

# Проблема выбора: оригинальный препарат или дженерик? Акцент на розувастатин

Полякова О.А.\*, Остроумова О.Д.

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Увеличение продолжительности жизни населения и числа полиморбидных пациентов, имеющих сочетание двух и более заболеваний, в разных возрастных категориях, в том числе, и среди лиц молодого возраста, привело к значимому росту расходов на медицинское обслуживание в сфере общественного здравоохранения. Переход от оригинальных препаратов к непатентованным стал обычной мерой сдерживания этих затрат. Несмотря на то, что это важная цель для систем здравоохранения во всем мире, необходимо тщательно учитывать влияние этой практики на результаты лечения пациентов. В некоторых случаях дженерики могут представлять собой подходящую альтернативу брендовым продуктам, но это не всегда так. В частности, в исследованиях продемонстрировано, что смена препарата может отрицательно сказаться не только на приверженности пациентов к лечению, но и на клинических исходах и последующем увеличении общей стоимости лечения, поэтому применение дженериков в клинической практике до сих пор вызывает настороженность и опасения и врача, и пациента. В связи с высокой распространенностью как во всем мире, так и в России дислипидемии и гиперхолестеринемии, в настоящем обзоре проблема выбора оригинального препарата или дженерика описывается на примере такого гиполипидемического средства, как розувастатин. Согласно многочисленным исследованиям, розувастатин является одним из наиболее сильнодействующих и широко назначаемых статинов. Учитывая, что большинство клинически значимых эффектов этого препарата продемонстрировано в отношении его оригинальной формы, в обзоре подчеркивается важность назначения оригинального препарата розувастатина в рутинной клинической практике.

**Ключевые слова:** биоэквивалентность, безопасность, оригинальный препарат, дженерик, розувастатин.

**Для цитирования:** Полякова О.А., Остроумова О.Д. Проблема выбора: оригинальный препарат или дженерик? Акцент на розувастатин. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(2):225-230. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-10.

## The problem of choice: original drug or generic? Emphasis on rosuvastatin

Polyakova O.A.\*, Ostroumova O.D.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

An increase in the life expectancy of the population and the number of polymorbid patients with a combination of two or more diseases in different age categories, including among young people, has led to a significant increase in the cost of medical care in the field of public health. The transition from original drugs to generic ones has become a common measure to contain these costs. While this is an important goal for healthcare systems around the world, the impact of this practice on patient outcomes needs to be carefully considered. In some cases, generics may represent a suitable alternative to branded products, but this is not always the case. In particular, studies have shown that changing the drug can negatively affect not only patients' adherence to treatment, but also clinical outcomes, and a subsequent increase in the total cost of treatment, therefore, the use of generics in clinical practice still causes caution and concerns on the part of both the doctor and the patient. Due to the high prevalence of dyslipidemia and hypercholesterolemia both worldwide and in Russia, in this review the problem of choosing an original drug or generic is described by the example of such a hypolipidemic agent as rosuvastatin. According to numerous studies, rosuvastatin is one of the most potent and widely prescribed statins. Considering that most of the clinically significant effects of this drug are demonstrated in relation to its original form, the review emphasizes the importance of prescribing the original drug rosuvastatin in routine clinical practice.

**Key words:** bioequivalence, safety, original drug, generic, rosuvastatin.

**For citation:** Polyakova O.A., Ostroumova O.D. The problem of choice: original drug or generic? Emphasis on rosuvastatin. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(2):225-230. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-10.

\*Corresponding Author (автор, ответственный за переписку): docpolyakova.olga@gmail.com

## Введение

Увеличение продолжительности жизни населения и числа полиморбидных пациентов, имеющих сочетание двух и более заболеваний в разных возрастных категориях, в том числе, и среди лиц молодого возраста, привело к значимому росту расходов на медицинское обслуживание в сфере общественного здравоохранения [1]. Этот процесс побудил поставщиков медицинских услуг и органы власти принять меры по минимизации затрат и максимальной экономии средств. Оригинальные лекарственные препараты (ЛП), как правило, на 30-60% дороже, чем их непатентованные аналоги –

дженерики [2,3]. В результате органы здравоохранения во всем мире начали поощрять широкое применение более дешевых непатентованных ЛП в качестве альтернативы брендовым продуктам. Однако, в отличие от оригинальных ЛП, всесторонние данные клинических испытаний не являются обязательными для утверждения дженериков национальными властями как в мире, так и в России [3,4]. При этом, если рандомизированное исследование, сравнивающее дженерики с оригинальными ЛП, все же проводится, то оно характеризуется относительно небольшими размерами выборки, достаточными для демонстрации биоэквивалентности, но по своей природе не способной обнаружить существенные различия в клинической эффективности [5], поэтому применение дженериков в клинической

Received/Поступила: 11.04.2022

Accepted/Принята в печать: 13.04.2022

практике до сих пор вызывает настороженность и опасения как со стороны врача и пациента [6]. Согласно систематическому обзору 52 исследований, 35% пациентов, 29% врачей и 28% фармацевтов считают дженерики менее эффективными, чем оригинальные ЛП [7]. Дженерики также часто считались менее качественными и менее безопасными, чем оригинальные ЛП [8].

### Оригинальный препарат или дженерик?

Основным условием для выпуска дженерика на фармацевтический рынок является его биоэквивалентность оригинальному ЛП [9]. При этом биоэквивалентность двух ЛП определяется их относительной сопоставимостью с точки зрения фармакокинетической и фармацевтической эквивалентности. В частности, ЛП являются биоэквивалентными, если фармакокинетические свойства сравниваемого соединения находятся в предписанных пределах по сравнению с эталонным соединением. Например, Управление по санитарному надзору за качеством медицинских продуктов и медикаментов США (с англ. «Food and Drug Administration», FDA) и Европейские нормативные акты считают ЛП биоэквивалентными, если достигнутая средняя максимальная концентрация, время достижения этой концентрации и площадь под кривой зависимости концентрации от времени для дженерика находятся в пределах 80-125% от аналогичных показателей для оригинального или инновационного ЛП [9, 10]. При этом для проведения таких испытаний ЛП два продукта должны быть фармацевтически эквивалентны в том смысле, что они содержат одинаковое количество активных ингредиентов, имеют одинаковую лекарственную форму и вводятся одним и тем же способом [11]. Предполагается, что наличие этих условий означает сопоставимость дженерика с оригинальным препаратом по качеству, назначению и клинической эффективности. Однако к предусмотренным FDA требованиям к биоэквивалентности непатентованных ЛП применяется ряд очень важных ограничений:

- *во-первых*, эти исследования проводятся на здоровых взрослых добровольцах, а не на пациентах в рамках терапевтических показаний, для которых используется препарат, следовательно, полученные данные не отражают каких-либо изменений, связанных с заболеванием, полом и возрастом [11-15];
- *во-вторых*, в этих исследованиях не измеряются соотношения активного соединения/ метаболита, что может быть очень важно для тех лекарств, где метаболит так же активен, как и исходное соединение [1];
- *в-третьих*, регулятивным требованием не является то, чтобы «неактивные» ингредиенты в непатентованной версии были идентичны ингредиентам оригинальной рецептуры [16,17], при этом даже не-

большие изменения или примеси в вспомогательных веществах, используемых в рецептуре, могут изменить свойства лекарства и привести к неожиданным неблагоприятным последствиям для всасывания, биодоступности, эффективности и безопасности ЛП [17,18]; некоторые вспомогательные вещества не переносятся некоторыми пациентами, включая глютен, а также некоторые красители [11]; кроме того, внешний вид, вкус, аллергенность, и срок годности могут отличаться у дженериков и оригинальных ЛП вследствие различий в составе соли или эфира активного ингредиента препарата [19,20];

- *в-четвертых*, непатентованные ЛП в составах с модифицированным и замедленным высвобождением могут не обладать теми же фармакокинетическими профилями, что и оригинальные ЛП [2].

Многие исследования, указывающие на положительные аспекты перехода с оригинального ЛП на прием дженерика, в основном сосредоточены на влиянии относительной дешевизны непатентованных ЛП на отношение к их эффективности [21,22]. При этом в некоторых отчетах показано, что пациенты не воспринимали дженерик как эффективный ЛП или работающий в принципе по сравнению с оригинальным ЛП [23,24]. Также отмечается, что переход на дженерики может повлиять на обычный режим приема лекарств пациентом и последующую его приверженность к терапии [25,26], приводя к изменениям клинических результатов, профиля безопасности и общих затрат на лечение [27-29]. При этом одной из основных проблем является то, что непатентованные ЛП часто имеют разные названия, размеры, формы, цвета, вкусы, запахи и упаковку, отличающих их друг от друга и от оригинальных ЛП, что может вызвать беспокойство, неуверенность и путаницу среди определенных групп пациентов и привести к снижению приверженности [29]. Так, подгруппы людей, состояние которых в течение длительного периода времени хорошо контролировалось при приеме оригинальных ЛП, те, кто получал лечение по поводу серьезных или хронических заболеваний, психических расстройств, принимавших несколько ЛП, а также пожилые люди имели менее благоприятное отношение к замене терапии дженериком [1].

В исследовании «Aston Medication Adherence Study» (AMAS) [30], проведенном в Великобритании, с целью установления степени несоблюдения приема назначенных дженериков при лечении дислипидемии, сахарного диабета 2 типа, гипотиреоза и профилактики тромбоза были опрошены пациенты амбулаторного звена. Почти все пациенты сообщили об изменениях в принимаемых ими лекарствах, включая изменение цвета полученных таблеток, изменение формы таблеток, изменение вкуса лекарств и изменение упаковки, и что это приводило к замешательству и дистрессу. Также

было отмечено, что низкая цена дженериков приравнивалась пациентами к плохому качеству [30].

В другом исследовании, проведенном в рамках первичной медико-санитарной помощи, было опрошено 804 пациента с артериальной гипертензией [23]. В результате 37% пациентов выразили общий скептицизм в отношении непатентованных препаратов, поскольку они были дешевле, 12% пациентов заявили об уменьшении эффекта лекарств после перехода на дженерик, а 13% сообщили о возникновении новых побочных эффектов.

## **Оригинальный ЛП розувастатин и его дженерики**

Гиперхолестеринемия является причиной ишемических инсультов, болезней сердца и 4,4 млн. смертей в год во всем мире [31]. Основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и атеросклероза считается повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), который преимущественно встречается у пациентов с гиперхолестеринемией [32].

Статины, также известные как ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А (ГМГ-КоА) редуктазы, в клинических исследованиях продемонстрировали наибольшую эффективность в снижении уровня ХС в сыворотке крови среди гиполипидемических препаратов и составляют основу фармакологического лечения дислипидемии и гиперхолестеринемии для предотвращения атеросклеротических ССЗ [33]. Текущие рекомендации по диагностике и лечению дислипидемий предписывают назначение высокоинтенсивной статинотерапии в максимально переносимых дозах, к которой относятся такие препараты (в порядке убывания гиполипидемического эффекта), как розувастатин (в дозах 5, 10, 15, 20 и 40 мг/сут), аторвастатин (в дозах 10, 20, 30, 40 и 80 мг/сут), питевастатин (в дозах 1, 2 и 4 мг/сут), симвастатин (в дозах 10, 20 и 40 мг/сут) и флувастатин (в дозах 40 и 80 мг/сут) [34], с целью достижения более низкого уровня ХС ЛНП для лиц с очень высоким сердечно-сосудистым риском, поскольку снижение ХС ЛНП ниже целевых значений, установленных в предыдущих рекомендациях, связано с меньшим числом случаев атеросклеротических ССЗ [34-36]. Также результаты 26 рандомизированных исследований с участием 170 000 пациентов показали, что снижение уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л снижает риск серьезных сосудистых событий на 22% и смертность от ишемической болезни сердца на 20% [37].

Розувастатин, аторвастатин, правастатин и симвастатин входят в число доступных статинов. Доказано, что розувастатин сравнительно более эффективен для снижения целевых уровней общего ХС и ХС ЛНП [38].

Розувастатин является одним из наиболее сильнодействующих и широко назначаемых статинов. Согласно данным Кокрейновского обзора 108 клинических исследований с участием 19596 пациентов розувастатин в дозе от 10 до 40 мг/сут вызывал снижение уровня ХС ЛНП на 46-55% [39]. При этом было выявлено сильное линейное дозозависимое влияние на общий ХС в крови, ХС ЛНП и ХС не-липопротеинов высокой плотности. Розувастатин также повышал уровень липопротеинов высокой плотности на 7%. При сравнении с аторвастатином розувастатин был примерно в три раза более эффективен в снижении уровня ХС ЛНП (то есть, для снижения уровня ХС на ту же величину необходимы в три раза более низкие дозы розувастатина) [39].

В исследовании «Direct Statin COmparison of LDL-C Values: an Evaluation of Rosuvastatin therapy compared with Atorvastatin» (DISCOVERY) [40], в котором сравнивалась эффективность аторвастатина и розувастатина, сообщалось, что 83,4% пациентов, принимавших розувастатин, достигли целевых уровней ХС ЛНП. О таком высоком проценте сообщалось даже в исследованиях, когда пациенты переходили с других статинов на розувастатин [41]. Важно отметить, что описанные результаты относились только к оригинальному ЛП розувастатина.

Розувастатин является гиполипидемическим средством, механизм действия которого обусловлен ингибированием ГМГ-КоА редуктазы – фермента, лимитирующего стадии синтеза ХС, снижающего выработку мевалоновой кислоты из ГМГ-КоА. Ингибирование ГМГ-КоА редуктазы приводит к увеличению количества рецепторов ЛНП на мембранах гепатоцитов и стимуляции катаболизма ЛНП, а также к снижению уровня высокочувствительного С-реактивного белка [42]. Помимо гиполипидемического действия, розувастатин обладает и плейотропными свойствами, включая ингибирование агрегации тромбоцитов, антикоагулянтное действие, уменьшение воспаления в атеросклеротической бляшке и улучшение функции эндотелия [42].

Розувастатин не подвергается экстенсивному метаболизму, примерно 10% дозы, меченной радиоактивным изотопом, выводится в виде метаболита. Фармакокинетические свойства статинов различаются, тем не менее, розувастатин уникален тем, что его период полувыведения составляет 19 часов, биодоступность – 20%, связывание с белками – 88%, он обладает гидрофильной растворимостью, метаболизируется CYP2C9 и в основном выводится с калом (90%) и только 10% с мочой [42].

Несмотря на то, что дженерики статинов, в частности розувастатина, были одобрены на основании их биоэквивалентности с оригинальными ЛП, их эффектив-

ность и безопасность по-прежнему вызывают серьезные опасения. Кроме того, при применении статинов эффективность в снижении уровня ХС ЛНП в сыворотке отражается в долгосрочном воздействии на сердечно-сосудистые события, поскольку только контролируемый уровень ЛНП приводит к снижению сердечно-сосудистых событий на 62% [43].

Так, в исследовании, включающем 10368 пациентов, обследованных в рамках первичной медико-санитарной помощи, оценивались клинические последствия перехода от гиполипидемической терапии розувастатином на другие препараты из этой группы [44]. Первичной конечной точкой являлось возникновение инфаркта миокарда (ИМ), средний период наблюдения составил 4-5 лет. В результате 2452 пациента (23,6%) были переведены с розувастатина на другое гиполипидемическое лечение: на аторвастатин 55,6%, на симвастатин 24,9%, на комбинацию симвастатин/эзетимиб 10,0% и 9,5% – на другие статины. За период наблюдения у 113 пациентов развился ИМ с общей частотой 6,7 ИМ/1000 пациенто-лет. Частота ИМ у пациентов, продолжающих принимать розувастатин, составила 6,3 ИМ/1000 пациенто-лет, тогда как у пациентов, перешедших на другие гиполипидемические препараты – 8,3 ИМ/1000 пациенто-лет. При проведении многомерного анализа с использованием метода пропорциональных рисков Кокса было установлено, что переход с розувастатина на другую гиполипидемическую терапию был независимым предиктором ИМ (отношение рисков 2,2; 95% доверительный интервал 1,4-3,5;  $p=0,001$ ) [44].

В этом контексте стоит отметить, что, несмотря на то, что лекарственная терапия в случае оригинального розувастатина выше по стоимости, чем в группе дженерика, косвенные затраты, связанные с сердечно-сосудистыми событиями, и общие затраты больше в группе дженерика, чем в группе оригинального розувастатина. Так, по данным S. Shaheen и соавт. затраты на сердечно-сосудистые события в группе оригинального розувастатина составили 5863558 египетских фунтов, а в группе дженериков — 6810180 египетских фунтов, общие затраты составили 9018808 и 9109210 египетских фунтов соответственно [38]. Ученые пришли к выводу, что реальная стоимость лечения дженериками розувастатина выше, чем оригинальным ЛП, если принять во внимание сердечно-сосудистые события [38].

В исследовании S.T. Monisha и соавт. [31] изучалось различие физических и химических параметров качества (изменение веса, содержание лекарственного средства, хрупкость и время распада), а также профиля растворения *in vitro* различных таблеток кальция розувастатина, доступных на рынке Бангладеш ( $n=9$ ) с использованием оригинального ЛП розувастатина в

качестве эталонного продукта. В результате исследование *in vitro* продемонстрировало, что четыре из девяти протестированных местных дженериков были фармацевтически неэквивалентны эталонному продукту, поскольку имели более низкую скорость растворения, чем у оригинального ЛП согласно коэффициентам различия и сходства (рассматривается как FDA, так и Европейским агентством по оценке лекарственных средств в качестве стандартных показателей для сравнения профилей растворения). Остальные пять непатентованных брендов находились в пределах допустимых пределов коэффициентов, но ни один из них не приблизился к сходству в профиле растворения к оригинальному ЛП. Ученые пришли к выводу, что на местном рынке доступно несколько дженериков кальция розувастатина, которые не следует использовать взаимозаменяемо с оригинальным ЛП [31].

Помимо фармацевтической эквивалентности и биоэквивалентности дженериков по отношению к оригинальным ЛП особое значение имеет изучение терапевтической эквивалентности. В настоящее время известно, что далеко не все дженерики статинов терапевтически эквивалентны оригинальным ЛП [45]. При этом следует отметить, что изучение терапевтической эквивалентности является весьма сложной задачей как с позиции разработки дизайна исследования, так и критической оценки полученных результатов. С точки зрения последнего наиболее показательными являются рандомизированные прямые сравнительные исследования, число которых весьма ограничено. Вместе с тем цель данных исследований состоит не в том, чтобы оспорить эффективность оригинального ЛП, а продемонстрировать сопоставимые результаты по достижению намеченных терапевтических задач, например, в случае применения статинов – сопоставимость гиполипидемического эффекта.

При анализе зарубежной и отечественной литературы нами было найдено несколько прямых сравнительных исследований терапевтической эквивалентности дженерика розувастатина по отношению к оригинальному ЛП.

Так, в 8-недельном рандомизированном сравнительном исследовании, включающем 158 пациентов со средним и выше сердечно-сосудистым риском, проводилось сравнение гиполипидемической эффективности дженерика розувастатина и оригинального ЛП в дозе 10 мг/сут [46]. В результате уровень достижения целевого уровня ХС ЛНП был выше в группе оригинального ЛП, хотя разница была статистически не значимой (77,1% против 75%,  $p=0,79$ ). Систолическое и диастолическое артериальное давление не изменилось в группе дженерика, тогда как в группе оригинального ЛП оно снизилось после лечения (со  $129\pm 15$  до  $125\pm 14$  мм рт. ст.,  $p=0,02$ ). Количество

нежелательных явлений составило 18 и 12 в группах дженерика и оригинального ЛП соответственно.

Другое 21-недельное открытое рандомизированное многоцентровое перекрестное исследование эффективности и безопасности дженерика розувастатина и оригинального ЛП (ПАРИТЕТ) включало 60 пациентов с диагнозом дислипидемии [47]. Первые 2 нед проводился отбор пациентов в исследование, после все участники были рандомизированы на 2 группы по 30 человек для приема дженерика или оригинального ЛП в течение 7 нед. Затем на протяжении 4 нед длился отмывочный период, после которого производилась смена препаратов: в первой группе, исходно принимавшей дженерик, назначался оригинальный ЛП, а во второй группе, исходно принимавшей оригинальный ЛП, назначался дженерик. Длительность терапии на втором этапе также составила 7 нед. По истечении этого срока в течение 1 нед производилась оценка полученных данных. В результате на первом этапе (первые 7 нед терапии) степень снижения уровня ХС ЛНП как в абсолютных, так и относительных значениях была выше в группе оригинального ЛП розувастатина по сравнению с группой дженерика:  $2,67 \pm 1,04$  против  $2,53 \pm 0,88$  ммоль/л ( $p=0,604$ ) и  $52,6 \pm 17,4\%$  против  $49,0 \pm 15,6\%$  (значения  $p$ -value не приведены) соответственно. Следует отметить, что исходные показатели липидного профиля (уровень общего ХС, ХС ЛНП, ХС высокой плотности и триглицеридов) авторами продемонстрированы не были. На втором этапе для групп «оригинальный препарат – дженерик» и «дженерик – оригинальный препарат» снижение концентрации ХС ЛНП в абсолютных значениях составило  $2,21 \pm 0,98$  и  $2,11 \pm 1,12$  ммоль/л ( $p=0,594$ ) соответственно, а в относительных –  $47,2 \pm 16,3\%$  и  $43,4 \pm 17,9\%$  (значения  $p$ -value не приведены) соответственно. Таким образом, авторы отмечают, что дженерик обладает терапевтической эквивалентностью оригинальному ЛП [47]. Тем не менее, важно заметить, что исходное назначение оригинального ЛП позволило достичь в абсолютном эквиваленте большего процента снижения уровня ХС ЛНП при переходе на дженерик, нежели наоборот.

Похожая ситуация, описывающая сложность оценки результатов исследований, направленных на изучение терапевтической эквивалентности дженерика розувастатина к оригинальному ЛП, наблюдается и в следующем открытом проспективном наблюдательном исследовании со сменой препарата, включающем 38

пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца [48]. В соответствии с дизайном исследования пациенты в течении первых 3 мес получали оригинальный ЛП в дозе 10-20 мг/сут, затем на последующие 3 мес они были переведены на прием дженерика в аналогичных дозах. Обследование, включающее оценку липидного профиля и ряд других биохимических показателей (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, С-реактивный белок, общий билирубин, глюкоза плазмы крови, креатинин, и креатинкиназа), проводилось исходно в начале исследования и в динамике через 3 и 6 мес. В результате на фоне терапии оригинальным ЛП розувастатина по прошествии 3 мес отмечалось статистически значимое снижение уровня общего ХС и ХС ЛНП по сравнению с исходными данными (соответственно:  $3,8 \pm 1,2$  против  $6,9 \pm 1,6$  ммоль/л,  $p=0,01$ ;  $1,78 \pm 0,8$  против  $3,47 \pm 1,0$  ммоль/л,  $p=0,001$ ). После перевода пациентов на прием дженерика достигнутые терапией оригинальным ЛП результаты сохранялись. При этом авторами был сделан вывод о наличии терапевтической эквивалентности дженерика розувастатина оригинальному ЛП [48], что при отсутствии прямого сравнительного анализа является не совсем правомочным, поскольку именно оригинальный ЛП розувастатина привел к значимому снижению уровня общего ХС и ХС ЛНП.

## Закключение

Таким образом, несмотря на подтвержденную биоэквивалентность, дженерики и оригинальные ЛП могут отличаться друг от друга не только по фармацевтической, но и терапевтической эквивалентности. Оценка последней представляет собой сложную задачу, решение которой требует от клинициста критического подхода к интерпретации результатов исследований, что было продемонстрировано на примере оригинального ЛП розувастатина.

Эффективность оригинального ЛП розувастатина не вызывает сомнений. Кроме того, назначение оригинального ЛП розувастатина может помочь повысить приверженность пациентов к терапии, а также снизить экономические затраты, связанные с сердечно-сосудистыми событиями.

**Отношения и Деятельность.** Нет.  
**Relationships and Activities.** None.

## References / Литература

1. Straka RJ, Keohane DJ, Liu LZ. Potential Clinical and Economic Impact of Switching Branded Medications to Generics. *Am J Ther.* 2017;24(3):e278-e289. DOI:10.1097/MJT.0000000000000282.
2. Zarowitz BJ. The generic imperative. *Geriatr Nurs.* 2008;29(4):223-6. DOI:10.1016/j.gerinurse.2008.06.003.
3. Lewek P, Kaldas P. Generic drugs: the benefits and risks of making the switch. *J Fam Pract.* 2010;59(11):634-40.
4. Original drugs or generics? District therapist. 2017;(6):16. [cited by March 1, 2022] Available from: <https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/uchastkovyy-terapevt-gazeta/ut2017/6-2017/originalnye-preparaty-ili-generiki/> (In Russ.) [Оригинальные препараты или генерики? Участковый Терапевт. 2017;(6):16 [цитировано 01.03.2022] Доступно на: <https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/uchastkovyy-terapevt-gazeta/ut2017/6-2017/originalnye-preparaty-ili-generiki/>].

5. Tian Y, Reichardt B, Dunkler D, et al. Comparative effectiveness of branded vs. generic versions of anti-hypertensive, lipid-lowering and hypoglycemic substances: a population-wide cohort study. *Sci Rep*. 2020;10(1):5964. DOI:10.1038/s41598-020-62318-y.
6. Goldszmidt RB, Buttendorf AR, Schuldt Filho G, et al. The impact of generic labels on the consumption of and adherence to medication: a randomized controlled trial. *Eur J Public Health*. 2019;29(1):12-7. DOI:10.1093/eurpub/cky183.
7. 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.
8. Dunne S, Shannon B, Hannigan A, et al. Physician and pharmacist perceptions of generic medicines: what they think and how they differ. *Health Policy*. 2014;116(2-3):214-23. DOI:10.1016/j.healthpol.2014.03.007.
9. FDA. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations 42nd Edition (Orange Book) [cited 2022 March 20] Available from: <https://www.fda.gov/media/71474/download>.
10. Verbeeck RK. Bioequivalence, therapeutic equivalence and generic drugs. *Acta Clin Belg*. 2009;64(5):379-383. DOI:10.1179/acb.2009.063
11. 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
12. Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI). The 2019 voluntary scheme for branded medicines pricing and access - chapters and glossary. London, 2018. [cited 2022 March 20] Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/voluntary-scheme-for-branded-medicines-pricing-and-access>.
13. Blier P. Brand versus generic medications: the money, the patient and the research. *J Psychiatry Neurosci*. 2003;28(3):167-168.
14. Blier P. Generic medications: another variable in the treatment of illnesses. *J Psychopharmacol*. 2007;21(5):459-60. DOI:10.1177/0269881107081126
15. Blier P. Generic substitution for psychotropic drugs. *CNS Spectr*. 2009;14(9 Suppl Q and A Forum):1-7. DOI:10.1017/s1092852900024706
16. Johnston A, Stafylas P, Stergiou GS. Effectiveness, safety and cost of drug substitution in hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(3):320-34. DOI:10.1111/j.1365-2125.2010.03681.x
17. Nakai K, Fujita M, Ogata H. International harmonization of bioequivalence studies and issues shared in common. *Yakugaku Zasshi*. 2000;120(11):1193-200. DOI:10.1248/yakushi1947.120.11\_1193.
18. Crawford P, Feely M, Guberman A, Kramer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure*. 2006;15(3):165-76. DOI:10.1016/j.seizure.2005.12.010.
19. Borgheini G. The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs. *Clin Ther*. 2003;25(6):1578-92. DOI:10.1016/s0149-2918(03)80157-1.
20. Verbeeck RK, Kanfer I, Walker RB. Generic substitution: the use of medicinal products containing different salts and implications for safety and efficacy. *Eur J Pharm Sci*. 2006;28(1-2):1-6. DOI:10.1016/j.ejps.2005.12.001.
21. Heikkilä R, Mäntyselkä P, Ahonen R. Do people regard cheaper medicines effective? Population survey on public opinion of generic substitution in Finland. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(2):185-91. DOI:10.1002/pds.2084.
22. Heikkilä R, Mäntyselkä P, Hartikainen-Herranen K, Ahonen R. Customers' and physicians' opinions of and experiences with generic substitution during the first year in Finland. *Health Policy*. 2007;82(3):366-74. DOI:10.1016/j.healthpol.2006.10.006
23. Himmel W, Simmenroth-Nayda A, Niebling W et al. What do primary care patients think about generic drugs?. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005;43(10):472-9. DOI:10.5414/cpp43472.
24. Weissenfeld J, Stock S, Lungen M, Gerber A. The nocebo effect: a reason for patients' non-adherence to generic substitution? *Pharmazie*. 2010;65(7):451-6.
25. Häkonsen H, Eilertsen M, Borge H, Toverud EL. Generic substitution: additional challenge for adherence in hypertensive patients? *Curr Med Res Opin*. 2009;25(10):2515-21. DOI:10.1185/03007990903192223.
26. Thiebaud P, Patel BV, Nichol MB, Berenbeim DM. The effect of switching on compliance and persistence: the case of statin treatment. *Am J Manag Care*. 2005;11(11):670-4.
27. Ansell BJ. Not getting to goal: the clinical costs of noncompliance. *J Manag Care Pharm*. 2008;14(6 Suppl B):9-15. DOI:10.18553/jmcp.2008.14.56-B.9.
28. Bainbridge JL, Ruscin JM. Challenges of treatment adherence in older patients with Parkinson's disease. *Drugs Aging*. 2009;26(2):145-55. DOI:10.2165/0002512-200926020-00006.
29. Desmarais JE, Beauclair L, Margolese HC. Switching from brand-name to generic psychotropic medications: a literature review. *CNS Neurosci Ther*. 2011;17(6):750-60. DOI:10.1111/j.1755-5949.2010.00210.x.
30. Langley C, Bush J, Harvey J et al. Establishing the extent of patient non-adherence to prescribed medication in the Heart of Birmingham teaching Primary Care Trust (HoBtPCT): the Aston Medication Adherence Study (AMAS) [cited 2022 March 20]. Available from: <https://www.gabionline.net/reports/Generic-medicine-switches-confuse-patients-and-reduce-adherence>.
31. Monisha ST, Ela KM, Islam R, et al. Quality Attributes Comparison of Selected Brands of Rosuvastatin Calcium Tablets Marketed in the US and Bangladesh. *J Pharm Res Int*. 2021;33(39A):46-55. DOI:10.9734/JPR/2021/v33i39A32140.
32. Betto M, Fares J, Saliba N, Ballout H. Efficacy and safety of a generic rosuvastatin in a real-world setting: prospective, observational clinical study in Lebanese patients. *Ann Saudi Med*. 2017;37(5):366-74. DOI:10.5144/0256-4947.2017.366.
33. Liu WT, Lin C, Tsai MC, et al. Effects of Pitavastatin, Atorvastatin, and Rosuvastatin on the Risk of New-Onset Diabetes Mellitus: A Single-Center Cohort Study. *Biomedicines*. 2020;8(11):499. DOI:10.3390/biomedicines8110499.
34. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV et al. Eurasian Association of Cardiology (EAC)/ Russian National Atherosclerosis Society (RNAS) Guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis (2020). *Eurasian Heart Journal*. 2020;(2):6-29 (In Russ.) [Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2020;(2):6-29]. DOI:10.38109/2225-1685-2020-2-6-29.
35. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
36. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082-e1143. DOI:10.1161/CIR.0000000000000625.
37. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
38. Shaheen S, Elsefary ASH, Amin M, et al. Brand versus Generic Rosuvastatin in Egyptian Patients with Hyperlipidemia; Cost-Minimization Analysis. *Int J Clin Med*. 2019;10:631-638. DOI:10.4236/ijcm.2019.1012052.
39. Adams SP, Sekhon SS, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(11):CD010254. DOI:10.1002/14651858.CD010254.pub2.
40. Strandberg TE, Feely J, Sigurdsson EL; DISCOVERY study group. Twelve-week, multicenter, randomized, open-label comparison of the effects of rosuvastatin 10 mg/d and atorvastatin 10 mg/d in high-risk adults: a DISCOVERY study. *Clin Ther*. 2004;26(11):1821-33. DOI:10.1016/j.clinthera.2004.11.015.
41. Schuster H, Barter PJ, Stender S, et al. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. *Am Heart J*. 2004;147(4):705-13. DOI:10.1016/j.ahj.2003.10.004.
42. Bajaj T, Giwa AO. Rosuvastatin. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. [cited 2022 March 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539883/>.
43. Lopez VA, Franklin SS, Tang S, Wong ND. Coronary heart disease events preventable by control of blood pressure and lipids in US adults with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9(6):436-443. DOI:10.1111/j.1524-6175.2007.06518.x.
44. Colvicchi F, Gulizia MM, Franzini L et al. Clinical Implications of Switching Lipid Lowering Treatment from Rosuvastatin to Other Agents in Primary Care. *Adv Ther*. 2016;33(11):2049-58. DOI:10.1007/s12325-016-0412-8.
45. Tarlovskaya EI, Balandina YuA, Sapozhnikova IE, Maksimchuk NS. Comparative efficacy and safety of hypolipidemic therapy with generic and original medicinal products of simvastatin. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(5):579-83 (In Russ.) [Тарловская Е.И., Баландина Ю.А., Сапожников И.Е., Максимчук Н.С. Сравнительная эффективность и безопасность гиполипидемической терапии оригинальным и дженерическим симвастатином. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2011;7(5):579-83]. DOI:10.20996/1819-6446-2011-7-5-74.
46. Kim H, Lee CJ, Choi D, et al. Lipid-Lowering Efficacy and Safety of a New Generic Rosuvastatin in Koreans: an 8-Week Randomized Comparative Study with a Proprietary Rosuvastatin. *J Lipid Atheroscler*. 2020;9(2):283-90. DOI:10.12997/jla.2020.9.2.283.
47. Bart BYa, Luchinkina EE, Gordeev IG, et al. Comparative Analysis of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Generic and Rosuvastatin Original. *Kardiologiya*. 2016;56(6):46-9 (In Russ.) [Барт Б.Я., Лучинкина Е.Е., Гордеев И.Г., и др. Сравнительный анализ эффективности и безопасности генерического и оригинального розувастатина. *Кардиология*. 2016;56(6):46-9]. DOI:10.18565/cardio.2016.6.46-49.
48. Tarlovskaya EI, Nechaeva GI, Malchikova SV, Semenkin AA. Prediction of the influence of original and generic rosuvastatin on direct medical costs of secondary prevention in patients with chronic types of ischemic heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(4):29-37 (In Russ.) [Тарловская Е.И., Нечаева Г.И., Мальчикова С.В., Семенкин А.А. Прогнозирование влияния оригинального и генерического розувастатина на прямые медицинские затраты при вторичной профилактике у пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2015;14(4):29-37]. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-4-29-37.

About the Authors / Сведения об Авторах:

**Полякова Ольга Александровна** [Olga A. Polyakova]  
eLibrary SPIN 5104-9117, ORCID 0000-0003-0491-8823

**Остроумова Ольга Дмитриевна** [Olga D. Ostroumova]  
eLibrary SPIN 3910-6585, ORCID 0000-0002-0795-8225