

# Оригинальные и воспроизведенные лекарственные средства: действительно ли они сопоставимы? Акцент на моксонидин

К.м.н. А.П. Переверзев

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Продолжительность жизни в мире растет, и, по данным Всемирной организации здравоохранения, к 2050 г. число людей старше 60 лет удвоится. С увеличением продолжительности жизни растет количество пациентов с артериальной гипертензией, это приводит к необходимости применения антигипертензивных препаратов, к числу которых относится моксонидин.

Лекарственный препарат (ЛП) с новым действующим веществом, который первым зарегистрирован и одобрен для применения в медицинской практике на основании результатов доклинических и клинических исследований, подтверждающих его качество, эффективность и безопасность, называется оригинальным ЛП. После истечения срока патентной защиты любые фармацевтические компании получают право на производство и реализацию ЛП, эквивалентных оригинальному по качественному и количественному составу действующих веществ, а также в эквивалентной лекарственной форме (воспроизведенные ЛП, дженерики). Для регистрации данных ЛП достаточно проведения исследований биоэквивалентности, т.е. подтверждения сопоставимых с оригинальным ЛП фармакокинетических показателей в одинаковых дозировках и способе введения. В статье на примере моксонидина рассмотрены отличия оригинальных и воспроизведенных ЛП, обусловленные различиями в составе вспомогательных веществ, и представлены потенциальные механизмы, лежащие в их основе.

**Ключевые слова:** биоэквивалентность, безопасность, вспомогательные вещества, воспроизведенные лекарственные средства, моксонидин.

**Для цитирования:** Переверзев А.П. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные средства: действительно ли они сопоставимы? Акцент на моксонидин. РМЖ. 2021;9:6–10.

## ABSTRACT

Original and reproduced medicinal products: are they comparable? Emphasis on moxonidine

A.P. Pereverzev

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Nowadays, life expectancy worldwide is growing and, according to the World Health Organization, the number of people over 60 will double by 2050. With increasing life expectancy, the number of patients with arterial hypertension increases, which leads to the need for antihypertensive drugs with moxonidine.

A medicinal product (MP) with a new active substance, which is the 1st registered and approved in clinical practice based on the preclinical and clinical study results confirming its quality, efficacy and safety, is called an original MP. After the expiration of the patent protection period, any pharmaceutical companies receive the right to manufacture and sell MPs equivalent to the original in terms of the qualitative and quantitative composition of active substances, as well as an equivalent dosage form (reproduced MPs, generics). To register the MP data, it is sufficient to conduct bioequivalence studies, i.e. confirmation of pharmacokinetic parameters comparable to the original MP in the same dosages and administration method. The article considers the differences between the original and reproduced MPs due to the difference in the composition of the excipients, using the example of moxonidine, and presents the potential mechanisms underlying them.

**Keywords:** bioequivalence, safety, excipients, reproduced medicinal products, moxonidine.

**For citation:** Pereverzev A.P. Original and reproduced medicinal products: are they comparable? Emphasis on moxonidine. RMJ. 2021;9:6–10.

## ВВЕДЕНИЕ

Продолжительность жизни в мире растет, и, по данным Всемирной организации здравоохранения, к 2050 г. число людей старше 60 лет удвоится [1]. Уже сейчас в экономически и социально развитых странах количество населения в возрасте старше 80 лет увеличилось в 4 раза, старше 90 лет — в 8 раз, а старше 100 лет — в 20 раз по сравнению с серединой прошлого века [2]. Во многом это обусловлено синтезом новых лекарственных средств, которые помогли в борьбе с инфекционными и неинфекционными заболеваниями и тем самым способствовали увеличению продол-

жительности жизни, а также уменьшению младенческой и детской смертности.

С момента открытия и синтеза молекулы, получения на нее компанией-производителем патента на изобретение и до масштабного применения в клинической практике проходит много лет, в течение которых в *in vitro* экспериментах и на моделях животных (доклинические исследования), а также на здоровых добровольцах и пациентах (клинические исследования) изучаются профиль эффективности и безопасности, а также режим дозирования будущего лекарственного препарата (ЛП) [3]. ЛП с новым действующим

ющим веществом, который первым зарегистрирован и одобрен для применения в медицинской практике на основании результатов доклинических и клинических исследований, подтверждающих его качество, эффективность и безопасность, называется оригинальным ЛП [4]. В течение срока действия патентной защиты только компания — держатель регистрационного удостоверения имеет право на производство и реализацию оригинального ЛП, однако по окончании срока действия патента другие фармацевтические компании также получают право на производство и реализацию ЛП, эквивалентных оригинальному по качественному и количественному составу действующих веществ, а также в эквивалентной лекарственной форме, — так называемых воспроизведенных ЛП или дженериков [4]. Данные ЛП не проходят доклинических и трех фаз клинических исследований и в основном регистрируются на основании исследований биоэквивалентности, т. е. клинического исследования, подтверждающего достижение дженериком сопоставимых показателей скорости всасывания, степени поступления к месту действия и скорости выведения одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ, в эквивалентных оригинальному ЛП дозировках и при одинаковом способе введения [4].

В процессе подтверждения биоэквивалентности дженерика и оригинального ЛП анализируются AUC (area under curve, площадь под кривой) и  $C_{\max}$  (максимальная концентрация активного вещества в плазме крови) [5]. Воспроизведенный ЛП считается биоэквивалентным оригинальному в случае, если  $AUC_{(0-t)}$  или  $AUC_{(0-72 \text{ ч})}$  и  $C_{\max}$  лежат в интервале 80,00–125,00% при 90% доверительном интервале [6, 7]. Важно отметить, что хотя фармакокинетические параметры оригинального и воспроизведенных ЛП укладываются в диапазон 80,00–125,00% биоэквивалентности, тем не менее в ряде случаев может возникать необходимость изменения режима дозирования, а также клинически значимые различия профилей безопасности и эффективности [5].

## Оригинальный ЛП моксонидин и его дженерики

Оригинальный ЛП моксонидин (Физиотенз®) [8] является гипотензивным препаратом центрального действия. Моксонидин селективно стимулирует имидазолин-чувствительные рецепторы в стволовых структурах мозга, принимающие участие в тонической и рефлекторной регуляции симпатической нервной системы, приводя к снижению системного сосудистого сопротивления и артериального давления (АД). На сегодняшний день в России помимо оригинального ЛП моксонидина зарегистрировано еще 15 средств с данным действующим веществом [8].

В.В. Руксин и соавт. [9] сравнили эффективность, безопасность и время наступления антигипертензивного эффекта оригинального моксонидина и двух его дженериков у пациентов с нежизнеугрожающей артериальной гипертензией при оказании скорой медицинской помощи. Было выявлено, что все 3 ЛП могут эффективно и безопасно при-

меняться для снижения АД, однако оригинальный препарат имеет большую антигипертензивную эффективность и при его применении требуется меньше времени для достижения терапевтического эффекта по сравнению с дженериками. На основании полученных данных авторами был сделан вывод о том, что именно оригинальный моксонидин является антигипертензивным препаратом выбора как в работе выездных бригад скорой медицинской помощи, так и при оказании самопомощи (принцип «таблетка в кармане»).

В другом исследовании [10] авторы оценивали терапевтическую эффективность и безопасность однократного сублингвального приема оригинального моксонидина и его дженерика при оказании скорой медицинской помощи у пациентов с артериальной гипертензией. Выявлено, что оба ЛП могут быть использованы для снижения АД, особенно у пациентов с признаками активации симпатoadrenalовой системы, однако эффективность дженерика несколько ниже, а время наступления эффекта — длительнее по сравнению с оригинальным ЛП. По мнению авторов, при оказании скорой медицинской помощи предпочтительно использование именно оригинальных ЛП, эффективность и безопасность которых изучены в исследованиях с участием пациентов, находящихся в состоянии, требующем неотложной медицинской помощи, и только при их отсутствии — применение дженериков. Выявленные в приведенных выше двух исследованиях клинические отличия оригинального препарата и его дженериков могут быть частично обусловлены различиями в технологии производства препаратов (степень измельчения, уровень компрессионного давления при производстве лекарственной формы и т. д.), а также разницей в составе вспомогательных веществ [5–10].

В работе Г.В. Раменской и соавт. [11] был проведен сравнительный анализ кинетики растворения 4 дженериков, содержащих моксонидин, и референтного ЛП<sup>1</sup>. Исследователями обнаружено, что, несмотря на доказанную биоэквивалентность, *in vitro* наблюдались отличия кинетики растворения: ни один из исследуемых образцов ЛП не был полностью сопоставим с оригинальным препаратом. Наиболее выраженные отличия наблюдались в среде с pH=6,8, где исследуемые препараты Дженерик 1 и Дженерик 2 имели более «быструю», а препараты Дженерик 3 и Дженерик 4 — более «медленную» кинетику [11]. По мнению авторов, выявленные различия обусловлены разнообразием в составе вспомогательных веществ, вследствие которого изменяется скорость всасывания активного вещества в системный кровоток.

## Влияние вспомогательных веществ на метаболизм ЛП

Один из механизмов, с помощью которого вспомогательные вещества могут влиять на терапевтическую эффективность ЛП и профиль его безопасности, — изменение метаболизма ЛП (в том числе пресистемного) за счет ингибирования р-гликопротеина (P-gp) и/или изоферментов цитохрома P450 (CYP450) [12–17]. В таблице 1 приведены примеры изменения активности изофермен-

<sup>1</sup> Референтным считается оригинальный ЛП либо, если оригинальный ЛП не зарегистрирован или не находится в обороте в Российской Федерации и не находится в обороте в иностранных государствах, воспроизведенный ЛП или биоаналоговый (биоподобный) ЛП (биоаналог), который первым зарегистрирован из числа находящихся в обороте в Российской Федерации, биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность, качество, эффективность и безопасность которого оценивались по отношению к оригинальному ЛП, а также качество, эффективность и безопасность которого подтверждаются результатами фармаконадзора и проверок соответствия лекарственных средств, находящихся в гражданском обороте, установленным требованиям к их качеству [4].

**Таблица 1.** Примеры изменения активности изоферментов CYP450, участвующих в метаболизме ЛП, под действием некоторых вспомогательных веществ

Изофермент CYP450	Вещество	Действие	Источник
CYP3A4	Крахмал прежелатинизированный, гидроксипропилметилцеллюлоза и полисорбат 80	Снижение экспрессии мРНК и CYP3A4	[20, 21]
	АТВС, дибутилфталат и ацетилтриэтилцитрат	Активация PXR-опосредованной транскрипции и экспрессии белков изофермента CYP3A4	[22]
CYP3A5	Полисорбат 20, полисорбат 80, бромид цетилтриметил-аммония, дезоксихолат натрия и Pluronic® F68	Ингибирование активности CYP3A5 при IC50 ≥ 100–200 мкМ	[23, 24]
CYP2C9	Tween® 80, витамин E TPGS, лаурат сахарозы, Cremophor® EL и Cremophor® RH 40	Ингибирование 4-гидроксилирования диклофенака, опосредованное CYP2C9 с IC50 0,03–0,07 мМ	[27]
	Pluronic® F68, PEG (1000 г/моль), Sistrina® 16	Ингибирование активности CYP2C9 с IC50 250–560 мкМ	[23]
	PEG-40 стеарат	Ингибирование активности CYP2C9 в микросомах печени человека с IC50 30 мкМ	[28]
CYP2C19	PEG, Tween® 20, Tween® 80	Умеренное ингибирование активности CYP2C19 (IC50 120–230 мкМ)	[23]
	NaDC, AOT	Слабая ингибирующая активность CYP2C19 (IC50–350 мкМ)	[23]
	PEG-40	Ингибирование CYP2C19 при IC50 21 мкМ	[28]
CYP2D6	NaCAP, витамин E PEG, AOT и Kollicoat® Protect	Мощные ингибиторы CYP2D6 с IC50 40–100 мкМ	[23]
	Solutol® HS 15, NaDC, гексадециловый эфир полиэтиленгликоля (Brij 58)	Умеренное ингибирование активности CYP2D6 при IC50 100–300 мкМ	[23]
	PEG 1000	Слабое подавление активности CYP2D6 (IC50 410 мкМ)	[23]
	PEG-40 стеарат	Ингибирование активности CYP2D6 (IC50 490 мкМ)	[28]

**Примечание.** CYP — изоферменты цитохрома P450; PEG — полиэтиленгликоль; АТВС — ацетилтрибутилцитрат; Tween® — вспомогательное вещество, содержащее полисорбат; NaDC — натрия дезоксихолат; АОТ — 1,4-бис(2-этилгексокси)-1,4-диоксобутан-2-сульфонат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия; Kollicoat® Protect — сополимер поливинилового спирта и полиэтиленгликоля.

тов CYP450, участвующих в метаболизме ЛП под действием некоторых вспомогательных веществ [12–28]. Изофермент CYP3A4 участвует в метаболизме ~50% ЛП, применяемых в клинической практике [18], его транскрипция регулируется преимущественно прегнан-Х-рецептором (Pregnane X receptor, PXR) [19]. CYP3A5 является одним из изоферментов семейства CYP450, который преимущественно экспрессируется в кишечнике, в меньшей степени — в печени [12–17], большинство ЛП-субстратов CYP3A4 также метаболизируются CYP3A5. Изофермент CYP2C9 составляет более 10% от общего содержания CYP450 в тонком кишечнике человека [25–26], изофермент CYP2C19 — около 2% от общего содержания CYP450 в кишечнике [25], а изофермент CYP2D6 является одним из наименее распространенных — менее 1% CYP450 в кишечнике [25].

Изоферменты CYP450, участвующие в метаболизме моксонидина, на момент подготовки статьи не установлены [29, 30]. Однако, учитывая наличие в воспроизведенных ЛП моксонидина, вспомогательных веществ, которые отсутствуют в оригинальном препарате, например Tween® 80, и доказанную в экспериментальных работах их способность изменять активность изоферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков, можно предположить, что отличия в фармакокинетике препаратов моксонидина, показанные в исследованиях В.В. Руксина и соавт. [9, 10], также потенциально

могли быть обусловлены изменениями метаболизма ЛП. Для подтверждения данной гипотезы требуется проведение дополнительных исследований.

## Влияние вспомогательных веществ на почечную элиминацию ЛП

Моксонидин выводится из организма в неизменном виде, преимущественно через почки, поэтому крайне важно, чтобы вспомогательные вещества, входящие в состав ядра ЛП и его оболочки, не изменяли функцию почек [8, 31–33]. Выделяют несколько механизмов, с помощью которых вспомогательные вещества могут изменять секрецию и/или реабсорбцию ЛП в почках, а следовательно, и влиять на элиминацию ЛП через почки:

- ♦ угнетение/активация белков-транспортёров, таких как р-гр, MRP2, MRP4, BCRP и др. на апикальной или базолатеральной мембране нефрона [12, 13, 31, 34];
- ♦ конкуренция с ЛП на уровне белков-переносчиков в почках [12, 13, 31, 34];
- ♦ токсическое действие на нефрон;
- ♦ снижение скорости клубочковой фильтрации.

В ряде работ [35–46] было показано, что вспомогательное вещество Cremophor® способно ингибировать Р-гр. Так, в экспериментальной работе [36] на модели клеток эпителия почек Madin–Darby (MDCK) было показано, что Cremophor® EL (Полиоксил-35, касторовое масло)

ингибирует активность как P-gr, так и MRP2. В более позднем исследовании G. Zhao et al. [37] на модели крыс было показано, что не только Cremophor® EL, но и самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственных средств (SMEDDS) на основе Cremophor® RH 40 (Полиоксил 40, гидрогенизированное касторовое масло) могут увеличивать  $C_{max}$  этопозида на 28% и 33%, а его  $AUC_{0-24ч}$  — на 40% и 65% соответственно, именно путем ингибирования P-gr.

J. Huang et al. [38] и L. Ma et al. [39] показали, что Pluronic® F68 (Полоксамер 188) может в 2 раза снижать эффлюкс целипролола (вещество-субстрат P-gr) в клетках Caco-2. В исследовании L. Ma et al. [39] также продемонстрировано, что у крыс Pluronic® F68 снижает общий клиренс рифампицина в 1,8 раза и увеличивает его AUC в 1,5 раза. U. Hanke et al. [36] изучали влияние вспомогательных веществ на функцию MRP2 на модели клеток MDCK II. Было показано, что Cremophor® EL, витамин E TPGS 1000 (d- $\alpha$ -токоферил полиэтиленгликоля 1000 сукцинат), Cremophor® RH 40 и Tween® 80 ингибировали активность MRP2, а Pluronic® PE 10300 (блоксополимер этиленоксида и пропиленоксида) и сложный эфир сахарозы L-1695 угнетали активность P-gr. L. Li et al. [40] исследовали влияние вспомогательных веществ на активность MRP2 на модели клеток Caco-2 и везикулах клеточной мембраны Sf-9, сверхэкспрессирующих MRP2. Было выявлено, что Cremophor® EL, Cremophor® RH, Pluronic® F68, Labrasol® (моно-, ди- и триглицериды, моно- и диэфиры жирных кислот полиэтиленгликоля (PEG)-8 и свободного PEG-8, с каприловой (C8) и каприновой (C10) кислотами в качестве основных жирных кислот) и Pluronic® F127 (Полоксамер 407), Labrafac Lipophile® WL 1349 (среднецепочечные триглицериды каприловой (C8) и каприновой (C10) кислот), Carmul® MCM (глицерил каприлат / капрат), Maisine® 35-1 (смесь моно-, ди- и триглицеридов олеиновой и линолевой кислот (C18:1/C18:2)), PEG 400 и PEG 2000 (полиэтиленгликоль), Transcutol® (моноэтиловый эфир диэтиленгликоля) и  $\beta$ -циклодекстрин выражено (в 2-4 раза) угнетали активность MRP2.

В работах M. Nauman et al. [41] и N.E. Yaucher et al. [42] описаны случаи нефротоксичности (включая острый тубулярный некроз) у пациентов, принимавших ЛП, в состав которых входил пропиленгликоль. Таким образом, потенциальные изменения функции почек под действием вспомогательных веществ также могут обуславливать отличия в биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности ЛП, особенно тех, которые преимущественно выводятся почками (например, моксонидин).

## ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ

Важно отметить, что наличие в составе дженериков вспомогательных веществ, которые отсутствуют в оригинальном препарате, может приводить к развитию серьезных осложнений фармакотерапии — например, аллергических реакций.

Проведенный поиск литературы не выявил описания клинических случаев с ЛП, содержащими моксонидин, которые бы наглядно демонстрировали эту точку зрения, однако была найдена публикация M. Greenhawt et al. [43], описывающая случай анафилаксии (отек глаз, зуд в области лица) через 90 мин после приема воспроизведенного азитромицина у 47-летней женщины с анамнезом брон-

хиальной астмы и аллергии на карминовый краситель в составе пищевых продуктов (малиновый йогурт красного цвета, тортеллини красного цвета) и косметических средств красного цвета. Оригинальный азитромицин, в отличие от воспроизведенного, не имел в составе кармина, а потому для верификации нежелательной реакции и уточнения возможности дальнейшего применения данного антибактериального средства у конкретной пациентки авторами статьи были выполнены кожные пробы с кармином, чистым азитромицином без оболочки и отдельно с оболочкой каждого из производителей. Было выявлено, что пациентка имела выраженную положительную реакцию на чистый кармин и оболочку воспроизведенного азитромицина, в состав которой также входил кармин [43].

Представленное клиническое наблюдение крайне интересно не только тем, что именно вспомогательное вещество, входящее в состав оболочки ЛП в крайне небольшом количестве, а не активное вещество, вызвало серьезную, жизнеугрожающую нежелательную реакцию, но также и тем, что пациентке, несмотря на установленную ранее аллергию на кармин, был назначен лекарственный препарат, содержащий это вещество. Если бы специалисты здравоохранения и сама женщина были более внимательны, этого осложнения можно было бы избежать, применяя оригинальный препарат, который не содержит в своем составе кармин.

В таблице 2 систематизированы данные о рисках развития осложнений, ассоциированных с применением некоторых часто используемых в фармацевтической отрасли вспомогательных веществ, полученные из открытых литературных источников и специализированных баз данных [8, 43-48].

Наличие данных вспомогательных веществ в составе воспроизведенных препаратов моксонидина может быть ассоциировано с риском развития осложнений. Лечащий врач и пациент могут расценить их как осложнение от применения активного вещества и отказаться от применения эффективного антигипертензивного средства. Однако терапия может быть продолжена при условии доказанной причинно-следственной связи между осложнением фармакотерапии и конкретным вспомогательным веществом и назначения оригинального ЛП, в составе которого оно отсутствует.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на подтвержденную биоэквивалентность, оригинальные и воспроизведенные ЛП имеют целый ряд отличий не только в терапевтической эффективности, но и в фармакокинетике, обусловленных разницей в способе производства и составе вспомогательных веществ, что было продемонстрировано на примере оригинального ЛП моксонидина и его дженериков [9-11]. Сами вспомогательные вещества, хотя и считаются фармакологически и химически инертными, тем не менее могут влиять на фармакодинамику и фармакокинетику ЛП за счет различий в скорости высвобождения вещества из лекарственной формы, изменения активности изоферментов CYP450 и влияния на элиминацию ЛП. Более того, в ряде случаев развития нежелательных реакций, которые возникают при применении воспроизведенных ЛП, можно избежать путем назначения оригинального ЛП, так как оригинальный препарат не содержит вспомогательных веществ, которые потенциально могли бы вызывать осложнения фармакотерапии.

**Таблица 2.** Нежелательные реакции, вызванные некоторыми часто применяемыми в фармацевтической отрасли вспомогательными веществами

Вспомогательное вещество	Нежелательная реакция	Источник
Кармин (например, кармин красный, Е120)	Анафилактическая реакция	[43]
Повидон К30, К90	Аллергические реакции, тошнота, рвота	[8]
Поливиниловый спирт	В экспериментах на животных: диарея, рвота, воспаление легких, вакуолярная дегенерация печени и эпителия почечных канальцев	[44]
Краситель солнечный закат желтый	Местное раздражающее действие; увеличение слепой кишки, потеря массы тела	[45]
Краситель индигокармин	Увеличение общего периферического сопротивления, диастолического и систолического АД и центрального венозного давления, а также снижение сердечного выброса, ударного объема и частоты сердечных сокращений	[46]
Целлюлоза микрокристаллическая	В экспериментах на животных: увеличение слепой и толстой кишки, уротелиальная гиперплазия, нефрокальциноз, диффузная эпителиальная гиперплазия в мочевом пузыре (не признаны токсикологически опасными)	[47]
Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)	В экспериментах на животных: увеличение слепой и толстой кишки, уротелиальная гиперплазия, нефрокальциноз, диффузная эпителиальная гиперплазия в мочевом пузыре (не признаны токсикологически опасными)	[47]
Клещевины обыкновенной семян масло	Аллергические реакции, авитаминоз А и D	[8]
Полисорбат 80	Транслокация кишечной флоры через эпителий кишечника, повышение риска болезни Крона, реакции гиперчувствительности, неаллергическая анафилаксия, сыпь	[48]
Натрия стеарилфумарат	Местное раздражающее действие	[45]
Маннитол	Аллергические реакции, включая анафилактический шок, тошнота, рвота	[8]

## Литература

1. Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения. Старение и здоровье. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> (дата обращения: 30.09.2021). [WHO official cite. Aging and health. (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> (access date: 30.09.2021) (in Russ.)].
2. Tangestani Fard M., Stough C. A Review and Hypothesized Model of the Mechanisms That Underpin the Relationship Between Inflammation and Cognition in the Elderly. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:56. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00056.
3. Информационный портал для специалистов практического здравоохранения «msdmanuals». Разработка и создание лекарственных препаратов. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.msdmanuals.com/ru/дома/лекарственные-препараты/обзор-лекарственных-препаратов/разработка-и-создание-лекарственных-препаратов> (дата обращения: 30.09.2021). [Information portal for health care practitioners «msdmanuals». Development and creation of medicinal products. (Electronic resource.) URL: <https://www.msdmanuals.com/ru/дома/лекарственные-препараты/обзор-лекарственных-препаратов/разработка-и-создание-лекарственных-препаратов> (access date: 30.09.2021) (in Russ.)].
4. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ [Federal Law «On the Circulation of Medicines» dated 12.04.2010 N 61-FZ (in Russ.)].
5. Шулькин А.В., Попова Н.М., Черных И.В. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты: современное состояние проблемы. *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2016;2:30–35. [Shchulkin A.V., Popova N.M., Chernykh I.V. Original and generic drugs: current state of the problem. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium).* 2016;2:30–35 (in Russ.)].
6. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза. (Электронный ресурс.) URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_207405/f5399e3a3dd204ad131fc04e7a39ec37db7bf8bd/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207405/f5399e3a3dd204ad131fc04e7a39ec37db7bf8bd/) (дата обращения: 30.09.2021). [Guidelines for bioequivalence studies of medicinal products of the Eurasian Economic Union. (Electronic resource.) URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_207405/f5399e3a3dd204ad131fc04e7a39ec37db7bf8bd/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207405/f5399e3a3dd204ad131fc04e7a39ec37db7bf8bd/) (access date: 30.09.2021) (in Russ.)].
7. Официальный сайт Евразийской экономической комиссии. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза. (Электронный ресурс.) URL: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txtnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents/Правила%20БЭИ%20итог%2020.02.2015%20на%20сайт.pdf> (дата обращения: 07.02.2021). [Official website of the Eurasian Economic Commission. Rules for conducting bioequivalence studies of medicinal products of the Eurasian Economic Union. (Electronic resource.) URL: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txtnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents/Правила%20БЭИ%20итог%2020.02.2015%20на%20сайт.pdf> (access date: 07.02.2021) (in Russ.)].

8. Государственный регистр лекарственных средств. (Электронный ресурс.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e8e2a933-bd9d-460e-b834-586aca3f2a61&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e8e2a933-bd9d-460e-b834-586aca3f2a61&t=) (дата обращения: 30.09.2021). [State register of medicines. (Electronic resource.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e8e2a933-bd9d-460e-b834-586aca3f2a61&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e8e2a933-bd9d-460e-b834-586aca3f2a61&t=) (access date: 30.09.2021) (in Russ.)].
9. Руксин В.В., Гришин О.В., Сятомов А.С. Скорая медицинская помощь при повышении артериального давления — оригинальный препарат или дженерик? *Скорая медицинская помощь.* 2015;3:16–20. [Rukhsin V.V., Grishin O.V., Syatomov A.S. Ambulance for high blood pressure — original drug or generic? *Skoraya medicinskaya pomoshh'.* 2015;3:16–20 (in Russ.)].
10. Руксин В.В., Гришин О.В., Онучин М.В. Сравнение эффективности препаратов, содержащих моксонидин, при проведении неотложной антигипертензивной терапии. Системные гипертензии. 2015;12(2):8–12. [Rukhsin V.V., Grishin O.V., Onuchin M.V. Comparison of the efficacy of drugs containing moxonidine in emergency antihypertensive therapy. *Sistemny'e gipertenzii.* 2015;12(2):8–12 (in Russ.)].
11. Раменская Г.В., Шохин И.Е., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. Оценка in vitro сравнительной кинетики растворения препаратов моксонидина как фактор, потенциально определяющий эффективность антигипертензивной терапии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(6):951–957. [Ramenskaya G.V., Shokhin I.E., Gaponova N.I., Abdрахmanov V.R. Assessment of in Vitro Comparative Dissolution Kinetics of Moxonidine Products as a Factor Potentially Determining Effectiveness of Antihypertensive Treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(6):951–957 (in Russ.)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-951-957.
12. Zhang W., Li Y., Zou P. et al. The Effects of Pharmaceutical Excipients on Gastrointestinal Tract Metabolic Enzymes and Transporters—an Update. *AAPS J.* 2016;18(4):830–843. DOI: 10.1208/s12248-016-9928-8.
13. Patel R., Barker J., El Shaer A. Pharmaceutical Excipients and Drug Metabolism: A Mini-Review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8224. DOI: 10.3390/ijms21218224.
14. Klaassen C.D., Slitt A.L. Regulation of hepatic transporters by xenobiotic receptors. *Curr Drug Metab.* 2005;6(4):309–328. DOI: 10.2174/1389200054633826.
15. Meyer U.A. Overview of enzymes of drug metabolism. *J Pharmacokin Biopharm.* 1996;24(5):449–459. DOI: 10.1007/BF02353473.
16. Lin J.H. Sense and nonsense in the prediction of drug-drug interactions. *Curr Drug Metab.* 2000;1(4):305–331. DOI: 10.2174/1389200003338947.
17. Wang H., LeCluyse E.L. Role of orphan nuclear receptors in the regulation of drug-metabolizing enzymes. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(15):1331–1357. DOI: 10.2165/00003088-200342150-00003.
18. Evans W.E., Relling M.V. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science.* 1999;286(5439):487–491. DOI: 10.1126/science.286.5439.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ СРОЧНО КУПИРОВАТЬ РЕЗКИЕ ПОДЪЕМЫ АД

# ИЛИ НАЗНАЧИТЬ ПЛАНОВУЮ ТЕРАПИЮ



Реклама

## ФИЗИОТЕНЗ® ДЛЯ ЭКСТРЕННЫХ СЛУЧАЕВ И ЕЖЕДНЕВНОГО КОНТРОЛЯ АД<sup>1</sup>

- КУПИРУЕТ РЕЗКИЕ ПОДЪЕМЫ АД<sup>2</sup>
- ПРИМЕНЯЕТСЯ В ЕЖЕДНЕВНОЙ ТЕРАПИИ АД<sup>3</sup>
- РЕКОМЕНДОВАН ПАЦИЕНТАМ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА<sup>4</sup>

### ФИЗИОТЕНЗ®

Регистрационный номер: П N015691/01. МНН: моксонидин, 0,2 мг; 0,3 мг; 0,4 мг. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакодинамика<sup>1</sup>: моксонидин является гипотензивным средством гипотензивного действия. Моксонидин улучшает на 21 % индекс чувствительности к инсулину (в сравнении с плацебо) у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и умеренной степенью артериальной гипертензии. Показания к применению: артериальная гипертензия. Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; ангионевротический отек в анамнезе; синдром слабости синусового узла или синоатриальная блокада; тяжелая печеночная недостаточность; выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) покоя менее 50 уд/мин); атриовентрикулярная блокада II или III степени; острая и хроническая сердечная недостаточность; период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы; возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности). С осторожностью: Атриовентрикулярная блокада I степени (риск развития брадикардии), заболевания коронарных артерий (в т.ч. ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия, ранний постинфарктный период), заболевания периферического кровообращения (в т.ч. перемежающаяся хромота, синдром Рейна), эпилепсия, болезнь Паркинсона, депрессия, глаукома; умеренная почечная недостаточность (КК 30-60 мл/мин), кратковременная задержка мочи (105-160 ммоль/л), печеночная недостаточность; беременность. Применение при беременности в период грудного вскармливания: Беременность: клинические данные о применении лекарственного препарата Физиотенз у беременных отсутствуют. В ходе исследований на животных было установлено эмбриотоксическое действие препарата. Физиотенз следует назначать беременным, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Период грудного вскармливания: моксонидин проникает в грудное молоко и поэтому не должен назначаться во время кормления грудью. При необходимости применения лекарственного препарата Физиотенз® в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. Способ применения и дозы: внутрь, независимо от приема пищи. В большинстве случаев начальная доза препарата Физиотенз® составляет 0,2 мг в сутки. Максимальная разовая доза составляет 0,4 мг. Максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0,6 мг. Необходима индивидуальная коррекция суточной дозы в зависимости от переносимости пациентом проводимой терапии. Коррекция дозы для пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. Начальная доза для пациентов, находящихся на гемодиализе - 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза переносимости суточная доза может быть увеличена до 0,4 мг в сутки. Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется осторожный подбор дозы, особенно в начале лечения. Начальная доза должна составлять 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза препарата может быть увеличена максимум до 0,4 мг для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин) и 0,3 мг для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). Побочное действие: головная боль, головокружение (вертиго), сонливость, сухость во рту, диарея, тошнота, рвота, диспепсия, кожная сыпь, зуд, бессонница, боль в спине, астения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка<sup>1</sup>: имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода, когда одновременно применялись дозы до 19,6 мг. Специфического антидота не существует. Взаимодействие с другими лекарственными средствами<sup>1</sup>: совместное применение моксонидина с другими гипотензивными средствами приводит к аддитивному эффекту. Во время лечения необходим регулярный контроль АД. Особые указания<sup>1</sup>: в постмаркетинговом наблюдении зафиксированы случаи атриовентрикулярной блокады различной степени тяжести у пациентов, принимающих моксонидин. Связь между приемом препарата Физиотенз® и замедлением атриовентрикулярной проводимости не может быть полностью исключена. Таким образом, при лечении пациентов с вероятной предрасположенностью к развитию атриовентрикулярной блокады рекомендуется соблюдать осторожность. При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Физиотенз® сначала отменяют бета-адреноблокаторы и лишь через несколько дней Физиотенз®. В настоящее время нет подтверждений того, что прекращение приема препарата Физиотенз® приводит к повышению АД. Однако не рекомендуется прекращать прием препарата Физиотенз® резко, вместо этого следует постепенно уменьшать дозу препарата в течение двух недель. Влияние на способность к вождению автомобиля и на управление машинами и механизмами: имеются сообщения о сонливости и головокружении в период лечения моксонидином. Условия отпуска: по рецепту. <sup>1</sup> Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 23.09.2021 на основании ИМП от 28.09.2020.

### Список литературы

1. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2020. <http://cr.rsmnzd.ru/#/recomend/687>. 2. Руксин В.В. и др. Дифференцированная терапия неотложных состояний, связанных с повышением АД // Артериальная гипертензия. — 2010. — Т. 16. — № 3. — С. 2-7. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Физиотенз® от 28.09.2020 г. 4. Дедов И. И. et al. Дедов И. И. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». Ожирение и метаболизм, [S.I.], v. 18, n. 1, p. 5-99, фев. 2021. ISSN 2306-5524. Доступно на: <https://www.omet-endojournals.ru/jour/article/view/12714>. Дата получения: 17 ноя. 2021 doi:10.14341/omet12714.

RUS 2179457-2 (v.2.2)

ИНФОРМАЦИЯ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.  
ПОДЛЕЖИТ РАСПРОСТРАНЕНИЮ ТОЛЬКО В РАМКАХ МЕРОПРИЯТИЙ, СВЯЗАННЫХ С  
ПОВЫШЕНИЕМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО УРОВНЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ  
РАБОТНИКОВ, ВКЛЮЧАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ВЫСТАВКИ, КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ

ООО «Эбботт Лэбораториз».  
125171, Ленинградское шоссе, 16А. Строение 1, БЦ «Метрополис»  
Тел.: +7 (495) 258 42 80, факс +7 (495) 258 42 81.  
[www.abbott-russia.ru](http://www.abbott-russia.ru).

Abbott