

Европейские рекомендации по лечению артериальной гипертензии 2023 года: новые тенденции

М.В. Леонова, <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>, anti23@mail.ru

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов»; 400005, Россия, Волгоград, ул. Коммунистическая, д. 50

Резюме

Тактика лечения артериальной гипертензии направлена на контроль уровня артериального давления, а также на предотвращение тяжелых сердечно-сосудистых осложнений и влияния на прогноз заболевания в целом. Поэтому фармакотерапия артериальной гипертензии придается важное значение как руководству по лечению пациентов в реальной практике. Новые рекомендации Европейского общества по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2023 г. разработаны после тщательного анализа исследований в области гипертонии, причем не ограничивались только рандомизированными контролируемые исследованиями, но и включали реалистичные исследования (обсервационные, когортные, административные базы данных). Рекомендации 2023 г. подтверждают доказанную значимость 5 основных классов антигипертензивных препаратов: тиазидных/тиазидоподобных диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, антагонистов кальция и β -блокаторов. Новые данные метаанализов подтверждают большую клиническую значимость в предотвращении исходов, связанных с артериальной гипертензией, для блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, антагонистов кальция и тиазидных/тиазидоподобных диуретиков, что легло в основу их предпочтительного использования в фармакотерапии артериальной гипертензии, включая их различные комбинации. Новой тенденцией в фармакотерапии артериальной гипертензии явилось включение β -блокаторов в число основных антигипертензивных препаратов, в том числе для их предпочтительного применения при целом ряде клинических состояний. Упоминаются новые классы лекарств, такие как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и нестероидные антагонисты минералокортикоидных рецепторов, которые проявляют эффекты снижения артериального давления и по которым получены убедительные доказательства в снижении сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и в случае ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – у пациентов без диабета. В рекомендациях 2023 г. существенно обновлена информация о доступных комбинированных стратегиях лечения артериальной гипертензии и дополнены данные по эффективности фиксированных комбинаций, включая квадропиллы и полипиллы.

Ключевые слова: клинические рекомендации, антигипертензивные препараты, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, β -блокаторы, фиксированные комбинации, квадропиллы

Для цитирования: Леонова МВ. Европейские рекомендации по лечению артериальной гипертензии 2023 года: новые тенденции. *Медицинский совет*. 2024;18(5):30–39. <https://doi.org/10.21518/ms2024-090>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

European guidelines for the treatment of arterial hypertension 2023: new trends

Marina V. Leonova, <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>, anti23@mail.ru

Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists"; 50, Kommunisticheskaya St., Volgograd, 400005, Russia

Abstract

The treatment strategy for arterial hypertension is aimed at controlling blood pressure levels, as well as preventing serious cardiovascular complications and affecting the prognosis of the disease. Therefore, pharmacotherapy of arterial hypertension is given great importance as a guide to the treatment of patients in real practice. The new 2023 European Society Guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension were developed after a thorough analysis of studies in the field of arterial hypertension, and were not limited to RCTs only, but also included realistic studies (observational, cohort, administrative databases). The 2023 Guidelines support the proven value of five major classes of antihypertensive drugs: thiazide/thiazide-like diuretics, ACEIs, ARBs, calcium antagonists, and β -blockers. New data from meta-analyses support the greater clinical relevance of RAS blockers, calcium channel blockers, and thiazide/thiazide-like diuretics in preventing hypertension-related outcomes, leading to their preferred use in the pharmacotherapy of arterial hypertension, including various combinations of drugs. A new trend in the pharmacotherapy of arterial hypertension has been the inclusion of β -blockers among the main antihypertensive drugs, including their preferred use for a number of clinical conditions. New classes of drugs, such as SGLT2 inhibitors and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists, are cited as having BP-lowering effects and with strong evidence of reduced cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and, in the case of SGLT2 inhibitors, in non-diabetic patients. The 2023 Guidelines significantly updated information on available combination strategies for the treatment of arterial hypertension, and added data on the effectiveness of fixed combinations, including quadrapills and polypills.

Keywords: clinical guidelines, antihypertensive drugs, RAS blockers, β -blockers, fixed combinations, quadropills

For citation: Leonova MV. European guidelines for the treatment of arterial hypertension 2023: new trends. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(5):30–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-090>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием в мире. По данным проведенного Всемирной организацией здравоохранения объединенного анализа 1201 репрезентативного исследования населения с 104 млн участников, к 2019 г. распространенность АГ в мире достигла 1,28 млрд среди взрослого населения 30–79 лет, при этом показатель контроля АГ составил 23% у женщин и 18% у мужчин [1].

Тактика лечения АГ направлена на контроль уровня артериального давления (АД), а также на предотвращение серьезных сердечно-сосудистых осложнений и влияние на прогноз заболевания в целом. Поэтому фармакотерапии АГ придается важное значение как руководству по лечению пациентов в реальной практике. С целью улучшения результатов лечения подходы и алгоритмы в фармакотерапии АГ регулярно пересматриваются и обновляются на основе анализа широкого пласта доказательных данных.

Новые рекомендации Европейского общества по диагностике и лечению АГ 2023 г. были подготовлены после тщательного поиска и анализа новых исследований в области гипертонии, причем не ограничивались только рандомизированными контролируемые исследованиями (РКИ), но и включали исследования обсервационные и реальной клинической практики, которые играют значимую роль и предоставляют дополнительные данные, не охваченные РКИ [2].

Так же как и в предшествующих Европейских рекомендациях 2018 г., новые рекомендации 2023 г. подтверждают доказанную значимость 5 основных классов антигипертензивных препаратов (АГП):

- тиазидных/тиазидоподобных диуретиков;
- ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ);
- блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА);

■ антагонистов кальция;

■ β -блокаторов.

Основные доказательства их эффективности получены в ряде метаанализов 2015 г. и обновленном метаанализе 2020 г. [3–5]. Так, в 2015 г. была выполнена серия серьезных метаанализов С. Thomopoulos et al. по оценке влияния и сравнению эффективности разных классов АГП на основные сердечно-сосудистые исходы АГ и смертность. В метаанализе 55 РКИ ($n = 195\,267, 773\,137$ пациенто-лет) проводилась оценка эффектов влияния 5 классов АГП по сравнению с плацебо [3]. Показано, что эффекты всех классов АГП существенно не различаются по большинству исходов в сравнении с плацебо. Тиазидные/тиазидоподобные диуретики значительно снижают все основные исходы, включая смертность. β -Блокаторы значительно снижают риск инсульта, сердечной недостаточности и основных сердечно-сосудистых событий. При применении антагонистов кальция получено значительное снижение частоты инсультов, основных сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой и общей смертности. ИАПФ приводили к снижению инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и основных сердечно-сосудистых событий, а БРА – к снижению инсульта, сердечной недостаточности и основных сердечно-сосудистых событий (табл. 1) [3].

В последующем метаанализе той же группы исследователей 50 РКИ ($n = 247\,006, 1\,029\,768$ пациенто-лет) при сравнительном анализе были выявлены существенные различия между основными классами АГП по влиянию на исходы АГ [4]. Так, диуретики превосходят другие классы АГП по снижению риска развития сердечной недостаточности; β -блокаторы менее эффективны в предотвращении инсульта; антагонисты кальция более эффективно предотвращают инсульт и общую смертность, но меньше снижают риск сердечной недостаточности; ИАПФ более эффективны в снижении риска инфаркта миокарда и менее эффективны в предотвращении инсульта; БРА уступают в предотвращении инфаркта миокарда; класс блокаторов

● **Таблица 1.** Влияние основных классов антигипертензивных препаратов на исходы артериальной гипертензии [3]

● **Table 1.** Effects of major classes of antihypertensive drugs on outcomes in arterial hypertension [3]

Класс АГП	Относительный риск для исходов против плацебо / без лечения (95% ДИ)				
	Инсульт	Инфаркт миокарда	ХСН	СС-смертность	Общая смертность
Тиазидные/тиазидоподобные диуретики	0,63 (0,55–0,72)	0,84 (0,74–0,95)	0,51 (0,39–0,66)	0,82 (0,75–0,90)	0,89 (0,83–0,95)
β -блокаторы	0,77 (0,61–0,97)	0,88 (0,77–1,01)	0,57 (0,35–0,91)	0,85 (0,69–1,05)	0,94 (0,84–1,06)
Антагонисты кальция	0,66 (0,58–0,75)	0,83 (0,65–1,05)	0,81 (0,60–1,10)	0,82 (0,70–0,97)	0,87 (0,77–0,98)
ИАПФ	0,80 (0,69–0,93)	0,87 (0,79–0,97)	0,79 (0,66–0,93)	0,89 (0,75–1,07)	0,92 (0,83–1,03)
БРА	0,91 (0,86–0,97)	0,94 (0,86–1,04)	0,90 (0,83–0,97)	1,03 (0,94–1,13)	1,01 (0,97–1,06)

Примечание. АГП – антигипертензивные препараты; ДИ – доверительный интервал; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СС – сердечно-сосудистый; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина.

ренин-ангиотензиновой системы (РАС) – ИАПФ и БРА – более эффективен в предотвращении сердечной недостаточности [4].

В обновленном метаанализе J. Wei et al. 2020 г., в который было включено 46 РКИ с участием 248 887 пациентов [5], показана значимость снижения систолического АД (САД) на 10 мм рт. ст. для предотвращения риска всех сердечно-сосудистых событий на 14% (относительный риск (ОР) 0,86; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,78–0,96) и значимость снижения диастолического АД (ДАД) на 5 мм рт. ст. для предотвращения риска сердечно-сосудистой смерти на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,74–1,00), инсульта – на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,67–0,95) и всех сердечно-сосудистых событий – на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,74–0,96). В сетевом метаанализе подтверждено, что по сравнению с плацебо ИАПФ, дигидропиридиновые антагонисты кальция и тиазидные диуретики одинаково эффективны в снижении общих сердечно-сосудистых событий на 25%, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний – на 20% и инсульта – на 35%, что ИАПФ являются наиболее эффективными в снижении риска инфаркта миокарда (на 28%) и диуретики оказались наиболее эффективными в снижении реваскуляризации (на 33%) (табл. 2).

На основании метаанализов в рекомендациях 2023 г. сделан вывод, что все перечисленные классы АГП соответствуют требуемым критериям, т. е. эффективно снижают САД и ДАД, предотвращают основные специфические исходы, связанные с АГ, по сравнению с плацебо и оказывают в целом сопоставимый эффект или лишь немного отличающийся совокупный риск сердечно-сосудистых исходов и смертности. Новые данные подтверждают большую клиническую значимость в предотвращении исходов, связанных с АГ, блокаторов РАС, антагонистов кальция и тиазидных/тиазидоподобных диуретиков, что легло в основу их предпочтительного использования для фармакотерапии АГ, включая их различные комбинации.

Новой тенденцией для фармакотерапии АГ в рекомендациях 2023 г. явилось включение β-блокаторов в число основных АГП на начальном этапе, в том числе для их предпочтительного применения для целого ряда клинических состояний. Кроме того, упоминаются новые классы лекарств, такие как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) и нестероидные

антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), которые стали доступны в клинической практике и проявляют эффекты снижения АД, а также получили убедительные доказательства в снижении сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и в случае ингибиторов SGLT2 – у пациентов без диабета.

В рекомендациях 2023 г. существенно обновлена информация о доступных комбинированных стратегиях лечения АГ и дополнены данные по эффективности фиксированных комбинаций, включая квадропиллы и полипиллы.

ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА АКТИВНОСТЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ

ИАПФ относятся к наиболее широко используемым АГП, что обосновано доказательствами в большом количестве РКИ и метаанализов по оценке их эффективности как по снижению уровня АД, так и по предотвращению сердечно-сосудистых исходов и смертности у пациентов с АГ [6]. Несмотря на значительную пользу применения ИАПФ в лечении АГ, они имеют повышенный риск очень редкого побочного эффекта, такого как ангионевротический отек, и кашля, которым страдают примерно 5–10% пациентов [2].

БРА обладают такой же антигипертензивной эффективностью и протективным эффектом, что и ИАПФ, хотя имеют иной механизм ингибирования РАС [7]. Разница между ИАПФ и БРА заключается в их профиле переносимости: у БРА частота побочных эффектов сопоставима с плацебо и самая низкая частота прекращения лечения по сравнению со всеми другими классами АГП [2].

В систематическом обзоре и метаанализе F.H. Messerli et al. 2018 г. проведено сравнение эффективности и переносимости применения ИАПФ и БРА у пациентов с АГ [8]. Результаты метаанализа не выявили различий в эффективности между ИАПФ и БРА в отношении суррогатной конечной точки АД. По конечным исходам БРА в сравнении с ИАПФ показали сопоставимую эффективность в отношении сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда, инсульта и терминальной стадии почечной недостаточности (рис. 1). Сравнение переносимости ИАПФ и БРА в РКИ с плацебо выявило значительно более низкую частоту отмены из-за побочных эффектов при применении

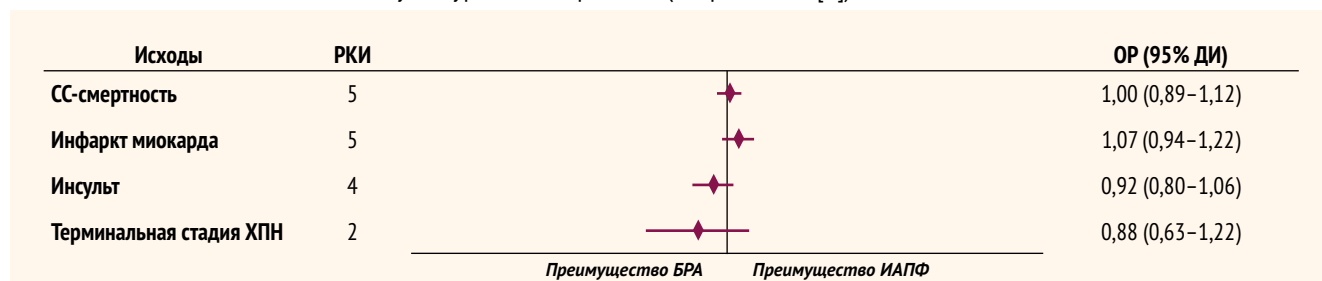
● **Таблица 2.** Влияние основных классов антигипертензивных препаратов на исходы артериальной гипертензии [5]

● **Table 2.** Effects of major classes of antihypertensive drugs on outcomes in arterial hypertension [5]

Класс АГП	Относительный риск для исходов против плацебо (95% ДИ)				
	Инсульт	Инфаркт миокарда	Реваскуляризация	Все СС-исходы	СС-смертность
Тиазидные/тиазидоподобные диуретики	0,63 (0,53–0,76)	0,82 (0,67–1,00)	0,67 (0,47–0,95)	0,73 (0,62–0,85)	0,78 (0,69–0,88)
β-блокаторы	0,80 (0,67–0,98)	0,80 (0,65–0,99)	0,84 (0,56–1,25)	0,83 (0,70–0,98)	0,99 (0,87–1,13)
Антагонисты кальция	0,61 (0,52–0,70)	0,79 (0,66–0,96)	0,79 (0,48–1,03)	0,73 (0,64–0,84)	0,80 (0,71–0,89)
ИАПФ	0,66 (0,55–0,80)	0,72 (0,59–0,88)	0,73 (0,50–1,06)	0,71 (0,60–0,83)	0,80 (0,70–0,91)
БРА	0,69 (0,58–0,83)	0,89 (0,72–1,10)	0,72 (0,49–0,07)	0,79 (0,67–0,94)	0,85 (0,74–0,97)

Примечание. АГП – антигипертензивные препараты; ДИ – доверительный интервал; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СС – сердечно-сосудистый; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина.

- **Рисунок 1.** Сравнение влияния ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина на основные сердечно-сосудистые исходы и смертность у пациентов с артериальной гипертензией (адаптировано из [8])
- **Figure 1.** Comparison of the effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on major cardiovascular outcomes and mortality in hypertensive patients (adapted from [8])



РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; СС – сердечно-сосудистый; ХПН – хроническая почечная недостаточность.

БРА (ОР 0,68; 95% ДИ 0,54–0,87), чем ИАПФ (ОР 0,85; 95% ДИ 0,67–1,07).

В отношении прямого ингибитора ренина алискирена в рекомендациях 2023 г. отмечено, что, несмотря на положительные результаты нескольких РКИ по его влиянию на уровень АД и сердечно-сосудистые исходы АГ, два последних РКИ по изучению эффективности препарата в дополнение к стандартной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ASTRONAUT, $n = 1639$; ATMOSPHERE, $n = 7016$) были досрочно остановлены из-за увеличения частоты нежелательных явлений, главным образом когда алискирен сочетался с другим блокатором РАС [9]. Впоследствии алискирен практически исчез из медицинской практики в европейских странах.

В рекомендациях 2023 г. уделено внимание новому классу блокаторов ангиотензиновых (АТ) рецепторов и ингибитора неприлизина (АРНИ), который одновременно блокирует действие АТII на AT_1 -рецептор и ингибирует деградацию натрийуретических пептидов, способствуя периферической вазодилатации, представителем является комбинация сакубитрила/валсартана. Отмечено, что получены данные в недавнем наиболее крупном мета-анализе S.K. Chua et al. 2021 г. (10 РКИ, $n = 5931$), подтвердившие значительно большую антигипертензивную эффективность сакубитрила/валсартана у пациентов с АГ по сравнению с монотерапией другими АГП (валсартаном, олмесартаном, амлодипином) без увеличения частоты побочных эффектов [10]. Сакубитрил/валсартан не одобрен для лечения АГ в Европе и США, тогда как в Китае и Японии одобрен в качестве АГП.

β-БЛОКАТОРЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В рекомендациях 2023 г. положительно освещена роль β-блокаторов с вазодилатирующим действием, и класс β-блокаторов был восстановлен в качестве потенциального варианта 1-й линии лечения АГ наряду с ИАПФ, БРА, антагонистами кальция и диуретиками.

В предыдущих Европейских рекомендациях 2018 г. и Международных рекомендациях 2020 г., несмотря на то что β-блокаторы были отнесены к числу 5 основных

классов АГП, в общем алгоритме фармакотерапии АГ их рекомендовали только при наличии конкретных показаний, например, пациентам с ХСН, стенокардией, после перенесенного инфаркта миокарда, фибрилляции предсердий или молодым женщинам с АГ детородного возраста, планирующим беременность [11, 12].

В прагматичном научном обзоре G. Mancina et al. 2022 г. был представлен анализ данных по применению β-блокаторов для лечения АГ [13] и было отмечено, что «некоторые руководства по гипертонии убрали β-блокаторы с их прежнего положения в качестве препаратов первого выбора. Однако это понижение может быть неоправданно, поскольку β-блокаторы снижают АД так же эффективно, как и другие основные АГП, и имеют убедительные доказательства в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений. Предполагаемые недостатки β-блокаторов, такие как повышенный риск депрессии или эректильной дисфункции, возможно, были преувеличены». β-Блокаторы оказывают благоприятное воздействие на различные клинические состояния, которые могут сопутствовать АГ, что делает их использование либо «в качестве специфического лечения, либо в качестве сопутствующего лечения потенциально распространенным в клинической практике». Кроме того, данные о роли активации симпатической нервной системы при развитии АГ обосновывают патофизиологическое значение β-блокаторов для лечения АГ [13].

В РКИ и метаанализах показано, что β-блокаторы 1-го и 2-го поколения, такие как пропранолол, атенолол и метопролол, по сравнению с плацебо значительно снижают риск инсульта, сердечной недостаточности и основных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ. По сравнению с другими классами АГП β-блокаторы практически одинаково предотвращали серьезные сердечно-сосудистые события, за исключением менее эффективной профилактики инсульта [4, 5]. В новом обобщенном метаанализе C. Thomopoulos et al. 2020 г. (84 РКИ, $n = 165\,850$, 542 330 пациенто-лет) проведена оценка эффективности влияния β-блокаторов на исходы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца (ИБС), ХСН, АГ) [14]. В 67 РКИ ($n = 68\,478$, средний период наблюдения – 2,5 года, исходное АД – 136/82 мм рт. ст.) в сравнении с плацебо / отсутствием лечения / менее интенсивной терапией

β-блокаторы приводили к значимому снижению риска развития серьезных сердечно-сосудистых событий на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ 0,78–0,92) и общей смертности – на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,75–0,86) (рис. 2). В 5 РКИ у пациентов с АГ (n = 18 724; средний срок наблюдения – 5,1 года; исходное АД 163/94 мм рт. ст.) снижение риска основных сердечно-сосудистых событий на фоне терапии β-блокаторами в сравнении с плацебо / отсутствием лечения / менее интенсивной терапией составило 22% (ОР 0,78; 95% ДИ 0,64–0,96; p = 0,014). В 24 сравнительных РКИ (n = 103 764; средний срок наблюдения – 3,92 года) β-блокаторы по сравнению с другими классами препаратов показали меньшее протективное действие от инсульта (ОР 1,20; 95% ДИ 1,06–1,38, p = 0,093), также в 16 РКИ у пациентов с АГ (ОР 1,21; 95% ДИ 1,07–1,37, p = 0,092) [14]. Возможно, что эта разница в данных об инсульте между β-блокаторами и другими классами АГП обусловлена небольшими различиями в достигнутом уровне АД, включая центральное САД, к которому особенно чувствительны цереброваскулярные события [2].

β-Блокаторы представляют неоднородный класс препаратов с наличием ряда фармакологических различий, среди которых особый интерес представляет β₁-селективность и дополнительное прямое вазодилатирующее свойство. β-Блокаторы 3-го поколения, такие как небиволол или карведилол, проявляют прямые сосудорасширяющие свойства, а также обладают ангиогенной, антиоксидантной, антипролиферативной, антигипертрофической и антиапоптотической активностью [15]. Вместе с тем РКИ с применением β-блокаторов 3-го поколения с дополнительным вазодилатирующим действием у пациентов с АГ по оценке влияния на отдаленные исходы не проводилось, то же самое относится и к бисопрололу [2].

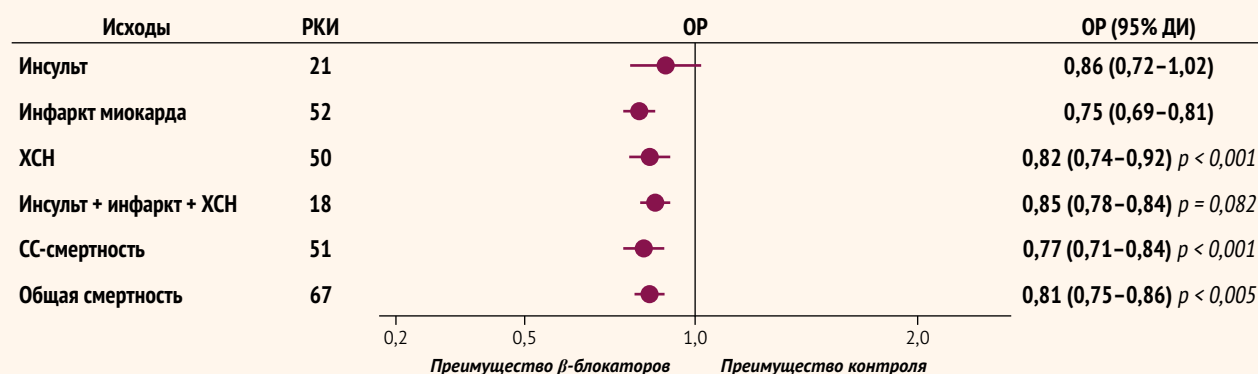
В отсутствие РКИ обращено внимание к исследованиям реальной клинической практики по применению препаратов класса β-блокаторов 3-го поколения у пациентов с АГ. Так, в крупном наблюдательном исследовании в США проведена оценка эффективности и безопасности β-блокаторов 3-го поколения в сравнении

с атенололом в качестве монотерапии АГ на основании принципов крупномасштабного сбора и оценки данных через сеть административных баз данных (LEGEND – Large-scale Evidence Generation and Evaluation across a Network of Databases) [16, 17]. Включены в анализ 118 133 пациента, которые принимали β-блокаторы 3-го поколения карведилол и небиволол, и 267 891 пациент – атенолол. Объединенные отношения рисков инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации по поводу ХСН не различались между β-блокаторами 3-го поколения и атенололом: ОР 1,07; 95% ДИ 0,74–1,55 – для инфаркта миокарда, ОР 1,06; 95% ДИ 0,87–1,31 – для инсульта, ОР 1,46; 95% ДИ 0,99–2,24 – для ХСН. Однако β-блокаторы 3-го поколения показали значительно более высокий риск инсульта, чем ИАПФ (ОР 1,29; 95% ДИ 1,03–1,72) и тиазидные диуретики (ОР 1,56; 95% ДИ 1,17–2,20). Таким образом, не было выявлено преимуществ β-блокаторов 3-го поколения в предотвращении основных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ.

В отношении небиволола были проведены новые метаанализы и исследования реальной практики для уточнения особенностей эффективности и безопасности. По результатам метаанализа 34 РКИ (n = 12 465) по сравнению антигипертензивной эффективности небиволола с другими классами АГП у пациентов с АГ было выявлено, что небиволол превосходил другие β-блокаторы и диуретики по снижению САД при отсутствии различий с БРА и антагонистами кальция, тогда как по снижению ДАД небиволол превосходил не только другие β-блокаторы, но и другие классы АГП (ИАПФ, БРА, антагонисты кальция, диуретики) [18].

Кроме того, были проведены еще два наблюдательных исследования по оценке преимуществ небиволола, обладающего вазодилатирующим действием, при лечении АГ. Первое исследование основано на ретроспективном анализе когорты 5705 пациентов с АГ без предварительного диагноза сердечно-сосудистых или цереброваскулярных заболеваний [19]. Согласно регрессионному анализу Кокса, небиволол был связан с 17% случаев снижения сердечно-сосудистых событий по сравнению

● **Рисунок 2.** Влияние β-блокаторов в сравнении с плацебо / отсутствием лечения / менее интенсивной терапией на основные сердечно-сосудистые исходы и смертность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (адаптировано из [14])
● **Figure 2.** Effects of β-blockers versus placebo/no intervention/less intensive intervention on major cardiovascular outcomes and mortality in cardiovascular patients (adapted from [14])



РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; СС – сердечно-сосудистый; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

с невазодилатирующими β -блокаторами (ОР 0,83; 95% ДИ 0,74–0,94, $p = 0,004$) и с 24% – по сравнению с метопрололом (ОР 0,76; ДИ 0,66–0,87, $p = 0,0001$). Второе исследование имело сходный дизайн с включением в анализ данные 81 402 пациентов и сравнением небиволола с метопрололом и атенололом [20]. В когортах атенолола и метопролола был получен больший риск госпитализации по поводу комбинированного сердечно-сосудистого события (инфаркт миокарда, стенокардия, застойная сердечная недостаточность, инсульт), чем в когорте небиволола (ОР 1,68; 95% ДИ 1,29–2,17 для атенолола и ОР 2,05; 95% ДИ 1,59–2,63 для метопролола, $p < 0,001$). Риски большинства отдельных сердечно-сосудистых событий также были ниже в группе небиволола, включая инфаркт миокарда и стенокардию, по сравнению с атенололом, а также инфаркт миокарда, застойную сердечную недостаточность и стенокардию по сравнению с метопрололом ($p < 0,05$), но не было различий между препаратами по риску инсульта.

Таким образом, по данным исследований реальной практики применение β -блокатора небиволола с дополнительным вазодилатирующим действием ассоциировалось с меньшим количеством сердечно-сосудистых исходов по сравнению с невазодилатирующими β -блокаторами. Это согласуется с ранее проведенными РКИ по сравнению влияния разных β -блокаторов на показатели центрального АД, являющегося независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, показавшие большее улучшение у принимавших небиволол, чем атенолол или метопролол независимо от аналогичного снижения плечевого АД [21]. Кроме того, небиволол значимо снижал индекс аугментации независимо от изменений частоты сердечных сокращений, что также может способствовать снижению риска инфаркта миокарда и стенокардии [22].

В рекомендациях 2023 г. представлены дополнительные обоснования по более благоприятному профилю побочных эффектов у бисопролола и небиволола, имеющих высокую β_1 -селективность и наличие у небиволола дополнительной вазодилатации за счет повышенного высвобождения оксида азота, чем у других β -блокаторов, включая менее неблагоприятное воздействие на сексуальную функцию [23]. Так, по заключению консенсуса рабочей группы по сексуальной дисфункции и АГ Европейского общества гипертонии возникновение эректильной дисфункции может быть связано с нежелательным действием АГП на ткани полового члена. Анализ данных указывает на различное влияние АГП на эректильную функцию: худшим профилем обладают диуретики (кроме индапамида) и неселективные β -блокаторы, а лучшим – БРА и небиволол (табл. 3) [23].

Кроме того, опасения по поводу влияния β -блокаторов на психологическое состояние не должны влиять на их использование в клинической практике [2], что подтверждается результатами недавнего систематического обзора 151 РКИ ($n = 53\,533$) и метаанализа психиатрических побочных эффектов на фоне терапии 24 препаратами класса β -блокаторов. В метаанализе 31 плацебо-контролируемого РКИ и 27 РКИ с активным контролем риск депрессии и отмены из-за депрессии не

● **Таблица 3.** Влияние различных классов антигипертензивных препаратов на эректильную функцию у пациентов с артериальной гипертензией [23]

● **Table 3.** Effects of different classes of antihypertensive agents on erectile function in hypertensive patients [23]

Класс АГП, препараты	Влияние на эректильную функцию
ИАПФ	-/↑
БРА	-/↑
α -блокаторы	-/↑
β -блокаторы: • – неселективные • – β_1 -селективные (кроме небиволола) • – небиволол	↓↓ ↓/- ↑
Антагонисты кальция	–
Препараты центрального действия	↓↓
Диуретики: • петлевые • тиазиды/тиазидоподобные (кроме индапамида) • индапамид • антагонисты минералокортикоидных рецепторов	↓/- ↓ -/- ↑

Примечание. ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; АГП – антигипертензивные препараты; – нейтральное действие; ↑ – улучшение; ↓ – снижение.

был повышен на фоне терапии β -блокаторами (ОР 1,2 и 0,98 соответственно) [24].

В рекомендациях 2023 г. отмечено, что β -блокаторы проявляют благоприятные эффекты примерно при 50 клинических состояниях и могут быть полезны для многих пациентов с целым рядом сопутствующих заболеваний (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) (рис. 3) [2]. Обращено внимание на повышенную частоту сердечных сокращений (ЧСС) в покое (более 80 ударов в минуту), которая характерна для АГ и отражает повышенную симпатическую активность. Прогрессирующее увеличение ЧСС в покое сопровождается прогрессирующим увеличением риска фибрилляции предсердий, ХСН и смертности в общей популяции и у пациентов с АГ. Эти обстоятельства позволяют выделять категорию пациентов с АГ и повышенной ЧСС в особый клинический фенотип, подтверждающий рациональность использования β -блокаторов.

АНТАГОНИСТЫ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В рекомендациях 2023 г. указано отсутствие результатов РКИ по влиянию АМКР на отдаленные исходы АГ и риск гиперкалиемии, что ограничивает их применение в фармакотерапии АГ, за исключением гиперальдостеронизма или резистентной гипертензии [2]. В недавнем метаанализе 12 РКИ ($n = 1655$) оценивали влияние спиронолактона на уровень АД при резистентной АГ по сравнению с другими методами лечения и показали значимое

- **Рисунок 3.** Состояния, при которых применяется терапия β -блокаторами [2]
 ● **Figure 3.** Medical conditions that require β -blocker therapy [2]

Отдельные показания к назначению β -блокаторов
- Хронические коронарные синдромы, противоишемическая терапия. - Постмиокардиальный инфаркт: аритмии, стенокардия, известная неполная реваскуляризация. - Острый коронарный синдром. - Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса и с низкой фракцией выброса при ишемической болезни сердца, аритмиях и тахикардии. - Мерцательная аритмия: профилактика, контроль сердечного ритма. - Женщины с детородным потенциалом, планирующие беременность. - Гипертонические нарушения при беременности
Некоторые другие состояния, при которых терапия β -блокаторами может быть эффективной
- Артериальная гипертензия с повышенным пульсом в покое более 80 ударов в минуту. - Неотложная помощь и парентеральное введение. - Периоперационная гипертензия. - Большая внесердечная хирургия. - Чрезмерная прессорная реакция на физическую нагрузку и стресс. - Синдром гиперкинетического сердца. - Синдром постуральной ортостатической тахикардии. - Ортостатическая гипертензия. - Синдром обструктивного апноэ сна. - Заболевание периферических артерий с хромотой. - Хроническая обструктивная болезнь легких. - Портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода, связанное с циррозом печени, и рецидивирующее кровотечение из варикозно расширенных вен. - Глаукома. - Тиреотоксикоз, гипертиреоз. - Гиперпаратиреоз при уремии. - Мигрень. - Эссенциальный тремор. - Тревога и тревожные расстройства. - Психические расстройства (посттравматический стресс)

снижение АД ($p < 0,001$) [25]. К настоящему времени появились новые препараты класса АМКР, которые изучаются у пациентов с АГ, сахарным диабетом 2-го типа или хронической болезнью почек. Среди них финеренон, показавший не только эффективное снижение АД, но и уменьшение случаев неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с АГ и диабетической хронической болезнью почек [26–28]. При применении финеренона гиперкалиемия, приведшая к прекращению лечения, наблюдалась у 1,7% пациентов [28].

ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА

В рекомендациях 2023 г. упоминаются новые классы препаратов, которые проявляют эффекты снижения АД менее выражено, чем классические АГП, но способны уменьшать риск неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с АГ и сахарным диабетом и без него [2]. К этой группе относятся ингибиторы SGLT2.

По результатам метаанализа 6 плацебо-контролируемых РКИ ингибиторы SGLT2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин) значительно снижали суточное САД и ДАД на $-3,76$ и $-1,83$ мм рт. ст. соответственно, а также дневное ($-3,34$ и $-2,09$ мм рт. ст.) и ночное АД ($-2,61$ и $-1,49$ мм рт. ст.) [29]. В другом метаанализе 8 РКИ у 5233 пациентов с ХСН и без диабета наблюдалось снижение на 22% риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу ХСН для группы получавших ингибиторы SGLT2 (OR 0,78; $p < 0,001$) [30].

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Как отмечается в рекомендациях 2023 г., первоначальная комбинированная терапия двумя препаратами является наиболее эффективной стратегией лечения АГ. Комбинированная терапия – «краеугольный камень контроля АГ» – обеспечивает движение в правильном направлении и позволяет преодолевать проблему инерционной монотерапии, что должно быть принято медицинским сообществом [2]. Имеющиеся данные свидетельствуют, что медицинская инерция, т. е. неспособность адекватно интенсифицировать лечение или проводить титрование доз АГП, способствует недостаточной эффективности и субоптимальному контролю АД, когда многие пациенты остаются на монотерапии и (или) субоптимальных дозах лекарств.

Комбинированная терапия АГ позволяет достигать лучшего контроля уровня АД у большинства пациентов и лучшей долгосрочной приверженности к лечению, а также лучше предотвращать развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и смертности. Исследования больших когорт пациентов, получавших антигипертензивную терапию, показали, что первоначальное комбинированное лечение приводило к более низкому риску сердечно-сосудистых событий по сравнению с первоначальной монотерапией с последующим традиционным поэтапным алгоритмом [31, 32].

Так, в крупнейшем когортном исследовании в Италии сравнивали результаты лечения 125 635 пациентов (возраст 40–85 лет), которые начали антигипертензивную терапию с одного ($n = 100\,982$) или двух препаратов ($n = 24\,653$) в свободной или фиксированной комбинации [33]. Анализ частоты перехода с начальной монотерапии на комбинацию двух препаратов выявил 22, 27, 32 и 36% через 6 мес., 1, 2 и 3 года соответственно, что резко контрастирует с рекомендациями руководств по использованию комбинированного лечения у большинства пациентов с АГ. В группе первоначального комбинированного лечения частота приверженности к лечению оставалась высокой и составила 85, 82, 79 и 78% в те же периоды наблюдения. При этом отдаленные результаты лечения показали, что первоначальное применение комбинации двух препаратов было связано со значительным снижением риска смерти на 20% (OR 0,80; 95% ДИ 0,72–0,89) и госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий на 16% (OR 0,84; 95% ДИ 0,79–0,90) по сравнению с начальной монотерапией.

Для комбинированной терапии могут применяться все 5 основных классов АГП, исключением является комбинация ИАПФ и БРА. Предпочтительными могут быть комбинации ИАПФ или БРА с антагонистами кальция или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком. Эти комбинации доступны в одной таблетке и в различных дозировках, что обеспечивает гибкое назначение и титрование от более низких доз к более высоким. Другие комбинации, такие как антагонисты кальция или β -блокаторы + диуретик, также широко представлены [2].

Результаты РКИ показывают, что комбинированная терапия двумя АГП позволяет контролировать АД примерно у 1/2 или 2/3 пациентов [2]. В случаях когда контроль АД не достигается комбинацией двух препаратов, возможным логическим вариантом может быть использование комбинации трех препаратов, обычно блокатора РАС, антагониста кальция и тиазидного/тиазидоподобного диуретика. Комбинация трех препаратов может контролировать АД у 90% пациентов.

В рекомендациях 2023 г. поддерживается стратегия комбинированной терапии для улучшения контроля АД на основе трех постулатов [2]:

1) поощрение использования комбинированной терапии у большинства пациентов с АГ, особенно в контексте более низких целевых показателей АД – менее 130/80 мм рт. ст.;

2) пропаганда использования упрощенной комбинированной терапии на основе одной таблетки для поддержания долгосрочной приверженности к лечению;

3) рекомендация начальной комбинированной терапии большинству пациентов с АГ для улучшения краткого и долгосрочного контроля АД и снижения частоты исходов.

В рекомендациях 2023 г. обновлена информация о применении фиксированных комбинированных препаратов как неотъемлемого компонента антигипертензивной терапии в клинической практике (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) [2].

В новом метаанализе G. Parati et al. 2021 г., включившем 44 исследования за 2014–2020 гг., из которых подавляющее большинство составили реалистичные исследования (наблюдательные, когортные, административные базы данных), проведена оценка приверженности к лечению, постоянства терапии, снижения АД и достижения целевых показателей АД при использовании фиксированных комбинаций АГП в сравнении со свободными комбинациями АГП [34]. Применение фиксированных комбинаций в большинстве исследований имело более высокую приверженность к терапии (примерно на 10%), а также приводило к достоверно большей степени снижения САД/ДАД через 3 мес. ($-3,99/-1,54$ мм рт. ст.; $p < 0,05$) и достижению целевого АД (49% и более).

В одном из последних крупных наблюдательных исследований START (административная база Германии) проводилось сравнение 4 фиксированных комбинаций (ингибиторы РАС + антагонист кальция $\pm$ диуретик) с аналогичными свободными комбинациями при участии 57 998 пациентов с АГ, которые наблюдались в течение 1 года, по общей смертности и госпитализациям

по сердечно-сосудистым причинам, а также вторичным сердечно-сосудистым исходам (ИБС, инфаркт миокарда, инсульт, транзиторная ишемическая атака, ХСН) [35]. Анализ частоты основных сердечно-сосудистых событий показал достоверное снижение риска в группе пациентов на фоне приема фиксированных комбинаций: на 34% – для ИБС (ОР 0,66; $p < 0,001$), на 24% – для инфаркта миокарда (ОР 0,76; $p = 0,0016$), на 23% – для инсульта (ОР 0,77; $p < 0,001$), на 39% – для транзиторной ишемической атаки (ОР 0,61; $p < 0,001$), на 41% – для ХСН (ОР 0,59; $p < 0,001$). В группах при приеме фиксированной комбинации в одной таблетке наблюдалось достоверное снижение смертности (ОР 0,62; $p < 0,001$) и достоверно более низкая частота госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам (ОР 0,63; $p < 0,001$). Кроме того, устойчивость к терапии, определяемая как период времени продолжения приема лекарств, была значимо выше на фоне фиксированных комбинаций – 69–76% пациентов против свободных комбинаций – 26–52% пациентов [36].

Опубликованы результаты прогнозирования 10-летних клинических результатов на фоне фиксированных комбинаций в одной таблеткой по сравнению со свободными комбинациями АГП на основе микросимуляционной модели на период с 2020 по 2030 г. в 5 странах: Италия, Россия, Китай, Южная Корея и Мексика [37]. Предполагалось, что за 10 лет терапия фиксированной комбинацией улучшит результаты лечения АГ на популяционном уровне за счет улучшения соблюдения режима приема одной таблетки, увеличения доли пациентов, достигающих целевых уровней САД. Согласно полученным прогнозам, терапия на основе фиксированных комбинаций может улучшить клинические результаты лечения АГ во всех странах: снизить смертность на 5,4% в Италии, на 4,9% – в России, на 4,5% – в Китае, на 2,3% – в Южной Корее и на 3,6% – в Мексике и уменьшить частоту неблагоприятных исходов (ИБС, инсульт, ХПН) на 11,5% в Италии, на 9,2% – в России, на 8,4% – в Китае, на 4,9% – в Южной Корее и на 6,7% – в Мексике.

КОНЦЕПЦИЯ КВАДРОПИЛЛЫ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

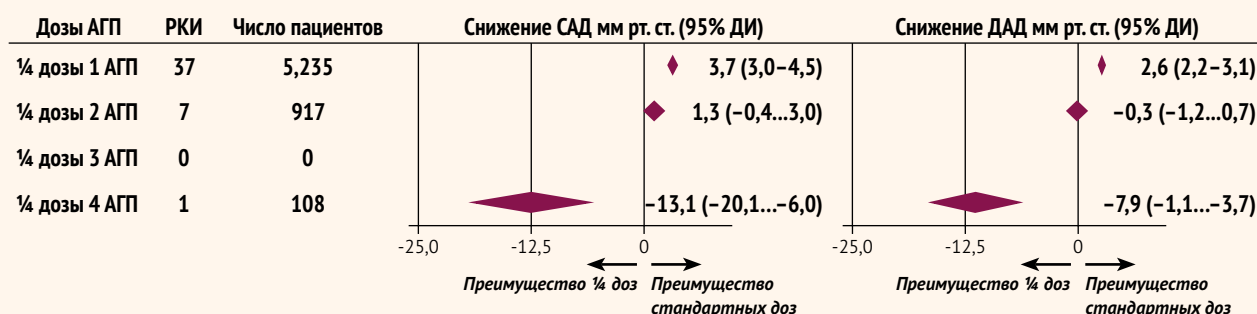
В рекомендациях 2023 г. нашел отражение новый инновационный терапевтический подход к повышению контроля АД при одновременном улучшении переносимости – использование комбинаций низких или сверхмалых доз рекомендуемых АГП. При таком подходе сохраняется способность эффективно снижать повышенное АД, при этом удается избежать большинства побочных эффектов [2].

Установлено, что один АГП в стандартной полной дозе обеспечивает среднее снижение АД на 9–10 мм рт. ст., что недостаточно для достижения контроля АД у многих пациентов. При этом применение комбинации двух АГП в половинной дозе или даже четверти дозы препаратов сопровождается большим приростом снижения АД (аддитивное действие), чем удвоение дозы в монотерапии («закон Law») [38].

Проведен первый систематический обзор и метаанализ 42 исследований с участием 20 284 пациентов

● **Рисунок 4.** Метаанализ исследований антигипертензивной эффективности четвертных доз антигипертензивных препаратов (адаптировано из [39])

● **Figure 4.** Meta-analysis of studies on the antihypertensive effectiveness of quarter-doses of antihypertensive agents (adapted from [39])



АГП – антигипертензивный препарат; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ДИ – доверительный интервал.

с АГ, в которых изучалась антигипертензивная эффективность четвертных доз основных классов АГП [39]. По данным 36 РКИ, применение четвертной дозы одного АГП в сравнении с плацебо показало снижение САД/ДАД на –4,7/–2,4 мм рт. ст. ($p < 0,001$). В 6 РКИ сравнение четвертных доз двух АГП с плацебо приводило к снижению САД/ДАД на –6,7/–4,4 мм рт. ст. ($p < 0,001$). В одном исследовании после применения четвертных доз 4 АГП снижение САД/ДАД было наиболее эффективно и составило –22,4/–13,1 мм рт. ст. по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Результаты метаанализа всех исследований выявили значимое преимущество применения четвертных доз 4 АГП в сравнении с монотерапией стандартной дозой АГП (рис. 4) [39].

В настоящее время появляются новые данные, свидетельствующие, что фиксированные комбинации 4 АГП в ультранизких четвертных дозировках (квадропиллы) эффективны для снижения АД [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новые Европейские рекомендации по лечению АГ 2023 г. представляют несомненный научно-практический интерес. В них эксперты обобщили все новые доказательные данные по исследованиям, причем внимание было сфокусировано на современных реалистичных исследованиях, проводимых в условиях реальной клинической практики, которые наиболее точно отражают эффективность и безопасность применения разных классов АГП и лечебных тактик и способствуют обоснованию или корректровке существующих алгоритмов лечения АГ. Определены новые тенденции в области эффективности разных классов АГП, а также новых классов препаратов, позволяющих улучшать отдаленные результаты лечения АГ.

Поступила / Received 10.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 28.02.2024
Принята в печать / Accepted 05.03.2024

Список литературы / References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957–980. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01330-1).
2. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874–2071. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>.
3. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33(2):195–211. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000447>.
4. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33(7):1321–1341. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000614>.
5. Wei J, Galaviz KI, Kowalski AJ, Magee MJ, Haw JS, Narayan KMV, Ali MK. Comparison of Cardiovascular Events Among Users of Different Classes of Antihypertension Medications: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(2):e1921618. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.21618>.
6. Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, Boersma E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J*. 2012;33(16):2088–2097. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs075>.
7. Messerli FH, Bangalore S. Angiotensin Receptor Blockers Reduce Cardiovascular Events, Including the Risk of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2017;135(22):2085–2087. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025950>.
8. Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, Rimoldi SF. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use? *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(13):1474–1482. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.058>.
9. Pantzaris ND, Karanikolas E, Tsiotsios K, Velissaris D. Renin Inhibition with Aliskiren: A Decade of Clinical Experience. *J Clin Med*. 2017;6(6):61. <https://doi.org/10.3390/jcm6060061>.
10. Chua SK, Lai WT, Chen LC, Hung HF. The Antihypertensive Effects and Safety of LCZ696 in Patients with Hypertension: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med*. 2021;10(13):2824. <https://doi.org/10.3390/jcm10132824>.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>.
12. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334–1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>.

13. Mancia G, Kjeldsen SE, Kreutz R, Pathak A, Grassi G, Esler M. Individualized Beta-Blocker Treatment for High Blood Pressure Dictated by Medical Comorbidities: Indications Beyond the 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Guidelines. *Hypertension*. 2022;79(6):1153–1166. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19020>.
14. Thomopoulos C, Bazoukis G, Tsioufis C, Mancia G. Beta-blockers in hypertension: overview and meta-analysis of randomized outcome trials. *J Hypertens*. 2020;38(9):1669–1681. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002523>.
15. Do Vale GT, Ceron CS, Gonzaga NA, Simplicio JA, Padovan JC. Three Generations of β -blockers: History, Class Differences and Clinical Applicability. *Curr Hypertens Rev*. 2019;15(1):22–31. <https://doi.org/10.2174/1573402114666180918102735>.
16. Chan You S, Krumholz HM, Suchard MA, Schuemie MJ, Hripcsak G, Chen R et al. Comprehensive Comparative Effectiveness and Safety of First-Line β -Blocker Monotherapy in Hypertensive Patients: A Large-Scale Multicenter Observational Study. *Hypertension*. 2021;77(5):1528–1538. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16402>.
17. Schuemie MJ, Ryan PB, Pratt N, Chen R, You SC, Krumholz HM et al. Large-scale evidence generation and evaluation across a network of databases (LEGEND): assessing validity using hypertension as a case study. *J Am Med Inform Assoc*. 2020;27(8):1268–1277. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocaa124>.
18. Seleme VB, Marques GL, Mendes AEM, Rotta I, Pereira M, Júnior EL, da Cunha CLP. Nebivolol for the Treatment of Essential Systemic Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021;21(2):165–180. <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00422-0>.
19. Huck DM, Rosenberg MA, Stauffer BL. Nebivolol and incident cardiovascular events in hypertensive patients compared with nonvasodilatory beta blockers. *J Hypertens*. 2022;40(5):1019–1029. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003109>.
20. Basile J, Egan B, Punzi H, Ali S, Li Q, Patel M, Neutel J. Risk of Hospitalization for Cardiovascular Events with β -Blockers in Hypertensive Patients: A Retrospective Cohort Study. *Cardiol Ther*. 2018;7(2):173–183. <https://doi.org/10.1007/s40119-018-0117-y>.
21. Fongemie J, Felix-Getzik E. A Review of Nebivolol Pharmacology and Clinical Evidence. *Drugs*. 2015;75(12):1349–1371. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0435-5>.
22. Redón J, Pascual-Izuel JM, Rodilla E, Vicente A, Oliván J, Bonet J et al. Effects of nebivolol and atenolol on central aortic pressure in hypertensive patients: a multicenter, randomized, double-blind study. *Blood Press*. 2014;23(3):181–188. <https://doi.org/10.3109/08037051.2013.840421>.
23. Viigimaa M, Vlachopoulos C, Doumas M, Wolf J, Imprialos K, Terentes-Printzios D et al. Update of the position paper on arterial hypertension and erectile dysfunction. *J Hypertens*. 2020;38(7):1220–1234. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002382>.
24. Riemer TG, Villagomez Fuentes LE, Algharably EAE, Schäfer MS, Mangelsen E, Fürtig MA et al. Do β -Blockers Cause Depression?: Systematic Review and Meta-Analysis of Psychiatric Adverse Events During β -Blocker Therapy. *Hypertension*. 2021;77(5):1539–1548. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16590>.
25. Chen C, Zhu XY, Li D, Lin Q, Zhou K. Clinical efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(34):e21694. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021694>.
26. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219–2229. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>.
27. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2252–2263. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>.
28. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(6):474–484. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>.
29. Baker WL, Buckley LF, Kelly MS, Bucheit JD, Parod ED, Brown R et al. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5):e005686. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005686>.
30. Teo YH, Teo YN, Syn NL, Kow CS, Yoong CSY, Tan BYQ et al. Effects of Sodium/Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors on Cardiovascular and Metabolic Outcomes in Patients Without Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(5):e019463. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019463>.
31. Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P, Falvey H, Lefebvre MH, Duh MS. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension*. 2013;61(2):309–318. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201566>.
32. Corrao G, Nicotra F, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Merlino L et al. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of anti-hypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension*. 2011;58(4):566–572. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177592>.
33. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Initial Antihypertensive Treatment Strategies and Therapeutic Inertia. *Hypertension*. 2018;72(4):846–853. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11308>.
34. Parati G, Kjeldsen S, Coca A, Cushman WC, Wang J. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2021;77(2):692–705. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781>.
35. Weisser B, Wilke T, Predel HG, Schmieder RE, Wassmann S, Gillessen A et al. Single pill treatment in daily practice is associated with improved clinical outcomes and all-cause mortality in cardiovascular diseases: results from the START project. *Eur Heart J*. 2022;43(Suppl. 2):ehac544.2254. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.2254>.
36. Schmieder RE, Wassmann S, Predel HG, Weisser B, Blettenberg J, Gillessen A et al. Improved Persistence to Medication, Decreased Cardiovascular Events and Reduced All-Cause Mortality in Hypertensive Patients With Use of Single-Pill Combinations: Results From the START-Study. *Hypertension*. 2023;80(5):1127–1135. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20810>.
37. Borghi C, Wang J, Rodionov AV, Rosas M, Sohn IS, Alcocer L et al. Projecting the long-term benefits of single pill combination therapy for patients with hypertension in five countries. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2021;10:200102. <https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2021.200102>.
38. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003;326(7404):1427. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7404.1427>.
39. Bennett A, Chow CK, Chou M, Dehbi HM, Webster R, Salam A et al. Efficacy and Safety of Quarter-Dose Blood Pressure-Lowering Agents: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hypertension*. 2017;70(1):85–93. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09202>.
40. Chow CK, Atkins ER, Hillis GS, Nelson MR, Reid CM, Schlaich MP et al. Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomised, double-blind, active-controlled trial. *Lancet*. 2021;398(10305):1043–1052. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01922-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01922-X).

Информация об авторе:

Леонова Марина Васильевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАЕН, клинический фармаколог, член Московского регионального отделения, Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов»; 400005, Россия, Волгоград, ул. Коммунистическая, д. 50; anti23@mail.ru

Information about the author:

Marina V. Leonova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member RAEN, Clinical Pharmacologist, Member of the Moscow Regional Branch, Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists"; 50, Kommunisticheskaya St., Volgograd, 400005, Russia; anti23@mail.ru