

# Дженерики в психиатрической практике: фокус на антидепрессанты

Н.Н. Петрова, д-р. мед. наук, профессор

ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра психиатрии и наркологии (199106, г. Санкт-Петербург, В.О., 21 линия, д. 8а; petrova\_nn@mail.ru).

Обзор посвящен анализу места и значения дженериковых препаратов в клинической психиатрической практике. Рассматривается вопрос взаимозаменяемости оригинальных лекарственных средств и дженериков. Подчеркивается, что исследования биоэквивалентности должны быть подтверждены исследованиями эффективности, безопасности и фармакоэкономической приемлемости лекарственного средства. В качестве иллюстрации основных положений приводятся исследования, сопоставляющие оригинальные и дженериковые антидепрессанты.

**Ключевые слова:** оригинальные препараты, дженерики, эффективность, антидепрессанты.

## Generics in psychiatric practice: focus on antidepressants

N.N. Petrova, Doctor of Medical Sciences, Professor

St. Petersburg State University, department of psychiatry and narcology, (199106, St. Petersburg, V.Oh., Line 21, D. 8A; petrova\_nn@mail.ru).

The review is devoted to the analysis of the place and importance of generic drugs in clinical psychiatric practice. The issue of interchangeability of original medicines and generics is considered. It is emphasized that bioequivalence studies should be confirmed by studies of the efficacy, safety and pharmacoeconomical acceptability of the drug. As an illustration of the main provisions, studies comparing original and generic antidepressants are presented.

**Keywords:** original drugs, generics, effectiveness, antidepressants.

Все лекарственные средства, представленные в клинической практике, можно разделить на две группы оригинальных препаратов и дженериков. Применение дженериков, как правило, заметно более дешевых по сравнению с оригинальными препаратами, позволяет при меньших материальных затратах сделать лекарственную помощь доступной большому числу пациентов. Однако при этом встает важный вопрос — все ли дженериковые препараты взаимозаменяемы с оригинальным лекарственным средством? Воспроизведенные лекарственные препараты всегда дешевле оригинальных препаратов, что связано с отсутствием дорогостоящих доклинических и клинических исследований, направленных на изучение эффективности и безопасности препаратов, однако вопрос о корректности экстраполяции результатов этих испытаний оригинальных лекарств на дженериковый препарат остается открытым.

Оригинальный препарат (originalis — первичный) создается на основе новой, впер-

вые синтезированной или полученной из природного сырья субстанции. Он проходит полный курс доклинических и клинических исследований эффективности и безопасности и на определенный срок защищен патентом. В европейских странах срок патента составляет 10–15 лет, в России — 20 лет.

На доклиническом этапе создания оригинального лекарственного средства его фармакологическая активность и безвредность (последствия для организма однократного и ежедневного приема в течение 1 года, вероятность онкогенного, мутагенного, эмбриотоксического, аллергизирующего действия и др.) экспериментально изучается на животных. Затем оригинальный препарат проходит три последовательных фазы клинических исследований на людях. Первая — на здоровых добровольцах (10–20 человек), вторая — на пациентах с соответствующим заболеванием (50–150 пациентов с нетяжелой формой заболевания без сопутствующей патологии), третья — 250–300 больных с различными

вариантами течения соответствующего заболевания. Только после успешного прохождения III фазы клинических исследований может быть получено разрешение на маркетинг или регистрационное свидетельство для применения оригинального препарата в медицинской практике. После этого начинается IV фаза исследований — постмаркетинговая, в рамках которой исследуются особенности применения препарата у пациентов в зависимости от пола и возраста, клинических ситуаций. Особое внимание уделяется активному выявлению, сбору и анализу информации о побочном действии лекарственного средства. Серьезные побочные явления выявляются с частотой 1:10 000 (относительно часто), поэтому исследование необходимо провести не менее чем на 30 тыс. больных, в то время как регистрация препарата проводится после клинических исследований на меньшем числе пациентов. В реальной клинической практике лекарственное средство часто применяют в рамках комбинированной терапии вследствие полиморбидности пациентов. При этом лекарственные взаимодействия, возраст больных, взаимодействие с пищевыми продуктами могут существенно влиять на эффективность и переносимость препарата. Все эти факторы вносят коррективы в схемы назначения оригинального лекарственного средства, разработанные при проведении I–III фаз клинических исследований.

Дженерик, (дженериковый препарат) — непатентованный лекарственный препарат, воспроизводящий оригинальный препарат, у которого истек срок патентной защиты на активный фармацевтический ингредиент (АФИ). По определению ВОЗ, воспроизведенный лекарственный препарат (дженерик) — лекарственный продукт, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным лекарственным препаратом аналогичного состава, выпускаемый иным, нежели разработчик оригинального, производителем без лицензии разработчика. Он может выпускаться любой фармацевтической компанией как под международным непатентованным наименованием, так и коммерческим (торговым) названием.

Термин «дженерик» («генерик») возник в 70-е годы XX в., поскольку считалось, что препараты-аналоги надо называть родовым (дженериковым) именем, в отличие от оригинального

лекарственного средства, которое продавалось под специальным торговым названием. Это правило облегчало распознавание оригинального препарата среди дженериков. В настоящее время большинство дженериковых препаратов имеют торговое название.

Необходимым условием для признания тождественности дженерика оригиналу является доказанная фармацевтическая, биологическая и терапевтическая эквивалентность этих препаратов. Дженерик и оригинальный препарат должны быть терапевтически эквивалентны, т.е. они должны быть фармацевтически эквивалентны, иметь одинаковый клинический эффект и профиль безопасности. Подтверждением терапевтической эквивалентности является доказательство биоэквивалентности сравниваемых лекарственных препаратов. В методических рекомендациях ВОЗ по определению взаимозаменяемости препаратов, доступных из различных источников, отмечается, что для подтверждения терапевтической эквивалентности чаще всего используется биоэквивалентность. Вместе с тем возможны и другие подходы. В частности, речь может идти о сравнительном определении фармакодинамических характеристик, сравнительных клинических испытаниях в ограниченном объеме, испытаниях *in vitro*, например, определение растворимости дозированной формы (*dissolution test*), в том числе и в форме профиля растворимости, установленного по нескольким точкам [1].

По стандартам FDA фармацевтически эквивалентные лекарственные средства (т.е. содержащие одинаковое действующее вещество, в одинаковой дозе, с одинаковым путем введения) считаются биоэквивалентными, если величина абсорбции после назначения дженерика находится в определенных допустимых пределах по отношению к изучаемому референтному продукту. Для подтверждения биоэквивалентности, величина показателей, характеризующих биодоступность дженерикового продукта (*Stax*, *AUC*), должна быть в пределах от 80 до 125 % от величины изучаемого показателя для оригинального препарата.

Следует отметить, что исследования биоэквивалентности проводятся на ограниченном числе (от 18 чел.) здоровых добровольцев после однократного назначения лекарственного средства. Это заметно снижает ценность полу-

чаемых в исследовании результатов, поскольку фармакокинетические характеристики препарата у пациентов с определенной патологией после длительного применения могут иметь существенные отличия от таковых у здоровых лиц [2]. Соответственно, представление о том, что свидетельство о биоэквивалентности позволяет утверждать равенство терапевтических эффектов лекарственных препаратов не является однозначным.

Фармацевтическая эквивалентность предполагает, что оригинальное и воспроизведенное лекарственные средства содержат одно и то же АФИ в одинаковом количестве и в одинаковой лекарственной форме, а вспомогательные компоненты (наполнители, красители, особенности покрытия) и технология производства дженериков и оригинальных препаратов могут быть совершенно различными. При этом допускается, что содержание АФИ может отличаться в пределах  $\pm 5\%$  [3].

Требования к регистрации лекарственных препаратов допускают различия между оригинальными и дженериковыми препаратами в составе вспомогательных веществ. В то же время, состав и качество вспомогательных веществ имеет значение для клинической эффективности и безопасности препарата, особенно с учетом того, что вспомогательные вещества составляют основную массу таблетки, влияют на скорость и степень высвобождения АФИ, регулируя его концентрацию в организме. Вспомогательные вещества также могут изменять время, в течение которого АФИ удерживается в тканях, оказывая пролонгированный эффект, существенно влияя на стабильность препарата при хранении.

Скорость и степень высвобождения АФИ существенно зависит также от технологии процесса прессования таблеточной массы (превращения «лекарственного теста» в таблетку). Соответствие технологии производства дженериков международным стандартам качества подтверждается сертификатом GMP (Good Manufacturing Practice — надлежащая производственная практика). Сертификат GMP означает, что продукция произведена в строгом соответствии с требуемым химическим составом, в условиях, не допускающих попадания посторонних веществ, а также должным образом упакована, что гарантирует сохранение всех свойств на протяжении срока годности [4].

Таким образом, фармацевтическая эквивалентность сама по себе не гарантирует одинакового по силе и длительности фармакологического действия оригинального и дженерикового препарата и обязательно должна подтверждаться биологической эквивалентностью. Биологическая эквивалентность предусматривает, что фармацевтически эквивалентные препараты имеют сравнимую биодоступность — скорость и степень всасывания действующего вещества в системный кровоток. Биоэквивалентность устанавливается в экспериментальных исследованиях с участием ограниченного количества здоровых добровольцев. При этом, по регламенту ВОЗ и ЕС, допускается различие в показателях биодоступности оригинального препарата и его дженерика в пределах  $\pm 20\%$  (соответственно, разница между отдельными препаратами может достигать 40 %) [5]. Биоэквивалентность изучают при однократном введении препаратов небольшому количеству здоровых лиц, особенности всасывания и распределения лекарственных средств у которых могут иметь различия с больными, особенно при наличии у последних сопутствующей патологии. Именно поэтому наличие биоэквивалентности с высокой степенью вероятности позволяет предполагать (но не гарантирует), что оригинальный и дженериковый препарат имеют терапевтическую эквивалентность — равную клиническую эффективность и безопасность. Исследования терапевтической эквивалентности во всем мире проводят крайне редко, поэтому сомнения врачей, равно как и пациентов, в идентичности оригинальных препаратов и дженериков в ряде случаев не лишены оснований.

В США существует ежегодно издаваемая «Оранжевая книга», в которой дженериковым препаратам, подтвердившим терапевтическую эквивалентность оригиналу, присваивается код А, а препаратам, которые по разным причинам в данный момент нельзя считать терапевтически эквивалентными соответствующим препаратам сравнения, — код В, что может облегчить врачу выбор препарата [6]. В последние годы в США наблюдается рост назначения дженериковых препаратов: в 2013 году около 84 % всех рецептов были заполнены дженериками [7], а в 2017 году этот показатель вырос до 90 % [8], что обеспечивает значительную экономию

расходов на рецептурные препараты для системы здравоохранения США.

#### **Антидепрессанты: бренды и дженерики**

Депрессивные расстройства являются распространенными психическими расстройствами и растущей проблемой общественного здравоохранения. Пожизненный риск заболевания составляет 15 %. Депрессия по прогнозам займет первое место как причина инвалидности во всем мире к 2030 году [9, 10]. Фармакотерапия — основа лечения депрессии [11], а недавний сетевой метаанализ 522 исследований с участием 21 антидепрессанта показал, что все оцениваемые препараты были более эффективными, чем плацебо [12].

В 1930-е годы для лечения депрессии были введены различные фирменные антидепрессанты [13]; однако по мере истечения срока действия патентов на оригинальные препараты, соответствующие аналоги дженериков выходят на рынок в качестве конкурирующих вариантов [14].

Антидепрессанты являются одним из трех наиболее часто назначаемых классов препаратов. Оценка использования антидепрессантов в популяции показала, что 12,7 % лиц в возрасте 12 лет и старше принимали антидепрессанты, а четверть из них находилась на лечении в течение 10 лет и более [15, 16]. Однако лечение антидепрессантами часто сопровождается преждевременным прекращением и сменой терапии [17], что может быть связано и с экономическим бременем [18, 19]. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) все чаще становятся препаратами первого выбора для лечения депрессивных расстройств и генерализованного тревожного расстройства в силу их эффективности и переносимости [20, 21], при этом эсциталопрам является одним из наиболее часто используемых СИОЗС среди бенефициаров Medicare (системы оказания Госмедпомощи) [22]. Хотя эсциталопрам показал лучшую переносимость и меньшее количество отмен, чем многие другие антидепрессанты [19, 23], пациенты, получавшие оригинальный эсциталопрам, имели более высокие затраты на терапию по сравнению с теми, кто использовал другие СИОЗС, в частности, циталопрам и сертралин [22].

Современные исследования все еще спорят о том, являются ли фирменные и непатентованные лекарства клинически эквивалентными

[24, 25]. Понимание эффективности лечения фирменными антидепрессантами и их дженериками для пациентов с депрессией имеет решающее значение с клинической точки зрения. В 1984 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США было уполномочено утверждать дженерики лекарств на основе доказательств средней биоэквивалентности, которая определяется как отсутствие существенной разницы в биодоступности активного ингредиента фирменных версий [26]. Несколько исследований из разных стран и разных групп населения, которые исследовали фирменные и дженериковые антидепрессанты, показали, что их концентрация в крови или гемодинамика и переносимость или безопасность были почти идентичны [27]. Однако популяции этих исследований были ограничены здоровыми испытуемыми и, таким образом, многие из них не распространялись на больных депрессией. Хотя одно исследование доказало, как биоэквивалентность (концентрация в плазме), так и терапевтическую эквивалентность (симптомы депрессии) фирменного и дженерикового бупропиона среди пациентов с депрессией, его объем выборки составил менее 100 человек [28].

Анализ схем лечения и устойчивости к ним с использованием оригинальных препаратов и их дженериков при большом депрессивном расстройстве, используя ретроспективный анализ данных, был осуществлен на основе базы данных Truven Health Analytics Market Scan за период с 1 января 2009 по 31 декабря 2013 года. В исследование были включены взрослые пациенты (старше 18 лет) с хотя бы одним обращением в амбулаторию или стационар США. Обоснование выбора фирменных исследуемых препаратов СИОЗС (венлафаксин, эсциталопрам, пароксетин, сертралин, циталопрам и флувоксамин) было наличие их дженериков на рынке на момент проведения исследования. В наборе данных не было пациентов с дженериком дулоксетина, т.к. дженерик не был доступен в 2013 году. При сравнении отдельных препаратов медиана времени до прекращения приема была самой короткой для оригинального венлафаксина гидрохлорида (18,7 недели) и самой длинной для дженерика эсциталопрама (50,4 недели). 40 % оригинальных и 36 % дженериковых антидепрессантов применялись в рамках комбинированной терапии с добавлением других антидепрессантов и антипсихотиков [29].

Сравнительная эффективность использования дженериков и оригинальных препаратов была изучена на основе данных страховой базы США [Truven Market Scan (с 2003 по 2015 год) и Optum Clinformatics Data Mart (с 2004 по 2013 год)] в рамках соглашения о сотрудничестве с Управлением по контролю за дженериками FDA. Препараты были отобраны на основе следующих критериев: ограничение на препараты, для которых дженерики появились на рынке после 2003 года, что означает начало доступности данных в источниках; ограничение на продукты, для которых дженерики и бренды поступили на рынок одновременно, т.е. в интервале 30 дней, поскольку считалось, что не одновременно продаваемые дженерики и фирменные препараты имеют принципиально различное использование и критерии замены. Из 8 продуктов 2 явились антидепрессантами: таблетки эсциталопрама и таблетки сертралина. Исследование продемонстрировало, что использование дженериков обеспечивало сопоставимые с оригинальными препаратами клинические результаты. Частота госпитализаций в психиатрические стационары была ниже среди пациентов, переходящих с фирменных препаратов на дженерики, по сравнению с пациентами, начинающими принимать дженерики эсциталопрама и сертралина [30].

Негативные клинические исходы после перехода от брендовых антидепрессантов к дженерикам вызвали опасения относительно терапевтической эквивалентности. Было осуществлено исследование, направленное на оценку распространенности переключения и выявление предикторов перехода от дженериков к брендам для различных антидепрессантов. В этом ретроспективном когортном исследовании использовались данные 10 % случайной выборки пациентов из базы данных претензий IQVIA Phar Metrics Plus за период с 2007 по 2015 год. Базовая когорта состояла из застрахованных пациентов, которым назначали эсциталопрам, дулоксетин или венлафаксин (продолжительного освобождения) в любое время с года, предшествующего запуску дженерика, до декабря 2014 года. Первичный результат был определен как переход от дженерика к бренду в течение 14 дней устойчивого использования дженерика в течение одного года наблюдения. Оценивали специфические и общие шансы перехода на бренд среди инициаторов бренда по отношению к инициаторам дженериков

соответственно. В общей сложности 102 831 пациент по трем лекарственным препаратам вошел в окончательную аналитическую выборку. Общая распространенность перехода от дженериков к брендам составила 0,74 %. Среди всех трех антидепрессантов те, кто изначально начинали терапию оригинальным препаратом чаще совершали переход на брендовый препарат: эсциталопрам (OR: 14,41; 95 % ДИ: 11,14–18,64), дулоксетин (OR: 8,08; 95 % ДИ: 4,85–13,41) и венлафаксин ER (OR: 16,46; 95 % ДИ: 11,56–23,46). Объединенный коэффициент перехода на бренд в сравнении с инициаторами дженериков составил 13,77 (95 % ДИ: 11,35–16,71). Это исследование предполагает низкую общую распространенность перехода на бренд и может поддерживать терапевтическую эквивалентность между брендом и дженериковыми антидепрессантами. В то же время, начало работы с брендовым продуктом было самым сильным предиктором для перехода обратно к оригинальному антидепрессанту и предполагает, что опыт пациента может играть определенную роль в использовании лекарств. Клинические факторы не были связаны с переходом на бренд. Наблюдательные исследования, анализирующие результаты переключения в рамках постмаркетингового надзора, могут выявить проблемы с заменяемостью лекарств. Переключение паттернов может быть особенно полезно для более сложных лекарственных препаратов (например, биоаналогов, комбинированных препаратов с лекарственными средствами или не пероральных, или не внутривенных путей доставки), которым часто труднее продемонстрировать биоэквивалентность. Необходимо выделение специальных ресурсов для изучения потенциальных причин перехода от дженериков к брендам и поддержки дополнительных биоэквивалентных или клинических исследований для подтверждения терапевтической эквивалентности препаратов [31].

Тем не менее, многие пациенты и врачи негативно воспринимают дженерики и считают их менее эффективными и безопасными, чем фирменные лекарства, исходя из своего клинического опыта [32]. Исследование двух баз данных в США показало, что пациенты, получавшие дженерики эсциталопрама и сертралина, имели более высокие показатели психиатрической госпитализации [33]. Остается неясным, существует ли терапевтическая неравноценность у других дженериковых антидепрессантов.

Дженерики не проходят строгий процесс утверждения, необходимый для оригинальных препаратов. Ожидается, что их эффективность и безопасность будут равны эффективности и безопасности их более дорогих аналогов. Однако в нескольких отчетах и исследованиях описываются клиническое ухудшение и снижение переносимости при замене дженериков. В обзоре литературы, подготовленном канадскими исследователями, анализировались вопросы о клинической эквивалентности дженериков и фирменных лекарств, замены дженериков, эффективности, переносимости, соответствия требованиям. Обнаружено клиническое ухудшение, побочные эффекты и изменения фармакокинетики при замене дженериком таких антидепрессантов, как амитриптилин, нортриптилин, дезипрамин, флуоксетин, пароксетин, циталопрам, сертралин, венлафаксин, мirtазапин, бупропион. Дженерики не всегда приводят к ожидаемой денежной экономии, а также не всегда соответствуют требованиям. Хотя обзор ограничен неоднородностью исследований, представленных в литературе, авторы считают, что существует достаточно оснований, чтобы рекомендовать переключение на терапию дженериками на индивидуальной основе с тщательным контролем на протяжении всего переходного периода. Медицинские работники должны знать об особенностях, связанных с заменой оригинального препарата, дженериком, особенно, когда экономика здравоохранения стимулирует использование дженериков [24].

На примере общенациональной популяционной когорты Тайваня проведен сравнительный анализ эффективности дженериковых и фирменных антидепрессантов. В период с 1997 по 2013 год были обследованы пациенты с диагнозом депрессивного расстройства в возрасте от 18 до 65 лет. Оценивали риск госпитализации как первичный исход и аугментационную терапию, суточную дозу, прекращение приема лекарств или переход на другой антидепрессант как вторичные исходы. В общей сложности 548 234 пациента (277 651 пользователя оригинальных антидепрессантов и 270 583 пользователя дженериковых антидепрессантов) были разделены на 10 различных групп антидепрессантов (флуоксетин, сертралин, пароксетин, эсциталопрам, циталопрам, венлафаксин, мirtазапин, моклобемид, имипрамин и бупропион). Обнаружено, что пациенты, получавшие дже-

нериковую форму сертралина, пароксетина, эсциталопрама, венлафаксина, мirtазапина и бупропиона демонстрировали значительно более высокий риск психиатрической госпитализации (скорректированные коэффициенты риска варьировали от 1,20 до 2,34) по сравнению с их фирменными аналогами. Различия между фирменными антидепрессантами и их аналогами-дженериками во вторичных исходах варьировали при разных препаратах. Например, потребители дженериков сертралина имели более высокий риск получения аугментации антидепрессивной терапии по сравнению с их фирменными аналогами. Исследование выявило различия в средних суточных дозах последнего рецепта между фирменными и дженериковыми антидепрессантами: более высокие дозы у 4 дженериковых антидепрессантов по сравнению с их фирменными аналогами. Таким образом, по сравнению с большинством дженериковых антидепрессантов фирменные препараты были более эффективны в отношении превенции госпитализации в психиатрическую больницу депрессивных пациентов [34].

### Заключение

Дженериковые препараты одобряются на основании тестирования фармакологической эквивалентности и биоэквивалентности, и должны выполнять те же функции, что и соответствующие оригинальные лекарственные средства [35]. Ожидается, что применение дженериков может снизить затраты пациентов на рецептурные препараты и улучшить приверженность к терапии [36, 37].

В соответствии с регуляторными требованиями производитель дженерикового препарата, в отличие от компании-производителя оригинального продукта, не обязан проводить длительные и дорогостоящие доклинические, токсикологические и клинические исследования. В результате в клинической практике представлены как терапевтически эквивалентные оригинальным препаратам дженерики, так и дженериковые препараты, уступающие оригинальным по переносимости и/или клинической эффективности.

Дженерики выпускаются различными компаниями, отличаются друг от друга, как по эффективности, так и по нежелательным побочным эффектам. Существуют эффективные и безопасные дженериковые препараты, произведенные в полном соответствии со

стандартами GMP, и дженерики, качество которых справедливо вызывает у врачей сомнение. Рассматривая вопрос о взаимозаменяемости оригинальных и дженериковых препаратов, следует помнить, что подтверждение биоэквивалентности, которое требуется нормативными документами, далеко не всегда является гарантией того, что дженерик будет давать тот же терапевтический эффект, что и оригинальный препарат. Как в России, так и во многих других странах, при доказательстве биоэквивалентности допускается широкий диапазон колебаний изучаемых параметров, в пределах которых могут находиться фармакокинетические характеристики препарата. Исследования биоэквивалентности должны быть подтверждены и исследованиями эф-

фективности, безопасности и фармакоэкономической приемлемости лекарственного средства [38].

Задача и обязанность врача — выбрать оптимальный для пациента препарат среди многочисленных аналогов, содержащих одно и то же действующее вещество. Важность установления равенства терапевтических эффектов оригинального и дженерикового препаратов несомненна для любых классов лекарственных средств. При принятии обоснованного решения о замене оригинального лекарственного средства на дженерик в каждом конкретном случае врач должен четко представлять характеристики дженерикового препарата, включая его эффективность и безопасность, а также отличия от оригинального препарата.

### Литература

1. Белоусов Ю. Б., Зырянов С. К. Дженерики и бренды: pro et contra // Качественная клиническая практика. 2003. № 2. С. 95–100.
2. Mofsen R., Balter J. Case reports and reemergence of psychotic symptoms after conversion from brand-name clozapine to a generic formulation // Clin. Ther. 2001. Vol. 23, N 10. P. 1720–1731.
3. The United State Pharmacopeia. — 36 ed. — 2013. — P. 6015-6023. [Электронный ресурс]
4. Discovery and Herbal research (IJDDHR). — 2013. — Vol.3. — N1.– P. 573-578.
5. Noman M. A., Kadi H. O. Comparative analysis of eighteen brands of glimepiride tablets collected from certain arab country markets //Continental J. Pharmaceutical Sciences. — 2011. — №2. — P. 7-13.
6. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations [Электронный ресурс]
7. Wouters O. J., Kanavos P. G., McKEE M. (2017) Comparing Generic Drug Markets in Europe and the United States: Prices, Volumes, and Spending. *Milbank Q* 95:554–601. <https://doi.org/10.1111/1468-0009.12279> PMID: 28895227
8. 2018 Generic Drug Access and Savings Report | Association for Accessible Medicines. /resources/blog/2018-generic-drug-access-and-savings-report. Accessed 20 Aug 2018
9. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 Oct 8;388(10053):1545-1602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
10. Malhi G. S., Mann J. J. Depression. *Lancet*. 2018 Nov 24;392(10161):2299-2312. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2.
11. Park L.T., Zarate C. A. Jr. Depression in the Primary Care Setting. *N Engl J Med*. 2019 Feb 7;380(6):559-568. doi: 10.1056/NEJMcп1712493.
12. Cipriani A., Furukawa T. A., Salanti G., Chaimani A., Atkinson L. Z., Ogawa Y., Leucht S., Ruhe H. G., Turner E. H., Higgins J. P. T., Egger M., Takeshima N., Hayasaka Y., Imai H., Shinohara K., Tajika A., Ioannidis J. P. A., Geddes J. R. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1357-1366. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.
13. Pereira V. S., Hiroaki-Sato V. A. A brief history of antidepressant drug development: from tricyclics to beyond ketamine. *Acta Neuropsychiatr*. 2018 Dec;30(6):307-322. doi: 10.1017/neu.2017.39.
14. Kesselheim A. S., Treasure C. L., Joffe S. (2017) Biomarker-Defined Subsets of Common Diseases: Policy and Economic Implications of Orphan Drug Act Coverage. *PLoS Med* 14(1): e1002190. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002190>
15. Pratt L. A., Brody D. J., Gu Q. Antidepressant use among persons aged 12 and over: United States, 2011–2014. NCHS data brief, no 283. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2017.
16. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2015: With special feature on racial and ethnic health disparities. Table 80: Selected prescription drug classes used in the past 30 days, by sex and age: United States, selected years 1988–1994 through 2009–2012. Hyattsville, MD. 2016.

17. Ruher H. G., Huyser J., Swinkels J. A., Schene A. H. (2006) Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 67:1836–1855 <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n1203> PMID: 17194261
18. Berland S-G., Tournier M., Galbaud du Fort G., et al (2011) Economic Impact of Nonpersistence with Antidepressant Treatment in the Adult Population of Quebec: A Comparative Cost-Effectiveness Approach. *Value Health* 14:492–498. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2010.11.015> PMID: 21669374
19. Ereshefsky L., Saragoussi D., Despiergel N., et al (2010) The 6-month persistence on SSRIs and associated economic burden. *J Med Econ* 13:527–536. <https://doi.org/10.3111/13696998.2010.511050> PMID: 20701432
20. Cipriani A., Zhou X., Del Giovane C., et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *The Lancet*. 2016; 388:881–890. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30385-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30385-3)
21. Middleton H., Shaw I., Hull S., Feder G. (2005) NICE guidelines for the management of depression. *BMJ* 330:267–268 <https://doi.org/10.1136/bmj.330.7486.267> PMID: 15695252
22. Kaplan C., Zhang Y. (2012) Assessing the Comparative-Effectiveness of Antidepressants Commonly Prescribed for Depression in the US Medicare Population. *J Ment Health Policy Econ* 15:171–178 PMID: 23525835
23. Cipriani A., Furukawa T. A., Salanti G., et al (2009) Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet Lond Engl* 373:746–758. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60046-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60046-5)
24. Desmarais J. E., Beauclair L., Margolese H. C. 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.
25. Cessak G., Rokita K., Dąbrowska M., Sejbuk-Rozbicka K., Zaremba A., Mirowska-Guzel D., Bałkowiec-Iskra E. Therapeutic equivalence of antipsychotics and antidepressants - A systematic review. *Pharmacol Rep*. 2016 Apr;68(2):217–23. doi: 10.1016/j.pharep.2015.08.017.
26. Chow S-C. Bioavailability and bioequivalence in drug development. *WIREs comp statistics*. Vol. 6 (4): 304–312. <https://doi.org/10.1002/wics.1310>
27. Glowka E., Stasiak J., Lulek J. Drug Delivery Systems for Vitamin D Supplementation and Therapy. *Pharmaceutics*. 2019 Jul 18;11(7):347. doi: 10.3390/pharmaceutics11070347. PMID: 31323777; PMCID: PMC6680748.
28. Kharasch E. D., Crafford A. Common Polymorphisms of CYP2B6 Influence Stereoselective Bupropion Disposition. *Clin Pharmacol Ther*. 2019 Jan;105(1):142–152. doi: 10.1002/cpt.1116. Epub 2018 Aug 9. PMID: 29756345; PMCID: PMC6927671.
29. Solem C. T., Shelbaya A., Wan Y., et al. Analysis of treatment patterns and persistence on branded and generic medications in major depressive disorder using retrospective claims data. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2016;12: 2755–2764
30. Desai R. J., Sarpatwari A., Dejene S., Khan N. F., Lii J., Rogers J. R., et al. (2019) Comparative effectiveness of generic and brand-name medication use: A database study of US health insurance claims. *PLoS Med* 16(3): e1002763. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002763>
31. Kalaria S., Spence O'M., Hong K., et al. Evaluation of Switch-to-Brand Rates as Potential Signal for Therapeutic Equivalency of Generic Antidepressants: A Real-World Retrospective Cohort Study. doi:10.1002/CPT.2249
32. Kesselheim A. S., Avorn J., Sarpatwari A. The High Cost of Prescription Drugs in the United States: Origins and Prospects for Reform. *JAMA*. 2016 Aug 23–30;316(8):858–71. doi: 10.1001/jama.2016.11237. PMID: 27552619.
33. Desai A. S., Solomon S. D., Shah A. M., Claggett B. L., Fang J. C., Izzo J., McCague K., Abbas C. A., Rocha R., Mitchell G. F.; EVALUATE-HF Investigators. Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Sep 17;322(11):1077–1084. doi: 10.1001/jama.2019.12843.
34. Hsu C-W., Lee S-Y., Yang Y-H., Wang L-J. Brand-Name Antidepressants Outperform Their Generic Counterparts in Preventing Hospitalization for Depression: The Real-World Evidence from Taiwan. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2020; 23(10): 653–661.
35. Generic Drugs—Overview & Basics, Center for Drug Evaluation and Research. <https://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/GenericDrugs/ucm567297.htm>. Accessed 9 Jul 2018
36. Schondelmeyer S. W., Purvis L. Trends in Retail Prices of Generic Prescription Drugs Widely Used by Older Americans, 2006 to 2013. 29
37. Fischer M. A., Avorn J. (2004) Economic implications of evidence-based prescribing for hypertension: can better care cost less? *JAMA* 291:1850–1856. <https://doi.org/10.1001/jama.291.15.1850> PMID: 15100203C.
38. Зырянов С. К., Белоусов Ю. Б. Генерическая замена в психиатрии: состояние вопроса. *Соц клин психиатр*. 2011. - Т. 21, вып. 3.- С. 74–76.