

Актуальные вопросы клинической фармакологии амлодипина: предпочесть оригинальный или генерический препарат?

А.С.Духанин[✉]

ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Выбор амлодипина (таблетки) как лекарственного препарата основан на трех базовых критериях: клиническая эффективность, безопасность/переносимость и качество. В статье рассматриваются последовательные этапы клинической фармакологии и фармакотерапии: от таблетки амлодипина (фармацевтический этап) до клинического ответа (терапевтический этап). Предложен алгоритм оценки взаимозаменяемости референтного и воспроизведенного препаратов, содержащих амлодипин.

Ключевые слова: амлодипин, взаимозаменяемость, референтный, воспроизведенный препарат.

[✉]das03@rambler.ru

Для цитирования: Духанин А.С. Актуальные вопросы клинической фармакологии амлодипина: предпочесть оригинальный или генерический препарат? Кардиосоматика. 2016; 7 (3–4): 104–109.

Actual questions of clinical pharmacology by amlodipine: should we prefer the original or a generic drug?

A.S.Dukhanin[✉]

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

Selection of amlodipine (tablets) as a drug based on three basic criteria: clinical efficacy, safety / tolerability and quality is discussed below. The article deals with the successive stages of clinical pharmacology and pharmacotherapy from amlodipine tablets (pharmaceutical stage) to clinical response (therapeutic step). An algorithm for evaluating the interchangeability of reference and reproduced preparations containing Amlodipine is presented.

[✉]das03@rambler.ru

Key words: amlodipine, interchangeability, the reference, generics

[✉]das03@rambler.ru

For citation: Dukhanin A.S. Actual questions of clinical pharmacology by amlodipine: should we prefer the original or a generic drug? Cardiosomatics. 2016; 7 (3–4): 104–109.

Среди групп лекарственных препаратов (ЛП), применяемых для лечения артериальной гипертензии (АГ), широко используются антагонисты кальция (АК). Современные АК обладают высокой антигипертензивной эффективностью и органопротективным действием, имеют хорошую переносимость. Важное место среди АК занимает амлодипин, который представляет собой АК дигидропиридинового ряда III поколения по классификации T.Toyo-Oka и W.Nayler [1].

Рассмотрим последовательные этапы взаимодействия системного антигипертензивного препарата и организма пациента.

«Дорожная карта» системного антигипертензивного препарата амлодипина

При взаимодействии системного антигипертензивного препарата и организма выделяют 4 последовательных этапа – «дорожная карта» амлодипина (рис. 1).

1. Первый, фармацевтический этап включает все процессы, связанные с доставкой и высвобождением из лекарственной формы (таблетки) молекул активного вещества. Способность таблетки правильно растворяться в желудочно-кишечном тракте с высвобождением лекарственного вещества (ЛВ) определяется составом ее вспомогательных веществ и оболочки. Под словом «правильно» по-

нимается соблюдение заданной кинетики высвобождения ЛВ:

- быстрое высвобождение ЛВ (IR, immediated release) в пределах 0,5–2 ч;
- замедленное/модифицированное высвобождение ЛВ (SR, sustained release) в течение 2–6 ч;
- лекарственные формы с контролируемым высвобождением (CR/XL, controlled release/extended release) сроком до 16–20 ч.

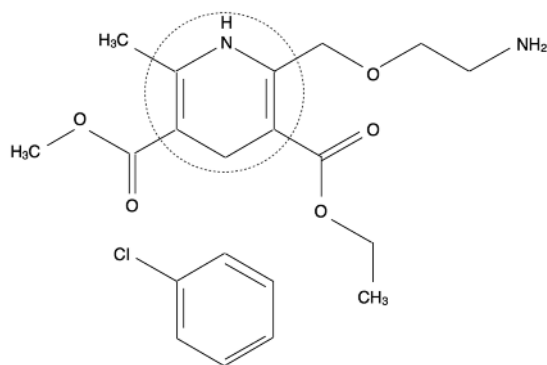
Таблетки, содержащие амлодипин (5–10 мг), не покрыты пленочной оболочкой, характеризуются быстрым и полным растворением в пределах 1 ч.

2. С появлением свободных/не связанных с лекарственной формой молекул амлодипина (рис. 2) начинается второй, фармакокинетический этап действия препарата. Он описывается процессами всасывания/адсорбции, поступления в системный кровоток, распределения, метаболизма и выведения из организма.

Амлодипин, производное дигидропиридина, характеризуют длительный период полувыведения (35–50 ч) и большая продолжительность действия, которая позволяет принимать препарат 1 раз в сутки и контролировать артериальное давление (АД) равномерно в течение суток [2]. Амлодипин отличается высокой тканевой селективностью, его эффект на гладкомышечные клетки сосудов в 80 раз превышает воздействие на кардиомиоциты. За счет этого амлодипин вызывает

Рис. 1. Последовательные этапы взаимодействия системного антигипертензивного препарата и организма пациента.

«Дорожная карта» системного антигипертензивного препарата (амлодипин)

**Рис. 2. Химическая формула амлодипина.**

Примечание. Дигидропиридиновая структура отмечена пунктирной линией.

выраженное снижение общего периферического сосудистого сопротивления и практически не влияет на сократимость миокарда, функцию синусового узла и атриовентрикулярную проводимость [3].

3. Третий, фармакологический этап. Молекулы активного вещества находят и прочно связываются с мишенью действия – медленными кальциевыми каналами (каналы L-типа), препятствуя их активности. Блокирование кальциевых каналов вызывает ингибирование трансмембранного входа ионов кальция внутрь клетки (в большей степени – в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты).

Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют об антиатеросклеротическом эффекте амлодипина, что является важным моментом в лечении больных АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС) [4]. Антиатерогенное действие АК обусловлено их антиоксидантными и антипролиферативными свойствами, что препятствует проникновению и депонированию эфиров холестерина в сосудистой стенке. Амлодипин, как и другие АК, обладает способностью замедлять агрегацию тромбоцитов.

4. Конечный, терапевтический этап – ответ организма на фармакологическое действие системного антигипертензивного препарата амлодипина – включает клинические проявления лечебного действия (гипотензивный, антисклеротический, антиагрегантный эффекты, органопротективные свойства) и возможные побочные явления (головная боль, тошнота, периферические отеки, «приливы» крови к коже лица и др.).

Амлодипин обладает выраженным гипотензивным действием в отношении как систолического, так и

диастолического АД. Результаты проведенных клинических исследований свидетельствуют о высокой антигипертензивной эффективности этого препарата: у пожилых пациентов среднее снижение систолического АД при его применении составило 24,1 мм рт. ст., у больных изолированной систолической АГ – 25,9 мм рт. ст., у больных сахарным диабетом – 19,8 мм рт. ст., у пациентов с хронической почечной недостаточностью – 19,1 мм рт. ст. [5]. Препарат хорошо переносится пациентами, при внезапном прекращении его приема не наблюдается синдрома отмены.

В исследовании ALLHAT проводился сравнительный анализ влияния терапии тремя различными классами препаратов на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ. В исследование были включены более 30 тыс. пациентов, период лечения в среднем составил около 5 лет. По влиянию на сердечно-сосудистый прогноз амлодипин оказался сопоставимым с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента лизиноприлом, а по ряду позиций превзошел последний [6]. По данным исследования ALLHAT, амлодипин наиболее эффективно снижал риск общей смертности, частоту возникновения ИБС и ее осложнений. Кроме того, амлодипин превосходил лизиноприл по предупреждению заболеваний периферических сосудов и инсультов [6].

В многоцентровом исследовании VALUE, включавшем более 15 тыс. пациентов с АГ, проводилось сравнение эффективности терапии амлодипином и блокатором рецепторов ангиотензина валсартаном [7]. Результаты исследования не обнаружили статистических различий по частоте развития инсультов и летальности при лечении амлодипином и валсартаном. Однако риск инфаркта миокарда на 19% достоверно ниже был в группе амлодипина. Гипотензивный эффект (особенно начальный) также оказался более выраженным на фоне приема амлодипина. Полученные данные еще раз подчеркивают возможность достижения целевого уровня АД при лечении амлодипином.

В исследовании PREVENT у 825 больных с ангиографическими признаками стенозирующего атеросклероза амлодипин достоверно уменьшал толщину интимы сонных артерий [8]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CAPARES назначение амлодипина больным, перенесшим коронарную ангиопластику, снижало суммарный риск неблагоприятных исходов на 35% [9]. В рамках сравнительного рандомизированного исследования CAMELOT с помощью внутрисосудистой эхографии изучено влияние амлодипина на прогрессирование коронарного атеросклероза. У больных ИБС при приеме амлодипина отмечалась достоверная тенденция к снижению прогрессирования атеросклеротического процесса [10].

Оригинальный и генерические препараты амлодипина: вопросы взаимозаменяемости

На российском фармацевтическом рынке доступны оригинальный препарат амлодипина (препарат Норваск®) и большое число генерических препаратов различных производителей. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы около 40 генерических версий препарата Норваск® (производитель – компания Pfizer, Германия).

Следует отметить, что генерическая версия препарата всегда отличается по составу от оригинальной таблетки: фармацевтическая композиция генерической таблетки всегда изменена [11].

Перед тем как назначить генерический препарат, необходимо получить подтверждение его взаимозаменяемости, т.е. найти ответ на вопрос: «Какие есть свидетельства того, что генерический препарат обладает терапевтической эффективностью и безопасностью, сходными с оригинальным?» Если препараты взаимозаменяемы, то с медицинской точки зрения они равнозначны, а дальнейший выбор уже основывается на цене, личных предпочтениях врача/пациента, личном опыте назначения/применения препаратов.

Сведений о такой важной характеристике, как «взаимозаменяемость», в отечественных регламентирующих документах пока нет. Отдельно отметить, что этот вопрос уже проработан: 22 декабря 2014 г. был подписан и вступил в силу с 1 июля 2015 г. Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон “Об обращении лекарственных средств” 429-ФЗ» [12]. В его части, касающейся установления порядка определения взаимозаменяемости ЛП, указано: «Информация о взаимозаменяемости ЛП подлежит включению в государственный реестр лекарственных средств с 1 января 2018 г.». В законе раскрывается понятие взаимозаменяемого ЛП, под которым «понимается ЛП с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного ЛП, имеющий эквивалентные ему качественный состав и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения».

При этом некоторые используемые до настоящего времени в законе определения претерпели изменения [12]. Так, вместо термина «оригинальное лекарственное средство» с 1 июля 2015 г. используется термин «референтный ЛП», который определяется как ЛП, впервые зарегистрированный в РФ, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических и клинических исследований, и который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) ЛП.

Тем не менее, в тексте данной статьи пока используются привычные для нашего медицинского сообщества термины «оригинальный» и «генерический» ЛП.

Как было отмечено, в отечественном государственном реестре лекарственных средств информация о взаимозаменяемости зарегистрированных в РФ генериков появится не ранее 1 января 2018 г. Какие критерии можно использовать для того, чтобы составить представление о генерической версии препарата?

Обратимся к зарубежной практике установления взаимозаменяемости препаратов. Эксперты Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration) признают терапевтически эквивалентными (взаимозаменяемыми) препараты только при соответствии их следующим критериям [13]:

- наличие разрешения к применению;
- фармацевтическая эквивалентность;
- биоэквивалентность;
- наличие надлежащей маркировки;
- производство в соответствии с требованиями международного стандарта GMP (Good Manufacturing Practice).

Последовательно остановимся на каждом из перечисленных критериев.

1. Разрешение к применению

На сайте государственного реестра лекарственных средств РФ (<http://grls.rosminzdrav.ru>) находим официальную информацию по каждому препарату: номер и дату регистрационного удостоверения, его владельца, инструкцию по медицинскому применению (последнюю версию, а также всю историю внесенных изменений, утвержденных Росздравнадзором). Препарат Норваск® имеет приоритетную дату регистрации (зарегистрирован в 1993 г., НД 42-8612-93), поэтому, согласно принятым изменениям в Законе «Об обращении лекарственных средств», он является референтным ЛП.

2. Фармацевтическая (химическая) эквивалентность

ЛП считаются фармацевтическими эквивалентами, если они не отличаются по составу активных ингредиентов, имеют одинаковую лекарственную форму и способ введения.

Однако фармацевтический эквивалент может отличаться от оригинала по таким характеристикам, как пространственная конфигурация, механизм выведения, по составу вспомогательных веществ, сроку хранения. Один из главных методов подтверждения фармацевтической эквивалентности – тест на растворимость [14].

Сведения о фармацевтической эквивалентности генерического препарата подаются в Росздравнадзор в составе регистрационного досье, они являются интеллектуальной собственностью производителя, открытый доступ к ним отсутствует [15].

3. Фармакокинетическая эквивалентность, или биоэквивалентность

Оценка биоэквивалентности («фармакокинетической эквивалентности») лекарственных средств – основной вид медико-биологического контроля воспроизведенных (генерических) лекарственных средств [16]. Биоэквивалентность – это эквивалентность воспроизведенного лекарственного средства оригинальному лекарственному средству по фармакокинетическим параметрам, т.е. биоэквивалентными признаются два препарата, если в равных экспериментальных условиях они обладают одинаковой степенью и скоростью всасывания, распределения и выведения из организма. Исследования биоэквивалентности проводят на 18–24 здоровых добровольцах с помощью рандомизированного перекрестного метода.

В то же время исследование биоэквивалентности лишь предполагает, что фармакокинетически эквивалентные оригиналу воспроизведенные препараты обеспечивают одинаковую эффективность и безопасность фармакотерапии.

Результаты изучения биоэквивалентности генериков, как и данные по фармацевтической эквивалентности, отсутствуют в открытых источниках информации.

4. Производство в соответствии с требованиями стандарта GMP

Из инструкции по медицинскому применению препарата невозможно определить, произведен препарат по стандартам GMP или его производство регламентировано только отраслевым/национальным стандартом (в РФ – ОСТ, ГОСТ). К сожалению, все это затрудняет составление аналитической справки о качестве входящих в состав препарата вспомогательных веществ и технологическом процессе производства (сделать вывод о качестве препарата).

В условиях закрытой информации о препарате важным критерием оценки его качества, состава и производства является указание на страну-производителя. В странах Европейского союза, Северной Америки производство лекарственной продукции соответствует стандартам GMP.

Какие условия необходимо соблюсти, чтобы получить качественный генерический препарат: вопросы качества

Не каждый ЛП можно качественно воспроизвести, и не каждый генерик является качественно воспроизведенным препаратом.

ЛП состоит из 2 важных составляющих:

- фармацевтическая субстанция (действующее/активное вещество), определяющая лечебное действие препарата;
- вспомогательные вещества, отвечающие за стабильность препарата в процессе хранения и способствующие доставке активного ЛВ к месту его непосредственного действия.

Выбор вспомогательного компонента определяется технологическим уровнем производства, химической природой активного вещества (должна быть исключена несовместимость активного компонента и вспомогательных ингредиентов). В конечном итоге это определяет качество ЛП и его себестоимость. Применение несертифицированных вспомогательных веществ значительно снижает затраты на производство препарата, но создает предпосылки для его непрогнозируемой фармакокинетики и, следовательно, эффективности и безопасности.

Сертификатом качества вспомогательных веществ является их соответствие Европейской фармакопее, Британской фармакопее или фармакопее США. Указание на эту важную информацию можно найти в инструкции по медицинскому применению препарата (европейская практика), либо, чаще всего, в нормативном документе на препарат [17]. После химического названия вещества можно встретить сокращение Eu.P. или USP (Европейская или Американская фармакопея соответственно). Нормативная документация является интеллектуальной собственностью производителя и предоставляется по запросу только на основании доброй воли производителя.

Итак, в отечественном государственном реестре лекарственных средств официальная информация о взаимозаменяемости генерических препаратов пока отсутствует. Т.е. нет прямых гарантий, что генерик будет таким же эффективным и безопасным, как оригинальный препарат. Регистрация генерика не свидетельствует напрямую о его взаимозаменяемости, т.е. его терапевтической эквивалентности.

Доказательная база клинических исследований препаратов, содержащих амлодипин

Источником информации о терапевтической эффективности препарата является доказательная база его клинических исследований. Норваск® является одним из самых изученных представителей класса АК. Практически все данные по безопасности и эффективности амлодипина касаются его безилатной соли. За период с 1980 по 2010 г. проведено 800 клинических испытаний амлодипина безилата, в которых участвовали более 600 тыс. пациентов.

К числу наиболее значимых исследований, в которых участвовал амлодипина безилат, следует отнести ALLHAT, VALUE, PREVENT, CAPARES, CAMELOT. Все они выполнены на оригинальном препарате амлодипина.

Проанализированы доступные в рецензируемых журналах сравнительные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) оригинального амлодипина и его генериков в российской кардиологической практике [18]. Всего было опубликовано 3 таких исследования, а большинство используемых препаратов амлодипина в клинических исследованиях оценивались не на предмет соответствия оригинальному препарату. Все 3 исследования не выявили статистически значимых различий по основным количественным показателям, отражающим клинический эффект (в первую очередь изменение уровней АД) между оригинальным препаратом и генериком, однако продемонстрировали ту или иную степень несоответствия по качественным показателям, отражающим как эффективность, так и безопасность изучаемых ЛП. Критерии такого анализа были разработаны ранее [19] и использовались для сравнения оригинальных препаратов и генериков с самыми различными механизмами действия. Другим возможным методом оценки оригинального препарата и генерика является использование регистра. Как известно, регистры достаточно широко применяются для выявления побочных действий ЛП, нередко выявляя те из них, которые не были зарегистрированы в РКИ [20]. Вопросы эффективности и безопасности, а также приверженность терапии препаратами амлодипина были оценены в регистре ПРОФИЛЬ [18]. Выявлено различие в используемых дозах оригинального амлодипина и его генериков. Это позволило исследователям предположить, что для достижения определенного антигипертензивного эффекта требуется большая доза генерика, чем для оригинального препарата. Ранее этот факт был подтвержден в контролируемом исследовании при сравнении оригинального эналаприла и одного из его генериков [21]. Нельзя не отметить различия в переносимости оригинального препарата и генериков амлодипина в регистре ПРОФИЛЬ. Кроме того, применение большей дозы амлодипина при использовании генерика могло способствовать развитию нежелательных явлений [22]. Использование регистров большого масштаба позволит точнее оценить выявленные различия.

Имеются данные о том, что амлодипин способен вступать в химическую реакцию с лактозой, в результате которой образуется продукт дегградации в виде гликозида амлодипина безилата. Это соответствует реакции Майяра (англ. Maillard reaction) между первичными аминами и углеводом (в нашем случае – химическая реакция между аминогруппой дигидропиридиновой структуры амлодипина и лактозой), поэтому исследователями было рекомендовано избегать использования лактозы в препаратах амлодипина с точки зрения безопасности, качества и эффективности [23, 24]. К тому же отсутствие у некоторых неоригинальных таблеток амлодипина пленочной оболочки повышает риск нежелательного взаимодействия амлодипина и лактозы вследствие воздействия влаги воздуха [25]. Таким образом, важно помнить, что на качество ЛП может влиять не только качество фармацевтической субстанции (действующее/активное вещество), но также состав вспомогательных ингредиентов и наличие оболочки.

Вернемся к вопросу, вынесенному в название статьи. В связи с отсутствием в отечественных и международных базах данных сведений о взаимозаменяемости оригинального и генерических форм амлодипина, при выборе следует отдавать предпочтение оригинальному препарату Норваск® (амлодипин 5/10 мг).

Литература/References

1. Toyo-Oka T, Nayler WG. Third generation calcium entry blockers. Blood Press 1996; 5: 206–08.
2. Leenen FH et al. Persistence of antihypertensive effect after missed doses of calcium antagonist with long (amlodipine) vs short (diltiazem) elimination half-life. *British J Clin Pharmacol* 1996; 41 (2): 83–8.
3. Clavijo GA, de Clavijo IV, Weart CW. Amlodipine: a new calcium antagonist. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 59–68.
4. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Амлодипин в лечении артериальной гипертензии: всегда ли генерик эквивалентен оригинальному препарату? *РМЖ. Кардиология*. 2010; 18 (9): 556–9. / Podzolkov VI, Tarzimanova AI. Amlodipin v lechenii arterial'noi gipertenzii: vseгда li generik ekvivalenten original'nomu preparatu? *RMZh. Kardiologiya*. 2010; 18 (9): 556–9. [in Russian]
5. Levine CB, Fabrbach KR, Frame D et al. Effect of amlodipine on systolic blood pressure. *Clin Therapeutics* 2003; 25: 35–57.
6. Leenen FH, Nwachuku CE, Black HR et al. Clinical events in high-risk hypertensive patients randomly assigned to calcium channel blocker versus angiotensin-converting enzyme inhibitor in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Hypertension* 2006; 48: 374–84.
7. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004; 363 (9426): 2022–3.
8. Hernandez RH, Armas-Hernandez MJ, Velasco M. Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension. *Am J Ther* 2003; 10 (6): 409–14.
9. Jorgensen B, Thaulow E. Effects of amlodipine on ischemia after percutaneous transluminal coronary angioplasty: secondary results of the Coronary Angioplasty Amlodipine Restenosis (CAPARES) Study. *Am Heart J* 2003; 145 (6): 1030–5.
10. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al. CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–2225.
11. Духанин А.С. Выбор системного противогрибкового препарата для лечения вагинального кандидоза: оригинальный или генерический препарат флуконазола? *Медицинский совет*. 2015; 9: 18–24. / Dukhanin AS. Vybór sistemnogo protivogribovogo preparata dlia lecheniia vaginal'nogo kandidoza: original'nyi ili genericheskie preparaty flukonazola? *Meditsinskii sovet*. 2015; 9: 18–24. [in Russian]
12. Федеральный закон Российской Федерации от 22 декабря 2014 г. N 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»». <http://rg.ru/2014/12/26/lekarstva-dok.html> / Federal'nyi zakon Rossiiskoi Federatsii ot 22 dekabria 2014 g. N 429-FZ «O vnesenii izmenenii v Federal'nyi zakon "Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv"». <http://rg.ru/2014/12/26/lekarstva-dok.html> [in Russian]
13. US Food and Drug Administration Home Page. Available at: <http://www.fda.gov>. Accessed April 10, 2016.
14. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Guidance for Industry, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. 1997.
15. Духанин А.С. Оригинальные и генерические антигистаминные препараты: вопросы выбора. *Рос. аллергологический журн.* 2015; 3: 26–35. / Dukhanin AS. Original'nye i genericheskie antihistaminnye preparaty: voprosy vybora. *Ros. allergologicheskii zhurn.* 2015; 3: 26–35. [in Russian]
16. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 10.08.2004. *Клин. фармакокинетика*. 2005; 1: 2–14. / Provedenie kachestvennykh issledovaniĭ bioekvivalentnosti lekarstvennykh sredstv. Metodicheskie ukazaniia Ministerstva zdravookhraneniia i sotsial'nogo razvitiia RF ot 10.08.2004. *Klin. farmakokinetika*. 2005; 1: 2–14. [in Russian]
17. Духанин А.С. Вопросы взаимозаменяемости комбинированного топического препарата бетаметазона: предпочесть референтный или воспроизведенный препарат? *Consilium Medicum. Дерматология (Прил.)*. 2015; 3: 41–45. / Dukhanin AS. Voprosy vzaimozameniaemosti kombinirovannogo topicheskogo preparata betametazona: predpochest' referentnyi ili vosproizvedennyi preparat? *Consilium Medicum. Dermatology (Suppl.)*. 2015; 3: 41–45. [in Russian]
18. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гайсенек О.В., Трипкош С.Г. Оригинальные препараты и дженерики: анализ эффективности и безопасности с помощью контролируемых исследований и с использованием регистра на примере амлодипина. *Кардиология*. 2013; 5: 83–6. / Martsevich SJu., Kutishenko NP., Gaisenenok OV., Tripkosh SG. Original'nye preparaty i dzheneriki: analiz effektivnosti i bezopasnosti s pomoshch'iu kontroliruemyykh issledovaniĭ i s ispol'zovaniem registra na primere amlodipina. *Kardiologiya*. 2013; 5: 83–6. [in Russian]
19. Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. Значение показателей терапевтической эквивалентности при замене оригинального препарата на воспроизведенный на примере фозиноприла. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011; 4: 431–6. / Kutishenko NP., Martsevich SJu., Kobalava ZhD., Shavarova EK. Znachenie pokazatelei terapevтической ekvivalentnosti pri zamenе original'nogo preparata na vosproizvedennyi na primere fozinopriila. *Ratsional'naia farmakoter. v kardiologii*. 2011; 4: 431–6. [in Russian]
20. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Safety and Efficacy Follow-up – Risk Management of Advanced Therapy Medicinal Products, Doc. Ref. EMEA/149995/ 2008. European Medicines Agency 2008.
21. Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Шальнова С.Ю. и др. Изучение клинической эквивалентности двух препаратов эналаприла у больных артериальной гипертензией. *Рос. кардиол. журн.* 2003; 5: 68–71. / Kutishenko NP., Martsevich SJu., Shal'nova SJu. i dr. Izucheniye klinicheskoi ekvivalentnosti dvukh preparatov enalapriila u bol'nykh arterial'noi gipertoniei. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2003; 5: 68–71. [in Russian]
22. Кутишенко Н.П., Якусевич В.В., Деев А.Д., Марцевич С.Ю. Оценка терапевтической эквивалентности оригинального индапамиды и индапамиды-дженерики у больных артериальной гипертензией с помощью рандомизированного перекрестного исследования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2007; 2: 26–30. / Kutishenko NP., Yakusevich VV., Deev AD., Martsevich SJu. Otsenka terapevтической ekvivalentnosti original'nogo indapamida i indapamida-dzhenerika u bol'nykh arterial'noi gipertoniei s pomoshch'iu randomizirovannogo perekrestnogo issledovaniia. *Ratsional'naia farmakoter. v kardiologii*. 2007; 2: 26–30. [in Russian]
23. Abdob A et al. Amlodipine Besylate – Excipients Interaction in Solid Dosage Form. *Pharmaceutical development and technology* 2004; 9 (1): 15–24.
24. Aryal S, Skalko-Basnet N. Stability of amlodipine besylate and atenolol multi-component tablets of mono-layer and bi-layer types. *Acta Pharm* 2008; 58: 299–308.
25. Гуреева С.Н. Фармако-технологические и биофармацевтические аспекты нанесения покрытий на твердые лекарственные формы. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2013; 22 (11). / Gureeva SN. Farmako-tekhnologicheskie i biofarmatsevticheskie aspekty naneseniia pokrytii na tverdye lekarstvennye formy. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiia*. 2013; 22 (11). [in Russian]

Сведения об авторе

Духанин Александр Сергеевич – д-р мед. наук, проф. каф. молекулярной фармакологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: das03@rambler.ru