

# ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ НЕБІВОЛОЛУ В МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

У.Я. Янишин<sup>1</sup>, А.В. Горілик<sup>1</sup>, С.Є. Прокіп<sup>1</sup>, Б.П. Громовик<sup>1</sup>, Л.М. Унгурян<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького;

<sup>2</sup>Одеський національний медичний університет/

Артеріальна гіпертензія (АГ) – одна з найбільш значущих медико-соціальних проблем сучасного суспільства, близько 1 млрд людей у світі стикаються з нею [22, 25]. АГ є однією з основних причин серцево-судинної смертності та тяжких серцево-судинних ускладнень, таких як інсульт, ішемічна хвороба серця (ІХС), серцева недостатність (СН) тощо. Щороку в світі реєструється 3 млн летальних випадків внаслідок АГ та пов'язаних із нею захворювань і ускладнень [42]. Висока поширеність АГ та її серцево-судинних ускладнень призводить до величезних економічних і соціальних витрат. Так, у США щорічні витрати, пов'язані з АГ, становлять понад 3 млрд доларів, у Швеції – 1,4 млрд доларів, в Іспанії – 1,61 млрд доларів [24]. Витрати на лікарські засоби (ЛЗ) для фармакотерапії АГ є найбільшими порівняно з усіма іншими серцево-судинними захворюваннями [22]. Вони зростають в усіх країнах світу, що зумовлено як збільшенням кількості хворих, які отримують антигіпертензивну фармакотерапію (в результаті покращення виявлення АГ, зміни стратегії фармакотерапії тощо), так і створенням нових високовартісних ЛЗ [6, 33].

Одним із найдавніших класів ЛЗ, призначених для фармакотерапії АГ, які мають значну доказову базу стосовно ефективності у досягненні цільових показників АТ та запобігання серцево-судинних ускладнень, є блокатори β-адренорецепторів (β-адреноблокатори).

## Характеристика β-адреноблокаторів

Першим β-адреноблокатором, запровадженим у медичну практику, був пропранолол, за розробку якого у 1988 році Джеймс В. Блек був удостоєний Нобелівської премії. Клас препаратів – β-адреноблокатори – активно розвивається, на сьогодні до його складу входять 4 категорії: неселективні β<sub>1</sub>/β<sub>2</sub>-адреноблокатори (пропранолол, надолол), селективні β<sub>1</sub>-адреноблокатори (атенолол, метопролол,

бісопролол), неселективні β-адреноблокатори з α<sub>1</sub>-блокуючими властивостями (карведілол, лабетолол) та β-адреноблокатори із внутрішньою симпатоміметичною активністю (піндолол, ацебутолол). Різні фармакологічні властивості цих речовин можуть мати різний вплив на клінічний результат фармакотерапії [29].

Європейські рекомендації з фармакотерапії АГ 2007 року включають β-адреноблокатори до ЛЗ першої лінії, проте не рекомендують їх пацієнтам з ЦД або особам із високим ризиком захворювання на цукровий діабет (ЦД) [23]. Зокрема, застосування β-адреноблокаторів пов'язують зі зростанням ризику вперше виявленого ЦД 2-го типу, особливо при використанні в комбінації з тіазидними діуретиками [26].

При цьому важливо зазначити, що β-адреноблокатори мають різноманітні фармакологічні властивості. Атенолол – β<sub>1</sub>-селективний гідрофільний β-адреноблокатор, що давно застосовується, було включено у більшість досліджень, у висновках яких містилися зауваження щодо фармакотерапії β-адреноблокаторами [10, 32, 38]. Існує значна доказова база позитивного впливу β-адреноблокаторів при інфаркті міокарда (ІМ) (атенолол, метопролол, карведілол, тимолол) та СН (карведілол, метопролол, бісопролол) [9].

Найсучаснішим β-адреноблокатором на фармацевтичному ринку України є небіволол, який завдяки унікальним фармакологічним властивостям відносять до найновішого покоління β-адреноблокаторів [12].

## Механізм вазодилатуючого ефекту небівололу

Небіволол є не тільки високоселективним β<sub>1</sub>-адреноблокатором, але й має модулюючі властивості щодо вивільнення NO ендотелієм судин з подальшою фізіологічною вазодилатацією. Він збільшує продукцію NO як великими (ємнісними), так і дрібними (резистивними)

артеріями за участі кальцій-залежного механізму [11]. Небіволол підвищує активність NO-синтетази і при цьому знижує руйнування NO супероксидними радикалами [27]. В експериментальній роботі С. Dessy та співавторів було висловлено припущення про те, що небіволол впливає на β<sub>2</sub>-адренорецептори у коронарних мікросудинах людини (при стимуляції яких відбувається ендотеліязалежна і NO-залежна вазодилатація). Було продемонстровано, що небіволол розширював коронарні мікросудини, причому даний ефект залежав від функціональної здатності ендотелію та активності NO-синтетази і не усувався при блокаді β<sub>1</sub>, β<sub>2</sub>-адренорецепторів [19].

Окрім того, ендотеліязалежна відповідь судин на небіволол частково пов'язана з його взаємодією з естрогеновими рецепторами, за допомогою чого також реалізується швидка судинорозширювальна дія [21]. Позитивний ефект небівололу полягає також у розширенні клубочкових капілярів через зниження позаклітинного рівня АТФ з подальшою стимуляцією P<sub>2</sub>Y-пуринорецепторів, яка призводить до вивільнення NO з ендотелію ниркових клубочків [14].

Дослідження доводять, що небіволол має найвищу селективність щодо β<sub>1</sub>-адренорецепторів порівняно з іншими β-адреноблокаторами [37] (табл. 1).

У таблиці 2 наведено результати клінічних досліджень, за даними яких можна зробити висновок про співставну ефективність небівололу щодо зниження АТ як порівняно з іншими β-адреноблокаторами, так і з ЛЗ інших фармакологічних груп.

## Вивчення впливу небівололу на метаболізм

В результаті дослідження щодо з'ясування ефективності небівололу в дозі 2,5–5 мг на добу серед пацієнтів з АГ, середній вік яких перевищував 65 років, через 6 тижнів монотерапії небівололом було відзначено зни-

ження систолічного АТ (САТ) в середньому на 29 мм рт.ст., діастолічного АТ (ДАТ) – на 16 мм рт.ст., частоти серцевих скорочень (ЧСС) – на 11 уд./хв. Крім того, небіволол виявив також позитивний вплив на ліпідний і вуглеводний обмін. На фоні фармакотерапії відбулося зниження рівня тригліцеридів (ТГ) на 13%, загального холестерину (ЗХС) – на 8%, причому у пацієнтів з супутнім ЦД це зниження було ще більш істотним: ТГ – на 18%, ЗХС – на 9%. При цьому у пацієнтів з ЦД було відзначено зниження рівня глюкози натще на 16% [41].

**Таблиця 1.** Порівняльна характеристика β-адреноблокаторів за селективністю дії на β<sub>1</sub>-адренорецептори

Назва лікарського засобу	Індекс селективності
Небіволол	40,7
Бісопролол	15,6
Метопролол	4,2
Карведілол	0,73
Бусіндолол	0,49

Порівняння ефективності небівололу та бісопрололу серед 45 хворих АГ I–II ступеня протягом 6 місяців фармакотерапії показало, що при однаковому для обох ЛЗ ступеню

зниження АТ (за даними добового моніторингу) небіволол зумовлював більш виражене зниження швидкості ранкового підйому АТ. Обидва ЛЗ достовірно знижували індекс

**Таблиця 2.** Зведені дані результатів клінічних досліджень небівололу щодо зниження артеріального тиску

№ з/п	Автори	Вид дослідження	Умови включення	Кількість пацієнтів	Лікарський засіб	Тривалість, тижні	Зниження АТ, мм рт.ст.	Небажані ефекти
1	Van Nueten та ін. [16]	МЦ, Р, ПС, ПК	АГ (ДАТ ≥95 мм рт.ст.)	509	Небіволол: 0,5; 1; 2,5; 5; 10 мг/добу Плацебо	4	Небіволол 0,5 мг: -2,9/-4,0 Небіволол 1 мг: -6,8/-6,0 Небіволол 2,5 мг: -8,6/-7,1 (P<0,05 від початкового) Небіволол 5 мг: -9,2/-9,2 (P<0,05 від початкового) Небіволол 10 мг: -8,2/-10,2 (P<0,05 від початкового) Плацебо: -3,1/-3,3	Небіволол 0,5 мг: 36% Небіволол 1 мг: 35% Небіволол 2,5 мг: 33% Небіволол 5 мг: 40% Небіволол 10 мг: 35% Плацебо: 36%
2	Van Nueten та ін. [40]	Р, ПС, ПК, ПГ	АГ (ДАТ 95–115 мм рт.ст.)	364	Небіволол 5 мг/добу Атенолол 50 мг/добу Плацебо	4	Небіволол: -16/-13 (P<0,001 проти плацебо) Атенолол: -14/-12 (P<0,001 проти плацебо) Плацебо: -6/-3	Небіволол: 29% Атенолол: 31% Плацебо: 25%
3	Kamp та ін. [30]	Р, ПС	АГ (ДАТ ≥90 мм рт.ст.)	25	Небіволол 5 мг/добу Атенолол 100 мг/добу	2	Небіволол: -19/-12 Атенолол: -16/-7 (обидва ЛЗ, P<0,05 від початкового)	Не досліджувалися
4	Grassi та ін. [18]	Р, ПС	АГ (ДАТ >90 мм рт.ст., САТ >140 мм рт.ст.)	205	Небіволол 5 мг/добу Атенолол 100 мг/добу	12	Небіволол: -19,1/-14,8 Атенолол: -18,2/-14,3	Небіволол: 20% Атенолол: 41% (P<0,001 проти небівололу)
5	Czuriga та ін. [15]	Р, С	АГ (ДАТ 95–110 мм рт.ст., САТ ≤180 мм рт.ст.)	273	Небіволол 5 мг/добу Бісопролол 5 мг/добу	4	Небіволол: -20,5/-15,7 Бісопролол: -20,0/-16,0	Небіволол: 5,8% Бісопролол: 8,9%
6	Lacourciere та ін. [17]	Р, ПС, ПХ	АГ (ДАТ ≥90 мм рт.ст.)	29	Небіволол 5–10 мг/добу Лізиноприл 10–40 мг/добу	4	Небіволол: -13,9/-9,1 Лізиноприл: -17,8/-9,9	Небіволол: 21% Лізиноприл: 41%
7	Rosei та ін. [20]	Р, ПС	АГ (ДАТ 95–114 мм рт.ст.)	68	Небіволол 5 мг/добу Лізиноприл 20 мг/добу	12	Небіволол: -27,3/-18,9 Лізиноприл: -21,8/-16,8	Небіволол: 14% Лізиноприл: 23%
8	Van Nueten та ін. [36]	Р, ПС	АГ (ДАТ 95–114 мм рт.ст.)	419	Небіволол 5 мг/добу Еналаприл 10 мг/добу	12	Небіволол: -14/-12,3 (ДАТ, P=0,009 проти еналаприлу) Еналаприл: -13/-9,9	Небіволол: 48,6% Еналаприл: 55,0%
9	Fountoulaki та ін. [31]	Р	АГ (ДАТ 90–114 мм рт.ст.)	40	Небіволол 2,5–5 мг/добу Телмісартан 40–80 мг/добу	12	Небіволол: -32,0/-19,0 Телмісартан: -32,9/-17,7	Не досліджувалися
10	Van Nueten та ін. [34]	Р, ПС	АГ (ДАТ >94 мм рт.ст.)	420	Небіволол 5 мг/добу Ніфедипін 20 мг/добу	12	Небіволол: -15/-11,7 Ніфедипін: -15/-10,9	Небіволол: 39,0% Ніфедипін: 56,5% (P<0,001 проти небівололу)
11	Mazza та ін. [35]	Р, ПС	АГ (ДАТ 95–114 мм рт.ст.)	168	Небіволол 2,5–5 мг/добу Амлодипін 5–10 мг/добу	12	Небіволол: -23/-14 Амлодипін: -23/-14	Небіволол: 16,0% Амлодипін: 34,5% (P<0,036 проти небівололу)
12	Cazzola та ін. [13]	Р, С, ПХ	АГ (ДАТ 95–110 мм рт.ст.), ХОЗЛ	20	Небіволол 5 мг/добу Ніфедипін 30 мг/добу	2	Небіволол: -11/-14,3 Ніфедипін: -11,8/-11,3	Вплив на ОФВ <sub>1</sub> Небіволол: -0,109 L (P<0,05 від початкового) Ніфедипін: без ефекту

Примітки: МЦ – мультицентрове, Р – рандомізоване, ПС – подвійне сліпе, ПК – плацебо-контрольоване, ПГ – паралельні групи, С – сліпе, ПХ – перехресне дослідження, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, САТ – систолічний артеріальний тиск, ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень, ОФВ<sub>1</sub> – об'єм форсованого видиху за першу секунду.

**Таблиця 3.** Результати аналізу «вартість–ефективність» (вік пацієнтів на початку фармакотерапії – 70 років)

Параметр	Стандартна схема ФТ + плацебо	Стандартна схема ФТ + небіволол	Інкrementальний коефіцієнт (небіволол/плацебо)
Вартість, євро	6740	9288	2548
Збережені роки життя (ЗРЖ)	7,547	8,378	0,831
Кількість додаткових «років якісного життя»	5,194	5,843	0,649
<b>Інкrementний показник вартість/ефективність</b>			
За збереженими роками життя			3066 (2877, 3277)
За QALY			3926 (3731, 4159)

Примітка: ФТ – фармакотерапія.

маси міокарда лівого шлуночка на 6-му місяці фармакотерапії, але зменшення товщини інтима-медія в сонній та плечовій артеріях, підвищення ступеня ендотеліалозалежної дилатації було зареєстровано тільки в групі пацієнтів, що одержували небіволол [3]. При проведенні оцінки загального периферичного судинного опору (ЗПСО) під впливом небівололу та бісопрололу було показано, що обидва ЛЗ однаковою мірою знижували рівні САТ і ДАТ, однак зниження ЗПСО достовірно відбулося тільки при фармакотерапії небівололом. У групі бісопрололу статистично значимих змін даного показника не зареєстровано [14].

При порівнянні впливу небівололу та метопрололу на ендотеліальну дисфункцію у пацієнтів з АГ виявилось, що небіволол покращував вазомоторні показники ендотелію, а застосування метопрололу не зумовлювало подібного ефекту [7].

За даними дослідження SENIORS, в якому проводилась оцінка ефектів небівололу порівняно з плацебо у 2135 пацієнтів у віці старше 70 років із СН (тривалість фармакотерапії – 36 місяців), було зроблено висновок, що при прийомі небівололу у хворих не відзначався ріст числа нових випадків ЦД. Крім того, ЛЗ не впливає на масу тіла у пацієнтів як із СН, так і без неї [1].

При вивченні впливу небівололу та лізиноприлу протягом 12 тижнів на АТ і рівень глікемії та ліпідів у сироватці крові виявлено, що обидва ЛЗ однаковою мірою знижують АТ, добре переносяться і не виявляють жодного небажаного впливу на показники ліпідного і вуглеводного обміну [39].

Не було відзначено змін показників рівня ліпопротеїдів при застосуванні 2135 у 240 хворих з АГ, які протягом 12 тижнів приймали ці ЛЗ. У групі хворих, що одержували тільки

гідрохлоротіазид, спостерігалось підвищення рівня ТГ [28].

### Переносимість небівололу

Найчастішими побічними ефектами, які відмічались при фармакотерапії небівололом в процесі клінічних досліджень, були: апатія, втомлюваність (4–79%), головний біль (2–24%), парестезії (7–13%), брадикардія (6–11%), риніт (1–7%), запаморочення голови (2–5%) [13, 15–18, 20, 30, 31, 34–36, 40]. При цьому середній відсоток відміни фармакотерапії небівололом був співставний із показником плацебо – 2,8% і 2,2% відповідно (показано на 6545 пацієнтах у різних клінічних дослідженнях в усьому світі). Іншими побічними ефектами, асоційованими з небівололом (>1%), були діарея (2–3%) та нудота (1–3%), характерні для решти препаратів β-адреноблокаторів.

Застосування β-адреноблокаторів пов'язують з еректильною дисфункцією приблизно у 20% чоловіків, які вживають ці ЛЗ з метою фармакотерапії АГ. Зважаючи на те, що небіволол посилює виділення NO і не може бути асоційований з порушенням ерекції, Doumas та співавтори [8] провели дослідження, в якому 44 пацієнтів чоловічої статі було переведено на прийом небівололу, 66% з яких мали еректильну дисфункцію при проведенні попередньої антигіпертензивної постійної фармакотерапії β-адреноблокаторами (атенолол, метопролол, бісопролол). Наприкінці тримісячного дослідження 69% пацієнтів з еректильною дисфункцією відмітили значне покращення порівняно з початковим станом у балах Міжнародного індексу еректильної функції (з 17 до 22; P<0,01).

**Таблиця 4.** Перелік зареєстрованих в Україні лікарських засобів небівололу (станом на 24 квітня 2013 р.)

№ з/п	Реєстраційне посвідчення, термін дії	Лікарський засіб	Виробник	Заявник
1	UA/12448/01/01 17.08.2017	НЕБІВОЛОЛ САНДОЗ®, табл. по 5 мг №30	Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина; Сандоз Ілак Санай ве Тікарет А.С. Туреччина	Сандоз Фармасьютикалз д.д., Словенія
2	UA/10483/01/01 17.03.2015	НЕБІКОР, табл. по 5 мг №30	АДІФАРМ ЕАТ, Болгарія Специфар С.А., Греція	АДІФАРМ ЕАТ, Болгарія
3	UA/12672/01/01 04.01.2018	НЕБІТРЕНД, табл. по 5 мг №30, №28	АТ Фармацевтичний завод ТЕВА, Угорщина	ТЕВА Фармацевтикал Індастріз Лтд., Ізраїль
4	UA/3333/01/01 06.05.2015	НЕБІКАРД, табл. по 2,5 мг, 5 мг №20, №30	Торрент Фармасьютикалс Лтд, Індія	
5	UA/4979/01/01 10.08.2016	НЕБІВАЛ, табл. по 5 мг №20	ПАТ «Київський вітамінний завод», Київ, Україна	
6	UA/7114/01/01 22.02.2018	НЕБІЛОНГ, табл. по 5 мг №30	Мікро Лабс Лімітед, Індія	
7	UA/9136/01/01 27.11.2013	НЕБІЛЕТ®, табл. по 5 мг №7, №14, №28	БЕРЛІН-ХЕМІ АГ (МЕНАРІНІ ГРУП), Німеччина	Менаріні Інтернешнел Оперейшнс Люксембург С.А., Люксембург
8	UA/9972/01/01 25.08.2014	НЕБІВОЛОЛ ОРІОН, табл. по 5 мг №30	Оріон Корпорейшн, Фінляндія Специфар С.А., Греція	Оріон Корпорейшн, Фінляндія

### Фармакоеконімічні дослідження небівололу

Фармакоеконімічну оцінку небівололу було здійснено в рамках міжнародного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого мультицентрового дослідження SENIORS, до якого було включено 2128 хворих у віці старше 70 років (середній вік – 76 років) з 11 країн Європи і яке тривало 40 місяців. Головною метою дослідження було довести, що включення небівололу до схеми стандартної фармакотерапії зумовлює суттєве зниження показника смертності та госпіталізації через серцево-судинні ускладнення у хворих з хронічною СН. В ході дослідження 1067 пацієнтів приймали стандартну фармакотерапію та небіволол, а 1061 – стандартну фармакотерапію та плацебо.

Встановлено, що смерть в результаті госпіталізації з приводу серцево-судинних подій настала у 332 (31,1%) пацієнтів, що отримували небіволол, та у 375 (35,3%) – що отримували плацебо. Застосування небівололу пов'язують зі зниженням ризику раптової серцевої смерті на 37,8% (4,1% проти 6,6% пацієнтів у групі небівололу та стандартної схеми фармакотерапії відповідно).

Економічний аналіз включав витрати на госпіталізацію з серцево-судинних причин, ЛЗ та візити до лікаря. Як свідчать дані, наведені у таблиці 3, вартість фармакотерапії у групі стандартної терапії та небівололу становила 6740 та 9288 євро відповідно; кількість збережених років життя – 7,547 та 8,378; кількість додаткових «років якісного життя» (Quality-adjusted life year – QALY) – 5,194 та 5,843. Значення інкрементного показника «вартість/ефективність» становило 3066 євро (2877, 3277) у розрахунку на кількість збережених років життя та 3926 євро (95% ДІ 3731, 4159) – в перерахунку на QALY.

Як показує профіль ефективності, при витратах у розмірі 4434 євро економічна ефективність небівололу наближається до 100% (у перерахунку на QALY).

Таким чином, аналіз показує, що застосування небівололу є економічно ефективним порівняно зі стандартними схемами фармакотерапії у пацієнтів похилого віку з СН, з систолічною дисфункцією лівого шлуночка або без неї.

### Небіволол на фармацевтичному ринку України

Згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», розробленим на основі адаптованої клінічної настанови «Артеріальна гіпертензія» [2], як джерелом доказової інформації про найкращу медичну практику β-адреноблокатори є ЛЗ першої лінії фармакотерапії АГ. Відповідно до зазначеного протоколу небівололу призначається один раз на добу в середній дозі 2,5–10 мг.

Небіволол є одним із семи ЛЗ, включених в урядову програму «Про реалізацію пілотного проекту щодо запровадження державного регулювання цін на лікарські засоби для лікування осіб з гіпертонічною хворобою» (Постанова Кабінету Міністрів України від 25 квітня 2012 р. №340): еналаприл, лізиноприл (засоби, що діють на РААС); бісопролол, метопролол, небіволол (блокатори β-адренорецепторів);

**Таблиця 5.** Економічна доступність лікарського засобу небівололу в формі таблеток по 5 мг для хворих в Україні

№ з/п	Лікарський засіб	Гранична оптово-відпускна ціна за упаковку, грн	Вартість добової дози, грн	Коефіцієнт економічної доступності для працюючих осіб, %	Коефіцієнт економічної доступності для хворих пенсійного віку, %
1	Небіволол Сандоз табл. 5 мг №30	52,85	1,76	1,63	2,97
2	Небіволол Оріон табл. 5 мг №30	54,80	1,83	1,70	3,72
3	Небікард табл. 5 мг №50	96,64	1,93	1,79	3,93
4	Небілонг табл. 5 мг №30	58,93	1,96	1,82	3,99
5	Небікор табл. 5 мг №30	61,06	2,04	1,89	4,15
6	Небілет табл. 5 мг №28	64,09	2,29	2,13	4,66
7	Небівал табл. 5 мг №20	46,35	2,32	2,15	4,72

амлодипін, ніфедипін (антагоністи кальцієвих каналів). За даними Державного реєстру ЛЗ станом на 27 квітня 2013 року в Україні зареєстровано 8 торгових назв небівололу різних виробників (табл. 4).

З метою проведення аналізу економічної доступності (ЕД) ЛЗ небівололу для працюючих осіб і пенсіонерів в Україні було взято граничні оптово-відпускні ціни ЛЗ, на які поширюється дія Пілотного проекту (наказ МОЗ України від 31.08.2012 р. №672), та середні розміри заробітної плати і пенсії, які станом на 1 квітня 2013 року становили 3233,00 грн та 1474,55 грн відповідно [4, 5]. Оцінку ЕД здійснювали за допомогою коефіцієнта ЕД, який виражає процентне співвідношення вартості добової дози фармакотерапії небівололом (5 мг) до середньодобової зарплати або пенсійної виплати. Чим менше значення коефіцієнта ЕД – тим краща доступність ЛЗ.

Як видно з даних, наведених у таблиці 5, ЛЗ Небіволол Сандоз є економічно доступнішим порівняно з іншими ЛЗ, присутніми на фармацевтичному ринку України.

### Висновки

Результати огляду літератури показали, що небіволол є найсучасним високоселективним β-адреноблокатором з вазодилатуючим ефектом, зумовленим модулюючим впливом на метаболізм ендогенного оксиду азоту, що забезпечує йому перевагу над іншими блокаторами β-адренорецепторів та робить перспективним для лікування АГ, ІХС і хронічної СН. Вплив небівололу на метаболічний профіль полягає у зниженні рівня ліпідів сироватки крові, підвищенні чутливості до інсуліну та відсутності нових випадків розвитку ЦД. Подібні ефекти відзначаються також і при його застосуванні у пацієнтів з метаболічним

синдромом, який часто спостерігається у хворих на АГ.

Аналіз економічної доступності виявив, що Небіволол Сандоз є економічно найбільш доступним для населення України як працюючого, так і пенсійного віку. Водночас необхідне проведення додаткових фармакоеконічних досліджень небівололу, особливо враховуючи національні особливості системи охорони здоров'я України.

### Література

1. Кондратюк В.Є. Бета-адреноблокатор небіволол і його особлива роль у клінічній практиці / В.Є. Кондратюк // Therapia. – 2013. – №2 (77). – С. 24–26.
2. Наказ МОЗ України від 24.05.2012 р. №384 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії». – Режим доступу: [http://moz.gov.ua/ua/print/dn\\_20120524\\_384.html](http://moz.gov.ua/ua/print/dn_20120524_384.html).
3. Порівняльна ефективність лікування небівололом і бісопрололом хворих на артеріальну гіпертензію / М.Г. Глезер, Н.В. Бойко, А.Ж. Абільдінова, К.Є. Соболев // Кардіоваскулярна терапія і профілактика. – 2004. – №3 (5). – С. 43–50.
4. Прес-реліз. Збільшення пенсійних виплат у травні [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.pfu.gov.ua/pfu/control/uk/publish/article;jsessionid=CE4ADC2212385D4D131E4820402D5FEC.app1:1?art\\_id=210425](http://www.pfu.gov.ua/pfu/control/uk/publish/article;jsessionid=CE4ADC2212385D4D131E4820402D5FEC.app1:1?art_id=210425).
5. Середня заробітна плата за регіонами за місяць у 2013 році [Електронний ресурс] / Державна служба статистики України. – Режим доступу: <http://www.ukrstat.gov.ua/>.
6. Фармакоеконічний аналіз антигіпертензивної терапії хворих старечого віку в лікувальних закладах для ветеранів війни [Електронний ресурс] / Купраш Л.П., Грінченко Ю.О., Петриченко А.Ю. та ін. // Рациональна фармакотерапія. – 2009. – №1. – Режим доступу: <http://rpht.com.ua/article/1208.html>.
7. Фармакологічна модуляція синтезу NO у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і ендотеліальною дисфункцією / В.І. Бувальцев, М.Б. Спаська, Д.В. Неберідзе і ін. // Клін. мед. – 2003. – №81 (7). – С. 51–55.

8. Beneficial effects of switching from beta-blockers to nebivolol on the erectile function of hypertensive patients / Doumas M., Tsakiris A., Douma S. et al. // *Asian J. Androl.* – 2006. – Vol. 8. – P. 177–182.
9. Cardiovascular protection using beta-blockers: A critical review of the evidence / S. Bangalore, F.H. Messerli, J.B. Kostis, C.J. Pepine // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 563–572.
10. Carlberg B. Atenolol in hypertension: Is it a wise choice / B. Carlberg, O. Samuelsson, L.H. Lindholm // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364. – P. 1684–1689.
11. Characterization of nitric oxide release by nebivolol and its metabolites / Maffei A., Vecchione C., Aretini A. et al. // *Am. J. Hypertens.* – 2006. – Vol. 19 (6). – P. 579–586.
12. Characterization of nitric oxide release by nebivolol and its metabolites / A. Maffei, C. Vecchione, A. Aretini et al. // *Am. J. Hypertens.* – 2006. – Vol. 19 (6). – P. 579–586.
13. Charnelda L. Gray. Nebivolol: A new antihypertensive agent / L.G. Charnelda, A.N. Uche // *Am. J. Health-Syst. Pharm.* – 2008. – Vol. 65. – P. 1125–1133.
14. Comparative effects of a two-week treatment with nebivolol and nifedipine in hypertensive patients suffering from COPD / Cazzola M., Matera M.G., Ruggeri P. et al. // *Respiration.* – 2004. – Vol. 71. – P. 159–164.
15. Comparison of the effects of nebivolol and bisoprolol on systematic vascular resistance in patients with essential hypertension / Brett S.E., Forte P., Chowieniczak P.J. et al. // *Clin. Drug Invest.* – 2002. – Vol. 22 (6). – P. 355–359.
16. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: The Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS) / Czuriga I., Riecanzky I., Bodnar J. et al. // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2003. – Vol. 17. – P. 257–263.
17. A dose-response trial of nebivolol in essential hypertension / van Nueten L., Dupont A.G., Vertommen C. et al. // *J. Hum. Hypertens.* – 1997. – Vol. 11. – P. 139–144.
18. A double-blind crossover comparison of nebivolol and lisinopril in the treatment of ambulatory hypertension / Lacourciere Y., Lefebvre J., Poirier L. et al. // *Am. J. Ther.* – 1994. – Vol. 1. – P. 74–80.
19. Efficacy and tolerability profile of nebivolol vs atenolol in mild-to-moderate essential hypertension: Results of a double-blind randomized multicenter trial / Grassi G., Trevano F.Q., Facchini A. et al. // *Blood Press Suppl.* – 2003. – Vol. 2. – P. 35–40.
20. Endothelial beta-3-adrenoreceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation beta-blocker nebivolol / Dessy C., Saliez J., Ghisdal P. et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112 (8). – P. 1198–1205.
21. Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: A randomized multicenter double-blind study / E.A. Rosei, D. Rizzoni, S. Comini, G. Boari // *Blood Press Suppl.* – 2003. – Vol. 1. – P. 30–35.
22. Garban H.J. Estrogen-receptor mediated vascular responsiveness to nebivolol: a novel endothelium-related mechanism of therapeutic vasorelaxation / H.J. Garban, G.M. Buga, L.J. Ignarro // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 43 (5). – P. 638–644.
23. Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1101–1187.
24. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / Mancia G., de Backer G., Dominiczak A. et al. // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 1462–1536.
25. The HDPF cooperative group. Persistence of reduction in blood pressure and mortality of participants in the Hypertension Detection and Follow-up Program // *JAMA.* – 1988. – Vol. 259. – P. 2113–2122.
26. Heart disease and stroke statistics 2007 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / Rosamond W., Flegal K., Friday G. et al. // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P. 69–171.
27. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study / Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E. et al. // *N. Engl. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 905–912.
28. Ignarro L.J. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third-generation beta-blocker / L.J. Ignarro // *Blood Press Suppl.* – 2004. – Vol. 1. – P. 2–16.
29. Integrated effects of the vasodilating beta-blocker nebivolol on exercise performance, energy, metabolism, cardio-vascular and neurohormonal parameters in physically active patients with arterial hypertension / Predoli H.G., Mainka W., Schillings W. et al. // *J. Hum. Hypertens.* – 2001. – Vol. 15 (10). – P. 715–721.
30. Judy W.M. Nebivolol: A Third-Generation P-Blocker for Hypertension / W.M. Judy, B.S. Cheng // *Clinical Therapeutics.* – 2009. – Vol. 3 (31). – P. 447–462.
31. Kamp O. Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension / O. Kamp, G.T. Sieswerda, C.A. Visser // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 92. – P. 344–348.
32. Left ventricular mass and mechanics in mild-to-moderate hypertension: Effect of nebivolol versus telmisartan / Fountoulaki K., Dimopoulos V., Giannakoulis J. et al. // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 18. – P. 171–177.
33. Lindholm L.H. Should betablockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis / L.H. Lindholm, B. Carlberg, O. Samuelsson // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 1545–1553.
34. Maphy and the Two Arms of Happy // *JAMA.* – 1989. – Vol. 262 (23). – P. 3272–3274.
35. Nebivolol versus nifedipine in the treatment of essential hypertension: A double-blind, randomized, comparative trial / van Nueten L., Lacourciere Y., Vyssoulis G. et al. // *Am. J. Ther.* – 1998. – Vol. 5. – P. 237–243.
36. Nebivolol vs amlodipine as first-line treatment of essential arterial hypertension in the elderly / Mazza A., Gil-Extremiera B., Maldonato A. et al. // *Blood Press.* – 2002. – Vol. 11. – P. 182–188.
37. Nebivolol vs enalapril in the treatment of essential hypertension: A double-blind randomised trial / van Nueten L., Schelling A., Vertommen C. et al. // *J. Hum. Hypertens.* – 1997. – Vol. 11. – P. 813–819.
38. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium / Brixius K., Bundkirchen A., Bolck B. et al. // *Br. J. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 133. – P. 1330–1338.
39. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): A multicenter randomized controlled trial / Dahlbaf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 895–906.
40. Rosei A. Metabolic Profile of Nebivolol, a [beta]-Adrenoceptor Antagonist with Unique Characteristics. Current Opinion / A. Rosei, E. Damiano // *Drugs.* – 2007. – Vol. 7 (8). – P. 1097–1107.
41. van Nueten L. Nebivolol vs atenolol and placebo in essential hypertension: A double-blind randomised trial / L. van Nueten, F.R. Taylor, J.I. Robertson // *J. Hum. Hypertens.* – 1998. – Vol. 12. – P. 135–140.
42. von Fallois J. Nebivolol, a beta-blocker of the 3rd generation: modern therapy of arterial hypertension. Results of a multicenter observation study / J. von Fallois, H.D. Faulhaber // *Schweiz Rundsch. Med. Prax.* – 2001. – Vol. 90 (11). – P. 435–441.
43. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients / A. Zanchetti // *Blood Pressure.* – 2004. – Vol. 13 (Suppl. 1). – P. 18–33.