

И.А. Зупанец, Е.В. Герасименко,
Н.П. Безуглая, В.В. Либина*,
И.Н. Орлов*, И.В. Кудрис*

Национальный
фармацевтический
университет, г. Харьков,
*Лаборатория
фармакокинетики, г. Харьков
ГП «Государственный экспертный
центр МЗ Украины»

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ГЕНЕРИЧЕСКИХ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ: ПУТЬ К АДЕКВАТНОМУ КОНТРОЛЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Резюме

Лечение артериальной гипертензии – проблемная область современного здравоохранения. Остается дискуссионным вопрос отсутствия терапевтического эффекта при регулярном приеме антигипертензивных препаратов «первой линии». Ответ заключается в эквивалентности генерического препарата оригинальному.

Ключевые слова

Артериальная гипертензия, биоэквивалентность, Эналозид Форте, Бисопрол.

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в мире приобретает глобальные масштабы. Практически каждый третий житель нашей планеты имеет АГ. В Украине в 2011 году зарегистрировано 12 млн населения с повышенным артериальным давлением (АД), что составляет 32,2% [3]. В Европе заболеваемость АГ колеблется от 30 до 45% [11]. В США около 30% взрослых (30,5% мужчин и 28,5% женщин) и 5-10% подростков имеют повышенный уровень АД [7, 9, 12]. По прогнозам ученых к 2025 году в мире будет 1,56 млрд больных АГ [8].

Несмотря на все увеличивающийся арсенал антигипертензивных препаратов, лечение АГ остается одной из основных проблем современного здравоохранения, как в Украине, так и во всем мире. Согласно статистическим данным, 7,6 млн преждевременных смертей (около 13,5% в структуре общей смертности) и 92 млн DALYs* (6,0% от общемирового объема) во всем мире связаны с высоким уровнем АД. Около 54% инсультов и 47% ишемической болезни сердца обусловлены АГ. В целом, около 80% случаев осложнения АГ связаны с низким и средним уровнем дохода населения и более чем в 50% случаев наблюдаются в возрасте 45-69 лет, то есть трудоспособном возрасте [6, 8, 10, 13].

* (Disability Adjusted Life Years) - Сумма лет потенциальной жизни, потерянных из-за преждевременной смерти, и лет продуктивной жизни, утраченных в результате инвалидности

В сложившейся ситуации важное значение имеет низкий уровень осведомленности о наличии АГ у населения. В США 69,7% мужчин и 80,7% женщин знают, что у них повышенный уровень АД [7]. В Украине этот показатель составляет 67,8% среди сельских и 80,8% среди городских жителей [3]. Эффективно контролировать АД (достигать целевых значений АД) еще сложнее. В США только 40,3% мужчин и 56,3% женщин достигают целевого уровня АД [7]. В Украине эффективность лечения АГ составляет 8,1% среди сельских и 18,7% среди городских жителей [3]. Это связано с поздней диагностикой АГ, отказом больных от ежедневного приема препаратов, отсутствием эффекта от монотерапии, нежеланием больного модифицировать образ жизни (снизить массу тела, отказаться от вредных привычек, уменьшить потребление поваренной соли, увеличить физическую активность и т.д.), возможно с определенными генетическими факторами.

Согласно рекомендациям Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов [11], а также Украинской ассоциации кардиологов [3] антигипертензивными препаратами первой линии являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), β -блокаторы, антагонисты кальция и диуретики. Наличие доказательной базы в отношении этих

групп позволяет утверждать, что у всех больных, выполняющих данные рекомендации, должен быть получен терапевтический эффект, а именно – достижение целевых уровней АД и снижение риска преждевременной смертности и инвалидизации у данной категории больных.

Но в практическом здравоохранении наблюдаются несколько другие результаты. Почему, например, применение эналаприла (иАПФ) у многих больных не дает ожидаемый терапевтический эффект? Оказывается, только инновационный (оригинальный) препарат эналаприла имеет доказательную базу, которая основывается на результатах проведенных многоцентровых рандомизированных исследованиях его терапевтической эффективности и безопасности. Другие лекарственные препараты с действующим веществом эналаприл являются генериками, а значит, могут отличаться по выраженности терапевтического эффекта [2, 4]. Проблема заключается в биоэквивалентности генерического препарата оригинальному. Другими словами, будет ли концентрация в крови эналаприла и его активного метаболита – эналаприлата при приеме генерика такая же, как и при приеме оригинального препарата? Для ответа на данный вопрос необходимо провести клиническое исследование по изучению биоэквивалентности генерического и оригинального препаратов. И только после этого можно назначать пациенту генерический препарат (экономически более выгодный) вместо оригинального (более дорогостоящего), ожидая при этом, одинаковый уровень не только эффективности, но и безопасности.

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке Украины преобладают генерические препараты (4% оригинальные, 35% генерические, 61% другие – традиционные, растительного происхождения, иммуно-биологические) [3], т.е. соотношение оригинальных препаратов к генерическим – 1:9. Исследования по изучению биоэквивалентности проведены в отношении единичных генерических препаратов. Это связано с тем, что ранее законодательная база Украины не требовала при регистрации генерических препаратов обязательного предоставления результатов, подтверждающих их биоэквивалентность. Аналогичная ситуация наблюдалась и в других странах постсоветского пространства [5].

Почему генерический препарат, имеющий такую же химическую формулу, что и оригинальный, не всегда является биоэквивалентным? Прежде всего:

- отличается технология производства;
- качество субстанции;
- наличие различных вспомогательных веществ и их содержание;
- многие другие свойства [1].

Использовать преимущественно оригинальные препараты в Украине не представляется возможным для большинства пациентов в связи со сложившейся экономической ситуацией. Поэтому большая часть пациентов с АГ используют для контроля АД генерические антигипертензивные препараты. Однако, необходимо помнить, что рациональной (эффективной и безопасной) терапия будет только в том случае, если использовать генерические препараты с доказанной биоэквивалентностью.

Цель исследования – доказательство биоэквивалентности отечественных генерических антигипертензивных препаратов Эналозид и Бисопрол производства ПАО «Фармак» (Украина) как представителей наиболее назначаемых групп антигипертензивных препаратов (иАПФ, тиазидные диуретики, β-блокаторы).

Материалы и методы

Клиническое исследование по оценке биоэквивалентности препаратов Эналозид Форте (20 мг эналаприла / 12,5 мг гидрохлортиазида) производства ПАО «Фармак» (Украина) и Ко-ренитек (20 мг/ 12,5 мг) производства «Мерк Шарп и Доум Б.В.» (Нидерланды) с участием 24 здоровых добровольцев было проведено в Центре превентивной кардиологии ООО «Барекам» (Республика Армения) в 2010-2011 гг.

Клиническое исследование по оценке биоэквивалентности препаратов Бисопрол, таблетки по 10 мг (ПАО «Фармак», Украина) и Конкор, таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг («Мерк КГаА», Германия для «Никомед», Германия) с участием 18 здоровых добровольцев было проведено в Клинико-диагностическом Центре Национального фармацевтического университета (г. Харьков, Украина) в 2010-2011 гг. Действующим веществом указанных препаратов является бисопролол, который относится к фармакотерапевтической группе «Селективные блокаторы β-адренорецепторов».

Оба исследования проведены с двумя периодами и двумя последовательностями при введении здоровым добровольцам натошак однократной дозы каждого из сравниваемых препаратов. Период «отмывки» между приемами сравниваемых препаратов в каждом из исследований составил 7 суток с участием.

Для оценки биоэквивалентности был использован метод, основанный на 90% доверительном интервале для отношения средних значений параметров C_{max} и AUC_{0-t} для эналаприла, гидрохлортиазида и бисопролола тестируемого и референтного препаратов. Препараты считали биоэквивалентными, если 90% доверительных интервалов для отношения средних логарифмически преобразованных значений C_{max} и AUC_{0-t} эналаприла, гидрохлортиазида и бисопролола тестируемого и референтного препаратов находились в пределах $0,8000 \div 1,2500$

(80,00÷125,00%). Для определения концентрации эналаприла, его активного метаболита эналаприлата, гидрохлоротиазида и бисопролола использовали валидированные методики высокоэффективной жидкостной хроматографии, которые по параметрам «селективность», «правильность», «прецизионность», «степень экстракции» и др. соответствуют национальным и международным требованиям в области исследований биоэквивалентности лекарственных средств [14, 15].

Переносимость исследуемых препаратов оценивали на основании регистрации побочных реакций / побочных явлений (жалобы добровольцев, результаты физикального осмотра и лабораторно-инструментального обследования - ЭКГ, витальные данные, гематологический, биохимический анализы крови, анализ мочи).

Биоаналитическая часть исследования по оценке биоэквивалентности препаратов Эналозид Форте (20 мг эналаприла / 12,5 мг гидрохлоротиазида) производства ПАО «Фармак» и Ко-ренитек (20 мг / 12,5 мг) производства «Мерк Шарп и Доум Б.В.» была проведена в Экспертно-аналитической лаборатории АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» МЗ Республики Армения.

Биоаналитическая часть исследования по оценке биоэквивалентности препаратов Бисопрол, таблетки по 10 мг (ПАО «Фармак», Украина) и Конкор, таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг («Мерк КГаА», Германия для «Никомед», Германия) была проведена в Лаборатории фармакокинетики (г. Харьков) ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины».

Математический расчет и статистический анализ фармакокинетических данных по двум исследованиям проведен в Лаборатории фармакокинетики (г. Харьков) ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины» с использованием программного обеспечения WinNonLin (Pharsight Corp., США). Рассчитаны показатели описательной статистики для всех результатов биоанализа и фармакокинетических констант. Выполнен многофакторный дисперсионный анализ для логарифмически преобразованных показателей C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, основываясь на смешанной модели: фактор «Субъекты» — случайный, факторы: «Последовательность приема», «Препарат» и «Период» — фиксированные. Рассчитаны коэффициенты межсубъектной и внутрисубъектной вариации для указанных параметров. Вычислены значения 90% доверительных интервалов отношений средних значений C_{max} , AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$.

Результаты исследований

Оценка биоэквивалентности препаратов Эналозид Форте, таблетки (производства ПАО «Фармак», Украина) и Ко-ренитек, таблетки (произ-

водства «Мерк Шарп и Доум Б.В.», Нидерланды).

Учитывая, что действующими веществами препаратов Эналозид Форте производства ПАО «Фармак», Украина и Ко-ренитек производства «Мерк Шарп и Доум Б.В.» являются эналаприл в дозе 20 мг и гидрохлоротиазид в дозе 12,5 мг, в проведенном исследовании были определены фармакокинетические параметры эналаприла, его активного метаболита эналаприлата и гидрохлоротиазида тестируемого и референтного препаратов.

В результате проведенного исследования было установлено, что после приема тестируемого препарата Эналозид Форте и референтного препарата Ко-ренитек средние значения основных фармакокинетических констант составили соответственно: максимальной концентрации (C_{max}) эналаприла в плазме крови добровольцев 40,44 и 40,47 нг/мл; времени достижения максимальной концентрации эналаприла в плазме крови (T_{max}) — 1,01 ч и 1,06 ч; площади под фармакокинетическими кривыми эналаприла от нуля до последней точки отбора крови (AUC_{0-t}) — 68,10 нг·ч/мл и 68,56 нг·ч/мл; площади под фармакокинетическими кривыми эналаприла, экстраполированные от нуля до ∞ ($AUC_{0-\infty}$) — 71,67 и 71,49 нг·ч/мл (табл. 1).

В исследовании были проанализированы основные фармакокинетические показатели для эналаприлата. После приема тестируемого препарата Эналозид Форте и референтного препарата Ко-ренитек средние значения основных фармакокинетических констант составили соответственно: максимальной концентрации (C_{max}) эналаприлата в плазме крови добровольцев — 63,01 и 57,16 нг/мл; времени достижения максимальной концентрации эналаприлата в плазме крови (T_{max}) — 3,5 и 3,77 ч; площади под фармакокинетическими кривыми эналаприлата от нуля до последней точки отбора крови (AUC_{0-t}) — 359,72 нг·ч/мл и 364,58 нг·ч/мл; площади под фармакокинетическими кривыми эналаприлата, экстраполированные от нуля до ∞ ($AUC_{0-\infty}$) — 393,01 и 385,86 нг·ч/мл (табл. 1).

В результате исследования были определены основные фармакокинетические параметры для гидрохлоротиазида. После приема тестируемого препарата Эналозид Форте и референтного препарата Ко-ренитек установлены следующие средние значения констант: максимальной концентрации (C_{max}) гидрохлоротиазида в плазме крови добровольцев — 71,62 и 72,44 нг/мл; времени достижения максимальной концентрации гидрохлоротиазида в плазме крови (T_{max}) — 2,76 и 2,69 ч; площади под фармакокинетическими кривыми для гидрохлоротиазида от нуля до последней точки отбора крови (AUC_{0-t}) — 373,34 нг·ч/мл и 356,50 нг·ч/мл; площади под фармакокинетическими кривыми для гидрохлоротиазида, экстраполированные от нуля до ∞ ($AUC_{0-\infty}$) — 408,36 и 390,95 нг·ч/мл (табл. 1).

Таблица 1. Фармакокинетические параметры для эналаприла, эналаприлата, гидрохлоротиазиды препаратов Эналозид Форте, таблетки (производства ПАО «Фармак», Украина) и Ко-ренитек, таблетки (производства «Мерк Шарп и Доум Б.В.», Нидерланды)

Препараты	C_{max} , нг/мл	T_{max} , ч	AUC_{0-t} , нг·ч /мл	$AUC_{0-\infty}$, нг·ч/мл	AUC_{0-t} , %	K_{el} , ч ⁻¹	$t_{1/2}$, ч
Эналаприл							
Эналозид Форте	40,44	1,01	68,10	71,67	95,0	0,64	1,275
Ко-ренитек	40,47	1,06	68,56	71,49	94,57	0,65	1,329
Эналаприлат							
Эналозид Форте	63,01	3,5	359,72	393,01	91,07	0,219	3,55
Ко-ренитек	57,16	3,77	364,58	385,86	94,02	0,24	3,65
Гидрохлоротиазид							
Эналозид Форте	71,62	2,76	373,34	408,36	90,95	0,12	7,40
Ко-ренитек	72,44	2,69	356,50	390,95	91,71	0,12	6,86

На рис. 1, 2 и 3 представлены совмещенные усредненные кривые зависимости «концентрация-время» (средние арифметические) эналаприла, эналаприлата, гидрохлоротиазиды в плазме крови добровольцев после однократного перорально-

го приема препаратов Эналозид Форте, таблетки (ПАО «Фармак», Украина) и Ко-ренитек, таблетки («Мерк Шарп и Доум Б.В.», Нидерланды).

Границы 90% доверительных интервалов для отношения логарифмов средних значений параметров

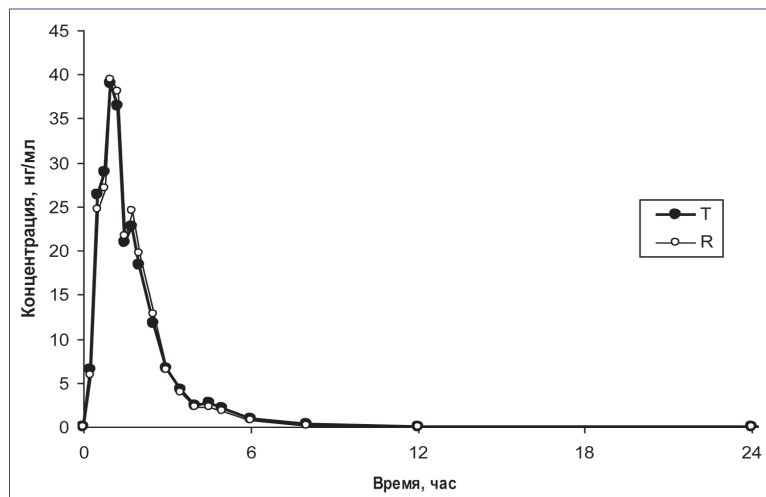


Рис 1. Кривые зависимости «концентрация-время» (средние арифметические) эналаприла в плазме крови добровольцев после однократного перорального приема препаратов Эналозид Форте (Т) и Ко-ренитек (R)

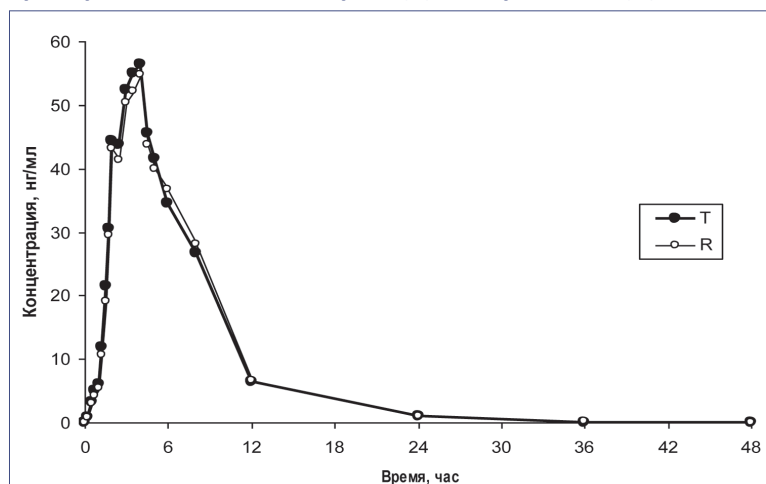


Рис 2. Кривые зависимости «концентрация-время» (средние арифметические) эналаприлата в плазме крови добровольцев после однократного перорального приема препаратов Эналозид Форте (Т) и Ко-ренитек (R)

после приема препаратов Эналозид Форте и Ко-ренитек составили соответственно 94,61÷110,27% и 91,80÷111,77%.

Границы 90% доверительных интервалов для отношения логарифмов средних значений параметров C_{max} и AUC_{0-t} для эналаприлата после приема препаратов Эналозид Форте и Ко-ренитек составили соответственно 94,99÷122,40% и 81,13÷114,96%.

Границы 90% доверительных интервалов для отношения логарифмов средних значений параметров C_{max} и AUC_{0-t} для гидрохлоротиазиды после приема препаратов Эналозид Форте и Ко-ренитек составили соответственно 95,62÷104,49% и 91,63÷122,36%.

Полученные результаты соответствуют критерию биоэквивалентности 80,00-125,00% для C_{max} и AUC_{0-t} . Основываясь на результатах анализа C_{max} и AUC_{0-t} можно сделать вывод, что препарат Эналозид Форте, таблетки (ПАО «Фармак», Украина) биоэквивалентен инновационному препарату Ко-ренитек, таблетки («Мерк Шарп и Доум Б.В.», Нидерланды).

Оба препарата сравнимы по переносимости.

Оценка биоэквивалентности препаратов Бисопрол, таблетки по 10 мг (ПАО «Фармак», Украина) и Конкор, таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг («Мерк КГаА», Германия для «Никомед», Германия).

После приема тестируемого препарата Бисопрол и референтного препарата Конкор средние значения основ-

ных фармакокинетических констант бисопролола после приема препаратов Бисопрол и Конкор составили соответственно: максимальной концентрации (C_{max}) бисопролола в плазме крови добровольцев – 39,03 нг/мл и 43,29 мг/мл; времени достижения максимальной концентрации бисопролола в плазме крови (T_{max}) – 2,04 ч и 2,26 ч; площади под фармакокинетическими кривыми бисопролола от нуля до последней точки отбора крови (AUC_{0-t}) – 517,30 нг·ч/мл и 574,00 нг·ч/мл; площади под фармакокинетическими кривыми бисопролола, экстраполированные от нуля до ∞ ($AUC_{0-\infty}$) – 545,96 нг·ч/мл и 607,86 нг·ч/мл. Средние значения дополнительных констант фармакокинетики бисопролола (константа элиминации, период полувыведения) для сравниваемых препаратов также имели практически равные значения (табл. 2). Проведенный многофакторный дисперсионный анализ результатов свидетельствует о низкой (менее 12%) внутрисубъектной вариации параметров C_{max} , AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$.

На рис. 4. представлены усредненные кривые зависимости «концентрация-время» (средние арифметические) бисопролола в плазме крови добровольцев после однократного перорального приема натощак препаратов Бисопрол, таблетки по 10 мг производства ПАО «Фармак» (Украина) и Конкор, таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг производства «Мерк КГаА» (Германия) для «Никомед» (Германия).

Границы 90% доверительных интервалов для отношения логарифмов средних значений параметров C_{max} и AUC_{0-t} для бисопролола после приема тестируемого и референтного препаратов составили соответственно 83,89÷95,91% и 85,70÷93,62%. Полученные результаты соответствуют стандартному критерию биоэквивалентности 80,00-125,00% для C_{max} и AUC_{0-t} .

Основываясь на результатах анализа C_{max} и AUC_{0-t} можно сделать вывод, что препарат Бисопрол, таблетки по 10 мг (ПАО «Фармак», Украина) биоэквивалентен инновационному препарату Конкор, таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг («Мерк

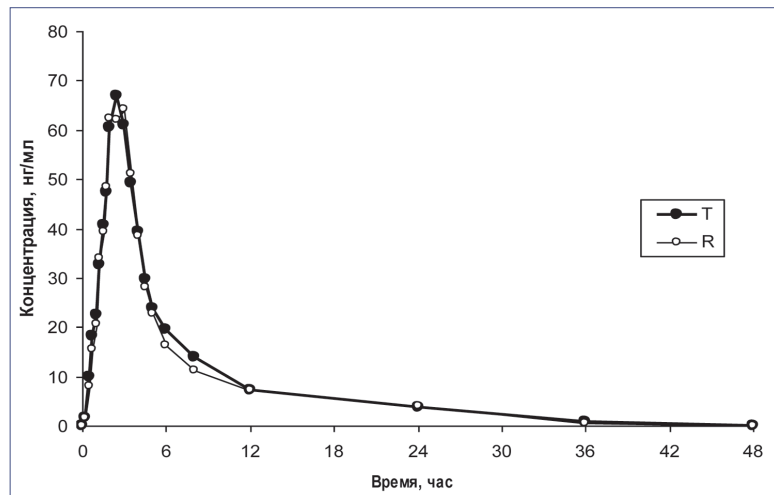


Рис. 3. Кривые зависимости «концентрация-время» (средние арифметические) гидрохлортиазида в плазме крови добровольцев после однократного перорального приема препаратов Эналазид Форте (Т) и Ко-ренитек (R)

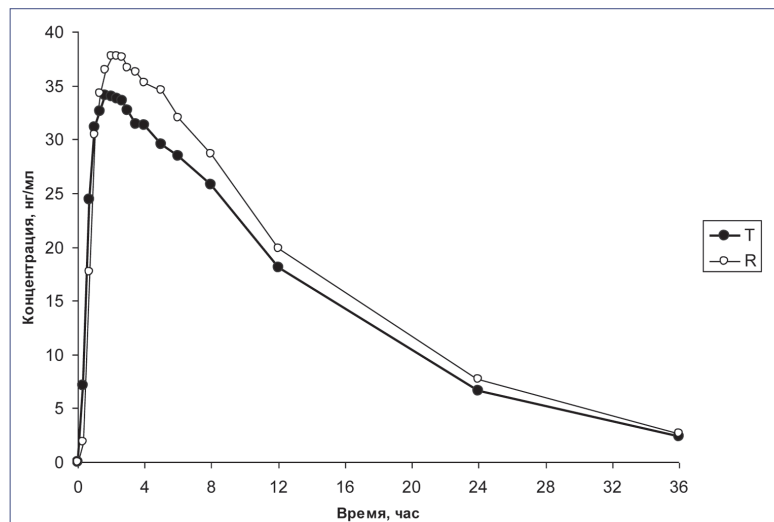


Рис. 4. Кривые зависимости «концентрация-время» (средние арифметические) бисопролола в плазме крови добровольцев после однократного перорального приема препаратов Бисопрол (Т) и Конкор (R)

КГаА», Германия для «Никомед», Германия).

Оба препарата сравнимы по переносимости.

Выводы

1. Результаты проведенного «Клинического исследования по оценке биоэквивалентности препаратов Эналазид Форте, таблетки (производства ПАО «Фармак», Украина) и Ко-ренитек, таблетки (производства «Мерк Шарп и Доум

Таблица 2. Фармакокинетические параметры препаратов Бисопрол, таблетки по 10 мг (ПАО «Фармак», Украина) и Конкор, таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг («Мерк КГаА», Германия для «Никомед», Германия)

Препараты	C_{max} , нг/мл	T_{max} , ч	AUC_{0-t} , нг·ч/мл	$AUC_{0-\infty}$, нг·ч/мл	AUC_{0-t} , %	K_{el} , ч ⁻¹	$t_{1/2}$, ч
Бисопрол	39,03	2,04	517,30	545,96	94,72	0,086	8,21
Конкор	43,29	2,26	574,00	607,86	94,42	0,084	8,40

- Б.В.», Нидерланды) с участием здоровых добровольцев» позволяют сделать вывод, что Эналазид Форте биоэквивалентен оригинальному препарату.
- Анализ результатов обследования 24 здоровых добровольцев в ходе проведения исследования свидетельствует о сравнимой переносимости однократного применения тестируемого Эналазид Форте, таблетки (ПАО «Фармак», Украина) и оригинального препарата.
 - С точки зрения доказательной медицины препарат Эналазид Форте, таблетки (ПАО «Фармак», Украина) и оригинальный препарат являются взаимозаменяемыми.
 - Результаты проведенного «Клинического исследования по оценке биоэквивалентности препаратов Бисопрол, таблетки по 10 мг (ПАО «Фармак», Украина) и Конкор, таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг («Мерк КГаА», Германия для «Никомед», Германия) с участием здоровых добровольцев» позволяют сделать вывод, что Бисопрол биоэквивалентен инновационному препарату.
 - Анализ результатов обследования 18 здоровых добровольцев в ходе проведения исследования свидетельствует о сравнимой переносимости однократного применения тестируемого препарата Бисопрол, таблетки по 10 мг (ПАО «Фармак», Украина) и оригинального препарата.
 - С точки зрения доказательной медицины препарат Бисопрол, таблетки по 10 мг (ПАО «Фармак», Украина) и оригинальный препарат являются взаимозаменяемыми.

Список использованной литературы

- Зупанец И. Изучение биоэквивалентности: основа доказательной медицины и фармации. // Аптека online. - 2009. - N 693 (22). - www.apteka.ua/article/8715.
- Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Якусевич В.В. и др. Сравнительное изучение эффективности двух препаратов эналаприла малеата у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. - Кардиоваскулярная терапия и профилактика, №2, 2003, С. 33-37.
- Наказ МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» // Аптека on-line. - http://www.apteka.ua/article/151151.
- Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла-ренитека (энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. - Артериальная гипертензия, №1, 2000, с. 52-54.
- Тарловская Е.И. Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача // ПМЖ. - 2008. - № 5. - www.rmj.ru/articles_5838.htm
- Gaziano T.A., Bitton A., Anand S., Wienstein M.C. The global cost of nonoptimal blood pressure. // J. Hypertens. - 2009. - Vol. 27. - p. 1472-1477.
- Guo F., He D., Zhang W., Walton R.G. Trends in prevalence, awareness, management, and control of hypertension among United States adults, 1999 to 2010. // J. Am. Coll. Cardiol. - 2012. - Vol. 60. - p. 599-606.
- Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. // Lancet. - 2005. - Vol. 365. - p. 217-223.
- Keenan N.L., Rosendorf K.A. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of hypertension and Controlled hypertension - United States, 2005-2008. // MMWR Surveill Summ. - 2011. - Vol. 60. - p. 94-97.
- Lawes C.M., Vander Hoorn S., Rogers A.; International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. - Lancet. - 2008. - Vol. 371. - p. 1513-1518.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC 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). // Eur. Heart. J. - 2013. - Vol. 34 (N 28). - p. 2159-2219.
- Mc Niece K.L., Poffenbarger T.S., Turner J.L. et al. Prevalence of hypertension and pre-hypertension among adolescents. // J. Pediatr. - 2007. - Vol. 150. - p. 640-644.
- Perkovic V., Huxley R., Wu Y., Prabhakaran D., MacMahon S. The burden of blood pressure-related disease: a neglected priority for global health. // Hypertension. - 2007. - Vol/ 50. - p. 991-997.
- Валидація біоаналітичного методу. Методическі рекомендації / Чумак В.Т., Баула О.П., Скакун Н.Н., Либина В.В. и др. // Вісник фармакології та фармації. - 2009. - № 10. - С. 43-59.
- Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Bioanalytical Methods Validation (US Department of Health and Human Services, FDA, CDER; 2001).

THE PROOF OF BIOEQUIVALENCE OF GENERIC ANTIHYPERTENSIVE DRUGS: A WAY TO ADEQUATE CONTROL OF HYPERTENSION I.A. Zupanets, O.V. Gerasymenko, N.P. Bezugla, V.V. Libina, I.N. Orlova, S.V. Kudris

Summary

Treatment of hypertension is a problem area in modern health care. It has been discussed the lack of the therapeutic effect during take regularly antihypertensive drugs of «first line» therapy. The answer is the equivalence of the generic drugs to the original.

Keywords: hypertension, bioequivalence, Enalozid Forte, Bisoprol.