

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.22:615.015.4

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2026.1.43>

Л. И. Покачайло

БИТЕНЗА И ПРЕСТАНС: ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ПЕРОРАЛЬНОМ ПРИЕМЕ

Производственное республиканское унитарное предприятие «Минскинтеркапс»,
г. Минск, Республика Беларусь

Статья посвящена экспериментальному доказательству биологической эквивалентности двух лекарственных препаратов, содержащих периндоприл и амлодипин – Битенза, капсулы 8 мг/10 мг, производства УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь, и Престанс, таблетки 10 мг/10 мг, производства Ле Лаборатуар Сервье, Франция. Испытание проведено в условиях однократного перорального приема здоровыми добровольцами натощак. В результате проведенного исследования установлена биологическая эквивалентность лекарственных препаратов – Битенза и Престанс. Для периндоприла, периндоприлата и амлодипина выполняются критерии сопоставимости показателей максимальной концентрации в сыворотке крови после приема препарата и площади под фармакокинетической кривой. 90% доверительные интервалы для ожидаемых средних значений основных фармакокинетических параметров AUC и C_{max}, полностью входят в диапазон биоэквивалентности 80,00–125,00%. Профиль безопасности обоих препаратов оценивается как сопоставимый и удовлетворительный.

Ключевые слова: Битенза, Престанс, амлодипин, периндоприл, периндоприлат, биоэквивалентность.

ВВЕДЕНИЕ

Болезни системы кровообращения (БСК) относятся к числу наиболее распространенных и чаще других приводят к инвалидности и смерти, их справедливо называют эпидемией XXI века. Каждый год более 18 млн людей умирают от сердечно-сосудистых заболеваний и их последствий. Доля сердечно-сосудистых заболеваний в структуре общей смертности в различных государствах составляет от 45 до 60% [1].

В Республике Беларусь (РБ), как и во всем мире, в течение последних двадцати лет отмечается постоянный рост заболеваемости населения БСК. Так, только с 2000 г. по 2020 г. заболеваемость БСК в РБ возросла почти в два раза [1]. Лидирующими заболеваниями являются артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные болезни [1].

По данным Национального статистического комитета РБ смертность от БСК за 2024 год составила 791,5 на 100 тыс. населения [2].

Проблема лечения сердечно-сосудистых заболеваний является актуальным для здравоохранения нашей страны. Преждевременная смертность, заболеваемость и инвалидизация населения, связанные с неинфекционными заболеваниями, оказывают негативное воздействие на социально-экономическое развитие любого государства. Увеличиваются расходы на здравоохранение, социальную поддержку и обеспечение, связанное с временной нетрудоспособностью, что в результате приводит к снижению производительности труда и текучести кадров [2].

На фармацевтическом рынке РБ присутствует значительное количество лекарственных препаратов (ЛП) отечественного и зарубежного производства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Особое внимание обращают на себя ЛП комбинированного действия, содержащие ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) периндоприл и блокатор кальциевых каналов (БКК) амлодипин [3, 4].

Производственное республиканское

унитарное предприятие «Минскинтеркапс» разработало и одним из первых в Беларуси зарегистрировало комплексный препарат Битенза в твердых желатиновых капсулах, содержащий периндоприл (в виде периндоприла трет-бутиламиновой соли) и амлодипин (в виде амлодипина бисилата) в дозировках 4 мг/5 мг, 4 мг/10 мг, 8 мг/5 мг, 8 мг/10 мг соответственно [4].

Препарат показан для лечения пациентов старше 18 лет с эссенциальной гипертензией и/или стабильной ИБС, у которых надлежащий контроль заболевания достигнут с помощью одновременного применения периндоприла и амлодипина в тех же дозах. Продолжительность действия ЛП Битенза более 24 часов обеспечивает стабильность артериального давления (АД) у пациентов в течение суток, позволяет рекомендовать прием ЛП 1 раз в сутки и, как следствие, повышать приверженность пациентов к лечению [3–5].

Важными особенностями комбинации периндоприла и амлодипина являются усиление гипотензивного эффекта при совместном присутствии за счет разного механизма действия компонентов, эффективное снижение не только периферического, но и центрального АД, нейтрализация ингибиторами АПФ возможной активации симпатoadренальной системы под действием БКК [5].

По результатам исследования EUROPA [6], при добавлении периндоприла к амлодипину общая смертность снижается на 46% ($p < 0,01$), частота первичной конечной точки (сочетание сердечно-сосудистой смертности, нефатального инфаркта миокарда и реанимации после внезапной коронарной смерти) – на 35% ($p < 0,05$). Полученные результаты доказывают наличие клинического синергизма между эффектами периндоприла и амлодипина по вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ИБС. Также в исследовании установлено, что комбинация периндоприла и амлодипина снижает сердечно-сосудистую смертность на 41%, количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности – на 54% и частоту инфаркта миокарда – на 28% [5, 6].

При совместном назначении иАПФ и БКК усиливается антигипертензивное действие и потенцируются многочисленные плеiotропные и органопротективные эффекты 2 групп ЛП [7].

Предприятием «Минскинтеркапс» проведено проспективное, открытое, рандомизированное, перекрестное, сравнительное исследование фармакокинетики и биоэквивалентности ЛП Битенза, капсулы 8 мг/10 мг, и ЛП Престанс, таблетки 10 мг/10 мг, производства Ле Лаборатуар Сервье, Франция, у здоровых добровольцев с однократным приемом внутрь натощак.

Целью настоящего исследования явилось изучение сравнительной фармакокинетики и доказательство биоэквивалентности ЛП Битенза, капсулы 8 мг/10 мг), производства УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь, и Престанс, таблетки 10 мг/10 мг, производства Ле Лаборатуар Сервье, Франция.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено по Протоколу клинического испытания № BITENZA-MIC-2021, версия 1.0 от 25.05.2021 в соответствии с международными стандартами надлежащей клинической практики (GCP), этическими требованиями и принципами, изложенными в Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, Правилами Належащей клинической практики Евразийского экономического союза, Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза [8, 9].

До начала исследования Протокол и сопроводительные документы были предоставлены в Министерство здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) для прохождения экспертизы (в том числе экспертизы в Совете по этике МЗ РФ) с целью получения разрешения на проведение клинического исследования. Разрешение на проведение клинического исследования было получено.

Добровольцы. Всего было скринировано 60 человек, 50 субъектов было рандомизировано, 45 человек завершили исследование в соответствии с протоколом, 5 субъектов выбыли в ходе исследования (один до приема препарата в первом периоде); 10 человек были признаны скрининговыми неудачами. Таким образом, завершили исследование по протоколу 45 субъектов основного состава. Популяция для оценки безопасности составила 49 человек.

Средний возраст скринированных субъектов составил $26,33 \pm 7,57$ лет, рост $1,71 \pm 0,08$ м, масса тела $71,00 \pm 11,87$ кг, средний ИМТ $24,07 \pm 3,09$ кг/м².

Дизайн исследования. Проспективное, открытое, рандомизированное, перекрестное, сравнительное исследование фармакокинетики и биоэквивалентности ЛП Битенза и Престанс у здоровых добровольцев с однократным приемом внутрь натошак проводили в соответствии с утвержденным протоколом. Период отмывки – не менее 21 дня. Все добровольцы подвергались простой одномоментной рандомизации при помощи метода генерации случайных чисел. Рандомизационный номер присваивался субъектам в порядке их прибытия в клинический центр. Аналитическая группа не владела информацией о рандомизационном коде.

Каждый субъект был госпитализирован в клинический центр для проведения первого этапа исследования не позднее чем за 10 часов до момента приема одного из исследуемых ЛП. Госпитализация на первом этапе исследования длилась не более 35 часов, после чего, в случае отсутствия показаний для продления госпитализации, каждый субъект был отпущен домой. Визиты через 48 и 72 часа после приема препарата осуществлялись амбулаторно; после этого первый период исследования был завершен.

Процедуры второго периода исследования были идентичны первому периоду.

После проведения всех процедур второго периода исследования, каждому субъекту был проведен завершающий осмотр, после которого исследование для субъектов считалось завершенным.

Общая продолжительность исследования составила до 34 дней.

В каждом периоде отбиралось 24 пробы крови по 9 мл. График отбора: 0 мин (до приема препарата), 10 минут, 20 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 1 час 15 минут, 1 час 30 минут, 2 часа, 2 часа 30 минут, 3 часа, 3 часа 30 минут, 4 часа, 4 часа 30 минут, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 10 часов, 12 часов, 15 часов, 24 часа, 48 часов и 72 часа после приема ЛП. Получение плазмы крови выполнялось путем центрифугирования в гепаринизированных пробирках для ускоренного получения сыворотки не позднее чем через 15 минут после

получения крови. Плазма консервировалась в криокамере при температуре не выше минус 40 °С сразу же после получения.

Исследуемая доза. Битенза: одна капсула, содержащая 8,0 мг периндоприла трет-бутиламина, что соответствует 10 мг периндоприла аргинина, и 13,870 мг амлодипина бесилата, что соответствует 10 мг амлодипина.

Престанс: одна таблетка, содержащая 6,790 мг периндоприла, что соответствует 10 мг периндоприла аргинина, и 13,870 мг амлодипина бесилата, что соответствует 10 мг амлодипина.

ЛП Престанс является оригинальной комбинацией амлодипина и периндоприла в пероральной лекарственной форме, зарегистрирован в Евразийском экономическом союзе.

Исследуемый (тестируемый) ЛП, использующийся в этом исследовании, был изготовлен, упакован и маркирован в соответствии со стандартными операционными процедурами предприятия, правилами Надлежащей производственной практики (GMP) [10].

Биоаналитический метод. ООО «Центр коллективного пользования «Аналитическая спектрометрия», г. Санкт-Петербург разработан и валидирован чувствительный и высокоселективный метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) для определения амлодипина, периндоприла и периндоприлата, амлодипина-d4, периндоприла-d4 и периндоприлата-d4 (в качестве внутренних стандартов, IS) в образцах плазмы крови человека.

Для извлечения аналитов периндоприла и амлодипина из плазмы крови использовали процедуру жидкость-жидкостной экстракции, для аналита периндоприлата – процедуру осаждения белков смесью ацетонитрила и метанола с предварительной очисткой плазмы смесью этилацетата и дихлорметана.

Разработанный метод удовлетворяет всем критериям приемлемости согласно требованиям для биоаналитических методов и может быть применен для анализа биообразцов в рамках клинического исследования [11, 12].

Валидированы следующие параметры методики: селективность, нижний предел

количественного определения, линейный диапазон, эффект переноса, прецизионность (коэффициент вариации, CV) и правильность определения аналита (периндоприлата) в рамках одной валидационной серии и между сериями со временем, степень извлечения аналита и внутреннего стандарта, матричный эффект, стабильность аналита и внутреннего стандарта в растворах хранения и в выбранных рабочих растворах, стабильность аналита и внутреннего стандарта в пробоподготовленных образцах, стабильность при замораживании-оттаивании образцов плазмы крови, краткосрочная и долгосрочная стабильность, стабильность в цельной крови, исследование возможности разбавления.

Линейный диапазон определяемых концентраций периндоприлата составил 1–100 нг/мл, амлодипина – 0,1–15 нг/мл, периндоприла – 0,5–120 нг/мл.

Статистические методы. Статистическую обработку и оформление результатов проводили с помощью пакетов программного обеспечения StatSoft STATISTICA v. 13, Microsoft Excel 2007 и статистического пакета R v. 4.0.3, модуль Bear v. 2.8.7 (Lee, Hsin-ya and Lee, Yung-jin (2014), bear: Data Analysis Tool for Average Bioequivalence and Bioavailability).

Статистическую значимость вклада в наблюдаемую вариабельность таких факторов, как различия между препаратами, различия между субъектами, последовательность приема препаратов, периоды исследования, оценивали с помощью дис-

персионного анализа.

Расчет фармакокинетических параметров и статистический анализ полученных данных выполнены в предположении о лог-нормальном распределении параметров AUC и C_{max}. Полученную с помощью дисперсионного анализа оценку остаточной вариации использовали при расчете доверительного интервала для отношения средних геометрических значений соответствующего параметра.

Дополнительно проведено парное сравнение фармакокинетических параметров тестируемого и референтного препаратов с помощью непараметрического критерия Вилкоксона.

Критерии биоэквивалентности. Сравнение параметров AUC_{0-t} и C_{max} периндоприла, периндоприлата и амлодипина проводили с помощью дисперсионного анализа ANOVA. Препараты признаются биоэквивалентными, если 90% доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений AUC_{0-t} (f') и C_{max} (f'') периндоприла и амлодипина будут находиться в следующих диапазонах:

$$80,00 \leq f' (\%) \leq 125,00\%$$

$$80,00 \leq f'' (\%) \leq 125,00\%.$$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты оценки фармакокинетики периндоприла, периндоприлата и амлодипина из ЛП Битенза и Престанс представлены в таблицах 1, 2 и 3.

Таблица 1. – 90% доверительные интервалы для отношения средних геометрических значений фармакокинетических параметров, характеризующих биодоступность периндоприла

Параметр	Точечная оценка, %	90% доверительные интервалы		Биоэквивалентность	CV _{intra} , %
		Нижняя граница, %	Верхняя граница, %		
AUC _{0-∞}	97,07	94,73	99,46	ДА	6,88
AUC _{0-t}	97,08	94,72	99,50	ДА	6,96
C _{max}	106,16	98,49	114,43	ДА	21,41

Таблица 2. – 90% доверительные интервалы для отношения средних геометрических значений фармакокинетических параметров, характеризующих биодоступность периндоприлата

Параметр	Точечная оценка, %	90% доверительные интервалы		Биоэквивалентность	CV _{intra} , %
		Нижняя граница, %	Верхняя граница, %		
AUC _{0-∞}	101,07	95,54	106,92	ДА	15,98
AUC _{0-t}	100,55	94,79	106,65	ДА	16,75
C _{max}	103,00	96,57	109,86	ДА	18,33

Таблица 3. – 90% доверительные интервалы для отношения средних геометрических значений фармакокинетических параметров, характеризующих биодоступность амлодипина

Параметр	Точечная оценка, %	90% доверительные интервалы		Биоэквивалентность	CV _{intra} , %
		Нижняя граница, %	Верхняя граница, %		
AUC _{0-∞}	100,46	96,25	104,86	ДА	12,14
AUC _{0-t}	99,15	96,06	102,34	ДА	8,96
C _{max}	101,34	97,64	105,18	ДА	10,53

Усредненные фармакокинетические профили концентрации периндоприла, периндоприлата и амлодипина в плазме крови субъектов после однократного приема тестируемого ЛП Битенза (периндоприл + амлодипин, 8 мг/10 мг), капсулы, производства УП «Минскинтеркапс», РБ и референтного препарата Престанс (периндоприл + амлодипин, 10 мг/10 мг), таблетки, производства Ле Лаборауар Сервье, Франция, в линейных координатах после однократного приема тестируемого или референтного препаратов представлены на рисунках 1, 2, 3 соответственно.

Полученные данные доказывают высокую степень сходства показателей фармакокинетики периндоприла, периндоприлата и амлодипина в исследуемых ЛП.

Индивидуальные и усредненные профили фармакокинетических кривых пе-

риндоприла, периндоприлата и амлодипина тестируемого и референтного препаратов имеют совпадающие формы. ЛП характеризуются близкими значениями относительной биодоступности и максимальной концентрации периндоприла, периндоприлата и амлодипина. Доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений AUC_{0-∞}, AUC_{0-t} и C_{max} периндоприла, периндоприлата и амлодипина тестируемого и референтного препаратов полностью соответствуют допустимым пределам 80,00%–125,00%.

Таким образом, препараты Битенза (периндоприл + амлодипин, 8 мг/10 мг), капсулы, производства УП «Минскинтеркапс», РБ и Престанс (периндоприл + амлодипин, 10 мг/10 мг), таблетки, производства Ле Лаборауар Сервье, Франция, являются биоэквивалентными.

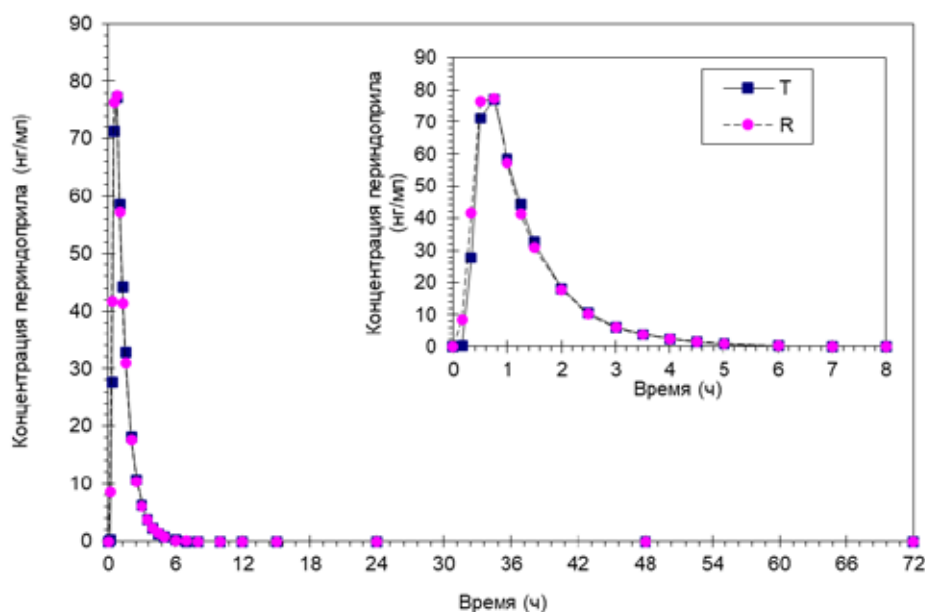


Рисунок 1. – Усредненные фармакокинетические профили концентрации периндоприла в плазме крови субъектов после однократного приема тестируемого и референтного препаратов в линейных координатах

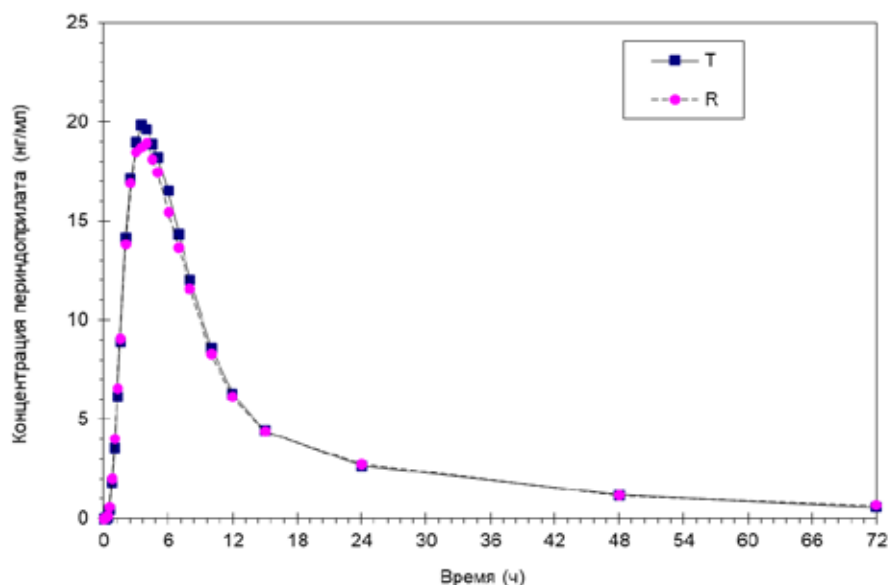


Рисунок 2. – Усредненные фармакокинетические профили концентрации периндоприлата в плазме крови субъектов после однократного приема тестируемого и референтного препаратов в линейных координатах

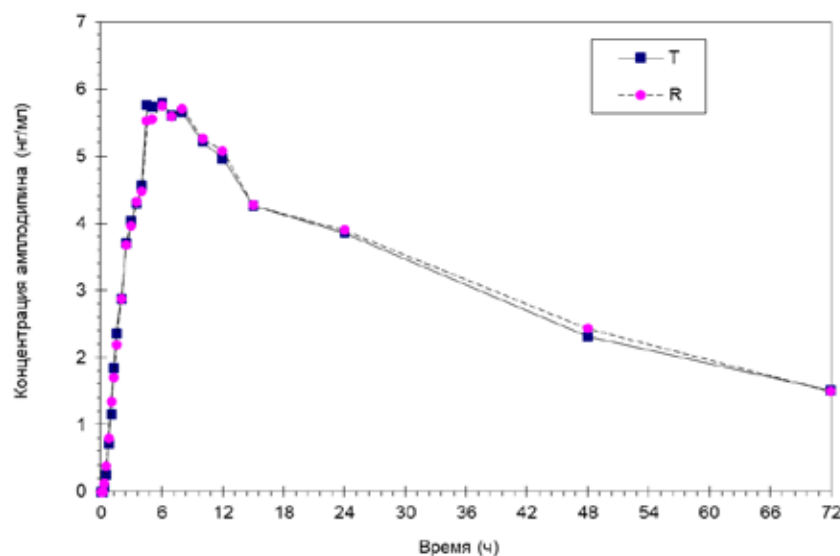


Рисунок 3. – Усредненные фармакокинетические профили концентрации амлодипина в плазме крови субъектов после однократного приема тестируемого и референтного препаратов в линейных координатах

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлена биологическая эквивалентность двух ЛП – Битенза (периндоприл + амлодипин, 8 мг/10 мг), капсулы, производства УП «Минскинтеркапс», РБ, и Престанс (периндоприл + амлодипин, 10 мг/10 мг), таблетки, производства Ле Лаборатуар Сервье, Франция.

90% доверительные интервалы, рассчитанные параметрическими методами для

ожидаемых средних значений основных фармакокинетических параметров AUC и Стах, полностью входят в диапазон биоэквивалентности 80,00–125,00% для преобразованных данных. Это дает основания для заключения о биоэквивалентности тестового и референтного препаратов в отношении фармакокинетических параметров.

Профиль безопасности обоих ЛП – Битенза и Престанс – можно оценить как сопоставимый и удовлетворительный.

SUMMARY

L. I. Pokachailo
**BITENZA AND PRESTANCE:
 BIOEQUIVALENCE STUDY IN A SINGLE
 ORAL INTAKE**

The article is devoted to the experimental proof of biological equivalence of two drugs containing perindopril and amlodipine – Bitenza, 8/10 mg capsules manufactured by UE Minskintercaps, the Republic of Belarus, and Prestance, 10/10 mg tablets manufactured by Le Laboratoire Servier, France. The test was performed under conditions of a single oral intake by healthy volunteers on an empty stomach. As a result of the conducted research biological equivalence of medicinal products - Bitenza and Prestance – was established. For perindopril, perindoprilate and amlodipine, comparability criteria of maximum serum concentration after the drug intake and the area under the pharmacokinetic curve are followed. 90% confidence intervals for the expected mean values of the main pharmacokinetic parameters AUC and Cmax are fully within the bioequivalence range of 80.00–125.00%. The safety profile of both drugs is assessed as comparable and satisfactory.

Keywords: Bitenza, Prestance, amlodipine, perindopril, perindoprilate, bioequivalence.

ЛИТЕРАТУРА

1. 29 сентября – Всемирный День сердца. – URL: <https://minzdrav.gov.by/ru/novoe-na-sayte/29-sentyabrya-vsemirnyy-den-serdtsa-/?ysclid=mpcxheaqvo350699296> (дата обращения: 16.03.2026).
2. Эпидемиология болезней сердца руководство к действию. – URL: <http://www.minzchie.by/menucatobrazlife/2017-10-24-17-46-18/4533-2021-10-07-06-44-19.html> (дата обращения: 16.03.2026).
3. Общая характеристика лекарственного препарата : [Престанс]. – URL: <https://www.rceth.by/NDfiles/pdfaeac/000575/OHLP.pdf> (дата обращения: 16.03.2026).
4. Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза. Битенза. – URL: <https://pharma.eaeunion.org/pharma/registers/26/ru/register> (дата обращения: 16.03.2026).
5. Романова, И. С. Вопросы лекарственного взаимодействия в кардиологической практике. Акцент на ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы кальциевых каналов / И. С. Романова // Рецепт. – 2025. – Т. 28, № 2. – С. 168–175. – DOI: 10.34883/PI.2025.28.2.007.
6. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study / M. E. Bertrand, R. Ferrari, W. J. Remme [et al.] // American heart journal. – 2010. – Vol. 159, N 5. – P. 795–802. – DOI: 10.1016/j.ahj.2009.12.042.
7. Леонова, М. В. Клиническая фармакология комбинации ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов кальция: преимущества комбинации периндоприла аргинина и амлодипина / М.В. Леонова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – Т. 9, № 8. – С. 55–62.
8. Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза : решение Совета Евраз. экон. комис. от 3 нояб. 2016 г. № 85. – URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/e38/imw0cudh94d4snl49dcfj1649pnmdhc1/cncd_21112016_85_doc.pdf (дата обращения: 16.03.2026).
9. Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза : решение Совета Евраз. экон. комис. от 3 нояб. 2016 г. № 79. – URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/e21/m3u4481ws-jaquchmxckqythcojef9d3f/cncd_21112016_79_doc.pdf (дата обращения: 16.03.2026).
10. Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза : решение Совета Евраз. экон. комис. от 3 нояб. 2016 г. № 77. – URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/bd9/ga9qmu732f3sef7duto3zomhjfpxr0w1/cncd_21112016_77_doc.pdf (дата обращения: 16.03.2026).
11. Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза. Приложение № 6. Требования к валидации биоаналитических методик испытаний и анализу исследуемых биологических образцов : решение Совета Евраз. экон. комис. от 3 нояб. 2016 г. № 85. – URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/e38/imw0cudh94d4snl49dcfj1649pnmdhc1/cncd_21112016_85_doc.pdf (дата обращения: 16.03.2026).
12. Guideline on Bioanalytical Method Validation / European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). – URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf/ (date of access: 16.03.2026).

REFERENCES

1. September 29 is World Heart Day. URL: <https://minzdrav.gov.by/ru/novoe-nasayte/29-sentyabrya-vsemirnyy-den-serdtsa-/?ysclid=mprcxeaqvo350699296> (data obrashcheniia: 16.03.2026). (In Russ.)
2. Epidemiology of heart disease: a guide to action. URL: <http://www.minzchie.by/menucator-brazli-fe/2017-10-24-17-46-18/4533-2021-10-07-06-44-19.html> (data obrashcheniia: 16.03.2026). (In Russ.)
3. General characteristics of the drug: [Pres-tans]. URL: <https://www.rceth.by/NDfiles/pd-feaec/000575/OHLP.pdf> (data obrashcheniia: 16.03.2026). (In Russ.)
4. Unified Register of Registered Medicines of the Eurasian Economic Union. Bitenza. URL: <https://pharma.eaeunion.org/pharma/register/26/ru/register> (data obrashcheniia: 16.03.2026). (In Russ.)
5. Romanova IS. Drug Interactions in Cardiology Practice: Focus on Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Calcium Channel Blockers. Retsept. 2025;28(2):168–75. doi: 10.34883/PI.2025.28.2.007. (In Russ.)
6. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, Simoons ML, Deckers JW, Fox KM. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. Am Heart J. 2010;159(5):795–802. doi: 10.1016/j.ahj.2009.12.042
7. Leonova MV. Clinical pharmacology of a combination of angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists: advantages of a combination of perindopril arginine and amlodipine. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2010;9(8):55–62. (In Russ.)
8. On approval of the Rules for conducting bioequivalence studies of medicinal products within the Eurasian Economic Union: reshenie Soveta Evraz ekon komis ot 3 noiab 2016 g № 85. URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/e38/imw0cudh94d4snl49dcfj1649pnmdhc1/cncd_21112016_85_doc.pdf (data obrashcheniia: 16.03.2026). (In Russ.)
9. On approval of the Rules of Good Clinical Practice of the Eurasian Economic Union: reshenie Soveta Evraz ekon komis ot 3 noiab 2016 g № 79. URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/e21/m3u4481wsjaquchmxckqyth-cojef9d3f/cncd_21112016_79_doc.pdf (data obrashcheniia: 16.03.2026). (In Russ.)
10. On approval of the Rules of Good Manufacturing Practice of the Eurasian Economic Union: reshenie Soveta Evraz ekon komis ot 3 noiab 2016 g № 77. URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/bd9/ga9qmu732f3sef7duto-3zomhjfpxr0w1/cncd_21112016_77_doc.pdf (data obrashcheniia: 16.03.2026). (In Russ.)
11. On Approval of the Rules for Conducting Bioequivalence Studies of Medicinal Products within the Eurasian Economic Union. Appendix N 6. Requirements for the Validation of Bioanalytical Test Methods and Analysis of Biological Samples: reshenie Soveta Evraz ekon komis ot 3 noiab 2016 g № 85. URL: https://docs.eaeunion.org/upload/iblock/e38/imw0cudh94d4snl49dcfj1649pnmdhc1/cncd_21112016_85_doc.pdf (data obrashcheniia: 16.03.2026). (In Russ.)
12. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Bioanalytical Method Validation. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf (date of access: 16.03.2026)

Адрес для корреспонденции:

220075, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Инженерная, 26,
УП «Минскинтеркапс»,
тел/факс: +375 (17) 230-16-82
e-mail: pokachailo@mic.by,
Покачайло Л. И.

Поступила 23.03.2026 г.