

Дженерическая замена: проблема выбора

С.Н. Толпыгина

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии.
Москва, Россия

Generic therapy: the problem of choice

S.N. Tolpygina

State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow,
Russia

В статье описываются основные различия между оригинальными и дженерическими (копиями) препаратами, приведены критерии, на основании которых последние регистрируются органами фармаконадзора. Представлены возможные причины несоответствия биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности оригинальных и дженерических препаратов. Приведены примеры такого несоответствия, полученные в результате сравнительных клинических исследований, в т.ч. на примере эналаприла малеата. Изложены методические подходы к планированию сравнительных исследований терапевтической эквивалентности препаратов.

Ключевые слова: оригинальные и дженерические препараты, эналаприл, биоэквивалентность, терапевтическая эквивалентность, сравнительные исследования.

The main differences between original and generic medications are discussed, and the criteria necessary for official generic registration are presented. The author describes possible reasons for bioequivalence and therapeutic equivalence discrepancy between original and generic medications, with enalapril maleate as an example of such discrepancies. Methodological approaches to designing comparative studies on medication therapeutic equivalence are presented.

Key words: Original and generic medications, enalapril, bioequivalence, therapeutic equivalence, comparative studies.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) чаще других приводят к смерти и инвалидизации людей трудоспособного возраста, однако данные многочисленных, международных, рандомизированных исследований свидетельствуют, что широкомасштабные, адекватные, медикаментозные терапия и профилактика способны предотвратить развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и снизить смертность от них. Последние годы ознаменованы появлением понятия “доказательная медицина”, который подразумевает подход к лечению и профилактике заболеваний, основанный на анализе результатов крупных, многолетних, контролируемых, рандомизированных исследований, в которых изучалось влияние различных тактик лечения или отдельных лекарственных препаратов (ЛП) на прогноз заболевания: продолжительность жизни, частоту развития осложнений и др. В результате таких

исследований была доказана способность целого ряда ЛП положительно влиять на исходы этих заболеваний и, в конечном счете, продлевать жизнь, что дает врачу возможность эффективного лечения и профилактики ССЗ. В этих исследованиях, однако, использовали оригинальные препараты, под которыми понимают “впервые синтезированные и прошедшие полный цикл доклинических и клинических испытаний ЛП, активные ингредиенты которых защищены патентом на определенный срок” [1]. Разработка нового лекарственного средства является весьма трудоемким и дорогостоящим процессом. Затраты на создание нового препарата достигают 600 млн. \$ США, причем на доклиническое изучение и проведение клинических испытаний оригинального лекарства требуется в среднем 8,5 лет. Для того чтобы найти новое лекарственное вещество, требуется предварительно синтезировать,

©Толпыгина С.Н., 2009
e-mail: stolpygina@gnicpm.ru
Тел.: (495) 627–03–99

[Толпыгина С.Н. – вед.н.сотр. отдела профилактической фармакотерапии].

по разным оценкам, от 3 до 10 тыс. новых соединений. Более 90% синтетических препаратов, появившихся за последние 20 лет, были созданы на средства частных фармацевтических компаний и лишь ~ 2% разработаны благодаря государственному финансированию. В цену патентованного препарата помимо расходов на производство заложены расходы на разработку и клинические испытания, обучение врачей и провизоров, стоимость исследовательского оборудования, затраты на наблюдения за действием препарата в начальной стадии его продвижения на рынок и затраты на маркетинг. При этом ~ 20% затрат приходится на работы, связанные с синтезом нового лекарственного вещества, а 80% — на его последующие экспериментальное и клиническое изучения [2]. Чтобы вернуть затраченные на создание препарата деньги, компании-разработчику предоставляется монопольное право на производство и продажу данного ЛП.

Единственным недостатком оригинальных препаратов является их высокая стоимость. Однако для России с невысокой покупательной способностью населения именно стоимость оригинальных ЛП ограничивает масштабное проведение вторичной медикаментозной профилактики ССЗ. Помогает решить эту проблему создание препарата-дженерика. Под последним понимают воспроизведенный ЛП (т. е. его копию), содержащий то же самое действующее вещество, что и оригинальный ЛП, выведенный на рынок по окончании срока патентной защиты оригинала [1,3,4]. Следует заметить, что монопольное право патентообладателя ограничено во времени сроком действия патента (в РФ 20 лет) и в пространстве (территория страны, в которой действует патент). По истечении срока патента любая фармацевтическая компания может приобрести право производить свою версию оригинального препарата, т. е. дженерик. Поскольку создание дженериков существенно менее затратное, чем оригинального препарата, поскольку нет необходимости включать в стоимость расходы, связанные с обширными и длительными клиническими испытаниями, т. к. копируемый ЛП уже хорошо известен, имеет доказанные и проверенные эффективность и безопасность, дженерик всегда значительно дешевле. С учетом экономической целесообразности ВОЗ в последние 20–25 лет настоятельно рекомендует странам с ограниченными ресурсами ориентировать свое лекарственное снабжение преимущественно на закупки дженериков. Количество дженериков для некоторых препаратов исчисляется десятками; например, для эналаприла их известно > 70, и обычно прямо пропорционально длительности и успешности использования ЛП. В странах с развитой патентной защитой потребители сталкиваются с оригинальным ЛП, и лишь затем препаратам генерической линии приходится завоевывать свое место на рынке. В России же на долю дженери-

ческих ЛП на фармацевтическом рынке приходится, по различным данным, от 78% до 95%. Рынок стран большой семерки формируется следующим образом: в США— 12% дженериков, в Японии— 30%, в Германии— 35%, во Франции— 50%, в Англии— 55%, в Италии— 60%, в Канаде— 64% [5].

Строгого определения понятия “дженерик” не существует. Американская FDA (US Food and Drug Administration) под дженериком понимает “ЛП, сравнимый с оригинальным ЛП по лекарственной форме, силе действия, способу назначения, качеству, фармакологическим свойствам и показаниям к назначению”. Однако встречается иное определение дженерика — “препарат, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным препаратом” [6]. Такое определение скорее выдает желаемое за действительное: на практике терапевтическая взаимозаменяемость дженерика и оригинального препарата изучается редко.

Дженериковая компания выпускает ЛП по собственной технологии, поскольку фирма-разработчик этого препарата, как правило, указывает в патенте лишь приблизительную схему синтеза химического вещества, а “ноу-хау” (“знаю, как”, т. е. секрет производства) фирма-производитель тщательно охраняет независимо от патента и передает только при заключении лицензионного договора. При производстве воспроизведенных ЛП предприятия используют субстанции различного происхождения и технологии, отличающиеся от оригинальных, поэтому они могут отличаться по своим фармакокинетическим или фармакодинамическим свойствам от оригинальных ЛП, и качество разных дженериков неодинаково. Вспомогательные же вещества (наполнители) часто составляют основную часть прописи, и к ним применимы те же требования и критерии качества, что и к активным ингредиентам. Любое изменение в составе вспомогательных веществ может привести к отклонению биодоступности и вызвать токсические явления или аллергию [6].

Для доказательства эквивалентности дженерика оригинальному ЛП, необходимого для регистрации препарата, используют данные фармацевтической эквивалентности, в частности пробы на растворимость *in vitro*, а также данные биоэквивалентности, под которой понимают фармакокинетическую эквивалентность оригинального препарата и препарата-дженерика. Исследования биоэквивалентности — один из важнейших этапов изучения воспроизведенных лекарственных средств на этапе их регистрации. Грамотно спланированное и добросовестно выполненное исследование по биоэквивалентности позволяет оценить взаимозаменяемость тестируемого дженерика и ЛП сравнения, которым чаще всего является оригинальное лекарственное средство (бренд). Их проводят на ограниченном контин-

генте здоровых добровольцев (на Западе, как правило, на 24, в России на 18) с помощью рандомизированного перекрестного метода. В качестве показателей фармакокинетики оценивают максимальную концентрацию ЛП ($C_{\max}$) и время ее достижения, а также площадь под кривой “концентрация-время”, так называемую AUC (area under curve). К сожалению, результаты изучения биоэквивалентности практически недоступны для широкого круга клиницистов. В этом легко убедиться, открыв любой из справочников по ЛП, предназначенных для практических врачей. Несмотря на то, что дженерики представлены в этих справочниках под их коммерческими названиями, данные, касающиеся изучения данного конкретного дженерика в этих справочниках отсутствуют.

Однако даже если ЛП признаны биоэквивалентными, совсем не значит, что они на самом деле абсолютно идентичны даже с точки зрения только фармакокинетики. Обусловлено это, в первую очередь, тем, что критерии биоэквивалентности предполагают достаточно широкий диапазон для значений основных параметров: площадь под фармакокинетической кривой “концентрация – время”, максимальная концентрация, скорость всасывания, в который должны уложиться фармакокинетические параметры тестируемого препарата. Критерии биоэквивалентности, принятые в России, представлены в таблице 1.

Считают, что если 90% значений $C_{\max}$ и AUC препарата-дженерика не выходит за пределы 80–125% от таких же показателей для оригинального ЛП, то дженерик и оригинальный препарат биоэквивалентны [3,4]. В некоторых странах критерии биоэквивалентности еще более мягкие: для всех указанных параметров допустим доверительный интервал (ДИ) 70–143%. Понятно, что если средняя относительная биодоступность отвечает принятым критериям, но смещена к минимально допустимому значению, то потери в содержании препарата в крови больных, а, соответственно, и в эффективности, будут составлять ~ 20–30%. Отклонение средней биодоступности в сторону максимально допустимых значений (получение так называемого “супердженерика”) также может быть связано с серьезными проблемами, в первую очередь, с тяжестью и частотой развития нежелательных побочных эффектов, особенно для ЛП с узким терапевтическим диапазоном. Допустим, что в стране, проводящей исследование биоэквивалентности, не зарегистрирован оригинальный препарат; ситуация не слишком частая, но и не исключительная. Тогда исследование будет выполнено относительно уже разрешенного дженерика, который, в свою очередь, на максимально возможную величину отличался от брэнда. Примитивный математический расчет приводит в таком случае к удручающему результату: потери в уровне ЛП в организме пациен-

Таблица 1

Критерии биоэквивалентности для РФ

Параметр	ДИ (%)
Площадь под фармакокинетической кривой: $AUC_{\text{тест}}/AUC_{\text{реф.}}$	80–125
Максимальная концентрация: $C_{\max, \text{тест}}/C_{\max, \text{реф.}}$	70–143
Скорость всасывания: $(C_{\max}/AUC)_{\text{тест}}/(C_{\max}/AUC)_{\text{реф.}}$	80–125

та и, естественно, в эффективности могут составить ~ 50%!

До сих пор не прекращаются споры о том, насколько доказательство биоэквивалентности дженерика гарантирует эквивалентность терапевтическую. ЛП считается терапевтически эквивалентен другому препарату, если он содержит ту же активную субстанцию или лекарственное вещество, и, по результатам клинических исследований, обладает такими же эффективностью и безопасностью, как и ЛП сравнения, чья эффективность и безопасность установлены [7]. Существует, по крайней мере, несколько причин, вследствие которых даже при доказанной биоэквивалентности оригинального ЛП и препарата-дженерика в их терапевтической эквивалентности могут быть существенные различия:

- биоэквивалентность изучается на здоровых добровольцах, фармакокинетика ЛП у которых может сильно отличаться от таковой у больных;
- обычно изучаются только разовые дозы ЛП;
- не всегда определяются метаболиты, в т.ч. фармакологически активные;
- определяется только основное активное вещество, хотя наполнители могут влиять на эффективность и безопасность;
- не оценивается наличие посторонних примесей;
- условность самих критериев биоэквивалентности.

Известен пример клинической неэквивалентности оригинального ЛП и дженерика: сравнение двух препаратов верапамила, проведенное у пожилых больных с использованием двойного слепого, рандомизированного метода, показало, что максимальная концентрация этого ЛП в крови при использовании дженерика была на 77% выше, чем при приеме оригинального препарата. Интересно, что у здоровых добровольцев различий в максимальной концентрации этих же ЛП выявлено не было, и они были признаны биоэквивалентными. Клиническая неэквивалентность между ЛП нашла отражение и в безопасности лечения: частота побочных действий дженерика у больных была существенно больше, чем частота побочных действий оригинального препарата [8].

Хотя сравнительное изучение терапевтической эквивалентности дженерика и оригинального ЛП не является обязательным для его регистрации, подоб-

Таблица 2

Сравнительная характеристика больных
(до лечения)

	Первый ЛП Энам® (n=23)	Первый ЛП Ренитек® (n=23)	p
Возраст (лет)	55,5±2,6	58,6±2,6	0,4
Давность АГ (лет)	8,9±2,0	10,7±2,0	0,5
ИМТ (кг/м²)	29,1±1,2	28,8±1,2	0,9
САД (мм рт.ст.)	154,2±2,4	156,9±2,4	0,4
ДАД (мм рт.ст.)	95,5±2,0	94,0±2,0	0,6
ЧСС (уд./мин)	72,3±2,1	74,9±2,1	0,4

Примечание: результаты представлены в виде $M \pm m$, ИМТ – индекс массы тела.

ные исследования иногда проводятся. Например, в исследовании, в котором сравнивалась эффективность 5 различных дженериков эналаприла у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ), было выявлено, что для нормализации артериального давления (АД) потребовалась доза оригинального препарата Ренитека® (МЕРК ШАРП и ДООМ, MSD, США) 12 мг/сут., а дженерика Энама® – в 3 раза больше – 36,6 мг/сут.) [9]. Сходные результаты были показаны в исследовании, где эквивалентный антигипертензивный эффект (достижение целевого уровня АД) у пациентов с I степенью (ст.) АГ был достигнут при приеме 8 мг Ренитека®, 13 мг Энапа и 26 мг Энама® [10].

Было проведено сравнительное изучение эффективности и переносимости двух названных выше препаратов эналаприла – оригинального Ренитека® и дженерика Энама® у больных АГ I-II ст. [11]. Исследование проводили с соблюдением основных требований GCP (Good Clinical Practice), используя жесткий протокол – контролируемое, рандомизированное, перекрестное исследование. В исследование были включены 16 мужчин и 30 женщин в возрасте 28–78 лет с уровнем АД 140–179/90–109 мм рт.ст. Длительность АГ составила $\sim 10,1 \pm 9,6$ лет (1–35 лет). В исследование не включали больных со злокачественной и вторичной АГ, нестабильной стенокардией, недавно перенесенным острым инфарктом миокарда или острым нарушением мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточностью,

гемодинамически значимыми пороками сердца, тяжелыми сопутствующими заболеваниями. После рандомизации на последовательность назначения препаратов, каждый пациент прошел два курса терапии Энамом® и Ренитеком® по 4 недели каждый. Каждому курсу лечения предшествовало 14 дней отмывочного периода, когда пациенты не принимали никаких антигипертензивных средств. Препараты назначались 2 раза в сут. (утром и вечером). Начальная доза эналаприла малеата составляла по 5 мг 2 раза в сут. При недостаточном антигипертензивном эффекте через две недели дозу препарата увеличивали до 20 мг/сут. (10 мг 2 раза в сут.). Контроль эффективности терапии осуществляли по динамике клинического АД от базового уровня по окончании 4-недельного курса терапии.

Исходно обе группы пациентов, случайным образом попавших на определенную последовательность назначения курсов терапии Энамом® и Ренитеком®, были сопоставимы по основным клиническим показателям (таблица 2).

Оба препарата Энам® и Ренитек® через четыре недели регулярной терапии вызвали достоверное снижение систолического и диастолического АД (САД и ДАД) (таблица 3), однако имелась тенденция к более выраженному эффекту Ренитека®. Изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС) было недостоверным.

Результаты индивидуального анализа подтверждают тенденцию к более выраженному эффекту Ренитека®. Энам® в дозе 10 мг/сут. был эффективен у 70,8% больных, Ренитек® у 79,1%. Увеличение дозы Энама® до 20 мг/сут. потребовалось у 29,2% пациентов, а Ренитека® у 20,9%. Средняя доза Энама® во время исследования составила $15,9 \pm 0,8$ мг/сут., Ренитека® – $14,0 \pm 0,8$ мг/сут. ($p=0,09$).

Целевой уровень АД <140/90 мм рт.ст. был достигнут у 21 пациента на фоне лечения Энамом® и у 25 пациентов при лечении Ренитеком®. При оценке антигипертензивного эффекта препаратов по параметру снижения САД на 20 мм рт.ст. и/или ДАД на 10 мм рт.ст. оказалось, что Энам® был эффективен у 22 пациентов, Ренитек® – у 31.

Таблица 3

Показатели АД и ЧСС в начале и в конце курса терапии Энамом® и Ренитеком® в зависимости от порядка назначения препарата ($M \pm m$)

Ед. измерения АД – мм рт.ст., ЧСС – уд./мин	Энам®		Ренитек®	
	Начало курса	Конец курса	Начало курса	Конец курса
САД кл.	151,6±2,3	138,9±2,3	152,3±2,3	137,6±2,3
Δ САД	-16,8 ± 3,2*** ^		-19,1 ± 2,6*** ^	
ДАД кл.	94,3±1,3	88,4±1,3	92,2±1,3	85,9±1,3
Δ ДАД	-8,2±2,4*** ^		-9,6±1,6*** ^	
ЧСС кл.	72,6±1,3	74,5±1,3	74,1±1,3	74,5±1,3

Примечание: *** – различия достоверны ($p < 0,001$) по сравнению с исходными данными, ^ – $p < 0,1$ (тенденция) для межгрупповых различий; Δ – изменение показателя.

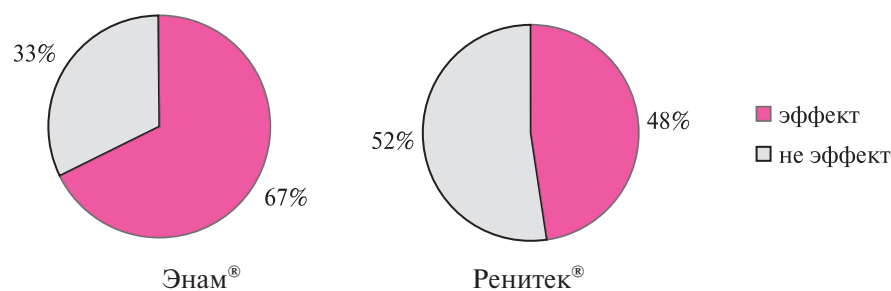


Рис. 1. Эффективность терапии Энамом® и Ренитеком® по критерию снижения САД на 20 мм рт.ст. и/или ДАД на 10 мм рт.ст.

Различия между препаратами при выборе этого критерия эффективности антигипертензивной терапии были достоверны ($p < 0,01$) (рисунок 1).

Переносимость лечения обоими препаратами была хорошая. Частота развития нежелательных явлений не различалась: 10 — на терапии Энамом® и 8 — на терапии Ренитеком®, при этом у 2 пациентов одинаковые побочные явления регистрировались на фоне приема обоих препаратов.

При расчете эквивалентной дозы обоих препаратов, необходимой для достижения одинакового антигипертензивного эффекта, было установлено, что доза дженерического препарата Энама®, требующаяся для достижения целевых цифр АД, в 1,5 раза больше дозы оригинального препарата Ренитек®.

Выявленные различия в клинической (терапевтической) эффективности оригинальных и дженерических ЛП ставят под сомнение основное преимущество последних — дешевизну, поскольку реальные затраты на лечение с учетом эффективных доз, могут оказаться при назначении дженерика выше, чем оригинального препарата [10,12].

Причины неоднозначных результатов в клинической оценке дженериков могут быть обусловлены как различиями в эффективности и безопасности между разными препаратами, так и различиями в методах оценки, используемых авторами при проведении таких исследований. Можно назвать ряд типичных ошибок, которые могут в значительной степени исказить полученный результат и соответственно сделать результаты исследования в отношении эффективности того или иного дженерика недостоверными. Наиболее типичными ошибками являются: проведение несравнительного и нерандомизированного исследования [13]; неверно выполненная рандомизация; данные пациентов, вошедших в каждую группу, должны быть сопоставимы по основным клиническим показателям [14]; неправильно проведенный статистический анализ. Нередко авторы используют парный t-критерий Стьюдента для выявления различий в действии двух или нескольких ЛП, что может привести к совершенно неправильным выводам. При сравнении эффективности нескольких методов лечения, испытанных на одних и тех же больных, следует использовать дисперсионный анализ повторных наблюдений [15].

Помимо исследования, описанного выше, в отделе в последние годы была проведена серия сравнительных исследований по тому же протоколу (контролируемое, рандомизированное, перекрестное) оригинальных и дженерических ЛП. Результаты, полученные в этих исследованиях, можно сгруппировать следующим образом:

- дженерический ЛП терапевтически эквивалентен и также безопасен как и оригинальный препарат — эгилекс [16], амлорус [17], ацекардол [18], ведикардол [19], кардилопин [20];
- дженерический ЛП терапевтически эквивалентен оригинальному препарату, но имеет худшую переносимость (различия по частоте развития побочных эффектов) — (рениприл ГТ [21]);
- дженерический ЛП уступает оригинальному по эффективности при равной безопасности (бисо-гамма [12]);
- дженерический ЛП уступает оригинальному по эффективности и безопасности (возможно теоретически).

Полученные данные свидетельствуют о наличии существенных различий в клинической эквивалентности дженерических ЛП, зарегистрированных в России на основании заключения о биоэквивалентности.

К сожалению, практические врачи плохо ориентируются в проблеме дженерической замены. По результатам проведенного опроса о существовании на фармацевтическом рынке оригинальных и дженерических препаратов знают 60% врачей, 75% провизоров и 20% потребителей. Причем о существовании дженериков известно в основном специалистам в возрасте 33–45 лет и потребителям с высшим образованием [22].

Подводя итог, назовем те данные, которые следует иметь каждому врачу, чтобы решить вопрос о возможности дженерической замены оригинального ЛП:

— Врач должен иметь возможность четко отличать оригинальный ЛП от препарата-дженерика. Большинство существующих справочников по ЛП такой возможности не предоставляют. Можно назвать лишь единичные примеры, когда практическому врачу четко дают название оригинального ЛП и список его дженериков [23].

— В описании каждого конкретного дженерика должны присутствовать не только фармакологичес-

кие свойства конкретной молекулы, т. е. лекарственного вещества под международным непатентованным названием, но и свойства данного конкретного дженерика, в частности информация о его фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности оригинальному ЛП.

— Желательно иметь сравнительные данные о терапевтической эквивалентности препарата-дженерика оригинальному ЛП. Такие исследования должны проводиться на небольших группах больных по жестко регламентированному протоколу, примерно так, как это делается при выполнении исследований по биоэквивалентности; быть рандомизированными, перекрестными, с обязательным отмывочным периодом перед началом исследования и между двумя курсами терапии.

Таким образом, в настоящее время при выборе дженерического ЛП можно руководствоваться лишь предположением о том, что биоэквивалентность лекарственных веществ является косвенным подтверждением их терапевтической эффективности. Однако полная уверенность в сходной эффективности оригинальных и дженерических ЛП может появиться только после проведения сравнительных испытаний на терапевтическую эквивалентность. Наличие таких данных позволит в полной мере воспользоваться экономическими преимуществами широкого применения дженериков [24]. В последнее время испытания на терапевтическую эквивалентность становятся “хорошим стилем” при выводе на рынок новых дженерических ЛП [5]. К сожалению, до настоящего времени количество публикаций о результатах исследований сравнительной эффективности оригинальных

и воспроизведенных препаратов крайне недостаточно, не говоря о качестве самих исследований. Это определяет субъективизм, и даже случайность выбора специалистом конкретного ЛП и зависимость этого выбора от вариантов, предлагаемых в рамках проведения рекламных компаний или в рамках принятия административных решений. В США с целью обеспечения надлежащей безопасности дженериков Управление по контролю за качеством продуктов и лекарственных средств (Food and drug administration — FDA) не рекомендует в качестве замены использовать дженерики, которым FDA присвоило код “NB”, обозначающий лекарственные средства, которые по разным причинам в данный момент нельзя считать терапевтически эквивалентными соответствующим ЛП сравнения. Любой врач в США может легко узнать код нужного ему рецептурного ЛП, заглянув в ежегодно переиздаваемую “Оранжевую книгу”, доступную и в Интернете [25]. Появление у специалистов систематизированной и непрерывно обновляющейся информации об альтернативных лекарствах позволило бы значительно повысить качество лечения и обеспечить высокую безопасность фармакотерапии.

К сожалению, сегодня в РФ отсутствует централизованная база данных для врачей и провизоров по оригинальным и воспроизведенным ЛП, а отсутствие объективной информации о терапевтической эквивалентности дженериков вызывает у специалистов неуверенность в их одинаковом качестве и взаимозаменяемости. В результате проблема выбора эффективного и безопасного ЛП стоит, по-прежнему, остро.

Литература

1. Белоусов Ю.Б. Дженерики — мифы и реалии. Ремедиум 2003; июль-август: 4–9.
2. Арифиллина З.А., Бунятян Н.Д., Кузнецов А.С. Дженерики — реальная альтернатива оригинальным лекарственным препаратам. Фармация 2002; 1: 25–8.
3. Senn S. In the blood: proposed new requirements for registering generic drugs. Lancet 1998; 352: 85–6.
4. Meyer GF. History and regulatory issues of generic drugs. Transplantation Proceedings 1999; 31(Suppl. 3A): 10–2.
5. Верткин А.Л., Талибов О.Б. Генерики и эквивалентность — что стоит за терминами. Неотл тер 2004; 1–2: 16–7.
6. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. Фарматека 2003; 3: 103–4.
7. EMEA The rules governing medicinal products in the European Union. Invest Bioavail Bioequiv 1998; 3C: 231–44.
8. Carter BL, Noyes MA, Demmler RW. Differences in serum concentrations of and response to generic verapamil in the elderly. Pharmacotherapy 1993; 13: 359–68.
9. Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла-рени-тека (энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. Артер гипер 2000; 1: 52–4.
10. Остроумова О.Д., Бондарец О.В., Шорикова Е.Г. Лечение артериальной гипертонии: сравнение клинической и экономической эффективности оригинальных и генерических препаратов. Сист гипер 2008; 4: 18–20.
11. Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Якусевич В.В. и др. Сравнительное изучение эффективности двух препаратов эналаприла малеата у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией. Кардиоваск тер профил 2003; 2: 33–7.
12. Толпыгина С.Н., Шилова Е.В., Марцевич С.Ю. Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального препарата бисопролола и его дженерика у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией. РФК 2007; 3: 15–21.
13. Кухарчук В.В., Бубнова М.Г., Кательницкая Л.И. и др. Эффективность и безопасность симвастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования). Кардиология 2003; 5: 42–7.
14. Поздняков Ю.М. Клинико-экономический анализ эффективности различных индапамидов у больных артериальной гипертонией I и II степени (ВОЗ/МОАГ, 1999 г.). Ю-Р мед ж 2004; 4: 36–8.
15. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва 1999; 294 с.
16. Лукина Ю.В., Деев А.Д., Дмитриева Н.А. и др. Сравнительное изучение нового препарата метопролола тартрата пролон-

- гированного действия — эгилока ретард и оригинального препарата метопролола сукцината — беталока ЗОК у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией. РФК 2005; 3: 35–40.
17. Белолипецкий Н.А., Толпыгина С.Н., Зверков Ю.Б. и др. Изучение клинической и фармакокинетической эквивалентности оригинального и дженерического препарата амлодипина у больных мягкой и умеренной АГ. РФК 2007; 5: 39–44.
 18. Белолипецкий Н.А., Толпыгина С.Н., Литинская О.А. и др. Деагрегантная эффективность и переносимость оригинального препарата “Аспирин Кардио” и его дженерика “Асикардола” у больных АГ 1–2ст. РФК 2008; 1: 19–26.
 19. Бамбышева Е.И., Гуранда Д.Ф., Колтунов И.Е., и др. Изучение клинической и фармакокинетической эквивалентности оригинального и дженерического препаратов карведилола у больных артериальной гипертензией 1–2ст. РФК 2008; 3: 39–44.
 20. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертонией. Результаты двойного слепого, рандомизированного, перекрестного исследования. РКЖ 2004; 4: 53–6.
 21. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение комбинированных препаратов эналаприла малеата и гидрохлортиазида: “рениприла ГТ” и “ко-ренитека” у больных мягкой и умеренной АГ. РФК 2005; 3: 29–34.
 22. Максимкина Е. Оригинальный препарат или дженерик: анализ потребительских предпочтений. Ремедиум 2000; 1–2: 74–5.
 23. Мешковский А.П. Дженерики: что мы о них знаем? Фарматека 2000; 5: 8–13.
 24. Videau J-Y, Fundafunda Bonnie. Generic drugs: the hidden issues of quality and cost. WHO Drug Information 2000; 14(2): 77–81.
 25. FDA, Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 23 th Edition, 2003.

Поступила 19/02–2009