

УДК 615.03:615.281.8:578.825.1

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-2-216-224>

Научно-методическая статья | Scientific methodology article



# Программа клинических исследований лекарственных препаратов для терапии лабиального герпеса: анализ руководства FDA

Н.Н. Еременко<sup>1,2</sup>, Ю.В. Чернова<sup>1</sup>, С.Ю. Сереброва<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Наталья Николаевна Еременко [eremenko@expmed.ru](mailto:eremenko@expmed.ru)

## РЕЗЮМЕ

**ВВЕДЕНИЕ.** Герпетические инфекции – одни из самых распространенных вирусных заболеваний человека, отнесены Европейским региональным бюро ВОЗ в группу болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии. На данный момент в Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) отсутствуют документы, содержащие рекомендации по проведению клинических исследований лекарственных препаратов для лечения лабиального герпеса, в которых был бы регламентирован необходимый объем данных при регистрации новых препаратов. В связи с этим целесообразно проанализировать мировую регуляторную практику, в том числе подходы ведущих агентств, таких как Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA).

**ЦЕЛЬ.** Оценка возможности использования и адаптации методического подхода FDA при подготовке российского руководства по планированию программы клинических исследований новых лекарственных препаратов для лечения лабиального герпеса.

**ОБСУЖДЕНИЕ.** Обзор нормативных и методических документов выявил, что в настоящее время существует лишь одно специализированное руководство по проведению клинических исследований новых лекарственных препаратов для лечения лабиального герпеса, подготовленное FDA (Руководство FDA). В Руководстве FDA определены особенности проведения клинических фармакологических исследований и подтверждающих клинических исследований (выбор популяции исследования, дизайна и длительности клинических исследований, выбор первичных и вторичных конечных точек для оценки эффективности, оценка безопасности), а также особенности проведения подтверждающих клинических исследований у детей. Сопоставление с нормативной документацией Российской Федерации и ЕАЭС показало, что представленные в Руководстве FDA методологические решения не противоречат общим принципам организации клинических исследований, закрепленным в действующих документах.

**ВЫВОДЫ.** Положения Руководства FDA соответствуют всем требованиям, необходимым при планировании программы клинических исследований, и могут быть положены в основу руководства, разрабатываемого для проведения клинических исследований в Российской Федерации и государствах – членах ЕАЭС с учетом региональных особенностей.

**Ключевые слова:** вирус простого герпеса; лабиальный герпес; ВПГ-1; противовирусные средства; первичная конечная точка; резистентность; FDA; регистрация лекарственных средств; клинические исследования

© Еременко Н.Н., Чернова Ю.В., Сереброва С.Ю. 2026  
Издатель ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

**Для цитирования:** Еременко Н.Н., Чернова Ю.В., Сереброва С.Ю. Программа клинических исследований лекарственных препаратов для терапии лабиального герпеса: анализ руководства FDA. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2026;14(2):216–224. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-2-216-224>

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00061-26-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

**Потенциальный конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Clinical Trial Program for Drugs for the Treatment of Herpes Labialis: An Analysis of FDA Guidance

Natalia N. Eremenko<sup>1,2,✉</sup> , Yuliya V. Chernova<sup>1</sup> , Svetlana Yu. Serebrova<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd., Moscow 127051, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),  
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

✉ Natalia N. Eremenko [eremenko@expmed.ru](mailto:eremenko@expmed.ru)

### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Herpesvirus infections are among the most common viral diseases in humans and have been classified by the WHO Regional Office for Europe as a group of diseases that determine the future of infectious pathology. Currently, the Russian Federation and the Eurasian Economic Union (EAEU) lack documents providing recommendations on conducting clinical trials of drugs for the treatment of herpes labialis that would establish the required scope of data for the registration of new products. Therefore, it is pertinent to analyze global regulatory practices, including the approaches of leading agencies such as the US Food and Drug Administration (FDA).

**AIM.** This study aimed to assess the feasibility of using and adapting the FDA methodological approach when developing a Russian guidance on planning a clinical trial program for new drugs for the treatment of herpes labialis.

**DISCUSSION.** A review of regulatory and methodological documents revealed that currently only one specialized guidance exists on conducting clinical trials of new drugs for the treatment of herpes labialis, prepared by the FDA (FDA Guidance). The FDA Guidance defines the specific features of conducting clinical pharmacology studies and confirmatory clinical trials (selection of the study population, design and duration of clinical trials, selection of primary and secondary efficacy endpoints, and safety assessment), as well as the specific features of conducting confirmatory clinical trials in children. A comparison with the regulatory documents of the Russian Federation and the EAEU showed that the methodological solutions presented in the FDA Guidance do not contradict the general principles of clinical trial conduct established in the current documents.

**CONCLUSIONS.** The provisions of the FDA Guidance meet all the requirements necessary for planning a clinical trial program and can serve as a basis for the guidance being developed for conducting clinical trials in the Russian Federation and the EAEU member states, taking into account regional specifics.

**Keywords:** herpes simplex virus; herpes labialis; HSV-1; antiviral drugs; primary endpoint; resistance; FDA; drug registration; clinical trials

**For citation:** Eremenko N.N., Chernova Yu.V., Serebrova S.Yu. Clinical trial program for drugs for the treatment of herpes labialis: An analysis of FDA guidance. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2026;14(2):216–224. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2026-14-2-216-224>

**Funding.** This study was conducted at the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00061-26-00 (R&D state registration No. 124022300127-0).

**Disclosure.** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

В 2025 г. Международным советом по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) утверждена новая редакция международного стандарта Правил надлежащей клинической практики (ICH GCP E6(R3))<sup>1</sup>. Соблюдение единых принципов проведения клинических исследований (КИ) способствует взаимному признанию результатов КИ между странами, уменьшению необходимости повторных исследований и повышению экспортного потенциала лекарственных препаратов (ЛП). Новые правила создают единые и современные условия для проведения КИ, что упрощает интеграцию результатов на международном уровне и поддерживает развитие фармацевтической отрасли.

Герпетические инфекции остаются одними из наиболее распространенных вирусных заболеваний среди населения. Согласно оценкам Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), герпесвирусные инфекции включены в число заболеваний, формирующих будущее инфекционной патологии. Одной из наиболее частых форм инфекций, вызванных вирусами семейства герпесвирусов, является рецидивирующий лабиальный герпес (РЛГ), преимущественно вызываемый вирусом простого герпеса первого типа (ВПГ-1)<sup>2</sup>.

В официальной статистике Роспотребнадзора за 2024–2025 гг. лабиальный герпес (ЛГ) не выделяется отдельно; серопревалентность ВПГ-1 (доля людей в популяции с положительным результатом серологического теста на антитела к возбудителю ВПГ-1 в сыворотке крови) в Российской Федерации достигает 99–100%, рецидивы отмечаются у 15–40% инфицированных [1, 2].

На данный момент в Российской Федерации и в государствах — членах Евразийского экономического союза (ЕАЭС) отсутствуют документы, содержащие рекомендации по клиническому изучению ЛП для лечения ЛГ. Руководство по общим вопросам клинических исследований

(далее — Рекомендации ЕЭК)<sup>3</sup> устанавливает общие принципы КИ ЛП и гармонизировано с ICH GCP E6(R3), однако не содержит специфических рекомендаций по РЛГ. Создание российского руководства по планированию программы КИ новых ЛП для лечения ЛГ необходимо для создания научно обоснованной базы при разработке эффективных и безопасных ЛП для лечения ЛГ и будет полезно разработчикам ЛП, клиническим фармакологам и биостатистикам, экспертам регуляторных органов стран ЕАЭС, а также фармацевтическим компаниям. По состоянию на январь 2026 г. существует единственное специализированное руководство<sup>4</sup>, разработанное Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA).

**Цель работы** — оценка возможности использования и адаптации методического подхода FDA при подготовке российского руководства по планированию программы клинических исследований новых лекарственных препаратов для лечения лабиального герпеса.

Поиск регуляторных документов, регламентирующих проведение клинических исследований ЛП для лечения ЛГ, был выполнен на официальных сайтах международных организаций ВОЗ<sup>5</sup>, ICH<sup>6</sup>, а также регуляторных органов государств — членов ЕАЭС<sup>7</sup>, стран Европы — Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA)<sup>8</sup>, США — FDA<sup>9</sup> и ряда других; поиск результатов клинических исследований ЛП для лечения ЛГ проводили в электронных базах данных и библиотеках ScienceDirect, Cochrane Library, PubMed, в международном реестре КИ ClinicalTrials.gov, в поисковой системе Google Академия. Для поиска использованы ключевые термины: medicinal products for treatment labial herpes; herpes simplex virus; herpes labialis; antiviral drugs; registration of medicinal products; и фильтры: pharmaceutical guidelines; pharmaceutical guidance. Дополнительную проверку достаточности поиска источников литературы проводили с помощью сервиса Connected Papers<sup>10</sup>. Поиск документов, находящихся

<sup>1</sup> ICH E6(R3) Harmonised guideline. Guideline for good clinical practice. ICH; 2025.

<sup>2</sup> <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>

<sup>3</sup> Рекомендации Коллегии ЕЭК от 17.07.2018 № 11 «О Руководстве по общим вопросам клинических исследований».

<sup>4</sup> [Recurrent herpes labialis: Developing drugs for treatment and prevention. Guidance for industry](#). FDA, CDER; 2017.

<sup>5</sup> <https://www.who.int/>

<sup>6</sup> <https://www.ich.org/>

<sup>7</sup> <https://eec.eaeunion.org>

<sup>8</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>

<sup>9</sup> <https://www.fda.gov>

<sup>10</sup> <https://www.connectedpapers.com/>

ся в открытом доступе, проводили по состоянию на октябрь 2025 г. По результатам поиска найдено 156 документов, из которых для анализа было отобрано 28 источников, которые соответствовали ключевым терминам и фильтрам.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### Актуальность разработки лекарственных препаратов для лечения лабиального герпеса

Целью применения противовирусных ЛП при лечении ЛГ является подавление репликации вируса, что способствует сокращению продолжительности симптомов и ускоряет заживление поражений, восстанавливая нормальное состояние кожи. Поскольку эпизоды РЛГ имеют самоограничивающийся характер и длятся в среднем от 5 до 10 сут, терапию аналогами нуклеозидов следует начинать как можно раньше для достижения оптимального терапевтического эффекта [1, 3, 4].

Рост резистентности ВПГ к аналогам нуклеозидов, в частности к ацикловиру, становится устойчивой тенденцией, что усложняет лечение РЛГ. По данным различных исследований, у 5–7% пациентов развивается резистентность к ацикловиру [5–7], особенно при длительном или повторном применении препарата.

В исследовании S.T. Ellison и соавт. (2025) также показана ограниченная эффективность в предотвращении субклинического выделения вируса ВПГ при стандартной терапии ЛГ ацикловиrom [8]. Резистентность герпесвирусов (преимущественно ВПГ-1 и ВПГ-2) к ацикловиру и другим аналогам нуклеозидов развивается из-за генетических мутаций, приводящих к дефициту или потере активности вирусной тимидинкиназы, — фермента, который играет ключевую роль в репликации ВПГ-1. Противовирусные препараты, действующие на геликазу/примазу ВПГ или пути репликации, демонстрируют схожую с ацикловиrom эффективность в различных типах клеток. Авторы использовали 3D-биопечатные эквиваленты человеческой кожи, которые воспроизводят многослойную структуру эпидермиса и дермы, позволяя моделировать ВПГ-1/2-инфекцию на эпителиальных и стромальных клетках. В формате 96-луночного планшета был проведен скрининг 738 соединений с широким спектром мишеней и механизмов действия, были выявлены активные противовирусные препараты, включая 23 известных или экспериментальных средства против ВПГ-1.

Несмотря на эффективность нуклеозидных аналогов в купировании обострений, частые рецидивы (до 6 раз в год), развитие резистентности у иммунокомпрометированных пациентов и отсутствие препаратов для эрадикации латентной инфекции определяют необходимость инновационных подходов в терапии РЛГ, разработку и изучение в КИ новых ЛП для терапии РЛГ.

### Обзор требований регуляторных документов

Ключевыми документами ВОЗ, в которых упоминается ЛГ, в частности терапия ЛГ нуклеозидными аналогами, являются: WHO guidelines for the treatment of genital herpes simplex virus (2016), WHO model list of essential medicines (21st/22nd List, 2019/2021), WHO consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach (2021). Данные документы являются доказательной базой терапии ЛГ, но не содержат информации по программе КИ ЛП для терапии ЛГ.

Ключевыми документами ИСН, которые представляют собой «стандартный набор» для оценки эффективности лекарственных средств (Efficacy guidelines ICH) в клинической фармакологии, являются:

- ICH E6(R3) Guideline for Good Clinical Practice (2025), описывающий общие принципы КИ, применимые к ЛП, независимо от фармако-терапевтической группы, описан выбор дизайна, этические вопросы и вопросы мониторинга безопасности;
- ICH E8(R1) General Considerations for clinical studies (2022), посвященный общим принципам планирования, дизайна, проведения и анализа КИ;
- ICH E9 Statistical Principles for Clinical Trials (1998), описывающий статистические принципы планирования, проведения, анализа и интерпретации КИ ЛП;
- ICH E10 Choice of Control Group and related issues in clinical trials (2000), содержащий информацию по выбору контрольных групп (плацебо, активный контроль) в КИ.

Данные документы применяются для проведения КИ и регистрации ЛП в странах — участницах ИСН. В странах Европейского союза (ЕМА) они обеспечивают полную гармонизацию КИ и регистрации ЛП, в Японии (PMDA) интегрированы в национальное регулирование, а в США (FDA) обязательны с учетом обновлений (например, E6(R3) — 2025 г.).

В Российской Федерации и странах ЕАЭС положения ICH включены в Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза (с обновлением 2025 г.)<sup>11</sup> и Рекомендации ЕЭК<sup>12</sup>, что обеспечивает применение единых стандартов надлежащей клинической практики (GCP).

Анализ отобранных для исследования нормативных и методических документов выявил, что подавляющее большинство документов содержит информацию об общих принципах GCP и регистрации ЛП, отсутствует детальное описание дизайна КИ, характеристик целевой популяции пациентов и специфических конечных точек, относящихся именно к ЛГ. Несмотря на высокую распространенность ЛГ, специализированный регуляторный документ в Российской Федерации и странах ЕАЭС отсутствует, вероятно, отчасти из-за того, что данное заболевание воспринимается регуляторными органами как менее приоритетное по сравнению с системными или генитальными формами ВПГ-инфекции. Высокая степень международной гармонизации (стандарты ICH GCP E6(R3)) позволяет использовать универсальные требования GCP без создания отдельных руководств. В то же время в FDA существует специализированное руководство «Рецидивирующий герпес губ: разработка лекарственных препаратов для лечения и профилактики» (далее – Руководство FDA)<sup>13</sup>. На следующем этапе исследования было проанализировано Руководство FDA для оценки возможности использования при разработке российского документа.

### Основные требования Руководства FDA

Согласно Руководству FDA программа фармакологических и токсикологических исследований противогерпетических лекарственных средств должна разрабатываться в соответствии с действующими руководствами по проведению доклинических исследований лекарственных средств, с учетом требований к изучению продолжительности, графику проведения исследований и оценке местной переносимости, включая фиксированные комбинации лекарственных средств. Результаты доклинических исследований специфической противогерпетической активности служат основой для выбора дозы

на клиническом этапе разработки ЛП с целью подтверждения противовирусного эффекта, при этом исследование специфической активности на животных моделях не является обязательным.

**Клинические исследования.** Программа разработки пероральных или местных исследуемых ЛП для лечения лабиального герпеса начинается со стандартных исследований безопасности I фазы, оценивающих фармакокинетику и переносимость. После завершения I фазы следует переходить к исследованиям II фазы для определения оптимальной дозы с балансом эффективности и безопасности перед следующим этапом – КИ III фазы. Данное положение Руководства FDA согласуется с принципами проведения КИ, изложенными в Рекомендациях ЕЭК.

В Руководстве FDA детально описаны условия подтверждения эффективности разрабатываемого противогерпетического препарата: необходимы два адекватно контролируемых рандомизированных КИ III фазы, в которых используется дизайн исследования превосходства (superiority trial) терапии препаратом над сравнимой терапией для обоснования заявленных показаний к применению. Одного КИ, которое охватывает оба показания – лечение ЛГ и профилактику ЛГ, может быть достаточно для подтверждения эффективности и безопасности обоих показаний при достижении достаточной мощности исследования. В случае если изучаемый препарат уже одобрен для лечения РЛГ и разрабатывается для профилактики ЛГ, то одно КИ, результаты которого демонстрируют эффективность по сравнению с плацебо, может считаться достаточным доказательством эффективности для данного показания.

**Популяция клинического исследования.** Исследуемая популяция должна включать иммунокомпетентных взрослых (старше 18 лет) и подростков (старше 12 лет) с риском развития РЛГ, определяемым как наличие не менее четырех эпизодов в год, подтвержденных клинически или лабораторно. Наличие частых рецидивов ( $\geq 4$  эпизодов в год) обеспечивает возможность инициации лечения на продромальной стадии или при появлении первых симптомов. Иммуносупрессированные лица исключаются из выборки, чтобы исследование отражало противовирусную активность именно у типичных (иммунокомпе-

<sup>11</sup> Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».

<sup>12</sup> Рекомендации Коллегии ЕЭК от 17.07.2018 № 11 «О Руководстве по общим вопросам клинических исследований».

<sup>13</sup> [Recurrent herpes labialis: Developing drugs for treatment and prevention. Guidance for industry.](#) FDA, CDER; 2017.

тентных) пациентов. Дети в возрасте 6–12 лет могут быть включены в исследование при условии, что профиль безопасности препарата это допускает (например, для местных форм).

**Дизайн подтверждающих клинических исследований.** В Руководстве FDA представлены строгие требования к дизайну подтверждающих исследований III фазы для лечения РЛГ. Подчеркнута необходимость двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с ранним началом терапии, в которых пациент самостоятельно начинает прием исследуемого препарата (или плацебо) при появлении первых признаков или симптомов рецидива ЛГ. Обосновано предпочтение исследования с доказательством превосходства (superiority) над плацебо для оценки лечения РЛГ, поскольку при короткой продолжительности эпизодов (5–10 дней) необходим строгий контроль для демонстрации клинически значимого эффекта. Данный дизайн обеспечивает высокую надежность подтверждения эффективности с минимальным влиянием спонтанной ремиссии и плацебо-эффекта [9]. Кроме того, в Руководстве FDA допускается проведение КИ с использованием активного контроля — зарегистрированного ЛП для лечения РЛГ. Открытый дизайн КИ не считается приемлемым для подтверждения эффективности ЛП при терапии РЛГ.

В Руководстве FDA обоснована неприемлемость исследований с доказательством не меньшей эффективности (noninferiority) для оценки лечения РЛГ из-за умеренного и непостоянного эффекта зарегистрированных препаратов (около 0,5 дня разницы во времени до улучшения симптомов), а также из-за недостаточной предсказуемости ожидаемых результатов для определения приемлемой границы не меньшей эффективности.

**Критерии оценки эффективности.** В Руководстве FDA детализированы основные показатели эффективности для лечения ЛГ. Первичная конечная точка определяется как время от начала терапии до полного заживления первичных поражений (отслоения корочки) (Date of Erosion, DOE) у пациентов с везикулярными поражениями. Если первичные поражения не имели везикулярной формы, DOE рассчитывается как время от начала лечения до восстановления нормального состояния кожи или прекращения симптомов. DOE является наиболее точным параметром оценки эффективности терапии РЛГ на сегодняшний день, так как отражает воздействие лечения на весь эпизод, включая все стадии. Выбор конечной точки согласуется с Реко-

мендациями ЕЭК, так как отражает клинически значимый эффект.

В Руководстве FDA указано на необходимость строгих методологических положений в протоколах КИ лечения РЛГ. Так, необходимо предусмотреть: периодичность оценок во время острых эпизодов; ежедневное наблюдение до полного выздоровления; ведение дневника пациентом минимум с двумя записями в день, фиксацией времени и описанием локального и общего состояния. Такой регламент минимизирует субъективность данных и повышает точность измерения продолжительности эпизода.

Для вычисления первичной конечной точки DOE положения руководства требуют представить средние и медианные значения. Минимальная разница в значениях DOE, считающаяся клинически значимой, согласно положению Руководства FDA, должна составлять 1–2 дня по средним и медианным значениям между группами лечения.

Вторичные конечные точки могут включать снижение количества язвенных поражений, уменьшение болевого синдрома или увеличение числа прерванных поражений.

**Клинические исследования с участием особых групп пациентов.** Согласно Руководству FDA при разработке педиатрических ЛП важно учитывать множество факторов, среди которых ключевыми являются форма выпуска ЛС и его безопасность. Поскольку клиническое течение и патофизиология РЛГ у взрослых и детей от 6 до 17 лет сходны, а ожидаемый эффект ЛП в обеих возрастных группах примерно одинаков, допускается перенос данных (экстраполяция) о противогерпетической эффективности ЛП из взрослой популяции на педиатрическую. При этом для подобного расширения показаний достаточно проведения фармакокинетических исследований (при системной абсорбции препарата) и оценки безопасности. У детей младше 6 лет с ЛГ чаще встречается первичная, а не рецидивирующая инфекция. Особенности КИ с участием педиатрической популяции (пациенты в возрасте 6–17 лет):

- противовирусные ЛП с благоприятным соотношением ожидаемой пользы к возможному риску необходимо исследовать в КИ с участием детей 6–11 лет с минимальным числом участников 50 пациентов для точного подбора дозы и оценки профиля безопасности;
- те же препараты должны быть изучены в КИ с участием подростков в возрасте 12–17 лет с минимальным числом участников.

В Федеральном законе № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»<sup>14</sup> устанавливаются более строгие требования в отношении проведения КИ у детей, чем в Руководстве FDA. Так, согласно действующей редакции Федерального закона (ст. 43, ч. 5), включение в КИ новых ЛП популяции детей возможно, «только если его проведение необходимо для укрепления здоровья детей или профилактики инфекционных заболеваний в детском возрасте либо если целью такого исследования является получение данных о наилучшей дозе ЛП для лечения детей. В этих случаях такому исследованию должно предшествовать КИ ЛП для медицинского применения на совершеннолетних гражданах, за исключением случаев, если исследуемый ЛП для медицинского применения предназначен исключительно для использования несовершеннолетними гражданами».

Таким образом, подходы FDA и Российской Федерации гармонизированы в отношении экстраполяции данных эффективности при изучении новых ЛП со взрослой популяции на педиатрическую, но в Российской Федерации более строгие регуляторные требования для включения детей в КИ.

**Выбор дозы.** Для выбора оптимальной дозы в исследованиях III фазы в Руководстве FDA рекомендовано опираться на данные доклинических испытаний на животных и КИ с изучением различных доз. Особое значение имеет изуче-

ние фармакодинамических параметров, таких как скорость элиминации вируса и время заживления поражений. В некоторых случаях допустимо использование нескольких путей введения препарата, каждый из которых требует отдельного подхода к выбору дозы, а также оценке безопасности и эффективности. Например, если препарат применяется перорально и местно, для каждого способа приема необходимо определить и исследовать подходящую дозу.

**Оценка безопасности.** При анализе безопасности исследуемых ЛП для лечения ЛГ, согласно положениям Руководства FDA, необходимо учитывать способ введения препарата. Для ЛП местного применения могут потребоваться специальные исследования безопасности, оценка местной переносимости. Отмечена необходимость обеспечения достаточного числа участников исследования, чтобы сформировать приемлемую базу данных по безопасности нового ранее не одобренного препарата, предназначенного для длительного применения с целью профилактики ЛГ. Размер выборки для оценки безопасности должен составить не менее 1000 пациентов, получающих выбранную дозу пероральных или местных ЛП с системным всасыванием; для местных ЛП без системного всасывания размер выборки может варьировать от 500 до 1000 пациентов.

На рисунке 1 приведена обобщающая схема КИ лекарственных препаратов для терапии ла-

Два подтверждающих клинических исследования III фазы <i>Two confirmatory phase III clinical trials</i>			
Оценка эффективности <i>Efficacy assessment</i>			Оценка безопасности <i>Safety assessment</i>
<b>Дизайн клинического исследования</b> Только исследования превосходства препарата над сравнимой терапией  <i>Clinical trial design</i> <i>Superiority trials only (investigational drug vs. comparator therapy)</i>	<b>Первичная конечная точка</b> Время от начала терапии до полного заживления первичных поражений (отслоения корочки, DOE) у пациентов с везикулярными поражениями  <i>Primary endpoint</i> <i>Time from initiation of therapy to complete healing of primary lesions (loss of crust; duration of episode [DOE]) in patients with vesicular lesions</i>	<b>Субъекты исследования</b> Иммунокомпетентные взрослые, подростки с 12 лет (≥4 рецидивов/год); исследования у детей: допускается экстраполяция эффективности лекарственного препарата со взрослой популяции на детей с 6–17 лет с изучением фармакокинетики лекарственного препарата  <i>Study subjects</i> <i>Immunocompetent adults, adolescents aged 12 years and older (≥4 recurrences/year); pediatric studies: extrapolation of efficacy from adults to children 6–17 years of age is acceptable, provided a pharmacokinetic study of the drug is conducted</i>	<b>Размер выборки</b> Не менее 1000 пациентов для лекарственного препарата с системным всасыванием; 500–1000 пациентов – для лекарственного препарата без системного всасывания  <i>Sample size</i> <i>At least 1,000 patients for drugs with systemic absorption; 500–1,000 patients for drugs without systemic absorption</i>

Рисунок подготовлен авторами по данным источника<sup>15</sup> / The figure was prepared by the authors based on data from reference<sup>15</sup>

**Рисунок 1.** Программа клинических исследований лекарственного препарата для терапии лабиального герпеса  
**Figure 1.** Clinical trial program of a drug for the treatment of herpes labialis

<sup>14</sup> Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

биального герпеса на основе положений Руководства FDA.

Сравнительный анализ Руководства FDA и Рекомендаций ЕЭК показал, что Руководство FDA детализирует и конкретизирует общие принципы Рекомендаций ЕЭК для РЛГ, что позволяет сделать заключение о возможности использования Руководства FDA для подготовки руководства по планированию программы КИ новых ЛП для лечения ЛГ в Российской Федерации и других государствах – членах ЕАЭС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В большинстве стран, включая Российскую Федерацию и другие страны ЕАЭС, отсутствуют специализированные регуляторные документы по ЛГ. Имеющиеся документы регламентируют лишь общие принципы GCP и регистрации, не затрагивая специфику дизайна КИ. Анализ единственного специализированного Руководства FDA (США) по КИ ЛП для лечения ЛГ показал наличие в нем структурированного подхода к планированию программы КИ новых ЛП:

- включение иммунокомпетентных взрослых или подростков, подверженных риску раз-

вития РЛГ, с минимум четырьмя рецидивами в год;

- проведение двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с акцентом на раннее начало терапии и тестированием гипотезы превосходства;
- использование в качестве основного критерия эффективности времени до полного заживления первичных поражений, измеряемое с момента начала терапии у пациентов с везикулярными высыпаниями;
- определение клинически значимой разницы как времени заживления между группами не менее 1–2 сут по среднему и медианному значениям;
- оценка стандартных параметров безопасности.

Соответствие положений Руководства FDA всем требованиям, необходимым при планировании программы КИ, позволяет использовать его в качестве основы руководства, разрабатываемого для проведения КИ новых ЛП для лечения ЛГ в Российской Федерации и государствах – членах ЕАЭС.

## Литература / References

1. Шульженко АЕ, Щубелко РВ, Зуйкова ИН. Герпесвирусные инфекции у взрослых – в фокусе лабиальный герпес. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(11):674–8.  
Shulzhenko AE, Shchubelko RV, Zuiikova IN. Herpesvirus infections in adults – labial herpes case study. *Russian Medical Inquiry*. 2024;8(11):674–8 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.32364/2587-6821-2024-8-11-11>
2. Khryanin A, Reshetnikov O, Kandrushina M. P1-S1.20 Seroprevalence of herpes simplex virus type I and II infections in Russian Federation. *Sex Transm Infect*. 2011;87(Suppl 1):A107–8.  
<https://doi.org/10.1136/sextrans-2011-050108.20>
3. Al-Zuhair S. A comprehensive overview of epidemiology, pathogenesis and the management of herpes labialis. *Viruses*. 2023;15(1):225.  
<https://doi.org/10.3390/v15010225>
4. Starink MV. What is known about the diagnosis and treatment of herpes labialis? *Ned Tijdschr Tandheelkd*. 2023;130(5):217–20 (In Dutch).  
<https://doi.org/10.10517/ntvt.2023.05.22089>
5. Dähne T, Jaki L, Gosert R, et al. Herpes simplex virus and drug resistance – comprehensive update on resistance mutations and implications for clinical management: A narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2025;31(9):1484–90.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2025.04.046>
6. Griffin K. What is the best treatment for herpes labialis. *Evid-Based Pract*. 2020;23(1):11–2.  
<https://doi.org/10.1097/EBP.0000000000000362>
7. Sharma D, Sharma S, Akojwar N, et al. An insight into current treatment strategies, their limitations, and ongoing developments in vaccine technologies against herpes simplex infections. *Vaccines (Basel)*. 2023;17(11):206.  
<https://doi.org/10.3390/vaccines11020206>
8. Ellison ST, Hayman I, Derr K, et al. Limitations of acyclovir and identification of potent HSV antivirals using 3D bioprinted human skin equivalents. *Nat Commun*. 2025;16(1):9200.  
<https://doi.org/10.1038/s41467-025-64245-w>
9. Kawashima M, Watanabe D, Fujio K, Komazaki H. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating a single, patient-initiated dose of amenamevir for recurrent herpes labialis. *J Dermatol*. 2022;50(3):311–8.  
<https://doi.org/10.1111/1346-8138.16608>

<sup>15</sup> Recurrent herpes labialis: Developing drugs for treatment and prevention. Guidance for industry. FDA, CDER; 2017.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Еременко Н.Н.* – концепция и планирование исследования, сбор и систематизация данных литературы, участие в формулировке выводов; *Чернова Ю.В.* – анализ литературы, написание текста рукописи; *Сереброва С.Ю.* – редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

**Использование генеративного искусственного интеллекта.** Авторы заявляют, что не использовали генеративный ИИ при подготовке рукописи.

**Author contributions.** All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Natalia N. Eremenko* developed the research concept, collected and systematized the literature data, and contributed to the formulation of the conclusions. *Yuliya V. Chernova* analyzed the literature and wrote the manuscript. *Svetlana Yu. Serebrova* edited the manuscript and approved the final version of the manuscript for publication.

**Use of generative artificial intelligence.** The authors declare that no generative AI was used during the preparation of this manuscript.

---

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Еременко Наталья Николаевна**, канд. мед. наук, доцент / **Natalia N. Eremenko**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2385-7114>

**Юлия Вадимовна Чернова** / **Yuliya V. Chernova**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5430-8671>

**Сереброва Светлана Юрьевна**, д-р мед. наук / **Svetlana Yu. Serebrova**, Dr. Sci. (Med.)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>

*Поступила 29.12.2025*

*После доработки 14.04.2026*

*Принята к публикации 09.06.2026*

*Received December 29, 2025*

*Revised April 14, 2026*

*Accepted June 9, 2026*