

Оригинальные лекарственные препараты и их копии: проблема выбора

С.Ю. Марцевич, С.Н. Толпыгина

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, отдел профилактической фармакотерапии, Москва, Россия

Марцевич С.Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» (ФГУ ГНИЦ ПМ); Толпыгина С.Н. — к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела профилактической фармакотерапии ФГУ ГНИЦ ПМ.

Контактная информация: 101990 Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10. Тел.: 8 (495) 627 0399. E-mail: STolpygina@gnicpm.ru (Толпыгина Светлана Николаевна).

Резюме

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

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

Original drugs and their generics: a problem of choice

S.Y. Martsevich, S.N. Tolpygina

State Research Centre of Preventive Medicine, Moscow, Russia

Corresponding author: 101990 Russia, Moscow, 10 Petroverigsky per. Phone: 8 (495) 627 0399. E-mail: STolpygina@gnicpm.ru (Tolpygina Svetlana).

Abstract

The main distinctions of original and generic drugs are described, and the registration criteria of generics are given. The article considers the main causes of bioequivalence and therapeutic equivalence mismatch of original and generic medicines presenting several examples based on the results of clinical comparative studies, including Enalapril Maleate (comparison of original Renitec and generic Enam). The main approaches of planning the therapeutic equivalence comparative studies are offered.

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

Статья поступила в редакцию: 23.04.09. и принята к печати: 30.04.09.

В условиях наступившей пандемии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) правительства большинства стран вынуждены тратить значительную часть бюджетных средств на их лечение и профилактику. Даже в экономически развитых странах расходы на здравоохранение столь велики, что это заставляет искать способы экономии денежных средств. Одним из возможных вариантов является использование более дешевых «копий» оригинальных лекарственных препаратов. 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 %. В России на долю дженерических препаратов на фармацевтическом рынке приходится, по различным данным, от 78 до 95 % [1].

Современная концепция «доказательной медицины» подразумевает подход к лечению, основанный на анализе данных масштабных, многолетних контролируемых,

рандомизированных исследований, в которых изучалось влияние различных тактик лечения или отдельных лекарственных препаратов на прогноз заболевания (продолжительность жизни, частоту развития осложнений и прочее). В результате этих исследований была доказана способность целого ряда лекарственных препаратов благоприятно влиять на исходы заболеваний и в конечном счете продлевать жизнь больных, что дает врачу широкие возможности в отношении эффективного лечения и профилактики ССЗ. Однако такие исследования, результаты которых легли в основу современных рекомендаций по лечению и профилактике ССЗ, проводились с использованием оригинальных препаратов, а не их копий, поэтому отдаленные последствия дженерической замены, в том числе и по влиянию на прогноз, пока не известны.

Под оригинальными препаратами понимают «первые синтезированные и прошедшие полный цикл до-

клинических и клинических испытаний лекарственные препараты, активные ингредиенты которых защищены патентом на определенный срок» [2]. Разработка нового лекарственного средства — трудоемкий, длительный (доклиническое изучение и проведение клинических испытаний лекарственного препарата занимает в среднем 8,5 года) и дорогостоящий процесс (затраты на создание одного препарата достигают 600 миллионов долларов США). Для того чтобы найти новое лекарственное вещество, требуется предварительно синтезировать от 3 до 10 тысяч 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 обладает монополией на производство и продажу данного лекарства в течение первых пяти лет.

Единственным недостатком оригинальных препаратов является их высокая стоимость, в которой 20 % затрат приходится на работы, связанные с синтезом нового лекарственного вещества, а 80 % — на его последующее экспериментальное и клиническое изучение [3]. Однако для многих стран с невысокой покупательной способностью населения именно стоимость оригинальных препаратов ограничивает масштабное проведение вторичной медикаментозной профилактики ССЗ. Использование препаратов-дженериков помогает отчасти решить эту проблему. Под дженериком понимают воспроизведенный лекарственный препарат (то есть его копию), содержащий то же самое действующее вещество, что и оригинальный лекарственный препарат, который выведен на рынок по истечении срока патентной защиты оригинального препарата [2, 4–5], который в РФ составляет 20 лет. По истечении срока патента любая фармацевтическая компания может приобрести право производить свою версию оригинального препарата, то есть дженерик. Создание дженериков существенно менее затратно, чем разработка оригинального препарата, поскольку стоимость не включает расходы, связанные с длительными экспериментальными и клиническими испытаниями.

Строгого определения понятия «дженерик» не существует. Американская FDA (US Food and Drug Administration) 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 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 лекарственный препарат по собственной технологии, поскольку фирма-разработчик этого препарата, как правило, указывает в патенте лишь приблизительную схему синтеза химичес-

кого вещества, а «ноу-хау» («знаю, как», то есть секрет производства) фирма-производитель тщательно охраняет независимо от патента и передает только при заключении лицензионного договора. Кроме того, при производстве воспроизведенных 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 которой 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, и если это условие соблюдается, то делается вывод о биоэквивалентности дженерика и оригинального препарата [4–5]. 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 с тяжестью и частотой развития нежелательных побочных реакций, особенно для препаратов с узким терапевтическим диапазоном.

До сих пор ведутся споры 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 или лекарственное вещество и по результатам клинических исследований обладает такой же эффективностью и безопасностью, как и препарат сравнения, чья эффективность и безопасность установлены [7]. Существует по крайней мере несколько причин, вследствие которых даже при доказанной биоэквивалентности оригинального препарата и препарата-

дженерика в их терапевтической эквивалентности могут быть существенные различия:

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

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

Несмотря на то что данные о биоэквивалентности оригинальному препарату существуют для любого дженерика, поскольку являются необходимым условием его регистрации, они практически недоступны клиницисту. В этом легко убедиться, открыв любой из справочников по лекарственным препаратам, предназначенных для практических врачей, где, несмотря на то, что дженерики описываются под их коммерческими названиями, никаких данных, касающихся изучения данного конкретного дженерика, нет.

Хотя сравнительное изучение терапевтической эквивалентности дженерика и оригинального препарата не является обязательным для его регистрации, подобные исследования иногда проводятся. Так, например, в хорошо известном исследовании С.В. Недогоды и соавт. (2000) сравнивалась эффективность пяти различных дженериков эналаприла у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Выявлено, что у данных пациентов достижение целевого уровня артериального давления (АД) происходило на фоне приема в среднем 12 мг оригинального эналаприла (Ренитека) в сутки, а дженерика энама — дозы в 3 раза большей (36,6 мг в сутки). Сходные результаты были показаны и в недавнем исследовании О.Д. Остроумовой (2008), где эквивалентный эффект (достижение целевого уровня АД) у пациентов с 1 степенью артериальной гипертензии (АГ) был достигнут при приеме средней суточной дозы, равной 8 мг Ренитека, 13 мг Энапа и 26 мг Энама.

В нашем отделе также проводилось сравнительное рандомизированное изучение эффективности и переносимости двух препаратов эналаприла — оригинального

Ренитека и дженерика Энама — у больных с АГ 1–2 степени [11]. Исследование было контролируемое, рандомизированное, перекрестное и проводилось с использованием жесткого протокола. В исследование было включено 46 пациентов (16 мужчин и 30 женщин) в возрасте от 28 до 78 лет со средним уровнем АД 140–179/90–109 мм рт. ст. Длительность заболевания АГ составила около $10,1 \pm 9,6$ года. В исследование не включались больные 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 соматическими заболеваниями.

Каждый пациент прошел два последовательных курса терапии препаратами Ренитек® и Энам®, порядок назначения которых определялся путем рандомизации. Каждому курсу лечения предшествовал 14-дневный отмывочный период, когда пациенты не принимали никаких антигипертензивных средств. Лечение каждым исследуемым препаратом продолжалось четыре недели. Препараты назначались 2 раза в день (утром и вечером). Начальная доза составляла 10 мг/сут. Контроль АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) осуществлялся утром до приема очередной дозы препарата после отмывочного периода, через две и четыре недели лечения. При недостаточном антигипертензивном эффекте через две недели дозу препарата увеличивали до 20 мг/сут.

Оценка антигипертензивного эффекта препаратов проводилась по динамике АД по окончании четырехнедельного курса терапии. Терапию считали эффективной, если достигалось снижение АД ниже уровня 140/90 мм рт. ст. или снижение диастолического АД (ДАД) на 10 мм рт. ст. и/или систолического АД (САД) на 20 мм рт. ст. и более.

Оценку результатов проводили с помощью системы статистического анализа и доставки информации — SAS (Statistical Analysis System). Использовали стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок, ранговых статистик и так далее) и известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента и другие). Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Обе группы пациентов, случайным образом попавших на определенную последовательность назначения курсов 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, выявлена тенденция к более выраженному эффекту Ренитека® ($p < 0,1$).

Данные индивидуального анализа подтвердили выявленную тенденцию к более выраженному эффекту Ренитека® по сравнению с Энамом®. Ренитек® в дозе 10 мг/сут. был эффективен у 79,1 % пациентов, а увеличение дозы до 20 мг/сут. потребовалось у 20,9 % пациентов. Энам® в дозе 10 мг/сут. был эффективен у 70,8 % больных, причем 29,2 % пациентов принимали Энам® в дозе 20 мг/сут. ($p = 0,09$).

**ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ
В НАЧАЛЕ И В КОНЦЕ КУРСА ТЕРАПИИ РЕНИТЕКОМ® И ЭНАМОМ®
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОРЯДКА НАЗНАЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА (М ± m)**

препарат	Ренитек® (n = 46)		Энам® (n = 46)	
	Исходно	Через 4 недели	Исходно	Через 4 недели
САД, мм рт. ст.	152 ± 2	138 ± 2 ***	152 ± 2	139 ± 2 ***
ДАД, мм рт. ст.	92 ± 1	86 ± 1 ***	94 ± 1	88 ± 1 ***
ЧСС, уд./мин.	74 ± 1	75 ± 1	73 ± 1	75 ± 1

Примечания: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; *** — уровень значимости $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными.

Достижение целевого уровня АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) было отмечено у 25 пациентов на фоне лечения Ренитек® и у 21 пациента на фоне лечения Энамом®. При оценке антигипертензивного эффекта препаратов по критерию снижения САД на 20 мм рт. ст. и/или ДАД на 10 мм рт. ст. Ренитек® был эффективен у 31 пациента, Энам® — лишь у 22 пациентов. Различия между препаратами при выборе данного критерия эффективности антигипертензивной терапии носили достоверный характер ($p < 0,01$).

При анализе кривой доза-эффект было выявлено, что доза Энама®, необходимая для достижения целевых цифр АД, в 1,5 раза больше, чем доза оригинального препарата Ренитек®.

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

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.

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:

- дженерический препарат терапевтически эквивалентен и так же безопасен, как и оригинальный препарат (эгилок [12], амлорус [13], ацекардол [14], ведикардол [15], кардиопин [16]);
- дженерический препарат терапевтически эквивалентен оригинальному препарату, но имеет худшую переносимость (различия по частоте развития побочных эффектов — рениприл ГТ [17]);
- дженерический препарат уступает оригинальному по эффективности при равной безопасности (бисогамма [18]);
- 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.

Таким образом, в настоящее время при выборе дженерического препарата мы можем руководствоваться лишь предположением о том, что биоэквивалентность лекарственных веществ является косвенным подтверждением их терапевтической эффективности. Однако полная уверенность в сходной эффективности оригинальных и дженерических препаратов может появиться только после проведения сравнительных испытаний на терапевтическую эквивалентность. В последнее время проведение испытаний на терапевтическую эквивалентность становится «хорошим стилем» при выводе на рынок новых дженерических препаратов [1], однако количество публикаций о результатах исследований сравнительной эффективности оригинальных и воспроизведенных препаратов крайне мало, не говоря уже о разном качестве самих исследований.

Как показывает опыт, практические врачи в нашей стране 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 [19].

В идеале каждый врач, чтобы грамотно решить вопрос о возможности дженерической замены оригинального препарата, должен иметь следующие сведения:

- четкое название оригинального лекарственного препарата и перечень его дженериков (можно назвать лишь единичные примеры, когда в справочниках по лекарственным препаратам четко дается название оригинального лекарственного препарата и список его дженериков) [20];
- данные о фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности каждого дженерика оригинальному препарату;
- данные о сравнительной терапевтической эквивалентности препарата-дженерика оригинальному препарату, полученные в результате исследований на небольших группах больных, выполненных по жестко регламентированному протоколу (как это делается при проведении исследований по биоэквивалентности), которые должны быть рандомизированными, перекрестными,

с обязательным отмывочным периодом перед началом исследования и между двумя курсами терапии.

Наличие таких данных позволит в полной мере воспользоваться экономическими преимуществами широкого применения дженериков [21]. В США с целью обеспечения надлежащей безопасности дженериков Управление по контролю качества продуктов и лекарственных средств США (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 препаратам сравнения. Любой врач в США может легко узнать код нужного ему рецептурного лекарственного препарата, заглянув в ежегодно переиздаваемую «Оранжевую книгу», доступную и в Интернете [22].

К сожалению, на сегодняшний день в России нет централизованной базы данных для врачей и провизоров по оригинальным и воспроизведенным лекарственным препаратам, а отсутствие объективной информации о терапевтической эквивалентности дженериков вызывает у специалистов неуверенность в их взаимозаменяемости и определяет субъективизм выбора специалистом конкретного лекарственного препарата и его зависимость от информации, полученной во время проведения рекламных компаний или административных решений. В результате проблема выбора эффективного и безопасного лекарственного препарата стоит по-прежнему остро. Появление у специалистов систематизированной и непрерывно обновляющейся информации об альтернативных лекарствах позволило бы значительно повысить качество лечения и обеспечить высокую безопасность фармакотерапии.

Литература

1. Верткин А.Л., Талибов О.Б. Генерики и эквивалентность — что стоит за терминами. // Неотложная терапия. — 2004. — № 1–2. — С. 16–17.
2. Белоусов Ю.Б. Дженерики — мифы и реалии // Ремедиум. — 2003. — № 7–8. — С. 4–9.
3. Арифиллина З.А., Бунятян Н.Д., Кузнецов А.С. Дженерики — реальная альтернатива оригинальным лекарственным препаратам // Фармация. — 2002. — № 1. — С. 25–28.
4. Senn S. In the blood: proposed new requirements for registering generic drugs // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 85–86.
5. Meyer G.F. History and regulatory issues of generic drugs // Transplant. Proc. — 1999. — Vol. 31 (Suppl. 3A). — P. 10–12.
6. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении // Фарматека. — 2003. — № 3. — С. 103–104.
7. EMEA. The rules governing medicinal products in the European Union. Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. — 1998. — Vol. 3. — С. — P. 231–244.
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. — Vol. 13. — P. 359–368.
9. 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. — 2000. — Т. 6, № 1. — С. 52–54.
10. Остроумова О.Д., Бондарец О.В., Шорикова Е.Г. Лечение артериальной гипертензии: сравнение клинической и экономической эффективности оригинальных и генерических препаратов // Системные гипертензии. — 2008. — № 4. — С. 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 гипертензией // Кардиоваск. тер. профилактик. — 2003. — № 2. — С. 33–37.
12. 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 гипертензией // РФК. — 2005. — № 3. — С. 35–40.
13. Белоліпецкий 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 // РФК. — 2007. — № 5. — С. 39–44.
14. Белоліпецкий Н.А., Толпыгина С.Н., Литинская О.А. и др. Дезагрегантная эффективность и переносимость оригинального препарата «Аспирин Кардио» и его дженерика «Адекардола» у больных АГ 1–2 ст. // РФК. — 2008. — № 1. — С. 19–26.
15. Бамбышева Е.И., Гуранда Д.Ф., Колтунов И.Е. и др. Изучение клинической и фармакокинетической эквивалентности оригинального и генерического препаратов карведилола у больных артериальной гипертензией 1–2 ст. // РФК. — 2008. — № 3. — С. 39–44.
16. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертензией. Результаты двойного-слепого рандомизированного перекрестного исследования // РКЖ. — 2004. — № 4. — С. 53–56.
17. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение комбинированных препаратов эналаприла малеата и гидрохлортиазид: «рениприла ГТ» и «ко-ренитека» у больных мягкой и умеренной АГ // РФК. — 2005. — № 3. — С. 29–34.
18. 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 гипертензией» // РФК. — 2007. — № 3. — С. 15–21.
19. Максимкина Е. Оригинальный препарат или дженерик: анализ потребительских предпочтений // Ремедиум. — 2000. — № 1–2. — С. 74–75.
20. Мешковский А.П. Дженерики: что мы о них знаем? // Фарматека. — 2000. — № 5. — С. 8–13.
21. Videau J.-Y., Fundafunda B. Generic drugs: the hidden issues of quality and cost. WHO Drug Information. — 2000. — Vol. 14, № 2. — P. 77–81.
22. FDA, Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 23 th Edition, 2003.