

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОРИГИНАЛЬНЫМ И ДЖЕНЕРИЧЕСКИМ СИМВАСТАТИНОМ

Е.И. Тарловская, Ю.А. Баландина*, И.Е. Сапожникова, Н.С. Максимчук

Кировская государственная медицинская академия. 610027, Киров, ул. К. Маркса, д. 112

Сравнительная эффективность и безопасность гипOLIпидемической терапии оригинальным и дженерическим симвастатином

Е.И. Тарловская, Ю.А. Баландина*, И.Е. Сапожникова, Н.С. Максимчук

Кировская государственная медицинская академия. 610027, Киров, ул. К. Маркса, д. 112

Цель. Сравнить эффективность, безопасность и фармакоэкономические характеристики оригинального и дженерического препаратов симвастатина при достижении целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности.

Материал и методы. Пациенты с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа с дислипидемией ($n=38$), не получавшие гипOLIпидемической терапии, включены в исследование. Пациенты были рандомизированы в группы лечения оригинальным ($n=18$) или дженерическим ($n=20$) симвастатином в начальной дозе 20 мг/сут. Каждые 4 нед оценивали липидный спектр, активность ферментов печени, креатинфосфокиназы. Рассчитывали отношение стоимость/эффективность.

Результаты. К 12-й нед лечения целевого уровня холестерина при приеме дозы 20 мг/сут в группе оригинального препарата достигли 11 (61%) пациентов, а в группе дженерика существенно меньше – 5 (25%) пациентов ($\chi^2=5,05$; $p<0,05$). Значимого увеличения уровня креатинфосфокиназы не отмечено. Во время первого мес лечения прямые затраты на достижение целевого уровня холестерина составили 814 руб на одного человека в группе оригинального препарата и 952 руб на одного человека в группе дженерика. За 3 мес лечения тот же показатель составил, соответственно, 643 и 417 руб на человека.

Заключение. По гипOLIпидемическому эффекту оригинальный симвастатин имеет преимущества по сравнению с дженерическим. По профилю безопасности препараты оказались сравнимы. Применение оригинального симвастатина для достижения целевого уровня холестерина в крови в течение первого мес лечения оказалось менее затратным по сравнению с дженериком. За 3 мес лечения тот же показатель оказался на 227 руб на одного человека выше для оригинального лекарства по сравнению с дженериком.

Ключевые слова: оригинальный препарат, дженерик, симвастатин, гипOLIпидемическая терапия.

РФК 2011;7(5):579–583

Comparative efficacy and safety of hypOLIpidemic therapy with generic and original medicinal products of simvastatin

E.I. Tarlovskaya, Yu.A. Balandina*, I.E. Sapozhnikova, N.S. Maksimchuk

Kirov State Medical Academy. K. Marxa ul. 112., Kirov, 610027 Russia

Aim. To compare efficacy, safety and pharmacoeconomical characteristics of generic and original medicinal products of simvastatin in achievement of cholesterol and low density lipoprotein target levels.

Material and methods. 38 patients with arterial hypertension accompanied by type 2 diabetes with dyslipidemia were included into the study. They had no clinically obvious ischemic heart disease and did not receive hypOLIpidemic pharmacotherapy for a month before the study start. The patients were randomized into group A or group B. Patients of group A ($n=18$) received original simvastatin, patients of group B ($n=20$) received generic simvastatin. Initial simvastatin dose was 20 mg daily. Lipid plasma profile, liver enzymes, creatine phosphokinase were evaluated every 4 weeks. Cost-effectiveness ratio was calculated.

Results. 11 patients (61%) in group A and only 5 patients (25%) in group B ($\chi^2=5.05$; $p<0.05$) achieved cholesterol target level with simvastatin in dose of 20 mg daily in 3 months of the treatment. Creatine phosphokinase blood level did not increase significantly. Achievement of cholesterol target level cost 814 and 952 RUB per patient in groups A and B, respectively, in 1 month of simvastatin treatment. These costs were 643 and 417 RUB per patient in groups A and B, respectively, in 3 months of treatment.

Conclusion. The original simvastatin in comparison with generic one has advantages in hypOLIpidemic effect. Safety profile is similar for both medications. Original simvastatin therapy has lower cost than this for generic simvastatin therapy in achievement of cholesterol target level in 1 month of treatment. In 3 months the cost of treatment per patient is 227 RUB higher for original medication in comparison with this for generic medication.

Key words: original drug, generic, simvastatin, hypOLIpidemic therapy.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):579–583

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 650397@mail.ru

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают лидировать в структуре заболеваемости и смертности работоспособного населения России.

У больных сахарным диабетом (СД) 2 типа сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной инвалидизации и смертности. По сравнению с лицами, не имеющими нарушений углеводного обмена, у людей с документированным диагнозом СД 2 типа относительный риск смерти увеличен в 2,8

раза. У лиц с недиагностированным СД этот риск выше на 80%, у людей с нарушенной толерантностью к глюкозе – на 30%. Кроме того, 75% пациентов, страдающих СД 2 типа, имеют повышенные цифры артериального давления. Это определяет высокий риск неблагоприятного прогноза в подобной группе больных. При сочетании СД 2 типа и артериальной гипертензии (АГ) риск инфаркта миокарда (ИМ) возрастает в 5 раз, смертность после перенесенного инфаркта миокарда увеличивается в 6 раз, риск развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) – в 8 раз [1].

К настоящему времени доказано, что ингибиторы гидроксиметил-глутарил-коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) являются «стратегическими» препаратами для лечения больных атеросклерозом, способными снижать сердечно-сосудистую и общую смертность. Основой стратегией уменьшения сердечно-со-

Сведения об авторах:

Тарловская Екатерина Иосифовна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Кировской ГМА

Баландина Юлиана Алексеевна – ассистент той же кафедры

Сапожникова Ирина Евгеньевна – к.м.н.,

ассистент той же кафедры

Максимчук Надежда Сергеевна – ассистент той же кафедры

судистой смертности при лечении статинами является снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) до целевых уровней и «чем ниже, тем лучше» [2]. Симвастатин является одним из самых изученных препаратов класса статинов. В скандинавском исследовании 4S была впервые показана возможность значительного снижения сердечно-сосудистой (-42%) и общей (-30%) смертности больных с высоким уровнем общего холестерина (ОХС), перенесших ИМ, в течение 5 лет получавших симвастатин в дозе 20-40 мг/сут [3]. В крупном исследовании HPS, в которое были включены 20 526 пациентов, при лечении симвастатином 40 мг/день в течение 5 лет, было показано достоверное снижение частоты общей смертности, нефатальных и фатальных ИМ, всех типов инсульта, операций реваскуляризации у разных категорий пациентов вне зависимости от исходного уровня ОХС, пола и возраста [4]. Эти доказательства были получены для оригинального симвастатина (Зокор).

На сегодняшний день дженерики составляют 80% рынка фармпрепаратов в России. Теоретически дженерик – это препарат, обладающий доказанной взаимозаменяемостью с оригинальным препаратом в отношении эффективности и безопасности [5,6]. На практике терапевтическая взаимозаменяемость дженерика и оригинального препарата изучается не очень часто. Для доказательства эквивалентности дженерика оригинальному препарату используют данные фармацевтической эквивалентности, а также данные биоэквивалентности, полученные на ограниченном контингенте здоровых добровольцев [7,8].

Возникает вопрос: возможно ли экстраполировать результаты крупных рандомизированных исследований с оригинальными препаратами на терапию дженериками и ожидать при этом существенного воздействия на сердечно-сосудистый риск? Для научного обоснования необходимо проведение сравнительных клинических исследований эффективности и безопасности гипохлипидемической терапии оригинальным и дженерическим симвастатином. К реалиям нашего времени относится тот факт, что дженерические препараты очень популярны среди врачей и пациентов в связи с их невысокой стоимостью. Действительно, процесс создания дженерика является менее затратным по сравнению с оригинальным препаратом. Огромное количество средств и времени идёт на производство оригинального препарата, анализ клинической эффективности и безопасности, а также на процедуру его патентования и регистрации [9, 10]. Поэтому дженерик всегда дешевле. Однако стоит ли экономить денежные средства ценою собственного здоровья? Фармакоэкономика является тем самым инструментом, который позволяет оценить стоимость единицы клинического эффекта и правильно расставить приоритеты.

Целью настоящего исследования явилось сравнение эффективности препаратов симвастатина в достижении целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), оценка безопасности изучаемой терапии, выбор из двух альтернативных медицинских вмешательств варианта с лучшим показателем затратной эффективности (Cost/effectiveness ratio).

Материал и методы

Обследованы 38 пациентов с АГ 2 степени в сочетании с СД 2 типа, дислипидемией, без клинических проявлений ишемической болезни сердца (ИБС), не получавших медикаментозную гипохлипидемическую терапию как минимум 1 мес до начала исследования.

Критерии включения в исследование: АГ 2 степени, документированный диагноз СД 2 типа, дислипидемия с преимущественным повышением концентрации ХС ЛПНП и ОХС (IIa и IIb фенотипы).

Критериями исключения являлись непереносимость статинов; серьёзные нарушения функции почек (креатинин в 2 раза выше нормы); серьёзные нарушения функции печени аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ) в 2 раза выше нормы; некорректируемые электролитные нарушения (калий <3,5 ммоль/л и >5,5 ммоль/л); повышение креатинфосфокиназы (КФК) более 5 норм; вторичная или злокачественная АГ; тахикардия; синкопе неизвестной этиологии; острые сердечно-сосудистые катастрофы в предшествующие 3 мес; ХСН III–IV ФК (по ОССН); неконтролируемый СД 2 типа; сопутствующие заболевания, реально укорачивающие жизнь пациента, включая онкологические; беременность и лактация.

Все пациенты проходили общепринятую процедуру подписания информированного согласия. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Участники исследования случайным образом (метод несимметричной монеты) рандомизированы в группу А или группу Б, что определило небольшое численное неравенство по группам.

Пациенты группы А (18 чел) получали оригинальный симвастатин (Зокор, Merck Sharp & Dohme, Нидерланды) в дозе 20 мг/сут. Пациенты группы Б (20 чел) получали дженерический симвастатин (Симвастатин, «Хемофарм», Сербия) в дозе 20 мг/сут. Негипохлипидемическая терапия была сопоставима и проводилась согласно клиническим рекомендациям.

Липидный спектр, активность ферментов печени и КФК контролировали с интервалом в 4 нед с необходимой коррекцией дозы статина. Целевым уровнем ХС ЛПНП считали ≤ 2 ммоль/л [11]. При недостижении целевых значений через 4 нед доза статина была увеличена до 40 мг/сут. Кровь забиралась утром натощак в ва-

куумную систему для забора венозной крови. Исследования проводились на автоматическом анализаторе Vitalit 1000 с определением уровней ОХС, триглицеридов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) — осаждением и энзиматическим, ЛПНП — прямым, показателей АСТ, АЛТ, КФК — кинетическим. Оценку безопасности проводили по частоте зарегистрированных нежелательных явлений (НЯ) во время каждого визита.

Обработка результатов исследования проведена методами вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc). Описание изучаемых параметров производили путем расчета средних выборочных значений и стандартной ошибки среднего $M \pm m$. Для показателей, подчиняющихся нормальному закону распределения, использовали критерий Стьюдента. Проверка гипотезы независимости качественных признаков проводилась с помощью критерия хи-квадрат. За уровень значимости принимали $\alpha=0,05$.

В фармакоэкономическом анализе использован метод «затраты/эффективность». Определен собственным показателем затратной эффективности K_{eff} (отношение прямых затрат на прием статинов к их эффективности): $K_{eff} = \text{Cost} / \text{Eff}$, где Cost — прямые затраты; Eff — эффективность.

Результаты

Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Группы А и Б не различались по всем приведенным параметрам.

К 12-й нед лечения все пациенты достигли целевого уровня ХС ЛПНП. Динамика липидного спектра в процессе исследования представлена в табл. 2.

Вместе с тем в группе А (оригинальный препарат) из 18 чел 11 (61%) достигли целевого уровня ХС ЛПНП при дозе 20 мг. Увеличение дозы до 40 мг потребовалось у 7 из 18 пациентов (39%). В группе Б (дженерический препарат) целевой уровень ХС ЛПНП достигнут при дозе 20 мг только у 5 из 20 чел (25%), а у 15 из 20 больных (75%) — потребовалось увеличение дозы до 40 мг. Различия оказались достоверными ($\chi^2=5,05$; $p<0,05$).

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Признак	Значение ($M \pm m$) в группе А (n=18)	Значение ($M \pm m$) в группе Б (n=20)
Возраст, годы	54,70±1,84	55,91±1,19
Индекс массы тела, кг/см ²	32,45±1,68	33,03±0,86
Систолическое АД, мм рт.ст.	163,32±0,84	164,51±0,92
Диастолическое АД мм рт. ст.	94,12±0,83	96,02±0,85
Общий холестерин, ммоль/л	5,83±0,23	6,12±0,22
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,72±0,19	3,74±0,16
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,23±0,72	1,17±0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,98±0,23	2,58±0,22
АЛТ, МЕ/л	25,61±1,81	33,47±2,82
АСТ, МЕ/л	26,90±2,83	29,39±2,63
Калий, мэкв/л	4,55±0,08	4,52±0,13
Креатинин, мкмоль/л	77,54±4,12	70,44±2,67
Креатинфосфокиназа, Ед/л	95,85±5,71	89,03±11,70
Гликированный гемоглобин, HbA _{1c} %	8,36±0,55	8,47±0,48

По частоте и тяжести НЯ, которые не потребовали отмены терапии, препараты не различались (по 3 в обоих случаях). В первый мес приема препарата в группе А наблюдались 2 случая тошноты, 1 — метеоризма, в группе Б — 2 случая гастралгии (в анамнезе хронический гастродуоденит), 1 — тошноты. Связь зарегистрированных НЯ с изучаемым классом препаратов вероятна. В процессе исследования не отмечалось статистически значимого повышения уровней АЛТ и АСТ. Динамика лабораторных показателей представлена в табл. 3.

Повышение уровня креатинфосфокиназы регистрировалось на фоне лечения обоими препаратами: в группе А он вырос с 95,85±5,7 до 143,21±16,73 Ед/л ($p=0,003619$) и в группе Б с 89±11,7 до 141,43±18,53 Ед/л ($p=0,000012$). Вместе с тем, превышения уровня КФК более 10 верхних пределов нормы не наблюдалось.

При фармакоэкономических расчетах были использованы только прямые затраты на приобретение ста-

Таблица 2. Динамика липидного спектра крови в процессе исследования

Показатель	Группа А (n=18)		Группа Б (n=20)	
	Исходно	Через 12 недель	Исходно	Через 12 недель
Общий холестерин, ммоль/л	5,83±0,23	3,81±0,03*	6,12±0,22	3,82±0,04*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,72±0,19	1,81±0,02*	3,74±0,16	1,81±0,02*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,23±0,71	1,34±0,03	1,17±0,05	1,27±0,03
Триглицериды, ммоль/л	1,98±0,21	1,4±0,05*	2,58±0,22	1,52±0,07*

* — $p<0,05$ по сравнению с исходными показателями

Таблица 3. Динамика ферментов печени в процессе исследования

Показатель	Группа А (n=18)		Группа Б (n=20)	
	Исходно	Через 12 недель	Исходно	Через 12 недель
АЛТ, МЕ/л	25,61±1,81	26,68±2,17	33,47±2,83	35,39±3,81
АСТ, МЕ/л	26,92±2,83	27,24±2,72	29,39±2,63	32,88±3,35

тинов, так как в обеих группах больных применялась одинаковая схема лечебно-диагностических мероприятий.

Затраты на фармакотерапию рассчитывались на всех представителей данной группы как произведение среднесуточной дозы препарата на количество дней приема и средней стоимости 1 мг препарата (среднеоптовой стоимости лекарственного средства у региональных дистрибьюторов) [12].

За показатель эффективности принималось количество лиц, достигших целевого уровня ХС ЛПНП. Стоимость достижения целевого уровня ХС ЛПНП у одного больного за первый мес лечения составила 814 руб/чел в группе А и 952 руб/чел в группе Б. Значение этого показателя за третий мес лечения составило 643 руб/чел и 417 руб/чел в группах А и Б, соответственно.

Анализ результатов показал, что средняя доза симвастатина, необходимая для достижения целевого ХС ЛПНП, в группе А составила 27,7±2,36 мг, в группе Б 35±1,98 мг ($p<0,05$). Оригинальный симвастатин превосходил дженерический симвастатин по гиполипидемическому эффекту в 1,26 раза, что может быть обусловлено особенностями пространственной структуры молекулы статина, различной степенью очистки основного действующего вещества, составом наполнителей. По безопасности терапии дженерический симвастатин продемонстрировал соответствие оригинальному препарату Зокору. Зарегистрированные НЯ в обеих группах были слабо выражены и имели преходящий характер.

Обсуждение

В некоторых подобных клинических исследованиях с использованием антигипертензивной терапии показано полное соответствие дженерического препарата оригинальному. Такие данные были получены при сравнении препаратов амлодипина, а также бета-блокатора метопролола [13,14]. В ряде других сравнительных наблюдений такого соответствия не выявлено. При исследовании терапевтической эквивалентности дженерического биспролола оригинальному препарату показано, что дженерик статистически значимо снижал систолическое и диастолическое АД, но это снижение было достоверно менее выражено, чем снижение АД под действием оригинального препарата. Таким образом, лечение более дорогим оригинальным пре-

паратом оказалось дешевле лечения дженериком из-за более слабой терапевтической активности последнего [15]. Некоторые исследования демонстрируют различия оригинального препарата и дженерика по профилю безопасности. В одном из таких исследований было выявлено, что оригинальный препарат эналаприла в 3 раза реже вызывал побочные эффекты, чем его дженерик [16].

В краткосрочных исследованиях со статинами дженерики симвастатина (Симвагексал, Симло, Вазилип) продемонстрировали гиполипидемический эффект и безопасность терапии, сопоставимые с действием Зокора [17-19]. Исследование с другим дженериком (Симвастол) выявило качественные отличия по сравнению с оригинальным препаратом по влиянию на уровень антиатерогенной фракции холестерина, а также существенные отличия в безопасности терапии (желудочно-кишечное кровотечение в группе Симвастола) [20]. Исследование INTER-ARS (Словения, Польша, Чехия) доказало терапевтическую эквивалентность Аториса и оригинального аторвастатина [21].

С фармакоэкономической точки зрения наиболее существенным является оценка стоимости достижения клинического эффекта, а не стоимость упаковки лекарственного препарата. С этой целью рассчитывается показатель «затраты/эффективность», который показывает наиболее выгодную лекарственную форму. В результате проведенного анализа выявлено, что оригинальный препарат симвастатина обеспечивает меньшую стоимость достижения целевого уровня ХС ЛПНП у одного больного за 1-й мес лечения. За 3-й мес этот показатель оказался на 227 руб/чел (35%) выше у Зокора, что обусловлено большей стоимостью 1 мг действующего вещества и согласуется с данными исследований других авторов [19,22,23]. Учитывая принципиальные отличия процессов создания оригинального и дженерического лекарственного средства, терапия дженериком, естественно, должна быть в 2 раза или на 50% дешевле [6]. Наименьшим показателем «затраты/эффективность» в данном случае обладает Симвастатин («Хемофарм»), что формально даёт право рассматривать его как более предпочтительный препарат. Однако за небольшую переплату при лечении оригинальным препаратом пациент получает гарантированные преимущества, обусловленные достоверным снижением сердечно-сосудистого риска, что было доказано для Зокора в крупных многоцентровых исследова-

ниях [3,4]. Условно выгодные ценовые показатели могут обернуться расходами на дополнительную дозу препарата с целью достижения целевого уровня ХС ЛПНП, а также на лечение нежелательных побочных явлений, вероятность возникновения которых выше при большей дозе статина.

Литература

- Dzhanashiy P.Kh., Mirina E.Yu. Lipid metabolism disorders in type 2 diabetes and its correction options. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2008; 16(11): 1561-1579. Russian (Джанашия П.Х., Мирина Е.Ю. Нарушение липидного обмена при сахарном диабете 2 типа и варианты его коррекции. *Русский Медицинский Журнал* 2008; 16(11): 1561-1579).
- Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326(7404): 1407-08.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-1389.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk patients: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
- "Hot spots of modern cardiology: honest answers to pointed questions." Interactive discussion. Russian National Congress "Man and Medicine." Press release. *Consilium Medicum* in 2010, 12 (5): 98-100. Russian («Болевые точки современной кардиологии: честные ответы на острые вопросы». Интерактивная дискуссия. Российский национальный конгресс «Человек и Лекарство». Пресс-релиз. *Consilium Medicum* 2010; 12(5): 98-100).
- Meshkovskiy A.P. Place of a generics in a drug provision. *Farmateka* 2003; 3: 103-104. Russian (Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. *Фарматека* 2003; 3: 103-104).
- Senn S. In the blood: proposed new requirements for registering generic drugs. *Lancet* 1998;352:85-86.
- Meyer G.F. History and regulatory issues of generic drugs. *Transplantation Proceedings* 1999;31 (Suppl. 3A):10S-12S.
- Belousov Yu.B., Zyryanov S.K. Generics and Brands: pro et contra. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* 2003; 2: 95-100. Russian (Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К. Дженерики или бренды: pro et contra. *Качественная клиническая практика* 2003; 2: 95-100).
- Panyushin R. Innovation: The original and generic drugs: the unity and struggle of opposites? *Farmatsevticheskiy vestnik* 2003; 16: 23. Russian (Панюшин Р. Инновации: Оригинальные и дженериковые препараты: единство или борьба противоположностей? *Фармацевтический вестник* 2003; 16: 23).
- National guidelines for diagnosis and correction of disorders of lipid metabolism in the prevention and treatment of atherosclerosis. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2007;6 (6) suppl 3: 1-27. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2007;6 (6) Приложение 3: 1-27).
- Rapid analysis of wholesale prices. Available at: <http://pharmindex.ru/descript.asp?pid=1347>. (Date of access 10/07/11). Russian (Экспресс-анализ оптовых цен. Доступно на: <http://pharmindex.ru/descript.asp?pid=1347>. (дата доступа 07.10.11)).
- Lukina Yu.V., Deev A.D. et al. Comparative study of new drug of long acting metoprolol tartrate – Egilok retard and original drug of metoprolol succinate – Betaloc ZOK in patients with mild to moderate arterial hypertension. *Rational Pharmacother Card* 2005;3:35-40. Russian (Лукина Ю.В., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение нового препарата метопролола тартрата пролонгированного действия – эгилора ретард и оригинального препарата метопролола сукцината – беталока зок у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *РФК* 2005; 3: 35-40).
- Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D. et al. The study of the therapeutic equivalence of two preparatov amlodipine (the original and reproduced) in hypertensive patients. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2004;4: 53-6. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал* 2004;4: 53-6).
- Tolpygina S.N., Shilova E.V., Martsevich S.Yu. A comparative study of efficacy and tolerability of the original drug and its generic bisoprolol in patients with arterial hypertension of 1-2 degrees. *RFK* 2007;3:15-21. (Толпыгина С.Н., Шилова Е.В., Марцевич С.Ю. Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального препарата бисопролола и его генерика у больных артериальной гипертензией 1-2 степени. *РФК* 2007;3:15-21).
- Martsevich S.Y., Lukina J.V., Deev A.D. et al. Comparative study of combined drugs of enalapril maleate and hydrochlorothiazide: «Renipril HT» and «Co-renitec» in patients with mild to moderate arterial hypertension. *Rational Pharmacother. Card.* 2005;3:29-34. Russian (Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение комбинированных препаратов эналаприла малеата и гидрохлортиазида: «Рениприла ГТ» и «Ко-Ренитек» у больных мягкой и умеренной АГ. *РФК* 2005;3: 29-34).
- Tolpygina S.N., Martsevich S.Y. Comparison of efficacy and tolerability of original and generic drugs of simvastatin in patients with hyperlipidaemia and high risk of ischemic heart disease complications. *Rational Pharmacother Card* 2008;5:21-27. Russian (Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Сравнение эффективности и переносимости оригинального и дженерического симвастатина у пациентов с гиперлипидемией и высоким риском осложнений ишемической болезни сердца. *РФК* 2008;5: 21-2).
- Aronov D.M., Bubnova M.G., Nikitin Yu.P. et al. Efficacy and safety of Simlo (simvastatin) in patients with coronary artery disease with hypercholesterolemia (results of a multicenter clinical study). *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2003; 11 (19): 1088-1092. Russian (Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Никитин Ю.П. и др. Эффективность и безопасность применения симло (симвастатина) у больных коронарной болезнью сердца с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования). *Русский медицинский журнал* 2003; 11 (19): 1088-1092).
- Petrov V.I., Nedogoda S.V., Sabanov A.V., Tsoma V.V. Pharmacoeconomic analysis of short-term lipid-lowering therapy with statins. *Lekarstvennyy vestnik* 2005;3:28-32. Russian (Петров В.И., Недогода С.В., Сабанов А.В., Цома В.В. Фармакоэкономический анализ краткосрочной гиполипидемической терапии препаратами статинов. *Лекарственный вестник* 2005;3:28-32).
- Martsevich S.Yu., Perova N.V., Kutishenko N.P. et al. Open clinical trial of efficacy and safety of a new generic simvastatin – Simvastol. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2005; 14(3): 55-57. Russian (Марцевич С.Ю., Перова Н.В., Кутишенко Н.П. и др. Открытое клиническое исследование эффективности и безопасности нового дженерика симвастатина – Симвастола. *Клиническая фармакология и терапия* 2005; 14(3): 55-57).
- Boh M., Opolski G., Polonski L. et al. Polownianie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny generycznej i referencyjnej u osób zwiększonego ryzyka wiecowego z hiperlipidemia. *Wydanie Specjalne, Kardiologia po Dyplomie* 2006; 4.11.
- Kulikov A.Yu., Yagudina R.I., Demidova I.A. Results of combined pharmacoepidemiological and pharmacoeconomic study "ORCHESTR": the real clinical practice evaluation of generic medicinal drugs' use (as exemplified by simvastatine) in Russian Federation. *Pharmacoeconomics*. 2011; 2: 26-32. Russian (Куликов А.Ю., Ягудина Р.И., Демидова И.А. Результаты комбинированного фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического исследования ОРКЕСТР: оценка реальной клинической практики использования дженерических лекарственных средств (на примере симвастатина) в Российской Федерации. *Фармакоэкономика* 2011; 2: 26-32).
- Mishchenko N.A., Kononova S.V., Mishchenko N.G., Chesnokova N.N. Pharmacoeconomic study lipid-lowering therapy with statins. *Novaya apteka. Effektivnoe upravlenie* 2008; 10: 10: 63-66. Russian (Мищенко Н.А., Кононова С.В., Мищенко Н.Г., Чеснокова Н.Н. Фармакоэкономическое исследование гиполипидемической терапии статинами. *Новая аптека. Эффективное управление* 2008; 10: 10: 63-66).

Поступила 14.04.2011

Принята в печать 13.09.2011