

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив	8
Предисловие (<i>Оковитый С.В.</i>)	10
Список сокращений и условных обозначений	12
Глава 1. Доклинические исследования лекарственных средств (<i>Ивкин Д.Ю.</i>)	15
Глава 2. Клинические исследования лекарственных средств (<i>Ленская К.В.</i>)	24
Глава 3. Регистрация (одобрение применения) лекарственных препаратов (<i>Пушкайнен Ю.А.</i>)	30
Глава 4. Законодательные основы применения лекарственных препаратов (<i>Пушкайнен Ю.А.</i>)	34
Глава 5. Основы доказательной медицины и рациональной фармакотерапии (<i>Ленская К.В.</i>)	44
5.1. Основы доказательной медицины	44
5.2. Основы рациональной фармакотерапии	50
Глава 6. Основы фармакоэкономического анализа (<i>Рудакова А.В.</i>)	53
6.1. Место фармакоэкономических исследований в системе комплексной оценки технологий здравоохранения	53
6.2. Виды затрат	55
6.3. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований	56
6.4. Позиция, с которой оценивают клинико-экономическую эффективность (перспектива исследования)	56
6.5. Выбор терапии сравнения при проведении фармакоэкономического исследования	57
6.6. Методы клинико-экономического (фармакоэкономического) анализа	57
6.7. Моделирование при проведении фармакоэкономических исследований	59
6.8. Оценка надежности результатов моделирующих фармакоэкономических исследований	62
6.9. Интерпретация результатов оценки клинико-экономической эффективности	63
6.10. Анализ влияния на бюджет	64
Глава 7. Фармакокинетические основы фармакотерапии (<i>Оковитый С.В.</i>)	65
7.1. Всасывание (абсорбция)	65
7.2. Связывание с белками плазмы	67
7.3. Распределение	68
7.4. Метаболизм (биотрансформация)	69
7.5. Выведение (элиминация)	72
Глава 8. Лекарственные средства для лечения боли — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (<i>Селизарова Н.О., Оковитый С.В.</i>)	76

Глава 9. Лекарственные средства для лечения неврозов — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (<i>Селизарова Н.О., Оковитый С.В.</i>)	92
Глава 10. Лекарственные средства для лечения мигрени — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (<i>Болотова В.Ц., Оковитый С.В.</i>)	113
Глава 11. Лекарственные средства для лечения острых нарушений мозгового кровообращения — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (<i>Болотова В.Ц., Оковитый С.В.</i>)	124
Глава 12. Лекарственные средства для коррекции повышенной утомляемости — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (<i>Шустов Е.Б.</i>)	140
Глава 13. Общие принципы рациональной антибактериальной терапии (<i>Суханов Д.С., Оковитый С.В., Кимаев А.Н.</i>)	171
Глава 14. Лекарственные средства для лечения заболеваний кожи (атопический дерматит, пиодермии) — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (<i>Болотова В.Ц., Оковитый С.В.</i>)	199
14.1. Атопический дерматит	199
14.2. Пиодермии	212
Глава 15. Лекарственные средства для лечения дерматомикозов — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (<i>Суханов Д.С.</i>)	221
15.1. Микозы кистей и стоп, крупных складок и гладкой кожи	221
15.2. Онихомикозы	231
Глава 16. Лекарственные средства для лечения гельминтозов, педикулеза и чесотки — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (<i>Болотова В.Ц., Анисимова Н.А., Шустов Е.Б., Краснова М.В.</i>)	235
16.1. Гельминтозы	235
16.2. Паразитарные заболевания кожи	251
Глава 17. Лекарственные средства для лечения вирусных инфекций (острых респираторных вирусных инфекций, гриппа, герпеса) — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (<i>Напалкова С.М., Оковитый С.В.</i>)	257
17.1. Острые респираторные вирусные инфекции и грипп	257
17.2. Герпетические инфекции	274
Глава 18. Лекарственные средства для лечения пневмонии — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (<i>Суханов Д.С., Оковитый С.В.</i>)	286
Глава 19. Лекарственные средства для лечения бронхиальной астмы — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (<i>Суханов Д.С., Оковитый С.В.</i>)	303
Глава 20. Лекарственные средства для лечения хронической обструктивной болезни легких — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (<i>Суханов Д.С., Марьюшкина В.С.</i>)	324

Глава 21. Лекарственные средства для лечения артериальной гипертензии — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (Оковитый С.В., Куликов А.Н., Kaschina E.)	339
Глава 22. Лекарственные средства для лечения стабильной ишемической болезни сердца — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (Болотова В.Ц., Оковитый С.В., Куликов А.Н.)	378
Глава 23. Лекарственные средства для лечения острого коронарного синдрома — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (Суханов Д.С., Оковитый С.В., Куликов А.Н.)	408
Глава 24. Лекарственные средства для лечения хронической сердечной недостаточности — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (Селизарова Н.О., Оковитый С.В., Куликов А.Н.)	432
Глава 25. Лекарственные средства для лечения аритмий — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (Селизарова Н.О., Оковитый С.В., Куликов А.Н.)	452
25.1. Основы электрофизиологии сердца	452
25.2. Основные механизмы формирования аритмий	455
25.3. Характеристика отдельных антиаритмических средств	456
25.4. Фибрилляция и трепетание предсердий	471
Глава 26. Лекарственные средства для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (Ивкин Д.Ю., Оковитый С.В.)	491
Глава 27. Лекарственные средства для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (Ивкин Д.Ю., Оковитый С.В.)	510
Глава 28. Лекарственные средства для лечения синдрома раздраженного кишечника — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (Селизарова Н.О., Оковитый С.В.)	522
Глава 29. Лекарственные средства для лечения острых кишечных инфекций — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (Суханов Д.С.)	532
Глава 30. Лекарственные средства для лечения панкреатитов — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (Плоткин Д.В., Оковитый С.В.)	547
30.1. Острый панкреатит	547
30.2. Хронический панкреатит	552
Глава 31. Лекарственные средства для лечения холециститов — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (Плоткин Д.В., Оковитый С.В.)	556
31.1. Острый холецистит	556
31.2. Хронический холецистит	559

Глава 32. Лекарственные средства для лечения заболеваний печени — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (Суханов Д.С., Оковитый С.В.)	564
32.1. Вирусные гепатиты	564
32.2. Неалкогольная жировая болезнь печени	577
32.3. Лекарственные поражения печени	588
32.4. Алкогольная жировая болезнь печени	591
Глава 33. Лекарственные средства для лечения заболеваний мочевыводящих путей — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (Чотчаев Р.М., Плоткин Д.В., Волков А.А., Суханов Д.С., Смирнов В.А.)	596
33.1. Мочекаменная болезнь	596
33.2. Пиелонефрит	604
33.3. Цистит	610
Глава 34. Лекарственные средства для лечения урологических и гинекологических заболеваний — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (Селизарова Н.О., Оковитый С.В., Смирнов В.А.)	621
34.1. Урогенитальный кандидоз	621
34.2. Бактериальный вагиноз	625
34.3. Эректильная дисфункция	630
Глава 35. Лекарственные средства для лечения сахарного диабета — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (Селизарова Н.О.)	635
35.1. Сахарный диабет 1-го типа	638
35.2. Сахарный диабет 2-го типа	644
35.3. Гипогликемия	650
Глава 36. Лекарственные средства для лечения аллергических заболеваний — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (Ивкин Д.Ю., Kaschina E., Оковитый С.В.)	652
36.1. Крапивница	653
36.2. Аллергический риноконъюнктивит	659
36.3. Анафилактический шок	666
Глава 37. Лекарственные средства для лечения анемий — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (Болотова В.Ц.)	670
37.1. Железодефицитная анемия	670
37.2. Анемия при хронической болезни почек	678
37.3. Апластическая анемия	679
Глава 38. Лекарственные средства для лечения хронических заболеваний вен — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (Болотова В.Ц., Оковитый С.В.)	682
Глава 39. Лекарственные средства для лечения заболеваний ЛОР-органов — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (Суханов Д.С., Оковитый С.В.)	692
39.1. Наружный отит	692
39.2. Острый средний отит	697

39.3. Острый риносинусит	701
39.4. Острый тонзиллофарингит.	705
Глава 40. Лекарственные средства для лечения остеоартрита — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (<i>Селизарова Н.О., Оковитый С.В.</i>)	709
Глава 41. Питьевые минеральные воды — клинико-фармакологические подходы к выбору и применению (<i>Ковлен Д.В., Абусева Г.Р., Пономаренко Г.Н.</i>)	719
41.1. Характеристика и классификация минеральных вод	719
41.2. Лечение питьевыми минеральными водами	727
Тестовые задания	738
Эталоны ответов	768
Терминологический словарь (тезаурус) (<i>Шустов Е.Б., Хапилина Е.В.</i>)	769
Список литературы	809
Предметный указатель	824

Глава 1

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Процесс разработки нового лекарственного препарата — чрезвычайно трудоемкий, длительный и дорогостоящий. Тщательно спланированные и надлежащим образом проведенные и корректно транслированные в клиническую картину результаты доклинических исследований позволяют сократить эти затраты.

Доклиническое (неклиническое) исследование — это химическое, физическое, биологическое, микробиологическое, фармакологическое, токсикологическое и/или другое экспериментальное исследование или ряд исследований испытуемого объекта. В качестве испытуемого объекта может выступать лекарственное вещество, изделие медицинского назначения, косметическое средство, пищевой продукт, пищевая добавка и химические вещества самого разного назначения, которые оказывают влияние на окружающую среду и здоровье человека.

Разработка лекарственного препарата представляет собой поэтапный процесс, включающий оценку данных о его эффективности и безопасности как для животных, так и для человека. Основная цель доклинической оценки безопасности лекарственного препарата состоит в том, чтобы определить:

- 1) его токсическое влияние на органы-мишени;
- 2) зависимость от вводимой дозы;
- 3) связь с экспозицией (системным воздействием);
- 4) потенциальную обратимость токсических эффектов (часть животных подвергается отсидке после окончания введения испытуемого препарата).

Эти данные используют для определения исходной безопасной дозы и диапазона доз для клинических исследований, а также для установления параметров клинического мониторинга потенциальных нежелательных эффектов. Доклинические исследования безопасности должны быть достаточными для выявления нежелательных эффектов, которые могут возникнуть в условиях планируемых клинических исследований.

Доклинические исследования проводят в исследовательских организациях, испытательных центрах и/или лабораториях, имеющих необходимую материально-техническую базу и персонал соответствующей квалификации.

Место доклинических исследований на этапах создания лекарственного препарата и системы надлежащих практик, регулирующих жизненный цикл

лекарственного препарата, представлено на [рис. 1.1](#), а объем полного цикла доклинического исследования оригинального препарата и стандарты качества этих исследований — на [рис. 1.2](#).

Проведение доклинического исследования регулируется правилами надлежащей лабораторной практики (good laboratory practice, GLP) — системой требований к планированию, организации и проведению доклинического исследования веществ, контролю их качества, оформлению и проверке результатов, отчету о доклиническом исследовании. Цель GLP — получить качественные и достоверные данные в рамках доклинического исследования. При соблюдении правил GLP можно говорить о том, что в результате доклинического исследования будут получены релевантные, достоверные, воспроизводимые, этичные, верифицируемые результаты, которые станут общественным достоянием.

GLP регулирует проведение доклинического исследования общей и специфической токсичности, фармакологической безопасности и вторичной фармакодинамики лекарственного средства. При выполнении фармакокинетических и первично-фармакодинамических испытаний жестких требований к соблюдению норм практики нет, однако используют отдельные ее элементы.

Для того чтобы обеспечить качество биомедицинских исследований, эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) разработали качественную практику базовых биомедицинских исследований (quality practices in basic biomedical research, QPBR), которая в отличие от правил GLP носит рекомендательный характер.

Полный цикл доклинического исследования проводят в том случае, если испытуемый объект представляет собой оригинальный лекарственный препарат и включает изучение его токсикологических характеристик, фармакокинетики и фармакодинамики. Деление доклинических исследований на фармакологические и токсикологические достаточно условно ([рис. 1.3](#)).

Доклиническая оценка безопасности, проводимая с целью государственной регистрации лекарственных препаратов, обычно включает следующие этапы:

- 1) фармакологические исследования;
- 2) общетоксикологические исследования;
- 3) токсикокинетические и доклинические фармакокинетические исследования;
- 4) изучение репродуктивной токсичности;
- 5) исследования генотоксичности.

Лекарственные препараты, которые обладают определенными свойствами или предназначены для длительного применения, оценивают в отношении канцерогенного потенциала. Необходимость проводить другие доклинические исследования для оценки фототоксичности, иммунотоксичности, токсичности на неполовозрелых животных и возникновения лекарственной зависимости определяют в индивидуальном порядке. Для оптимизации и ускорения

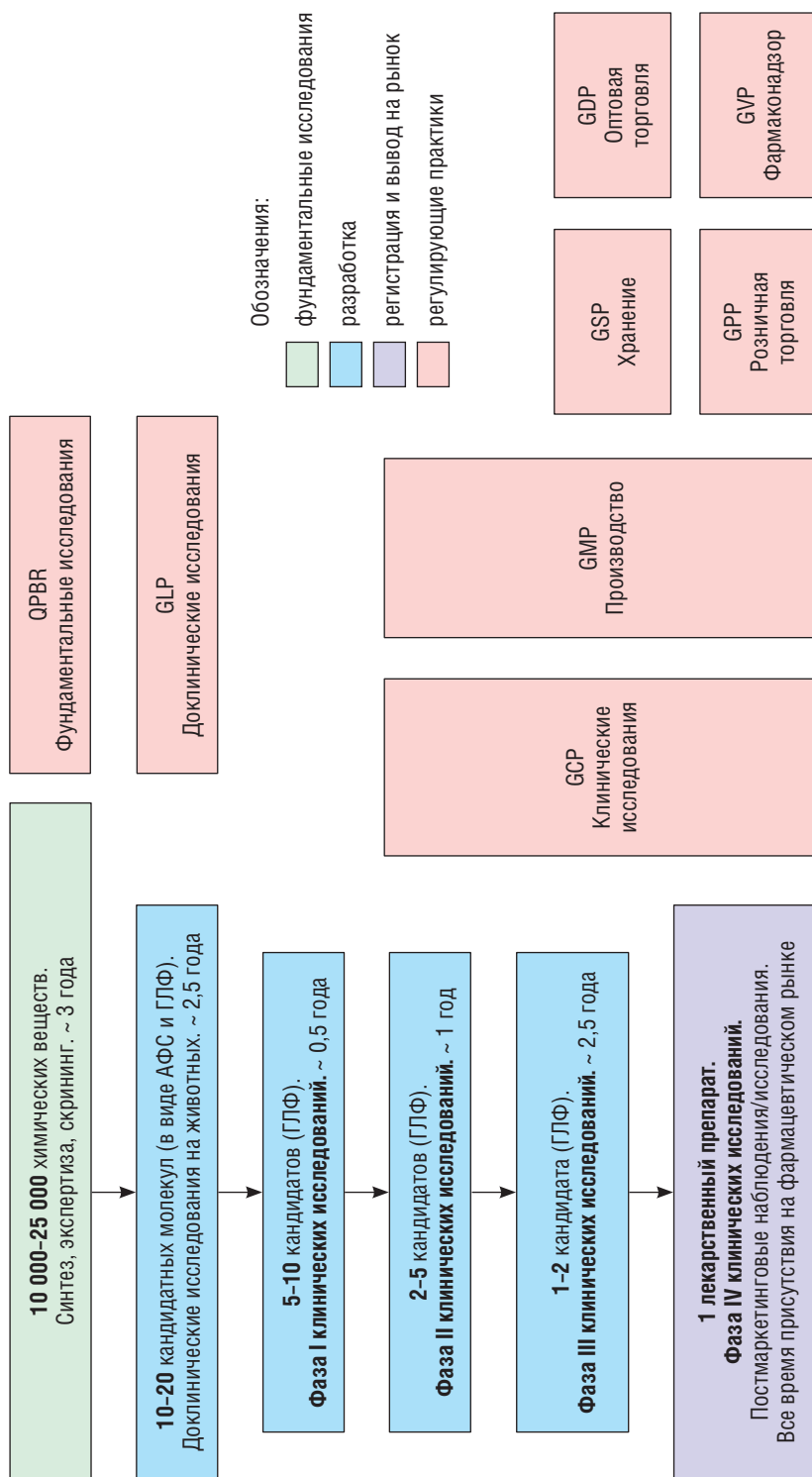


Рис. 1.1. Этапы создания лекарственного препарата и система GxP. АФС — активная фармацевтическая субстанция; ГЛФ — готовая лекарственная форма; GCP — надлежащая клиническая практика (good clinical practice); GLP — надлежащая лабораторная практика (good laboratory practice); GMP — надлежащая производственная практика (good manufacturing practice); QPBR — надлежащая практика научных исследований (quality practices in basic biomedical research); GPP — надлежащая фармацевтическая (аптечная) практика (good pharmacy practice); GSP — надлежащая практика хранения (good storage practice); GVP — надлежащая практика фармаконадзора (good pharmacovigilance practice)

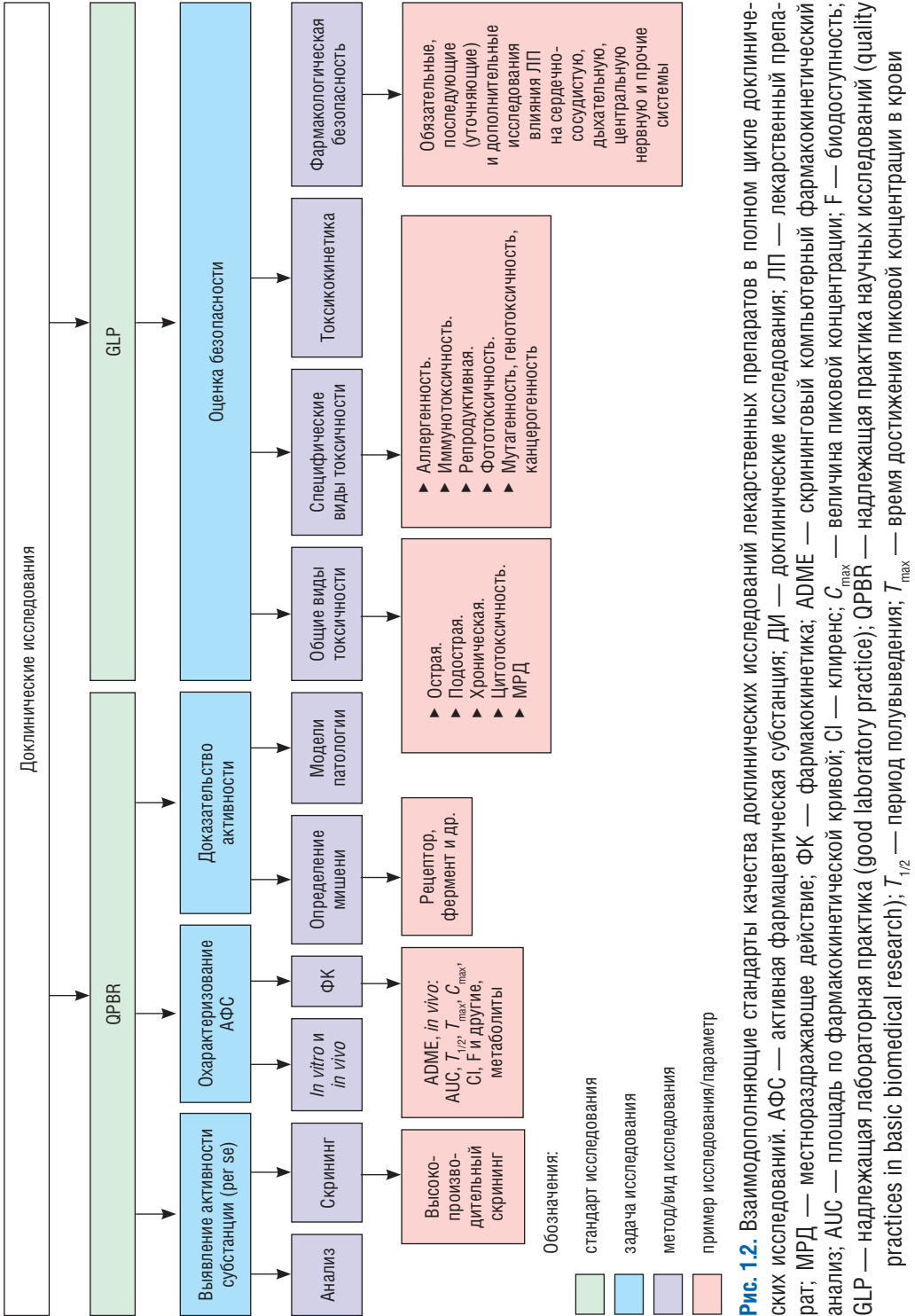


Рис. 1.2. Взаимодополняющие стандарты качества доклинических исследований лекарственных препаратов в полном цикле доклинических исследований. АФС — активная фармацевтическая субстанция; ДИ — доклинические исследования; ЛП — лекарственный препарат; МРД — местнораздражающее действие; АДМЕ — фармакокинетика; АДМЕ — скрининговый компьютерный фармакокинетический анализ; AUC — площадь под фармакокинетической кривой; CI — клиренс; C_{max} — величина пиковой концентрации; F — биодоступность; GLP — надлежащая лабораторная практика (good laboratory practice); QPBR — надлежащая практика научных исследований (quality practices in basic biomedical research); $T_{1/2}$ — период полувыведения; T_{max} — время достижения пиковой концентрации в крови

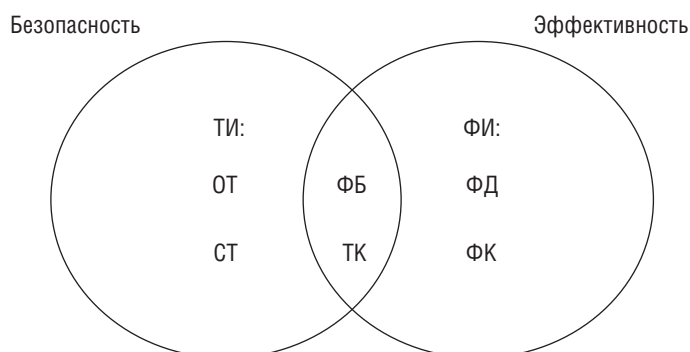


Рис. 1.3. Разделение доклинических исследований на токсикологические (ТИ) и фармакологические (ФИ). ОТ — общая токсичность; СТ — специфическая токсичность; ТК — токсикокинетика; ФБ — фармакологическая безопасность; ФД — фармакодинамика; ФК — фармакокинетика

разработки лекарственных препаратов, предназначенных для лечения угрожающих жизни или тяжелых заболеваний [например, распространенный рак, устойчивая ВИЧ-инфекция (ВИЧ — вирус иммунодефицита человека), состояния, обусловленные врожденной ферментативной недостаточностью], эффективная терапия которых в настоящий момент отсутствует, также применяют индивидуальный подход как к токсикологической оценке, так и к клинической разработке.

Токсичность — мера выраженности вредного воздействия испытуемого объекта на организм при однократном или многократном введении, которую подразделяют на общую и специфическую.

К исследованиям *общей токсичности* относят острую токсичность (однократное введение), подострую/субхроническую токсичность (многократное краткосрочное введение), хроническую токсичность (многократное долгосрочное введение), цитотоксичность, местнораздражающее действие (местная переносимость) при однократном и многократном введении. Общетоxicологические исследования проводят, как правило, на нескольких видах животных (грызуны/негрызуны), в том числе на том виде животных, на котором установлен фармакологический эффект.

При планировании продолжительности доклинического исследования по установлению токсичности лекарственного препарата при многократном введении необходимо отталкиваться от двух сроков: максимальной продолжительности клинического исследования и в дальнейшем — продолжительности применения лекарственного препарата по показанию. Рекомендуемая минимальная продолжительность исследований токсичности с многократным введением для обоснования клинического исследования представлена в [табл. 1.1](#).

Требования к срокам введения испытуемого препарата в рамках доклинического исследования с целью дальнейшей регистрации более жесткие. Соотношение продолжительности применения по показанию и введения лекарственного препарата подопытным животным представлено в [табл. 1.2](#).

Таблица 1.1. Соотношение продолжительности доклинических исследований токсичности с многократным введением и клинических исследований в общих случаях

Максимальная продолжительность клинического исследования, дни	Рекомендуемая минимальная продолжительность доклинического исследования токсичности с многократным введением
1–13	2 нед
14–180	Дублирует срок клинического исследования
>180	6 мес — грызуны, 9 мес — негрызуны

Таблица 1.2. Соотношение продолжительности применения лекарственного препарата по показанию и доклинических исследований токсичности с многократным введением

Предполагаемая продолжительность применения лекарственного препарата по показанию, дни	Продолжительность доклинического исследования токсичности с многократным введением, мес
1–14	1
15–30	3
31–90	6
>90	6 — грызуны, 9 — негрызуны

К исследованиям *специфической токсичности* относят изучение аллергенности, иммунотоксичности, репродуктивной токсичности, мутагенности, канцерогенности, фототоксичности. Ряд показателей может быть предварительно определен в рамках изучения общей токсичности (аллергенность, влияние на иммунный статус, влияние на органы репродуктивной системы).

Фармакокинетические параметры изучают, используя разные пути введения (в том числе предполагаемый путь введения при терапевтическом применении) на нескольких видах животных (грызуны/негрызуны) в широком диапазоне доз.

Исследование фармакодинамики лекарственного вещества подразумевает изучение его фармакологических эффектов и механизмов их реализации. При этом выделяют исследования первичной и вторичной фармакодинамики лекарственного вещества. Первичная фармакодинамика включает изучение механизма действия и эффектов действующего вещества в отношении его целевой терапевтической мишени. Задача исследования вторичной фармакодинамики (полезные, вредные или нейтральные эффекты лекарственного вещества) состоит в изучении механизма действия и эффектов вещества, не связанных непосредственно с его целевой терапевтической мишенью.

Изучение фармакологической безопасности — важная и неотъемлемая часть доклинической оценки безопасности новых лекарственных препаратов. Определение фармакологической безопасности направлено на изучение

потенциальных нежелательных фармакодинамических эффектов активного действующего вещества на физиологические функции в широком диапазоне доз (от терапевтической и выше). Исследования фармакологической безопасности подразделяют на обязательные, последующие (уточняющие) и дополнительные.

В первую очередь изучают влияние препарата на жизненно важные системы организма: сердечно-сосудистую, дыхательную и центральную нервную. Это основная батарея тестов, проводимых до первого применения препарата у человека.

При выявлении каких-либо негативных феноменов проводят последующие (уточняющие) исследования. Их цель — изучить влияние препарата на органы и системы, функции которых могут быть временно нарушены без причинения непоправимого вреда организму (например, воздействие лекарственного вещества на пищеварительную или мочевыделительную систему).

Соответствие результатов доклинических фармакологических исследований стандартам складывается из трех факторов: научно обоснованной гипотезы, качественно проведенных исследований и приемлемости полученных результатов.

Доклиническое исследование может быть выполнено на нескольких уровнях: *in silico* (компьютерное моделирование в рамках биоинформатики), *in vitro* (в пробирке), *ex vivo* (в живых тканях или органах, выделенных из организма), *in vivo* (на целостных живых организмах). Как правило, исследования *in silico*, *in vitro*, *ex vivo* — скрининговые (предварительные, оценочные), а основной блок доклинического исследования выполняют *in vivo*.

В качестве живых биологических тест-систем используют лабораторных мышей, песчанок, хомяков, крыс, хорьков, морских свинок, кроликов, кошек, собак (бигли), мини-пиггов и обезьян. Ежегодно в экспериментах задействуют около 100 млн млекопитающих. Альтернативными тест-системами служат рыбы *Danio rerio* (*Zebrafish*), рачки (дафнии), раки и др.

За основу выбора той или иной тест-системы часто принимают степень совпадения ее генома с человеческим. Генно-модифицированных и гуманизированных животных считают наиболее перспективными тест-системами, так как они позволяют получить результат, который с большей вероятностью может быть экстраполирован на человека. Кроме того, обеспечивают оптимальную трансляцию результатов *bench-to bedside*, то есть с фундаментальных исследований на подопытных животных в клиническую практику, на пациента.

Правом на использование животных в экспериментах обладают высшие учебные, научно-исследовательские и лечебные учреждения, у которых есть специальные лаборатории. При проведении контролируемых экспериментов на живых объектах исследователь должен руководствоваться следующими общими принципами:

- ▶ убедительные основания в необходимости планируемых экспериментальных исследований и невозможности замены высшего животного какой-либо моделью или альтернативным объектом исследования;

- ▶ релевантность вида подопытного животного (с точки зрения взаимодействия лекарственного вещества и мишени, фармакологической модели, лекарственной формы, возможности взять необходимое количество биологических образцов достаточное число раз);
- ▶ валидность биомодели (сходимость данных, нормальность распределения показателей, достаточное количество литературных ссылок на данную модель, подчеркивающих положительный опыт ее использования);
- ▶ минимизация количества привлекаемых к исследованию животных за счет стандартизации условий эксперимента, повышения информативности методических приемов, исключения факторов, увеличивающих разброс экспериментальных данных;
- ▶ оптимальное количество выборки животных для получения статистически достоверных результатов;
- ▶ гуманное отношение к животным, соблюдение норм биоэтики при работе с ними (надлежащие условия содержания, окружающей среды, обеспечение пищей и водой, организация пространства вокруг, то есть обогащение среды обитания, минимизация страданий, боли и стресса, гуманные методы эвтаназии), выполнение «правила 3R» — Replacement (выбор и замена), Reduction (адекватность и стандартизация), Refinement (минимизация стресса, боли, страданий);
- ▶ выбор и пересчет доз, пути и схемы введения испытуемого препарата, курса применения;
- ▶ наличие материально-технической базы, квалифицированного персонала и стандартных операционных процедур, согласно которым персонал проводит манипуляции внутри доклинического исследования.

Перечень доклинических исследований, которые должны быть проведены к началу определенных фаз клинического исследования, отражены в нормативном документе ГОСТ Р 56701-2015 «Лекарственные средства для медицинского применения. Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств». В самом общем виде к началу I фазы клинического исследования должны быть изучены первичная и вторичная фармакодинамика, фармакологическая безопасность лекарственного препарата, его хроническая токсичность в минимальные сроки, описанные выше. Исследование хронической токсичности при максимальных сроках введения проводят до момента государственной регистрации лекарственного препарата. Информация об острой токсичности лекарственного препарата может быть использована для прогнозирования последствий передозировки у человека; она должна быть доступна перед началом клинических исследований III фазы. Более ранняя оценка острой токсичности может потребоваться для лекарственных препаратов, предлагаемых для терапии групп пациентов с высоким риском передозировки (например, с депрессией, болью, деменцией),

в клинических исследованиях, проводимых амбулаторно. Сроки проведения исследований специфических видов токсичности вариабельны и зависят от многих факторов.

В случае необходимости проведения доклинического исследования воспроизведенного препарата перечень исследований гораздо уже. Изучают острую и субхроническую токсичность, а также местнораздражающее действие испытуемого препарата в сравнении с оригинальным референтным препаратом. В ряде случаев оригинальный препарат может быть заменен на первый зарегистрированный в Российской Федерации препарат соответствующего международного непатентованного наименования (МНН) и лекарственной формы.

Длительное присутствие оригинального или схожего референтного препарата на фармацевтическом рынке позволяет заменить проведение нового доклинического исследования написанием обзоров о его выполненных ранее доклинического и клинического исследований.

Материал, полученный в ходе доклинического исследования, при планировании клинического исследования обобщается в документе «Брошюра исследователя» и находит отражение в плане-протоколе фазы I клинического исследования.

При регистрации лекарственного препарата информацию о проведенных доклинических исследованиях предоставляют в модуле 4 регистрационного досье «Отчеты о доклинических исследованиях» в формате общего технического документа (Common Technical Documentation, CTD). Он включает отчеты о фармакологических исследованиях, в том числе первичной и вторичной фармакодинамике, фармакологической безопасности, фармакодинамических лекарственных взаимодействиях, фармакокинетике (аналитических методах и их валидации, всасывании, распределении, метаболизме, фармакокинетических лекарственных взаимодействиях); отчеты о токсикологических исследованиях: токсичности при введении однократной дозы и повторных доз, генотоксичности, канцерогенности, репродуктивной и онтогенетической токсичности, местной переносимости и других исследованиях токсичности (фототоксичность и др.).

В сокращенном (резюмированном) виде эта информация представляется в модуле 2 «Резюме CTD» в пунктах 2.4 «Доклинический обзор» и 2.6 «Резюме по доклиническим данным» с подпунктами, касающимися фармакологических и токсикологических данных.

Проведенные надлежащим образом и в должном объеме доклинические исследования позволяют спрогнозировать режим дозирования в клинических исследованиях и свести к минимуму риски применения испытуемого средства у людей.