

ПРОБЛЕМА ДЖЕНЕРИЧЕСКОЙ ЗАМЕНЫ: ПЛЮСЫ И МИНУСЫ

С.Н. Толпыгина*, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий,
101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Проблема дженерической замены: плюсы и минусы

С.Н. Толпыгина*, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Описаны основные различия между оригинальными и дженерическими препаратами (копиями) и приведены критерии, на основании которых последние регистрируются. Представлены возможные причины несоответствия биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности оригинальных и дженерических препаратов. Приведены примеры такого несоответствия, полученные в результате сравнительных клинических исследований, в том числе на примере эналаприла малеата (Ренитек® в сравнении с Энамом®). Изложены методические подходы к планированию сравнительных исследований терапевтической эквивалентности препаратов.

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

РФК 2009;1:63-68

Problem of generic replacement: advantages and disadvantages

S.N. Tolpygina*, S.Yu. Martsevich

State Research Center for Preventive Medicine of Rosmedtechnology, Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

The main differences between original and generic drugs as well as registration criteria for generics are described. Possible reasons of discrepancy in bioequivalence and therapeutic equivalence of original and generic drugs are reviewed. The examples of such a discrepancy as a result of comparative clinical trails (enalapril maleate) are discussed. Approaches to planning of comparative trails on drug therapeutic equivalence are presented.

Key words: original and generic drugs, enalapril, bioequivalence, therapeutic equivalence, comparative trails.

Rational Pharmacother. Card. 2009;1:63-68

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: stolpygina@gnicpm.ru

Введение

Последние годы отмечены появлением понятия «доказательная медицина», подразумевающего использование особого подхода к лечению и профилактике заболеваний, основанного на анализе данных масштабных, многолетних, контролируемых, рандомизированных исследований. В этих исследованиях изучается влияние различных тактик лечения или отдельных лекарственных препаратов на прогноз заболевания (продолжительность жизни, частоту развития осложнений и др.). В результате была доказана способность целого ряда лекарственных препаратов положительно влиять на исходы этих заболеваний и, в конечном счете, продлевать жизнь пациента. Такой подход дает врачу колоссальные возможности в отношении эффективного лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний ССЗ. Однако подобные исследования проводились с использованием оригинальных препаратов, под которыми понимают «первые синтезированные и прошедшие полный цикл доклинических и клинических испытаний лекарственные препараты (ЛП), активные ингредиенты которых защищены патентом на определенный срок» [1].

Дженерики и оригинальный препарат

Разработка нового лекарственного средства является весьма трудоемким и дорогостоящим процессом. Затраты на создание одного нового препарата достигают 600 млн долларов 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, 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 около 2% разработаны благодаря государственному финансированию. Чтобы вернуть затраченные деньги, компания-разработчик должна обладать монополией на производство и продажу данного лекарства. 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 около 20% затрат приходится на работы, связанные с синтезом нового лекарственного вещества, а 80% - на его последующее экспериментальное и клиническое изучение [2].

Единственным недостатком оригинальных препаратов является их высокая стоимость. Однако в нашей стране с невысокой покупательной способностью населения именно стоимость оригинальных препаратов ограничивает масштабное проведение вторичной медикаментозной профилактики ССЗ. Помогает решить эту проблему создание препаратов-дженериков. Под последними понимают воспроизведенный лекарственный препарат (т.е. его копию), содержащий то же

самое действующее вещество, что и оригинальный лекарственный препарат, 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. Производство дженерика существенно менее затратно, чем создание оригинального препарата, поскольку нет необходимости включать в стоимость расходы, связанные с обширными и длительными клиническими испытаниями, так как копируемый препарат уже хорошо известен и имеет доказанные и проверенные эффективность и безопасность. Поэтому дженерик всегда значительно дешевле. В странах с развитой патентной защитой потребители изначально сталкиваются с оригинальным препаратом, и лишь затем препаратам дженерической линии приходится завоевывать свое место на рынке. В России же на долю дженерических препаратов 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. Управление по контролю за качеством продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration - FDA) под дженериком понимает «лекарственный препарат, сравнимый с оригинальным лекарственным препаратом по лекарственной форме, силе действия, способу назначения, качеству, фармакологическим свойствам и показаниям к назначению». Однако встречается и 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.

Дженерик: точная копия или имитация?

Дженериковая компания выпускает лекарственный препарат по собственной технологии, поскольку фирма-разработчик этого препарата, как правило, указывает в патенте лишь приблизительную схему синтеза химического вещества. Сам же "ноу-хау" ("знаю как", т.е. секрет производства) фирма-производитель тщательно охраняет независимо от патента и передает только при заключении лицензионного договора. Кроме того, при производстве воспроизведе-

нных препаратов предприятия используют субстанции различного происхождения и технологии, отличающиеся от оригинальных. Поэтому они могут отличаться по своим фармакокинетическим или фармакодинамическим свойствам от оригинальных препаратов, 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 препарату, необходимого для регистрации препарата, используют данные фармацевтической эквивалентности (в частности, пробы на растворимость *in vitro*), а также данные биоэквивалентности. Под последней понимают фармакокинетическую эквивалентность оригинального препарата и препарата-дженерика. Исследования биоэквивалентности проводят на ограниченном контингенте здоровых добровольцев (на Западе, как правило, на 24, в России – на 18) с помощью рандомизированного перекрестного метода. В качестве показателей фармакокинетики оценивают максимальную концентрацию препарата (*C_{max}*) и время ее достижения, а также площадь под кривой «концентрация-время», так называемую AUC (*area under curve*). Считается, что 90% значений *C_{max}* и AUC препарата-дженерика не должны выходить за пределы 80-125% от таких же показателей для оригинального препарата. Если это условие соблюдается, то делается вывод о биоэквивалентности дженерика и оригинального препарата [3,4]. 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 около 20 – 30%. Отклонение средней биодоступности в сторону максимально допустимых значений (получение так называемого «супердженерика») также может быть связано с серьезными проблемами. В первую очередь, это тяжесть и частота развития нежелательных побочных реакций, особенно для препаратов с узким терапевтическим диапазоном.

Можно спорить о том, насколько доказательство биоэквивалентности дженерика гарантирует эквивалентность терапевтическую. Считается, что лекарственный препарат считается терапевтически эквивалентным другому препарату, если он содержит ту же активную субстанцию и, по результатам клинических исследований, обладает такой же эффективностью и безопасностью, как и препарат сравнения [7]. Существует, по крайней мере, несколько причин, вследствие

Таблица 1. Показатели АД и ЧСС исходно и в конце периода терапии Энамом® и Ренитеком® в зависимости от порядка назначения препарата (M±m)

Показатель	Энам®		Ренитек®	
	Исходно	Через 4 нед	Исходно	Через 4 нед
САД, мм рт.ст.	151,6 ± 2,3	138,9 ± 2,3	152,3 ± 2,3	137,6 ± 2,3
ΔСАД, мм рт.ст.	-16,8 ± 3,2 ***		-19,1 ± 2,6***	
ДАД, мм рт.ст.	94,3 ± 1,3	88,4 ± 1,3	92,2 ± 1,3	85,9 ± 1,3
ΔДАД, мм рт.ст.	-8,2 ± 2,4 ***		-9,6 ± 1,6 ***	
ЧСС, уд. в мин	72,6 ± 1,3	74,5 ± 1,3	74,1 ± 1,3	74,5 ± 1,3

*** p<0,001 (по сравнению с исходными данными)

которых даже при доказанной биоэквивалентности оригинального препарата и препарата-дженерика в их терапевтической эквивалентности могут быть существенные различия:

1. Биоэквивалентность изучают на здоровых добровольцах, фармакокинетика препарата у которых может сильно отличаться от таковой у больных.

2. Как правило, изучаются только разовые дозы препаратов.

3. Не всегда есть возможность определять метаболиты, в том числе фармакологически активные.

4. Определяют только основное активное вещество (наполнители могут влиять на эффективность и безопасность).

5. Не оценивают наличие посторонних примесей.

6. Критерии биоэквивалентности условны.

Дженерики: примеры из практики

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

Тем не менее, данные о биоэквивалентности дженерика оригинальному препарату необходимы. Эти данные являются необходимым условием регистрации дженерика, однако в подавляющем большинстве случаев недоступны клиницисту. В этом легко убедиться, открыв любой из справочников по лекарственным препаратам, предназначенных для практических врачей. Несмотря на то, что дженерики описываются в этих справочниках под их коммерческими названиями, сведений, ка-

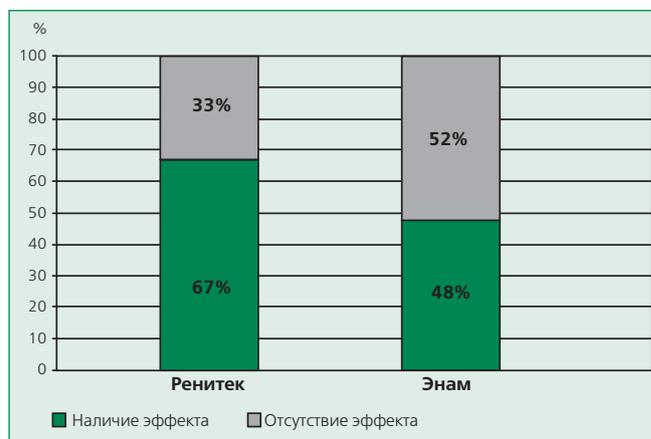


Рисунок 1. Эффективность терапии Энамом® и Ренитеком® по критерию снижения САД на 20 мм рт.ст. и/или ДАД на 10 мм рт.ст.

сающихся изучения данного конкретного дженерика, в этих справочниках нет.

Как уже отмечалось, сравнительное изучение терапевтической эквивалентности дженерика и оригинального препарата не является обязательным для его регистрации, однако подобные исследования иногда проводятся. Так, например, в исследовании С.В. Недогоды и др. сравнивалась эффективность 5 различных дженериков эналаприла у больных артериальной гипертензией (АГ) 1-2-й степени. Было выявлено, что для нормализации АД потребовалась доза оригинального препарата (Ренитека®) 12 мг в сутки, а дженерика Энама® – в 3 раза больше (36,6 мг в сутки) [9]. Сходные результаты были показаны и в исследовании О.Д. Остроумовой и соавт., где эквивалентный эффект (достижение целевого уровня АД) у пациентов с 1-й степенью АГ был достигнут при приеме 8 мг Ренитека®, 13 мг энапа и 26 мг Энама® [10].

В нашем отделе также было проведено сравнительное рандомизированное изучение эффективности и переносимости двух названных выше препаратов эналаприла – оригинального Ренитека® и дженерика Энама® у больных с артериальной гипертензией 1-2-й ст. [11]. Исследование проводилось с соблюдением основных требований GCP (Good Clinical Practice) с использованием жесткого протокола (контролируемое,

рандомизированное, перекрестное исследование). В исследование было включено 16 мужчин и 30 женщин в возрасте от 28 до 78 лет с уровнем АД 140-179/90-109 мм рт.ст. Длительность АГ составила около $10,1 \pm 9,6$ лет (от 1 года до 35 лет). В исследование не включались пациенты со злокачественной и вторичной АГ, нестабильной стенокардией, недавно перенесенным инфарктом миокарда или острым нарушением мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточностью, гемодинамически значимыми пороками сердца, тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

После рандомизации каждый пациент прошел два периода терапии Энамом® и Ренитеком® по 4 недели каждый. Каждому периоду лечения предшествовало 14 дней отмывочного периода, когда пациенты не принимали никаких антигипертензивных средств. Препараты назначались 2 раза в день (утром и вечером). Начальная доза эналаприла малеата составляла 5 мг × 2 раза в день. При недостаточном антигипертензивном эффекте через две недели дозу препарата увеличивали до 20 мг/сут (10 мг × 2 раза в день).

Контроль эффективности терапии осуществляли по динамике клинического АД от базового уровня по окончании 4-недельного периода терапии.

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

Оба препарата – Энам® и Ренитек® - через четыре недели регулярной терапии вызвали достоверное снижение САД и ДАД (табл. 1), однако имелась тенденция к более выраженному эффекту Ренитека®. Изменение ЧСС было недостоверным.

Данные индивидуального анализа подтверждают тенденцию к более выраженному эффекту Ренитека® по сравнению с Энамом®. Энам® в дозе 10 мг/сут был эффективен у 70,8% больных, а 29,2% пациентов принимали Энам® в дозе 20 мг/сут. Ренитек® в дозе 10 мг/сут был эффективен у 79,1% пациентов, а увеличение дозы до 20 мг/сут в соответствии с протоколом потребовалось у 20,9% пациентов. Средняя доза Энама® во время исследования составила $15,9 \pm 0,8$ мг/сут, Ренитека® - $14,0 \text{ мг} \pm 0,8 \text{ мг/сут}$ ($p=0,09$).

Целевой уровень АД (АД < 140/90 мм рт.ст.) был достигнут у 21 пациента на фоне лечения Энамом® и у 25 пациентов на фоне лечения 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-х пациентов, а Ренитек® - у 31-го пациента. Различия между препаратами при выборе данного критерия эффективности антигипертензивной терапии (рис. 1) носили достоверный характер ($p < 0,01$).

Проведен расчет эквивалентной дозы обоих препаратов, необходимой для достижения одинакового гипотензивного эффекта. Было установлено, что доза дженерического препарата Энама®, необходимая для достижения целевых цифр АД, в 1,5 раза больше, чем доза оригинального препарат Ренитек®. Различия в переносимости отсутствовали.

Выявленные различия в клинической (терапевтической) эффективности оригинальных и дженерических препаратов ставят под сомнение основное преимущество последних – дешевизну. Реальные затраты на лечение с учетом эффективных доз могут оказаться при использовании дженерика выше, чем у оригинального препарата [10, 12].

Дженерики и оригинальные препараты: причины несоответствия

Причины неоднозначных результатов в клинической оценке дженериков могут быть обусловлены как различиями в эффективности и безопасности между различными препаратами, так и различиями в методах оценки, которые используются авторами при проведении таких исследований. Можно назвать ряд типичных ошибок, которые могут в значительной степени исказить полученный результат и, соответственно, сделать результаты такого исследования в отношении эффективности того или иного дженерика недостоверными. Наиболее типичными ошибками являются:

- проведение несравнительного и нерандомизированного исследования [13];
- неверно проведенная рандомизация (данные пациентов, вошедших в каждую группу, должны быть сопоставимы по основным клиническим показателям) [14];
- неверно проведенный статистический анализ.

Нередко авторы используют парный t-критерий Стьюдента для выявления различий в действии двух или нескольких препаратов, что может привести к совершенно иным выводам. При сравнении эффективности нескольких методов лечения, испытанных на одних и тех же больных, должен применяться дисперсионный анализ повторных наблюдений [15].

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

1. Дженерический препарат терапевтически эквивалентен и так же безопасен, как и оригинальный препарат (эгилок [16], амлорус [17], ацекардол [18], ведикардол [19], кардилопин [20]).
2. Дженерический препарат терапевтически экви-

валентен оригинальному препарату, но имеет худшую переносимость (рениприл ГТ [21]).

3. Дженерический препарат уступает оригинальному по эффективности при равной безопасности (бисогама [12]).

4. Дженерический препарат уступает оригинальному по эффективности и безопасности (возможен теоретически).

Полученные нами данные свидетельствуют о наличии существенных различий в клинической эквивалентности дженерических препаратов, 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 препаратов и дженериков знают 60% врачей, 75% провизоров и 20% потребителей. Причем о существовании оригинальных препаратов и их дженериков известно, в основном, специалистам в возрасте 33-45 лет и потребителям с высшим образованием [22].

Подводя итог, назовем те данные, которые, с нашей точки зрения, должен иметь каждый врач, чтобы решить вопрос о возможности дженерической замены оригинального препарата:

1. Врач должен иметь возможность четко отличать оригинальный лекарственный препарат от препарата-дженерика (большинство существующих справочников по лекарственным препаратам такой возможности не предоставляют). Можно назвать лишь единичные примеры, когда практическому врачу четко дают название оригинального лекарственного препарата и список его дженериков. [23].

2. В описании каждого дженерика должны присутствовать не только фармакологические свойства конкретной молекулы, т.е. лекарственного вещества под международным непатентованным названием, но и свойства самого дженерика. В частности, должны быть приведены данные о его фармакологической и фармакокинетической эквивалентности оригинальному препарату.

3. Желательно иметь данные о терапевтической эквивалентности препарата-дженерика оригинальному препарату. Такие исследования должны проводиться на небольших группах больных по жестко регламентированному протоколу (как при проведении исследований по биоэквивалентности). Они должны быть рандомизированными, перекрестными, с обязательным отмывочным периодом перед началом исследо-

вания и между двумя курсами терапии.

Таким образом, в настоящее время мы можем руководствоваться лишь предположением о том, что биоэквивалентность лекарственных веществ является косвенным подтверждением их терапевтической эффективности. Однако полная уверенность может появиться только после проведения сравнительных испытаний по терапевтической эквивалентности препаратов. Наличие таких данных позволит в полной мере воспользоваться экономическими преимуществами широкого применения дженериков [24]. В США с целью обеспечения надлежащей безопасности дженериков FDA не рекомендует в качестве замены использовать дженерики, которым присвоен код "NB". Последний обозначает лекарственные средства, которые по разным причинам в данный момент нельзя считать терапевтически эквивалентными соответствующим препаратам сравнения. Любой врач в США может легко узнать код нужного ему рецептурного препарата, заглянув в ежегодно переиздаваемую "Оранжевую книгу", доступную и в Интернете [25]. К сожалению, на сегодняшний день в России нет централизованной базы данных для врачей и провизоров по оригинальным и воспроизведенным лекарственным препаратам. Отсутствие объективной информации о терапевтической эквивалентности дженериков вызывает у специалистов неуверенность в их одинаковом качестве и взаимозаменяемости. В результате проблема выбора эффективного и безопасного лекарственного препарата стоит по-прежнему остро.

Заключение

В последнее время проведение испытаний на терапевтическую эквивалентность становится «хорошим стилем» при выводе на рынок новых дженерических препаратов [5]. Однако до настоящего времени количество публикаций о результатах исследований сравнительной эффективности оригинальных и воспроизведенных препаратов является крайне недостаточным, не говоря уже о качестве самих исследований. Это определяет субъективизм и даже случайность выбора специалистом конкретного лекарственного препарата и зависимость этого выбора от вариантов, предлагаемых в рамках проведения рекламных компаний или в рамках принятия административных решений. Появление у специалистов систематизированной и непрерывно обновляющейся информации об альтернативных лекарствах позволило бы значительно повысить качество лечения и обеспечить высокую безопасность фармакотерапии.

Литература

1. Белоусов Ю.Б. Дженерики – мифы и реалии. Ремедиум 2003; (7-8):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(9122):85-6.
4. Meyer G.F. History and regulatory issues of generic drugs. Transplant Proc 1999;31(3A Suppl):105-125.
5. Верткин А.Л., Талибов О.Б. Генерики и эквивалентность – что стоит за терминами. Неотложная терапия 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. Investigation of Bioavailability and Bioequivalence 1998;3C:231-44.
8. Carter B.L., Noyes M.A., Demmler R.W. Differences in serum concentrations of and response to generic verapamil in the elderly. Pharmacotherapy 1993;13(4):359-68.
9. Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ингибитора ангиотензин-превращающего фермента эналаприла-ренитека (энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. Артериальная гипертензия 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. Системные гипертензии 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. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 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. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 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.). Южно-Российский медицинский журнал 2004;(4):36-8.
15. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1999.
16. Лукина Ю.В., Деев А.Д., Дмитриева Н.А. и др. Сравнительное изучение нового препарата метопролола тартрата пролонгированного действия – эгилока ретард и оригинального препарата метопролола сукцината – беталока ЗОК у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2005;(3):35-40.
17. Белолипецкий Н.А., Толпыгина С.Н., Зверков Ю.Б. и др. Изучение клинической и фармакокинетической эквивалентности оригинального и генерического препарата амлодипина у больных мягкой и умеренной АГ. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2007;(5):39-44.
18. Белолипецкий Н.А., Толпыгина С.Н., Литинская О.А. и др. Дезагрегантная эффективность и переносимость оригинального препарата «Аспирин Кардио» и его дженерика «Ацекардола» у больных АГ 1-2ст. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2008;(1):19-26.
19. Бамбышева Е.И., Толпыгина С.Н., Гуранда Д.Ф. и др. Клиническая и фармакокинетическая эквивалентность оригинального и дженерического препаратов карведилола у больных артериальной гипертонией 1-2-й степени. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 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. Российский кардиологический журнал 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. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 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 B. 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.