

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-106-111>

К вопросу о рациональном выборе между оригинальными и дженерическими препаратами: аргументы в пользу первых

Н.С. Ходжаев — д-р мед. наук, профессор, заместитель генерального директора по организационной работе и инновационному развитию

А.В. Старостина — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, отделение хирургического лечения глаукомы

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 127486, Москва, Бескудниковский б-р, д. 59а

Тема безопасности и эффективности лекарственных препаратов является предметом повышенного внимания во всем мире. Растущее использование дженериков и отсутствие строгих требований к исследованиям их биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности вызывают беспокойство у офтальмологов. В обзоре литературы представлены гипотензивные свойства и физические характеристики основных оригинальных и дженерических гипотензивных капель.

Ключевые слова: глаукома, дженерики, гипотензивные капли, латанопрол, бримонидин, тимолол

Для цитирования: Ходжаев Н.С., Старостина А.В. К вопросу о рациональном выборе между оригинальными и дженерическими препаратами: аргументы в пользу первых. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (2): 106-111. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-106-111

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

On the reasonable choice between original and generic drugs: arguments in favour of the former

N.S. Khodzhaev — Dr. Med. Sci., Professor, deputy director for organizational work and innovations

A.V. Starostina — Cand. Med. Sci., ophthalmologist, department of surgical treatment of glaucoma

S. Fyodorov Eye Microsurgery Centre, 59a, Beskudnikovskiy boul., Moscow, 127486, Russia
anna.mntk@mail.ru

Issues of safety and efficacy of drugs attracts much attention worldwide. The growing use of generics and the lack of stringent requirements to research focused on their biological and therapeutic equivalence are causing concern of ophthalmologists. The literary review presents hypotensive properties and physical characteristics of the major original and generic hypotensive eye drops.

Keywords: generic drugs, glaucoma, hypotensive drops, latanoprost, brimonidine, timolol

For citation: Khodzhaev N.S., Starostina A.V. To the question about rational choice between original and generic drugs: arguments to use the first. Russian Ophthalmological Journal. 2019; 12 (2): 106-111 (in Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-106-111

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

В последние годы отмечается растущий интерес к аналогам патентованных лекарственных средств (ЛС) — дженерикам, ассортимент и спектр клинического применения которых стремительно расширяется. Тема безопасности и эффективности лекарственных препаратов является предметом повышенного внимания не только специалистов, но и государственных и общественных организаций.

В 2018 г. Совет по правам человека при Президенте Российской Федерации на основании материалов, представленных Минздравом, Росздравнадзором, МВД, Минпромторгом и другими ведомствами, составил рекомендации для правительства и министерств по улучшению лекарственного обеспечения в России. Документ был опубликован на сайте Совета 9 июня 2018 г. [1]. В нем, в частности, обращено внимание на проблему выписки дженериков вместо оригинальных ЛС и их эквивалентности референтным препаратам. Несмотря на существующие процедуры подтверждения качества воспроизведенных лекарств, Совет по правам человека рекомендовал дополнить актуальные методы испытания дженериков мерами по предотвращению коррупционных рисков. Совет также счел необходимым проработать вопрос нормативно-правового регулирования оспаривания замены оригинальных лекарств дженериками.

О государственном уровне ужесточения требований к качеству дженериков свидетельствует данное в 2018 г. поручение Владимира Путина удалить из госреестра сомнительные, не имеющие доказанной клинической эффективности и безопасности дженерики [2].

Зачастую причину возникновения проблемы путают со следствием — в этом случае проблема остается нерешенной и неизбежно переходит в плоскость перманентной дискуссии. Для того чтобы оставаться в векторе поиска правильного решения проблемы, следует обращаться только к объективным и доказанным фактам, в которых попробуем разобраться в рамках данной статьи.

Европейским агентством по ЛС (ЕМА) принята норма, согласно которой внедрение дженериков не требует доклинических или клинических исследований, если качественный и количественный состав действующего вещества идентичен оригинальной

марке. Требования ЕМА к дженерикам состоят из идентичности фармацевтической формы и схожей биоэквивалентности с оригинальным препаратом [3–5].

В отличие от оригинального препарата, в процессе создания дженерика отсутствуют этапы сложных клинических исследований — перед регистрацией проводится только исследование биоэквивалентности. Следует отметить, что в процессе создания дженерика также отсутствуют сравнительные исследования с оригиналом и изучение профиля безопасности. Эти факторы объясняют низкую стоимость дженерических ЛС [4, 6, 7].

Отсутствие строгих требований к исследованию биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности вызывает беспокойство у офтальмологов в связи с растущим использованием дженериков.

Лечебная форма офтальмологических препаратов (глазные капли), представляющая собой стабилизированный раствор активного вещества, обуславливает повышенные требования соблюдения производственных технологических этапов, так как при их нарушении значительно снижается стабильность и возможность длительного использования ЛС [8].

Однако производители дженериков не предоставляют информации о технологии производства препарата и ограничиваются информацией об идентичности химической формулы действующего компонента.

Особое место среди офтальмологических препаратов занимают антиглаукомные капли. При хроническом характере течения глаукомы и необходимости длительной, многолетней терапии гипотензивными препаратами безопасность антиглаукомных капель и минимальное количество побочных реакций являются принципиальными требованиями.

Во всем мире препаратами первого выбора при глаукоме считаются аналоги простагландина. В 2011 г. истек срок действия патента на наиболее распространенный препарат против глаукомы — Ксалатан® (Pfizer, Denmark). За последние годы было выпущено большое количество дженериков латанопроста, что привлекло внимание офтальмологов во многих странах к проблеме соответствия эффективности более дешевых дженериков

оригинальному ксалатану. По правилам, принятым в России, допускаются достаточно большие отклонения в содержании действующего вещества — до 5 % и различия по фармакокинетике — до 20 % [9]. Поэтому с практической точки зрения дженерики латанопроста требуют пристального внимания и всестороннего исследования для оценки их сопоставимости с оригинальным препаратом и между собой.

В иностранной литературе представлен ряд сравнительных исследований терапевтической эквивалентности ксалатана и его дженериков. А. Narayanaswamy и соавт. сравнили клиническую эффективность и безопасность ксалатана и дженерика-заменителя латанопроста (Latoprost, Sun Pharmaceuticals, Индия) в одноцентровом рандомизированном 24-недельном перекрестном исследовании под маской наблюдателя [10]. К 12-й неделе в группе, первоначально получавшей ксалатан, наблюдалось значительно большее снижение ВГД по сравнению с группой, первоначально получавшей латопрост ($14,29 \pm 1,61$ против $16,98 \pm 2,49$ мм рт. ст. соответственно; $p < 0,001$). После перекрестного исследования в группе, получавшей ксалатан, отмечено дальнейшее снижение ВГД, в то время как в группе, получавшей латопрост, наблюдалось увеличение ВГД. Существенных различий в частоте побочных реакций и гиперемии конъюнктивы между двумя группами не выявлено. Хотя дженерик латанопроста в этом исследовании производится в Индии, важно отметить, что аналогичные препараты, также производимые в Индии, стали доступны для пациентов во всем мире в качестве заменителей оригинального ксалатана.

Подобные исследования были проведены в Литве и Румынии, сравнивали терапевтический эффект ксалатана с дженериками латанопростом (Latalux, Sanitas, АВ, Литва) и глаупростом (Rompharm Co, Румыния) [11]. Авторы показали сопоставимое с оригинальным препаратом снижение уровня ВГД при использовании дженериков. Методом газовой хроматографии исследовали также фармацевтическую эквивалентность препаратов. Хроматограммы были полностью идентичны.

Израильские исследователи провели рандомизированное проспективное перекрестное исследование для сравнения эффективности ксалатана и его дженерика глаутана (Glautan, Unipharm, Тель-Авив, Израиль) [12]. Ксалатан имел тенденцию к большей эффективности, чем глаутан, через неделю и через месяц после начала лечения, но разница не была статистически значимой. Безопасность лекарств была аналогичной, но после лечения глаутаном было зарегистрировано больше побочных эффектов (21 против 12 для ксалатана).

В России также проведены сравнительные исследования эффективности оригинального ксалатана с дженериками. Сравнительная оценка применения препарата Пролатан («Сентисс Рус», Индия) и

Ксалатан, проведенная на 60 пациентах в течение 12 нед, показала, что пролатан по гипотензивной эффективности сопоставим с оригинальным препаратом латанопроста и снижает уровень офтальмотонуса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) в среднем на 30 % от исходного значения [13–15].

Еще одна отечественная 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. Анализ фармацевтической эквивалентности лекарственных препаратов проводили в сертифицированной лаборатории с помощью метода хроматографии. Показано, что компонентный состав препаратов соответствовал заявленному в инструкции, а содержание смесей исследованных флаконов разных серий было аналогично оригинальному. Анализ результатов исследования выявил сопоставимую гипотензивную эффективность разных препаратов — дженериков латанопроста 0,005 % при их комбинированном применении с тимололом 0,5 % у пациентов с ПОУГ в течение 2-месячного периода инстилляций.

Важно отметить, что почти в каждом из этих исследований сравнивались клинические эффекты оригинального препарата с одним дженериком латанопроста. В клинической практике во время курса лечения пациенты могут лечиться различными дженериками, производимыми разными производителями.

Хотя офтальмологические препараты-дженерики имеют те же активные ингредиенты, что и фирменные препараты, глазные капли могут отличаться неактивными ингредиентами, которые включают загустители, консерванты и другие вещества, влияющие на физические свойства растворов лекарственных веществ, такие как pH, вязкость, осмолярность и буферная емкость, что в свою очередь определяет фармакокинетику, биодоступность и переносимость капель [16, 17]. В частности, показано, что вязкость и pH препарата значительно влияют на его проникновение в ткани глаза [18]. Кроме того, не существует четких правил относительно размера капли и конструкции контейнера. В этом отношении ясно, что более высокий объем может отличаться по эффективности по сравнению с более низким объемом применяемого лекарства. Твердость бутылки и, следовательно, необходимая сила для высвобождения глазных капель также различаются у разных фирм-производителей. Поскольку пациенты с глаукомой, как правило, являются пожилыми людьми, многие из них страдают ревматическими

заболеваниями, поэтому удобство флакона играет большую роль. Кроме того, изменение цвета и формы может запутать пациентов и тем самым повлиять на их приверженность лечению [19–21].

Исследователи из Дании М. Kolko и J. Koch [22] сравнили физические параметры оригинального препарата Ксалатан и пяти дженериков латанопроста. Полученные результаты показали значительное различие в размерах капель и количестве капель в пузырьках. Контрольное значение pH в оригинальном препарате Ксалатан было значительно ниже ($5,99 \pm 0,01$), чем у дженериков ($6,70$ – $6,82$). Наконец, вязкость препаратов значительно различалась между брендами, а в одном из дженериков была больше практически в 2 раза. Заметные различия были обнаружены в форме и твердости пузырьков дженериков латанопроста. Средняя сила давления на пузырек для высвобождения трех последующих капель значительно варьировала между ксалатаном и дженерическими препаратами латанопроста. Пузырек ксалатана требовал наименьшего давления в середине бутылки, чтобы выпустить каплю.

Еще одно подобное исследование проведено в Германии под руководством М. Leitritz [23]. Авторами с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии была определена концентрация активного вещества, а также консерванта бензалкония хлорида (БАХ) в 23 дженериках латанопроста. Кроме того, измеряли средний объем капель и pH препарата. Выявлено, что все дженерики содержали менее 50 мкг/мл латанопроста, в среднем концентрация была меньше на $7,39 \pm 2,80$ %. Концентрация БАХ была в основном увеличена на 2,5–11,5 %. Подобные результаты получены также в работе группы индийских авторов D. Angmo, M. Wadhvani и др. [24]. Выявлены значительные различия в концентрациях активного вещества и физических свойствах дженериков латанопроста. Хотя ни у одной из марок не было концентраций ниже рекомендуемого уровня, у двух брендов концентрации превышали пределы на 3 и 8 % соответственно.

Еще одна группа авторов из Индии [25] изучала стабильность латанопроста в оригинальном препарате и в дженериках: оценивалось содержание латанопроста, а также концентрация продуктов деградации при различных контролируемых изменениях окружающей среды и в последних нескольких каплях латанопроста, оставшихся во флаконах, при использовании препаратов пациентами. Установлено, что экстремальные условия pH, окисление, свет и тепло являются значительными факторами высокой степени деградации латанопроста. Анализ 7 отобранных дженериков показал, что содержание латанопроста колебалось в пределах 90–330 % (144 % в среднем) от заявленного на этикетке, а концентрация латанопроста в ксалатане составляла 97 %. Исследования деградации выявили образование 3 новых и 3 уже известных примесей. Джене-

рики, имеющие герметичную газонепроницаемую упаковку, показали лучшую стабильность.

М. Kahook и соавт. [26], используя жидкостную хроматографию и масс-спектрометрию, исследовали исходную концентрацию активных ингредиентов и консервантов в фирменном латанопросте и дорзоламид-тимололе в сравнении с их дженериками, а также изменения этих параметров после воздействия температуры 25 и 50 °C в течение 30 дней.

Фирменные составы содержали активные ингредиенты и бензалкония хлорид в концентрациях, которые соответствовали инструкции. Исследователи обнаружили, что дженерики латанопроста содержали более чем на 10 % больше активных ингредиентов по сравнению с оригинальным препаратом, и эта концентрация значительно снижалась при температуре 25 и 50 °C в течение 30 дней. Изменения в концентрации оригинального латанопроста при аналогичных условиях не были обнаружены. Как дженерик, так и оригинальный препарат Дорзоламид-Тимолол оказались относительно устойчивыми к деградации. Концентрации БАХ оставались стабильными при 25 °C, но снижались в некоторых флаконах при 50 °C. Микроскопическое исследование препаратов выявило большее количество твердых частиц в дженериках, чем в фирменных препаратах.

Канадские исследователи [27] сравнили физические свойства, дизайн и объем флаконов оригинальных препаратов Тимолола и дженериков, производимых в США и Канаде. Значительные отличия выявлены в показателях вязкости препаратов: вязкость оригинального канадского тимолола оказалась в 20 раз выше, чем дженериков, а вязкость американского отличалась от дженериков в 100 раз; поверхностное натяжение оригинальных препаратов тоже было на 20–30 % выше, чем у дженериков ($p < 0,001$). Средний объем капли оригинальных препаратов в 1,5–2 раза превышал объем капли препаратов-дженериков.

М. Wadhvani и соавт. [28] сравнили фирменный препарат Траватан с тремя представленными в Индии дженериками и выявили значительные различия в их физических свойствах. Обнаружено, что в одном из препаратов-дженериков концентрация активного вещества превышала пределы, составляя 110 %, в другом была снижена до 90 %. В двух дженериках осмолярность вещества была ниже и выше нормы более чем на 10 %. Общий объем ЛС во флаконах варьировал от $2,58 \pm 0,15$ до $3,38 \pm 0,06$ мл.

Компании, выпускающие оригинальные препараты, находятся в постоянном поиске методов усовершенствования лекарственных форм с целью уменьшения числа побочных реакций. Так, компания «Аллерган», сохранив гипотензивную эффективность ранее ею созданных глазных капель, содержащих бримонидин 0,2 %, разработала новую лекарственную формулу глазных капель (Альфаган® Р), уменьшив концентрацию бримонидина до 0,15 % и заменив консервант

БАХ, известный своим токсическим действием на эпителий роговицы и конъюнктиву, приводящим к развитию синдрома «сухого глаза» и к возможному неукладу дальнейшего хирургического лечения глаукомы, на консервант Пурит (Purite®) [29, 30]. Пурит (Purite®) является стабилизированным оксихлоркомплексом, оказывающим консервирующее действие за счет окисления ненасыщенных липидов и глутатиона в микроорганизмах. Продуктами распада пурита являются ионы натрия, хлора, кислород и вода. R. Noecker и соавт. [31] продемонстрировали, что пурит вызывает меньшее поражение роговицы, чем БАХ. Кроме того, Альфаган® Р, в отличие от глазных капель, содержащих бримонидин 0,2 % и в качестве консерванта БАХ, обладает меньшим числом местных побочных реакций. Частота возникновения аллергического конъюнктивита, гиперемии конъюнктивы, чувства инородного тела, развития синдрома «сухого глаза» и папиллярной реакции была значительно меньше при применении препарата Альфаган® Р по сравнению с глазными каплями, содержащими бримонидин 0,2 % и в качестве консерванта БАХ [30, 31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема оценки эффективности и безопасности дженериков является многофакторной с точки зрения их комплексного влияния на организм и его функции, наличия побочных эффектов, реальной экономической составляющей, как для пациента, так и для лечебных учреждений и страховых компаний. Количества проведенных исследований на данный момент недостаточно для того, чтобы сделать однозначные выводы, а полученные в них данные существенно различаются. Вызывает также обеспокоенность возможное влияние длительного применения препаратов-дженериков. Разброс данных, полученных в разных странах, дает повод задуматься о существовании отсроченных побочных эффектов при применении дженериков пациентами с глаукомой. Все это обуславливает необходимость дальнейших разносторонних исследований для получения более точных данных об эффективности и безопасности дженериков в рамках обозначенной проблемы, решение которой в конечном итоге позволит повысить качество жизни пациентов.

Литература/References

1. Актуальные вопросы лекарственного обеспечения населения. Доступно на: <http://president-sovet.ru/presscenter/news/read/4707/>
2. Перечень поручений для регулирования рынка лекарственных средств. Фармацевтический вестник. 2016; 19 (848). Доступно на: <https://pharmvestnik.ru/articles/boginja-zachistki.html>
3. EMEA. The rules governing medicinal products in the European Union Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. 1998; 3C: 231–44. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-note-guidance-investigation-bioavailability-bioequivalence_en.pdf
4. EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union EudraLex. Accessed 2008-06-15. Available at: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en
5. European Medicines Agency EMEA. Accessed 2008-06-15. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en>
6. U.S. Food & Drug Administration. Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 20th Edition, 2000. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>
7. U.S. Food & Drug Administration. Generic Drugs: Questions and Answers. Food and Drug Administration. January 12, 2010. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resourcesforconsumers/questionsanswers/ucm100100.htm>
8. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. Офтальмофармакология. 3-е издание, 2004.
9. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. Офтальмофармакология. 3-е издание, 2004 (in Russian).
10. Егоров А.Е. Оригинальные препараты и дженерики в лечении глаукомы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2015; 2 (15): 82–4.
11. Егоров А.Е. Original drugs and generics in the treatment of glaucoma. RMJ. Klinicheskaja Oftal'mologija. 2015; 2 (15): 82–4 (in Russian).
12. Narayanaswamy A., Neog A., Baskaran M., et al. A randomized, crossover, open label pilot study to evaluate the efficacy and safety of Xalatan in comparison with generic Latanoprost (Latanoprost) in subjects with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. Indian J. Ophthalmol. 2007; 55 (2): 127–31.
13. Egan P., Harris A., Siesky B., et al. Comparison of intraocular pressure in glaucoma subjects treated with Xalatan versus generic latanoprost. Acta Ophthalmol. 2014; 92: 415–6. doi: 10.1111/aos.12321
14. Golan S., Rosenfeld E., Shemesh G., Kurtz S. Original and generic latanoprost for the treatment of glaucoma and ocular hypertension: are they really the same? Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2015; 42: 220–4. doi: 10.1111/1440-1681.12329
15. Захарова М.А., Куроедов А.В. Отечественный опыт применения препаратов-дженериков при лечении больных с глаукомой. Национальный журнал глаукома. 2015; 14 (4): 78–87.
16. Zakharova M.A., Kuroedov A.V. Domestic experience of generic drugs application in the treatment of glaucoma patients. National Journal of Glaucoma. 2015; 14 (4): 78–87 (in Russian).
17. Петров С.Ю., Макарова А.С., Волжанин А.В. Эффективность и безопасность дженериковых препаратов гипотензивного действия. Национальный журнал глаукома. 2017; 16 (2): 27–36.
18. Petrov S.Y., Makarova A.S., Volzhanin A.V. Efficacy and safety profile of generic IOP-lowering agents. National Journal of Glaucoma. 2017; 16 (2): 27–36 (in Russian).
19. Огородникова В.Ю., Неведов 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: 139–42.
20. 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. Klinicheskaja Oftal'mologija. 2014; 3: 139–42 (in Russian).
21. Chambers W.A. Ophthalmic generics — are they really the same? Ophthalmology. 2012; 119: 1095–6. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.03.033
22. Zore M., Harris A., Tobe L.A., et al. Generic medications in ophthalmology. Br. J. Ophthalmol. 2013; 97: 253–7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302245
23. Ahmed I., Gokhale R.D., Shah M.V., Patton T.F. Physicochemical determinants of drug diffusion across the conjunctiva, sclera, and cornea. J. Pharm. Sci. 1987 (76): 583–6.
24. Connor A.J., Severn P.S. Force requirements in topical medicine use — the squeezability factor. Eye (Lond). 2011; 25 (4): 466–9. doi: 10.1038/eye.2011.5
25. Patel S.C., Spaeth G.L. Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. Ophthalmic Surg. 1995; 26 (3): 233–6.
26. Winfield A.J., Jessiman D., Williams A., Esakowitz L. A study of the causes of non-compliance by patients prescribed eyedrops. Br. J. Ophthalmol. 1990; 74 (8): 477–80.

22. Kolko M., Koch Jensen P. The physical properties of generic latanoprost ophthalmic solutions are not identical. *Acta Ophthalmol.* 2017; 95 (4): 370–3. doi: 10.1111/aos.13355
23. Leitritz M.A., Lipp H.P., Voykov B., Ziemssen F. Original preparations versus generics-latanoprost: how similar is different? *Ophthalmologe.* 2015; 112 (2): 127–39. doi: 10.1007/s00347-014-3097-x
24. Angmo D., Wadhvani M., Velpandian T., et al. Evaluation of physical properties and dose equivalency of generic versus branded latanoprost formulations. *Int. Ophthalmol.* 2017; 37 (2): 423–8. doi: 10.1007/s10792-016-0280-x
25. Velpandian T., Kotnala A., Halder N., et al. Stability of latanoprost in generic formulations using controlled degradation and patient usage simulation studies. *Curr. Eye Res.* 2015. May; 40 (6): 561–71. doi: 10.3109/02713683.2014.939763
26. Kahook M.Y., Fechtner R.D., Katz L.J., et al. A comparison of active ingredients and preservatives between brand name and generic topical glaucoma medications using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Curr. Eye Res.* 2012; 37 (2): 101–8. doi: 10.3109/02713683.2011.631722
27. Mammo Z.N., Flanagan J.G., James D.F., Trope G.E. Generic versus brand-name North American topical glaucoma drops. *Can. J. Ophthalmol.* 2012 Feb; 47 (1): 55–61. doi: 10.1016/j.jcjo.2011.12.004
28. Wadhvani M., Mishra S.K., Angmo D., et al. Evaluation of physical properties of generic and branded Travoprost formulations. *J. Curr. Glaucoma Pract.* 2016; 10 (2): 49–55. doi: 10.5005/jp-journals-10008-1201
29. Kim C.Y., Hong S., Seong G.J. Brimonidine 0.2 % versus brimonidine Purite 0.15% in Asian ocular hypertension. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2007; 23 (5): 481–6.
30. Bhatti A., Singh G. Efficacy of three different formulations of brimonidine for control of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma: a 6-week randomized trial. *Oman J. Ophthalmol.* 2018 May-Aug; 11 (2): 140–3. doi: 10.4103/ojo.OJO_98_2016
31. Noecker R.J., Herrygers L.A., Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea.* 2004; 23: 490–6.

Поступила: 13.03.2019

Принята к печати: 01.04.2019

Для контактов: Анна Владимировна Старостина
E-mail: anna.mntk@mail.ru