

Воспроизведенные препараты: соотношение польза/риск

Ушкалова Е.А.¹, Зырянов С.К.^{1,2}, Гопиенко И.А.¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва; ²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва
¹Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ²Россия, 127015, Москва, ул. Писцовая, 10

В обзоре обсуждаются взаимозаменяемость лекарственных средств (ЛС), подходы к регистрации оригинальных и воспроизведенных ЛС и виды их эквивалентности, а также проблемы с дженериками в клинической практике. Результаты фармакоэпидемиологических исследований, широко приводящихся в последние годы, говорят о недостаточной изученности влияния воспроизведенных препаратов на отдаленные исходы хронических заболеваний, включая смертность. По-прежнему остается неясной долгосрочная экономическая перспектива применения воспроизведенных ЛС. К основным причинам разницы оригинального и воспроизведенного препаратов относятся различия в методах синтеза активных субстанций, а также в составе вспомогательных веществ и примесей. Сравнительные исследования терапевтической эквивалентности дженериков с оригиналом и между собой проводятся достаточно редко и часто страдают методологическими недостатками, что не гарантирует сопоставимой эффективности и безопасности таких ЛС. В связи с этим следует избегать автоматической замены ЛС, содержащих одно и то же действующее вещество, без участия лечащего врача.

Ключевые слова: дженерики; биоэквивалентность; фармацевтическая эквивалентность; терапевтическая эквивалентность; взаимозаменяемость.

Контакты: Елена Андреевна Ушкалова; eushk@yandex.ru

Для ссылки: Ушкалова ЕА, Зырянов СК, Гопиенко ИА. Воспроизведенные препараты: соотношение польза/риск. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):98–104. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-98-104

Generic drugs: benefit/risk ratio

Ushkalova E.A.¹, Zyryanov S.K.^{1,2}, Gopienko I.A.¹

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

²City Clinical Hospital Twenty-Four, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

¹6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198, Russia; ²10, Pistovaya St., Moscow 127015, Russia

The review discusses the interchangeability of medications, approaches to the registration of original and generic drugs, and types of their equivalence, as well as problems with generics in clinical practice. Results of pharmacoepidemiological studies, which have been widely carried out recently, speak of insufficient understanding of the impact of generics on remote outcomes of chronic diseases, including mortality. The long-term economic prospects of generic drug administration continue to remain unclear. Among the primary differences between generics and brand-name drugs are the differences in active ingredient synthesis methods and the composition of adjuvants and additives. Comparative studies on the therapeutic equivalence of generics with their originals or between themselves are rarely conducted. They are often affected by methodological flaws, which cannot ensure their comparable efficacy and safety. In this regard, automatic replacement of drugs containing the same active ingredient should be avoided without the participation of the attending physician.

Keywords: generics; bioequivalence; pharmaceutical equivalence; therapeutic equivalence; interchangeability.

Contact: Elena Andreevna Ushkalova; eushk@yandex.ru

For reference: Ushkalova EA, Zyryanov SK, Gopienko IA. Generic drugs: benefit/risk ratio. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(6):98–104. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-98-104

В литературе опубликовано достаточно много данных, свидетельствующих о значительной экономии финансовых средств при замене оригинальных препаратов дженериками, однако в последнее время чрезмерно широкое применение генерических лекарственных средств (ЛС) стало вызывать все больше вопросов с точки зрения терапевтических и экономических исходов лечения, особенно при применении определенных фармакологических групп и у определенных категорий пациентов [1, 2]. В некоторых случаях краткосрочные финансовые интересы не только производителей воспроизведенных препаратов, но и органов здравоохранения стали превалировать над клиническими, приводя к нарушению основного принципа Гиппократы — «Не навреди!». Результаты фармакоэпидемиологи-

ческих исследований, широко проводящихся в последние годы, подняли вопрос о недостаточной изученности влияния воспроизведенных препаратов на отдаленные исходы хронических заболеваний, включая смертность [3, 4], а это означает, что неясной остается и их долгосрочная экономическая эффективность. Кроме того, широкое применение дженериков может тормозить естественную конкуренцию и, как следствие, внедрение в медицинскую практику инновационных ЛС [5]. В частности, проводимая в России политика, направленная на поддержку отечественных производителей генерических препаратов, и их высокая цена могут полностью нивелировать потенциальные благоприятные экономические последствия применения воспроизведенных препаратов [5].

Некоторые генерики могут уступать по затратной эффективности оригинальным ЛС вследствие своего неадекватного качества и терапевтической неэквивалентности последним, что определяет «скрытую стоимость» воспроизведенных препаратов, о которой эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) начали предупреждать еще в первые годы внедрения политики генерических замен [6]. Эти проблемы усугубляются по мере окончания срока патентной защиты на все более сложные с точки зрения структуры и фармакологических свойств инновационные препараты, что требует усовершенствования методов определения идентичности их генериков и ставит под вопрос возможность автоматической замены ЛС без участия лечащего врача.

Определение понятия «генерик» и виды взаимозаменяемости

Воспроизведенный лекарственный препарат (генерик) определяется в законе «Об обращении лекарственных средств» как «препарат, который имеет эквивалентный референтному лекарственному препарату качественный и количественный состав действующих веществ в эквивалентной лекарственной форме, биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого соответствующему референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями» [7]. В документах ВОЗ для определения генерика используется термин «мульти-источниковый лекарственный препарат» [8], подразумевающий, что воспроизведенные препараты производятся из фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, имеющих различное происхождение. При этом ВОЗ и регуляторные органы Евросоюза и Российской Федерации считают, что в качестве препарата сравнения в предрегистрационных исследованиях генерика может использоваться не только оригинальный, но и другой (воспроизведенный) референтный препарат [7, 9, 10].

С точки зрения взаимозаменяемости ВОЗ и Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) подразделяют генерики на две категории: категория А — генерики, терапевтическая эффективность которых сходна с оригинальными или рекомендуемыми препаратами сравнения, и категория В — генерики, которые по каким-либо причинам не могут считаться терапевтически эквивалентными препаратам сравнения и не подлежат автоматической замене с оригинальным препаратом или с другим генериком категории А. Причем эти категории не остаются неизменными на протяжении всего жизненного цикла препарата. Описаны случаи, когда проблемы, выявленные в процессе фармаконадзора, привели к переводу генерика из категории А в категорию В через несколько лет после его регистрации. В частности, так случилось с зарегистрированным в 2006 г. в США препаратом бупропиона Budeprion XL 300 мг [11]. В связи с этим клиницистам рекомендуется постоянно сохранять высокую бдительность в отношении эффективности и безопасности генерических препаратов и в случае возникновения подозрения на какие-либо проблемы сообщать о них органам фармаконадзора [11].

Следует также различать виды взаимозаменяемости ЛС — переключение (switching) и автоматическое замещение (automatic substitution) [10]. Переключение подразумевает решение врача заменить пациенту один препарат другим,

автоматическое замещение — отпуск эквивалентного и взаимозаменяемого препарата фармацевтом без предварительного согласования с врачом. Переключение может быть по медицинским и по немедицинским показаниям. Переключение по медицинским показаниям инициируется врачом, например в связи с нежелательными реакциями (НР) либо неудобством дозирования или введения препарата. Переключение по немедицинским показаниям обусловлено физической доступностью препаратов или стоимостью лечения.

В российском законодательстве взаимозаменяемость ЛС определяется на основании следующих параметров: 1) эквивалентность (для биоаналогов — сопоставимость) качественных и количественных характеристик фармацевтических субстанций; 2) эквивалентность лекарственной формы; 3) эквивалентность или сопоставимость вспомогательных веществ; 4) идентичность способа введения и применения; 5) отсутствие клинически значимых различий при проведении исследования биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности; 6) соответствие производителя ЛС требованиям надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP) [12]. Перечни взаимозаменяемых ЛС в отношении референтных и воспроизведенных ЛС, в регистрационных досье на которые имеются результаты исследований биоэквивалентности или исследований терапевтической эквивалентности, размещаются на официальном сайте Минздрава России. В первый перечень было внесено 537 торговых наименований ЛС, относящихся к 133 международным непатентованным наименованиям (МНН), в то время как на момент его составления действующими веществами зарегистрированных в России препаратов было более 2000 МНН.

Подходы к регистрации оригинальных и воспроизведенных ЛС и виды их эквивалентности

Подходы к регистрации оригинальных и воспроизведенных ЛС различаются. Для регистрации оригинальных ЛС необходимо установление их эффективности и профиля безопасности, которые обеспечиваются созданием соответствующего процесса производства (GMP) и системы контроля качества. При разработке воспроизведенного ЛС стоит задача создания такого процесса, который в отсутствие знаний обо всех нюансах технологии производства оригинального препарата позволит получать продукт, сопоставимый по эффективности и безопасности с инновационным ЛС [13]. При этом различия в методах синтеза активных субстанций являются одной из главных причин значительных (до 20%) колебаний фармакокинетических параметров у воспроизведенных ЛС в сравнении с референтным брендом [14]. Не менее важным является и соблюдение требований к составу примесей и вспомогательных веществ. Нарушение этих требований может влиять не только на растворимость и биодоступность лекарственной формы, но и на метаболизм и активность действующего вещества, приводя к изменению эффективности или переносимости терапии [15]. Даже небольшие различия в составе вспомогательных веществ или примесей могут вызывать существенные, в том числе неожиданные, НР [1, 16]. Например, в 1989 г. примеси L-триптофана явились причиной вспышки синдрома эозинофилии-миалгии, который поразил 1531 человека в США и 22 человека в Бельгии и привел к летальному ис-

ходу у 36 из них [17, 18]. В 2008 г. высокие уровни примесей хондроитина сульфата в препаратах гепарина, поставляемого китайскими компаниями, явились причиной смерти 81 пациента в США [19]. Относительно недавно выявлена новая проблема, связанная с контаминацией воспроизведенных препаратов из группы антагонистов рецепторов ангиотензина II, H₂-гистаминоблокаторов и метформина гепатотоксичным и канцерогенным веществом N-нитрозодиметиламином (NDMA), которое может образовываться в процессе производства, поступая из загрязненных ингредиентов, в том числе растворителей и катализаторов [20, 21].

Несоответствие спецификациям оригинального препарата может приводить к ухудшению качества, а также к существенному снижению эффективности воспроизведенных препаратов даже в процессе краткосрочного (3-месячного) хранения при стрессовом температурном режиме, что было продемонстрировано в сравнительных исследованиях оригинальных препаратов рамиприла [22], глимеппирида [23] и клопидогрела [24] с их генериками.

Такие проблемы обычно не удается решить в процессе предрегистрационных исследований генериков, подтверждающих их эквивалентность оригинальному препарату.

Существует три вида эквивалентности — фармацевтическая, фармакокинетическая (биоэквивалентность) и терапевтическая. Фармацевтическая эквивалентность — это эквивалентность по качественному и количественному составу ЛС, оцениваемому по фармакопейным тестам. Биоэквивалентность подразумевает определение скорости и степени всасывания генерика и референтного препарата при приеме в одинаковых дозах и лекарственных формах на основании определения их концентрации в жидкостях и тканях.

Четкое определение терапевтической эквивалентности в международных документах отсутствует. Предполагают, что лекарственный препарат является терапевтически эквивалентным другому препарату, если он содержит ту же активную субстанцию или терапевтически активный компонент и клинически проявляет такую же эффективность и безопасность, как и препарат, эффективность и безопасность которого установлены, однако интерпретация терапевтической эквивалентности имеет региональные различия.

В США терапевтическая эквивалентность — это научная концепция для подтверждения эквивалентной безопасности и эффективности воспроизведенных ЛС, основанная на таких научных критериях, как фармацевтическая эквивалентность, биоэквивалентность, соблюдение принципов GMP, соблюдение стандартов качества и одинаковость информации о препарате [25]. В ряде научных руководств Евросоюза терапевтическая эквивалентность упоминается в качестве альтернативы биоэквивалентности, однако ее определение отсутствует в европейском законодательстве [13]. В России исследование терапевтической эквивалентности рассматривается как альтернатива тестам на биоэквивалентность, однако такие исследования обычно используют одну конечную точку, выбор которой не обосновывается, включают небольшое число пациентов и имеют короткую продолжительность, поэтому не позволяют в полной мере оценить ни эффективность, ни безопасность, ни терапевтическую эквивалентность сравниваемых препаратов [13].

Основным методом доказательства идентичности генерика референтному препарату является биоэквивалентность, фактически представляющая собой суррогатный

маркер данных о потенциальной клинической эффективности и безопасности воспроизведенных ЛС [26] и позволяющая получить эти данные в более короткие сроки и на основании значительно меньшего объема информации. Биоэквивалентность рассматривают как компромисс регуляторных требований и возможностей разработчика, позволяющий вывести на рынок воспроизведенный препарат, эквивалентный референтному препарату, в предустановленных допустимых границах признания [27], «при минимальных финансовых затратах на исследование, но в приемлемом диапазоне риска для потребителя» [7].

В исследованиях биоэквивалентности определяют три основных фармакокинетических параметра изучаемого ЛС и препарата сравнения: площадь под кривой «концентрация — время» (AUC), максимальную концентрацию (C_{max}) и время ее достижения (T_{max}). AUC отражает степень воздействия действующего вещества, а C_{max} и T_{max} являются параметрами, зависящими от скорости его абсорбции из лекарственной формы [28].

Однако тест на биоэквивалентность имеет ряд недостатков, которые не позволяют гарантировать терапевтическую эквивалентность генерика оригинальному препарату [6, 19]. Частично это может объясняться допущением различий препаратов сравнения с точки зрения содержания активного вещества (до 5%) и основных фармакокинетических параметров (на +25/-20%) [19]. В результате переключение пациента на генерик с более высокой, чем у оригинального препарата, биодоступностью сопряжено с риском развития НР, в то время как переход на генерик с меньшей биодоступностью — снижением эффективности, включая потерю контроля над заболеванием [9]. Применение в исследованиях биоэквивалентности в качестве препарата сравнения другого генерика позволяет еще в большей степени расширить диапазон потенциальных фармакокинетических различий между воспроизведенным и оригинальным препаратами и, как следствие, различий их эффективности и/или безопасности.

Кроме того, биоэквивалентность изучается на небольшой группе здоровых добровольцев (24–36 человек) и при однократном введении ЛС натощак, в то время как фармакокинетика ЛС может изменяться под влиянием заболевания, пищи и/или при применении многократных доз препарата, поэтому существующие рекомендации не позволяют учесть влияние заболевания и пациентоспецифических факторов, таких как возрастные изменения фармакокинетики, наличие сопутствующих заболеваний, прием сопутствующих ЛС, статус курения, влияющий на активность изоферментов цитохрома P450, и др. [16].

Сомнение вызывает и применение однократных доз в исследованиях по изучению биоэквивалентности по крайней мере некоторых ЛС. Например, для многих психотропных препаратов, являющихся модуляторами активности изоферментов цитохрома P450 в печени, биоэквивалентность, продемонстрированная в исследованиях однократных доз, не гарантирует биоэквивалентность в условиях стационарных концентраций [16].

Специального внимания требуют ЛС с узким терапевтическим индексом, т. е. с небольшой разницей между токсической и терапевтической дозами, при применении которых даже небольшие изменения дозы и/или концентрации в крови могут привести к неудаче лечения и/или развитию серьезных НР. Согласно европейским рекомендациям, C_{max}

и AUC для большинства этих препаратов должны составлять 90,00–111,11% вместо стандартных 80,00–125,00% [29].

Еще одной проблемой, затрудняющей определение биоэквивалентности воспроизведенных препаратов как инновационных, являются гендерные и возрастные различия фармакокинетики, причем не только активных, но и вспомогательных веществ, поэтому в исследования воспроизведенных препаратов необходимо включать в равной мере лиц обоего пола и разных возрастов, что до сих пор не выполняется. Особых подходов с точки зрения изучения биоэквивалентности требуют препараты – аналоги эндогенных соединений, базовые концентрации которых уже присутствуют в крови, а также ЛС с высокой ($\geq 30\%$) внутрииндивидуальной вариабельностью ключевых фармакокинетических параметров, у которых скорость и степень всасывания подвержены значительным колебаниям у одного и того же человека при приеме в одинаковой дозе [30].

Кроме того, на международном фармацевтическом рынке увеличивается число препаратов с уникальными фармакодинамическими характеристиками, требующими инновационных подходов к исследованию биоэквивалентности [31]. Примерами таких препаратов могут служить небиологические ЛС сложного химического строения (например, глатирамоиды, железо-сахарозные комплексы), а также отечественный препарат Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат), обладающий мультимодальным механизмом действия и разнообразными фармакологическими эффектами [32].

Отсутствие терапевтической эквивалентности генериков оригинальному препарату и/или повышенный риск развития НР наиболее опасны для некоторых групп ЛС, таких как сердечно-сосудистые, психотропные, гормональные, влияющие на обмен веществ и антимикробные, а также для определенных категорий пациентов – пожилых, детей, инвалидов, больных с психоневрологическими расстройствами, лиц с предрасположенностью к аллергическим реакциям [33].

Проблемы с генериками в клинической практике

Опубликовано большое количество исследований и описаний клинических случаев, свидетельствующих о снижении эффективности, в том числе приводящей к созданию угрозы жизни пациентов, и о повышении частоты НР при генерических заменах антиконвульсантов [34, 35]. Проблему применения воспроизведенных антиконвульсантов также осложняет тот факт, что некоторые из них, например карбамазепин и фенитоин, относятся к группе ЛС с узким терапевтическим индексом, а у других (ламотриджин, леветирacetам, топирамат) выявлена достаточно высокая внутрииндивидуальная вариабельность [36]. Сообщения о НР при переключении на генерики антиконвульсантов занимают существенное место в российской базе фармаконадзора и составляют для вальпроевой кислоты 21,4% от общего числа сообщений на данное действующее вещество, для ламотриджина – 20,0% и для топирамата – 18,6% [37]. Наиболее часто сообщалось о случаях неэффективности при замене оригинального препарата воспроизведенным, которые проявлялись учащением судорожных приступов [37].

В связи с потенциальными проблемами Российская противоэpileптическая лига (РПЭЛ) не рекомендует пере-

ключение на генерические препараты пациентов с эпилепсией, у которых удалось достигнуть ремиссии при применении инновационного антиконвульсанта, а также замену между разными лекарственными формами одного и того же препарата [38]. Генерических замен антиконвульсантов рекомендуется избегать у беременных женщин, больных «экстремального» возраста (маленьких детей и стариков), пациентов с хронической коморбидностью, в том числе с сопутствующими заболеваниями, в отношении которых применяемый антиконвульсант оказывает терапевтический эффект (например, вальпроат при мигрени).

Проблемы при переключении пациентов с оригинальных на воспроизведенные препараты наблюдались и при применении других групп ЛС, влияющих на центральную нервную систему. В частности, ухудшение состояния, и/или рецидив заболевания, и/или развитие НР описаны при замене генериками оригинальных препаратов антидепрессантов (амитриптилина, бупропиона, венлафаксина, миртазапина, пароксетина, сертралина, флуоксетина и циталопрама), антипсихотиков (хлорпромазина, тиоридазина, рисперидона, клозапина), анксиолитиков (алпразолама, клоназепама) [34, 35]. Следует отметить, что фармакокинетические показатели антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, а также имипрамина, венлафаксина, оланзапина, алпразолама, диазепама, мидазолама, оксазепама подвержены гендерным колебаниям, что еще в большей степени осложняет применение генериков [39–41]. Среди антипсихотиков наибольшее беспокойство с точки зрения эффективности и безопасности, особенно потенциального повышения частоты агранулоцитоза, вызывает применение копий клозапина [16].

Таблетки эналаприла от разных производителей могут значительно различаться по такому важному показателю качества, как стабильность, что приводит к существенным различиям в профилях высвобождения действующего вещества и его концентрациях в крови при применении референтного и генерических препаратов [42]. Ряд антигипертензивных препаратов, например валсартан, лозартан и телмисартан, обладают высокой внутрииндивидуальной вариабельностью, а также гендерными различиями фармакокинетики, которые могут привести к снижению эффективности и безопасности генериков у некоторых категорий пациентов [30, 39, 40].

Сходные проблемы наблюдались в исследованиях воспроизведенных гиполипидемических препаратов и антиагрегантов. Высокая внутрииндивидуальная и/или гендерная вариабельность продемонстрирована для аторвастатина, ловастатина, симвастатина и ацетилсалициловой кислоты [30, 39, 40]. Ретроспективный анализ 13 244 случаев применения статинов в Испании показал, что целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов, получавших генерики, удавалось достигнуть значительно реже, чем у получавших оригинальные препараты, в связи с чем у первых была выше вероятность возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и риск смертности [43].

В последние годы в связи с установленной ролью окислительного стресса в процессе старения и этиопатогенезе более чем 200 заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, цереброваскулярных, онкологических, сахарного диабета, различных видов деменции и других когнитивных нарушений, депрессии, тревожных расстройств, возраст-ассоциированных заболеваний глаз и пр., большое внимание

уделяется исследованиям антиоксидантов [44–46]. К антиоксидантам с доказанной эффективностью при инсульте относится отечественный оригинальный препарат Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат) [47–49]. Препарат обладает уникальными фармакодинамическими свойствами, а молекулярные механизмы его действия продолжают изучаться и дополняться. Помимо антиоксидантного, он также оказывает антигипоксическое, мембранопротекторное, ноотропное, противосудорожное, анксиолитическое, антиагрегантное, нейропротекторное, геропротективное и другие виды действия, что позволяет применять его у больных с полиморбидностью, избегая полипрагмазии, в частности, у пожилых пациентов. Однако насколько все эти эффекты могут быть воспроизведены при применении генериков этилметилгидроксипиридина сукцината, не известно, что может быть связано с комплексным механизмом действия препарата, а также с потенциальными различиями в некоторых фармакокинетических параметрах, как было показано в сравнительном исследовании Мексидола с его брендированным генериком Мексипримом [50]. Исследование, проведенное на 14 половозрелых кроликах-самцах породы шиншилла, продемонстрировало, что при приеме внутрь в дозах 400–500 мг Мексидол всасывается из желудочно-кишечного тракта полнее и быстрее, чем Мексиприм, что приводит к снижению максимальных концентраций действующего вещества в крови при применении генерика с 3,5–4,0 мкг/мл до 50–100 нг/мл [50]. Более быстрое и полное всасывание оригинального препарата исследователи объяснили разницей в технологии производства препаратов (степень измельчения, различный уровень компрессионного давления при прессовании таблеток), разницей фармацевтических субстанций (примеси, иная кристаллическая структура) и наличием неодинаковых вспомога-

тельных веществ как в составе ядра таблеток, так и в их оболочке. В частности, в состав ядра таблеток генерика входит нерастворимый в воде наполнитель каолин, который может снижать биодоступность действующего вещества за счет его физической адсорбции или ионного обмена.

Преимуществом Мексидола перед Мексипримом и другими генериками является и тот факт, что в его состав входит стабилизатор/консервант — натрия метабисульфит, обладающий, как и активное вещество, антиоксидантными свойствами [51] и позволяющий сохранять фармакологическую активность препарата на протяжении всего заявленного срока годности. Напротив, генерики, не имеющие в составе стабилизатор, могут терять активность при хранении, что часто сопровождается изменением цвета раствора и приводит к периодическим изъятиям из обращения определенных серий этих препаратов.

В настоящее время в России зарегистрировано более 20 генериков Мексидола. Исследований, посвященных терапевтической эквивалентности с оригиналом, не проводилось ни для одного воспроизведенного препарата, поэтому их применение ни по одному из множественных показаний к применению не может гарантировать сопоставимую с Мексидолом эффективность и безопасность.

Учитывая вышеизложенные потенциальные проблемы с генериками, решение о переключении на другой препарат должен принимать только врач, несущий все виды ответственности за результаты лечения, включая уголовную, а автоматическое замещение в аптеке рецептурного препарата без учета особенностей течения основного заболевания пациента, наличия коморбидности, приема сопутствующих ЛС и других факторов, способных повлиять на исходы лечения, сопряжено с риском потери контроля над заболеванием и/или развития серьезных НР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Straka RJ, Keohane DJ, Liu LZ. Potential Clinical and Economic Impact of Switching Branded Medications to Generics. *Am J Ther.* 2017 May;24(3):e278–e289. doi: 10.1097/MJT.0000000000000282
2. Atlas S. How to Reduce Prescription Drug Prices: First, Do No Harm. *Mo Med.* 2020 Jan-Feb;117(1):14–5.
3. Leclerc J, Blais C, Rochette L, et al Public Health Outcomes May Differ After Switching from Brand-Name to Generic Angiotensin II Receptor Blockers. *Drugs R D.* 2020 Jun;20(2): 135–45. doi: 10.1007/s40268-020-00307-2
4. Mishuk AU, Fasina I, Qian J. Impact of U.S. federal and state generic drug policies on drug use, spending, and patient outcomes: A systematic review. *Res Social Adm Pharm.* 2020 Jun;16(6):736–45. doi: 10.1016/j.sapharm.2019.08.031
5. Чапленко АА, Власов ВВ, Гильдеева ГН. Инновационные лекарственные препараты на российском фармацевтическом рынке: ключевые игроки и основные направления разработок. *Ремедиум.* 2020;(10):4–9. doi: 10.21518/1561-5936-2020-10-4-9 [Chaplenko AA, Vlasov VV, Gil'deyeva GN. Innovative drugs in the Russian pharmaceutical market: key players and main areas of development. *Remedium.* 2020;(10):4–9. doi: 10.21518/1561-5936-2020-10-4-9 (In Russ.)].
6. Videau J-Y. Generic drugs: the hidden issues of quality and cost: general policy issues. *WHO Drug Inform.* 2000;14(2):77–81. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/58129>
7. Закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». [Federal law of the Russian Federation of April 12, 2010 No. 61-FZ «About drug circulation» (In Russ.)].
8. WHO Technical Report Series, No. 937, 2006. Annex 7: Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability. Available from: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/MultisourcePharmaceuticalsGuidelinesRegistrationRequirementsInterchangeabilityTRS937Annex7.pdf
9. World Health Organization, 1996, WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: thirty-fourth report. WHO Technical Report Series No. 863. Geneva, 1996. P. 114–54.
10. Chow SC, Song F, Chen M. Some thoughts on drug interchangeability. *J Biopharm Stat.* 2016;26(1):178–86. doi: 10.1080/10543406.2015.1092027
11. Carbon M, Correll CU. Rational use of generic psychotropic drugs. *CNS Drugs.* 2013 May;27(5):353–65. doi: 10.1007/s40263-013-0045-2
12. Постановление Правительства РФ от 5 сентября 2020 г. № 1360 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения». [Resolution of the Government of the Russian Federation of September 5, 2020 No. 1360 «About procedure for determining interchangeability of medicinal products for medical use» (In Russ.)].
13. Ниязов РР, Рождественский ДА, Васильев АН и др. Регуляторные аспекты регистрации воспроизведенных и гибридных лекарственных препаратов в Евразийском экономическом Союзе. *Ремедиум.* 2018;(7-8):6–19. doi: 10.21518/1561-5936-2018-7-8-6-19 [Niyazov RR, Rozhdestvenskiy DA, Vasiliev AN, et al. Regulatory aspects of marketing authorization of generic and hybrid medicinal products in the Eurasian Economic Union. *Remedium.* 2018;(7-8):6–19.

- doi: 10.21518/1561-5936-2018-7-8-6-19 (In Russ.).]
14. Зырянов СК, Фитилев СБ, Шкрёбнева ИИ, Возжаев АВ. Взаимозаменяемость препаратов — клиническая эффективность, безопасность. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;(S1):4-10. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-4-10 [Zyryanov SK, Fitilev SB, Shkrebnaya II, Vozzhaev AV. Drug interchangeability: Clinical efficacy and safety. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;(S1):4-10. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-4-10 (In Russ.).]
 15. Мартинович АА, Эйдельштейн МВ, ман ЮП, Козлов РС. Азитромицин: сравнение качества инъекционных лекарственных форм оригинального препарата и его генериков. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2011;13(4):335-45. [Martynovich AA, Edelstein MV, Tzuman YuP, Kozlov RS. Comparative Quality of Parenteral Formulations of Azithromycin Original and Generic Products. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;13(4):335-45 (In Russ.).]
 16. Соколов АВ, Кукус ВГ, Бунятян НД и др. Терапевтическая эквивалентность, биоэквивалентность и взаимозаменяемость лекарственных средств. *Врач*. 2015;(10):32-5. [Sokolov AV, Kukes VG, Buniatian ND, et al. Therapeutic equivalence, bioequivalence and interchangeability of medicinal products. *Vrach*. 2015;(10):32-5 (In Russ.).]
 17. Andre M, Canon JL, Levecque P, et al. Eosinophilia-myalgia syndrome associated with L-tryptophan. A case report with pulmonary manifestations and review of the literature. *Acta Clin Belg*. 1991;46(3):178-82. doi: 10.1080/17843286.1991.11718161
 18. Varga J, Uitto J, Jimenez SA. The cause and pathogenesis of the eosinophilia-myalgia syndrome. *Ann Intern Med*. 1992 Jan 15;116(2):140-7. doi: 10.7326/0003-4819-116-2-140
 19. Montpas N, Desormeaux A, Keire D, Adam A. Les reactions anaphylactoides associees a l'heparine d'origine chinoise [Anaphylactoid reactions associated with contaminated heparin from China]. *Ann Pharm Fr*. 2011 Sep;69(5):258-64. doi: 10.1016/j.pharma.2011.06.007 (In French)].
 20. White CM. Understanding and Preventing (N-Nitrosodimethylamine) NDMA Contamination of Medications. *Ann Pharmacother*. 2020 Jun;54(6):611-4. doi: 10.1177/1060028019892222
 21. Ray A, Atal S, Sadasivam B. Understanding the molecular-pharmaceutical basis of sartan recalls focusing on valsartan. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2020 Nov 30;2020(2):e202025. doi: 10.21542/gcsp.2020.25
 22. Angeli DG, Trezza C. Quality and stability of ramipril generics/copies versus reference ramipril (Tritace): a 3-month stability comparative study. *Clin Drug Investig*. 2009;29(10):667-76. doi: 10.2165/11315270-000000000-00000
 23. Attorrese G, Massi-Benedetti M. Quality and behavior of glimepiride generics versus amaryl under stressed conditions. *Diabetes Technol Ther*. 2007 Jun;9(3):287-96. doi: 10.1089/dia.2006.0029
 24. Gomez Y, Adams E, Hoogmartens J. Analysis of purity in 19 drug product tablets containing clopidogrel: 18 copies versus the original brand. *J Pharm Biomed Anal*. 2004 Feb 4;34(2):341-8. doi: 10.1016/S0731-7085(03)00533-8
 25. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 38th ed. U. S. Food and Drug Administration; 2018. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/UCM071436.pdf>
 26. Alcocer L. Quality of low-cost drugs: the frailty of costs savings. *J Hypertens*. 2018 Feb;36(2):230-3. doi: 10.1097/HJH.0000000000001579
 27. Ромодановский ДП, Горячев ДВ, Соловьева АП, Еременко НН. Принципы статистической оценки исследований биоэквивалентности в рамках актуальных регуляторных требований и нормативно-правовых актов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018;8(2):92-98. doi: 10.30895/1991-2919-2018-8-2-92-98 [Romodanovsky DP, Goryachev DV, Solovieva AP, Eremenko NN. Principles of statistical evaluation of bioequivalence studies in the context of current regulatory requirements and legal acts. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2018;8(2):92-98. doi: 10.30895/1991-2919-2018-8-2-92-98 (In Russ.).]
 28. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 57679-2017 «Лекарственные средства для медицинского применения. Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов». [National standard of Russian Federation GOST R 57679-2017 «Medicines for medical applications. Investigation bioequivalence of medications» (In Russ.).]
 29. Ромодановский ДП. Актуальные вопросы планирования исследований биоэквивалентности препаратов с узким терапевтическим диапазоном. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(3):201-10. doi: 10.30895/1991-2919-2020-10-3-201-210 [Romodanovsky DP. Relevant issues of planning bioequivalence studies of drugs with a narrow therapeutic range. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(3):201-10. doi: 10.30895/1991-2919-2020-10-3-201-210 (In Russ.).]
 30. Ромодановский ДП, Еременкова ТВ, Драницына МА и др. Высоковариабельные лекарственные препараты — особенности исследования биоэквивалентности. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015;(4):5-10. [Romodanovsky DP, Eremenkova TV, Dranitsyna MA, et al. Highly variable medicines — specific aspects of bioequivalence studies. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2015;(4):5-10 (In Russ.).]
 31. Kesselheim AS, Polinski JM, Fulchino LA, et al. Modified Regulatory Pathways to Approve Generic Drugs in the US and a Systematic Review of Their Outcomes. *Drugs*. 2015 Apr;75(6):633-50. doi: 10.1007/s40265-015-0382-1
 32. Торшин ИЮ, Громова ОА, Сардарян ИС и др. Сравнительный гемореактивный анализ мексидола. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2016;(4):19-30. [Torshin IYu, Gromova OA, Sardaryan IS, et al. Comparative chemoreactome analysis of mexidol. *Farmakokinetika i farmakodinamika* = *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2016;(4):19-30 (In Russ.).]
 33. Хубиева МЮ, Юргель НВ, Ушкалова ЕА и др. Проблемы качества и терапевтической эквивалентности дженериков. *Здравоохранение*. 2010;(11):15-22. [Khubieva MYu, Yurgel NV, Ushkalova EA, et al. Problems of quality and therapeutic equivalence of generics. *Zdravookhraneniye* = *Healthcare*. 2010;(11):15-22 (In Russ.).]
 34. Holman A. Is Bioequivalence a Sufficient Measure of Equivalence? *J Leg Med*. 2019 Jul-Sep;39(3):247-61. doi: 10.1080/01947648.2019.1653800
 35. Desmarais JE, Beauclair L, Margolese HC. Switching from brand-name to generic psychotropic medications: a literature review. *CNS Neurosci Ther*. 2011 Dec;17(6):750-60. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00210.x. Epub 2010 Nov 30.
 36. Contin M, Alberghini L, Candela C, et al. Inpatient variation in antiepileptic drug plasma concentration after generic substitution vs stable brand-name drug regimens. *Epilepsy Res*. 2016 May;122:79-83. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2016.02.012
 37. Ушкалова ЕА, Зырянов СК, Затолочина КЭ. Генерические замены противосудорожных препаратов: можно ли поставить точку в дискуссии? *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1S):75-80. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1S-75-80 [Ushkalova EA, Zyryanov SK, Zatolochina KE. Generic substitutions of antiepileptic drugs: Is it possible to put an end to the discussion? *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1S):75-80. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1S-75-80 (In Russ.).]
 38. Резолюция заседания рабочей группы Российской противосудорожной лиги. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2016;8(4):109-11. [Resolution of the meeting of the working group of the Russian Antiepileptic League. *Epilepsiya i paroksizmal'nyye sostoyaniya* = *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2016;8(4):109-11 (In Russ.).]

39. Ромодановский ДП, Горячев ДВ, Хохлов АЛ, Мирошников АЕ. Влияние половых различий на фармакокинетику лекарственных средств в рамках изучения биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(5):94-105. doi: 10.29413/ABS.2018-3.5.15 [Romodanovsky DP, Goryachev DV, Khokhlov AL, Miroshnikov AE. Influence of sex differences on pharmacokinetics of drugs within the framework of bioequivalence studies of generic medicinal products. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(5):94-105. doi: 10.29413/ABS.2018-3.5.15 (In Russ.)].
40. Ромодановский ДП, Мирошников АЕ. Половые различия фармакокинетики лекарственных препаратов в исследованиях биоэквивалентности и их влияние на риск потребителей. *Медицинская этика*. 2018;7(2):35-9. [Romodanovsky DP, Miroshnikov AE. Sex differences of pharmacokinetics of drugs within the framework of bioequivalence studies and their influence on consumers' risk. *Meditsinskaya etika = Medical Ethics*. 2018;7(2):35-9 (In Russ.)].
41. Unterecker S, Proft F, Riederer P, et al. The comparison of brand-name and generic formulations of venlafaxine: a therapeutic drug monitoring analysis. *Ther Drug Monit*. 2014 Apr;36(2):269-72. doi: 10.1097/FTD.0000000000000008
42. Lima DM, dos Santos LD, Lima EM. Stability and *in vitro* release profile of enalapril maleate from different commercially available tablets: possible therapeutic implications. *J Pharm Biomed Anal*. 2008 Aug 5;47(4-5):934-7. doi: 10.1016/j.jpba.2008.02.030. Epub 2008 Mar 4.
43. Sicras-Mainar A, Sanchez-Alvarez L, Navarro-Artieda R, Darba J. Treatment persistence and adherence and their consequences on patient outcomes of generic versus brand-name statins routinely used to treat high cholesterol levels in Spain: a retrospective cost-consequences analysis. *Lipids Health Dis*. 2018 Dec 6;17(1):277. doi: 10.1186/s12944-018-0918-y
44. Mehdi MM, Solanki P, Singh P. Oxidative stress, antioxidants, hormesis and calorie restriction: The current perspective in the biology of aging. *Arch Gerontol Geriatr*. 2021 Jul-Aug;95:104413. doi: 10.1016/j.archger.2021.104413
45. Neha K, Haider MR, Pathak A, Yar MS. Medicinal prospects of antioxidants: A review. *Eur J Med Chem*. 2019 Sep 15;178:687-704. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.06.010
46. Меньшикова ЕБ, Зенков НК, Ланкин ВЗ и др. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА; 2008. [Men'shikova EB, Zenkov N., Lankin VZ, et al. *Okislitel'nyy stress: Patologicheskiye sostoyaniya i zabolevaniya* [Oxidative stress: Pathological conditions and diseases]. Novosibirsk: ARTA; 2008 (In Russ.)].
47. Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ, Нарцисов ЯР и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности лекарственного препарата Мексидол в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106(18):47-54. [Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Nartsyssov YaR, et al. The randomized double-blind placebo-controlled study of efficacy and safety of mexidol in the complex therapy of ischemic stroke in the acute period. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2006;106(18):47-54 (In Russ.)].
48. Стаховская ЛВ, Шамалов НА, Хасанова ДР и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3):55-65. doi: 10.17116/jnevro20171173255-65 [Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, et al. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(3):55-65. doi: 10.17116/jnevro20171173255-65 (In Russ.)].
49. Стаховская ЛВ, Мхитарян ЭА, Ткачева ОН и др. Эффективность и безопасность Мексидола у пациентов разных возрастных групп в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (результаты субанализа рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2020;120(8):49-57. doi: 10.17116/jnevro202012008249 [Stakhovskaya LV, Mkhitaryan EA, Tkacheva ON, et al. Efficacy and safety of mexidol across age groups in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (results of additional sub-analysis of a randomized double blind multicenter placebo-controlled study, in parallel groups trial EPICA). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(8-2):49-57. doi: 10.17116/jnevro202012008249 (In Russ.)].
50. Шулькин АВ, Якушева ЕН, Черных ИВ. Сравнение фармакокинетических параметров препарата мексидол с препаратом этилметилгидроксипиридина сукцинат. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2014;114(11-2):40-3. [Shchul'kin AV, Yakusheva EN, Chernykh IV. A comparative study of mexidol and ethylmethylhydroxypyridine succinate pharmacokinetic parameters. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(11-2):40-3 (In Russ.)].
51. Nasrollahi S, Meera NK, Boregowda S. Pharmaceutical Excipient Exposure in a Neonatal Intensive Care Unit. *Indian Pediatr*. 2020 Sep 15;57(9):801-804.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.08.2021/19.09.2021/27.09.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Векторфарм» Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by «Vectorpharm». The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Ушкалова Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-4165-1726>

Зырянов С.К. <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

Гопиенко И.А. <https://orcid.org/0000-0003-3089-1804>