

Ларина В. Н.¹, Родюкова И. С.¹, Крыжановский С. М.², Манько К. С.³, Тимошина Е. В.³¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ (Пироговский Университет), Москва, Россия² Научно-медицинский центр «Комед» (ООО «Лиганд ресерч»), Москва, Россия³ АО «АКРИХИН», Москва, Россия

РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХ ИССЛЕДОВАНИЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ, БЕЗОПАСНОСТИ И БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ РОССИЙСКОГО ГЕНЕРИКА ВАЛСАРТАНА + САКУБИТРИЛА ПО СРАВНЕНИЮ С ОРИГИНАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТОМ ВАЛСАРТАНА + САКУБИТРИЛА С УЧАСТИЕМ ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

Цель	Изучение фармакокинетики, безопасности и доказательство биоэквивалентности препаратов Аквиварио* (валсартан + сакубитрил), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в двух дозировках: 200 мг и 100 мг, по сравнению с Юпериио** (валсартан + сакубитрил), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в аналогичных дозировках: 200 мг и 100 мг (Исследования № 1 и № 2, соответственно), после приема внутрь натощак здоровыми добровольцами.
Материал и методы	Проведено два четырехпериодных исследования биоэквивалентности с перекрестным дизайном. В каждом из исследований здоровые добровольцы (Исследование № 1: n=60; № 2: n=59) принимали препараты однократно натощак. Период между приемами препаратов составлял 7 дней. Количественное определение концентрации аналитов в образцах крови проводили с помощью валидированного метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). Фармакокинетические параметры определяли как для валсартана, так и для сакубитрила в обоих исследованиях.
Результаты	Границы 90% доверительных интервалов для отношений Lp-преобразованных всех оцениваемых фармакокинетических параметров ($C_{\max}$ и AUC_{0-t} валсартана и сакубитрила) находились в пределах 80–125%. Оба исследуемых препарата обладали хорошей переносимостью, все нежелательные явления (НЯ) были легкой степени тяжести и не потребовали применения дополнительной терапии, клинически значимых НЯ в ходе исследования не зафиксировано.
Заключение	Доказана биоэквивалентность препарата Аквиварио (валсартан + сакубитрил) референтному препарату Юпериио (валсартан + сакубитрил).
Ключевые слова	Фармакокинетика; здоровые добровольцы; биоэквивалентность; валсартан + сакубитрил; переносимость; Аквиварио
Для цитирования	Larina V. N., Rodyukova I. S., Kryzhanovsky S. M., Manko K. S., Timoshina E. V. Results of Two Studies of Pharmacokinetics, Safety, and Bioequivalence of Russian Generic Valsartan/Sacubitril Compared to the Original Valsartan/Sacubitril in Healthy Volunteers. <i>Kardiologiya</i> . 2025;65(10):71–76. [Russian: Ларина В.Н., Родюкова И.С., Крыжановский С.М., Манько К.С., Тимошина Е.В. Результаты двух исследований фармакокинетики, безопасности и биоэквивалентности российского генерика валсартана + сакубитрила по сравнению с оригинальным препаратом валсартана + сакубитрила с участием здоровых добровольцев. <i>Кардиология</i> . 2025;65(10):71–76].
Автор для переписки	Ларина Вера Николаевна. E-mail: larinav@mail.ru

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – одна из ведущих патологий в мире, развитие которой на протяжении жизни возможно у каждого четвертого человека [1, 2]. Результаты отечественного исследования ЭПОХА–ХСН подтверждают неуклонный рост числа случаев ХСН, распространенность которой достигает 8,2% [3].

Выживаемость пациентов с ХСН, независимо от возраста, от момента постановки диагноза в течение 1 мес составляет 95,7% (95% доверительный интервал – ДИ 94,3–96,9), через 10 лет – 34,9% (95% ДИ 24,0–46,8) [4].

Промежуточные результаты ПРИОРИТЕТ–ХСН – российского проспективного многоцентрового исследования с участием амбулаторных пациентов с ХСН – свидетельствуют о наличии неконтролируемой артериальной

* – производитель «АКРИХИН», РФ/«Польфарма», Польша; ** – производитель «Сандоз Фармасьютикалз», Словения.

гипертензии (АГ) у 23,8% пациентов с ХСН, что требует улучшения подходов к тактике ведения пациентов с сочетанными заболеваниями этой когорты [5].

Действительно, АГ сохраняет за собой позиции важнейшего фактора риска (ФР) развития многих жизнеугрожающих заболеваний и преждевременной смерти из-за недостаточной эффективности контроля артериального давления (АД). По прогнозам экспертов, адекватный контроль уровня АД хотя бы у 50% пациентов с АГ может предупредить развитие летальных исходов у более 70 млн человек в мире в период с 2023 г. по 2050 г. [6].

Современная болезнь-модифицирующая медикаментозная терапия вносит значительный вклад в улучшение прогноза заболевания, снижая частоту летальных исходов и количество госпитализаций у пациентов с ХСН и АГ. Увеличение числа пациентов с этими заболеваниями и увеличение бремени ХСН и АГ возможно компенсировать улучшением качества вторичной профилактики, повышением приверженности пациентов к лечению и достижениями в медикаментозной терапии.

Препарат, сочетающий в себе валсартан и ингибитор неприлизина сакубитрил, предотвращающий распад натрийуретических пептидов и обеспечивающий дополнительно вазодилатирующий эффект, ослабление действия ангиотензина II, увеличение скорости клубоч-

ковой фильтрации, уменьшение синтеза ренина и альдостерона, продемонстрировал благоприятное влияние на прогноз и хорошую переносимость как у пациентов с ХСН и разной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), включая и пациентов старшего возраста со старческой астенией [7, 8], так и у пациентов с АГ [9, 10]. Достижения последних лет и результаты крупных контролируемых исследований и метаанализов послужили основанием для назначения указанного препарата всем пациентам с симптомной ХСН в составе комплексной терапии по всему спектру ФВ ЛЖ для снижения риска смерти и госпитализации в связи с ХСН, что соответствует классу I, уровню доказанности В [11], а также пациентам с резистентной АГ при неэффективности других препаратов [12].

Проблему приверженности к лечению и доступности инновационных препаратов, в том числе льготной категории пациентов, помогают решить воспроизведенные препараты (генерики). В связи с этим особое значение придается качеству производства и подтверждению биоэквивалентности генерика оригинальному препарату.

Цель

Цель исследования: оценка биоэквивалентности и безопасности препарата Активарио (валсартан + саку-

Центральная иллюстрация. Результаты двух исследований фармакокинетики, безопасности и биоэквивалентности российского генерика валсартан + сакубитрил по сравнению с оригинальным препаратом валсартана + сакубитрила с участием здоровых добровольцев

2 открытых рандомизированных перекрестных сравнительных исследования фармакокинетики и биоэквивалентности с однократным приемом препаратов (тестовый и референтный) натошак (Исследования № 1 и № 2)

- период скрининга (до 14 дней)
- 4 периода госпитализации
- 3 периода «отмывания» между приемами препаратов длительностью 7 дней ($\geq 5T_{1/2}$)

Исследуемый препарат (тест, Т)

• Активарио (валсартан + сакубитрил), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в двух дозировках: 200 мг и 100 мг

Препарат сравнения (референтный, R)

• Юперิโอ (валсартан + сакубитрил), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, также в дозировках 200 мг и 100 мг

Результаты свидетельствуют о биоэквивалентности препарата Активарио (валсартан + сакубитрил) референтному препарату Юперิโอ (валсартан + сакубитрил) в соответствующих дозировках: 200 мг и 100 мг

Исследование № 1			Исследование № 2	
Параметр	Отношение геометрических средних (границы ДИ), %	Границы приемлемости, %	Отношение геометрических средних (границы ДИ), %	Границы приемлемости, %
Валсартан			Валсартан	
AUC _{0-t}	95,64 (88,05–103,88)	80,00–125,00	95,05 (87,45–103,30)	80,00–125,00
C _{max}	95,36 (87,58–103,84)	80,00–125,00	92,08 (83,76–101,22)	80,00–125,00
Сакубитрил			Сакубитрил	
AUC _{0-t}	99,21 (96,38–102,13)	80,00–125,00	98,66 (95,48–101,57)	80,00–125,00
C _{max}	103,62 (95,58–112,33)	74,72–133,84	96,08 (89,15–104,80)	78,11–128,03

72

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2025;65(10). DOI: 10.18087/cardio.2025.10.n3032

битрил) при однократном приеме внутрь натощак у здоровых добровольцев в двух исследованиях.

Материал и методы

Исследования проводились в соответствии с ICH GCP, действующими регуляторными требованиями [13, 14], одобрены советом по этике, Министерством здравоохранения РФ (разрешение на проведение Исследования № 1: № 592 от 11.10.2022 г.; Исследования № 2: № 603 от 20.10.2023 г.) и локальным этическим комитетом. Все участники исследований подписали информированное согласие. Участниками были добровольцы в возрасте 18–45 лет с верифицированным диагнозом «здоров», с индексом массы тела 18,5–30,0 кг/м², готовые придерживаться адекватных методов контрацепции.

После отбора согласно критериям включения/невключения здоровые добровольцы были приглашены в исследовательский центр и госпитализированы не позднее чем за 12 ч до приема препаратов. Для обеспечения безопасности проводился мониторинг клинических и лабораторных показателей с целью выявления нежелательных явлений (НЯ).

Комбинация валсартана и сакубитрила представляет собой гидратный комплекс натриевых солей с молярным соотношением валсартана и сакубитрила приблизительно 1:1. Исследуемым препаратом (тест, Т) являлся Активарио (валсартан + сакубитрил), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в двух дозировках: 200 мг и 100 мг, проанализированные в Исследованиях № 1 и № 2 соответственно. В качестве препарата сравнения (референтного, R) использовался Юперо (валсартан + сакубитрил), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, также в дозировках 200 мг и 100 мг. Юперо производства «Сандоз Фармасьютикалз» доступен на территории Российской Федерации и является референтным препаратом для комбинации валсартана и сакубитрила.

Дизайн исследований

Оба исследования были построены по сходному дизайну, представляли собой открытые рандомизированные перекрестные сравнительные исследования фармакокинетики и биоэквивалентности с однократным приемом препаратов натощак. Исследования состояли из периода скрининга (до 14 дней), четырех периодов госпитализации и трех периодов «отмывания» между приемами препаратов длительностью 7 дней ($\geq 5T_{1/2}$).

Добровольцев разделили на группы в зависимости от определяемых аналитов и последовательности приема препаратов: Группа I (последовательность TRTR), Группа I (последовательность RTRT), Группа II (последовательность TRTR) и Группа II (последовательность RTRT). У участников Групп I (последовательности

TRTR и RTRT) отбирали образцы крови для определения количества валсартана и сакубитрила. Образцы крови участников Групп II (последовательности TRTR и RTRT) использовали только для определения количества сакубитрила. Участники Групп I и II (последовательности TRTR) получали исследуемый препарат (Т) в первом и третьем периодах, а референтный (R) – во втором и четвертом. Участники обеих групп последовательно RTRT получали тестовый и референтный препараты в обратном порядке: R – первый и третий периоды, Т – второй и четвертый. В каждом периоде образцы крови в Группе I (валсартан и сакубитрил) отбирали в 19 временных точках: до приема препарата (0 ч) и через 00:10; 00:20; 00:30; 00:40; 01:00; 01:20; 01:30; 01:40; 02:00; 02:30; 03:00; 04:00; 05:00; 06:00; 08:00; 12:00; 24:00; 36:00 ч от момента приема препарата. Образцы крови в Группе II (сакубитрил) отбирали в 15 временных точках: 0; 00:10; 00:20; 00:30; 00:40; 01:00; 01:20; 01:30; 01:40; 02:00; 03:00; 04:00; 06:00; 08:00; 12:00 ч.

Концентрацию аналитов определяли валидированным методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). В Исследовании № 1 (200 мг) аналитический диапазон валсартана был определен в пределах 10–5000 нг/мл, а сакубитрила 5–2500 нг/мл, в то время как в Исследовании № 2 (100 мг) аналитический диапазон как для валсартана, так и сакубитрила составил 2–2000 нг/мл.

Фармакокинетический и статистический анализ

Показатели AUC_{0-t} и C_{max} валсартана и сакубитрила после логарифмического преобразования анализировали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Статистический анализ проводили при стандартном уровне значимости $\alpha=0,05$.

Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов был сделан на основании оценки 90% ДИ для отношений геометрических средних значений фармакокинетических (ФК) параметров AUC_{0-t} и C_{max} валсартана и сакубитрила. Препараты считаются биоэквивалентными, если значения ДИ указанных параметров находятся в пределах 80,00–125,00% [13, 14]. Согласно регуляторным требованиям [14] и по условиям протокола допускалось расширение ДИ для сакубитрила, в случае если по полученным данным внутрииндивидуальный коэффициент вариации для C_{max} препарата сравнения (CV_{WR}) превышал 30%.

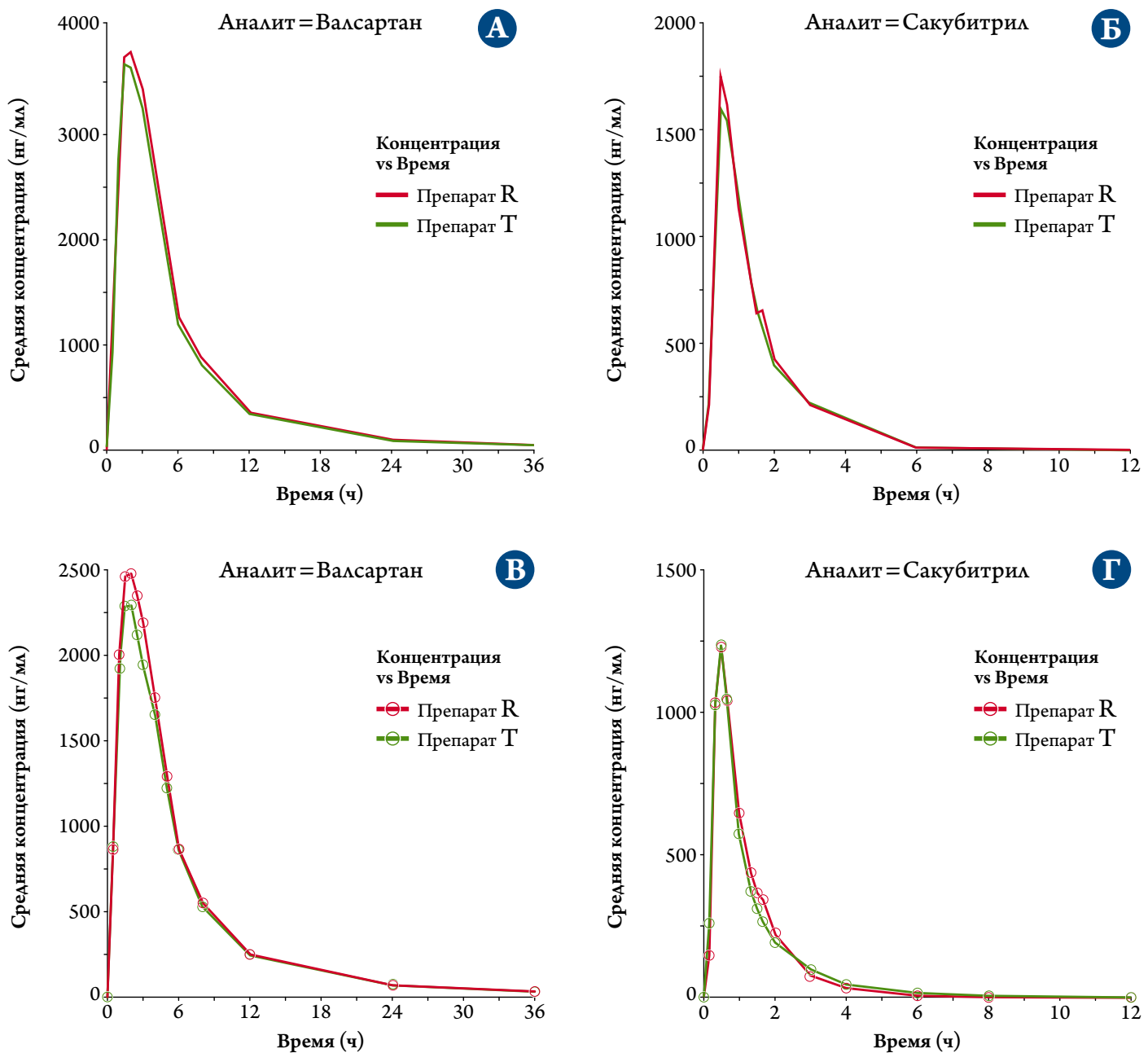
Результаты

В Исследование № 1 (200 мг) рандомизировали 60 добровольцев в соотношении: Группа I, n=40 (n=20 в каждой из последовательностей), Группа II, n=20 (n=10

Таблица 1. 90% доверительные интервалы (ДИ) основных фармакокинетических параметров валсартана и сакубитрила в Исследовании № 1 (200 мг) и Исследовании № 2 (100 мг)

Параметр	Исследование № 1		Исследование № 2	
	отношение геометрических средних (границы ДИ), %	границы приемлемости, %	отношение геометрических средних (границы ДИ), %	границы приемлемости, %
Валсартан				
AUC _{0-t}	95,64 (88,05–103,88)	80,00–125,00	95,05 (87,45–103,30)	80,00–125,00
C _{max}	95,36 (87,58–103,84)	80,00–125,00	92,08 (83,76–101,22)	80,00–125,00
Сакубитрил				
AUC _{0-t}	99,21 (96,38–102,13)	80,00–125,00	98,66 (95,48–101,57)	80,00–125,00
C _{max}	103,62 (95,58–112,33)	74,72–133,84	96,08 (89,15–104,80)	78,11–128,03

Рисунок 1. Усредненные фармакокинетические профили валсартана и сакубитрила в линейных координатах



В Исследовании № 1 (200 мг): А – валсартан; Б – сакубитрил; в Исследовании № 2 (100 мг): В – валсартан; Г – сакубитрил.

в каждой из последовательностей). Безопасность оценивали у всех добровольцев, кто получил, по меньшей мере, один из препаратов ($n=60$). Исследование завершили 59 участников, так как один выбыл по причине НЯ (ОРВИ) во втором периоде до приема препарата. Остальные НЯ представляли собой отклонения лабораторных показателей. Все НЯ были легкой степени тяжести и не потребовали применения дополнительной терапии. Клинически значимых НЯ не зарегистрировано.

Популяция для оценки фармакокинетических параметров, статистического анализа и оценки биоэквивалентности составила 59 человек. CV_{WR} для C_{max} сакубитрила в этом исследовании составил 39,0%, таким образом, границы приемлемости допускалось расширить до 74,72–133,84%. В результате проведенного Исследования № 1 подтверждена биоэквивалентность тестового и референтного препаратов.

В Исследование № 2 (100 мг) рандомизировали 60 добровольцев, которых разделили на группы по описанной выше схеме для Исследования № 1, но один из добровольцев выбыл до первого приема препарата, таким образом, препараты получили 59 участников, и популяция для оценки безопасности составила 59 добровольцев ($n=59$). Исследование завершили 53 участника: три добровольца отозвали информированное согласие (включая выбывшего до первого приема препарата), три добровольца были исключены по причине ОРВИ. Остальные НЯ представляли собой отклонения лабораторных показателей. Все НЯ были легкой степени тяжести и не потребовали применения дополнительной терапии. Серьезных НЯ не зарегистрировано.

Всего 55 добровольцев получили оба – тестовый и референтный – препараты и вошли в популяцию для статистического анализа и оценки биоэквивалентности. CV_{WR} для C_{max} сакубитрила составил 33,39%, таким образом, границы приемлемости допускалось расширить до 78,11–128,03%. В результате в Исследовании № 2 также подтверждена биоэквивалентность тестового и референтного препаратов.

В таблице 1 приведены 90% ДИ основных фармакокинетических параметров валсартана и сакубитрила, полученные в Исследованиях № 1 и № 2, на рисунке 1 – усредненные фармакокинетические профили валсартана и сакубитрила в линейных координатах в Исследованиях № 1 и № 2.

Обсуждение

В рамках изучения биоэквивалентности и безопасности препарата Активарио (валсартан + сакубитрил) у здоровых добровольцев в Исследованиях № 1 и № 2 продемонстрировано, что по фармакокинетическим свойствам воспроизведенный препарат Активарио (валсартан + сакубитрил) эквивалентен референтному препарату Юпе-

рио (валсартан + сакубитрил) в обеих исследуемых дозировках. Такой вывод можно сделать на основании как анализа статистических данных, представленных в таблице 1, так и графического представления результатов анализа на приведенных графиках (см. рис. 1), где продемонстрировано, как фармакокинетические кривые воспроизведенного и референтного препаратов накладываются друг на друга. После статистической обработки данных полным совпадением фармакокинетических показателей двух препаратов было бы 100% отношение геометрических средних, однако в организме одного и того же человека фармакокинетика одного и того же препарата может варьировать. Это наиболее заметно для высоковариабельных препаратов, которыми являются валсартан, и особенно сакубитрил. Поэтому регуляторными требованиями [14] устанавливаются границы приемлемости 90% ДИ для отношения значений C_{max} и AUC_{0-t} . Они стандартно составляют 80–125%, но могут быть расширены, если в исследовании показано, что референтный препарат обладает высокой вариабельностью, как это сделано для сакубитрила. ДИ площади под фармакокинетической кривой (AUC_{0-t}) валсартана составил 88,05–103,88% и 87,45–103,30%, AUC_{0-t} сакубитрила – 96,38–102,13% и 95,48–101,57%, ДИ максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) валсартана составил 87,58–103,84% и 83,76–101,22%, C_{max} сакубитрила достигал 95,58–112,33% и 89,15–104,80% в Исследованиях № 1 и № 2 соответственно. Это полностью и с запасом в несколько процентных пунктов укладывается в наиболее строгий диапазон 80–125% и не требует применения допустимого расширенного интервала для сакубитрила. Приведенные данные позволяют сделать вывод о высоком качестве воспроизведенного препарата с точки зрения фармакокинетики.

Заключение

Полученные 90% доверительные интервалы для отношения значений C_{max} и AUC_{0-t} валсартана и сакубитрила в Исследованиях № 1 и № 2 находились в пределах стандартного диапазона 80–125%, хотя для сакубитрила границы приемлемости допускалось расширить до 74,72–133,84% и 78,11–128,03% в Исследованиях № 1 и № 2 соответственно, поскольку CV_{WR} для C_{max} сакубитрила составил более 30%. Представленные результаты свидетельствуют о **биоэквивалентности** препарата Активарио (валсартан + сакубитрил) референтному препарату Юперио (валсартан + сакубитрил) в соответствующих дозировках: 200 мг и 100 мг.

Оба исследуемых препарата обладали хорошей переносимостью, все нежелательные явления были легкой степени тяжести и не потребовали применения дополнительной терапии, клинически значимых нежелательных явлений в ходе

исследования не зафиксировано. На основании проведенных исследований биоэквивалентности препарат Активарио был зарегистрирован в Минздраве Российской Федерации.

Таким образом, высокая степень сходства показателей фармакокинетики и сопоставимость безопасности изучаемых препаратов дает возможность врачам назначать пациентам с хронической сердечной недостаточностью

или резистентной артериальной гипертензией более доступный генерик в виде воспроизведенного препарата Активарио (валсартан + сакубитрил), производимого на фармацевтическом заводе «АКРИХИН» в соответствии со стандартами GMP.

Статья поступила 03.09.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vasan RS, Enserro DM, Beiser AS, Xanthakis V. Lifetime Risk of Heart Failure Among Participants in the Framingham Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(3):250–63. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.10.043
2. Bozkurt B, Ahmad T, Alexander KM, Baker WL, Bosak K, Brethett K et al. Heart Failure Epidemiology and Outcomes Statistics: A Report of the Heart Failure Society of America. *Journal of Cardiac Failure*. 2023;29(10):1412–51. DOI: 10.1016/j.cardfail.2023.07.006
3. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemjeva E.G. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4–14. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА -ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14]. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
4. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(11):1306–25. DOI: 10.1002/ehf.1594
5. Shlyakhto E.V., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G. et al. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation 'PRIORITET-CHF': initial characteristics and treatment of the first included patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):93–103. [Russian: Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Виллевальде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г. и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации 'ПРИОРИТЕТ-ХСН': исходные характеристики и лечение первых включённых пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):93-103]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5593
6. Naghavi M, Ong KL, Aali A, Ababneh HS, Abate YH, Abbafati C et al. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 2024;403(10440):2100–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00367-2
7. Andersen MB, Simonsen U, Wehland M, Pietsch J, Grimm D. LCZ696 (Valsartan/Sacubitril) – A Possible New Treatment for Hypertension and Heart Failure. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2016;118(1):14–22. DOI: 10.1111/bcpt.12453
8. Butt JH, Dewan P, Jhund PS, Anand IS, Atar D, Ge J et al. Sacubitril/Valsartan and Frailty in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;80(12):1130–43. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.06.037
9. Lou Y, Yu Y, Liu J, Huang J. Sacubitril-valsartan for the treatment of hypertension in China: A cost-utility analysis based on meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Public Health*. 2022;10:959139. DOI: 10.3389/fpubh.2022.959139
10. Oshchepkova E.V. Experience of sacubitril/valsartan therapy in hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(7):83–97. [Russian: Ощепкова Е.В. Опыт применения сакубитрил/ валсартана в лечении артериальной гипертонии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(7):83-97]. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3636
11. Galyavich A.S., Tereshchenko S.N., Uskach T.M., Ageev F.T., Aronov D.M., Arutyunov G.P. et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):251–349. [Russian: Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):251-349]. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6162
12. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):230–329. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):230-329]. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6117
13. Ministry of Health of the Russian Federation. Guidelines for the examination of medicines. Volume 1. - М.: Gryph and Co; 2014. - 328p. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том 1. - М.: Гриф и К; 2014. - 328с]. ISBN 978-5-8125-1858-5
14. Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016, No. 85 'On Approval of the Rules for Conducting Bioequivalence Studies of Medicinal Products within the Eurasian Economic Union'. Av. at: <https://www.alt.ru/tamdoc/16sr0085/?ysclid=mgqhiwqmdb356550488>. [Russian: Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Доступно на: <https://www.alt.ru/tamdoc/16sr0085/?ysclid=mgqhiwqmdb356550488>]