

Дженерики при лечении ожирения

М.Ю. Дробижев

ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава, Москва
и.о. ректора, Член-корреспондент РАМН, профессор, доктор медицинских наук П.В. Глыбочко

Резюме. У Меридиа® и Ксеникала® существует несколько псевдодженериков. Зарегистрированный в России дженерик Меридиа® — Линдакса® вполне может проигрывать бренду по соотношению «цена/качество». *Ключевые слова:* дженерики, ожирение.

Resume. There are several pseudogenerics of Meridia® and Xenical®. Lindaxa®, registered in Russia, as a generic of Meridia®, can be at a disadvantage to a brand on cost—quality ratio. *Key words:* generics, obesity.

Воспроизведенные препараты — дженерики (от англ. generic — калька) все чаще используются в практике здравоохранения при лечении различных заболеваний, включая ожирение. Однако очень редко проблемы, связанные с применением этих лекарственных средств, находят свое отражение в медицинской печати. Приведем лишь один пример. Поиск в обширнейшей Национальной базе данных медико-биологических ресурсов США (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>) дал всего 8 ссылок на публикации, в пределах которых где-либо (заглавии, резюме или тексте) встречаются два термина: «дженерики» и «ожирение». Очевидно, что столь скудная информация не предоставляет возможности для полноценного анализа проблемы. В связи с этим представляется целесообразным в настоящей статье рассмотреть более широкий круг публикаций, свидетельствующих как в пользу использования дженериков, так и против применения этих препаратов в клинической практике.

Основные аргументы за назначение воспроизведенных препаратов выглядят следующим образом. Указывается, что дженерик полностью соответствует (эквивалентен) своему оригиналу — бренду (от англ. brand — торговая марка). Причем эквивалентность указанных препаратов прослеживается на фармацевтическом, фармакокинетическом и терапевтическом уровнях (т.н. фармацевтическая, фармакокинетическая и терапевтическая эквивалентность соответственно) [11]. Это означает, что оригинальное и воспроизведенное лекарственное средство содержит одни и те же активные (действующие) субстанции в одинаковом количестве и форме — фармацевтическая эквивалентность (допускаются лишь отличия по использованным наполнителям, красителям, особенностям покрытия). Фармакокинетическая эквивалентность (или биоэквивалентность) подразумевает, что скорость и степень всасывания дженериков (предназначенных для приема внутрь, наочной аппликации, ректального введения, при условии, что их действие опосредовано появлением действующего вещества в системном кровотоке) и их брендов после введения в одинаковой молярной

дозе сходна до такой степени, что эффективность и безопасность упомянутых препаратов не могут не быть одинаковы [3]. Наконец, оригинальное и воспроизведенное лекарственные средства полностью сопоставимы по параметрам эффективности и безопасности, полученным в ходе клинических исследований (терапевтическая эквивалентность).

При эквивалентности бренда и дженерика последний отличается более низкой стоимостью (фармакоэкономическое преимущество) [17, 29]. В результате нередко подчеркивают, что воспроизведенные препараты снижают прямые затраты на лечение, содействуют развитию конкурентной борьбы и снижению цен на оригинальные лекарственные средства и даже являются одним из способов внедрения экономически эффективных медицинских технологий в клиническую практику [9].

Очевидно, что все представленные аргументы звучат чрезвычайно убедительно. Однако вплоть до настоящего времени появляются публикации, в которых выражаются те или иные сомнения в целесообразности использования дженериков. Сошлемся на сравнительно недавно появившийся систематический обзор и метаанализ американских исследователей из Бостона [19]. В этой работе авторы, в частности, изучили 43 редакционных статьи относительно целесообразности замены брендов, использующихся при лечении сердечно-сосудистой патологии, на дженерики. Указывается, что 23 (53%) из них содержат отрицательную оценку перехода с брендовых препаратов на дженериковые.

Другой пример — исследование, охватившее Германию, Великобританию, Испанию, Канаду, Францию, в ходе которого был проведен опрос мнений основных участников лечебного процесса (больные и их врачи) относительно воспроизведенных препаратов [16]. При этом установлено, что большинство пациентов сомневаются в переносимости дженериков (66%), их эффективности (69%) и согласны с утверждением о том, что даже небольшие биохимические отличия между брендовыми и дженериковыми лекарственными средствами могут существенным образом сказаться на результатах лечения и его эффективности (88%).

С аналогичными положениями согласны 44%, 45% и 89% врачей соответственно. Более того, от 14 до 54% пациентов вообще сомневаются в полезных свойствах воспроизведенных препаратов [13, 14].

Источники возникновения указанных сомнений пытаются объяснить особенностями деятельности фармацевтических компаний, выпускающих дженерики [4]. Считается, что фирмы проявляют недостаточное внимание к воспроизведению инновационных лекарственных средств, отличающихся новыми механизмами действия и свойствами, и, напротив, часто внедряют недостаточно эффективные и безопасные, а иногда и вовсе «устаревшие» препараты. Подчеркивается, что фармацевтические компании не уделяют должного внимания наименованию дженериков. Действительно, эти препараты могут быть зарегистрированы как под фирменным («марочным, торговым»), так и под международным непатентованным (химическим, не защищенным патентом) названием (МНН). Причем МНН носит слишком общий характер и не может составить «достойную конкуренцию» как для брендов, так и «марочных дженериков», чьи «фантазийные имена» быстрее приобретают популярность [4].

Для объяснения недоверия к дженерикам некоторые авторы выдвигают гипотезу, основные положения которой заимствованы из механизма действия плацебо [25]. Указывается, что плацебо-эффект возникает в соответствии с «теорией ожидания» (expectance theory) и/или связан с «классической выработкой условного рефлекса» (classic conditioning). Так, больной вполне естественно надеется на предложенное лекарственное средство, которое должно как можно быстрее облегчить его страдания («теория ожидания»). Кроме того, после повторяющегося сочетанного воздействия условного (например, цвета и формы таблетки) и безусловного (активное вещество таблетки) раздражителей, первый из них (условный) вполне может самостоятельно вызвать эффекты, свойственные второму. Иными словами, происходит классическая выработка условного рефлекса.

Далее указывается, что оба механизма действия на практике работают против дженериков. Действительно, прием воспроизведенного лекарственного средства часто идет вразрез с рекомендациями врача, назначившего бренд. В результате «теория ожидания» не срабатывает. Ведь надежды больного не подкреплены словами специалиста. Одновременно у пациента не вырабатывается и соответствующий «условный рефлекс». Ведь воспроизведенное лекарственное средство зачастую не соответствует бренду по форме (внешний вид таблеток, капсул или пилюль, их размер, цвет, вкус, упаковка и т.д.). Да и сам по себе термин «дженерик» ассоциируется с более низким качеством, поскольку бренд (по аналогии, например, с одеждой от известного модельера) всегда выступает в качестве «золотого стандарта».

Значит ли это, что использованию воспроизведенных медикаментов в клинической практике препятствуют лишь упомянутые выше особенности действий фармацевтических компаний и необоснованный «скепсис» [26] практикующих врачей и/или самих па-

циентов? Не может ли быть так, что, по крайней мере, некоторые дженерики все же отличаются низким качеством? А вдруг за ссылками на полное соответствие бренду (торговой марки — «золотому стандарту») кроются попытки ввести в лечебную практику (без дорогостоящих исследований безопасности, эффективности и переносимости лекарства) медикаментозные средства вовсе не являющиеся воспроизведенными (дженериковыми).

Данные литературы свидетельствуют о том, что указанные ситуации вполне могут наблюдаться на практике. Так, проведенный в Великобритании в 1995–1996 гг. анализ 2427 дженериков обнаружил у них 228 существенных отличий от брендов [8]. Причем в 84 случаях потребовалось провести качественное улучшение воспроизведенных препаратов. Ведущее ведомство США, контролирующее качество пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration), признало, что до 20% имеющихся в этой стране дженериков по сути являются «псевдодженериками» [24].

Столь удручающие статистические данные отражают явное несовершенство барьеров, стоящих на пути производителей низкокачественных препаратов. Начнем с попыток обойти требования фармацевтической эквивалентности. Так, указывается, что бренд и дженерик могут производиться с использованием различных производственных процессов [1]. Активные лекарственные субстанции, необходимые для создания дженерика, в целях минимизации расходов нередко закупаются в странах, мало доступных для действенного контроля (Китай, Индия, Вьетнам и т.д.) [1]. Как бы то ни было, качество дженерика в силу использованных различных и/или несовершенных методов синтеза зачастую оказывается невысоким (примеси, продукты деградации и т.д.).

Другая обсуждаемая в литературе проблема связана с возможностью выдать за дженерик известного бренда различные лекарственные средства, которые вовсе не могут претендовать на соответствие критериям фармацевтической эквивалентности. Смысл таких более или менее успешных попыток ввести в клиническую практику псевдодженерик очевиден. Если какому-либо препарату удастся получить надежную «покровительственную окраску» под бренд, он, сразу минуя стадию весьма длительных и дорогостоящих клинических испытаний, может начать применяться у больных с той или иной патологией.

Одним из источников для появления псевдодженериков являются фармацевтические альтернативы оригинальных препаратов, представляющие собой их иные соли, эфиры и т.д. Например, сибутрамин существует в виде гидрохлорида и мезилата. Эти соли разные и не обладают фармацевтической эквивалентностью. Лишь первая из них (сибутрамина гидрохлорид) используется для лечения ожирения, являясь активной субстанцией брендового препарата Меридиа®. Однако предполагается, что указанный бренд может, особенно в отсутствие должного контроля, быть подменен его псевдодженериком — фармацевтической альтернативой — сибутрамина мезилатом [18].

За воспроизведенные средства (джереники) можно выдать и препараты, содержащие два или более активных вещества, лишь одно из которых входит в состав бренда. Так, Редуксин® — сравнительно новое отечественное лекарственное средство, зарегистрированное для лечения ожирения, содержит, также как и Меридиа®, сибутрамина гидрохлорид. В то же время у Редуксина®, согласно справочнику Видаль (сайт <http://www.vidal.ru/>), есть и другое активное вещество — целлюлоза микрокристаллическая. Соответственно, Меридиа® и Редуксин® не являются фармацевтически эквивалентными препаратами — или брендом и дженериком. Тем не менее предпринимаются явные попытки представить дело именно таким образом. Так, в справочнике Видаль препарат Редуксин® включен в группу медикаментов, активным веществом которых является сибутрамина гидрохлорид. Более того, само описание Редуксина®, включая фармакокинетику, режим дозирования, показания, побочные эффекты, противопоказания, применение в особых случаях (у беременных, у больных с нарушенной функцией печени и т.д.), проявления передозировки, является сокращенной и сильно упрощенной версией страницы справочника, посвященной Меридиа®. О целлюлозе микрокристаллической сообщается мало и скороговоркой. Указывается лишь, что она входит в состав таблетки и является энтеросорбентом, обладающим сорбционными свойствами и неспецифическим дезинтоксикационным действием.

Получив столь надежную «покровительственную окраску» Редуксин® в глазах некоторых авторов превратился в «первый отечественный сибутрамин» и рекомендуется для использования в клинической практике по тем же показаниям, что и Меридиа® [2, 5, 6, 7]. Между тем в досье Редуксина® отсутствуют результаты плацебо-контролируемых исследований, выполненные двойным слепым методом, на достаточной по объему выборке пациентов, позволяющие судить об эффективности, а главное — безопасности и переносимости рассматриваемого лекарственного средства. Вне обсуждения остается вопрос о том, какую роль в лечении ожирения может играть энтеросорбент, связывающий различные микроорганизмы, продукты их жизнедеятельности, токсины экзогенной и эндогенной природы, аллергены, ксенобиотики, удерживающий их на поверхности своих частиц и выводящий энтеральным путем через ЖКТ. Не ясно также, как взаимодействуют между собой сибутрамин и целлюлоза микрокристаллическая в организме больного. Например, как энтеросорбент влияет на всасывание сибутрамина.

В современных условиях все чаще подвергается критике тест на биоэквивалентность. Так, указывают, что фармакокинетическая эквивалентность дженерика считается подтвержденной, если его концентрация в плазме крови (т.н. площадь под кривой) после приема здоровыми добровольцами укладывается в пределы от -20 до +25% соответствующего показателя бренда [12]. В результате тест на биоэквивалентность не может рассматриваться в качестве значимой преграды на пути проникновения в клиническую практику низкокачественных воспроизведенных лекарственных средств [27]. Между тем именно этот анализ зачастую рассмат-

ривается в качестве наиболее значимого доказательства соответствия бренда и дженерика.

Но как быть в ситуации, если рассматриваемый тест вообще не может быть использован? Это происходит тогда, когда лекарственное средство вводится парентерально или вообще не подает в кровь. Одна из этих ситуаций имеет прямое отношение к препаратам, применяющимся для лечения ожирения. Хорошо известно, что терапевтическое действие орлистата (брендовое название — Ксеникал®) осуществляется лишь в просвете желудка и тонкого кишечника и сводится к блокированию расщепления жиров пищи, а соответственно, к затруднению их всасывания. В результате с этим препаратом нельзя провести тест на биоэквивалентность. В этом случае доказать соответствие бренда и дженерика можно лишь с помощью исследования на терапевтическую эквивалентность. Однако, очевидно, что сопоставлять клиническую эффективность препаратов — весьма рискованное занятие, особенно если отсутствует уверенность в качестве воспроизведенного лекарственного средства. В результате выполняется некое исследование, похожее на тест биоэквивалентности, и делается вывод о соответствии бренда. Примером такого подхода является изучение соответствия Ксеникала® его дженерику, произведенному в Индии [10]. Методика исследования представляет собой причудливую смесь из тестов на фармакокинетическую (биоэквивалентность) и терапевтическую эквивалентность. В обследовании участвуют 18 здоровых добровольцев, получающих стандартизованную диету (2500 ккал в день, 30% которых обеспечены жирами). В то же время больные случайным образом разделены на две подгруппы: принимающие Ксеникал® и его «псевдодженерик». В ходе работы в течение 24 часов изучается концентрация жиров, выводимых с калом, т.е. эффективность лекарственных средств.

Публикации о терапевтическом компоненте эквивалентности, выполненные с учетом требований доказательной медицины (использование рандомизации, групп сравнения, шкал для оценки тяжести симптомов и т.д.), крайне немногочисленны [28]. Так, в уже упомянутом обзоре американских авторов [19] фигурируют всего 47 исследований, посвященных терапевтической эквивалентности брендовых и дженериковых препаратов, использующихся для лечения сердечно-сосудистой патологии. Между тем число брендов и дженериков, применяющихся в кардиологии, давно уже исчисляется сотнями. Таким образом, несмотря на необходимость изучения терапевтической эквивалентности, это требование почти повсеместно игнорируется.

Известно в частности, что у препарата Меридиа®, применяющегося для лечения ожирения, существует дженерик Линдакса®, заявленная стабильность которого, по данным справочника Видаль, составляет в настоящее время два года. Тот же показатель у бренда (Меридиа®) — три года. То есть качество рассматриваемых препаратов вполне может отличаться. В этой ситуации особенно красноречиво выглядит отсутствие в доступной литературе каких-либо данных о терапевтической эквивалентности Линдаксы® и Меридиа®.

Таблица 1

Сравнение стоимости Меридиа® и Линдаксы®

Форма выпуска	Число аптек	Средняя стоимость упаковки (рубли)	Средняя стоимость капсулы в упаковке (рубли)	Стабильность (срок годности в годах)	Отношение стоимости к стабильности (руб./год)
Меридиа® (14 кап. по 10 мг)	129	928,6±156,6	66,3	3	22,1
Меридиа® (28 кап. по 10 мг)	328	1540,0±233,4	55,0	3	18,3
Меридиа® (84 кап. по 10 мг)	303	3234,4±466,1	38,5	3	12,8
Линдакса® (30 кап. по 10 мг)	262	779,8±95,2	26,0	2	13

Завершая анализ литературы, посвященной возможностям клинического применения воспроизведенных лекарственных средств, укажем, что их появление и внедрение далеко не всегда ведет к снижению затрат здравоохранения [21]. Не случайно в ряде публикаций указывается, что дженерики получают преимущество перед брендами лишь в особых условиях: при прямом денежном поощрении самих больных [15], затрудненном доступе к оригинальным препаратам [20], осуществлении демпинговой ценовой политики [13], наличии специальных договоров (контрактов) между врачами и их руководством [22], а также мер, поощряющих фармацевтов самостоятельно заменять назначенные оригинальные лекарственные средства на воспроизведенные [23].

Более того, проведенный ниже сравнительный анализ стоимости Меридиа® и его дженерика Линдаксы® вовсе не свидетельствует в пользу того, что это воспроизведенное лекарственное средство отличается более низкой ценой. Для этого анализа с помощью сайта www.medlux.ru проведен поиск указанных лекарств в аптеках Москвы. Регистрировали число аптек, в которых можно купить ту или иную упаковку препарата, содержащую его стандартную суточную дозу (10 мг сибутрамина гидрохлорида), и ее стоимость (табл. 1).

Капсулы Меридиа®, содержащие 10 мг активной субстанции, представлены в виде упаковок по 14 штук в 129 аптеках, по 28 — в 328, по 84 — в 303. Что же касается Линдаксы®, то этот препарат доступен в виде капсул по 10 мг в 262 аптеках. В дальнейшем вычисляли среднюю стоимость упаковки и одной капсулы в ней. Первый из этих показателей у Меридиа® находится в диапазоне от 928,6±156,6 (14 капсул по 10 мг) до 3234,4±466,1 (84 капсулы по 10 мг) руб. Тот же показатель у Линдаксы® — 779,8±95,2 руб. Средняя стоимость одной капсулы Меридиа® варьирует от 38,5 (84 капсул по 10 мг) до 66,3 (14 капсул по 10 мг) руб. Тот же показатель у Линдаксы® — 26 руб. Кажется очевидным, что первый из рассматриваемых препаратов (Меридиа®) серьезно проигрывает в ценовой доступности второму (Линдакса®).

Однако такое утверждение верно только в том случае, если эффективность обоих препаратов сопоставима. Между тем выше уже сообщалось о том, что в доступной литературе отсутствуют данные о терапевтической эквивалентности рассматриваемых пре-

паратов. Известно лишь, что рассматриваемые лекарственные средства различаются по заявленной стабильности. Так, срок годности Меридиа® — три года, Линдаксы® — два. Хотя современные подходы к осуществлению экономического анализа не предусматривают возможности использовать стабильность для оценки соотношения между стоимостью препарата и его качеством, представляется, что в условиях полного отсутствия информации о результатах сравнения эффективности рассматриваемых препаратов можно прибегнуть к следующему сопоставлению. Соотнесем стоимость одной капсулы Меридиа® и Линдаксы® со стабильностью (выраженной в годах) этих лекарственных средств. При этом можно констатировать следующее. Этот показатель у Меридиа® (в упаковке по 84 капсулы, каждая из которых содержит 10 мг сибутрамина гидрохлорида) составляет 12,8 руб., у Линдаксы® несколько выше — 13 руб. Иными словами, Меридиа®, по крайней мере в рассматриваемой упаковке, по рассмотренному соотношению, выигрывает у своего дженерика.

Подводя итог, укажем, что существует значительное число вполне объективных фактов, свидетельствующих о необходимости весьма осторожного подхода к использованию дженериков в клинической практике. Такая рекомендация обусловлена высокой вероятностью нарушения различных компонентов эквивалентности оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств. В результате возможно появление низкокачественных дженериков, а также различных псевдодженериков, лишь имитирующих оригинальные препараты. В частности, для лечения ожирения во всем мире используются всего два бренда, содержащие сибутрамина гидрохлорид и орлистат — Меридиа® и Ксеникал® соответственно. Вместе с тем в настоящей статье представлены свидетельства существования у этих лекарственных средств, по крайней мере, двух псевдодженериков (произведенная в Индии форма орлистата, новый отечественный препарат Редуксин®, досье которого в справочнике Видаль имитирует описание Меридиа®). Имеется опасность того, что у Меридиа® вскоре появится еще один псевдодженерик, содержащий не сибутрамина гидрохлорид, а сибутрамина мезилат. Кроме того, зарегистрированный в России дженерик Меридиа® — Линдакса® вполне может проигрывать бренду по соотношению «цена/качество».

1. Белоусов Ю.Б. Дженирики – мифы и реалии // «Ремедиум» №7–8, 2003, <http://www.allergosite.ru/articles/article.aspx?id=2909>.
2. Бирюкова Е.В., Маркина Н.В., Гарбузова М.А. Эффективная и гибкая фармакотерапия ожирения сегодня – залог успешной профилактики сахарного диабета типа 2 в будущем // «Сахарный диабет», 4/2007, С. 23–28.
3. Викулова С. Биозквивалентность и дженерики созданы друг для друга // «Ремедиум», 1999, 12. С. 30–32.
4. Вольская Е., Коковин Л. Сила и слабость генериков: российский рынок воспроизведенных препаратов // www.health-ua.com/articles/444.html 28.01.2004.
5. Каширина Е.П., Брызгалова С.М., Лобыкина Е.Н., Маклакова Т.П., Шахворост Н.П., Щеренко А.Г., Пантелеева В.И. Эффективность различных методов лечения ожирения на этапах снижения и поддержания массы тела. Материалы III Сибирского съезда эндокринологов с международным участием <http://www.sibmedport.ru/articles.php?art&id=728F35890DA6F2721AE01E735F49290E&type=2>
6. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Использование Редуксина в лечении больных. Комплексная терапия ожирения сибутрамином и орлистатом // «Медицинский совет», № 9–10/2008 г., С. 66–69
7. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Маркина Н.В., Гарбузова М.А. Параметры эндотелиальной функции и инсулинорезистентности больных метаболическим синдромом до и после снижения массы тела // «Ожирение и метаболизм», 1/2008, стр. 18–22.
8. Anonyms. Generic medicines—can quality be assured? *Drug Ther Bull.* 1997; 35: P. 9–11.
9. Bovet P., Shamlaye C., Gabriel A., Riesen W., Paccaud F. Prevalence of cardiovascular risk factors in a middle-income country and estimated cost of a treatment strategy // *BMC Public Health.* 2006 Jan., 19;6: P. 9.
10. Di Marco M., Marier J.F., Ducharme M.P., Morin I., Engel C., Gulbranson S., Thudi N.R., Murpani D., Rampal A., Monif T., Koundinya T.S., Deo K., Monif T. Pharmacodynamic equivalence of two orlistat capsule formulations in healthy volunteers under fed conditions // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2008 Jun.; 46(6): P. 319–326.
11. EMEA, The rules governing medicinal products in the European Union Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, Vol. 3C, 1998, P. 231–244.
12. Food and Drug Administration (2003). Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations. Rockville (MD): FDA.
13. Ganther J.M., Kreling D.H. Consumer perceptions of risk and required cost savings for generic prescription drugs. *J. Am. Pharm. Assoc. (Wash).* 2000 May-Jun.; 40(3): P. 378–383.
14. Gonzalez Hernando S., Gonzalez Mieres C., Diaz Martin A.M. [Intention of purchasing generic prescription drugs on the part of consumers in Asturias, Spain] *Rev. Esp. Salud. Publica.* 2003 Nov.-Dec.; 77(6): P. 691–699.
15. Gouya G., Reichardt B., Bidner A., Weissenfels R., Wolzt M. [Partial reimbursement of prescription charges for generic drugs reduces costs for both health insurance and patients] *Wien. Klin. Wochenschr.* 2008; 120(3–4): P. 89–95.
16. Haskins L.S., Kenneth J.T., Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2005. www.elsevier.com.
17. Inciardi J.A., Surratt H.L., Stivers Y., Cicero T.J. FDA approvals of generic drugs: impact on the diversion of opioid analgesics with a potential for abuse // *J. Opioid. Manag.* 2009 Mar.-Apr.; 5(2): P. 81–87.
18. Kanfer I. Concerns about the safety of obesity agents from a manufacturing perspective // *Postgrad. Med.* 2008 Jul.; 120(2): P. 42–45.
19. Kesselheim A.S., Misono A.S., Lee J.L., Stedman M.R., Brookhart M.A., Choudhry N.K., Shrank W.H. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2008 Dec. 3; 300(21): P. 2514–2526.
20. Lexchin J. The effect of generic competition on the price of brand-name drugs. *Health Policy.* 2004 Apr.; 68(1): P. 47–54.
21. Liu Y.M., Yang Y.H., Hsieh C.R. Financial incentives and physicians' prescription decisions on the choice between brand-name and generic drugs: evidence from Taiwan // *J. Health. Econ.* 2009 Mar.; 28(2): P. 341–349.
22. Lopez-Picazo Ferrer J.J., Sanz Moreno J.A., Bernal Montanes J.M., Sanchez Ruiz J.F. [Evaluating, improving and monitoring generic drug prescription] *Aten Primaria.* 2002 Apr. 30; 29(7): P. 397–406.
23. McManus P., Birkett D.J., Dudley J., Stevens A. Impact of the Minimum Pricing Policy and introduction of brand (generic) substitution into the Pharmaceutical Benefits Scheme in Australia // *Pharmacoepidemiol Drug. Saf.* 2001 Jun.-Jul.; 10(4): P. 295–300.
24. Nightingale S.L., Morrison J.C., Generic drugs and the prescribing physician *JAMA.* 1987; 258: P. 1200–1204.
25. Sapone A., Canistro D., Bonamassa B., Biagi G.L., Paolini M. Hidden paradoxes in generic drug substitution affecting pharmacotherapy // *J. Biomed. Biotechnol.* 2009; 2009: 801984.
26. Sarradon-Eck A., Blanc M.A., Faure M. [Users sceptical about generic drugs: an anthropological approach] // *Rev. Epidemiol. Sante Publique.* 2007 Jun.; 55(3): P. 179–185.
27. Tschabitscher D., Platzer P., Baumgärtel C., Müllner M. [Generic drugs: quality, efficacy, safety and interchangeability] *Wien Klin Wochenschr.* 2008; 120(3–4): P. 63–9.
28. Tsinamdzgvrishvili B., Trapaidze D., Loladze N., Rekhviashvili A. [Efficacy of adipin and normodipin (generic drugs of amlodipine) vs norvsc in treatment of essential hypertension] *Georgian Med. News.* 2008 Jan.; (154): P. 14–17.
29. Wettermark B., Godman B., Andersson K., Gustafsson L.L., Haycox A., Bertele V. Recent national and regional drug reforms in Sweden: implications for pharmaceutical companies in Europe. *Pharmacoeconomics.* 2008; 26(7): P. 537–550.

Дробижев М.Ю.

д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела кардиологии НИЦ ММА им. И.М. Сеченова. Росздрава
E-mail: Dmyu2001@mail.ru