

УДК 617.7-007.681-085

Отечественный опыт применения препаратов дженериков при лечении больных с глаукомой

ЗАХАРОВА М.А., к.м.н., врач-офтальмолог, ассистент кафедры офтальмологии^{1,2};

КУРОЕДОВ А.В., д.м.н., начальник офтальмологического отделения, профессор кафедры офтальмологии^{1,2}.

¹ФКУ «Медицинский учебно-научный клинический центр им. П.В. Мандрыка» МО РФ, 107014, Российская Федерация, Москва, 107014, ул. Б. Оленья, 8А;

²ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава, Российская Федерация, Москва, 117997, ул. Островитянова, 1.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

За последние тридцатилетие были разработаны и внедрены в практику несколько оригинальных гипотензивных препаратов различного принципа действия, применяемых для лечения пациентов с глаукомой. На сегодняшний день практически каждый из этих препаратов имеет свой и чаще не один аналог. Проблема взаимозаменяемости оригинального препарата дженериком является актуальной для каждого практикующего офтальмолога. С одной стороны, наличие фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности оригинального и воспроизводимого препаратов является обязательным требованием для реализации последнего на рынке, с другой — клинические испытания дженериков не проводятся, поэтому отсутствуют доказанные в исследованиях данные об их терапевтической эффективности и безопасности. На фоне неуклонного

роста фармацевтического рынка аналогов оригинальных препаратов для лечения пациентов с глаукомой и отсутствия в России единых требований к их качеству, безопасности и эффективности практикующему врачу необходимо иметь актуальные сведения о терапевтической эквивалентности препарата-дженерика. В обзорной статье проведен анализ отечественных публикаций за последние пять лет по вопросу эффективности и безопасности аналогов оригинальных препаратов, применяемых для лечения больных с глаукомой. Представлены результаты гипотензивной эффективности дженериков как в монотерапии, так и при их комбинированном применении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: оригинальный препарат, дженерик, гипотензивная терапия, первичная открытоугольная глаукома, внутриглазное давление.

ENGLISH

Domestic experience of generic drugs application in the treatment of glaucoma patients

ZAKHAROVA M.A., Ph.D., M.D., Assistant Professor^{1,2};

KUROVEDOV A.V., Med.Sc.D., Professor, Head of the Ophthalmology Department^{1,2}.

¹Mandryka Clinical Research and Training Medical Center, 8A Bolshaya Olenya st., Moscow, Russian Federation, 107014;

²Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova st., Moscow, Russian Federation, 117997.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Для контактов:

Захарова Мария Андреевна, e-mail: mzacharova@rambler.ru

Abstract

Over the last thirty years a few original antihypertensive drugs with different mechanisms of action have been developed and introduced in glaucoma practice. Today almost all of these drugs have several analogs. The problem of the generic drug interchangeability with the original is relevant to every practicing ophthalmologist. On one hand, the pharmaceutical and pharmacokinetic equivalence of the original and the generic drug is a requirement for the realization of the generic on the market, on the other hand — pharmaceutical trials are not conducted for the generic drugs is not generic clinical trials conducted so there is scientifically no proven data on their therapeutic

efficiency and safety. Due to the development of pharmaceutical market of glaucoma drugs analogues and the absence of uniform requirements to their quality, safety and efficacy in Russia, the practitioner needs to have current data on their therapeutic equivalence. Our review analyzes the domestic publications of the past five years on the efficacy and safety of glaucoma drugs analogues. The results of the antihypertensive effectiveness of generics in monotherapy and in their combined use are also presented.

KEYWORDS: original drug, generic product, ocular hypotensive therapy, primary open-angle glaucoma, intraocular pressure.

Актуальность

Современная клиническая фармакология предоставляет офтальмологам широкий выбор лекарственных препаратов для лечения пациентов с глаукомой. В многочисленных исследованиях продемонстрирована их способность понижать и контролировать уровень внутриглазного давления (ВГД), что является неотъемлемым условием лечения глаукомы и в конечном итоге продлевает период сохранности зрительных функций у пациентов с данной патологией. Вместе с тем не стоит забывать, что все эти результаты получены при использовании так называемых оригинальных препаратов. Согласно положению статьи 4 Федерального закона № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г. оригинальное лекарственное средство (ЛС) — лекарственное средство, содержащее впервые полученную фармацевтическую субстанцию или новую комбинацию фармацевтических субстанций, эффективность и безопасность которых подтверждены результатами доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов [1]. В документах Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) для определения оригинального препарата применяется термин «innovator pharmaceutical product» — это продукт, впервые разрешенный к применению на основе документа о его качестве, безопасности и эффективности [2]. Существенным недостатком оригинальных препаратов является их высокая стоимость, которая определяется затратами на разработку и исследования безопасности и эффективности.

Решением данной проблемы является появление на рынке относительно дешевых аналогов оригинальных препаратов — дженериков.

Термин «дженерик» («генерик») возник в 70-е годы XX века. Первое определение, отражающее суть этого термина, было предложено во Франции в 1986 г. Под дженериками подразумевались «копии оригинального лекарственного препарата, производство и сбыт которых возможны по истечении

срока действия патента, защищающего инновационный препарат». Считалось, что аналоги оригинальных препаратов следует называть родовым (генерическим) именем, в то время как оригинальный препарат должен продаваться под специальным торговым названием. Смысл такого правила заключался в том, чтобы легко можно было распознать оригинал от препаратов-последователей [3].

В нашей стране для определения термина «дженерик» используется понятие воспроизводимого лекарственного средства, которое содержит такую же фармацевтическую субстанцию или комбинацию таких же фармацевтических субстанций в такой же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство, и поступившего в обращение после поступления в обращение оригинального лекарственного средства [1]. ВОЗ в связи с различной трактовкой в разных странах термина «дженерик» рекомендует использовать термин «мультиисточниковые лекарственные препараты» (от англ. «multisource pharmaceutical products») — фармацевтически эквивалентные (одна и та же лекарственная форма) или фармацевтически альтернативные (различные по лекарственной форме) препараты, которые могут быть или не быть терапевтически эквивалентными [2]. Американская организация, занимающаяся регистрацией лекарственных средств и продуктов (Food and Drug Administration, FDA), под дженериком подразумевает лекарственный препарат, сравнимый с оригинальным лекарственным препаратом по лекарственной форме, силе действия, способу назначения, качеству, фармакологическим свойствам и показаниям к назначению [4].

Дженерики не проходят доклинические и клинические испытания, следовательно, у них отсутствуют данные о терапевтической безопасности и эффективности. В то же время применение дженериков в практике подразумевает аналогичное оригинальному препарату терапевтическое воздействие. Такое положение дел основано на предположении, что эффективность и безопасность

дженерика будет воспроизведена при соблюдении эквивалентности с оригинальным препаратом по фармацевтическим (химическим) и фармакокинетическим (биоэквивалентным) признакам. К последним относятся: максимальная концентрация препарата (C_{max}) и время ее достижения (T_{max}), а также биодоступность препарата — площадь под кривой «концентрация-время» (area under curve, AUC). Считается, что 90% значений AUC препарата-дженерика не должны выходить за пределы диапазона от 80 до 125% от таких же показателей для оригинального препарата, а показателей C_{max} и C_{max}/AUC — 75-133% [5]. Если это условие соблюдается, то делается вывод о биоэквивалентности дженерика и оригинального препарата. Еще одним важным критерием для «признания» дженерика является его производство в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP). В России отсутствует обязательная к исполнению нормативная база по GMP.

Проблема взаимозаменяемости оригинальных препаратов и дженериков и дженериков между собой является актуальной для практикующих врачей во всем мире. FDA, например, публикует ежегодно обновляемый список всех получивших разрешение лекарственных средств, который находится в свободном доступе («Orange Book») [6]. Для обозначения уровня терапевтической эквивалентности препарата применяется система буквенных кодов. К категории «А» относятся препараты, которые терапевтически эквивалентны референтному (эталонному, оригинальному) лекарственному средству. Код «В» присваивается, если ЛС не признается терапевтически эквивалентным. В России такой классификации не существует, поэтому ориентироваться при выборе дженерика практикующему врачу крайне сложно.

В то же время современный рынок лекарственных средств, применяемых для лечения пациентов с глаукомой, неуклонно растет с каждым годом. Практически у каждого оригинального препарата имеется свой и не один препарат-дженерик.

Хотя еще до середины XX века арсенал противо-глаукомных препаратов был ограничен: пилокарпин, адреналин и некоторые фосфоорганические соединения. В 1977 г. появился препарат совершенно нового принципа действия — бета-адреноблокатор: тимолола малеат 0,5% с коммерческим наименованием Тимоптик («Merck Sharp & Dohme», США) [7, 8]. Впоследствии препарат был признан «золотым» стандартом в лечении глаукомы. За более чем 30-летнюю историю лекарственного средства появилось множество его аналогов. В настоящее время отечественный рынок насчитывает не менее 20 наименований патентованных названий дженериков тимолола малеата.

Оригинальный препарат Бетоптик («Alcon», США) в течение длительного времени на российском рынке был единственным представителем бетаксолола. В 2008 г. в нашей стране был зарегистрирован бетаксолол компании «Unimed Pharma» (Словакия) под торговым названием Беталмик ЕС, в 2009 г. — Бетофтан («Rompharm Co», Румыния) и Ксонеф («Promed Exports», Индия), а в 2011 г. — Ксонеф БК (та же компания). Следует отметить, что ни Бетоптик, ни Бетофтан С, являясь оригинальными препаратами бетаксолола, не имеют упаковки в виде одноразовых флаконов-капельниц без консерванта. Тогда как дженериковый препарат бетаксолола — Ксонеф БК — доступен и в такой форме, что можно отнести к его преимуществам.

Ингибитор карбоангидразы — дорзоламида гидрохлорид 2% был зарегистрирован в 1995 г. в виде оригинального препарата Трусопт («Merck Sharp&Dohme», США). Хотя история применения данной группы препаратов начинается еще с 1954 г., когда был разработан ацетазоламид. Изначально он использовался как диуретическое средство. Однако вскоре была установлена его способность понижать уровень ВГД у больных с глаукомой. Трудности разработки местного ингибитора карбоангидразы заключались в невозможности достичь достаточно высокой концентрации препарата, необходимой для значительного ингибирования карбоангидразы цилиарного тела. В 1998 г. был зарегистрирован другой ингибитор карбоангидразы — оригинальный препарат Азопт («Alcon», США) с действующим веществом бринзоламид с концентрацией 1%.

В 1996 г. произошел еще один «прорыв» в офтальмологии — был зарегистрирован антиглаукомный препарат Ксалатан («Pfizer», США) с действующим веществом латанопрол 0,005%. Несколько позже, основываясь на многочисленных клинических работах, препарат также был назван «золотым» стандартом для лечения пациентов с глаукомой. Далее в течение нескольких лет появились другие аналоги простагландинов. В 2001 г. на рынке стали доступны Траватан (травопрол 0,004%, «Alcon», США) и почти сразу же Люмиган (биматопрол 0,03%, «Allergan», США). Новый препарат Тафлупрол («Santen», Япония) — первый аналог простагландина без консервантов — был зарегистрирован в странах Евросоюза в 2008 г., а в 2012 г. получил одобрение FDA.

Результаты клинических исследований

За последние 5 лет на страницах отечественных журналов представлено немногим более десятка статей, посвященных исследованиям терапевтической эффективности и безопасности препаратов-дженериков, а также их взаимозаменяемости с оригинальными препаратами.

**Гипотензивная эффективность препаратов дженериков латанопроста 0,005%
в моно- и комбинированной терапии у пациентов с глаукомой**

№	Исследование	Год	Число клиник	Дизайн исследования	Число пациентов, (глаз)	Форма, стадии глаукомы	Срок наблюдения	Степень понижения уровня ВГД в % от исходного уровня
1	Сравнение препаратов Глаупрост/Ксалатан [9]	2012	3	открытое перекрестное проспективное	27 (54)	ПОУГ, I-III	1 мес.	сопоставимые уровни*, (Pt)
2	Монотерапия препаратом Глаупрост [10]	2012	н.д.	н.д.	60 (н.д.)	ПОУГ, I-III	6 мес.	33 (Pt)
3	Сравнение препаратов Глаупрост/Ксалатан [11]	2013	н.д.	открытое рандомизированное проспективное	58 (104)	ПОУГ, I-II	2 мес.	30,5 (Глаупрост, P ₀); 33,3 (Ксалатан, P ₀) *
4	Препарат Глаупрост [12]	2013	н.д.	н.д.	42 (н.д.)	ПОУГ, I-III	3 мес.	20,3 (Pt)
5	Сравнение препаратов Ксалатамакс/Ксалатан [13]	2013	н.д.	н.д.	50 (50)	ПОУГ, I-II	12 недель	сопоставимые уровни*, (Pt)
6	Комбинация препаратов Дорзопт и Глаупрост [14]	2013	н.д.	н.д.	30 (45)	ПОУГ, I-IV	6 мес.	23 (Pt) 25 (P ₀)
7	Фиксированная комбинация — препарат Дуопрост [15]	2014	20	ретроспективное открытое многоцентровое рандомизированное контролируемое	148 (244)	ПОУГ, I-III	3 мес.	33,2 (Дуопрост, Pt); 32 (перевод на Дуопрост, Pt); 27,9 (добавление Дуопроста, Pt)
8	Сравнение препаратов Глаумакс/Ксалатамакс/Латаномол/Пролатан [16]	2014	3	выборочное аналитическое проспективное	36 (72)	ПОУГ, I-III	2 мес.	22,1±7,04* (Глаумакс, Pt); 25,4±6,9* (Ксалатамакс, Pt); 10,6±23,05* (Латаномол, Pt); 40,87±9,6** (Пролатан, Pt)
9	Препарат Глаумакс [17]	2014	н.д.	н.д.	100 (185)	ПОУГ, I-II	1 мес.	26,4-33,3 (Pt); 27,4-33,8 (P ₀)^; 26,9-32,7 (P ₀)^^

Примечание: * — статистически достоверной разницы между группами не обнаружено, p>0,05;

** — выявлена статистически достоверная разница уровня ВГД по сравнению с исходным значением, p<0,05;

^ — данные тонометра Pascal;

^^ — данные тонометра Icare.

Наиболее многочисленны работы, касающиеся применения аналогов простагландинов (табл. 1). Так, 2012 г. были опубликованы два исследования. В первом сравнивали гипотензивный эффект и фармацевтическую эквивалентность препарата-дженерика Глаупрост («Rompharm Co», Румыния) и оригинального препарата Ксалатан («Pfizer», США) в монотерапии у пациентов с первичной открыто-

угольной глаукомой (ПОУГ) [9]. Работа была выполнена на трех клинических базах. Изначально пациенты получали монотерапию оригинальным препаратом Ксалатан, который заменяли на дженерик после 14-дневного периода «вымывания». Гипотензивный эффект последнего оценивали через 1 мес. его закапывания. Измерения уровня ВГД проводили тонометром Маклакова (груз массой 10 г) до

начала исследования, через 7 и 30 суток. Для изучения фармацевтической эквивалентности препараты исследовали методом газовой хроматографии, подразумевающим определение качественного состава смеси препарата. Исходный средний уровень ВГД на фоне лечения препаратом Ксалатан составил $17,44 \pm 2,61$ мм рт.ст., через 30 суток после начала инстилляций препарата Глаупрост уровень офтальмотонуса составил $17,11 \pm 2,59$ мм рт.ст., статистически значимой разницы между полученными значениями выявлено не было ($p > 0,05$). Авторы показали сопоставимое с оригинальным препаратом снижение уровня ВГД при использовании дженерика (табл. 1). Хроматограммы исследуемых препаратов были полностью идентичны. Целью второго исследования была оценка гипотензивной эффективности препарата Глаупрост и суточных колебаний офтальмотонуса на фоне его инстилляций, а также его комбинация с Дорзоптом (дорзоламид 2%) и Бетофтаном (бетаксолол 0,5%, оба препарата — «Ромфарм и Ко», Румыния). Дополнительно контролировали динамику функциональных и гемодинамических параметров [10]. Препарат Глаупрост назначали в виде стартовой терапии у пациентов с ПОУГ, а комбинированную терапию применяли при получении недостаточно низкого безопасного уровня ВГД по истечении 3 мес. инстилляций исследуемого аналога простагландина у пациентов с далекозашедшей стадией глаукомы. В большинстве случаев на фоне применения препарата Глаупрост было получено статистически значимое снижение уровня ВГД в среднем на 33% по сравнению с исходным ($p < 0,05$). Суточные колебания офтальмотонуса составили 3,6 мм рт.ст., что соответствовало физиологическим показателям. Было отмечено незначительное увеличение объема нейроретинального пояска диска зрительного нерва (HRT III, «Heidelberg Engineering», Германия) у пациентов с начальной и развитой стадиями глаукомы, а также улучшение периметрических показателей (MD, PSD), наиболее выраженное у пациентов с начальной стадией заболевания. Также было выявлено достоверное улучшение показателей гемодинамики и снижение индекса периферического сопротивления у пациентов с начальной и развитой стадиями глаукомы. Побочные эффекты в виде головной боли отмечали всего в 2 случаях, а степень проявления местных побочных реакций была незначительной. Использование нефиксированных комбинаций препаратов Глаупрост и Бетофтан или Глаупрост и Дорзопт дополнительно снижали уровень ВГД на 18,1 и 22,1% соответственно.

В 2013 г. стали доступны еще несколько публикаций, в которых оценивали дженерики: Ксалатамакс («Jadran», Хорватия), Глаупрост и Дуопрост (фиксированная комбинация травопроста 0,004% и тимолола малеата 0,5%, оба препарата — «Rompharm Co», Румыния), Глаупрост и Дорзопт

(дорзоламид 2%, оба препарата — «Rompharm Co», Румыния) (табл. 1). В одной из работ в рамках открытого рандомизированного проспективного исследования в течение 2 мес. проводился сравнительный анализ гипотензивной эффективности и переносимости препаратов Глаупрост и Ксалатан у пациентов с впервые выявленной ПОУГ [11]. Показатели офтальмотонуса оценивали с помощью электронной тонографии. Проведенный анализ показал, что препарат Глаупрост в сопоставимой с препаратом Ксалатан степени снижает уровень ВГД: в группе пациентов, применяющих оригинальный латанопрост 0,005%, офтальмотонус снизился на 33,3%, в группе пациентов, использовавших Глаупрост — на 30,5%. При этом статистически значимой разницы между степенью улучшения тонографических показателей в группах не было выявлено ($p > 0,05$). Примерно в равном количестве у 12% пациентов в группе, получавшей дженерик, и у 12,5% — в группе, получавшей оригинальный препарат, была отмечена умеренная местная гиперемия конъюнктивы. В другой работе проводили оценку иммунобиохимических изменений на фоне монотерапии препаратом Глаупрост у пациентов с впервые выявленной ПОУГ [12]. В слезной жидкости определяли концентрации ИЛ-1 β и TGF- β 2. При этом у всех пациентов до начала лечения были выявлены изменения иммунологического статуса: уровень концентрации TGF- β 2 составил 2935 ± 370 пг/мл, аналогичный показатель для ИЛ-1 β был равен $56,5 \pm 11,3$ пг/мл (нормативные показатели 672 ± 35 и $18,2 \pm 3,3$ пг/мл соответственно). Уровень ВГД через 3 мес. после начала инстилляций глаупроста снизился с исходных 25 мм рт.ст. до 20,1 мм рт.ст. Была выявлена тенденция к снижению концентрации уровня рогового фактора TGF- β 2 (2020 ± 199 пг/мл) и снижение уровня главного медиатора воспаления ИЛ-1 β ($37,3 \pm 4,1$ пг/мл) на фоне применения дженерика, что оценивается авторами как благоприятный признак (табл. 1). Еще одна публикация была посвящена сравнительной оценке гипотензивного эффекта и переносимости препарата-дженерика Ксалатамакс и оригинального препарата при их применении в монотерапии у пациентов с ПОУГ [13]. Измерения офтальмотонуса выполняли в 10.00 ± 1 час, либо 13.00 ± 1 час, либо 16.00 ± 1 час — по индивидуальному графику для каждого пациента. Исходный уровень ВГД после периода «вымывания» в группе, получавшей оригинальный латанопрост 0,005%, составил $26,3 \pm 1,2$ мм рт.ст., в группе, получавшей дженерик, — $26,1 \pm 0,9$ мм рт.ст. Давление «цели» было достигнуто в обеих группах уже через 1 неделю от начала инстилляций препаратов и сохранялось в течение всего периода наблюдения. Например, в группе, получавшей оригинальный препарат, в утренние часы через неделю офтальмотонус составил $20,2 \pm 2,0$ мм рт.ст., через 3 мес. — $19,9 \pm 1,5$ мм рт.ст., в группе, получавшей

дженерик, — $20,1 \pm 1,2$ и $20,0 \pm 1,3$ мм рт.ст. соответственно. Гипотензивная эффективность двух сравниваемых препаратов оказалась практически одинаковой, кроме того, при оценке суточных колебаний уровня ВГД в исследуемых группах не было выявлено статистически достоверной разницы (табл. 1). Также проводили оценку нескольких местных побочных эффектов по разработанной авторами шкале тяжести (от 0 до 4). В группе, получавшей оригинальный препарат, суммированный показатель был равен 9, в группе, использующей дженерик, — 6. Также авторами была применена методика оценки качества жизни пациентов с использованием специального опросника, при этом больше претензий к качеству жизни предъявляли пациенты, использовавшие Ксалатамакс, что, по мнению авторов, может быть связано с некоторыми субъективными опасениями больных при переходе на новый препарат. Целью следующего исследования было изучение влияния комбинации аналога простагландина Глаупрост и местного ингибитора карбоангидразы Дорзопт (дорзоламид 2%) на гидро- и гемодинамику глаза, а также оценка состояния зрительных функций у больных глаукомой [14]. Уровень ВГД после периода «вымывания» характеризовался умеренной гипертензией и в среднем составил $27,36 \pm 0,82$ мм рт.ст. по данным тонометрии по Маклакову и $23,66 \pm 1,11$ мм рт.ст. по результатам динамической контурной тонометрии (Pascal, США). На фоне применения нефиксированной комбинации указанных препаратов через 6 мес. уровень ВГД (P_1) понизился в среднем на 6,25 мм рт.ст. (23% от исходной величины) и на 5,9 мм рт.ст. (25% от начального значения (P_0), тонометрия с применением прибора Pascal), $p < 0,001$. Гемодинамику глаз исследовали с применением офтальмоплетизмографа. Уже через 1 неделю использования капель амплитуда пульсового объема увеличилась на 0,05 мм³ (10% от первоначального значения), пульсовой объем возрос на 0,53 мм³ (10% от начальной величины), минутный объем — на 37,7 мм³ (11%), $p < 0,05$. Однако в дальнейшем авторами отмечено уменьшение объемных показателей кровотока (табл. 1).

В 2014 г. опубликованы очередные результаты по исследованию аналогов простагландина. В одной из работ оценивали эффективность и безопасность применения фиксированной комбинации Дуопрост у больных с ПОУГ [15]. Работа была выполнена в рамках открытого многоцентрового рандомизированного контролируемого клинического исследования. Несомненный интерес данной публикации представляет масштаб исследования, которое задействовало глазные кабинеты городских поликлиник 20 городов России. Пациенты были разделены на три группы. В 1-ю группу объединили пациентов с впервые выявленной ПОУГ, их исходный уровень ВГД составил

$26,9 \pm 2,2$ мм рт.ст. Максимальное снижение офтальмотонуса было отмечено через 2 мес. инстилляций препарата Дуопрост ($17,8 \pm 1,6$ мм рт.ст.), а в целом через 3 мес. уровень ВГД был снижен на 33,2% от исходного уровня. Во 2-й группе проводили замену монотерапии неселективных бета-адреноблокаторов или местных ингибиторов карбоангидразы на комбинированный препарат Дуопрост. Исходный уровень ВГД в группе был равен $27,1 \pm 3,0$ мм рт.ст. и снизился на $8,8 \pm 2,8$ мм рт.ст. (32% от исходного). В третьей группе препарат Дуопрост был добавлен к уже имеющейся монотерапии для усиления гипотензивного режима. Исходный уровень ВГД составил $30,22 \pm 3,64$ мм рт.ст., через 3 мес. на фоне терапии офтальмотонус снизился на $8,54 \pm 3,2$ мм рт.ст. (27,9% от исходного) (табл. 1).

Следующая научная работа была посвящена сравнению гипотензивной эффективности и фармацевтической эквивалентности дженерика латанопроста Глаупрост и его аналогов: Глаумакс («Фармсинтез», Россия), Ксалатамакс, Латаномол («Polpharma», Польша), Пролатан («Sentiss», Индия), при их использовании в комбинированной терапии с тимололом 0,5% [16]. Выборочное аналитическое проспективное исследование проводили на нескольких клинических базах. После 30-дневного периода «вымывания» базового препарата Глаупрост средний уровень ВГД в группах увеличился и составил соответственно $22,37 \pm 3,42$, $21,87 \pm 3,9$, $19,62 \pm 5,39$ и $26,75 \pm 0,88$ мм рт.ст. Повышение офтальмотонуса носило статистически недостоверный характер ($p > 0,05$), за исключением группы, рандомизированной для инстилляций препарата Пролатан. В этой группе пациентов повышение уровня ВГД было статистически достоверным при сравнении с исходными данными и составило $9,12 \pm 1,45$ мм рт.ст., т. е. $53 \pm 14,38\%$ ($p < 0,05$). Вместе с тем наибольшие изменения были установлены именно в группе, получавшей препарат Пролатан: в среднем снижение офтальмотонуса у этих пациентов составило $10,37 \pm 2,38$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). В остальных группах изменения были статистически недостоверны ($p > 0,05$). Анализ фармацевтической эквивалентности лекарственных препаратов проводили в сертифицированной лаборатории с помощью метода хроматографии. Результаты исследования показали, что компонентный состав препаратов соответствовал заявленному в инструкции, а содержание смесей исследованных флаконов разных серий было аналогично оригинальному (табл. 1).

Третье исследование изучало особенности различных методов тонометрии у пациентов, получавших разные группы препаратов, в т. ч. и дженерики [17]. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от исходного уровня ВГД, в трех из них был назначен аналог простагландина — препарат Глаумакс. Уровень ВГД оценивали с помощью тонометра Маклакова, тонометрами Pascal

и Icare (Финляндия). В 1-й группе — с исходным уровнем ВГД от 26 до 32 мм рт.ст. — офтальмотонус по Маклакову в среднем снизился на 7,4 мм рт.ст. (на 26,4% от исходного уровня), по результатам тонометра Pascal — на 6,9 мм рт.ст. (на 27,4% от исходного), по данным тонометра Icare — на 6,6 мм рт.ст. (на 26,9% от исходного). Во 2-й группе уровень ВГД был не менее 32 мм рт.ст., через 1 мес. инстилляций препарата Глаумакс Р_i снизилось на 11,8 мм рт.ст. (на 33,3% от исходного), Р₀ (Pascal) — на 9,9 мм рт.ст. (на 33,8% от исходного) и по данным тонометра Icare — на 9,3 мм рт.ст. (на 32,7% от исходного). В последней группе уровень ВГД изначально был умеренно повышенным и находился в диапазоне от 24 до 27 мм рт.ст. Через 3 мес. применения аналога простагландина тонометрический уровень ВГД снизился в среднем на 7,3 мм рт.ст. (на 27,0% от исходного уровня), по данным тонометра Pascal — на 7,9 мм рт.ст. (на 30,1% от исходного), тонометра Icare — на 6,7 мм рт.ст. (на 27,1% от исходного) (табл. 1).

Аналоги простагландинов являются не единственными дженериками, терапевтическая эффективность и безопасность которых исследуется, а результаты этих работ публикуются на страницах профессиональных журналов. С 2010 по 2014 гг. представлены четыре публикации, касающиеся эффективности аналогов бетаксолола 0,5% (табл. 2). В самой ранней из статей продемонстрированы результаты сравнения гипотензивного действия оригинального препарата Бетоптик 0,5% («Alcon», США) и его аналога препарата Беталмик ЕС 0,5% («Unimed Pharma», Словакия) у пациентов с впервые выявленной ПОУГ [18]. Базовые показатели уровня ВГД в группах, получавших вышеуказанные препараты, составили $25,44 \pm 1,64$ и $24,81 \pm 2,02$ мм рт.ст. соответственно. Через 12 недель применения капель в группе, получавшей оригинальный препарат, уровень офтальмотонуса снизился на 4,48 мм рт.ст. и был равен $20,96 \pm 1,06$ мм рт.ст. Сопоставимые результаты были получены и в группе пациентов, использовавших Беталмик ЕС, где уровень ВГД снизился на 3,62 мм рт.ст. и составил $21,19 \pm 1,44$ мм рт.ст. ($p > 0,05$) (табл. 2). Позже были опубликованы еще две статьи, в которых представлены исследования препарата Бетофтан («Rompharm Co», Румыния) при монотерапии и сравнение его с оригинальным препаратом Бетоптик при комбинированной терапии у пациентов с ПОУГ [19, 20]. За первый месяц монотерапии препаратом Бетофтан уровень офтальмотонуса снизился на 19,72% по сравнению с исходным, к 4 месяцу эта цифра составила 22,54%. Отмечено влияние препарата на динамические характеристики экстраокулярного кровотока в виде увеличения конечной диастолической скорости кровотока в центральной артерии сетчатки на 18% от исходного уровня, в задних коротких цилиарных артериях —

на 12%, в глазной артерии — на 18% [19]. При исследовании препаратов Бетоптик и Бетофтан в составе комбинированной терапии с простагландинами офтальмотонус снизился с $21,1 \pm 3,3$ до $20,3 \pm 1,4$ и с $21,2 \pm 2,9$ до $19,9 \pm 1,5$ мм рт.ст. соответственно. Статистически достоверной разницы между двумя группами не отмечено, хотя при комбинации препарата Бетофтан с простагландином уровень ВГД снизился несколько больше [20].

В другой работе было проведено сравнение гипотензивного действия препарата Бетоптик и его аналога — препарата Ксонеф БК («Promed Exports», Индия), их влияния на проявления синдрома «сухого глаза» [21]. Уровень тонометрического давления снизился на фоне применения препарата без консерванта на 23,3-23,7% от исходного, уровень истинного внутриглазного давления, измеренного тонометром Pascal, понизился на 24,1%, тонометром Icare — на 23,6-24,2%. Полученные данные продемонстрировали сопоставимое с оригинальным препаратом гипотензивное действие дженерика. Было также отмечено, что дженерик оказывает меньше отрицательного влияния на проявления синдрома «сухого глаза» по сравнению с оригинальным лекарственным средством ($p < 0,05$). По данным суточного мониторинга артериального давления не было установлено неблагоприятного влияния дженерика на системный кровоток (табл. 2).

Исследования по изучению терапевтической эффективности и безопасности дженериков на основе дорзоламида гидрохлорида также представлены в нескольких отечественных статьях. В одной из них отражены результаты изучения гипотензивной эффективности, переносимости и лекарственной безопасности препаратов Тимолола 0,5% («Rompharm Co», Румыния), Дорзопта 2% (та же компания) и их нефиксированной комбинации [22]. Снижение уровня ВГД в группе Тимолола составило 21,9% от исходного, в группе Дорзопта — 18,4%, в группе нефиксированной комбинации тех же препаратов — 25,4%. Гипотензивный эффект сохранялся в течение 6 мес. исследования. Местные побочные эффекты у исследуемых препаратов не отличались от таковых у других представителей данных фармакологических групп (табл. 3). В другой работе оценивали длительность эффективности и безопасности комбинации Дорзопт-плюс (фиксированная комбинация дорзоламида 2% и тимолола 0,5%, «Rompharm Co», Румыния) у пациентов с разными клиническими формами глаукомы. Заслуживает внимания срок данного исследования, который составил 18 мес. Гипотензивный эффект при назначении данной фиксированной комбинации был устойчивым в течение всего периода наблюдения. При этом офтальмотонус снизился на 30% от исходного уровня у пациентов с ПОУГ и псевдоэкссфолиативной глаукомой и на 32,2% — при глаукоме нормального давления [23].

Таблица 2

**Гипотензивная эффективность препаратов дженериков бетаксолола 0,5%
в моно- и комбинированной терапии у пациентов с глаукомой**

№	Исследование	Год	Число клиник	Число пациентов (глаз)	Форма, стадии глаукомы	Срок наблюдения	Степень понижения уровня ВГД от исходного уровня
1	Сравнение препаратов Беталмик ЕС/ Бетоптик [18]	2010	2	50 (90)	ПОУГ, стадии не указаны	12 недель	сопоставимые уровни*, (Pt)
2	Монотерапия — препарат Бетофтан [19]	2011	н.д.	20 (25)	ПОУГ, I-IV	4 месяца	20 (P ₀)
3	Сравнение комбинаций препаратов Бетофтан/ Бетоптик и простагландин [20]	2011	н.д.	50 (н.д.)	ПОУГ, I-II	4 месяца	сопоставимые уровни*, (Pt)
4	Монотерапия — препарат Ксонеф БК [21]	2014	н.д.	60 (109)	ПОУГ, I-II	н.д.	23,3-23,7 (Pt) 24,1 (P ₀) [^] 23,6-24,2(P ₀) ^{^^}

Примечание: вид клинического исследования указан только в исследовании препарата Беталмик ЕС — открытое, проспективное, рандомизированное;

* — статистически достоверной разницы между группами не отмечено ($p>0,05$);

[^] — данные тонометра Pascal;

^{^^} — данные тонометра Icare.

Таблица 3

**Гипотензивная эффективность препаратов дженериков дорзоламида 2%
в моно- и комбинированной терапии у пациентов с глаукомой**

№	Исследование	Год	Число пациентов (глаз)	Форма, стадии глаукомы	Срок наблюдения	Степень понижения уровня ВГД от исходного уровня
1	Сравнение препаратов Тимолол 0,5%, Дорзопт 2% и их комбинации [22]	2011	80 (150)	ПОУГ, стадии не указаны	6 мес.	21,9 (Тимолол, Pt), 18,4 (Дорзопт, Pt), 25,4 (Тимолол + Дорзопт, Pt)
2	Фиксированная комбинация — препарат Дорзопт-плюс [23]	2014	60 (н.д.)	ПОУГ, ПЭГ, ГНД*, II	18 мес.	30-32,2 (Pt)

Примечание: нет данных о видах клинических исследований и числе клиник, где выполнялись работы;

* ПЭГ — псевдоэкзофиативная глаукома, ГНД — глаукома нормального давления.

Интересным и клинически значимым для практикующего врача стало проведенное исследование, целью которого было изучение антирадикальной и антиоксидантной активности ингибиторов карбоангидразы для местного лечения глаукомы (Трусопт и Азопт) в сравнении с другими гипотензивными антиглаукомными препаратами (латанопрол 0,005%, бетаксолол 0,5%, травопрост 0,004%, бримонидин 0,2%, биматопрол 0,03%, тимолол 0,5%) [24]. Антиоксидантную активность препаратов определяли методом, основанным на индуцированном гемолизе эритроцитов. Если добавляемые в модельную систему препараты обладали такой активностью, то гемолиз эритроцитов уменьшался. Наиболее высокая антиоксидантная активность зарегистрирована у дорзоламида, его

процентное ингибирование гемолиза при добавлении небольшого количества препарата 30 мкл составило 31%, при добавлении 90 мкл процентное ингибирование гемолиза было равно уже 70%, т. е. при увеличении дозы препарата процент ингибирования гемолиза также увеличивался. Меньшую активность продемонстрировал бринзоламид. Определение антирадикальной активности основано на способности исследуемых препаратов снижать люминолзависимую хемилюминесценцию, возникающую в реакции радикалообразования. Результаты исследования свидетельствуют о высокой антирадикальной и антиоксидантной активности дорзоламида, которая выражается в способности нейтрализовать последствия окислительного стресса.

В литературе встречается всего одно исследование, касающееся фиксированной комбинации α -адреномиметика и неселективного β -адреноблокатора препарата Бримоптик (бримонидин 0,2% и тимолол 0,5%, «Ликвор», Армения). Работу выполняли в рамках рандомизированного контролируемого исследования. Инстиляции Бримоптика были назначены 48 пациентам (94 глаза) с развитой и далекозашедшей стадиями ПОУГ. В течение первого месяца уровень ВГД снизился на $8,6 \pm 0,46$ мм рт.ст. (35,6%). В последующем гипотензивная активность несколько уменьшилась и через 6 месяцев после начала терапии составляла $17 \pm 0,87$ мм рт.ст. (21,4% от исходного) [24].

Заключение

Представленные клинические исследования имели цель в большинстве своем доказать терапевтическую эффективность и безопасность оригинальных препаратов и их аналогов, применяемых у пациентов с глаукомой. Во всех работах была продемонстрирована гипотензивная эффективность исследуемых дженериков, сравнимая с оригинальными препаратами, что позволяет «уравнивать их в правах». Однако необходимо отметить несколько недостатков проводимых исследований, что ни в коем случае не может указывать на недостоверность представленных данных. Одним из важных требований к проведению клинических исследований является применение рандомизации. Причем сама по себе рандомизация еще не гарантирует получения сопоставимых по исходным показателям групп больных, у которых можно сравнивать действие разных препаратов. В исследованиях, особенно в тех, которые проводятся в параллельных группах, данные пациентов, вошедших в каждую группу, должны быть сопоставимы по основным клиническим показателям. Многоцентровые клинические исследования расширяют возможности набора необходимого количества пациентов, строго соответствующих критериям включения, что будет отражаться на качестве проводимого исследования. Анализ установил, что только в четырех из всех представленных отечественных работ исследования выполнялись на нескольких клинических базах. Продолжительность наблюдения не является основополагающим требованием для доказательного исследования. Однако учитывая тот факт, что на практике препараты пациентам назначаются в течение длительного периода, фактор времени исследования будет иметь весомую роль в определении стабильности достигнутого уровня ВГД и переносимости лекарственного средства. Только в одной из 17 статей срок наблюдения составил 18 мес., в остальных он варьировал от 1 до 6 мес.

В настоящее время в нашей стране отсутствуют общие требования к качеству, эффективности и безопасности лекарственных препаратов, заложенные в рамках регламентируемых стандартов. Поэтому для практикующего врача основными источниками данных о терапевтической эквивалентности дженериков являются отдельные работы, посвященные данной проблеме. В то же время с позиции доказательной медицины необходимо проведение специально спланированных клинических исследований при соблюдении основных условий качественной клинической практики — независимых, многоцентровых, рандомизированных, контролируемых и длительных.

Литература/References

1. Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 г. № 61 ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Российская газета от 14.04.2010; № 5157. [Federal Law of the Russian Federation from April 12, 2010 N 61 of the Federal Law «On Circulation of Medicines». Rossiyskaya Gazeta, 14.04.2010; № 5157. (In Russ.)].
2. WHO Expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. Technical Report Series. Geneva; 2006. Report No.:937.
3. Тарловская Е.И. Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача. *РМЖ. Человек и лекарство* 2008; 16(5):333-337. [Tarlovskaya E.I., Generic and original drugs: a look practitioner. *RMJ. Human being and medicament* 2008; 16(5):333-337. (In Russ.)].
4. FDA. Generic Drugs: Questions and Answers [serial online]. Available from: URL: <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/QuestionsAnswers/ucm100100.htm>
5. Бондарева И.Б., Жердев В.П., Кукес В.Г., Леонова М.В., Раменская Г.В., Сариев А.К. и др. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов. *Клиническая фармакокинетика* 2005; 1(2):2-14. [Bondareva I.B., Zherdev V.P., Kukes V.G., Leonova M.V., Ramenskaya G.V., Sariev A.K. et al. Conducting qualitative research of the drugs bioequivalence. *Clinical pharmacokinetics* 2005; 1(2):2-14. (In Russ.)].
6. FDA. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations [serial online]. Available from: URL: <http://www.fda.gov/cder/ob/default.htm>.
7. Zimmerman T.J., Kaufman H.E. Timolol. A beta-adrenergic blocking agent for the treatment of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1977; 95(4):601-604.
8. Zimmerman T.J., Kaufman H.E. Timolol, dose response and duration of action. *Arch Ophthalmol* 1977; 95(4):605-607.
9. Куроедов А.В., Огородникова В.Ю., Александрова Л.А. Так ли важна проблема дженериков в глаукоматологии? Всероссийская школа офтальмологов, 11-я. Сборник научных трудов 2012; 85-88. [Kuroyedov A.V., Ogorodnikova V.Yu., Aleksandrova L.A. Is the problem of generics in glaucoma treatment important? All-Russian School of ophthalmologists: 11th, Collection of Scientific Papers 2012; 85-88. (In Russ.)].
10. Ловпаче Д.Н., Киселева Т.Н., Рамазанова К.А. Опыт применения аналога простагландина препарата глаупрост 0,005% при лечении первичной открытоугольной глаукомы. Возможности его комбинации с другими препаратами. *Российский офтальмологический журнал* 2012; 1:42-45. [Lovpache D.N., Kiseleva T.N., Ramazanov K.A. The use of Glauprost 0,005%, a prostaglandin analogue, in the treatment of patients with primary open angle glaucoma and its potential for combined therapy. *Russian Ophthalmological J* 2012; 1:42-45. (In Russ.)].
11. Алексеев И.Б., Мельникова Н.В. Сравнительный анализ применения глаупроста 0,005% и ксалатана 0,005% у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Глаукома* 2013; 1:44-47. [Alekseev V.N., Melnikova N.V. Comparative analysis

- of Glauprost 0.005% and Xalatan 0.005% administration in patients with primary open-angle glaucoma. *Glaucoma* 2013; 1:44-47. (In Russ.).
12. Ходжаев Н.С., Черных В.В., Трунов А.Н. Особенности иммуно-биохимических изменений у больных с ПОУГ на фоне монотерапии аналогом простагландина F2α Глаупростом. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2013; 2:55-57. [Hodzhaev N.S., Chernyh V.V., Trunov A.N. Peculiarities of immune and biochemical mechanisms in patients with POAG on the background of monotherapy with prostaglandin analogue Glauprost. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2013; 2:55-57. (In Russ.).]
 13. Алексеев В.Н., Левко М.А., Калакхири М. Сравнение эффективности и безопасности применения Ксалатамакса и Ксалатана при их применении в качестве монотерапии открытоугольной глаукомы. *Российский офтальмологический журнал* 2013; 4(1):11-15. [Alekseev V.N., Levko M.A., Kalakhhiri M. Efficacy and safety of Xalatamax and Xalatan as open-angle glaucoma monotherapy. *Russian Ophthalmological J* 2013; 4(1):11-15. (In Russ.).]
 14. Страхов В.В., Алексеев В.В., Корчагин Н.В., Казанова С.Ю., Вали Б.Х. Влияние комбинации «дорзопт и глаупрост» на гидро- и гемодинамику глаза у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Российский офтальмологический журнал* 2013; 3:76-80. [Strakhov V.V., Alekseev V.V., Korchagin N.V., Kazanova S.Yu., Vali B.H. The effect of Dorzopt and Glauprost combination on eye hydrodynamics and hemodynamics in patients with primary open-angle glaucoma. *Russian Ophthalmological J* 2013; 3:76-80. (In Russ.).]
 15. Арутюнян Л.Л. Эффективность применения фиксированной комбинации Дуопрост при первичной открытоугольной глаукоме. *Российский офтальмологический журнал* 2014; 7(3):86-89. [Arutyunyan L.L. The efficiency of fixed Duoprost combination used in the treatment of primary open-angle glaucoma. *Russian Ophthalmological J* 2014; 7(3):86-89. (In Russ.).]
 16. Огородникова В.Ю., Нефедов Н.А., Александрова Л.А., Куроедов А.В. Пилотное исследование клинической эффективности различных дженериков латанопроста 0,005% при их применении у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2014; 3:139-142. [Ogorodnikova V.YU., Nefedov N.A., Alexandrova L.A., Kuroedov A.V. A pilot study of clinical efficiency of different latanoprost 0,005% generics in patients with primary open-angle glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2014; 3:139-142. (In Russ.).]
 17. Астахов Ю.С., Соколов В.О., Морозова Н.В., Новиков Д.П., Веселов А.В., Флоренцева С.С. Особенности различных методов тонометрии в диагностике и наблюдении глаукомы. *Российский общенациональный офтальмологический форум, 7-й. Сборник научных трудов* 2014; 1:296-299. [Astakhov Yu.S., Sokolov V.O., Morozova N.V., Novikov D.P., Veselov A.V., Florentseva S.S. Features of the various methods of tonometry in the diagnosis and monitoring of glaucoma. *VII Russian national ophthalmology forum, Collection of Scientific Papers* 2014; 1: 296-299. (In Russ.).]
 18. Алексеев И.Б., Мельникова Н.В., Егоров Е.А., Оганезова Ж.Г. Результаты сравнительного исследования препаратов Бетоптик 0,5% и Беталмик ЕС 0,5% у пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2010; 11(2):52-54. [Alekseev V.N., Melnikova N.V., Egorov E.A., Oganezova J.G. Result of comparative study of Betoptic 0,5% and Betalmic EC 0,5% in a patient with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2010; 11(2):52-54. (In Russ.).]
 19. Козлова И.В., Акопян А.И., Решикова В.С. Применение препарата бетоптан 0,5% у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Глаукома* 2011; 2:17-20. [Kozlova I.V., Akopyan A.I., Reshikova V.S. Application of Betoftan 0,5% in patients with primary open-angle glaucoma. *Glaucoma* 2011; 2:17-20. (In Russ.).]
 20. Алексеев В.Н., Левко М.А., Малеванная О.А. Сравнение эффективности применения бетоптана и бетоптика в составе комбинированной терапии первичной глаукомы. *Российский офтальмологический журнал* 2011; 4(4):4-6. [Alekseev V.N., Levko M.A., Malevannaya O.A. Comparison of the effectiveness of Betoftan and Betoptic in combined therapy of primary glaucoma. *Russian Ophthalmological J* 2011; 4(4):4-6. (In Russ.).]
 21. Егоров Е.А. Новые формы селективных бета-блокаторов в лечение глаукомы. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2014; 3:131-135. [Egorov E.A. New forms of selective beta-adrenoblockers in the treatment of glaucoma. *RMJ Clinical Ophthalmology* 2014; 3:131-135. (In Russ.).]
 22. Ловпаче Дж.Н., Аракелян М.А., Рамазанова К.А. Гипотензивная эффективность, переносимость и безопасность препаратов тимолола 0,5%, дорзопта 2%, комбинации тимолола 0,5% и дорзопта 2% в лечении пациентов с ПОУГ. *Российский офтальмологический журнал* 2011; 4(1):40-43. [Lovpache J.N., Arakelyan M.A., Ramazanova K.A. Hypotensive effect, tolerance and safety of the preparations Timolol 0,5%, Dorzolamide 2%, and a combination of these preparations in the treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Russian Ophthalmological J* 2011; 4(1):40-43. (In Russ.).]
 23. Ловпаче Дж.Н. Опыт применения фиксированной комбинации Дорзопт-плюс (Rompharm company) у пациентов с различными клиническими разновидностями глаукомы. Срок наблюдения 18 месяцев. *Российский офтальмологический журнал* 2014; 1:69-72. [Lovpache J.N. Using a fixed combination Dorzopt plus in patients with various clinical forms of primary open angle glaucoma: the result of an 18-month follow-up. *Russian Ophthalmological J* 2014; 1:69-72. (In Russ.).]
 24. Курышева Н.И., Азизова О.А., Пирязев А.П. Антирадикальная и антиоксидантная активность ингибиторов карбоангидразы для местного лечения глаукомы. *Российский офтальмологический журнал* 2011; 3:55-59. [Kuryseva N.I., Azizova O.A., Piryazev A.P. A comparative study into antioxidant activity of fixed combinations in topical glaucoma treatment. *Russian Ophthalmological J* 2011; 3:55-59. (In Russ.).]
 25. Бахритдинова Ф.А., Каримов У.Р., Намазов А.С. Оценка эффективности, переносимости и безопасности нового фиксированного комбинированного препарата Бримоптик при первичной открытоугольной глаукоме. *Российский офтальмологический журнал* 2013; 6(4):9-12. [Bakhriddinova F.A., Karimov U.R., Namazov A.S. Evaluating the efficacy, tolerability and safety of the new fixed combined drug Brimoptic in patients with primary open-angle glaucoma. *Russian Ophthalmological J* 2013; 6(4):9-12. (In Russ.).]

Поступила 08.02.2015