

Особенности выбора ингибитора протонной помпы для лечения кислотозависимых заболеваний в практике клинициста

А.Н.Казюлин, А.А.Самсонов, Е.Е.Павлеева

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Введение

К кислотозависимым заболеваниям относят функциональные и органические заболевания органов пищеварения, в патогенезе которых важнейшую роль играет уровень кислотообразования в желудке. Соответственно, эффективное лечение этих заболеваний возможно лишь при значительном и длительном снижении кислотности желудочного сока.

При приеме антацидов для необходимого уровня нейтрализации HCL необходим их прием с интервалом в 2–3 ч. Быстродействующие антациды при взаимодействии с соляной кислотой образуют углекислоту, что вследствие растяжения желудка и повышения в нем давления увеличивает опасность регургитации и аспирации желудочного содержимого с возможным развитием синдрома острого повреждения легких/острого респираторного дистресс-синдрома, а также может быть причиной вторичного увеличения выделения соляной кислоты. Наряду с этим все антациды не имеют антипепсиновой активности, не снижают секрецию соляной кислоты, следовательно, не эффективны для профилактики и купирования кровотечений из стресс-язв и эрозий. Неприемлем их одновременный пероральный прием с другими препаратами из-за нарушения всасывания этих лекарственных средств [1].

Блокаторы H₂-рецепторов являются конкурентными антагонистами гистамина. Эти препараты способны значительно блокировать базальную секрецию, однако их активность в отношении стимулированной секреции намного ниже, чем у ингибиторов протонной помпы (ИПП) [1]. Кроме того, H₂-блокаторы связываются с рецептором обратимо, поэтому для обеспечения стойкого эффекта необходимо, чтобы в крови постоянно поддерживалась их значительная концентрация. Препараты блокируют только гистаминовый путь активации секреции, оставляя альтернативно способными к активации холиновые, гастриновые и другие рецепторы. Однако терапия блокаторами гистаминовых H₂-рецепторов нередко была ассоциирована с побочными действиями этих лекарств, что ограничивало их применение. После применения H₂-блокаторов отмечается «рикошетная вспышка» секреции, что может привести к рецидиву заболевания. При применении данных препаратов развивается феномен «усталости рецепторов» (эффект тахифилаксии), что сопровождается быстрой потерей ими антисекреторной активности и требует увеличения дозы с повышением риска побочных эффектов [1, 2].

У 7% госпитализированных больных при назначении H₂-блокаторов отмечаются беспокойство, дезориентация, делирий, галлюцинозы [1]. Применение блокаторов H₂-рецепторов может привести к отрицательному хроно- и инотропному эффекту, нарушениям ритма и проводимости, вызывать лейкопению, тромбоцитопению, агранулоцитоз, панцитопению, гипоплазию, аплазию костного мозга.

Характеристика ИПП

Наиболее эффективными и безопасными ингибиторами секреции в настоящее время считаются ИПП, которые обеспечивают оптимальный уровень снижения секреции (рН>4,0) и длительное сохранение достигнутого эффекта и вызывают наименьшее число нежелательных побочных явлений. Первый ИПП – омепразол – был зарегистрирован в 1988 г. в Европе под торговым названием Лосек® («АстраЗенека», Швеция). Уже в 1996 г. Лосек® стал самым продаваемым фармацевтическим товаром в мире. При этом, несмотря на более чем 20-летнюю историю, он до сегодняшнего дня остается одним из самых востребованных лекарственных средств [1–4].

По своей химической структуре ИПП относятся к классу бензимидазолов, отличающихся друг от друга радикалами в пиридиновом и бензимидазольном кольцах. Особенностью всех ИПП является то, что активной форма этих соединений – сульфенамид, являясь катионом, не проходит через клеточные мембраны, остается внутри канальцев и не оказывает побочных эффектов. Скорость активации и эффективность применения ингибиторов H⁺/K⁺-АТФазы зависит от рН среды и значения константы диссоциации (рК) для каждого препарата. Оптимальным для всех видов ИПП является уровень рН от 1,0 до 2,0.

ИПП – самые мощные на сегодняшний день блокаторы желудочной секреции, причем ввиду необратимости взаимодействия с ферментами эффект сохраняется в течение нескольких дней. Антисекреторное действие ингибиторов H⁺/K⁺-АТФазы определяется количеством ингибитора, накопившегося в канальцах париетальной клетки, и периодом полужизни протонной помпы. Для того чтобы клетка снова начала продуцировать HCl, необходимо вновь синтезировать протонные помпы, свободные от связи с ингибитором. Продолжительность эффекта блокирования обусловлена скоростью обновления протонных помп. Обычно половина помп обновляется у человека за 30–48 ч [1–5].

Таким образом, ИПП обеспечивают активное, мощное и длительное подавление кислотной продукции. Длительность действия разных ИПП при использовании равных доз у пациентов с уровнем интрагастральной рН менее 2,0 практически одинакова. Повышение дозы ИПП приводит к увеличению его концентрации и усилению антисекреторного эффекта. Следует отметить несоответствие временных характеристик фармакокинетики и фармакодинамики. Максимальная антисекреторная активность лекарственного вещества отмечается тогда, когда его уже нет в плазме. ИПП присущ феномен функциональной кумуляции (в силу необратимости ингибирования протонной помпы идет накопление эффекта, а не препарата). После отмены ИПП восстановление продукции HCl происходит на 4–5-й день в результате ресинтеза помп. Важно отметить отсутствие феномена «рикошета» после отмены лекарственных средств этой группы [5].

Поскольку для образования действующей формы ИПП необходима кислая среда, оптимальная эффективность достигается при приеме препаратов за 30 мин до еды, чтобы ко времени максимальной активизации всех помп в париетальных клетках (после приема пищи) ингибитор уже присутствовал в крови. Метаболизм ИПП происходит в печени при участии двух изоформ цитохрома P-450 – CYP2C19 и CYP3A4, которые обеспечивают окисление CH_3 -группы пиримидинового цикла, атома серы молекулы омепразола и его аналогов до гидроксисульфонов. Метаболиты выводятся из организма главным образом почками и в меньшей степени – кишечником [5].

Кислотосупрессивный эффект ИПП по отношению как к базальной, так и стимулированной секреции длится в течение 24 ч и более. Примерно столько времени требуется париетальной клетке на синтез и интеграцию в мембрану новых молекул протонной помпы. Показано, что однократный прием ИПП в средней терапевтической дозе приводит к угнетению желудочной кислотопродукции на 80–98%, что существенно больше по сравнению с блокаторами гистаминовых H_2 -рецепторов [2, 4]. Помимо высокой эффективности, ИПП являются препаратами с хорошим профилем безопасности. Побочные явления при применении ИПП встречаются редко. Так, по данным литературы, при коротких курсах терапии возможны побочные эффекты со стороны центральной нервной системы, такие как повышенная утомляемость (2%), головная боль (2–3%), головокружение (1%), и со стороны желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (диарея – 2% больных или запоры – 1%). Однако в клинической практике это, как правило, единичные случаи [2–4].

Вместе с тем в ответ на прием большинства данных средств при длительном их применении развивается умеренная гипергастринемия с некоторым увеличением количества энтерохромаффиноподобных (ECL)-клеток, что обусловлено реакцией G-клеток слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в ответ на повышение pH в антральном отделе желудка. В то же время длительное применение ИПП не оказывает клинически значимого влияния на структуру слизистой оболочки желудка и, по заключению Комитета по лекарственным препаратам в гастроэнтерологии (Food and Drug Administration – FDA, США), «...нет достоверного увеличения риска развития атрофического гастрита, кишечной метаплазии или аденокарциномы желудка при длительном применении ИПП» [5].

Одним из наиболее изученных и широко применяемых в мире в настоящее время ИПП является омепразол. Эффективность лечения омепразолом кислотозависимой патологии ЖКТ подтверждена результа-

тами многочисленных рандомизированных исследований с участием более 50 тыс. пациентов с разными заболеваниями. Омепразол сменил ранитидин (блокатор H_2 -рецепторов гистамина) в качестве «золотого стандарта» лечения кислотозависимых заболеваний ЖКТ (рис. 1) [2, 5].

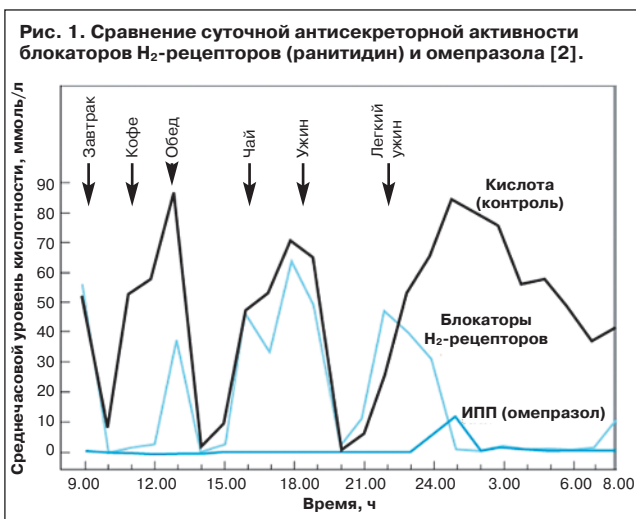
При сравнении эффективности их терапии блокаторами H_2 -рецепторов гистамина и омепразолом выявлено явное преимущество ИПП в скорости купирования клинических симптомов и явлений воспаления, заживления дефектов слизистой оболочки (даже у больных с гастринемией). Одновременно омепразол значительно усиливал антихеликобактерный эффект антибактериальных средств, входящих в эрадикационные схемы лечения. Биодоступность омепразола составляет 40–60%, связывание с белками плазмы – 95%, максимальная концентрация омепразола в плазме достигается через 1–3 ч после приема, а период полужизни равен 0,7 ч. В стандартных схемах лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки омепразол назначают по 40 мг/сут в 2 приема (утро и вечер). При использовании данной дозы препарата в течение 4 нед частота рубцевания язвенного дефекта луковицы двенадцатиперстной кишки составляет около 97%, а язвы желудка – 80–83%. Необходимо отметить, что опыт непрерывного применения омепразола в течение 10 и более лет у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью показал, что никаких значимых изменений слизистой оболочки желудка за этот период времени не развивается [5].

Оригинальные препараты и генерики: проблемы выбора

Соответственно, к настоящему моменту в России до 90% всех реализованных ИПП составляет омепразол. Омепразол сегодня – молекула №3 по востребованности среди рецептурных препаратов [системные препараты для орального применения (IMS Health Russia)]. Это во многом объясняется ценовой доступностью многочисленных генериков омепразола. Стоит отметить, что обычно оригинальные препараты стоят дороже и производятся крупными фармацевтическими компаниями, хотя на российском фармакологическом рынке часто встречаются не только генерики, которые дороже оригинальных препаратов, но и генерики, которые появились на отечественном рынке раньше оригиналов и тоже выпускаются достаточно известными производителями [6].

Для понимания сути проблемы необходимы четкие терминологические понятия. Так, на фармацевтическом рынке присутствуют два вида препаратов – оригинальные и воспроизведенные. Согласно статье 4 Федерального закона №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» определены понятия оригинального и воспроизведенного лекарственного препарата [7]:

- Оригинальное лекарственное средство – лекарственное средство, содержащее впервые полученную фармацевтическую субстанцию или новую комбинацию фармацевтических субстанций, эффективность и безопасность которых подтверждены результатами доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, защищенное патентом на срок до 20 лет. В документах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) применяется термин «innovator pharmaceutical product» – это продукт, впервые разрешенный к применению на основе документа о его качестве, безопасности и эффективности. В литературе наиболее часто употребляются термины «оригинальный» препарат или «брендированный» (англ. – innovator product, branded product) [6, 8–12].
- Воспроизведенное лекарственное средство – лекарственное средство, содержащее такую же фарма-



цевтическую субстанцию или комбинацию таких же фармацевтических субстанций в такой же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство, и поступившее в обращение после поступления в обращение оригинального лекарственного средства. В отношении данных препаратов применяются термины «генерик» или «дженерик» (англ. – generic product), что в дословном переводе с английского означает «непатентованный». ВОЗ, ввиду разной трактовки термина «генерик» в разных странах, рекомендует использовать термин «мультиисточниковые лекарственные препараты» (англ. – multi-source pharmaceutical products) – фармацевтически эквивалентные или фармацевтически альтернативные препараты, которые могут быть или не быть терапевтически эквивалентными. Термин «генерик» возник в 1970-е годы, когда считалось, что препараты-аналоги надо называть родовым «генерическим» именем, в то время как оригинальные препараты имели свое торговое название, для того чтобы отличать оригинальный препарат от препаратов-аналогов. Сейчас это правило не соблюдается, и большинство генериков имеют свое собственное название, что затрудняет их отличие от оригинальных средств [8, 9, 12]. Генерик может отличаться от оригинального препарата по составу вспомогательных веществ и должен размещаться на рынке после окончания срока действия патентной защиты оригинального препарата.

Необходимо подчеркнуть, что более низкая стоимость генериков обусловлена отсутствием необходимости проведения трех этапов клинических исследований, обязательных при регистрации оригинального препарата. В ряде случаев не проводятся рандомизиро-

ванные клинические исследования; сравнительные клинические исследования с оригиналом; изучение профиля безопасности; многолетние исследования отдаленных последствий терапии. Перед регистрацией генериков проводится только исследование биоэквивалентности [6].

Соответственно, 80% стоимости оригинального лекарственного средства составляет стоимость исследований эффективности и безопасности, а 20% – стоимость его синтеза. В то же время 50% себестоимости генерика составляет стоимость действующего вещества, 50% – расходы на рекламу и продвижение препарата. Для того чтобы снизить стоимость лекарственных средств, ряд фармацевтических компаний либо изменяют методы синтеза, либо приобретают наиболее дешевые действующие вещества. Генерики могут отличаться от оригинальных препаратов по технологии производства и степени очистки. Соответственно, генерики далеко не всегда обладают должной биологической, фармацевтической и терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату в силу использования некачественных субстанций и вспомогательных веществ, а также малой доступности ряда стран-производителей для контроля в сфере фармацевтической продукции (Индия, Китай, Пакистан и др.), причем поставка субстанций в ряде случаев проходит через большое число посредников, сведения о месте производства не публикуются, и готовый продукт рекламируется как произведенный в высокоразвитой стране [2–4, 9].

К сожалению, в нашей стране нет единого реестра, в котором бы сравнивалась эффективность оригинального препарата и его генериков. В связи с этим в настоящее время практикующий врач нередко сталкива-

ется с проблемой недостаточной эффективности генерических препаратов. Так, сегодня в стране 1/3 платных рецептов на препараты омепразола выписывается по международному непатентованному названию. Это ведет к тому, что пациент либо полагается на первое предложение аптеки по поводу препарата, либо выбирает сам по каким-то одному ему понятным критериям из омепразолов разной цены и качества от более чем 20 производителей [2–4, 9].

Данная ситуация является не только медицинской, но и социальной проблемой. В России на долю генериков приходится абсолютное большинство препаратов. Так, в Государственном реестре лекарственных средств [13] в 2010 г. было зарегистрировано 19 347 наименований, из них оригинальные препараты составили всего 7,5% (1451), генерики – 92,5% (17 896 наименований) [8, 14]. В то же время по результатам общенационального исследования потребителей HealthIndex [15], проведенного в IV квартале 2012 г. среди 6605 потребителей старше 16 лет в 47 городах России установлено, что 63% из них не знают, чем отличаются оригинальные лекарственные препараты от воспроизведенных, 13% считают, что различия между ними нет, так как у этих препаратов одинаковое действующее вещество, 19% отметили, что оригинальные препараты дороже, 11% – что они чаще являются импортными. Только каждый 10-й потребитель считал, что оригинальные препараты эффективнее генериков, 27% отдавали предпочтение препаратам отечественного производства, 23% – импортного, 28% считали, что страна происхождения не влияет на выбор препарата, а 22% затруднились с ответом, что может свидетельствовать о несущественном значении для этих лиц этого фактора при покупке препарата [8].

К сожалению, ряд врачей и фармацевтов не имеют четкого представления о различиях между инновационными и генерическими лекарственными препаратами. Имеются данные исследований, свидетельствующие, что о существовании оригиналов и генериков и разнице между ними осведомлены примерно 20% пациентов, более 50% врачей и около 75% фармацевтов/провизоров [6]. Примером этой ситуации может являться социологическое исследование, проведенное ЦМИ «Фармэксперт» в 2008 г., в котором приняли участие 670 врачей (терапевтов и кардиологов) и 150 провизоров в Москве и Иркутске [16]. В результате опроса было установлено, что 83% работников аптек и 78% врачей не смогли объяснить понятие «небрендированный генерик», а синонимом термина «инновационный препарат» около 1/3 опрошенных посчитали «новый препарат». Из предложенных вариантов наибольшее предпочтение было отдано такой характеристике инновационного лекарственного средства: «Это самые современные препараты, которые обеспечивают максимальный терапевтический эффект» (80% врачей и 65% провизоров). Большинство врачей (69%) предпочли использовать инновационные препараты в своей практике, объясняя, что это «препараты нового поколения», «они наиболее эффективны и безопасны». В реальной практике 60% кардиологов и 55% терапевтов выписывают инновационные лекарственные средства, 40 и 45% – генерики из-за высокой стоимости, недоступности и отсутствия опыта применения инновационных лекарственных средств. Среди провизоров 52% отдали предпочтение инновационным средствам («максимальная эффективность», «безопасность», «факт проведения клинических исследований»), брендированные генерики рекомендовали 48% респондентов. 57% провизоров считали, что различия между инновационными препаратами и генериками существуют, 32% говорили о цене, а 22% – о скорости действия. Врачи и провизоры выписывали и рекомендовали брендированные генерики, потому что они «доступ-

ны по цене» и «эффективны». Достоинства небрендированных генериков врачи в основном связывали с ценовым фактором, считая их при этом низкоэффективными [8].

Соответственно, непосвященному человеку, да и практическому врачу, выбрать лекарственный препарат очень сложно: зачастую два препарата с общим названием различаются по цене в десятки раз. Причем следует согласиться с мнением, что у пациентов может возникнуть вопрос: почему врач выписал дорогой, а не дешевый препарат? Крайне неблагоприятными для комплаенса могут являться подозрения о материальной заинтересованности врача и сомнения по поводу его компетенции [6]. Если пациент игнорирует рекомендацию врача и самостоятельно покупает более дешевый препарат, в частности, омепразол, то в ряде случаев последний не оказывает должного антисекреторного эффекта, что приводит к неэффективным эрадикационной терапии, заживлению язвенных дефектов, купированию проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, отсутствию должного эффекта при назначении полиферментных препаратов и т.д. Подобный антирезультат еще больше ухудшает комплаенс или способствует удорожанию стоимости и длительности лечения вследствие назначения резервных схем, увеличения назначаемых доз препаратов и длительности лечения.

При этом современные этические нормы и законы требуют адекватного участия пациента и его родственников в выборе способа и метода лечения. Информированное согласие возможно только в том случае, если пациент получает полную информацию о возможных способах лечения в доступной для него форме [17]. Соответственно, лечащий врач должен знать и проинформировать пациента о существовании, возможно, более качественного, хотя и, вероятно, более дорогого способа лечения [6].

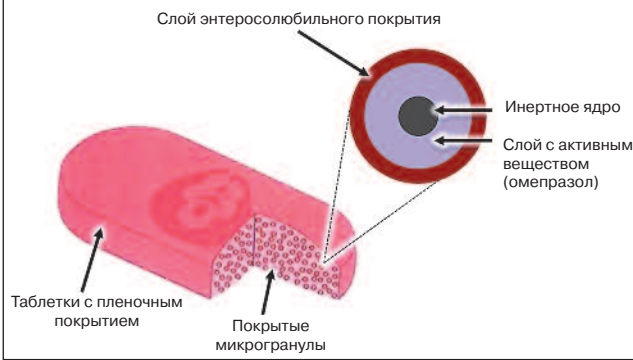
Характерной иллюстрацией подобной ситуации является ретроспективное исследование, проведенное в Неаполе (Италия), в котором оценивались частота и причины замены оригинального ИПП на генерик, а также потенциальная фармакоэкономическая выгода от этого субститута. Результаты данной работы продемонстрировали, что замена ИПП на генерик повлекла за собой достоверный рост расходов (как прямых, так и косвенных) на лечение в среднем на 61,14 евро в год на человека [18].

Пути решения проблемы

Как было показано, существенным доводом в пользу назначения генериков всегда была их меньшая стоимость по сравнению с оригинальным препаратом. Однако, чтобы избежать приема больным малоэффективного, непробированного, содержащего потенциально токсичные примеси генерика, он должен быть оценен по следующим критериям [9]:

1. Качество генерика вполне удовлетворительно, если лекарственное средство зарегистрировано в странах с развитой контрольно-разрешительной системой, к которым относятся члены PIC–PI C/S – «Конвенции и схемы сотрудничества по фармацевтическим инспекциям» (старые члены Евросоюза, США, Япония, Канада, Австралия, Австрия, Швейцария, Норвегия, Венгрия, Чехия, Словакия, Сингапур) [19]. Важно именно место регистрации, а не производства лекарственного средства.
2. Генерик имеет достойное качество, если компания-производитель доказала терапевтическую эквивалентность генерика оригинальному препарату в пострегистрационных рандомизированных контролируемых исследованиях [10]. По определению ВОЗ, два лекарственных препарата являются терапевтически эквивалентными, если они фармацевтически эк-

Рис. 2. Структура МАПС-таблетки препарата Лосек® МАПС® [2].



вивалентны или являются фармацевтически альтернативными и после применения в одной молярной дозе их эффективность и безопасность являются по существу одинаковыми, когда они применяются одним путем при условиях, описанных на упаковке (в инструкции) [6, 8, 9].

3. Должна быть уверенность, что при производстве генерика соблюдаются правила Надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice – GMP) [20].

Однако, безусловно, существует и другой путь нивелирования преимущества генериков за счет более низкой цены, по крайней мере, в отношении омепразола. С 2013 г. данное преимущество было нивелировано компанией «АстраЗенека» за счет существенного снижения цены на оригинальный препарат омепразола – Лосек®. Таким образом, действительно качественный оригинальный препарат стал намного доступнее пациентам. Стоит отметить, что Лосек® выпускается в форме высокотехнологичной таблетки МАПС® (MUPS – multiple unit pellet system). Эта лекарственная форма омепразола запатентована компанией «АстраЗенека» как самостоятельная ввиду ряда структурных особенностей. Каждая МАПС-таблетка состоит из множества микрогранул омепразола (~1000), покрытых дополнительной энтеросолюбильной защитной оболочкой (рис. 2). Благодаря данной структуре активное действующее вещество не подвергается агрессивному воздействию соляной кислоты, и омепразол высвобождается лишь в щелочной среде двенадцатиперстной кишки, что обеспечивает предсказуемый и воспроизводимый антисекреторный эффект Лосека.

Заключение

Таким образом, широкое распространение кислото-зависимых заболеваний обуславливает высокую востребованность ИПП в ежедневной клинической практике, а также более широкое проведение разных образовательных программ, посвященных данной проблеме. Оригинальный препарат омепразола – Лосек® можно считать главой семейства омепразолов. Лекарственная форма Лосек® МАПС® обеспечивает надежный антисекреторный эффект в силу содержания множества кислотоустойчивых микрогранул омепразола, опосредуя высвобождение активного вещества лишь в щелочной среде двенадцатиперстной кишки. Снижение стоимости препарата Лосек® МАПС®, безусловно, обеспечивает большую доступность оригинального высококачественного препарата для пациентов, что будет способствовать увеличению эффективности лечения, улучшению фармакоэкономических показателей, качества жизни, комплаенса у пациентов.

Литература

1. Антоненко О.М. Место ингибиторов протонной помпы в профилактике стрессовых повреждений желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях. *Cons. Med.* 2009; 1.
2. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Рациональная антисекреторная терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Справ. поликлин. врача.* 2013; 12: 21–4.
3. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кочетов С.А., Дичева Д.Т. Фармакологические и клинические основы применения ингибиторов протонной помпы. Межведомственная мультидисциплинарная научно-практическая конференция, посвященная 10-летию журнала «Медицинский вестник МВД», «Актуальные проблемы гастроэнтерологии», 28 ноября 2012 г., г. Москва. Сборник научных трудов. М., ФКУЗ «ГКГ МВД России», 2012; с. 38–45.
4. Маев И.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний. *Справ. поликлин. врача.* 2013; 7–8: 42–4.
5. Самсонов А.А. Ингибиторы протонной помпы – препараты выбора в лечении кислотозависимых заболеваний. *Фарматека.* 2007; 6.
6. Максимов М.Л. Выбор между оригиналом и дженериком в повседневной практике. *Лечебное дело. Клиническая фармакология.* 2012; 1: 10–5.
7. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». *Российская газета.* 2010; 5157.
8. Хосева Е.Н., Морозова Т.Е. Экономические преимущества и слабые стороны дженериков в системе лекарственного обеспечения населения в России и за рубежом. *Качественная клиническая практика.* 2013; 2: 63–8.
9. Тарловская И.Е. Дженерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача. *Здоровья України.* 2011; 2: 34–5.
10. The rules governing medicinal products in the European Union. *Investigation of Bioavailability and Bioequivalence* 1998; 3C: 231–44.
11. FDA, *Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 20th Edition, 2000.*
12. *Guidance on the Selection of Comparator Pharmaceutical Product for Equivalence Assessment of Interchangeable Multisource (Generic) Products.* – WHO Technical Report Series 2002; 902.
13. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/>.
14. Верстакова О.Л. Доклад «Современные требования к экспертизе эффективности и безопасности лекарственных средств». VII Ежегодная межрегиональная конференция «Актуальные проблемы обеспечения качества лекарственной и медицинской помощи», Сочи, 26.06.2011 г. URL: http://www.fru.ru/sochi/sochi_pr_2011/26/kachestvo_LS/Verstakova.pdf.
15. Отношение населения к препаратам в зависимости от страны происхождения и оригинальности продукта. *Synovate Comcon HealthIndex. Дайджест исследований конечных потребителей.* Вып. XII (II – 2013). URL: www.comcon-2.com/download.asp?505.
16. Сергеева О. Американо-российские соотношения. Пациенты в США переходят на дженерики, в России – пока нет. *Фармацевт. вестн.* 2009; 27 (559). URL: <http://www.pharmvestnik.ru/pubs/staruj-arxiv-gazety/15770.html#Uj3MoZKGE5s>.
17. Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан (утв. ВС РФ 22.07.93 N 5487-1) (ред. от 28.09.2010) Статья 31. Право граждан на информацию о состоянии здоровья.
18. Sammarota S, Bruzzese D, Sarnelli G et al. Proton pump inhibitors prescribing following the introduction of generic drugs. *Eur J Invest* 2012; 42 (10): 1068–78.
19. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. *Фарматека.* 2003; 3: 103–4.
20. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белолитецкая В.Г. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? *Кардиоваскул. тер. и профилактика.* 2004; 4: 77–82.

