,4,00)	1,50 (0,750,3,00)	0,750 (0,500,1,50)	0,500 (0,500,1,00)	6,00 (3,00,14,00)	6,00 (4,00,12,00)
T _{lag}	h	0,0774 ± 0,129	0,128 ± 0,139	0,0854 ± 0,120	0,0577 ± 0,107	0,00610 ± 0,0390	0,00 ± 0,00	0,482 ± 0,246	0,397 ± 0,179

Parametry (oprócz T_{max}) podano jako średnią ± SD. T_{max} podano jako medianę (minimum, maksimum).

AUC_{%Extra} – procent pola pod krzywą wyekstrapolowany (ang. *Area Under the Curve - % Extrapolated*), AUC_{0-∞} – pole pod krzywą od 0 do nieskończoności (ang. *Area Under the Curve from time zero to infinity*), AUC_{0-t} – pole pod krzywą od 0 do ostatniego punktu pomiarowego (ang. *Area Under the Curve from time zero to last measurable concentration*), C_{max} – maksymalne stężenie w osoczu (ang. *Maximum plasma concentration*), T_{1/2} – okres półtrwania eliminacji (ang. *Terminal half-life*), T_{max} – czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego (ang. *Time to maximum concentration*), T_{lag} – czas opóźnienia wchłaniania (ang. *Lag time*).

Wszystkie wartości stosunków średnich geometrycznych dla porównań S06593/S05590 lub S06593/amlodypina dotyczące AUC_{0-t}, AUC_{0-∞} oraz C_{max} mieściły się w zakresie od 1,04 do 1,13 dla peryndoprylu, peryndoprylatu, indapamidu i amlodypiny [Gao 2023].

Dodatkowo 90% przedziały ufności dla AUC_{0-t}, AUC_{0-∞} i C_{max} znajdowały się w całości w granicach 80,00%-125,00% [Gao 2023].

W związku z tym uzyskane wyniki wskazują, że obie terapie były biorównoważne [Gao 2023].

Tab. 14. Ocena bioekwiwalencji peryndoprylu, peryndoprylatu, indapamidu i amlodypiny w odniesieniu do głównych parametrów farmakokinetycznych [Gao 2023].

Analit	Interwencja	C _{max}			AUC _{last}			AUC _{inf}		
		estymata punktowa	90% CI	Intra-CV	estymata punktowa	90% CI	Intra-CV	estymata punktowa	90% CI	Intra-CV
Peryndopryl	S06593/S05590	1,09	(1,01,1,18)	0,210	1,06	(1,03,1,09)	0,079	0,079	(1,03,1,09)	0,077
Peryndoprylat	S06593/S05590	1,13	(1,06,1,21)	0,181	1,04	(1,00,1,09)	0,109	1,04	(1,00,1,09)	0,105
Indapamid	S06593/S05590	1,09	(1,04,1,15)	0,139	1,05	(1,00,1,10)	0,121	1,05	(1,00,1,10)	0,119
Amlodypina	S06593/Amlodypina	1,06	(1,02,1,10)	0,093	1,04	(1,00,1,09)	0,111	1,04	(1,00,1,09)	0,109

C_{max} - maksymalne stężenie leku w osoczu (ang. *Maximum plasma concentration*), AUC_{last} - pole pod krzywą do ostatniego mierzalnego punktu (ang. *Area Under the Curve to last measurable concentration*), AUC_{inf} - pole pod krzywą od 0 do nieskończoności (ang. *Area Under the Curve extrapolated to infinity*), Intra-CV - współczynnik zmienności wewnątrzosobniczej (ang. *Intra-subject coefficient of variation*).

Nie zaobserwowano istotnych różnic w T_{max} dla peryndoprylu, peryndoprylatu, indapamidu ani amlodypiny po podaniu S06593 oraz S05590/amlodypiny [Gao 2023].

Tab. 15. Mediany i 90% przedziały ufności dla różnicy T_{max} peryndoprylu, peryndoprylatu, indapamidu i amlodypiny [Gao 2023].

Parametr	Jednostki	Amlodypina S06593-amlodypina	Indapamid S06593-S05590	Peryndopryl S06593-S05590	Peryndoprylat S06593-S05590
Mediana	h	0,00	0,00	0,00	0,00
Dolna granica CI 90%	h	-2,74	-2,23	-0,55	-3,35
Górna granica CI 90%	h	2,85	1,45	0,46	1,96

3.1.9.2 Badanie PKH-06593-001

Randomizowane, jednorazowe, dwukrotne, dwusekwencyjne badanie krzyżowe bioekwiwalencji przeprowadzono w warunkach na czczo u 36 zdrowych mężczyzn w wieku 18-40 lat [PAR 2014].

Porównywane interwencje:

- jedna tabletka Triplixam® 5/1,25/10 mg (*Les Laboratoires Servier*, Holandia),
- jedna tabletka BiPreterax® (peryndopryl 5 mg/indapamid 1,25 mg; *Les Laboratoires Servier Industrie*, Francja) + jedna tabletka Norvasc® (amlodypina 10 mg; *Pfizer*, Holandia) [PAR 2014].

Schemat obejmował 2 okresy dawkowania rozdzielone 3-tygodniowym okresem wypłukania. Do badania włączono 36 osób; 31 uczestników ukończyło oba okresy i zostało uwzględnionych w analizie farmakokinetycznej [PAR 2014].

Geometryczne średnie stosunki PER 5/IND 1,25/AML 10 / leczenie PER 5/IND 1,25 + AML 10 z 90% przedziałami ufności w niemal każdym przypadku mieściły się w standardowym

zakresie akceptacji bioekwiwalencji (80-125%), co wskazuje na biorównoważność farmakokinetyczną produktu testowego i referencyjnego [PAR 2014].

Tab. 16 Parametry farmakokinetyczne poszczególnych leków - PKH-06593-001 [PAR 2014].

Parametr	Jednostki	PER 5/IND 1,25/AML 10 (n = 31)	PER 5/IND 1,25 + AML 10 (n = 31)
Indapamid			
AUC ₇₂	h×ng/mL	195,9 (17,9%)	199,2 (18,1%)
AUC _{last}	h×ng/mL	183,4 (18,1%)	186,8 (19,1%)
C _{max}	ng/mL	12,14 (15,0%)	11,72 (17,3%)
t _{max}	h	1,5 (0,75-4,00)*	2,0 (0,75-4,00)*
Amlodypina			
AUC ₇₂	h×ng/mL	218,1 (23,1%)	218,8 (19,3%)
AUC _{last}	h×ng/mL	217,2 (22,4%)	216,1 (19,2%)
C _{max}	ng/mL	6,640 (24,3%)	6,424 (23,1%)
t _{max}	h	6,0 (3,0 - 10,0)*	6,0 (3,0 - 8,0)*
Peryndopryl			
AUC ₇₂	h×ng/mL	32,8 (26,5%)	32,6 (25,8%)
AUC _{last}	h×ng/mL	32,0 (26,9%)	32,0 (26,1%)
C _{max}	ng/mL	24,69 (33,8%)	28,67 (34,3%)
t _{max}	h	1,0 (0,50 - 2,22)*	0,75 (0,42 - 2,00)*

Średnia geometryczna (geometryczny współczynnik zmienności %)

*mediana (zakres)

AUC₇₂ - pole pod krzywą stężenie-czas, liczone do 72 godzin od podania leku (ang. *Area Under the Curve to 72 hours*); AUC_{last} - pole pod krzywą do ostatniego mierzalnego stężenia leku (ang. *Area Under the Curve to last measurable concentration*); C_{max} - najwyższe zaobserwowane stężenie; t_{max} - czas, w którym osiągnięto maksymalne stężenie; PER- peryndopryl; IND - indapamid; AML - amlodypina.

Tab. 17 Geometryczne średnie stosunki substancji (leczenie PER 5/AML 1,25/AML 10 / leczenie PER 5/IND 1,25 + AML 10) - PKH-06593-001 [PAR 2014].

Parametr	Indapamid (n = 31)	Amlodypina (n = 31)	Peryndopryl (n = 31)	Peryndoprylat (n = 31)
AUC ₇₂	98,34% (93,98%, 102,90%)	99,62% (96,33%, 103,02%)	100,86% (97,01%, 104,86%)	102,34% (98,92%, 105,86%)
AUC _{last}	98,14% (93,75%, 102,72%)	100,43% (96,55%, 104,45%)	100,46% (96,59%, 104,48%)	102,62% (98,88%, 106,50%)
C _{max}	103,51% (98,55%, 108,71%)	103,28% (98,72%, 108,04%)	86,40% (78,50%, 95,07%)	102,35% (93,35%, 112,21%)

Współczynnik geometrycznej średniej najmniejszych kwadratów (90% CI)

AUC₇₂ - pole pod krzywą stężenie-czas, liczone do 72 godzin od podania leku (ang. *Area Under the Curve to 72 hours*); AUC_{last} - pole pod krzywą do ostatniego mierzalnego stężenia leku (ang. *Area Under the Curve to last measurable concentration*); C_{max} - najwyższe zaobserwowane stężenie

Badanie biorównoważności dla mocy 5/1,25/10 mg uznano za nieakceptowalne, ponieważ 90% przedział ufności dla C_{max} peryndoprylu znajduje się poza (poniżej) przedziałem akceptacji. Jednak przeprowadzono nowe badanie biorównoważności, PKH-06593-007 (patrz rozdział 3.1.9.5), które wykazało biorównoważność między jedną tabletką o mocy 5/1,25/10 mg a schematem referencyjnym: jedną tabletką stałej kombinacji peryndopryl 5 mg/indapamid 1,25 mg oraz jedną tabletką amlodypiny 10 mg. Wyniki nowego badania mają pierwszeństwo wobec wyników pierwszego badania, ponieważ jego projekt został ulepszony. W związku z tym produkt peryndopryl/indapamid/amlodypina 5/1,25/10 mg jest akceptowalny z punktu widzenia farmakokinetycznego [PAR 2014].

3.1.9.3 Badanie PKH-06593-002

Randomizowane, jednorazowe, dwukrotne, dwusekwencyjne badanie krzyżowe bioekwiwalencji przeprowadzono w warunkach na czczo u 33 zdrowych mężczyzn w wieku 19-46 lat [PAR 2014].

Porównywane interwencje:

- jedna tabletka Triplixam® 10/2,5/5 mg (*Les Laboratoires Servier*, Holandia),
- jedna tabletka BiPreterax® (peryndopryl 10 mg/indapamid 2,5 mg; *Les Laboratoires Servier Industrie*, Francja) + jedna tabletka Norvasc® (amlodypina 5 mg; *Pfizer*, Holandia) [PAR 2014].

Schemat obejmował 2 okresy dawkowania rozdzielone 3-tygodniowym okresem wypłukania. 31 uczestników ukończyło oba okresy i zostało uwzględnionych w analizie farmakokinetycznej [PAR 2014].

Geometryczne średnie stosunki PER 10/IND 2,5/AML 5 / leczenie PER 10/IND 2,5 + AML 5 z 90% przedziałami ufności w każdym przypadku mieściły się w standardowym zakresie akceptacji bioekwiwalencji (80-125%), co wskazuje na biorównoważność farmakokinetyczną produktu testowego i referencyjnego [PAR 2014].

Tab. 18. Parametry farmakokinetyczne poszczególnych leków - badanie PKH-06593-002 [PAR 2014].

Parametr	Jednostki	PER 10/IND 2,5/AML 5 (n=31)	PER 10/IND 2,5 + AML 5 (n=31)
Indapamid			
AUC ₇₂	h×ng/mL	423,6 (29,6%)	419,3 (28,7%)
AUC _{last}	h×ng/mL	410,4 (32,3%)	408,6 (31,0%)
C _{max}	ng/mL	26,91 (22,8%)	25,79 (20,3%)
t _{max}	h	1,5 (0,75-3,00)*	2,0 (0,75-4,00)*
Amlodypina			
AUC ₇₂	h×ng/mL	93,52 (29,4%)	93,16 (25,0%)
AUC _{last}	h×ng/mL	92,78 (29,4%)	93,16 (25,0%)
C _{max}	ng/mL	2,893 (26,0%)	2,887 (23,1%)
t _{max}	h	6,0 (3,0-10,0)*	6,0 (2,0-12,0)*
Peryndopryl			
AUC ₇₂	h×ng/mL	63,83 (17,5%)	62,03 (19,8%)
AUC _{last}	h×ng/mL	63,23 (17,6%)	61,34 (20,4%)
C _{max}	ng/mL	51,14 (40,2%)	48,86 (34,0%)
t _{max}	h	0,75 (0,50-2,00)*	1,00 (0,50-2,00)*

Średnia geometryczna (geometryczny współczynnik zmienności %)

*mediana (zakres)

AUC₇₂ - pole pod krzywą stężenie-czas, liczone do 72 godzin od podania leku (ang, *Area Under the Curve to 72 hours*); AUC_{last} - pole pod krzywą do ostatniego mierzalnego stężenia leku (ang, *Area Under the Curve to last measurable concentration*); C_{max} - najwyższe zaobserwowane stężenie; t_{max} - czas, w którym osiągnięto maksymalne stężenie; PER - peryndopryl; IND - indapamid; AML - amlodypina.

Tab. 19. Geometryczne średnie stosunki substancji (leczenie PER 10/IND 2,5/AML 5 / leczenie PER 10/IND 2,5 + AML 5) - badanie PKH-06593-002 [PAR 2014].

Parametr	Indapamid (n = 31)	Amlodypina (n = 31)	Peryndopryl (n = 31)	Peryndoprylat (n = 31)
AUC ₇₂	101,02% (95,37%, 106,99%)	100,47% (97,90%, 103,08%)	102,85% (99,43%, 106,77%)	102,27% (98,57%, 106,10%)
AUC _{last}	100,44% (94,49%, 106,75%)	99,64% (96,06%, 103,32%)	103,04% (99,42%, 106,67%)	102,34% (98,26%, 106,95%)
C _{max}	104,38% (98,89%, 110,17%)	100,16% (95,46%, 105,08%)	104,12% (95,93%, 112,99%)	104,27% (97,14%, 111,91%)

Współczynnik geometrycznej średniej najmniejszych kwadratów (90% CI)

AUC₇₂ - pole pod krzywą stężenie-czas, liczone do 72 godzin od podania leku (ang. *Area Under the Curve to 72 hours*); AUC_{last} - pole pod krzywą do ostatniego mierzalnego stężenia leku (ang. *Area Under the Curve to last measurable concentration*); C_{max} - najwyższe zaobserwowane stężenie

3.1.9.4 Badanie PKH-06593-003

Randomizowane, jednorazowe, dwukrotne, dwusekwencyjne badanie krzyżowe biorównoważności przeprowadzono na czczo u 35 zdrowych mężczyzn w wieku 18-42 lat [PAR 2014].

Porównywane interwencje:

- jedna tabletka Triplixam® 10/2,5/10 mg (*Les Laboratoires Servier*, Holandia),
- jedna tabletka BiPreterax® (peryndopryl 10 mg/indapamid 2,5 mg; *Servier Industries*, Irlandia) + jedna tabletka Norvasc® (amlodypina 10 mg; *Pfizer*, Holandia) [PAR 2014].

Schemat i populacja: 2 okresy dawkowania, washout 3 tygodnie. Włączono 35 osób; 3 wycofano z przyczyn niemedycznych; 32 uwzględniono w analizie farmakokinetycznej.

Wszystkie kluczowe wskaźniki ekspozycji (AUC) i szybkości wchłaniania (C_{max}) mają 90% CI w granicach akceptacji 80-125%, co potwierdza biorównoważność farmakokinetyczną produktu testowego względem referencyjnego [PAR 2014].

Tab. 20 Parametry farmakokinetyczne poszczególnych leków - PKH-06593-003 [PAR 2014].

Parametr	Jednostki	PER 10/IND 2,5/AML 10 (n = 32)	PER 10/IND 2,5 + AML 10 (n = 32)
Indapamid			
AUC ₇₂	h×ng/mL	332,3 (19,2%)	337,2 (18,9%)
AUC _{last}	h×ng/mL	319,6 (21,3%)	327,9 (20,7%)
C _{max}	ng/mL	21,04 (20,3%)	21,00 (19,5%)
t _{max}	h	1,50 (0,75 - 3,0)*	1,50 (0,75 - 6,0)*
Amlodypina			
AUC ₇₂	h×ng/mL	191,5 (23,5%)	186,4 (24,4%)
AUC _{last}	h×ng/mL	191,6 (23,5%)	186,4 (24,4%)
C _{max}	ng/mL	5,716 (21,8%)	5,624 (22,6%)
t _{max}	h	6,0 (3,0 - 10,0)*	6,0 (3,0 - 10,0)*
Peryndopryl			
AUC ₇₂	h×ng/mL	68,92 (25,3%)	65,78 (25,0%)
AUC _{last}	h×ng/mL	68,26 (25,6%)	64,99 (25,4%)
C _{max}	ng/mL	58,90 (36,2%)	55,09 (32,2%)
t _{max}	h	0,75 (0,50 - 1,50)*	0,75 (0,42 - 3,00)*

Średnia geometryczna (geometryczny współczynnik zmienności %)

*mediana (zakres)

AUC₇₂ - pole pod krzywą stężenie-czas, liczone do 72 godzin od podania leku (ang. *Area Under the Curve to 72 hours*); AUC_{last} - pole pod krzywą do ostatniego mierzalnego stężenia leku (ang. *Area Under the Curve to last measurable concentration*); C_{max} - najwyższe zaobserwowane stężenie; t_{max} - czas, w którym osiągnięto maksymalne stężenie; PER- peryndopryl; IND - indapamid; AML - amlodypina.

Tab. 21 Geometryczne średnie stosunki substancji (leczenie PER 10/AML 2,5/AML 10 / leczenie PER 10/IND 2,5 + AML 10) - PKH-06593-003 [PAR 2014].

Parametr	Indapamid (n = 32)	Amlodypina (n = 32)	Peryndopryl (n = 32)	Peryndoprylat (n = 32)
AUC ₇₂	98,53% (95,18%, 101,98%)	102,77% (99,50%, 106,13%)	104,78% (101,05%, 108,64%)	102,47% (98,52%, 106,57%)
AUC _{last}	97,45% (93,66%, 101,38%)	-	105,04% (101,25%, 108,96%)	-
C _{max}	100,21% (95,41%, 105,25%)	101,65% (97,14%, 106,36%)	106,92% (94,69%, 120,71%)	96,90% (88,09%, 106,57%)

Współczynnik geometrycznej średniej najmniejszych kwadratów (90% CI)

AUC₇₂ - pole pod krzywą stężenie-czas, liczone do 72 godzin od podania leku (ang. *Area Under the Curve to 72 hours*); AUC_{last} - pole pod krzywą do ostatniego mierzalnego stężenia leku (ang. *Area Under the Curve to last measurable concentration*); C_{max} - najwyższe zaobserwowane stężenie

3.1.9.5 Badanie PKH-06593-007

Randomizowane, jednorazowe, dwukrotne, dwusekwencyjne badanie krzyżowe bioekwiwalencji przeprowadzono w warunkach na czczo u 53 zdrowych mężczyzn w wieku 20-44 lat [PAR 2014].

Porównywane interwencje:

- jedna tabletki Triplixam® 5/1,25/10 mg (*Les Laboratoires Servier*, Holandia),
- jedna tabletki BiPreterax® (peryndopryl 5 mg/indapamid 1,25 mg; *Les Laboratoires Servier Industrie*, Francja) + jedna tabletki Norvasc® (amlodypina 10 mg; *Pfizer*, Holandia) [PAR 2014].

Schemat obejmował 2 okresy dawkowania rozdzielone 3-tygodniowym okresem wypłukania. 52 uczestników ukończyło oba okresy i zostało uwzględnionych w analizie farmakokinetycznej [PAR 2014].

Geometryczne średnie stosunki PER 5/IND 1,25/AML 10 / leczenie PER 5/IND 1,25 + AML 10 z 90% przedziałami ufności w każdym przypadku mieściły się w standardowym zakresie akceptacji bioekwiwalencji (80-125%), co wskazuje na biorównoważność farmakokinetyczną produktu testowego i referencyjnego [PAR 2014].

Tab. 22. Parametry farmakokinetyczne poszczególnych leków -badanie PKH-06593-007 [PAR 2014].

Parametr	Jednostki	PER 5/IND 1,25/AML 10 (n = 52)	PER 5/IND 1,25 + AML 10 (n = 52)
Indapamid			
AUC ₇₂	h×ng/mL	252,3 (23,0%)*	250,7 (22,7%)
AUC _{last}	h×ng/mL	237,5 (24,8%)	237,5 (24,4%)
C _{max}	ng/mL	14,4 (23,8%)	13,9 (22,6%)
t _{max}	h	1,5 (0,75-3,00)#	2,0 (0,75-4,00)#
Amlodypina			
AUC ₇₂	h×ng/mL	178,9 (21,4%)	170,8 (25,5%)
AUC _{last}	h×ng/mL	178,9 (21,5%)	170,8 (25,5%)
C _{max}	ng/mL	4,947 (22,7%)	4,784 (24,5%)

t _{max}	h	6,01 (3,0-16,0)#	6,0 (6,0-12,0)#
Peryndopryl			
AUC ₇₂	h×ng/mL	36,6 (24,8%)	36,0 (25,7%)
AUC _{last}	h×ng/mL	35,9 (25,1%)	35,3 (25,9%)
C _{max}	ng/mL	28,67 (29,1%)	28,1 (32,2%)
t _{max}	h	0,75 (0,50-1,50)#	0,75 (0,50-2,02)#

Średnia geometryczna (geometryczny współczynnik zmienności %)

*n=51

#mediana (zakres)

AUC₇₂ - pole pod krzywą stężenie-czas, liczone do 72 godzin od podania leku (ang, *Area Under the Curve to 72 hours*); AUC_{last} - pole pod krzywą do ostatniego mierzalnego stężenia leku (ang, *Area Under the Curve to last measurable concentration*); C_{max} - najwyższe zaobserwowane stężenie; t_{max} - czas, w którym osiągnięto maksymalne stężenie; PER- peryndopryl; IND - indapamid; AML - amlodypina.

Tab. 23. Geometryczne średnie stosunki substancji (leczenie PER 5/AML 1,25/AML 10 / leczenie PER 5/IND 1,25 + AML 10) - PKH-06593-007 [PAR 2014].

Parametr	Indapamid (n = 52)	Amlodypina (n = 52)	Peryndopryl (n = 52)	Peryndoprylat (n = 52)
AUC ₇₂	100,63% (97,51%, 103,85%)*	104,79% (102,14%, 107,49%)	101,88% (98,54%, 105,33%)	102,71% (100,50%, 104,96%)*
AUC _{last}	99,98% (96,90%, 103,14%)	104,75% (102,10%, 107,46%)	101,86% (98,50%, 105,32%)	102,53% (100,33%, 104,76%)
C _{max}	103,73% (99,72%, 107,90%)	103,41% (99,14%, 107,85%)	102,11% (95,49%, 109,18%)	105,23% (99,88%, 110,85%)

*n=51

Współczynnik geometrycznej średniej najmniejszych kwadratów (90% CI)

AUC₇₂ - pole pod krzywą stężenie-czas, liczone do 72 godzin od podania leku (ang, *Area Under the Curve to 72 hours*); AUC_{last} - pole pod krzywą do ostatniego mierzalnego stężenia leku (ang, *Area Under the Curve to last measurable concentration*); C_{max} - najwyższe zaobserwowane stężenie

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Preparat Triplixam® (peryndopryl/indapamid/amlodypina) nie był dotąd i nie jest obecnie refundowany w Polsce.

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla preparatu Triplixam®

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Triplixam® ze środków publicznych, 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 (zgodnie z ChPL).

Wnioskowane jest objęcie refundacją 4 prezentacji leku Triplixam®:

- Triplixam®, 5 mg/1,25 mg/5 mg, 30 tabletek,
- Triplixam®, 5 mg/1,25 mg/10 mg, 30 tabletek,
- Triplixam®, 10 mg/2,5 mg/5 mg, 30 tabletek,
- Triplixam®, 10 mg/2,5 mg/10 mg, 30 tabletek.

Jak uzasadniono w rozdziale 3.4, w analizie uwzględniono refundację wnioskowanych preparatów Triplixam® w ramach istniejącej grupy limitowej 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone.

Alternatywnie, założono refundację wnioskowanych preparatów Triplixam® w ramach:

- nowej grupy limitowej. Włączenie leku do nowej grupy limitowej może być uzasadnione, gdyż w ramach powyższej grupy limitowej nie są dostępne leki, które również są połączeniem inhibitora konwertazy angiotensyny, diuretyka tiazydopodobnego i antagonisty wapnia;
- 36.0 grupy limitowej. Wysokość limitu finansowania za DDD dla indapamidu jest najwyższa wśród preparatów indapamidu, peryndoprylu oraz amlodypiny (art. 5 Ustawy Refundacyjnej).

Koszt miesięcznej terapii preparatem Triplixam®, nie spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności ryczałtowej (zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy). Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 11 września 2025 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2026 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2026 roku ustalono na 4 806 PLN. Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, substancje czynne wchodzące w skład preparatu Triplixam®, wymagają stosowania dłużej niż 30 dni, a miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, tj. 240,30 PLN. W związku z powyższym, preparat Triplixam® kwalifikuje się do odpłatności 30%. Umieszczenie wnioskowanych preparatów na liście 65+, nie wpływa na zmianę kategorii odpłatności, co oznacza utrzymanie odpłatności na poziomie 30%.

W związku z tym, że nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, urzędowa cena jest skalkulowana zgodnie z art. 13.3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [AEK Triplixam, Ustawa refundacyjna 2011].

Zestawienie cen leku Triplixam® przedstawiono w Tab. 24 i Tab. 25.

Tab. 24. Ceny preparatu Triplixam® - refundacja wnioskowanych preparatów w ramach grupy limitowej 44.0.

Kategoria	Triplixam®, 5 mg/1,25 mg/5 mg, 30 tabl.	Triplixam®, 5 mg/1,25 mg/10 mg, 30 tabl.	Triplixam®, 10 mg/2,5 mg/5 mg, 30 tabl.	Triplixam®, 10 mg/2,5 mg/10 mg, 30 tabl.
Cena zbytu netto [PLN]	■	■	■	■
Cena hurtowa brutto [PLN]	■	■	■	■
Cena detaliczna [PLN]	■	■	■	■
Wysokość limitu finansowania [PLN]	■	■	■	■
Odpłatność (%)	30%	30%	30%	30%

Kategoria	Triplixam®, 5 mg/1,25 mg/5 mg, 30 tabl.	Triplixam®, 5 mg/1,25 mg/10 mg, 30 tabl.	Triplixam®, 10 mg/2,5 mg/5 mg, 30 tabl.	Triplixam®, 10 mg/2,5 mg/10 mg, 30 tabl.
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	■	■	■	■
Koszt NFZ [PLN]	■	■	■	■

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

Tab. 25. Ceny preparatu Triplixam® - refundacja wnioskowanych preparatów w ramach nowej grupy limitowej.

Kategoria	Triplixam®, 5 mg/1,25 mg/5 mg, 30 tabl.	Triplixam®, 5 mg/1,25 mg/10 mg, 30 tabl.	Triplixam®, 10 mg/2,5 mg/5 mg, 30 tabl.	Triplixam®, 10 mg/2,5 mg/10 mg, 30 tabl.
Cena zbytu netto [PLN]	■	■	■	■
Cena hurtowa brutto [PLN]	■	■	■	■
Cena detaliczna [PLN]	■	■	■	■
Wysokość limitu finansowania [PLN]	■	■	■	■
Odpłatność (%)	30%	30%	30%	30%
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	■	■	■	■
Koszt NFZ [PLN]	■	■	■	■

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

Tab. 26. Ceny preparatu Triplixam® - refundacja wnioskowanych preparatów w 36.0 grupie limitowej.

Kategoria	Triplixam®, 5 mg/1,25 mg/5 mg, 30 tabl.	Triplixam®, 5 mg/1,25 mg/10 mg, 30 tabl.	Triplixam®, 10 mg/2,5 mg/5 mg, 30 tabl.	Triplixam®, 10 mg/2,5 mg/10 mg, 30 tabl.
Cena zbytu netto [PLN]	■	■	■	■
Cena hurtowa brutto [PLN]	■	■	■	■
Cena detaliczna [PLN]	■	■	■	■
Wysokość limitu finansowania [PLN]	■	■	■	■
Odpłatność (%)	30%	30%	30%	30%
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	■	■	■	■
Koszt NFZ [PLN]	■	■	■	■

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w Tab. 27.

Tab. 27. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	• Triplixam®, 5 mg/1,25 mg/5 mg, 30 tabletek
------------------------------	--

	• Triplixam®, 5 mg/1,25 mg/10 mg, 30 tabletek • Triplixam®, 10 mg/2,5 mg/5 mg, 30 tabletek • Triplixam®, 10 mg/2,5 mg/10 mg, 30 tabletek
Kategoria dostępności refundacyjnej	Refundacja apteczna, katalog A
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Refundacja w ramach 44.0 grupy limitowej (alternatywnie nowa oraz 36.0 grupa limitowa)

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla preparatu Triplixam®

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania leku Triplixam® ze środków publicznych w ramach refundacji aptecznej, 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.

Na podstawie dotychczasowej praktyki Ministra Zdrowia na potrzeby analizy założono że warunki objęcia refundacją Triplixam® w scenariuszu bazowym obejmują włączenie leku do istniejącej grupy limitowej: 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone.

Zgodnie z art. 15. p. 2 Ustawy Refundacyjnej, do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne, zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

1. tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
2. podobnej skuteczności [Ustawa Refundacyjna 2011].

Mając na uwadze fakt, że terapia 3-składnikowa jest z definicji skuteczniejsza od terapii jedno- lub dwuskładnikowej [ESC 2024], lek Triplixam® nie spełnia powyższych kryteriów (w grupie 44.0 refundowane są leki jednoskładnikowe oraz leki złożone ale dwuskładnikowe). Tym samym w naszej opinii połączenie to nie kwalifikuje się do wspólnej grupy limitowej 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone. Nie mniej mając na uwadze historyczne rozstrzygnięcia Ministra Zdrowia dotyczące podobnych połączeń (tj. RASi w skojarzeniu z diuretykiem tiazydowym lub tiazydopodobnym oraz antagonistą wapnia) w grupie limitowej 45.0, należy wnioskować, że refundacja w grupie 44.0 będzie najbardziej prawdopodobnym scenariuszem.

Mając na uwadze aspekty prawne, w ramach analizy rozważano zatem refundację wnioskowanej technologii w nowej grupie limitowej - jest to scenariusz wynikający wprost z przepisów prawa (art. 15. p. 2 Ustawy Refundacyjnej).

Kolejnym scenariuszem warunków refundacji rozważanym w ramach niniejszej analizy jest refundacja w grupie limitowej 36.0 (Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe). Scenariusz ten, podobnie jak scenariusz refundacji w grupie 44.0 nie ma podstaw w

przepisach prawa (leczenie trójkowej jest znacznie bardziej skuteczne niż leczenie jednym lekiem hipotensyjnym), nie mniej został rozważony ze względu na fakt, że wysokość limitu finansowania za DDD dla indapamidu jest najwyższa wśród substancji będących składnikami wnioskowanego leku złożonego a zatem zgodnie z art. 5 Ustawy Refundacyjnej, w przypadku, gdy lek zawiera więcej niż jedną substancję czynną za podstawę obliczeń, (...), przyjmuje się cenę DDD lub liczbę DDD substancji czynnej zawartej w tym leku o najwyższym koszcie DDD - w tym przypadku, jest to koszt indapamidu.

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie odnaleziono żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania preparatu Triplixam® lub innego preparatu złożonego, zawierającego peryndopryl/indapamid/amlodypina, stosowanego w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Na stronie AOTMiT nie odnaleziono również rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania innego złożonego preparatu, który podobnie jak wnioskowany lek składa się z połączenia inhibitora konwertazy angiotensyny, diuretyka tiazydopodobnego i antagonisty wapnia.

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla preparatów złożonych zawierających dwie substancje czynne: peryndopryl/indapamid/amlodypina. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 27.02.2026):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmsg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <https://www.nihr.ac.uk>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca//>

Tab. 28. Rekomendacje refundacyjne dla peryndoprylu/indapamidu/amlodypiny we wnioskowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2024	Nadciśnienie tętnicze pierwotne	Pozytywna opinia w sprawie refundacji leczenia nadciśnienia tętniczego pierwotnego, jako terapia alternatywna u chorych, u których uzyskano już kontrolę za pomocą ustalonej bezpłatnej terapii potrójnej perindoprylem/indapamidem i amlodypiną, przyjmowanych jednocześnie w tych samych dawkach.

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2023].

Mając na uwadze powyższe, poniżej przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, preparat Triplixam® może być stosowany u dorosłych pacjentów, u których odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego zapewniały podawane jednocześnie peryndoprylu i indapamidu w produkcie złożonym oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie w analogicznych dawkach. W związku z tym przyjęto, że jedynym odpowiednim komparatorem dla leku Triplixam® będzie leczenie polegające na jednoczesnym podawaniu peryndoprylu i indapamidu w produkcie złożonym oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym projekcie obwieszczenia MZ (z dnia 17.06.2026) w Polsce refundowane są preparaty zawierające peryndopryl i indapamid w produkcie złożonym (grupa 44.0 – inhibitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone) oraz amlodypinę w oddzielnym preparacie (grupa 41.0 – antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny).

Wykaz technologii opcjonalnych uwzględnionych w niniejszej analizie przedstawiono w Aneksie 1.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 29.

Tab. 29. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie
Peryndopryl i indapamid w produkcie złożonym oraz amlodypina w oddzielnym preparacie (wszystkie substancje są aktualnie refundowane) w dawkach jak w produkcie Triplixam®, tj.: • Peryndopryl/indapamid 5 mg/1,25 mg + amlodypina 5 mg; • Peryndopryl/indapamid 5 mg/1,25 mg + amlodypina 10 mg;	Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, uwzględniono, że komparatorem dla ocenianego leku będzie leczenie polegające na jednoczesnym podawaniu peryndoprylu i indapamidu w produkcie złożonym oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie. W ramach niniejszej analizy uwzględniono preparaty, które zostaną najprawdopodobniej zastąpione przez produkt Triplixam®.

Komparator	Uzasadnienie
• Peryndopryl/indapamid 10 mg/2,5 mg + amlodypina 5 mg; • Peryndopryl/indapamid 10 mg/2,5 mg + amlodypina 10 mg.	

4.2 Charakterystyka wybranych komparatorów

4.2.1 Peryndopryl/indapamid

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dla peryndoprylu/indapamidu, które opracowano na podstawie ChPL dla leku Indix Combi® – preparat znajdujący się na liście refundacyjnej. W Tab. 30 podsumowano charakterystykę peryndoprylu/indapamidu [ChPL Indix Combi].

Tab. 30. Charakterystyka komparatorów – peryndopryl/indapamid.

Nazwa handlowa, postać i dawka	Indix Combi®, tabletki 5 mg/ 1,25 mg; 10 mg/ 2,5 mg
Kod ATC	C09BA04
Substancja czynna	Peryndopryl i indapamid
Wskazanie	Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego, wskazane u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu samego peryndoprylu.
Dawkowanie	Jedna tabletka powlekana raz na dobę, najlepiej przyjmowana rano przed posiłkiem.
Droga podania	Podanie doustne

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitor ACE). Enzym ten przekształca angiotensynę I w angiotensynę II, substancję kurczącą naczynia; dodatkowo enzym konwertujący pobudza wydzielanie aldosteronu w korze nadnerczy oraz pobudza rozkład bradykininy, substancji rozszerzającej naczynia, do nieczynnych heptapeptydów. Skutkiem powyższego jest: - zmniejszenie wydzielania aldosteronu; - zwiększenie aktywności reninowej osocza, ponieważ aldosteron przestaje wywoływać ujemne sprzężenie zwrotne; - zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego, zwłaszcza w łożysku naczyniowym mięśni i w nerkach, bez towarzyszącego zatrzymania soli i wody oraz odruchowej tachykardii (w długotrwałym leczeniu). Działanie przeciwnadciśnieniowe peryndoprylu występuje także u pacjentów z małym lub prawidłowym stężeniem reniny. Peryndopryl działa za pośrednictwem swojego czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Inne metabolity są nieaktywne. Peryndopryl zmniejsza pracę mięśnia sercowego przez: - działanie rozszerzające naczynia żylne, prawdopodobnie na drodze modyfikacji metabolizmu prostaglandyn: zmniejsza obciążenie wstępne (preload); - zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego: zmniejsza obciążenie następcze (afterload). Badania przeprowadzone u pacjentów z niewydolnością serca wykazały: - zmniejszenie ciśnienia napełniania lewej i prawej komory; - zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego; - zwiększenie pojemności minutowej serca i poprawę wskaźnika sercowego; - zwiększenie całkowitych regionalnych przepływów przez mięśnie. Wyniki testu wysiłkowego uległy również poprawie. Indapamid jest pochodną sulfonamidową z pierścieniem indolowym, o właściwościach farmakologicznych zbliżonych do tiazydowych leków moczopędnych. Indapamid hamuje wchłanianie zwrotne sodu w części korowej nerek. Powoduje to zwiększenie wydalania sodu i chlorków w moczu, oraz w mniejszym stopniu wydalanie potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób wytwarzanie moczu i działając przeciwnadciśnieniowo.
---	--

Źródło: ChPL Indix Combi

4.2.1.1 Zarejestrowane wskazania

Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego, wskazane u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu samego peryndoprylu.

4.2.1.2 Dawkowanie i sposób podania

Jedna tabletka powlekana mg raz na dobę, najlepiej przyjmowana rano przed posiłkiem. Jeżeli jest to możliwe, zaleca się indywidualne dostosowanie dawki z użyciem poszczególnych składników produktu. Produkt Indix Combi, 5 mg + 1,25 mg należy stosować, gdy ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu produktu Indix Combi, 2,5 mg + 0,625 mg (jeżeli dotyczy). Jeżeli jest to klinicznie właściwe, można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na leczenie produktem Indix Combi, 5 mg + 1,25 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Leczenie należy rozpocząć w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego krwi oraz czynności nerek.

Niewydolność nerek

W przypadkach ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) stosowanie produktu Indix Combi jest przeciwwskazane. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30 - 60 ml/min) zaleca się rozpoczęcie leczenia od odpowiedniej dawki jednej z substancji czynnych produktu złożonego. U pacjentów z klirens kreatyniny większym lub równym 60 ml/min nie jest wymagana modyfikacja dawki. Zazwyczaj stosowana kontrola leczenia obejmuje częste oznaczanie stężenia kreatyniny i potasu.

Niewydolność wątroby

W ciężkiej niewydolności wątroby leczenie jest przeciwwskazane. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby nie jest wymagana modyfikacja dawki.

Dzieci i młodzież

Dotychczas nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności peryndoprylu z indapamidem u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne. Nie należy stosować produktu leczniczego Indix Combi u dzieci oraz młodzieży.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.2.1.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: peryndopryl i leki moczopędne; kod ATC: C09BA04

Mechanizm działania

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitor ACE). Enzym ten przekształca angiotensynę I w angiotensynę II, substancję kurczącą naczynia; dodatkowo enzym konwertujący pobudza wydzielanie aldosteronu w korze nadnerczy oraz pobudza rozkład bradykininy, substancji rozszerzającej naczynia, do nieczynnych heptapeptydów.

Skutkiem powyższego jest:

- zmniejszenie wydzielania aldosteronu;
- zwiększenie aktywności reninowej osocza, ponieważ aldosteron przestaje wywoływać ujemne sprzężenie zwrotne;
- zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego, zwłaszcza w łożysku naczyniowym mięśni i w nerkach, bez towarzyszącego zatrzymania soli i wody oraz odruchowej tachykardii (w długotrwałym leczeniu).

Działanie przeciwnadciśnieniowe peryndoprylu występuje także u pacjentów z małym lub prawidłowym stężeniem reniny. Peryndopryl działa za pośrednictwem swojego czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Inne metabolity są nieaktywne.

Peryndopryl zmniejsza pracę mięśnia sercowego przez:

- działanie rozszerzające naczynia żylne, prawdopodobnie na drodze modyfikacji metabolizmu prostaglandyn: zmniejsza obciążenie wstępne (*preload*);
- zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego: zmniejsza obciążenie następcze (*afterload*).

Badania przeprowadzone u pacjentów z niewydolnością serca wykazały: - zmniejszenie ciśnienia napętniania lewej i prawej komory;

- zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego;
- zwiększenie pojemności minutowej serca i poprawę wskaźnika sercowego;
- zwiększenie całkowitych regionalnych przepływów przez mięśnie.

Wyniki testu wysiłkowego uległy również poprawie.

Indapamid jest pochodną sulfonamidową z pierścieniem indolowym, o właściwościach farmakologicznych zbliżonych do tiazydowych leków moczopędnych. Indapamid hamuje wchłanianie zwrotne sodu w części korowej nerek. Powoduje to zwiększenie wydalania sodu i chlorków w moczu, oraz w mniejszym stopniu wydalanie potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób wytwarzanie moczu i działając przeciwnadciśnieniowo.

4.2.1.4 Przeciwwskazania

Związane z peryndoprylem:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na inne inhibitory ACE,
- Obrzęk naczynioruchowy (obrzęk Quincke'go) w wywiadzie związany z uprzednim leczeniem inhibitorami ACE,
- Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy,
- Drugi i trzeci trymestr ciąży,
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Indix Combi z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$),
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia peryndoprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem,
- Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym,
- Znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę.

Związane z indapamidem:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne sulfonamidy,

- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min),
- Encefalopatia wątrobowa,
- Ciężka niewydolność wątroby,
- Hipokaliemia,

Związane z produktem Indix Combi:

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Z powodu braku wystarczającego doświadczenia terapeutycznego, produktu Indix Combi nie należy stosować:

- U pacjentów poddawanych dializie,
- U pacjentów z nieleczoną niewyrównaną niewydolnością serca.

4.2.1.5 Przedawkowanie

Objawy

Najbardziej prawdopodobnym objawem po przedawkowaniu jest niedociśnienie tętnicze, niekiedy z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami, bolesnymi skurczami mięśni, zawrotami głowy, sennością, stanem splątania lub oligurią, która może prowadzić do anurii (z powodu hipowolemii). Mogą wystąpić zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (małe stężenie sodu, małe stężenie potasu).

Postępowanie w przypadku przedawkowania leku

Pierwsze czynności, jakie należy podjąć, to szybkie usunięcie zażytego produktu poprzez płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywowanego, a następnie uzupełnianie niedoborów wodnoelektrolitowych, w warunkach specjalistycznej opieki medycznej, aż do powrotu do wartości prawidłowych. W razie wystąpienia znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego należy ułożyć pacjenta w pozycji na plecach z głową umieszczoną niżej. Jeżeli konieczne, należy podać dożylnie izotoniczny roztwór chlorku sodu lub w inny sposób uzupełnić niedobory płynów.

Peryndoprylat, będący czynnym metabolitem peryndoprylu, może być usuwany przez dializę.

4.2.1.6 Działania niepożądane

Stosowanie peryndoprylu hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron, powodując zmniejszenie utraty potasu wywołanej indapamidem. Hipokaliemia (stężenie potasu < 3,4 mmol/l) wystąpiła u 2% pacjentów leczonych peryndoprylu tozylanem.

Najczęściej zgłaszane i obserwowane działania niepożądane to:

- po podaniu peryndoprylu: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, parestezje, zaburzenie smaku, zaburzenia widzenia, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szum uszny, niedociśnienie tętnicze, kaszel, duszność, ból brzucha, zaparcie, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty, świąd, wysypka, kurcze mięśni i astenia.

- po podaniu indapamidu: hipokaliemia, reakcje nadwrażliwości, głównie skórne, u osób z predyspozycją do reakcji alergicznych i astmatycznych oraz wysypek plamkowo-grudkowych.

Podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu do obrotu były obserwowane następujące działania niepożądane, które pogrupowano według następującej częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

Tab. 31. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych – ChPL Indix Combi®.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Peryndopryl	Indapamid
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	Niezbyt często*	-
	Agranulocytoza	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość aplastyczna - Bardzo rzadko	-	Bardzo rzadko
	Pancytopenia	Bardzo rzadko	-
	Leukopenia	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Neutropenia	Bardzo rzadko	-
	Niedokrwistość hemolityczna	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Małopłytkowość	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (reakcje, głównie skórne, u pacjentów z predyspozycją do reakcji alergicznych i astmatycznych)	-	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	Rzadko	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia	-	Często
	Hipoglikemia	Niezbyt często*	-
	Hiperkaliemia, przemijająca po przerwaniu leczenia	Niezbyt często*	-
	Hiponatremia	Niezbyt często*	Nieznana
	Hipochloremia	-	Rzadko
	Hipomagnezemia	-	Rzadko

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Peryndopryl	Indapamid
	Hiperkalcemia	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	Zmiana nastroju	Niezbyt często	-
	Zaburzenia snu	Niezbyt często	-
	Depresja	Niezbyt często*	-
	Splątanie	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Często	-
	Ból głowy	Często	Rzadko
	Parestezje	Często	Rzadko
	Zaburzenia smaku	Często	-
	Senność	Niezbyt często*	-
	Omdlenie	Niezbyt często*	Nieznana
	Udar, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka	Bardzo rzadko	-
	Możliwe wystąpienie encefalopatii wątrobowej w przypadku niewydolności wątroby	-	Nieznana
Zaburzenia oka	Zaburzenie widzenia	Często	Nieznana
	Wysięk naczyniówkowy	-	Nieznana
	Ostra krótkowzroczność	-	Nieznana
	Ostra jaskra zamkniętego kąta	-	Nieznana
	Zamazane widzenie	-	Nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Często	Rzadko
	Szum uszny	Często	-
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często*	-
	Tachykardia	Niezbyt często*	-
	Dławica piersiowa	Bardzo rzadko	-
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Peryndopryl	Indapamid
	Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka	Bardzo rzadko	-
	Częstoskurcz typu <i>torsade de pointes</i> (potencjalnie zakończony zgonem)	-	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem)	Często	Bardzo rzadko
	Zapalenie naczyń krwionośnych	Niezbyt często*	-
	Nagle zaczerwienienie twarzy i szyi	Rzadko*	-
	Objaw Raynauda	Nieznana	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Często	-
	Duszność	Często	-
	Skurcz oskrzeli	Niezbyt często	-
	Eozynofilowe zapalenie płuc	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Często	-
	Zaparcie	Często	Rzadko
	Biegunka	Często	-
	Niestrawność	Często	-
	Nudności	Często	Rzadko
	Wymioty	Często	Niezbyt często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często	Rzadko
	Zapalenie trzustki	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Obrzęk naczynioruchowy trzustki	Bardzo rzadko	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby	Bardzo rzadko	Nieznana
	Zaburzenia czynności wątroby	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często -	-
	Wysypka	Często	-
	Wysypka plamkowo-grudkowa	-	Często
	Pokrzywka	Niezbyt często	Bardzo rzadko
	Obrzęk naczynioruchowy	Niezbyt często	Bardzo rzadko
	Plamica	-	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Peryndopryl	Indapamid
	Nadmierne pocenie	Niezbyt często	-
	Reakcja nadwrażliwości na światło	Niezbyt często*	Nieznana
	Pemfigoid	Niezbyt często*	-
	Nasilenie łuszczycy	Rzadko*	-
	Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko	-
	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	-	Bardzo rzadko
	Zespół Stevensa-Johnsona	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	Często	Bardzo rzadko
	Możliwe nasilenie istniejącego wcześniej ostrego tocznia rumieniowatego uogólnionego	-	Nieznana
	Ból stawów	Niezbyt często*	-
	Ból mięśni	Niezbyt często*	Nieznana
	Rabdomioliza	-	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek	Niezbyt często	Bardzo rzadko
	Bezmocz lub skąpomocz	Rzadko	-
	Ostra niewydolność nerek	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Często	-
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często*	-
	Złe samopoczucie	Niezbyt często*	-
	Obrzęk obwodowy	Niezbyt często*	-
	Gorączka	Niezbyt często*	-
	Zmęczenie	-	Rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często*	-
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często*	-

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Peryndopryl	Indapamid
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Rzadko	-
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Rzadko	Nieznana
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu	Bardzo rzadko	-
	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi	-	Nieznana
	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	-	Nieznana
	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	-	Nieznana
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadki	Niezbyt często*	-

* Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach.

Opis wybranych działań niepożądanych

Podczas II i III fazy badań porównujących stosowanie indapamidu w dawce 1,5 mg i 2,5 mg, analiza stężenia potasu w osoczu wykazała wpływ indapamidu zależny od dawki:

- indapamid w dawce 1,5 mg: stężenie potasu w osoczu $<3,4$ mmol/l obserwowano u 10% pacjentów i $<3,2$ mmol/l u 4% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,23 mmol/l.
- indapamid w dawce 2,5 mg: stężenie potasu w osoczu $<3,4$ mmol/l obserwowano u 25% pacjentów i $<3,2$ mmol/l u 10% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,41 mmol/l.

4.2.1.7 Kompetencje personelu medycznego

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanym działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

4.2.2 Amlodypina

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dla amlodypiny, które opracowano na podstawie ChPL dla leku Apo-Amlo® – preparat znajdujący się na liście refundacyjnej. W Tab. 32 podsumowano charakterystykę amlodypiny [ChPL Apo-Amlo].

Tab. 32. Charakterystyka komparatorów – amlodypina.

Nazwa handlowa, postać i dawka	Apo-Amlo®, tabletki 5 mg i 10 mg
Kod ATC	C08CA01

Substancja czynna	Amlodypina
Wskazanie	Nadciśnienie tętnicze Przewlekła, stabilna dławica piersiowa Naczynioskurczowa dławica piersiowa (typu Prinzmetala)
Dawkowanie	Dawka początkowa wynosi zwykle 5 mg amlodypiny raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do dawki maksymalnej 10 mg na dobę w zależności od reakcji na leczenie.
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Amlodypina jest antagonistą napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (powolny inhibitor kanału wapniowego lub antagonistą jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń. Mechanizm działania obniżającego ciśnienie amlodypiny jest wynikiem bezpośredniego rozkurczania mięśni gładkich naczyń krwionośnych.

Źródło: ChPL Apo-Amlo

4.2.2.1 Zarejestrowane wskazania

- Nadciśnienie tętnicze.
- Przewlekła, stabilna dławica piersiowa.
- Naczynioskurczowa dławica piersiowa (typu Prinzmetala).

4.2.2.2 Dawkowanie i sposób podania

W nadciśnieniu tętniczym i chorobie niedokrwiennej serca, dawka początkowa wynosi zwykle 5 mg amlodypiny raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do dawki maksymalnej 10 mg na dobę, w zależności od reakcji na leczenie.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, Apo-Amlo stosowano jednocześnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami alfa-adrenolitycznymi, lekami beta-adrenolitycznymi oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, leków blokujących receptory betaadrenergiczne oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny nie wymaga modyfikowania dawki amlodypiny.

Sposób podania: tabletki do podawania doustnego

4.2.2.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórczy antagoniści wapnia o dominującym działaniu naczyniowym.

Kod ATC: C08CA01

Amlodypina jest antagonistą napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (powolny inhibitor kanału wapniowego lub antagonistą jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń krwionośnych.

Mechanizm działania obniżającego ciśnienie amlodypiny jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczowego na mięśnie gładkie naczyń. Dokładny mechanizm łagodzenia objawów dławicy piersiowej w czasie stosowania amlodypiny nie jest w pełni wyjaśniony,

jednak amlodypina zmniejsza niedotlenienie mięśnia serca poprzez dwa następujące rodzaje działań:

1. Amlodypina rozszerza tętniczki przedwłosowate i w ten sposób zmniejsza opór obwodowy (obciążenia następne). Ponieważ częstość skurczów serca pozostaje niezmienną, działanie to zmniejsza zużycie energii przez mięsień sercowy i jego zapotrzebowanie na tlen.
2. Mechanizm działania amlodypiny obejmuje także prawdopodobnie rozszerzenie dużych tętnic i tętniczek wieńcowych zarówno w obszarach niezmiennych, jak i zmienionych wskutek niedokrwienia. Zwiększa to zaopatrzenie w tlen u chorych ze skurczem naczyń wieńcowych (angina Prinzmetala).

U chorych z nadciśnieniem tętniczym podawanie produktu leczniczego raz na dobę powoduje klinicznie znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, przez cały 24-godzinny okres obserwacji. Z uwagi na powolny początek działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownych spadków ciśnienia tętniczego.

U pacjentów z dławicą piersiową podanie amlodypiny w pojedynczej dawce dobowej wydłuża czas możliwego do wykonania wysiłku fizycznego, czas do wystąpienia bólu wieńcowego oraz czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm, zmniejsza też zarówno częstość występowania napadów dławicowych, jak i liczbę stosowanych tabletek glicerolu triazotanu.

Nie stwierdzono, żeby amlodypina powodowała jakiejkolwiek niekorzystne działania metaboliczne ani zmieniała profil lipidowy osocza. Amlodypina nadaje się do stosowania u pacjentów z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

4.2.2.4 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na pochodne dihydropirydyny, amlodypinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciężkie niedociśnienie.
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. znaczne zwężenie zastawki aorty).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału serca.

4.2.2.5 Przedawkowanie

U ludzi doświadczenie z zamierzonym przedawkowaniem jest ograniczone.

Objawy

Dostępne dane sugerują, że znaczne przedawkowanie może spowodować nadmierne rozszerzenie obwodowych naczyń krwionośnych z odruchową tachykardią. Opisywano znaczne i prawdopodobnie długotrwałe niedociśnienie układowe, w tym wstrząs zakończony zgonem. Rzadko notowano niekardiogeny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, mogący wystąpić z opóźnieniem (do 24-48 godzin po przyjęciu) i powodujący konieczność wspomagania oddychania. Czynniki predysponującymi mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca.

Leczenie

Klinicznie istotne niedociśnienie po przedawkowaniu amlodypiny wymaga aktywnego podtrzymywania czynności układu krążenia, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn i kontrolowania objętości krwi krążącej i ilości wydalanego moczu. Lek zwężający naczynia krwionośne może przywrócić napięcie ścian naczyń i ciśnienie tętnicze, pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego zastosowania. Dożylne podanie glukonianu wapnia może być korzystne w celu przeciwdziałania blokadzie kanałów wapniowych. W niektórych przypadkach może być korzystne płukanie żołądka. U zdrowych ochotników wykazano, że podanie węgla aktywnego do 2 godzin po zażyciu 10 mg amlodypiny zmniejsza wchłanianie leku. Ponieważ amlodypina w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, dializa będzie najprawdopodobniej mało skuteczna.

4.2.2.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowane działania niepożądane związane z leczeniem obejmowały: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, zaczerwienienie twarzy, ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek, obrzęk oraz zmęczenie.

Poniższe działania niepożądane zaobserwowano podczas leczenia amlodypiną z następującą częstością występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 33. Tabela zestawienia działań niepożądanych – ChPL ApoAmlo®

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenna, zmiany nastroju (w tym niepokój), depresja
	Rzadko	Splątanie
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Senność, zawroty głowy, ból głowy (szczególnie na początku leczenia)
	Niezbyt często	Drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, parastezja
	Bardzo rzadko	Hipertonia, neuropatia obwodowa
	Częstość nieznana	Zaburzenia pozapiramidowe

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia widzenia (w tym widzenie podwójne)
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szum uszny
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca
	Niezbyt często	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)
	Bardzo rzadko	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nagle zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy
	Niezbyt często	Niedociśnienie tętnicze
	Bardzo rzadko	Zapalenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Duszność
	Bardzo rzadko	Kaszel, nieżyt błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, nudności, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie)
	Niezbyt często	Wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej
	Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Łysienie, plamica, odbarwienie skóry, nadmierna potliwość, świąd, wysypka, osutka, pokrzywka
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, rumień
		wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
	Częstość nieznana	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Obrzęk okolicy kostek, kurcze mięśni
	Niezbyt często	Ból stawów, ból mięśni, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, zwiększona częstość oddawania moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Impotencja, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Obrzęk
	Często	Uczucie zmęczenia, osłabienie
	Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała

4.2.2.7 Kompetencje personelu

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych, uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej, kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe, mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*), to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Punkty oceniające śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak również częstość występowania incydentów zawału, udaru, należą do najistotniejszych punktów końcowych, które powinny być brane pod uwagę w przypadku oceny terapii nadciśnienia tętniczego. Jednak, ze względu na krótki horyzont czasowy badań (od 3 do 5 lat) oraz fakt, że nie mają zastosowania w codziennej praktyce klinicznej, najczęściej nie są uwzględniane w badaniach prowadzonych w grupie pacjentów z NT [Hansson 1998]. Jak podkreślono w publikacji Hansson 1998, ze względu na brak możliwości oceny twardych punktów końcowych, w badaniach dotyczących NT bardzo często uwzględniane są surogatowe punkty końcowe, do których należy między innymi pomiar ciśnienia krwi – najczęściej stosowany surogatowy punkt końcowy, łatwy do zmierzenia i oceny w rutynowej praktyce klinicznej oraz stanowiący silny wskaźnik ryzyka sercowo-naczyniowego.

Również w wytycznych EMA, dotyczących projektowania badań klinicznych dla produktów leczniczych stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, podkreślono, że redukcja nadciśnienia tętniczego jest ważnym surogatowym punktem końcowym umożliwiającym ocenę, czy główny cel (tj. zapobieganie śmiertelności i chorobowości związanej z wysokim CT) leczenia nadciśnienia można osiągnąć za pomocą stosowania danego środka hipotensyjnego [EMA 2016]. Do innych wtórnych punktów końcowych wymienionych w wytycznych EMA należy odpowiedź na leczenie (odsetek pacjentów z normalizacją CT tj. redukcja SBP <140 mm Hg i DBP <90 mm Hg i/lub redukcja SBP $\geq$ 20 mm Hg i/lub DBP $\geq$ 10 mm Hg) [EMA 2016].

Ponadto, jakość życia chorych na nadciśnienie tętnicze jest gorsza względem zdrowych osób, powyższy aspekt powinien również zostać uwzględniony w zakresie ocenianych efektów leczenia.

W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, ocenianymi punktami końcowymi będą:

- w zakresie skuteczności:

- zmiana ciśnienia tętniczego (skurczowego oraz rozkurczowego);
 - odpowiedź na leczenie;
 - kontrola ciśnienia krwi;
- jakość życia;
- w zakresie bezpieczeństwa:
 - wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w zidentyfikowanych badaniach klinicznych.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej będą włączane poprawnie zaprojektowane, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (badania RCT, ang. *randomized controlled trial*). Poszukiwane będą badania, w których wnioskowaną interwencję tj. peryndopryl/indapamid/amlodypina podawaną w jednej tabletkie porównywano z peryndoprylem/indapamidem oraz amlodypiną stosowanymi w postaci dwóch tabletek. Poszukiwane będą badania bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku identyfikacji takich dowodów badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego.

Do przeglądu opracowań wtórnych włączane będą badania noszące znamiona przeglądów systematycznych literatury.

W zakresie analizy efektywności praktycznej uwzględnione będą badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie peryndoprylu/indapamidu/amlodypiny w jednej tabletkie w analizowanej populacji pacjentów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania 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 (zgodnie z ChPL).

Analizy przeprowadzone zostaną w porównaniu do terapii peryndoprylu/indapamidu i amlodypiny podawanymi jednocześnie w takich dawkach co we wnioskowanym preparacie, ale w postaci dwóch oddzielnych preparatów. Cel analizy obejmuje również ocenę aspektów ekonomicznych (w zależności od wyników analizy klinicznej, poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz ocenę wpływu na budżet, związanego z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 34.

Tab. 34. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

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; • kontrola ciśnienia; Jakość życia. W zakresie bezpieczeństwa: • wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w zidentyfikowanych badaniach klinicznych.
Typ badań (S)	Badania pierwotne: prospektywne, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne.

Kryterium	Charakterystyka
	Opracowania wtórne noszące znamiona przeglądów systematycznych literatury. Efektywność praktyczna: badania (prospektywne, retrospektywne, obserwacyjne, wielo- lub jednoramienne) lub rejestry przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej.

Aneks 1. Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Tab. 35. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych refundowanych ze środków publicznych (NFZ).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Amlodipini besilas	ApoAmlo, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991322885	2025-10-01 - dla kolumny N, 2025-10-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	5,50	5,94	6,48	11,22	11,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,37
Amlodipini besilas	ApoAmlo, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991322816	2025-04-01 - dla kolumny N, 2025-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	2,80	3,02	3,56	6,31	6,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	1,89

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Amlodipinum	Adipine, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990642267	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata 6 miesięcy - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	7,90	8,53	9,07	13,81	13,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,14
Amlodipinum	Adipine, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990642311	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata 6 miesięcy - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	4,70	5,08	5,62	8,37	8,37	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,51
Amlodipinum	Agen 10, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991099022	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata 6 miesięcy - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	8,70	9,40	9,96	14,70	14,70	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,41

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Amlodipinum	Agen 10, tabl., 10 mg	60 szt.	05909991067540	2025-07-01 - dla kolumny N, 2025-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	15,60	16,85	17,86	25,25	25,25	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	7,58
Amlodipinum	Agen 5, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991098926	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata 6 miesięcy - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	4,35	4,70	5,24	7,99	7,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,40
Amlodipinum	Agen 5, tabl., 5 mg	60 szt.	05909991067533	2025-07-01 - dla kolumny N, 2025-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	7,80	8,42	8,96	13,70	13,70	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,11

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Amlodipinum	Aldan, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991008734	2024-07-01 - dla kolumny N, 2024-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	9,90	10,69	11,33	16,07	16,07	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,34
Amlodipinum	Aldan, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991008635	2024-07-01 - dla kolumny N, 2024-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	5,10	5,51	6,05	8,80	8,80	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,38
Amlodipinum	Almeta, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991068073	2025-04-01 - dla kolumny N, 2025-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata 9 miesięcy - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	9,70	10,48	11,10	15,84	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,75

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Amlodipinum	Almeta, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991067977	2025-04-01 - dla kolumny N, 2025-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata 9 miesięcy - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	4,85	5,24	5,78	8,53	8,53	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,56
Amlodipinum	Amlodipine Bluefish, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990800551	2025-10-01 - dla kolumny N, 2025-10-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	6,14	6,63	7,17	11,91	11,91	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,57
Amlodipinum	Amlodipine Bluefish, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990800469	2025-10-01 - dla kolumny N, 2025-10-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	3,45	3,73	4,27	7,02	7,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,11

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Amlodipinum	Amlodipine Medreg, tabl., 10 mg	30 szt.	08595566452827	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	5,50	5,94	6,48	11,22	11,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,37
Amlodipinum	Amlodipine Medreg, tabl., 5 mg	30 szt.	08595566452926	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	2,75	2,97	3,51	6,26	6,26	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	1,88
Amlodipinum	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991478148	2026-01-01 - dla kolumny N, 2026-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	8,80	9,50	10,08	14,82	14,82	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,45

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Amlodipinum	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991464462	2025-04-01 - dla kolumny N, 2025-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	8,80	9,50	10,08	14,82	14,82	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,45
Amlodipinum	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991511449	2023-11-01 - dla kolumny N, 2023-11-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	8,85	9,56	10,13	14,87	14,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,46
Amlodipinum	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990048977	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata 6 miesięcy - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	11,23	12,13	12,85	17,59	17,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	5,28

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Amlodipinum	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990048939	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata 6 miesięcy - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	5,62	6,07	6,61	9,36	9,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,84
Amlodipinum	Amlozek, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990799817	2024-04-01 - dla kolumny N, 2024-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	13,73	14,83	15,71	20,45	18,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	6,66
Amlodipinum	Amlozek, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990799718	2024-04-01 - dla kolumny N, 2024-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	9,78	10,56	11,20	13,95	9,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	6,69

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Amlodipinum	Cardilopin, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990907519	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata 6 miesięcy - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	9,00	9,72	10,30	15,04	15,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,51
Amlodipinum	Cardilopin, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990907410	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata 6 miesięcy - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	4,50	4,86	5,40	8,15	8,15	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,45
Amlodipinum	Normodipine, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990993116	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata 6 miesięcy - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	7,86	8,49	9,03	13,77	13,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,13

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Amlodipinum	Normodipine, 5 mg	30 szt.	05909990993017	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata 6 miesięcy - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	3,90	4,21	4,75	7,50	7,50	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,25
Amlodipinum	Tenox, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990963119	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata 6 miesięcy - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	9,70	10,48	11,10	15,84	15,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,75
Amlodipinum	Tenox, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990963010	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata 6 miesięcy - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	4,85	5,24	5,78	8,53	8,53	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,56

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Amlodipinum	Tenox, tabl., 5 mg	90 szt.	05909990421824	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata 6 miesięcy - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	14,55	15,71	16,65	23,03	23,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	6,91
Amlodipinum	Vilpin, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991042912	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata 6 miesięcy - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	8,96	9,68	10,26	15,00	15,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,50
Amlodipinum	Vilpin, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990621217	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata 6 miesięcy - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	4,48	4,84	5,38	8,13	8,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,44

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Perindopril tosilas + Indapamidum	Indix Combi, tabl. powł., 10+2,5 mg	30 szt.	05909991316600	2025-10-01 - dla kolumny N, 2025-10-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	20,00	21,60	22,90	26,31	11,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	ryczałt	20,82
Perindopril tosilas + Indapamidum	Indix Combi, tabl. powł., 5+1,25 mg	30 szt.	05909991050344	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	12,40	13,39	14,19	16,12	5,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	ryczałt	13,37
Perindoprilum argininum + Indapamidum	Noliprel Bi-Forte, tabl. powł., 10+2,5 mg	30 szt.	05909990707782	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	32,96	35,60	37,74	41,15	11,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	ryczałt	32,09

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Perindoprilum argininum + Indapamidum	Noliprel Forte, tabl. powł., 5+1,25 mg	30 szt.	05909990055029	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	21,72	23,46	24,86	26,79	5,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	ryczałt	21,64
Perindoprilum argininum + Indapamidum	Tertensif Bi-Kombi, tabl. powł., 10+2,5 mg	30 szt.	05909990715206	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	32,96	35,60	37,74	41,15	11,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	ryczałt	32,09
Perindoprilum argininum + Indapamidum	Tertensif Kombi, tabl. powł., 5+1,25 mg	30 szt.	05909990055678	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	21,72	23,46	24,86	26,79	5,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	ryczałt	21,64

Spis rysunków

Rys. 1. Patofizjologia podwyższonego ciśnienia tętniczego i nadciśnienia tętniczego.	12
Rys. 2. Zasady rozpoznania nadciśnienia tętniczego [PTNT 2024].....	13
Rys. 3. Powikłania związane z nadciśnieniem tętniczym.	15
Rys. 4. Rozpoczynanie terapii nadciśnienia tętniczego [PTNT 2024].....	21
Rys. 5. Zalecenia pozafarmakologiczne (dotyczące modyfikacji trybu życia) [PTNT 2024].....	21
Rys. 6. Strategia terapii nadciśnienia tętniczego.	22

Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego.	11
Tab. 2. Badania diagnostyczne wykonywane u pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego.	13
Tab. 3. Czynniki wpływające na ryzyko sercowo-naczyniowe u osób z nadciśnieniem tętniczym.	16
Tab. 4. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w Polsce – wyniki przeprowadzonych badań epidemiologicznych.	17
Tab. 5. Chorobowość rejestrowana.	18
Tab. 6. Chorobowość rejestrowana.	18
Tab. 7. Zapadalność i rozpowszechnienie zarejestrowanego nadciśnienia tętniczego w Polsce.	19
Tab. 8. Wartość wskaźnika DALY/YLL/YLD dla nadciśnienia tętniczego.	20
Tab. 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej	24
Tab. 10. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	37
Tab. 11. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	38
Tab. 12. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych – ChPL Triplixam®.	43
Tab. 13. Parametry farmakokinetyczne uzyskane ze stężeń peryndoprylu, peryndoprylatu, indapamidu i amlodypiny w osoczu po jednorazowym doustnym podaniu S06593 lub S05590/amlodypiny [Gao 2023].	49
Tab. 14. Ocena bioekwiwalencji peryndoprylu, peryndoprylatu, indapamidu i amlodypiny w odniesieniu do głównych parametrów farmakokinetycznych [Gao 2023].	50
Tab. 15. Mediany i 90% przedziały ufności dla różnicy T_{max} peryndoprylu, peryndoprylatu, indapamidu i amlodypiny [Gao 2023].	50
Tab. 16. Parametry farmakokinetyczne poszczególnych leków - PKH-06593-001 [PAR 2014].	51
Tab. 17. Geometryczne średnie stosunki substancji (leczenie PER 5/AML 1,25/AML 10 / leczenie PER 5/IND 1,25 + AML 10) - PKH-06593-001 [PAR 2014].	51
Tab. 18. Parametry farmakokinetyczne poszczególnych leków - badanie PKH-06593-002 [PAR 2014].	52
Tab. 19. Geometryczne średnie stosunki substancji (leczenie PER 10/IND 2,5/AML 5 / leczenie PER 10/IND 2,5 + AML 5) - badanie PKH-06593-002 [PAR 2014].	53
Tab. 20. Parametry farmakokinetyczne poszczególnych leków - PKH-06593-003 [PAR 2014].	53
Tab. 21. Geometryczne średnie stosunki substancji (leczenie PER 10/AML 2,5/AML 10 / leczenie PER 10/IND 2,5 + AML 10) - PKH-06593-003 [PAR 2014].	54
Tab. 22. Parametry farmakokinetyczne poszczególnych leków - badanie PKH-06593-007 [PAR 2014].	54

Tab. 23. Geometryczne średnie stosunki substancji (leczenie PER 5/AML 1,25/AML 10 / leczenie PER 5/IND 1,25 + AML 10) - PKH-06593-007 [PAR 2014].....	55
Tab. 24. Ceny preparatu Triplixam® - refundacja wnioskowanych preparatów w ramach grupy limitowej 44.0.	56
Tab. 25. Ceny preparatu Triplixam® - refundacja wnioskowanych preparatów w ramach nowej grupy limitowej.	57
Tab. 26. Ceny preparatu Triplixam® - refundacja wnioskowanych preparatów w 36.0 grupie limitowej.....	57
Tab. 27. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.	57
Tab. 28. Rekomendacje refundacyjne dla peryndoprylu/indapamid/amlodypiny we wnioskowanym wskazaniu.	60
Tab. 29. Zestawienie wybranych komparatorów.	61
Tab. 30. Charakterystyka komparatorów – peryndopryl/indapamid.	63
Tab. 31. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych – ChPL Indix Combi®.	68
Tab. 32. Charakterystyka komparatorów – amlodypina.....	72
Tab. 33. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych – ChPL ApoAmlo®.	75
Tab. 34. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	80
Tab. 35. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych refundowanych ze środków publicznych (NFZ).	82

Bibliografia

- AEK Triplixam** Peryndopryl/indapamid/amlodypina (Triplixam®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa, 2026.
- AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM Guideline 2025** 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- Baszczuk 2014** Baszczuk A, Kopczyński Z, Musiałik K. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego na świecie i w Polsce. Forum Zaburzeń Metabolicznych 2014;5(4):141-147.
- Cegłowska 2024** Cegłowska U, Burzyńska M, Prejbisz A, Stępińska J, Gellert R, Pinkas J, Jankowski P. Incidence and prevalence of registered hypertension in Poland. Pol Arch Intern Med. 2024 Jun 27;134(6):16746.
- ChPL ApoAmlo** Charakterystyka Produktu Leczniczego ApoAmlo®
<https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
dostęp online: 2026.02.26.
- ChPL Indapen** Charakterystyka Produktu Leczniczego Indapen®
<https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
dostęp online: 2026.02.26.
- ChPL Indix Combi** Charakterystyka Produktu Leczniczego Indix Combi®
<https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
dostęp online: 2026.02.26.
- ChPL Prestarium** Charakterystyka Produktu Leczniczego Prestarium®
<https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
dostęp online: 2026.02.26.
- ChPL Triplixam** Charakterystyka Produktu Leczniczego Triplixam®
<https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
dostęp online: 2026.02.26.
- EMA 2010** European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence. European Medicines Agency, 2010.
<https://www.ema.europa.eu/en/investigation-bioequivalence-scientific-guideline>, dostęp online: 2026.02.26.
- EMA 2016** European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension. European Medicines Agency, 2016. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2024-06/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-hypertension-ema.pdf>, dostęp online: 2026.02.26.
- ESC 2024** McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, Christodorescu RM, Daskalopoulou SS, Ferro CJ, Gerdts E, Hanssen H, Harris J, Lauder L, McManus RJ, Molloy GJ, Rahimi K, Regitz-Zagrosek V, Rossi GP, Sandset EC, Scheenaerts B, Staessen JA, Uchmanowicz I, Volterrani M, Touyz RM; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Eur Heart J. 2024 Oct 7;45(38):3912-4018.
- ESH 2024** Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muesan ML, Tsioufis K, de Pinho RM, Albin FL, Boivin JM, Dumas M, Nemcsik J, Rodilla

	E, Agabiti-Rosei E, Algharably EAE, Agnelli G, Benetos A, Hitij JB, Cífková R, Cornelissen V, Danser AHJ, Delles C, Huelgas RG, Járαι Z, Palatini P, Pathak A, Persu A, Polonia J, Sarafidis P, Stergiou G, Thomopoulos C, Wanner C, Weber T, Williams B, Kjeldsen SE, Mancia G. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. <i>Eur J Intern Med.</i> 2024 Aug;126:1-15.
Gao 2023	Huitao Gao, Hongzhong Liu and Xin Zheng et al. Potential pharmacokinetic interactions in fixed-dose combinations of perindopril/indapamide/amlodipine compared with perindopril/indapamide and amlodipine in healthy Chinese volunteers. <i>Acta Materia Medica.</i> 2023. Vol. 2(1):84-95. DOI: 10.15212/AMM-2022-0045
GBD 2023	https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/ , dostęp online: 2026.02.27.
Hansson 1998	Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. <i>Lancet</i> 1998;351:1755-62.
HAS 2024	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3555010/fr/triplixam-perindopril/indapamide/amlodipine-hypertension-arterielle , dostęp online: 2026.02.27.
HCG 2025	Hypertension Canada guideline for the diagnosis and treatment of hypertension in adults in primary care.
ISH 2020	Information and resources related to the 2020 ISH Global Hypertension Practice Guidelines. https://ish-world.com/global-hypertension-practice-guidelines/ , dostęp online 2026.02.26
Małyszko 2019	Małyszko J, Mastej M, Banach M, Tykarski A, Narkiewicz K, Hoffman P, Jankowski P, Nowicki M.P, Tomasik T, Windak A, Olszanecka A, Motyl A, Nowak D, Skowron Ł, Tomaszewski M, Beaney T, Xia X, Nillson P, Poulter N.R, Jóźwiak J. 2019. Do we know more about hypertension in Poland after the May Measurement Month 2017? —Europe. <i>European Heart Journal Supplements</i> 21.
NCD Risc	NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) https://ncdrisc.org/data-downloads-blood-pressure.html , dostęp online: 2026.02.27
NFZ 2019	Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ o zdrowiu – nadciśnienie tętnicze. Warszawa, maj 2019.
NFZ 2023	Epidemiologia rejestrowana nadciśnienia tętniczego. <i>Ezdrowie, zestawienia.</i> 2023.
NICE 2026	NICE guideline. Hypertension in adults: diagnosis and management. 2026. https://www.nice.org.uk/guidance/ng136/resources/hypertension-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-66141722710213 , dostęp online: 2026.02.27.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2026-r
Paczkowska 2012	Paczkowska A, Bryl W, Hoffmann K, Nowakowska E, Koligat D, Kus K, Zaprutko T, Ratajczak P. Analiza kosztów leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce. <i>Nowiny Lekarskie</i> 2012, 81, 2, 145-151.
PAR 2014	Public Assessment Report Scientific discussion Triplixam 2.5 mg/0.625 mg/5 mg Triplixam 5 mg/1.25 mg/5 mg Triplixam 5 mg/1.25 mg/10 mg Triplixam 10 mg/2.5 mg/5 mg Triplixam 10 mg/2.5 mg/10 mg, film-coated tablets

	(perindopril arginine/indapamide/amlodipine) NL/H/2636/001-005/DC Date: 2 July 2014, https://db.cbg-meb.nl/pars/h112146.pdf dostęp online: 2026.03.12.
PTNT 2024	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego. Wytyczne postępowania w nadciśnieniu tętniczym w Polsce w 2024 - stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego/ Polskiego Towarzystwa kardiologicznego , tom 10, nr 3-4, strony: 53-11. https://journals.viamedica.pl/nadcisnienie_tetnicze_w_praktyce/article/view/103769/81068 , dostęp online: 2026.02.27.
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Swedish Council on Health Technology Assessment 2004	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448011/ , dostęp online: 2026.02.27.
Szczeklik 2022	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2022.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696) po uwzględnieniu nowelizacji z dnia 17.08.2023.
WHO 2025	https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension , dostęp online: 2026.02.27.
WHO DALY	https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/158 dostęp online: 2026.02.27.
WHO HT 2021	Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/344424/9789240033986-eng.pdf?sequence=1 , dostęp online: 2026.02.27.
Zdrojewski 2012	Zdrojewski T, Więcek A, Grodzicki T, Broda G, Bandosz P, Mossakowska M, Ślusarczyk P, Chudek J, Wizner B, Wyrzykowski B, 2012. Rozpowszechnienie, świadomość i skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego u osób powyżej 65. roku życia w Polsce, w: Mossakowska, A., Więcek, A., Błędowski, P. (Red.), PolSenior. Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce. Termedia, s. 155-168.