

Клиническая эквивалентность генериков и оригинальных препаратов, применяемых в кардиологии: что нам известно?

М.В. Леонова✉

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов», Москва, Россия

Аннотация

Проблема использования генериков в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями актуальна не одно десятилетие. Обеспокоенность врачей, фармацевтов и пациентов не уменьшается в связи с постоянным ростом сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в мире. По данным систематического обзора 186 публикаций, врачи выявили озабоченность по поводу качества, надежности и возможности замены оригинальных лекарственных средств; фармацевты показали наивысшую степень одобрения генериков. Было выявлено недоверие пациентов к генерикам, вызванное недостатком информации, опасениями относительно упаковки, наличием негативного опыта замены оригинального препарата. В трех метаанализах проведено сравнение генерических и оригинальных препаратов кардиоваскулярных групп по эффективности и безопасности. В метаанализе 2008 г. (47 исследований, 9 классов кардиоваскулярных препаратов) оценено влияние на мягкие исходы, в метаанализе 2016 г. (74 исследования, 7 классов препаратов) оценены еще и побочные эффекты. Совокупный эффект выявил небольшую и недостоверную разницу, что указывало на отсутствие превосходства оригинальных препаратов над генериками; не было выявлено различий по частоте и выраженности побочных эффектов между генериками и оригинальными препаратами. В метаанализе 2020 г. (72 исследования, 9 классов препаратов) проведена оценка частоты обращения в стационары (включая консультации в отделении неотложной помощи, госпитализацию) и выявлено достоверное увеличение риска для генериков по любой причине (на 14%), но не по сердечно-сосудистым заболеваниям. Обзор 8 когортных исследований по оценке антигипертензивных препаратов по отдаленным сердечно-сосудистым исходам, длительности удержания на терапии и эффекту замены не выявил существенных различий между генериками и брендами. В систематическом обзоре исследований по сравнению варфарина и генериков не выявлено достоверных различий по показателю международного нормализованного отношения и частоте тромбоземболических и геморрагических осложнений; однако в одном исследовании частота посещений больниц была на 10% выше для генериков. В систематическом обзоре исследований по сравнению клопидогрела и генериков показана сопоставимость препаратов для основных сердечно-сосудистых событий и смертности. Обзор 5 когортных исследований по оценке оригинальных статинов и генериков показал сопоставимость по частоте общей смертности и главных сердечно-сосудистых событий, кроме одного исследования с противоположными результатами. Метаанализы и крупные наблюдательные исследования свидетельствуют, что генерики имеют не худшую эффективность, иногда даже превосходят таковую оригинальных препаратов и могут оправданно применяться в клинической практике.

Ключевые слова: кардиоваскулярные препараты, генерики, метаанализы, когортные исследования, эквивалентность, мягкие исходы, отдаленные исходы

Для цитирования: Леонова М.В. Клиническая эквивалентность генериков и оригинальных препаратов, применяемых в кардиологии: что нам известно? *Consilium Medicum*. 2021;23(12):920–927. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201290

REVIEW

Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiology: what do we know?

Marina V. Leonova✉

Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists", Moscow, Russia

Abstract

The problem of using generics in the treatment of patients with cardiovascular diseases remains relevant for more than a decade. The concern of doctors, pharmacists and patients is not diminishing with the constant rise in cardiovascular morbidity and mortality worldwide. Based on a systematic review of 186 publications, physicians identified concerns about the quality, reliability and replaceability of original drugs; pharmacists have shown the highest level of generic approval. Patients' distrust of generics was revealed, caused by a lack of information, concerns about packaging, and negative experience of replacing the original drug. Three meta-analyses compared generic and original drugs of cardiovascular groups in terms of efficacy and safety. A 2008 meta-analysis (47 studies, 9 classes of cardiovascular drugs) assessed the effect on mild outcomes, a 2016 meta-analysis (74 studies, 7 classes of drugs) also assessed side effects. The cumulative effect revealed a small and nonsignificant difference, which indicated that there was no superiority of original drugs over generics; there were no differences in the frequency and severity of side effects between generics and original drugs. A 2020 meta-analysis (72 studies, 9 drug classes) assessed the frequency of hospital admissions (including emergency department consultations, hospitalizations) and found a significant increase in the risk for generics for any reason (14%), but not for cardiac vascular diseases. A review of 8 cohort studies evaluating antihypertensive drugs for long-term cardiovascular outcomes, duration of retention, and substitution effect did not find significant differences between

К генерикам относятся лекарственные средства (ЛС), у которых истек срок действия оригинального патента и которые теперь могут выпускаться другими производителями. Применяется также термин «непатентованный лекарственный препарат» в соответствии с определением

Всемирной организации здравоохранения; он означает фармацевтический продукт, который предназначен для взаимозаменяемости с инновационным (оригинальным) препаратом и продается после истечения срока действия патента [1]. Другие определения генериков могут немного

Информация об авторе / Information about the author

✉ Леонова Марина Васильевна – чл.-кор. РАЕН, д-р мед. наук, проф., клин. фармаколог, член Московского регионального отделения МОО АКФ. E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114; Scopus ID: 7004151126

✉ Marina V. Leonova – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RANS, Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists" E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114; Scopus ID: 7004151126

generics and brands. In a systematic review of studies comparing warfarin and generics, there were no significant differences in international normalized ratio and the incidence of thromboembolic and hemorrhagic complications; however, in one study, the frequency of hospital visits was 10% higher for generics. A systematic review of studies comparing clopidogrel versus generics shows drug comparability for major cardiovascular events and mortality. A review of 5 cohort studies evaluating originator statins and generics showed comparable rates of all-cause mortality and major cardiovascular events, except for one study with conflicting results. Meta-analyses and large observational studies indicate that generics are not the worst efficacy, sometimes even surpass that of original drugs and can be justifiably used in clinical practice.

Keywords: cardiovascular drugs, generics, meta-analyses, cohort studies, equivalence, mild outcomes, long-term outcomes

For citation: Leonova MV. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiology: what do we know? *Consilium Medicum*. 2021;23(12):920–927. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201290

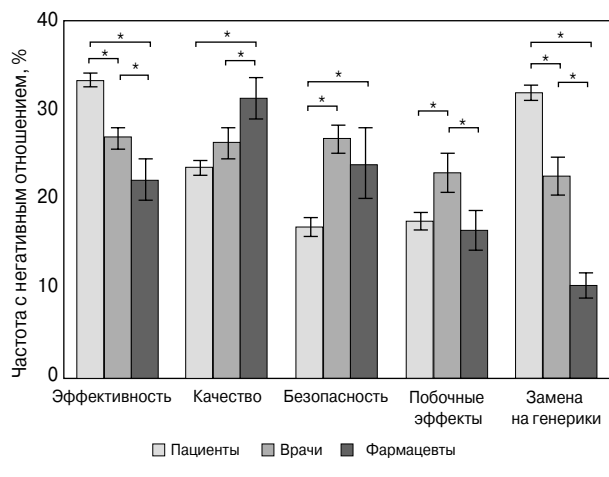
отличаться, например, Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США определяет генерик как «лекарственный продукт, который сопоставим с лекарственным препаратом, внесенным в список торговых марок/эталонов, по лекарственной форме, силе действия, способу введения, качественным и рабочим характеристикам и предполагаемому использованию» [2]; определение Европейского агентства по ЛС: «Генерик – это лекарство, которое разработано так же, как и лекарство, которое уже было разрешено (“эталонное лекарство”). Генерик содержит то же самое действующее вещество, что и референсный оригинальный лекарственный препарат, и используется в той же дозе для лечения того же заболевания. Однако торговое наименование лекарства, его внешний вид (например, цвет или форма) и упаковка могут отличаться от таковых у эталонного лекарства» [3].

Генерики играют важную роль – они служат мерой сдерживания затрат и экономии средств в системе здравоохранения [4], поскольку генерики обычно дешевле, чем их патентованные аналоги, и помогают сэкономить от 9 до 89% цены после потери патента на оригинальный препарат [5]. Многочисленны причины снижения цены на генерики, включая отсутствие необходимости возмещать затраты на исследования и разработку, давление со стороны плательщиков, рыночную конкуренцию [6].

Общим требованием для доказательства эквивалентности генерика оригинальному препарату является биоэквивалентность, которая устанавливается на основе сравнения показателей максимальной концентрации ЛС в сыворотке, времени до достижения максимальной концентрации или площади под кривой «концентрация–время» (AUC) [2]. Органы здравоохранения регулируют стандарты биоэквивалентности для генерических препаратов путем сравнительных исследований биодоступности. Известно и принято, что некоторые параметры биодоступности генериков могут отличаться до 20% по сравнению с исходным референсным препаратом. Это различие может потенциально объяснить низкую эффективность у пациентов, перешедших на прием генериков.

В профессиональных и непрофессиональных сообществах часто обсуждаются вопросы эквивалентности генериков и высказываются сомнения относительно их качества и соответствия оригинальным ЛС, что также нашло отражение в ряде исследований и систематических обзоров по изучению мнений и отношений к непатентованным лекарствам. По данным наиболее крупного систематического обзора 186 публикаций (за период с 2003 по 2014 г.), оценивающих мнения врачей, фармацевтов и пациентов, мнение врачей о применении генериков является приемлемым в клинической практике, но вместе с тем врачи испытывают озабоченность по поводу качества, надежности и возможности замены оригинальных ЛС [7]. В отличие от врачей фармацевты продемонстрировали наивысшую степень положительного мнения и одобрения генерических препаратов, что было связано с большей уверенностью в качестве, эффективности, безопасности генериков, и поддержали их применение в своей практической деятельности. Однако фармацевты выразили обеспокоенность относительно понимания пациентами безопасности непатентованных лекарств и соблюдения режима применения и показали

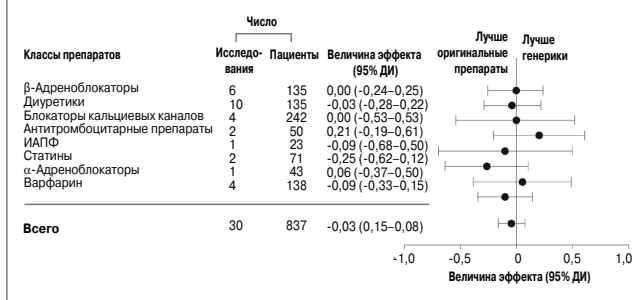
Рис. 1. Частота сообщений о негативном отношении к генерикам, их эффективности, качеству, безопасности, побочным эффектам и замене среди пациентов, врачей и фармацевтов (адаптировано из [9]).



готовность информирования пациентов и вовлечения их в процесс принятия решений относительно выбора генерических препаратов. В то же время в исследованиях, ориентированных на пациентов, по сравнению с мнением специалистов здравоохранения было выявлено недоверие пациентов к генерическим лекарствам, вызванное предоставлением плохой или непонятной информации, опасениями относительно упаковки или внешнего вида препарата, трудностями, связанными с приверженностью лечению генериком, а также наличием негативного опыта после замены оригинального препарата на генерический. Со временем восприятие пациентами генериков улучшается, что связано с постоянной потребностью в эффективной информации, которая должна быть доведена до потребителей, и с тем, что специалисты в области здравоохранения должны находить время, чтобы дать четкое представление об эквивалентности генерических препаратов. Вместе с тем во всех трех когортах мнения о генериках и доверие к ним с годами улучшаются по мере предоставления информации [8].

В другом крупном систематическом обзоре, включавшем 52 публикации (за период с 1987 по 2015 г.), оценка мнения врачей, фармацевтов и непрофессионалов (пациентов) о генерических препаратах нашла количественное выражение [9]. Так, большая часть (до 40%) пациентов, врачей и фармацевтов выразили отрицательное отношение к генерикам (рис. 1). Пациенты значительно чаще считали генерики менее эффективными, чем оригинальные лекарства, по сравнению с врачами и фармацевтами (35,6, 28,7, 23,6% соответственно; $p < 0,0001$). Фармацевты значительно чаще, чем врачи (33,4% против 28,0%; $p = 0,0006$) и непрофессионалы (25,1%; $p < 0,0001$), считали генерики препаратами более низкого качества по сравнению с оригинальными препаратами. Врачи считали, что генерики вызывают больше побочных эффектов (от 22,2 до 26,9%), по сравнению с фармацевтами (от 15,3 до 20,1%) и непрофессионалами (24,4, 17,6, 18,8% соответственно; $p < 0,0001$). Врачи и фармацевты имели

Рис. 2. Результаты метаанализа исследований, сравнивающих генерические и оригинальные препараты, используемые при сердечно-сосудистых заболеваниях (адаптировано из [10]).



значительно больше опасений относительно безопасности генериков, чем непрофессионалы (28,5, 25,4, 18,0%; $p \leq 0,0002$). Большая часть пациентов отрицательно относились к замене оригинальных препаратов генериками (по сравнению с врачами и фармацевтами – 34,0, 24,1, 11,0%; $p < 0,0001$). Показатели негативного восприятия генериков существенно не менялись с течением времени среди населения в целом и врачей, но имели тенденцию к снижению среди фармацевтов ($p = 0,034$).

Таким образом, применение генериков в клинической практике имеет определенные проблемы как со стороны профессионального сообщества, так и со стороны основных потребителей – пациентов. Кроме того, эта проблема может иметь неодинаковую значимость для разных фармакотерапевтических групп препаратов. Например, оценка мнения пациентов показала большую склонность к генерикам для лечения легких (не тяжелых) заболеваний, но предпочтение к применению оригинальных лекарств при более серьезных проблемах со здоровьем [8]. К таким заболеваниям относятся почти все сердечно-сосудистые заболевания, что приобретает актуальность при изучении эффективности и безопасности генериков для кардиоваскулярных групп ЛС.

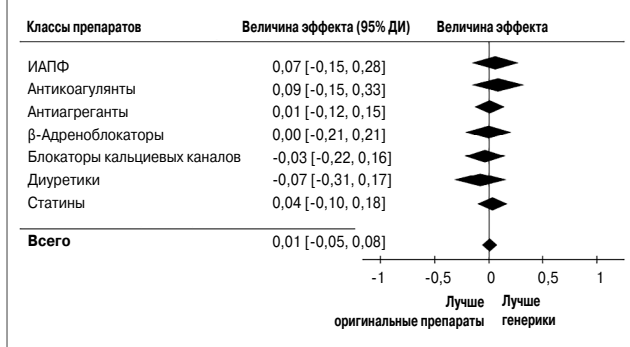
Общая оценка генериков кардиоваскулярных препаратов в метаанализах

Обеспокоенность врачей и пациентов в отношении генериков кардиоваскулярных средств основана на том, что биоэквивалентные генерики могут не быть эквивалентными по воздействию на различные клинические показатели, такие как частота сердечных сокращений или артериальное давление (АД), важные лабораторные параметры, а также ключевые отдаленные эффекты – заболеваемость и смертность. Особую озабоченность вызывают препараты с узким терапевтическим индексом, такие как варфарин, антиаритмические препараты классов I и III, эффективные и токсические дозы которых находятся в узком «коридоре» концентрации в плазме.

В трех последовательных метаанализах проведено сравнение генерических и оригинальных препаратов кардиоваскулярных групп по эффективности и безопасности.

Первый метаанализ выполнен в 2008 г. (за период с 1984 по 2008 г.) и включал 47 статей, охватывающих 9 классов сердечно-сосудистых препаратов, 38 (81%) статей в этом метаанализе – рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) [10]. Характеристика по классам препаратов: 7 РКИ по β-адреноблокаторам (метопролол, карведилол, атенолол, пропранолол), 11 РКИ по диуретикам (фуросемид, гидрохлоротиазид/триамтерен), 7 РКИ по блокаторам кальциевых каналов (амлодипин, верапамил, дилтиазем), 5 РКИ по варфарину, 3 РКИ по антитромбоцитарным препаратам (клопидогрел, ацетилсалициловая кислота), 2 РКИ по статинам (симвастатин), 1 РКИ по ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ

Рис. 3. Метаанализ, оценивающий клиническую эффективность (мягкие исходы) генерических и оригинальных препаратов, используемых при сердечно-сосудистых заболеваниях (адаптировано из [11]).



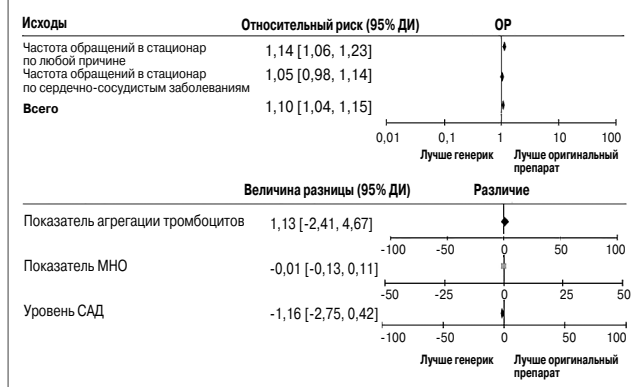
(эналаприл), 1 РКИ по β-адреноблокаторам (теразозин), 1 РКИ по антиаритмическим средствам класса I (пропафенон, прокаинамид); всего 34 препарата и 14 препаратов с узким терапевтическим индексом. Эффективность препаратов оценивалась вне зависимости от измеренных клинических исходов и агрегировалась в совокупный эффект. Проводился расчет величины разницы в совокупном эффекте между исследуемыми препаратами, деленной на стандартное отклонение этой разницы; размер эффекта менее 0,2 считался очень малым, от 0,2 до 0,5 – малым, от 0,5 до 0,8 – средним, более 0,8 – большим.

Сравнительная оценка эффективности генерических и оригинальных препаратов показала суммарную разницу эффекта -0,03 (доверительный интервал – ДИ -0,15–0,08), что указывает на отсутствие доказательств превосходства оригинальных препаратов над генериками (рис. 2), ввиду большого разброса ДИ различий между генериками и оригинальными препаратами разных фармакологических классов также не отмечалось.

Кроме того, в этом же систематическом обзоре проведен анализ мнений о целесообразности использования генерических препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в 43 редакционных статьях. Из этих редакционных статей в 23 (53%) выражалось отрицательное мнение о взаимозаменяемости генериков и оригинальных лекарств по сравнению с 12 (28%), которые поощряли замену на генерики; в остальных 8 статьях авторы не пришли к выводу о взаимозаменяемости. Среди редакционных статей, посвященных препаратам с узким терапевтическим индексом, в 12 (67%) была высказана отрицательная точка зрения и только в 4 (22%) – поддержка в пользу замены генериками [10].

Следующий метаанализ 2016 г. включал 74 РКИ (за период до 2014 г.), в которых проводилось изучение эффективности и побочных эффектов [11]. Характеристика классов препаратов: 12 РКИ по ИАПФ (эналаприл, каптоприл, рамиприл), 5 РКИ по антикоагулянтам (варфарин), 17 РКИ по антиагреганту (клопидогрел), 11 РКИ по β-адреноблокаторам (метопролол, бисопролол, карведилол, атенолол, пропранолол), 7 РКИ по блокаторам кальциевых каналов (амлодипин, верапамил, дилтиазем), 13 РКИ по диуретикам (фуросемид, гидрохлоротиазид/триамтерен), 6 РКИ по статинам (симвастатин, аторвастатин), 3 РКИ по другим препаратам. Для оценки различий в эффективности использовали совокупный эффект (как в предыдущем метаанализе), в том числе для мягких (53 РКИ) и твердых (3 РКИ) исходов. Суммарная разница величины эффекта составила 0,01 (ДИ -0,05–0,08) для мягких клинических исходов и не показала статистической значимости ни по одному классу кардиоваскулярных препаратов (рис. 3). Оценку разницы величины эффекта для твердых исходов удалось провести только по трем РКИ с клопидогрелом,

Рис. 4. Метаанализ, оценивающий эффективность по частоте обращений в стационар и клиническому эффекту генерических и оригинальных препаратов, используемых при сердечно-сосудистых заболеваниях (адаптировано из [12]).



она составила -0,06 (ДИ -0,71–0,59). Метаанализ 29 РКИ по оценке легких/умеренных нежелательных явлений также показал лишь незначительные различия – совокупный размер эффекта составил 0,07 (ДИ -0,06–0,20). Оценка серьезных побочных эффектов была проведена в 47 РКИ и показала 5 случаев из 2074 пациентов, принимавших генерики, и 3 случая из 2076 пациентов, принимавших оригинальные препараты (отношение рисков – ОР 1,69, ДИ 0,40–7,20). Этот метаанализ усиливает доказательства клинической эквивалентности оригинальных и генерических кардиоваскулярных препаратов.

Таким образом, результаты данного систематического обзора и метаанализа показали, что использование генериков вместо оригинальных кардиоваскулярных препаратов не сопровождалось потерей эффективности или безопасностью. С учетом большей мощности по включению, в 10–15 раз больше пациентов, получавших ИАПФ, антиагреганты, статины, получены еще более убедительные подтверждения эквивалентности генериков в сравнении с предшествующим систематическим обзором.

Самый последний систематический обзор по сравнению эффективности и безопасности генериков и оригинальных кардиоваскулярных препаратов включал 72 исследования (за период с 1984 по 2018 г.) с участием более 1 млн пациентов (средний возраст 65 ± 10 лет), и его результаты несколько отличались от предшествующих [12]. Наиболее частыми фармакологическими классами в анализе были антиагреганты (клопидогрел, 20 РКИ), антикоагулянты (варфарин, 13 РКИ), статины (аторвастатин, симвастатин и другие, 16 РКИ), β -адреноблокаторы (метопролол, бисопролол, карведилол, 7 РКИ), ИАПФ (эналаприл, периндоприл, рамиприл, 6 РКИ), блокаторы рецепторов ангиотензина II – БРА (лозартан, валсартан, кандесартан, 5 РКИ), блокаторы кальциевых каналов (амлодипин, нифедипин, верапамил, 4 РКИ), антиаритмики (амиодарон, 1 РКИ), тиазиды (1 РКИ). Первичные исходы включали оценку частоты обращения в стационары по любой причине (включая консультации в отделении неотложной помощи, госпитализацию) или по сердечно-сосудистым заболеваниям, а также клинические показатели (уровень АД, частота сердечных сокращений, липидов и т.д.). В целом 60% исследований не показали различий между генериками и оригинальными препаратами по эффективности или безопасности, в то время как 26% исследований выявили преимущества оригинальных препаратов; 13% исследований не дали окончательных результатов, и только в 1% исследований пришли к выводу, что генерики имеют лучшую эффективность. Проведенный метаанализ первичных исходов выявил достоверное увеличение риска для генериков по общей частоте обращений в стационар (ОР 1,10; $p=0,0003$) и по

любой причине (ОР 1,14; $p=0,0004$), но не по сердечно-сосудистым заболеваниям (рис. 4). Вместе с тем проведение анализа только по результатам РКИ не выявило различий по частоте обращений в стационар между генериками и оригинальными препаратами (ОР 0,92, ДИ 0,63–1,34). Метаанализ частоты обращений в стационар для отдельных фармакологических классов не показал различий для антиагрегантов (ОР 1,08, ДИ 0,90–1,29) и статинов (ОР 0,93, ДИ 0,86–1,02), но различия были значимы для антикоагулянтов (ОР 1,09, ДИ 1,03–1,14). В то же время в метаанализе величины эффекта по показателям агрегации тромбоцитов, международного нормализованного отношения (МНО) и уровню систолического АД (САД) не обнаружено достоверной разницы между генериками и оригинальными препаратами (см. рис. 4), что свидетельствует о сходной эффективности.

Таким образом, в данном метаанализе применение генериков сопровождалось повышенным риском (на 10%) обращения в связи с неблагоприятными исходами по сравнению с оригинальными препаратами. Преимуществом анализа является использование исследований реальной клинической практики для сравнительной оценки клинической эквивалентности генериков и оригинальных препаратов, тем более при отсутствии крупных по мощности РКИ по изучению терапевтической эквивалентности.

Результаты опубликованных метаанализов по сравнительной оценке эффективности генериков и оригинальных кардиоваскулярных препаратов основаны на очень неоднородных исследованиях, и доказательств недостаточно. Генерики показали отсутствие существенных различий по величине клинического эффекта (мягкие исходы) для многих фармакологических классов, но при использовании других исходов (например, частота обращений и госпитализаций) прослежена тенденция к небольшому повышению рисков для препаратов-генериков, а сравнение эффективности по отдаленным сердечно-сосудистым исходам в метаанализах не проведено.

Для дальнейшего рассмотрения вопроса терапевтической эквивалентности генериков и оригинальных препаратов в кардиологии необходимо обратиться к доказательным данным по отдельным фармакологическим классам препаратов, в частности с оценкой отдаленных результатов.

Оценка генериков антигипертензивных препаратов

Для изучения терапевтической эквивалентности генериков и оригинальных антигипертензивных препаратов выполнен ряд крупных когортных исследований с учетом влияния на отдаленные исходы и эффекты замены.

В популяционном исследовании «случай–контроль», в которое была включена когорта из 78 520 пациентов из Ломбардии (Италия) в возрасте 18 лет и старше, проводилось сравнение эффективности генерических и оригинальных антигипертензивных препаратов для предотвращения сердечно-сосудистых исходов [13]. Включались пациенты с артериальной гипертензией, которые в предшествующие 5 лет не принимали антигипертензивные препараты и не имели сердечно-сосудистых осложнений; длительность наблюдения составила не менее 1 года, средний период наблюдения – 6 лет. Выявлялись случаи развития сердечно-сосудистых исходов (коронарных, цереброваскулярных) с подтвержденной госпитализацией; контролем служили пациенты без осложнений в течение периода наблюдения. Оценивали частоту замены терапии с оригинального препарата на генерики (или наоборот) и процент дней с применением генерических препаратов. Всего выявлено 2206 случаев сердечно-сосудистых осложнений, или 47 случаев на 10 тыс. человеко-лет, тип препарата (генерический или оригинальный) и количество дней применения генериков существенно не различались между случаями и контролем. Не получено доказательств,

что пациенты, которые начали принимать генерики, имели больший риск развития сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с терапией оригинальными препаратами (ОР 0,86, ДИ 0,63–1,17). По сравнению с пациентами, которые получали терапию только оригинальными препаратами, эффект замены бренд-генерик или генерик-бренд или применение только генерических препаратов не выявило влияния на риск осложнений: ОР 1,18 (ДИ 0,96–1,47), ОР 0,87 (ДИ 0,63–1,21) и ОР 1,08 (ДИ 0,80–1,46) соответственно. Основной вывод исследования: начало лечения генерическими или оригинальными антигипертензивными препаратами оказывает аналогичное влияние на риск госпитализаций по поводу коронарных и цереброваскулярных исходов, и риск существенно не изменяется при эффекте замены препаратов.

В другом итальянском когортном исследовании изучалась частота прекращения антигипертензивной терапии у 101 618 пациентов, впервые получавших монотерапию генериками или оригинальными препаратами [14]. Вторичным исходом учитывали частоту модификации терапии (изменение или добавление препарата); длительность наблюдения пациентов составила 1 год. Частота назначения оригинального препарата была выше, чем у генериков (64% против 36%). Частота прекращения приема оригинального препарата оказалась достоверно выше, чем для генериков (60 и 55% соответственно, $p < 0,0001$), однако после корректировки по основным влияющим факторам (пол, возраст, коморбидность) различий не отмечено, и риск прекращения приема генериков в сравнении с оригинальными препаратами оставался равным 1,00 (ДИ 0,98–1,02). Частота модификации первоначальной монотерапии затрагивала около 1/3 пациентов и на 2% чаще на фоне генериков, чем на фоне оригинальных препаратов (33% против 31%; $p < 0,0001$), хотя это различие не может быть клинически значимым и скорее указывает на терапевтическую эквивалентность препаратов в реальной практике.

В крупном когортном исследовании в США ($n > 3\,500\,000$) также проведена оценка клинической эффективности применения оригинальных препаратов и генериков, в том числе для трех антигипертензивных препаратов (амлодипин, амлодипин/безазеприл, квинаприл, их доля – около 100 тыс. пациентов) [15]. Эффективность оценивали по отдаленному исходу в виде комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, реваскуляризация коронарных артерий). Результаты анализа показали меньший риск наступления комбинированного исхода при применении генериков: ОР 0,78 (ДИ 0,73–0,83) для амлодипина и ОР 0,75 (ДИ 0,68–0,83) для амлодипина/безазеприла и сопоставимый риск квинаприла (ОР 0,88, ДИ 0,72–1,07).

Еще в одном когортном исследовании в Китае изучали долгосрочную эффективность антигипертензивных препаратов-генериков и оригинальных препаратов [16]. Участвовали 7955 пациентов с артериальной гипертензией, в ходе проспективного наблюдения в среднем 2,5 года оценивали степень снижения АД, частоту достижения целевого уровня АД и частоту сердечно-сосудистых исходов. Не выявлено значимых различий между генериками и оригинальными препаратами по степени снижения САД (-7,1 мм рт. ст. против -7,9 мм рт. ст. соответственно). Генерические препараты имели сопоставимую эффективность снижения АД по сравнению с оригинальными лекарствами среди пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (с диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями). Вместе с тем среди пациентов в возрасте < 60 лет оригинальные препараты показали больший эффект снижения САД (разница 1,5 мм рт. ст.; $p = 0,03$) и более высокую частоту контроля АД (47% против 41%; $p = 0,02$) по сравнению с генериками. Сравнение частоты отдаленных сердечно-сосудистых исходов не выявило различий между генериками и оригинальными препаратами

(ОР 0,75, ДИ 0,54–1,03; $p = 0,08$). Кроме того, была показана экономическая эффективность применения генериков со среднегодовой дополнительной рентабельностью в размере 315,4 дол. США на 1 мм рт. ст. снижения САД у 1 пациента по сравнению с оригинальными препаратами.

Группа исследователей из Канады проводила оценку эффективности БРА для трех оригинальных препаратов (лозартан, валсартан, кандесартан) и 16 генериков в двух последовательных исследованиях. В первом исследовании в большой когорте пациентов ($n = 136\,177$) учитывали частоту госпитализаций или консультаций в отделениях неотложной помощи в течение 3 лет [17]. Результаты показали клинически значимое увеличение частоты исходов при переходе на использование генериков БРА: на 8% для лозартана ($p = 0,0643$), на 11,7% для валсартана ($p < 0,0001$) и на 14,0% для кандесартана ($p < 0,0001$). Во втором исследовании в когорте ($n = 58\,868$) учитывали частоту госпитализаций, обращений в отделения неотложной помощи и смерть в течение 1 года [18]. По всем исходам для генериков БРА не выявлено существенного влияния на риск (ОР около 1,00), кроме более высокого риска госпитализации после перехода на генерик валсартана (ОР 1,26, ДИ 1,14–1,39) и более низкого риска смерти после перехода на генерик кандесартана (ОР 0,57, ДИ 0,37–0,88), последний результат объяснялся лучшими результатами биодоступности генериков кандесартана.

В крупном наблюдательном исследовании в Австрии в когорте 986 149 пациентов оценивали частоту сердечно-сосудистых исходов для антигипертензивных препаратов за период с 2007 по 2012 г. [19]. Список состоял из 12 антигипертензивных препаратов (монопрепаратов или комбинированных) – метопролол, бисопролол, небиволол, карведилол, амлодипин, эналаприл, лизиноприл, рамиприл, эналаприл/диуретик, лизиноприл/диуретик, рамиприл/диуретик, лозартан/диуретик. Пациентов включали в исследование после назначения нового препарата, и наблюдение продолжалось не менее 6 мес; общее количество наблюдений составило 1 920 544 пациенто-лет. Оценивали исходы по частоте общей смертности и главных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, транзиторная ишемическая атака). По всем 12 антигипертензивным препаратам число смертей составило 53,8 на 1 тыс. пациенто-лет для оригинальных лекарств, а соответствующий показатель для генериков – 30,2; после корректировки по влияющим факторам пациентов в группах показатели заболеваемости составили 45,8 и 40,6 соответственно. Кумулятивная 5-летняя выживаемость для оригинальных препаратов и генериков была равна 77,8 и 85,9%, скорректированные показатели – 79,8 и 82,7% соответственно. Скорректированный риск смерти в общей когорте свидетельствовал в пользу генериков – ОР 1,15 (ДИ 1,06–1,26), причем в подгруппах без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний ОР 1,47 (ДИ 1,31–1,64), а с анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний ОР 1,10 (ДИ 1,01–1,20). Частота сердечно-сосудистых событий также оказалась несколько выше для оригинальных препаратов в сравнении с генериками (72,3 и 64,1 на 1 тыс. пациенто-лет соответственно), скорректированный относительный риск был на 13% в пользу генериков (ОР 1,13, ДИ 1,07–1,20). Анализ частоты исходов для большинства препаратов показал преимущество генериков (ОР $> 1,0$), кроме бисопролола и небиволола (ОР $< 1,0$). По частоте прекращения лечения преимущество также было на стороне генериков (скорректированный ОР 1,23, ДИ 1,05–1,44).

Заслуживают внимания исследования, в которых изучалась частота обратного возврата на оригинальный препарат при использовании генериков, в том числе для кардиоваскулярных средств. Так, в двух наблюдательных ретроспективных когортных исследованиях, использовавших для анализа административную базу данных США,

проводилась такая оценка для симвастатина, амлодипина и квинаприла [20, 21]. Первое исследование выполнено в небольшой когорте ($n=5542$) с долей получавших амлодипин 24,4% и симвастатин 9,8%. Исследование выявило, что частота возврата на оригинальный препарат была достоверно выше для симвастатина – 47% (ОР 1,81; $p<0,05$) и меньше для амлодипина (ОР 0,27; $p<0,05$) [20]. Во втором, более крупном, исследовании ($n>200$ тыс.) выявлено, что лишь 8 из 100 пациентов, перешедших на прием генериков, вернулись на оригинальные лекарственные препараты в течение 1 года [21].

Таким образом, проведенные исследования по оценке генериков разных классов антигипертензивных препаратов показали как минимум сопоставимую эффективность как по степени снижения АД и частоте контроля уровня АД, так и по частоте отдаленных сердечно-сосудистых исходов; в отдельных случаях эффективность генериков даже преобладала над оригинальными препаратами.

Оценка генериков варфарина

Варфарин является наиболее часто используемым антикоагулянтом для предотвращения тромбозомболических осложнений, в частности у пациентов с фибрилляцией предсердий. Варфарин относится к препаратам с узким терапевтическим индексом, что представляет дополнительную проблему в случаях использования генериков.

В 2011 г. опубликован систематический обзор клинических исследований, в которых сравнивались оригинальные препараты варфарина и 6 генериков [22]. В обзор включено 11 исследований с участием более 40 тыс. пациентов (5 РКИ и 6 наблюдательных исследований). Во всех 5 РКИ не выявлено достоверных различий как по средней разнице показателя МНО после перехода на генерики варфарина, так и по всем клиническим исходам, включая количество тромбозомболических осложнений и кровотечений, которые были одинаковыми во время лечения любым из этих препаратов, а также частоте коррекции дозировки варфарина. Результаты обсервационных исследований более противоречивы, поскольку предполагают разные особенности различных генериков варфарина. В этих наблюдательных исследованиях показатели МНО и количество тромбозомболических и геморрагических осложнений были аналогичными в исследованиях, в которых сравнивали оригинальные препараты и переход на генерик. Однако в одном обсервационном исследовании сообщалось об изменении терапевтического контроля МНО после перехода на генерик варфарина.

Вместе с тем авторы систематического обзора заключили, что генерики варфарина могут быть такими же эффективными и безопасными, как и оригинальные препараты, однако при переходе на использование генерика может быть целесообразным более тщательный мониторинг индивидуального ответа МНО.

В одном из последних опубликованных наблюдательных исследований (Канада), выполненном на большой когорте пациентов ($n=280\ 158$), получавших оригинальный препарат или генерик варфарина за период с 1996 по 2016 г., оценивали частоту исходов (госпитализация или консультация в отделениях неотложной помощи) [23]. В течение 15 лет после появления генериков варфарина частота посещений больницы была на 10% выше для генериков, чем для оригинальных препаратов, что подтверждено в анализах подгрупп пациентов с коморбидностью.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о наличии некоторых различий в эффективности генериков и оригинальных препаратов варфарина, что может зависеть от конкретного торгового наименования. Поэтому, с учетом вариабельности показателя МНО, при переводе пациента на использование генерика необходим тщательный лабораторный мониторинг.

Оценка генериков клопидогрела

Клопидогрел широко используется для предотвращения атеротромботических событий. С 2011 г. на рынке появились генерические препараты. После выхода на рынок генериков клопидогрела появился интерес к изучению их терапевтической эффективности в сравнении с оригинальным препаратом. Так, через 2 года после выхода генериков клопидогрела проведены систематический обзор и мета-анализ исследований по сравнению эффективности оригинального препарата с 3 генериками у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [24]. В анализ включено 3 исследования (2 РКИ и 1 когортное исследование, $n=760$). Первичными исходами стали основные сердечно-сосудистые события (смертность, инфаркт миокарда, инсульт, транзиторная ишемическая атака, госпитализация по стенокардии, реваскуляризация); вторичными исходами стали такие неблагоприятные явления, как кровотечение, первичное внутримозговое кровоизлияние, отмена препарата. Эффективность оригинального препарата показала сопоставимость с генериками клопидогрела для основных сердечно-сосудистых событий (ОР 1,01, ДИ 0,67–1,52) и смертности (ОР 1,03, ДИ 0,15–7,23). Анализ частоты неблагоприятных явлений также не выявил различий между оригинальным и генерическими препаратами (ОР 0,85, ДИ 0,49–1,48), достоверных различий по частоте кровотечений и частоте отмены между препаратами не наблюдалось.

Дополняют данные систематического обзора результаты крупного наблюдательного когортного исследования в Канаде по оценке эффективности оригинального препарата и генериков клопидогрела у пациентов, госпитализированных с острым коронарным синдромом (ОКС) за период с 2009 по 2014 г. [25]. В исследование включены 24 530 пациентов с ОКС, которым при выписке из больницы назначен Плавикс ($n=12\ 643$) или генерик ($n=11\ 887$). Средний возраст пациентов – 77 лет. Первичным исходом учитывалась частота комбинированной конечной точки – смерть и госпитализация в связи с ОКС через 1 год; оценивались также вторичные исходы (инсульт, транзиторная ишемическая атака, кровотечение). Через 1 год после выписки у 17,6% пациентов, получавших Плавикс, и у 17,9% пациентов, получавших генерик, наблюдался первичный исход (ОР 1,02, ДИ 0,96–1,08). Существенных различий между показателями смертности, госпитализации, ОКС, инсульта, транзиторной ишемической атаки или кровотечений не наблюдалось. Таким образом, генерический препарат не уступал оригинальному по профилактике главных сердечно-сосудистых осложнений.

Оценка генериков статинов

В нескольких достаточно крупных наблюдательных исследованиях изучали сравнительную эффективность оригинальных статинов и генериков как по гиполипидемическому эффекту, так и по влиянию на отдаленные сердечно-сосудистые события.

В популяционном когортном исследовании в Италии за 2008–2011 гг. проводили сравнение отдаленных результатов эффективности применения генериков и бренда симвастатина у 13 799 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [26]. Изучали два исхода: частоту прекращения лечения и частоту госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий. Результаты наблюдения пациентов не установили различий между генериком и брендом ни по одному из исходов (ОР 0,98, ДИ 0,94–1,02 и ОР 0,98, ДИ 0,79–1,22 соответственно).

В другом популяционном когортном исследовании в Канаде за 2008–2012 гг. изучалось влияние оригинального аторвастатина и генериков на отдаленные сердечно-сосудистые исходы у 15 726 пациентов, перенесших ОКС [27]. Основным исходом учитывали смерть и рецидив заболевания в течение 1 года. Анализ данных не выявил разли-

чий в частоте комбинированного исхода между пациентами, получавшими генерики и оригинальный аторвастатин (ОР 1,00, ДИ 0,93–1,08).

Вместе с тем в одном наблюдательном когортном исследовании в Испании (n=13 244) получены противоположные результаты по эффективности оригинальных статинов и генериков (аторвастатина, симвастатина) [28]. Пациентов включали в исследование за 2010–2012 гг. и наблюдали в течение 5 лет. Изучали несколько исходов: частоту развития сердечно-сосудистого события/смерти, частоту прекращения/отказа от лечения или переход на другой препарат. Результаты данного исследования выявили худшие исходы в группе генериков статинов. Так, приверженность приему генериков по доле дней терапии была достоверно меньше в сравнении с приемом оригинальных препаратов (61,5% против 65,1%; $p<0,001$). Клинический гиполипидемический эффект на фоне приема генериков проявлялся меньшим снижением липопротеидов низкой плотности (-13,6 мг/дл против -17,0 мг/дл соответственно; $p<0,001$) и меньшей частотой достижения целевых уровней (39,2% против 42,0%, ОР 0,87; $p=0,003$). Анализ частоты сердечно-сосудистых событий через 5 лет наблюдения показал увеличение риска на 31% (ОР 1,31, ДИ 1,15–1,50; $p<0,001$).

Наиболее крупные наблюдательные исследования по сравнительной оценке оригинальных препаратов и генериков статинов подтвердили сопоставимость результатов по отдаленной эффективности [19, 29].

В описанном наблюдательном исследовании в Австрии еще была проведена сравнительная оценка генериков и оригинальных препаратов статинов (симвастатина и флувастатина) в когорте 47 359 пациентов [19]. Оценивали исходы по частоте общей смертности и главных сердечных и цереброваскулярных событий (инфаркт миокарда, инсульт, транзиторная ишемическая атака); длительность наблюдения составила не менее 6 мес и соответствовала 93 952 пациенто-лет. Скорректированные показатели смертности среди пациентов, принимающих оригинальные или генерические статины, были сопоставимыми – 20,8 и 17,8 случаев на 1 тыс. пациенто-лет соответственно (ОР 1,13, ДИ 0,86–1,47); показатель частоты главных сердечно-сосудистых событий оказался выше для оригинальных препаратов – 53,1 и 44,4 на 1 тыс. пациенто-лет соответственно (ОР 1,20, ДИ 1,05–1,38). Кумулятивная 5-летняя выживаемость соответствовала 86,6 и 91,1%, что не имело достоверных различий между группами препаратов статинов. При анализе подгрупп пациентов с отсутствием анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний риски смерти и заболеваемости были существенно большими для оригинальных препаратов (ОР 1,64 и 1,60; $p<0,0001$), но не имели значимости в подгруппе с анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 1,08 и 1,16). Частота прекращения приема оригинальных препаратов оказалась выше в сравнении с генериками (ОР 43,4% против 27,6%, ОР 1,809), что особенно проявилось для симвастатина (ОР 1,80, ДИ 1,63–1,99).

Близкие результаты получены в наиболее крупном исследовании в США за 2006–2008 гг. при сравнении эффективности нескольких оригинальных статинов и генериков (симвастатина, ловастатина, правастатина) в большой когорте пациентов (n=90 111) [29]. В исследовании изучали частоту отдаленных сердечно-сосудистых событий (комбинированный исход: смертность, ОКС, инсульт), а также приверженность терапии статинами (по доле дней приема препарата в течение 1 года). У пациентов в группе генериков наблюдалось достоверное снижение частоты комбинированного исхода на 8% по сравнению с пациентами в группе оригинальных препаратов (ОР 0,92, ДИ 0,86–0,99), преимущественно за счет достоверного снижения частоты развития ОКС (ОР 0,92, ДИ 0,85–0,99). Приверженность в группе генериков статинов оказалась выше, чем в группе

оригинальных препаратов: доля дней на терапии составила 77 и 71% соответственно ($p<0,001$).

Таким образом, в большинстве крупных наблюдательных исследований при сравнительной оценке эффективности генериков статинов с оригинальными препаратами показано, что они имеют не худшие результаты, включая влияние на отдаленные клинические исходы и приверженность терапии.

Заключение

Проблема использования генериков в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями актуальна не одно десятилетие. Недавние опросные исследования свидетельствуют об обеспокоенности врачей, фармацевтов и пациентов, которая не уменьшается в связи с постоянным ростом сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в мире [30]. В то же время глобальная политика в области использования фармацевтических продуктов за последнее десятилетие продолжает тенденцию внедрения и увеличения потребления генериков [31].

Вместе с тем изучение генериков только на основании эквивалентности оригинальным препаратам по биодоступности не позволяет говорить об их полной взаимозаменяемости в аспекте терапевтической эффективности и безопасности, тем более что многие кардиоваскулярные препараты относятся к категории лекарств с небольшой терапевтической широтой. Однако доказательных данных по сравнительной оценке генериков и оригинальных кардиоваскулярных препаратов по-прежнему недостаточно, хотя в последние годы стали появляться достаточно крупные наблюдательные исследования в этой области.

Представленные в научном обзоре данные по изучению клинической эффективности генериков и оригинальных препаратов не всегда однозначны по своим результатам, хотя в большинстве из них и в метаанализах подтверждается сопоставимость (в частности, по мягким исходам). Наибольшую ценность представляют результаты крупных наблюдательных исследований с участием десятков или сотен тысяч пациентов и оценивающих отдаленные исходы не в условиях РКИ, а в реальной клинической практике. Большинство таких исследований показывает, что генерики имеют не худшую эффективность, иногда даже превосходят таковую оригинальных препаратов (например, разные классы антигипертензивных препаратов) и могут оправданно применяться в клинической практике.

Раскрытие информации. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. World Health Organization (WHO). Generic drugs. Geneva: WHO, 2015.
2. US Food and Drug Administration (FDA). Generic drugs. Silver Spring, MD: FDA, 2008. Approval of generic drugs.
3. European Medicines Agency (EMA). Questions and answers on generic medicines. Canary Wharf: EMA, 2011.

4. World Health Organization (WHO). WHO drug information. Vol. 28, No. 1. Geneva: WHO, 2014. Available at: https://www.who.int/medicines/publications/druginformation/DI_28-1_web.pdf?ua=1. Accessed: 21.06.2015.
5. Cameron A, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM, Laing RO. Switching from originator brand medicines to generic equivalents in selected developing countries: how much could be saved? *Value Health*. 2012;15(5):664-73. DOI:10.1016/j.jval.2012.04.004
6. Dunne S, Shannon B, Dunne C, Cullen W. A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, using Ireland as a case study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2013;14:1. DOI:10.1186/2050-6511-14-1
7. Dunne SS, Dunne CP. What do people really think of generic medicines? A systematic review and critical appraisal of literature on stakeholder perceptions of generic drugs. *BMC Med*. 2015;13:173. DOI:10.1186/s12916-015-0415-x
8. Dunne SS. What Do Users of Generic Medicines Think of Them? A systematic review of consumers' and patients' perceptions of, and experiences with, generic medicines. *Patient*. 2016;9(6):499-510. DOI:10.1007/s40271-016-0176-x
9. Colgan S, Faasse K, Martin LR, et al. Perceptions of generic medication in the general population, doctors and pharmacists: a systematic review. *BMJ Open*. 2015;5(12):e008915. DOI:10.1136/bmjopen-2015-008915
10. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(21):2514-26. DOI:10.1001/jama.2008.758
11. Manzoli L, Flacco ME, Boccia S, et al. Generic versus brand-name drugs used in cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(4):351-68. DOI:10.1007/s10654-015-0104-8
12. Leclerc J, Thibault M, Gonella JM, et al. Are generic drugs used in cardiology as effective and safe as their brand-name counterparts? A systematic review and meta-analysis. *Drugs*. 2020;80(7):697-710. DOI:10.1007/s40265-020-01296-x
13. Corrao G, Soranna D, Merlino L, Mancina G. Similarity between generic and brand-name antihypertensive drugs for primary prevention of cardiovascular disease: evidence from a large population-based study. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(10):933-9. DOI:10.1111/eci.12326
14. Corrao G, Soranna D, La Vecchia C, et al. Medication persistence and the use of generic and brand-name blood pressure-lowering agents. *J Hypertens*. 2014;32(5):1146-53; discussion 1153. DOI:10.1097/HJH.0000000000000130
15. Desai RJ, Sarpatwari A, Dejene S, et al. Comparative effectiveness of generic and brand-name medication use: A database study of US health insurance claims. *PLoS Med*. 2019;16(3):e1002763. DOI:10.1371/journal.pmed.1002763
16. Zhang SY, Tao LY, Yang YY, et al. Evaluation of blood pressure lowering effect by generic and brand-name antihypertensive drugs treatment: a multicenter prospective study in China. *Chin Med J (Engl)*. 2021;134(3):292-301. DOI:10.1097/CM9.0000000000001360
17. Leclerc J, Blais C, Rochette L, et al. Impact of the Commercialization of three generic angiotensin II receptor blockers on adverse events in Quebec, Canada: a population-based time series analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(10):e003891. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.117.003891
18. 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;20(2):135-45. DOI:10.1007/s40268-020-00307-2
19. Tian Y, Reichardt B, Dunkler D, et al. Comparative effectiveness of branded vs. generic versions of antihypertensive, lipid-lowering and hypoglycemic substances: a population-wide cohort study. *Sci Rep*. 2020;10(1):5964. DOI:10.1038/s41598-020-62318-y
20. Hansen RA, Qian J, Berg R, et al. Comparison of generic-to-brand switchback rates between generic and authorized generic drugs. *Pharmacotherapy*. 2017;37(4):429-37. DOI:10.1002/phar.1908
21. Desai RJ, Sarpatwari A, Dejene S, et al. Differences in rates of switchbacks after switching from branded to authorized generic and branded to generic drug products: cohort study. *BMJ*. 2018;361:k1180. DOI:10.1136/bmj.k1180
22. Dentali F, Donadini MP, Clark N, et al. Brand name versus generic warfarin: a systematic review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2011;31(4):386-93. DOI:10.1592/phco.31.4.386
23. Leclerc J, Blais C, Rochette L, et al. Trends in hospital visits for generic and brand-name warfarin users in Québec, Canada; a population-based time series analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2019;19(3):287-97. DOI:10.1007/s40256-018-0309-9
24. Caldeira D, Fernandes RM, Costa J, et al. Branded versus generic clopidogrel in cardiovascular diseases: a systematic review. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013;61(4):277-82. DOI:10.1097/FJC.0b013e31827e5c60
25. Ko DT, Krumholz HM, Tu JV, et al. Clinical outcomes of Plavix and generic clopidogrel for patients hospitalized with an acute coronary syndrome. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11(3):e004194. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004194
26. Corrao G, Soranna D, Arfè A, et al. Are generic and brand-name statins clinically equivalent? Evidence from a real data-base. *Eur J Intern Med*. 2014;25(8):745-50. DOI:10.1016/j.ejim.2014.08.002
27. Jackevicius CA, Tu JV, Krumholz HM, et al. Comparative effectiveness of generic Atorvastatin and Lipitor® in patients hospitalized with an acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(4):e003350. DOI:10.1161/JAHA.116.003350
28. Sicras-Mainar A, Sánchez-Álvarez L, Navarro-Artieda R, Darbà 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;17(1):277. DOI:10.1186/s12944-018-0918-y
29. Gagne JJ, Choudhry NK, Kesselheim AS, et al. Comparative effectiveness of generic and brand-name statins on patient outcomes: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2014;161(6):400-7. DOI:10.7326/M13-2942
30. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al.; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: Update from the GBD 2019 Study. *JACC*. 2020;76(25):2982-3021. DOI:10.1016/j.jacc.2020.11.010
31. Aitken M, Kleinrock M. Global medicines use in 2020: outlook and implications. USA: Parsippany, New Jersey, 2015.

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021