

Дженерики или бренды?

Ю.Б. Белоусов, С.К. Зырянов

Одной из наиболее затратных статей в здравоохранении по-прежнему остается лекарственное обеспечение. На приобретение медикаментов лечебные учреждения тратят до четверти своего небогатого бюджета. Однако в экономически непростое время государству трудно гарантировать бесплатность оказания медицинской помощи. В соответствии с программой государственных гарантий обеспечения граждан Российской Федерации бесплатной медицинской помощью, утвержденной постановлением Правительства России, бесплатная лекарственная помощь в стационаре, а также экстренная помощь в амбулаторных условиях и службой скорой помощи оказывается в пределах перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, который также утверждается Правительством нашей страны. Таким образом, в настоящее время существует ограничительный список медикаментов, на бесплатное получение которых при определенных условиях могут рассчитывать пациенты.

Лекарственные средства в данном перечне приведены под своими международными непатентованными наименованиями, что оставляет для органов управления здравоохранением субъектов РФ определенную свободу выбора, так как в целях экономии финансовых затрат при разработке региональных вариантов ограничительных перечней в них могут быть включены воспроизведенные лекарственные средства (так называемые дженерики, или генерики).

Дженерики (или, по терминологии ВОЗ, “многоисточниковые” лекарственные средства) – это лекарственные препараты, утратившие патент-

ную защиту и производящиеся различными фармацевтическими фирмами. На первый взгляд, широкое использование дженериков в медицинской практике нашей страны – это благо, позволяющее при меньших материальных затратах оказать лекарственную помощь большому количеству пациентов, так как воспроизведенные лекарственные препараты всегда дешевле (а иногда и в десятки раз) по сравнению с оригинальными. Причин тому достаточно много, основными из них являются отсутствие затрат компаний-производителей дженериков на разработку и изучение оригинальной формулы лекарства, проведение дорогостоящих клинических испытаний. Гораздо меньше стоит и продвижение воспроизведенного препарата на рынке, путь для него уже “проложен” оригинальным препаратом. Даже в такой небедной стране, как США, около 42% врачебных назначений приходится на дженерики, при этом затраты на оплату этих лекарств составляют только 8% от всех финансовых средств.

Итак, казалось бы, чем больше будет дженериков в медицинской практике, тем меньше государство будет тратить денег на закупку медикаментов, тем более доступной станет для населения лекарственная помощь.

Именно такая точка зрения в настоящее время преобладает в ведомствах, отвечающих за здравоохранение и социальное обеспечение в нашей стране. В этой связи фармацевтический рынок России буквально заполонили воспроизведенные лекарственные средства. Дженерики составляют в настоящее время до 80% его ассортимента. В нашей стране равноправно существуют более 130 диклофенаков, около 60 нифедипинов и парацетамолов. И здесь возникает другой, не менее важный вопрос – а все ли воспроизведенные препараты могут адекватно заменить оригинальное лекарственное средство?

По определению ВОЗ, воспроизведенный лекарственный препарат (“дженерик”) – лекарственный продукт, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным лекарственным препаратом аналогичного состава, выпускаемый иным, нежели разработчик оригинального, производителем без лицензии разработчика.

Иными словами, дженерик и оригинальный препарат должны быть терапевтически эквивалентны, т.е. они должны быть фармакологически эквивалентны, и можно ожидать, что они будут иметь одинаковый клинический эффект и одинаковый профиль безопасности при использовании пациентами.

На практике наиболее подходящим методом для подтверждения терапевтической эквивалентности является доказательство биоэквивалентности сравниваемых лекарственных препаратов. В методических рекомендациях ВОЗ по определению взаимозаменяемости аналогичных препаратов, доступных из различных источников, отмечается, что в качестве критерия терапевтической эквивалентности чаще всего используется биоэквивалентность. Однако возможны и другие подходы. В частности, речь может идти о сравнении фармакодинамических особенностей (т.е. фармакологических свойств, например расширение зрачка, изменение сердечного ритма или кровяного давления), сравнительных клинических испытаниях в ограниченном объеме, испытаниях *in vitro*, например определение растворимости дозированной формы (*dissolution test*), в том числе и профиля растворимости, установленного по нескольким точкам.

Понятие биоэквивалентности не исчерпывается только сходной биодоступностью сравниваемых лекарственных препаратов. ВОЗ, как и агентства по контролю лекарственных препаратов разных стран (FDA, EMEA и др.), указывает, что биоэквивалентность можно доказать только для фармако-

Юрий Борисович Белоусов – член-корр. РАМН, профессор, зав. каф. клинической фармакологии РГМУ.

Сергей Кенсаринич Зырянов – доцент каф. клинической фармакологии РГМУ.

логически эквивалентных препаратов (или фармакологически альтернативных – в ЕС и США). Лекарственные препараты считаются фармакологически эквивалентными, если они производятся в соответствии с теми же или сравнимыми фармакопейными и другими соответствующими стандартами, а также требованиями GMP. Кроме того, биоэквивалентные лекарственные препараты, для того чтобы считаться терапевтически эквивалентными, должны содержать безопасные вспомогательные вещества с хорошо установленными свойствами, поскольку, как подчеркивается в руководстве ЕС о проведении клинических исследований по биоэквивалентности, подтверждение биоэквивалентности еще не свидетельствует о терапевтической эквивалентности сравниваемых препаратов. Например, это касается тех случаев, когда при производстве исследуемого препарата использованы вспомогательные вещества, могущие изменить профиль его безопасности (при этом они могут не влиять на биодоступность активного ингредиента и, соответственно, на биоэквивалентность).

Сомнения в том, что воспроизведенное лекарственное средство может быть полноценно заменено инновационным продуктом на основании терапевтической эквивалентности, еще более возрастают после знакомства с результатами ряда как российских, так и зарубежных исследований.

Хотелось бы отметить важность темы, поднятой в статье Н.В. Перовой “Генерики симвастатина, используемые для лечения атерогенных дислипотеидемий в России”, опубликованной в № 1 журнала “Атмосфера. Кардиология” за 2004 г.

Холестерин является независимым фактором риска развития ишемического инсульта. Метаанализ 38 рандомизированных исследований, объединивший данные о 83 161 пациенте за период 1966–2001 годы, показал, что применение статинов на 24% уменьшает частоту возникновения ишемического инсульта. В то же время суммарное влияние диеты, применение гиполипидемических средств других фармакологических групп, иных вмешательств на данный показатель составляет 8,3%. Предполагается,

что органопротективное действие статинов проявляется за счет их плеiotропных эффектов. Наиболее важным из них является противовоспалительное действие. Таким образом, применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у пациентов с факторами риска позволит существенно снизить частоту развития сосудистых катастроф, а, учитывая сложившийся уровень финансирования российского здравоохранения и уровень доходов наших граждан, кажущимся выходом из сложившейся ситуации будет применение дженериков статинов.

Однако исследования дженериков аторвастатина показали, что в отличие от оригинального препарата, содержащего активную молекулу в стабильной кристаллической форме, в воспроизведенных средствах аторвастатин имеет аморфную форму. Известно, что аморфный аторвастатин значительно уступает кристаллическому по стабильности. Аморфные формы аторвастатина содержат значительно больше примесей (от 2 до 10%, в то время как в оригинальном препарате их менее 1%) и гораздо быстрее распадаются. Например, по данным недавно выполненных тестов аморфного аторвастатина, зарегистрированного в Словении, в течение 7 нед генерик распался в 10 раз быстрее оригинального препарата. Следовательно, можно предполагать, что воспроизведенный препарат, номинально содержащий ту же молекулу, что и инновационный, не окажет необходимого терапевтического действия, а потому материальные затраты на его приобретение будут неэффективными.

Не менее важную проблему представляет применение воспроизведенных антибактериальных средств. Показано, что прогноз течения инфекционного заболевания зависит от начала проведения адекватной фармакотерапии. Основным звеном лекарственной терапии является применение противомикробного агента, а потому именно от его свойств зависит зачастую жизнь пациента.

Однако результаты сравнительного изучения профессором Nightingale (США) качества оригинального кларитромицина производства компании “Abbott” и 40 его дженериков из разных стран мира оказались малоутешитель-

ными: у 28 дженериков количество высвобождающегося при растворении активного компонента было значительно ниже, чем у оригинального, хотя все они имели соответствующую спецификацию. У 24 копий из 40 был превышен рекомендованный Abbott 3%-ный лимит посторонних примесей. Вывод однозначен: недопустимо переносить данные по эффективности и безопасности, полученные в процессе клинических испытаний оригинальных препаратов, на их копии [1].

Г.А. Самсыгина [2] отметила более высокий процент рецидивов при использовании генерика флуконазола (17,2%) по сравнению с оригинальным препаратом (7,4%). Автором указано на то, что “применение неоригинальных препаратов требует более длительного курса лечения или применения более высоких доз и дает меньшую гарантию от рецидивирования”. Среди работ отечественных авторов, оценивавших свойства оригинального и воспроизведенных препаратов *in vitro*, следует отметить работу Т.А. Яковлевой и соавт. [3], согласно результатам которой активность генериков флуконазола на 40–50% уступает активности оригинального препарата дифлюкан в отношении клинических изолятов – возбудителей вагинального кандидоза. По данным Н.В. Васильевой и соавт. [4], активность генериков в отношении *S. albicans in vitro* на разных средах в 2–4 раза уступала активности оригинального препарата дифлюкан.

Исследования качества оригинального цефалоспоринона 3-го поколения цефатоксима и его дженериков выявили значительную разницу по содержанию в составе препаратов посторонних примесей. Мало того, что содержание микрочастиц в воспроизведенных препаратах в сотни раз превышало таковое у оригинального, так еще и размер различных микрочастиц в дженериках в ряде случаев превышал 100 мкм. По этическим соображениям изучение влияния на макроорганизм антибиотиков, содержащих такое значительное количество примесей, производилось на лабораторных животных. В результате проведенных тестов было установлено, что твердые частицы примесей, содержащиеся в дженериках, не снижают функциональную плотность

капилляров в интактных мышцах животных, но способствуют достоверному снижению функциональной плотности капилляров в ишемизированных тканях [5]. Следовательно, экстраполируя полученные данные, можно заключить, что у пациентов с нарушениями микроциркуляции (травма, хирургические операции, сепсис) введение дженериков цефотаксима, содержащих большое количество примесей, может способствовать дальнейшему снижению функциональной активности микроциркуляторного русла и приводить к развитию тяжелых осложнений (респираторный дистресс-синдром, полиорганная недостаточность) [5].

Большое беспокойство у специалистов вызывает назначение дженериков больным с эпилепсией. В настоящее время эффективность противоэпилептической терапии определяется не только снижением частоты эпилептических приступов, но и улучшением качества жизни больных эпилепсией, что приобретает особое значение при наблюдающейся общемировой тенденции к увеличению средней продолжительности жизни. В лечении хронических заболеваний часто невозможно достичь полного выздоровления, и следует стремиться ограничить прогрессирование заболевания, т.е. повлиять на качество жизни. По мнению исследователей, основными критериями эффективности противоэпилептической терапии являются: максимальный контроль над эпилептическими приступами, минимальное количество побочных эффектов, оптимальное качество жизни. В связи с тем, что больные эпилепсией вынуждены принимать противоэпилептические препараты регулярно, ежедневно, как правило, несколько раз в день, в течение длительного времени (нередко на протяжении многих лет, а иногда и пожизненно), достижение полной ремиссии может сопровождаться появлением побочных эффектов, снижающих качество жизни пациентов, их социальную и семейную адаптацию, что сводит к минимуму терапевтическую ценность противоэпилептической терапии. Таким образом, качество жизни является суммарным показателем эффективности лечения.

Koch и Allen (1987), Bush (1989) одними из первых сообщили об усилении судорожной активности и/или не-

благоприятных реакциях, последовавших в результате перехода с тегретола на генерические карбамазепины.

В другом примере Pedersen и Dan (1985) наблюдали появление судорог у 16-летнего подростка, успешно леченного тегретолом по поводу парциальной эпилепсии (вследствие церебральной гемипатологии), когда вместо тегретола был назначен генерический препарат карбамазепина. Koch и Allen (1987) детально описали увеличение судорожной активности у пациентки после перехода с тегретола на генерик карбамазепин, наряду с этим отмечалось снижение уровня карбамазепина в сыворотке крови: контроль над судорогами был достигнут вновь после возврата к тегретолу. Sachdeo и Belendiuk (1987) сообщили о сходных результатах у трех пациентов после изменения лечения на прием генериков и восстановлении контроля над судорогами после введения тегретола. Hartley et al. (1991) обратили внимание на обострение судорожной активности у двух пациентов на протяжении 3–7 дней, когда брендовые формы карбамазепина были заменены генериковыми препаратами; на основании сравнения фармакокинетических параметров и данных стационарного уровня концентрации они сделали заключение, что проблемы обострения судорожной активности и большей частоты неврологических эффектов не были связаны с различиями в биоэквивалентности или другими кинетическими характеристиками. В дальнейшем Welty et al. (1992) сообщили еще о двух случаях обострения судорожной активности, последовавшей при замене карбамазепина на его генерические формы. В каждом из этих случаев потеря контроля над судорожной активностью сочеталась с падением сывороточной концентрации как следствие переключения с брендового на генериковый препарат. Эти и другие сообщения привели различных авторов, таких как Lesser (1991) и Wolf (1993, 1994), к изданию специальной работы об опасности увеличения судорожной активности вследствие замены карбамазепина генерическими аналогами, а Jain (1993) указал, что в 20% случаев потеря эффективности карбамазепина может быть вызвана снижением уровня сывороточного карбамазепина

при переключении с тегретола на генерики. Рядом авторов отмечено, что замена одного бренда карбамазепина на другой, обладающий более низкой биоэквивалентностью, несет опасность понижения уровня сывороточного карбамазепина и таким образом уменьшает контроль над судорогами. Bahtia et al. (1988) зафиксировали, что в случае с одним из генериков значения C_{max} и AUC были соответственно на 25 и 14% ниже таковых для тегретола. Wolf (1993) показал, что в то время как значения AUC для тегретола и генериковой альтернативы виртуально были идентичными, демонстрируя сравнимую биоэквивалентность, у двух пациентов обнаружили значения C_{max} для генерика, которые были до 120% выше или до 80% ниже заявленных для продукта.

Nightingale (1990) исследовал характеристики абсорбции для трех генерических карбамазепинов и зафиксировал, что они не только значительно отличались от тегретола, но и друг от друга. Сходные данные сообщались Meyer et al. (1992), обратившими внимание на значение средней AUC, варьирующей от 60 до 130% по сравнению со значением для тегретола. Nuwer et al. (1990) изучили публикации, касающиеся замены карбамазепина генериковыми аналогами, и предоставили детальное сообщение для FDA, показывающее, что генерические варианты карбамазепина, доступные на сегодняшний день, не только обладают меньшей средней биодоступностью по сравнению с брендовыми препаратами, но их относительная биодоступность (т.е. AUC генерика/AUC бренда) широко варьирует как между генериками, так и от серии к серии одного и того же генерического препарата.

Blume (1995) перечислил три первостепенных пункта в информации, запрашиваемой для определения биоэквивалентности различных CR карбамазепинов:

- 1) данные, полученные после назначения однократной дозы;
- 2) данные, полученные после повторных приемов;
- 3) информация, связанная с влиянием приема пищи на биоэквивалентность.

Blume сообщил, что Центральная лаборатория немецких фармацевтов

отправила письма всем производителям генерических карбамазепинов для того, чтобы запрашивать подобную информацию, но в большинстве случаев поступают данные только по однократным дозам. При отсутствии недостающих сведений невозможно установить взаимозаменяемость различных препаратов. Многие исследования показали, что различные препараты карбамазепинов существенно отличаются по наполнителям, дилюэнтам, оболочке таблеток (Busch), что приводит к значительным различиям характеристик растворимости, а следовательно, влияет на биоэквивалентность. Lefebvre et al. (1987) исследовали растворимость 9 различных препаратов карбамазепина и получили значения $t_{50\%}$, варьирувавшие от 4 мин до 6 ч и выше. Другие исследования подтвердили эти широкие вариации между скоростью диссолюции генерических продуктов (Meyer et al., 1992; Kibwage, Nguyo, 1993; Meyer, Straughn, 1993; Wang et al., 1993; Mehta et al., 1995). Быстрая растворимость препарата карбамазепина может повлиять на неблагоприятные симптомы, особенно со стороны центральной нервной системы, такие как головокружение и атаксия (Neuvonen, 1985). Другие исследователи также обращали внимание на более высокую частоту неврологических побочных эффектов после перехода с тегретола на генерики (Hartley et al., 1991). Sachdeo, Belendiuk (1987), Bush (1989) сообщали о появлении кожных высыпаний после перехода на генерики. Gilman et al. (1993) сделали предположение, что замена на генерики может иметь более серьезные последствия для детей, чем для взрослых. Hartley et al. (1990) сравнили генериковые и брендовые формы карбамазепина у 23 детей с тонико-клоническими или комплексными парциальными судорогами и сделали заключение, что, хотя обе лекарственные формы проявили равную клиническую эффективность, в группе генериков было значительно больше неврологических неблагоприятных эффектов.

Что касается экономии средств, связанной с заменой брендовых препаратов на генерики, она не так велика, особенно в отношении карбамазепина (Chappell, 1994). Подкомитет по

оценке лекарств и технологий при Американской академии неврологии (1990) также подсчитал, что ежегодная экономия может быть в несколько раз перекрыта расходами на преодоление медицинских проблем, возникающих при лечении генериками [6].

Результаты проспективного исследования по изучению клинической эффективности отдельных схем лечения эпилепсии при поли- и монотерапии с анализом качества жизни пациентов и фармакоэкономическим анализом, проведенного в 2000–2001 годах [7], указывают на преимущества применения оригинальных противосудорожных препаратов.

При оценке качества жизни больных эпилепсией наилучший результат получен при приеме вальпроатов, особенно депакина-хроно. При расчете фармакоэкономических показателей в группе вальпроатов соотношение “стоимость/эффективность” (CEA) и “стоимость/полезность” (CUA) были наилучшими у депакина, особенно у депакина-хроно. Данное исследование показало, что в группе больных, получающих карбамазепины, при приеме карбамазепина-акри, отличающегося низкой стоимостью, не было отмечено улучшения состояния больных и увеличилась частота госпитализаций. Это приводило к дополнительным расходам, превосходящим стоимость оригинальных препаратов (тегретол).

Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что переход с оригинальных препаратов на генерические, отличающиеся менее высокой стоимостью, не всегда является экономически выгодным ни для пациентов, ни для общества в целом, так как может привести к снижению эффективности и безопасности терапии.

На примере фармакоэкономического анализа терапии эпилепсии и оценки качества жизни больных с эпилепсией можно продемонстрировать вариабельность показателей стоимости терапии и то, как это соотносится с безопасностью и эффективностью лечения.

В другом исследовании [8] анализировалась частота эпилептических приступов и побочных эффектов при “аналоговой” замене одного противосудорожного препарата на другой. В исследовании принимали участие

40 американских амбулаторных центров, на базе которых были выявлены пациенты, страдающие эпилепсией, которые в качестве противосудорожной терапии получали вальпроат натрия, карбамазепин или фенитоин (выбор трех антиэпилептических препаратов основывался на том, что они часто назначаются и имеют различные аналоги-дженерики). По результатам письменного опроса были выявлены пациенты, которые принимали различные аналоги одного и того же противосудорожного препарата в течение последних двух лет. Пациенты прошли собеседование, в процессе которого была получена информация об имеющихся у них проблемах, связанных с изменением частоты эпилептических приступов и характера побочных эффектов после смены препарата (перехода на прием другого аналога препарата). Треть пациентов, участвовавших в исследовании, принимали в качестве противосудорожной терапии карбамазепин, 39,2% – вальпроат натрия и 32,6% – фенитоин (общий процент превышает 100% в связи с тем, что часть пациентов находилась на политерапии). 18,7% из 1333 пациентов, принявших участие в исследовании, переходили на прием другого аналога противосудорожного препарата в течение двух лет. У 10,8% из них были выявлены проблемы, однозначно связанные с изменением терапии; у 9,9% – проблемы, которые могли быть связаны с изменением терапии; 22 пациента сообщили об имеющихся проблемах, однако катamnестические сведения были собраны не полностью, и только 70,5% пациентов сообщили о том, что у них какие-либо проблемы отсутствовали. Проблемы наблюдались при переводе с оригинального препарата на дженерик (68%), с дженерика на оригинальный препарат (12%) и между дженериками (20%). После замены оригинального препарата на его копию (дженерик) почти в одной трети случаев (29,5%) пациенты сообщили об имеющихся у них проблемах после переключения. Кроме различия в биодоступности препаратов к появлению данных проблем могли привести и другие причины, например стресс, беспокойство, дискомфорт, связанные с изменением размера и цвета таблетки, изменение

привычных вкусовых свойств лекарства. В 27 случаях (10,8%) врачи, курирующие данных пациентов, однозначно считали, что именно переключение явилось основной причиной неблагоприятных эффектов.

Проблемы, возникающие вследствие перехода с оригинального препарата на дженерик, особенно повышение частоты приступов или появление побочных эффектов, могут увеличить социальные затраты посредством увеличения количества дней нетрудоспособности, повышения оплаты больничных листов и других страховых пособий по болезни.

Результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод о том, что негативное влияние дженериков – противосудорожных препаратов на здоровье человека, страдающего эпилепсией, увеличение объема работы врачей и социального ущерба перекрывают небольшое количество сэкономленных денег.

Итак, вопросы взаимозаменяемости лекарственных средств до сих пор полностью не решены. Более того, на настоящий момент как в регуляторных органах, так и у практических врачей отсутствует какая бы то ни было информация о том, насколько адекватной будет замена бренда воспроизведенным лекарством.

В нашей стране вопрос взаимозаменяемости медикаментов вообще увязан с личным мнением пациента или со стоимостью лекарства [9]. Но согласитесь, что учет мнения пациента, не обладающего профессиональными знаниями в области клинической фармакологии, или использование только ценовой характеристики

медикамента при осуществлении синонимической замены не гарантирует взаимозаменяемости лекарственных средств, а отсутствие такой гарантии, в свою очередь, “может нанести вред здоровью и безопасности пациентов”.

Количество непатентованных препаратов на мировом и отечественном фармацевтических рынках с каждым годом увеличивается. Однако не следует переоценивать экономические соображения и проблему дефицита средств в фондах социального и медицинского страхования и считать эти факторы более важными, чем безопасность лекарственных средств для здоровья пациентов. Оригинальные препараты снова и снова будут противопоставляться дженерикам и сопровождаться поисками аргументов “pro et contra”, но их конкуренция на фармацевтическом рынке должна базироваться на строгом соблюдении требований к качеству производства как оригинальных, так и воспроизведенных препаратов, на результатах анализа биологической и терапевтической эквивалентности.

На наш взгляд, применение дженериков может принести действительную пользу больным, только если:

- проведена тщательная фармацевтическая экспертиза, соответствующая не только российским требованиям, но и нормативным документам ВОЗ и EMEA;
- осуществлена полноценная токсикологическая экспертиза и оценка фармакокинетического профиля воспроизведенного лекарственного средства;
- проведены клинические пред- или пострегистрационные (постмарке-

тинговые) исследования терапевтической эффективности дженерика в течение 3–5 лет после разрешения его медицинского применения с оценкой эффективности по вторичным “суррогатным” точкам по хорошему протоколу (при этом их финансирование должно осуществляться за счет производителя);

- организован тщательный мониторинг безопасности в первые 5 лет нахождения препарата на рынке.

Кроме того, затратно-эффективные показатели дженерика должны быть лучше, чем у инновационного препарата.

Таким образом, только использование дженериков с доказанной терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату и доступность сведений о взаимозаменяемости лекарственных средств позволит уменьшить нерациональные расходы в здравоохранении и повысит качество оказания лекарственной помощи.

Список литературы

1. Панюшин Р. // Фармацевтический вестник. 2003. № 16 (295). 13 мая.
2. Самсыгина Г.А. // Детский доктор. 2001. № 3. С. 40.
3. Яковлева Т.А. и др. // Успехи медицинской микологии. 2003. Т. II. С. 195.
4. Васильева Н.В. и др. // Проблемы медицинской микологии. 2002. Т. 4. № 2. С. 43.
5. Lehr H.-A. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 165. P. 514.
6. Brodie M.J., Johnson F.N. // Rev. Contemp. Pharmacother. 1997. V. 8. P. 87.
7. Белоусов Ю.Б. и др. // Качественная клиническая практика. 2002. № 3. С. 54.
8. Crawford P. et al. // Seizure. 1996. V. 5. P. 1.
9. Приказ МЗ РФ от 23.08.1999 г. № 328.



АТМОСФЕРА
Atmosphere
Посетите наш сайт!

На сайте www.atmosphere-ph.ru вы найдете электронную версию нашего журнала, а также журналов “Легкое сердце”, “Астма и Аллергия”, “Атмосфера. Пульмонология”, “Нервы”, “Атмосфера. Нервные болезни”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких).