

**ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИРОДНОГО  
ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

**ПРЫНЦЫПЫ КЛІНІЧНЫХ ВЫПРАБАВАННЯЎ  
ЛЕКАВЫХ СРОДКАЎ ПРЫРОДНАГА ПАХОДЖАННЯ**

**Издание официальное**

**Ключевые слова:** лекарственные средства природного происхождения, клинические испытания, эффективность, безопасность, контроль качества, стандартная операционная процедура

## Предисловие

Цели, основные принципы, положения по государственному регулированию и управлению в области технического нормирования и стандартизации установлены Законом Республики Беларусь «О техническом нормировании и стандартизации»

1. ПОДГОТОВЛЕН И ВНЕСЕН Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

2. УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29 декабря 2010 г. № 181.

3. Настоящий технический кодекс установившейся практики подготовлен на основе Руководства по надлежащей клинической практике (Guideline for Good Clinical Practice) Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH), Инструкции по проведению клинических исследований лекарственных средств природного происхождения Российской Федерации [6], а также в соответствии с требованиями Закона Республики Беларусь от 20 июля 2006 г. № 161-З «О лекарственных средствах», соблюдая принципы и методологию изложения указанных документов, и учитывает требования ТКП 184-2009 (02040) [5], ТКП 030-2006 (02040) [4], СТБ 1613-2006 [3].

4. ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ.

Настоящий технический кодекс установившейся практики не может быть воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Министерства здравоохранения Республики Беларусь

## Введение

Особенность фитотерапии заключается в том, что извлечения из лекарственных растений или их частей содержат, как правило, несколько биологически активных веществ, которые определяют основное фармакологическое действие лекарственных средств природного происхождения. Существующий высокий интерес к лекарственным средствам природного происхождения (далее – ЛСПП) сопровождается повышением требований к их эффективности и безопасности. Качество и эффективность ЛСПП во многом зависят от технологии их получения, в связи с чем предъявляются повышенные требования к их стандартизации, от которой во многом зависит воспроизводимость заявляемых фармакологических эффектов и уровня безопасности ЛСПП.

Большинство лекарственных растений обладает низкой токсичностью, что делает возможным их длительное применение без существенных побочных эффектов. Однако, в последние годы ЛСПП находят все более широкое применение в медицинской практике и по данным Всемирной организации здравоохранения, 2,5-5% госпитализированных пациентов составляют люди с осложнениями, полученными в результате такой лекарственной терапии.

Лекарственные средства природного происхождения широко используются в практической медицине. Это делает необходимым изучение их эффективности и безопасности с использованием методов доказательной медицины при назначении ЛСПП в виде монотерапии и определении места фитопрепаратов в комплексном лечении различных патологических состояний внутренних органов.

Учитывая, что большинство лекарственных средств природного происхождения отпускаются без рецепта врача и широко используются населением для самолечения, эффективность и безопасность их применения должны контролироваться особенно тщательно.

## Содержание

Область применения.....	1
1. Термины и определения .....	2
2. Цель и задачи клинического испытания ЛСПП .....	3
3. Проведение клинических испытаний ЛСПП .....	3
4. Процедура проведения клинических испытаний ЛСПП .....	4
5. Общие принципы клинических испытаний ЛСПП .....	5
6. Программа (протокол) клинического испытания ЛСПП.....	7
6.1 Формирование групп при проведении клинических испытаний...	8
6.2. Лечение испытуемых.....	10
6.3 Оценка эффективности ЛСПП.....	11
6.4 Оценка безопасности ЛСПП.....	14
6.5. Анализ данных и статистика.....	14
7. Индивидуальная регистрационная карта.....	15
8. Структура и содержание отчета о проведении клинических испытаний	16
9. Форма информированного согласия.....	19
Приложение А Побочные эффекты ЛСПП и их взаимодействие с лекарственными средствами других фармакологических групп.....	21
Приложение Б Некоторые биологически активные вещества, содержащиеся в лекарственных средствах природного происхождения, имеющие важное значение для применения в медицине.....	25
Библиография.....	27
.....	

**ТЕХНИЧЕСКИЙ КОДЕКС УСТАНОВИВШЕЙСЯ ПРАКТИКИ**

---

**ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ  
СРЕДСТВ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ****ПРЫНЦЫПЫ КЛІНІЧНЫХ ВЫПРАБАВАННЯЎ ЛЕКАВЫХ СРОДКАЎ  
ПРЫРОДНАГА ПАХОДЖАННЯ****CLINICAL TRIALS PRINCIPLES OF NATURAL REMEDIES**

---

Дата введения 2011- 03- 01

**Область применения**

Настоящий технический кодекс установившейся практики (далее – технический кодекс) устанавливает основные положения и общие требования по планированию, организации, проведению и документальному оформлению клинических испытаний ЛСПП на человеке в качестве субъекта, а также к представлению результатов таких клинических испытаний, их мониторингу, аудиту и инспектированию в соответствии с [1]. Соблюдение указанного технического кодекса служит для общества гарантией того, что права, безопасность и благополучие субъектов испытания защищены, согласуются с принципами, заложенными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) [10], и что данные такого клинического испытания достоверны.

Настоящий технический кодекс распространяется на государственные организации здравоохранения, в которых проводятся клинические испытания ЛСПП (далее – клинические испытания), комитеты по этике, предприятия, организации и учреждения, которые разрабатывают и (или) серийно производят лекарственные средства на территории Республики Беларусь, независимо от ведомственного подчинения и форм собственности, на научно-экспертные организации и уполномоченные органы, а также на лиц, осуществляющих мониторинг клинических испытаний, аудиторов и инспекторов, проводящих аудит и инспектирование клинических баз, и экспертов, осуществляющих экспертизу в ходе проведения государственной регистрации (перерегистрации) лекарственных средств.

Требования настоящего технического кодекса должны соблюдаться при проведении клинических испытаний ЛСПП, результаты которых представляются в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (далее – уполномоченная организация) вне зависимости от того, выполняются

эти испытания с целью последующей государственной регистрации, или в рамках научных медицинских исследований, или испытаний биоэквивалентности. Принципы, установленные настоящим техническим кодексом, применимы также и к иным клиническим испытаниям ЛСПП, которые могут оказать влияние на безопасность и благополучие человека, выступающего в качестве субъекта испытания.

## **1. Термины и определения**

В настоящем техническом кодексе используются термины и их определения, установленные в [1,2,3,5], а также следующие термины и определения:

Лекарственное средство природного происхождения (ЛСПП) – это средство в дозированной лекарственной форме, состоящее из одного ингредиента или смеси ингредиентов, полученных на основе растительного и животного сырья, продуктов пчеловодства, морепродуктов и других источников природного происхождения (за исключением организма человека), содержащее комплекс биологически активных веществ.

Генерическое ЛСПП – лекарственное средство ранее известного или применявшегося состава, которое выпускается в той же лекарственной форме, содержащее те же композиции природных ингредиентов в аналогичных пропорциях или количествах, использующее в качестве формообразующих те же вспомогательные вещества, что и оригинальное ЛСПП, терапевтически эквивалентное оригинальному ЛСПП и взаимозаменяемое с ним.

Оригинальное ЛСПП – лекарственное средство отличающееся от всех ранее зарегистрированных ЛСПП новым фармакологически активным компонентом или компонентами своего состава, либо производимое по новой оригинальной технологии ранее не применявшейся при производстве ЛСПП данного состава.

Оригинальное монокомпонентное ЛСПП – ЛСПП, созданное на основе нового химического соединения, выделенного из разрешенных видов сырья природного происхождения или разработанное на основе нового (неофициального) вида сырья природного происхождения.

Оригинальное комплексное ЛСПП – ЛСПП, имеющее в своем составе не описанные ранее химические соединения, выделенные из природного сырья, либо имеющее в своем составе неофициальные виды природного сырья и (или) полученное на их основе субстанции, а также имеющее в своем составе официальные виды природного сырья и (или) содержащее разрешенные к медицинскому применению компоненты в комбинациях, не использовавшихся ранее.

Официальное сырье – сырье природного происхождения, внесенное в Государственную фармакопею Республики Беларусь в установленном порядке.

Фитотерапевтическое лекарственное средство – это лекарственное средство, изготовленное из лекарственных растений или их частей для профилактики и лечения заболеваний человека.

Фитотерапия – применение лекарственных средств из лекарственных растений или их частей для профилактики и лечения заболеваний человека.

## **2. Цель и задачи клинического испытания ЛСПП**

2.1. Клиническое испытание назначается с целью изучения безопасности и (или) эффективности ЛСПП у человека для выявления или подтверждения его клинических, фармакологических, фармакодинамических свойств, побочных эффектов.

2.2. Целью клинических испытаний ЛСПП является получение научными методами оценок и доказательств эффективности и безопасности этих лекарственных средств, данных об ожидаемых и непрогнозируемых побочных эффектах от применения ЛСПП и об эффектах взаимодействия с другими лекарственными средствами.

2.3. Задачами клинического испытания ЛСПП являются:

2.3.1. определение переносимости и воспроизводимости заявляемых терапевтических эффектов в сравнении с известными, наиболее широко используемыми ЛСПП, лекарственными средствами классической медицины, плацебо при назначении в виде монотерапии или при назначении в комплексной терапии в сравнении со стандартной терапией<sup>1</sup>;

2.3.2. выявление побочных эффектов;

2.3.3. уточнение показаний к применению нового ЛСПП и установление противопоказаний к его использованию в качестве лечебного средства;

2.3.4. изучение возможного взаимодействия ЛСПП с фармакологическими (аллопатическими) и ранее разрешенными ЛСПП при использовании в составе комплексной терапии;

2.3.5. внесение изменений в проект инструкции по медицинскому применению нового ЛСПП в соответствии с результатами его клинического испытания.

## **3. Проведение клинических испытаний ЛСПП**

3.1. По сравнению с синтетическими препаратами ЛСПП обладают рядом отличительных особенностей: содержат, как правило, несколько биологически активных веществ, которые определяют основное фармакологическое действие препаратов; обладают широким спектром

---

<sup>1</sup> Под стандартной терапией понимается лечение в соответствии с действующей редакцией клинических протоколов диагностики и лечения больных Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

фармакологического действия; качество и эффективность ЛСПП во многом зависит от технологии их получения и т.д. Указанные особенности ЛСПП предъявляют повышенные требования к их стандартизации, при строгом соблюдении которых может быть гарантирована воспроизводимость заявляемых фармакологических эффектов и уровня безопасности ЛСПП.

3.2. Клинические испытания ЛСПП проводятся в случае если это:

3.2.1. Оригинальные монокомпонентные ЛСПП<sup>2</sup>;

3.2.2. Оригинальные комплексные ЛСПП;

3.2.3. Известные монокомпонентные и комплексные ЛСПП, в случае, если они заявляются по новым показаниям, в новой лекарственной форме или с новым режимом дозирования и/или способами введения;

3.2.4. Генерические ЛСПП, созданные с изменением технологии производства и обработки лекарственного сырья.

#### **4. Процедура проведения клинических испытаний ЛСПП**

4.1. Решение о проведении клинических испытаний конкретного ЛСПП принимает Министерство здравоохранения Республики Беларусь, по рекомендации комиссии по лекарственным средствам Министерства здравоохранения Республики Беларусь и оформляет разрешение на их проведение при наличии следующих документов:

4.1.1. заявления разработчика или производителя лекарственного средства;

4.1.2. программы (протокола) планируемого клинического испытания ЛСПП и формы индивидуальной регистрационной карты;

4.1.3. положительного заключения комитета по этике клинического центра, где разработчик или производитель ЛСПП планирует проводить клинические испытания;

4.1.4. отчета о доклиническом исследовании ЛСПП и заключения эксперта комиссии по лекарственным средствам о данном отчете;

4.1.5. инструкции (проекта инструкции) по медицинскому применению данного ЛСПП.

4.2. Клинические испытания ЛСПП проводятся в государственных учреждениях здравоохранения, имеющих разрешение Министерства здравоохранения Республики Беларусь на их проведение.

4.3. Учитывая длительность курсового применения ЛСПП, клинические испытания могут проводиться как в больничных, так и в амбулаторно-поликлинических организациях здравоохранения.

---

<sup>2</sup> Допускается руководствоваться приложением Б с целью определения степени новизны и известности того или иного действующего активного вещества в составе ЛСПП.

4.4. Министерство здравоохранения Республики Беларусь отказывает в проведении клинических испытаний в случаях:

4.4.1. представления разработчиком или производителем ЛСПП неполного комплекта документов, необходимых для принятия решения о проведении клинических испытаний;

4.4.2. представления разработчиком или производителем ЛСПП недостоверной информации;

4.4.3. предоставления сведений о специфической активности и токсичности лекарственного средства, содержащихся в отчете и заключении о доклинических исследованиях, которые являются недостаточными для принятия решения о проведении клинических испытаний.

4.5. Решение Министерства здравоохранения Республики Беларусь об отказе в разрешении проведения клинических испытаний может быть обжаловано в порядке, установленном законодательством Республики Беларусь.

## **5. Общие принципы клинических испытаний ЛСПП**

5.1. Правовой основой проведения клинических испытаний является разрешение на их проведение, выдаваемое Министерством здравоохранения Республики Беларусь, и договор о проведении клинических испытаний лекарственного средства между организацией здравоохранения и разработчиком или производителем (далее – заявитель) лекарственного средства.

5.2. Клинические испытания ЛСПП должны проводиться в соответствии с основополагающими этическими принципами Хельсинкской декларации, требованиями ТКП 184-2009 (02040) «Надлежащая клиническая практика» (далее – НКП/GCP) и законодательства Республики Беларусь.

5.3. До начала клинического испытания должна быть проведена оценка соотношения предвидимого риска с ожидаемой пользой для испытуемого и общества. Клиническое испытание может быть начато и продолжено только в случае преобладания ожидаемой пользы над риском.

5.4. Соблюдение прав, безопасности и здоровья испытуемого в ходе клинического испытания важнее интересов науки и общества.

5.5. Обоснованием планируемого клинического испытания должны служить данные доклинического и клинического изучения исследуемого ЛСПП.

5.6. Клиническое испытание должно быть научно обосновано, подробно и ясно описано в программе (протоколе) испытания.

5.7. Клиническое испытание проводится в соответствии с программой (протоколом), заблаговременно утвержденным (одобренным) комитетом по этике (экспертным советом)

исследовательского центра).

5.8. Ответственность за оказание медицинской помощи испытуемому может взять на себя только квалифицированный врач.

5.9. Лица, участвующие в проведении клинического испытания, должны иметь профессиональное образование и опыт, соответствующий поставленным задачам, иметь сертификат прохождения обучения правилам НКП/GCP.

5.10. Участие испытуемого в клиническом испытании может быть только на основании письменного добровольного информированного согласия, полученного после детального ознакомления с материалами клинического испытания.

5.11. При получении и документальном оформлении информированного согласия исследователь должен соблюдать действующие требования законодательства, придерживаться правил НКП/GCP и основополагающих этических принципов Хельсинкской декларации.

5.12. Ни исследователь, ни его сотрудники не должны оказывать давление на испытуемого или вызывать у него необоснованную заинтересованность в участии или продолжении участия в исследовании.

5.13. Форма информированного согласия и другие предоставляемые испытуемым материалы пересматриваются по мере появления информации, способной повлиять на согласие испытуемого. Испытуемый или его законные представители должны быть своевременно ознакомлены с этой новой информацией. Факт сообщения новой информации должен быть документально подтвержден.

5.14. Сбор, обработка и хранение информации, полученной в ходе клинического испытания, должны обеспечивать точное и правильное представление, объяснение и подтверждение данных.

5.15. Документы, позволяющие установить личность испытуемого, должны сохраняться в тайне.

5.16. Производство и хранение исследуемого ЛСПП, а также обращение с ним осуществляется в соответствии с ТКП «Надлежащая производственная практика». ЛСПП должен использоваться в соответствии с утвержденной программой (протоколом) клинического испытания.

5.17. Система стандартных операционных процедур, используемая в процессе клинических испытаний ЛСПП, должна обеспечивать их всестороннее качество.

5.18. Поскольку для получения эффекта требуется длительное применение ЛСПП, то при проведении клинических испытаний необходимо обеспечить преемственность как больничного, так и амбулаторно-поликлинического звена.

5.19. На начальном этапе изучения клинической эффективности и безопасности ЛСПП клинические испытания проводятся на контингенте больных 30-60 человек при применении его у испытуемых в течение не менее 3-4 недель.

В этих клинических испытаниях определяют дозировку, оптимальное разведение препарата, кратность его приема.

5.20. Далее оценивается эффективность назначения разных лекарственных форм ЛСПП на больших группах испытуемых. Изучаются также частота и профиль побочных реакций, возможное взаимодействие с другими лекарственными препаратами, влияние на эффективность терапии различных клинических факторов, таких как возраст, конституциональный тип, и т.д.

На этом этапе клинического испытания выполняются по схеме двойного слепого и рандомизированного изучения, хотя допускается и проведение открытых испытаний, учитывая длительный срок применения ЛСПП.

5.20.1. для ЛСПП, предназначенных для парентерального применения, либо содержащих ингредиенты (ингредиент), ранее неизвестные и не используемые, проведение клинических испытаний выполняется на 150-200 испытуемых в 3-4 клинических центрах;

5.20.2. для ЛСПП, применяемых по новым показаниям или представляющих собой новую комбинацию ингредиентов допустимо проводить испытания на 60-120 пациентах в 2-3 клинических центрах.

5.21. Не допускаются клинические испытания ЛСПП на несовершеннолетних, за исключением тех случаев, когда исследуемое лекарственное средство предназначается исключительно для лечения детских болезней или когда целью клинических испытаний является получение данных о наилучшей дозировке лекарственного средства для лечения несовершеннолетних. В последнем случае клиническим испытаниям ЛСПП на несовершеннолетних должны предшествовать клинические испытания его на совершеннолетних.

5.22. При проведении клинических испытаний ЛСПП на несовершеннолетних необходимо письменное согласие их родителей.

## **6. Программа (протокол) клинического испытания ЛСПП**

До начала клинического испытания программа (протокол) является документом, позволяющим уполномоченным органам оценить адекватность научных целей и методических подходов для получения достоверных данных об эффективности и безопасности исследуемого лекарственного средства данного клинического испытания. На основании информации, изложенной в программе (протоколе), комитет по этике делает заключение об этической обоснованности и оправданности данного испытания.

В процессе проведения клинического испытания программа

(протокол) служит руководством для исследователя, поскольку в нем подробно описаны последовательность, способ выполнения и объем всех процедур клинического испытания. При проведении мониторинга, аудита и инспекции программа (протокол) является документом, на основании которого осуществляется контроль проведения клинического испытания ЛСПП.

В программе (протоколе) указывается препарат сравнения для исследуемого ЛСПП.

В случае проведения монотерапии исследуемым ЛСПП в качестве контрольного препарата выбирается аллопатическое лекарственное средство, сходное по прогнозируемому фармакодинамическому эффекту. В случае монотерапии ЛСПП возможно проведение плацебо-контролируемого испытания.

В случае включения исследуемого ЛСПП в состав стандартной комплексной терапии при лечении заболевания в качестве контроля для оценки фармакодинамических параметров может быть использована стандартная комплексная терапия.

При многоцентровых клинических испытаниях программа (протокол) позволяет унифицировать работу исследовательских центров. После окончания клинического испытания программа (протокол) является основой для проведения статистического анализа полученных данных и подготовки отчета.

Применение в рамках клинического испытания ЛСПП, как и фармакологического лекарственного средства, у взрослых лиц с серьезными сопутствующими заболеваниями (например, перенесенный инфаркт миокарда менее 3 месяцев давности, выраженная артериальная гипертензия, тяжелый сахарный диабет, почечная недостаточность и др.) следует проводить только после проведения исследований на практически здоровых испытуемых, пациентах без тяжелой сопутствующей патологии и в стационарных условиях.

Клинические испытания ЛСПП, как и фармакологических лекарственных средств, у детей должны проводиться только после накопления достаточного опыта успешного применения ЛСПП у взрослых, специального решения ученого совета Министерства здравоохранения и специального разрешения комиссии по лекарственным средствам.

6.1. Формирование групп при проведении клинического испытания:

6.1.1. при выборе контингента больных главным условием является однородность группы (пол, возраст, способ введения или применения ЛСПП и пр.) и достаточная ее численность. Формирование опытной и контрольной групп проводится рандомизированным способом (методом случайного выбора) с учетом пола, возраста и общего состояния каждого больного. Простейшим способом рандомизации больных является их распределение по группам в зависимости от

четного и нечетного номера истории болезни. В опытную группу входят от 30 до 40 больных, которые получают испытуемый препарат, в контрольную – не менее 15-20 чел. Эта группа получает препарат сравнения, плацебо или стандартную терапию;

6.1.2. критерии включения пациентов в клиническое испытание:

- характеристика испытуемых (здоровые добровольцы, больные);
- точное определение диагностических критериев включения в клиническое испытание: полный диагноз, степень тяжести заболевания, его длительность, особенности течения, данные лабораторных и других тестов (если возможно, верхние и нижние границы количественных тестов, применяемых для отбора пациентов) и т.д.;

- прогностические факторы (например, наличие сопутствующего заболевания, эффективность или неэффективность предыдущей терапии);

- демографические факторы (пол, возраст, этническая принадлежность и т.д.);

- до включения в клиническое испытание все испытуемые должны дать письменное информированное согласие на участие в испытании;

6.1.3. критерии невключения больного в клиническое испытание.

Критерии невключения обеспечивают:

- безопасность клинического испытания благодаря исключению пациентов, у которых действие лекарственных средств может привести к возникновению проблем со здоровьем;

- исключение факторов, которые могут повлиять на результаты клинического испытания (нежелательная сопутствующая терапия, лекарственное взаимодействие);

6.1.4. критерии невключения можно разделить на три категории:

- критерии исключения, являющиеся противопоказаниями для применения одного из исследуемых препаратов (например, беременность, почечная и печеночная недостаточность, другое лечение, сопутствующие заболевания);

- критерии исключения, связанные с трудностями в оценке результатов лечения (например, применение лекарственных средств, которые могут повлиять на результаты испытания, сопутствующие заболевания);

- критерии исключения, связанные с затруднениями, возникающими при наблюдении за пациентами (амбулаторные пациенты, социально неблагополучные группы населения);

6.1.5. основными критериями исключения больных являются противопоказания, побочные эффекты, обострение имевшегося у больного хронического заболевания, требующее неотложных мероприятий, острое состояние, при котором больной нуждается в хирургическом вмешательстве. Не следует включать в исследование беременных, женщин в период лактации, лиц, которые в последние

30 дней уже привлекались к клиническим испытаниям лекарственных средств или уже участвуют в другом клиническом испытании, а также лиц с исходно верифицированными тяжелыми заболеваниями, если ЛСПП не предназначено для их лечения.

В программе (протоколе) клинического испытания ЛСПП должно быть указано:

- при каких обстоятельствах и каким образом следует досрочно прекращать лечение исследуемым ЛСПП;
- какие данные об испытуемых, выбывших из клинического испытания, и в течение какого периода необходимо фиксировать;
- каким образом вместо выбывшего пациента вводить другого (если это допустимо);
- последующее наблюдение за испытуемыми, выбывшими из клинического испытания.

#### 6.2. Лечение испытуемых.

В этом разделе программы (протокола) должны быть отражены следующие аспекты:

- обоснование и описание лечения, проводимого в контрольной группе или в контрольный период (препарат сравнения, плацебо, отсутствие лечения);
- определение дозы, режима дозирования, способа и пути введения, продолжительности лечения для каждого лекарственного средства (исследуемый препарат, препарат сравнения, плацебо);
- разрешенное сопутствующее лечение (включая неотложное) в процессе клинического испытания;
- запрещенное лечение до начала и (или) в процессе клинического испытания (с учетом возможного лекарственного взаимодействия или непосредственного влияния на результаты клинического испытания);
- планируемое последующее лечение и (или) наблюдение;
- методы контроля за точным выполнением пациентом режима приема исследуемого препарата и препарата сравнения (например, ведение дневников).

Желательно, чтобы во время проведения испытания испытуемые не получали других ЛСПП. В противном случае это специально оговаривается и результаты клинического испытания у подобных больных анализируются отдельно.

Необходимое применение больными во время испытаний жизненно важных лекарственных средств (сердечных гликозидов, гипотензивных, гипогликемических и других лекарственных средств) не прекращается, но обязательно отражается в программе (протоколе) испытания.

Если ЛСПП проходит исследование в виде монотерапии, в качестве препарата сравнения может быть выбрано ЛСПП с доказанным положительным эффектом при данной патологии или

фармакологическое средство, сравнимое по выраженности и направленности фармакодинамического эффекта.

Если ЛСПП проходит испытание в виде монотерапии, то в программе (протоколе) клинического испытания должно быть предусмотрено и четко указано время, когда ожидается клинический эффект от применения данного ЛСПП. В том случае, когда положительный результат в предусмотренном программой (протоколом) клинического испытания отрезке времени не произошел, исследователь, при необходимости, в интересах больного, должен продолжить его лечение фармакологическими или иными лечебными средствами.

При проведении клинического испытания ЛСПП в комплексе с фармакологическими лечебными средствами больные контрольной группы в обязательном порядке должны получать такое же фармакологическое лекарство, но без ЛСПП. Только при соблюдении подобных условий можно получить объективное свидетельство об эффективности исследуемого препарата.

### 6.3. Оценка эффективности ЛСПП.

При оценке эффективности и безопасности ЛСПП необходимо использовать все доступные методы доказательной медицины, включающие лабораторные и инструментальные методы обследования больных. Только этот путь позволит с высокой долей вероятности объективизировать течение патологического процесса (положительное или отрицательное).

#### 6.3.1. В данном разделе отражаются следующие вопросы:

- обозначение и обоснование выбранных параметров (показателей) эффективности;
- обозначение и обоснование критериев оценки эффективности;
- описание методов измерения и регистрации изучаемых показателей с указанием времени и частоты их проведения;
- описание специфических тестов и анализов, которые будут выполняться в процессе клинического испытания (инструментальных, лабораторных);

#### 6.3.2. клиническая оценка состояния больного до и после терапии ЛСПП.

Клиническая оценка включает в себя анализ анамнестических данных, данных первичного осмотра и их динамику.

Анамнестические данные. При оценке анамнеза больного необходимо учитывать следующие факторы:

- время и возможные причины появления первых признаков, время и количество обострений болезни; их длительность и тяжесть, а также продолжительность ремиссии;
- проводимые диагностические и лечебные мероприятия.
- перенесенные в прошлом осложнения болезни и оперативные вмешательства.

Данные первичного осмотра больного и их динамика. При первичном осмотре диагностически значимыми и информативными при дальнейшем клиническом испытании могут оказаться следующие симптомы, которые необходимо отметить в программе (протоколе) клинического испытания:

- осмотр больного – тип телосложения, конституция, бледность кожных покровов, признаки гиповитаминозов и пр.;
- наличие послеоперационных рубцов;
- локальная болезненность и т.п.;
- локальный статус.

### 6.3.3. Симптомы заболевания и их объективизация.

По прогнозируемому лечебному эффекту ЛСПП условно можно разделить на две группы:

1. Лекарственные средства, лечебный эффект которых достаточно легко объективизируется:

- эпителизация эрозии, рубцевание язвы желудка или двенадцатиперстной кишки (эндоскопия);
- сократительная деятельность желчного пузыря (УЗИ, рентгеноскопия, дуоденальное зондирование);
- динамика функции внешнего дыхания;
- другие показатели лабораторных и инструментальных методов испытания.

2. Лекарственные средства, объективизация лечебных эффектов которых требует специальных методических приемов:

- снотворный, седативный эффекты;
- болевой синдром;
- метаболическое действие.

С возможным наличием в одном ЛСПП нескольких биологически активных веществ и предполагаемым разнонаправленным лечебным действием допустимым является использование такого критерия оценки, как субъективный эффект.

По динамике ощущений в процессе лечения больных можно условно разделить на две группы:

- оценка пациентом своих ощущений достаточно выразительна (например: боль – есть/отсутствует; кашель – есть/отсутствует; стул – есть/отсутствует и т.д.)
- самооценка ощущений пациентом затруднительна: тонизирующий, адаптогенный, седативный, противовоспалительный и другие эффекты.

Значимость субъективного эффекта у этих двух групп больных различна, однако количественная оценка его возможна с использованием так называемой системы шкал, или балльной системы<sup>3</sup>.

<sup>3</sup> Например, оценка интенсивности боли: боль отсутствует – 0; боль очень слабая, не требуется приема анальгетиков группы НПВС – 1; боль слабая, требуется

Для объективизации ощущений больных могут быть использованы стандартные методики анкетирования (тест САН, гериатрическая шкала Сандоз и др.), а также объективная оценка динамики состояния пациента врачом (плохое, удовлетворительное, хорошее).

#### 6.3.4. Лабораторные испытания.

При проведении клинического испытания ЛСПП программой (протоколом) предусматриваются необходимые в каждом конкретном случае лабораторные тесты.

Клинические испытания крови, мочи, определение биохимических показателей крови производятся перед началом испытания и по его завершении. При длительности применения препарата более двух недель необходимо проводить промежуточный клинико-лабораторный контроль для оценки динамики течения, а также выявления возможного нежелательного действия.

6.3.5. Инструментальные испытания. Инструментальные методы оценки эффективности действия ЛСПП выбираются в зависимости от показаний к применению ЛСПП согласно программе (протоколу) его клинического испытания и соответствуют программе клинических испытаний аллопатических лекарственных средств для определенной патологии.

Рентгенологическое исследование. Позволяет объективизировать динамику воспалительного процесса в легких, плевральной полости, костной ткани, суставах. Проследить за эффективностью лечения больных с язвами желудка и кишечника, доброкачественными и злокачественными опухолями органов пищеварительной системы, за холе- и уrolитиазом и т.д. Количество контрольных рентгенологических исследований диктуется клинической необходимостью, но с учетом возможной избыточной лучевой нагрузки пациента.

Эндоскопическое исследование. Эзофагогастроскопия, дуоденоскопия, еюноскопия, осмотр дистального отдела подвздошной кишки, ректо-, сигмо-, колоноскопия дают возможность оценить динамику воспалительных, геморрагических и иных изменений слизистой оболочки желудка и различных отделов кишечника, язвенных и опухолевых поражений данных органов. Информативны эндоскопические испытания и других органов. Эндоскопическое исследование проводится в начале клинического испытания и затем повторно с необходимой частотой, если это предусмотрено протоколом испытания.

---

эпизодический (1-2 раза в день) прием анальгетиков группы НПВС – 2; боль средней силы, требуется постоянный прием анальгетиков группы НПВС – 3; боль сильная, требуется эпизодический прием опиоидных анальгетиков – 4; боль очень сильная, требуется постоянная опиоидная анальгетическая поддержка – 5;

оценка самочувствия: самочувствие очень плохое – 1; самочувствие плохое – 2; самочувствие удовлетворительное – 3; самочувствие хорошее – 4; самочувствие очень хорошее – 5 и т.д.

Исследование желудочной секреции. Исследование желудочной секреции необходимо для выявления функциональных нарушений желудка, обусловленных расстройством нейрогуморальной регуляции и структурными изменениями железистого аппарата. Положительная динамика в процессе применения испытуемого ЛСПП свидетельствует в пользу его эффективности. Кислотообразующую функцию желудка можно определять зондовым извлечением из желудка желудочного сока или с помощью интрагастральной рН-метрии. Каждый из этих методов несет с собой дополнительную информацию.

Исследование дуоденального содержимого и пр. Позволяет оценить выделительную функцию печени, моторную деятельность желчного пузыря и протоков до и после проведенного лечения.

Другие инструментальные методы испытания. При клиническом испытании ЛСПП могут использоваться и другие инструментальные методы испытания, если они необходимы для оценки функции какого-либо из органов, например, ультразвуковые, радионуклидные и др.

#### 6.4. Оценка безопасности ЛСПП.

В данном разделе дается разъяснение для исследователя, о каких побочных реакции следует срочно извещать этический комитет, спонсора и регуляторные органы. В какие сроки это должно быть сделано, как заполнять форму извещения о побочной реакции (которая предоставляется исследователю) и т.д. Отдельно в программе (протоколе) клинического испытания или брошюре исследователя должна быть представлена информация по анализу возможных побочных реакций ЛСПП (приложение А).

В разделе необходимо представить:

- определение и правомерность показателей, на основании которых будет оцениваться переносимость и безопасность исследуемого препарата (например, показатели лабораторных тестов);
- описание методов измерения и регистрации показателей безопасности с указанием времени и частоты их проведения;
- определение продолжительности проведения оценки и анализа показателей переносимости и безопасности исследуемого ЛСПП;
- определение побочного явления (далее – ПЯ) и побочной реакции (далее – ПР) с представлением характеристики серьезных и несерьезных, ожидаемых (прогнозируемых) и неожиданных (непредвиденных) ПЯ/ПР;
- методы выявления ПР;
- мероприятия, которые необходимо провести в случае возникновения ПР у больного;
- описание состояний или патологических отклонений лабораторных показателей, при которых необходимо прекратить прием исследуемого ЛСПП и (или) принять дополнительные меры, направленные на их устранение;

- условия и сроки наблюдения за пациентами с ПЯ/ПР.

#### 6.5. Анализ данных и статистика.

В разделе обосновывается планируемое количество пациентов (для всего испытания и для каждой клинической базы, если их несколько) и указывается, как проводился расчет данного размера выборки (количества) испытуемых. Приводится перечень переменных, которые будут включены в статистический анализ. При этом выделяются показатели, анализ которых будет проводиться для решения определенных задач клинического испытания (например, для оценки эффективности и переносимости и для сравнения групп). При описании планируемых статистических методов следует указать, какие из них, с какой целью (например, сравнение групп, динамика показателей внутри группы и т.д.) и для каких временных точек будут проводиться, уровень их достоверности.

Также необходимо отразить:

- результаты обследования пациентов, которые будут включаться в статистический анализ (например, все пациенты, которые будут получать ЛСПП; все рандомизированные пациенты; пациенты, полностью завершившие лечение);

- что планируется делать с пропущенными, нестандартными или фальсифицированными данными;

- что будет с пациентами, досрочно вышедшими из испытания;

- какие действия будут предприняты в случае досрочного прекращения всего испытания.

### 7. Индивидуальная регистрационная карта

7.1. К программе (протоколу) клинического испытания ЛСПП прилагается индивидуальная регистрационная карта (далее - ИРК) пациента, которая является отражением процедур, предусмотренных программой (протоколом) относительно каждого пациента. В состав ИРК входят следующие разделы: скрининг, критерии включения (исключения), повизитные блоки, назначение исследуемого препарата и его доза, предшествующая и сопутствующая терапии, причины преждевременного выбывания из клинического испытания, регистрация нежелательного действия ЛСПП.

Структура ИРК может варьировать в зависимости от целей и задач клинического испытания, но в рамках одного испытания она является единой для всех пациентов.

ИРК состоит из двух частей – общей и специальной.

7.2. Общая часть содержит следующую информацию:

7.2.1. название, код испытания;

7.2.2. Ф.И.О. исследователя;

7.2.3. идентификационные данные пациента (номер пациента, инициалы, номер истории болезни или амбулаторной карты).

7.3. Специальная часть включает:

7.3.1. данные, подтверждающие сравнимость групп: возраст, пол, масса тела, сопутствующие заболевания и т.д.;

7.3.2. детальное описание схемы дозирования исследуемого препарата;

7.3.3. критерии включения (исключения);

7.3.4. случаи ПЯ;

7.3.5. причины преждевременного выбывания из испытания;

7.3.6. дату и количество выданного (возвращенного) исследуемого препарата и препарата сравнения;

7.3.7. подпись исследователя и дату.

7.4. В ИРК должны быть включены данные по сбору конкретной информации о каждом пациенте по следующим позициям:

7.4.1. история болезни (анамнез);

7.4.2. данные физикального обследования;

7.4.3. основной диагноз и сопутствующие заболевания;

7.4.4. предыдущий курс лечения;

7.4.5. сопутствующее лечение;

7.4.6. данные измерений показателей эффективности и безопасности в каждый период испытания (исходное состояние, промежуточные измерения в процессе лечения, измерения показателей конечных точек оценки эффективности), лабораторные тесты, процедуры и т.д.

7.5. Объем информации, содержащийся в ИРК, должен быть оптимальным: достаточным для того, чтобы достичь целей испытания, и в то же время не трудоемким, чтобы не усложнять процесс последующего анализа.

7.6. При составлении ИРК необходимо предусмотреть возможность отмечать в ИРК наблюдения, которые не включены в требования программы (протокола), но являются, по мнению исследователя, важными.

7.7. Индивидуальная регистрационная карта позволяет обеспечить сбор всей необходимой информации в соответствии с программой (протоколом) клинического испытания, а также способствует обработке данных, проведению анализа и подготовке отчета по результатам испытания.

Таким образом, эффективность нового ЛСПП оценивается с учетом тяжести заболевания, наличия сопутствующих заболеваний и осложнений и доказываемся статистически в сравнении с группами больных, получавших плацебо и известные препараты сравнения. При этом анализируются данные анамнеза, динамические изменения симптомов заболевания с контролем их исчезновения. Для окончательного решения вопроса об эффективности и безопасности

ЛСПП важны данные объективного обследования больного, результаты повторных лабораторных, рентгенологических и эндоскопических исследований.

## **8. Структура и содержание отчета о проведении клинических испытаний**

8.1. Результаты по проведенным клиническим испытаниям нового ЛСПП должны быть подтверждены современными статистическими методами обработки результатов как клинических, так и параклинических исследований. К отчету должен быть обязательно приложен список историй болезни стационарных больных или их амбулаторных карт при поликлиническом методе проведения испытаний.

8.2. В отчете о проведении клинических испытаний должны быть отражены:

8.2.1. период проведения клинических испытаний (дата начала и окончания);

8.2.2. раздел «Введение», который содержит качественную и количественную характеристику компонентов ЛСПП, опыт их применения в классической и народной медицине, описание формы выпуска и внешнего вида ЛСПП;

8.2.3. цель и задачи клинического испытания;

8.2.4. вид клинического испытания;

8.2.5. критерии включения (невключения) испытуемых;

8.2.6. дизайн испытания, который отражает процесс рандомизации, длительность лечения, последовательность периодов лечения, критерии прекращения клинического испытания.

8.3. Характеристика клинической группы испытуемых, отобранных для проведения клинических испытаний: распределение испытуемых по возрасту, полу, нозологиям, продолжительности заболевания и другим параметрам.

8.4. Схема проведения лечения как в группе испытуемых, так и в контрольной группе. Указываются дозы, режим дозирования, способ и путь введения, продолжительность лечения, применявшейся сопутствующей терапии (включая неотложную) в процессе клинического испытания.

8.5. Описание критериев оценки клинической эффективности, переносимости и безопасности.

8.6. Информация обо всех побочных явлениях, которые наблюдаются во время клинического испытания (должна быть внесена в ИРК, а также в карту о побочном явлении ЛСПП).

8.7. Описание методов статистической обработки результатов.

Соответствующие таблицы или графические иллюстрации должны отражать существенные характеристики первичных и вторичных переменных, ключевые прогностические и демографические факторы.

Подробно описываются основные результаты анализа, относящиеся к целям клинического испытания. Основная цель анализа клинического испытания – ответить на поставленные в протоколе вопросы. При этом, в открытом анализе может возникнуть необходимость дополнительного подтверждения объективности полученных данных. С целью этого допускается проведение дополнительных статистических анализов, повышенной сложности. Все эти дополнительные расчеты должны быть отражены отдельно в отчете от запланированных протоколом результатов. Случайность распределения на группы может привести к непредвиденному дисбалансу значений показателей на исходном уровне между изучаемыми группами. Эти показатели могут не рассматриваться как ко-варианты при планировании испытания, если они не демонстрируют четко определенную прогностическую важность. В этом случае необходимо показать, что последующий анализ с учетом этого дисбаланса приводит, по существу, к тем же выводам, что и планируемый анализ. Если это не так, то эффект дисбаланса на выводы должен быть оценен (по возможности, количественно). Незапланированным вспомогательным анализам следует отводить лишь резервное место. Вспомогательные анализы часто проводят в тех случаях, когда считают, что эффект лечения может варьировать в зависимости от какого-либо фактора или факторов, ранее не принимавшихся во внимание. Может быть сделана попытка идентифицировать подгруппу пациентов, для которых эффект является особенно полезным. Все эти результаты должны быть соответствующим образом оформлены, проанализированы и включены в отчет.

8.8. Отчет должен содержать раздел, посвященный анализу полученных результатов, и заканчиваться выводами с рекомендациями исследователей о целесообразности медицинского применения и регистрации ЛСПП.

8.9. К отчету прилагаются:

8.9.1. список испытуемых основной и контрольной групп с номерами историй болезни или амбулаторных карт;

8.9.2. индивидуальные регистрационные карты пациентов;

8.9.3. документация по учету и расходу лекарственных средств.

8.10. Отчет подписывается непосредственными исполнителями и утверждается руководителем исследовательского центра, скрепляется печатью медицинского учреждения.

8.11. Отчет направляется в УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» в двух экземплярах с сопроводительным письмом, подписанным руководителем медицинского учреждения. В разделе «Заключение» обобщаются данные об эффективности ЛСПП, его безопасности, взаимодействии с другими ЛС; а также обобщаются новые показания и противопоказания, выявленные в процессе клинического испытания; указывается, соответствуют ли полученные

результаты испытания ЛСПП данным, представленным производителем или заявителем, и даются рекомендации:

8.11.1. рассмотреть вопрос о применении ЛСПП в широкой медицинской практике;

8.11.2. рекомендовать дополнительное клиническое испытание ЛСПП;

8.11.3. не рекомендовать ЛСПП к медицинскому применению.

8.12. В случае если ЛСПП может быть рекомендовано к применению в медицинской практике, клиническое учреждение, проводившее его клиническое испытание, обязано дать конкретные рекомендации по составлению инструкции по медицинскому применению ЛС (для отечественных ЛСПП) или по изменению текста инструкции по медицинскому применению ЛС на зарубежное ЛСПП с учетом полученных результатов его клинического испытания.

## **9. Форма информированного согласия испытуемого**

9.1. Форма информированного согласия испытуемого должна содержать следующую обязательную информацию и разделы:

9.1.1. информация о предполагаемом проведении клинического испытания;

9.1.2. цель клинического испытания;

9.1.3. виды лечения (включая плацебо), которые предполагаются использовать в клиническом испытании, и вероятность случайного распределения испытуемых между различными видами лечения;

9.1.4. процедуры клинического испытания, которые предстоит пройти испытуемому, включая описание всех инвазивных манипуляций;

9.1.5. обязанности испытуемых, участвующих в клиническом испытании;

9.1.6. указание на аспекты клинического испытания, которые являются экспериментальными (т.е. лежащими за рамками медицинской практики);

9.1.7. предсказуемый риск, возможные неудобства для испытуемого, а если в клиническом испытании предполагается участие беременных – возможные последствия для эмбриона, плода или ребенка;

9.1.8. ожидаемая польза от участия в клиническом испытании для испытуемых; если пользы не ожидается, то это должно быть четко изложено;

9.1.9. альтернативные методы лечения, доступные испытуемым, их преимущества и недостатки;

9.1.10. компенсация и лечение, которые могут быть предоставлены испытуемым, если их здоровью будет нанесен ущерб, вследствие участия в клиническом испытании;

9.1.11. условия оплаты испытуемым за участие в клиническом

испытании (если предусматривается);

9.1.12. возможные расходы испытуемого в ходе клинического испытания (если ожидаются);

9.1.13. информация о том, что участие испытуемого в клиническом испытании является добровольным и, что он может отказаться от участия как до начала, так и в процессе проведения клинического испытания без потерь здоровья и неблагоприятных последствий для испытуемого;

9.1.14. сведения о том, что лица, осуществляющие мониторинг, аудиторы, представители комитета по этике и регуляторных органов получают с учетом соблюдения конфиденциальности информации доступ к оригиналам медицинских документов участника испытания с целью проверки правильности выполнения процедур клинического испытания и что, подписывая форму информированного согласия, испытуемый дает согласие на этот доступ.

9.1.15. раздел о том, что информация, которая позволяет идентифицировать испытуемых, будет оставаться конфиденциальной, перечень лиц, которым разрешен доступ к ней в установленном порядке, обязанность, что при публикации результатов клинического испытания имена испытуемых не будут указываться;

9.1.16. информация о том, что участники клинического испытания будут незамедлительно информированы о появлении новых сведений по безопасности ЛСПП, которые могут повлиять на их согласие в дальнейшем участии клинического испытания;

9.1.17. информация о контактных лицах, к которым пациент может обратиться по всем вопросам, связанным с клиническим испытанием (фамилия, имя, отчество, контактный телефон);

9.1.18. условия возможного досрочного прекращения участия в клиническом испытании;

9.1.19. продолжительность участия в клиническом испытании;

9.1.20. приблизительное количество испытуемых, которое планируется включить в клиническое испытание.

## Приложение А (обязательное)

### ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ЛСПП И ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ ДРУГИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ГРУПП

Опыт применения на практике ЛСПП свидетельствует об их крайне низкой токсичности и полной безопасности применения. Тем не менее, отрицательные эффекты, например, в виде аллергических реакций возможны, и при организации клинического испытания эта возможность должна быть учтена. Кроме того, существует возможность возникновения нежелательного взаимодействия ЛСПП с ксенобиотиками при их использовании в составе стандартной комплексной терапии.

Литература содержит достаточно большое количество данных по нежелательному взаимодействию ЛСПП с ксенобиотиками. Исключать вероятность возникновения нежелательного взаимодействия ЛСПП при их использовании в составе стандартной комплексной терапии с лекарственными средствами в ходе проведения конкретного клинического испытания нельзя, что должно быть отражено в программе (протоколе) клинического испытания.

Наибольшее клиническое значение имеет способность компонентов, входящих в состав ЛСПП, индуцировать или ингибировать изоферменты цитохрома Р-450 и (или) гликопротеин-Р. При этом ЛСПП способны как снизить эффективность совместно применяемых с ними лекарственных средств, так и спровоцировать возникновение нежелательных лекарственных реакций.

Изоферменты цитохрома Р-450 катализируют реакции I фазы биотрансформации (окисление). Наибольшую роль в биотрансформации лекарственных средств играют изоферменты СYP3A4 (блокаторы «медленных» кальциевых каналов, блокаторы Н<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов, циклоспорин, пероральные контрацептивы, глюкокортикостероиды), СYP2D6 (β-адреноблокаторы, антипсихотические лекарственные средства, антидепрессанты), СYP2C9 (непрямые антикоагулянты, НПВС, антагонисты ангиотензиновых рецепторов), СYP2C19 (блокаторы протонового насоса, противосудорожные лекарственные средства), СYP2E1 (парацетамол).

Среди ЛСПП, индуцирующих изоферменты цитохрома Р-450, наиболее хорошо изучены ЛСПП, содержащие экстракт зверобоя продырявленного. Имеются данные о влиянии экстрактов зверобоя, чеснока, гинко билоба и женьшеня на активность различных изоферментов цитохрома Р-450. Показано, что зверобой индуцирует не только СYP3A4, но и СYP2E1. Индуцирующая способность экстракта

зверобоя по отношению к СYP3A4 сопоставима с «универсальным» индуктором микросомального окисления рифампицином. Следует отметить, что экстракт зверобоя более интенсивно индуцирует СYP3A4 у женщин, чем у мужчин. Показано значимое снижение концентрации и эффективности пероральных контрацептивов (субстраты СYP3A4) и симвастатина на фоне приема экстракта зверобоя. Доказано, что на фоне применения экстракта зверобоя концентрация циклоспорина снижается более чем на 50%, что сопровождается повышением риска возникновения реакции отторжения трансплантата у больных после пересадки почки.

Таблица 1

**Растения, входящие в состав ЛСПП,  
компоненты которых являются индукторами изоферментов  
цитохрома P- 450**

Растения	Индуклируемые изоферменты P- 450
Зверобой продырявленный <i>Hypericum perforatum</i> (гиперфорин)	СYP3A4, СYP2E1, СYP1A2 (у женщин)
Эхинацея пурпурная <i>Echinacea purpurea</i>	СYP3A4 (в печени)
Зеленый чай <i>Camellia sinensis</i>	СYP3A4 (в печени)
Пуэрария лопастная <i>Pueraria lobata</i> (пуэрарин)	СYP1A1, СYP1A2
Розмарин лекарственный <i>Rosmarinus officinalis</i>	СYP1A1, СYP1A2, СYP2B1, СYP2B2, СYP2E1, СYP3A4
Чистец <i>Stachytarpheta cayennensis</i> ( $\beta$ -микрен)	СYP2B1, СYP2B6
Хмель обыкновенный <i>Humulus lupulus</i> ( $\beta$ -микрен)	СYP2B1, СYP2B6
Цимбопогон лимонный (лимонное сорго) <i>Symbopogon citrates</i> ( $\beta$ -микрен)	СYP2B1, СYP2B6
Лавр благородный <i>Laur nobilis</i> ( $\beta$ -микрен)	СYP2B1, СYP2B6

Экстракт эхинацеи пурпурной ингибирует СYP1A2 и СYP2C9 в печени, СYP3A4 кишечника, при этом экстракт эхинацеи оказался индуктором СYP3A4 печени. Эти свойства экстракта эхинацеи могут иметь клиническое значение при ее совместном применении с лекарственными средствами-субстратами данных изоферментов (теофиллином, фенитоином, циклоспорином).

Таблица 2

**Растения, входящие в состав ЛСПП,  
компоненты которых являются ингибиторами изоферментов  
цитохрома Р- 450**

Растения	Индукцируемые изоферменты Р-450
Расторопша пятнистая <i>Silybum marianum</i> (силибин)	CYP2C9, CYP3A4
Эхинацея пурпурная <i>Echinacea purpurea</i>	CYP1A2, CYP3A4 (в кишечнике)
Зеленый чай <i>Camellia sinensis</i>	CYP3A4 (в кишечнике)
Чеснок <i>Allium savitum</i> (аллицин)	CYP2E1
Пуерерия лопастая <i>Pueraria lobata</i> (пуерарин)	CYP2B1, CYP2E1, CYP3A4
Лимонник <i>Schisandra fruit</i> (гомисин С)	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4
Дудник даурский <i>Angelica dahurica</i>	CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4
Болдо <i>Peumus boldus</i>	CYP1A2, CYP3A4
Элеутерококк колючий <i>Eleutherococcus senticosus</i>	CYP3A4
Кошачий коготь <i>Uncaria tomentosa</i>	CYP3A4
Ромашка аптечная <i>Matricaria chamomilla</i>	CYP3A4
Бузина черная <i>Sambucus canadensis</i>	CYP3A4
Желтокорень канадский <i>Hydrastis canadensis</i>	CYP3A4, CYP2D6
Солодка голая <i>Glycyrrhiza glabra</i>	CYP3A4
Черемуха поздняя <i>Prunus serotina</i>	CYP3A4
Нотоптеригамус надрезанный <i>Notopterygium incisum</i>	CYP3A4
Дудник китайский <i>Angelica sinensis</i>	CYP3A4
Сапожниковия растопырчатая <i>Saposhnikovia divaricata</i>	CYP3A4

Гликопротеин-Р представляет собой АТФ-зависимый белок-переносчик, локализованный на апикальной мембране клеток слизистой кишечника (энтероцитах), гепатоцитов, эпителиоцитов почечных канальцев. Субстратами гликопротеина-Р являются сердечные гликозиды, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, макролиды, фторхинолоны, ингибиторы ВИЧ-протеиназы, статины, многие

противоопухолевые средства. В кишечнике гликопротеин-Р препятствует всасыванию лекарственного средства, а в почках и в печени способствует активной секреции в мочу и в желчь соответственно.

Индукторы гликопротеина-Р способствуют угнетению всасывания лекарственных средств и ускорению их выведения, приводя к снижению их концентрации и ослаблению фармакологических эффектов. Напротив, ингибиторы гликопротеина-Р повышают всасывание лекарственного средства и угнетают их выведение, что приводит к повышению их концентрации и повышению риска развития НЛР.

Имеются данные о том, что экстракт зверобоя является также индуктором гликопротеина-Р. Совместное применение препаратов зверобоя с лекарственными средствами-субстратами гликопротеина-Р приводит к снижению концентрации последних в плазме крови, что чревато снижением эффективности фармакотерапии. Так, показано, что по описанному механизму экстракт зверобоя снижает концентрацию ингибиторов ВИЧ-протеиназ индинавира и саквинавира, а следовательно и эффективность этих лекарственных средств у больных ВИЧ-инфекцией. Изучение фармакокинетики дигоксина у больных, одновременно принимающих экстракт зверобоя, показало снижение концентрации дигоксина в плазме крови почти в 2 раза. Экстракт клевера лугового (*Trifolium pratense*) также способен индуцировать гликопротеин-Р, предположительно за счет биоханина. Следствием этого является повышение всасывания и угнетение выведения дигоксина и винбластина под действием экстракта клевера лугового.

## Приложение Б (обязательное)

### ОТДЕЛЬНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА, СОДЕРЖАЩИЕСЯ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, ИМЕЮЩИЕ ВАЖНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ

1. *Алкалоиды:*
  - 1.1. *Производные пиридина и пиперидина (анабазин, изопеллетьерин).*
  - 1.2. *Производные пирролидина.*
    - 1.2.1. *тропановые алкалоиды (гиосциамин, атропин, скополамин, кокаин).*
  - 1.3. *Производные пирролизидина (платифиллин, сенецифиллин).*
  - 1.4. *Производные хинолина (хинин, хинидин, эхинопсин).*
  - 1.5. *Производные хинолизидина (пахикарпин, термопсин, анагирин, гомотермопсин, цитизин, нуфлеин, свкуринин).*
  - 1.6. *Производные изохинолина.*
    - 1.6.1. *производные фенантренизохинолина (морфин, кодеин, тебанин);*
    - 1.6.2. *производные бензилизохинолина (папаверин, кодеин, нарцеин);*
    - 1.6.3. *производные бензофенантридина (сангвинарин, хелеритрин, хелидонин);*
    - 1.6.4. *производные тетрагидроизохинолина (глауцин);*
    - 1.6.5. *производные диизохинолина (берберин, гиндарин, стефаглабрин);*
    - 1.6.6. *производные бисбензилизохинолина (тубокурарин).*
  - 1.7. *Производные индола (резерпин, аймалин, стрихнин, винбластин, эргоалкалоиды, галантамин, бруцин, ликорин, гармин).*
  - 1.8. *Алкалоиды дитерпеновой структуры (кондельфин, аконитин, дельсимин).*
  - 1.9. *Стероидные алкалоиды, или гликоалкалоиды (соласодин, соламаргин, соланидин, томатидин).*
  - 1.10. *Производные имидазола (пилокарпин).*
  - 1.11. *Пуриновые алкалоиды (теофиллин, теобромин, кофеин).*
  - 1.12. *Ациклические алкалоиды (сферофизин, эфедрин, капсаицин, колхамин, колхицин).*
2. *Стероидные (сердечные) гликозиды – сердечные гликозиды 12 агликонов.*
3. *Горечи негликозидные (гумулон, лупулон, зуфорбон, геленин, артемизин, сантонин, тимпинеллин и др.).*
4. *Кумарины (дикумарол); фурукумарины.*

5. Эфирные масла (углеводороды: гептан, мирцен, сальвен, терпинены; спирты: роднол, цитранелол, гераниол; альдегиды: цитрал, цитронеллал; кетоны: ментон, пулегон, карвон; сложные эфиры: линаллиловый ацетат, мятный изовалерианат; лактоны: кумарин, геленин).

6. Смолы (резиносмолы, резиноловые кислоты, резинолретины, гликоретины).

7. Дубильные вещества:

7.1. Гидролизуемые (галлотаннины, эллаготаннины, несхарные эфиры карбоновых кислот).

7.2. Конденсируемые (производные катехинов (флаван-3-олов), лейкоантоцианиди-нов (флаван-3,4-диолов), оксистильбенов).

8. Витамины (провитамин А; В<sub>1</sub>; В<sub>2</sub>; В<sub>4</sub>; С; РР; Е; фолиевая, парааминобензойная кислоты и др.).

9. Гормоны (ауксины А и В; гетероауксин, гликокинины).

10. Ферменты (гидролазы: липаза, таназа, фосфатаза, сахараза и др.; десмолазы: оксидазы, пероксидазы, каталазы).

11. Хромоны (3-метилхромон, 2,5,8-тимо-тилхромон).

12. Органические кислоты (лимонная, винная, янтарная, щавелевая, хинная, салициловая, валериановая, олеиновая и др.).

13. Липиды (истинные липиды – триглицериды и нейтральные жиры; липоиды – жироподобные вещества: фосфолипиды, гликолипиды, стерины, стериды, воска).

14. Углеводы (моно-, ди-, три-, тетрасахариды; сахарные спирты: эритрит, адонит, маннит, сорбит; полисахариды: клетчатка, крахмал, инулин, пектин, слизи).

15. Красящие вещества (ликопин, каротин,ксантофилл, лютеин, хлорофилл).

16. Аминокислоты (лейцин, тирозин, аргинин и др.); амиды (аспарагин, глютамин, гванидин); амины (холин, мускарин, тирамин); бетаины (бетаин, герцинин, стахидрин, тригонеллин).

17. Белковые вещества (альбумины, левкозин, токсиальбумин, глобулины).

18. Фитонциды: органические кислоты (бензойная, салициловая и др.); эфирные масла; серосодержащие соединения и др.

19. Антибиотики.

20. Макроэлементы (натрий, калий, фосфор, кальций, углерод, водород, кислород, азот), микроэлементы (цинк, медь, марганец, кобальт, хром, йод, бор, фтор и др.).

21. Флавоноиды: собственно флавоноиды, изофлавоноиды, неофлавоноиды, бифлавоноиды (рутин, цитрин, кверцетин, гиперозид, катехины чая, кемпферол и др.).

22. Антрахиноны. Антраценовые производные, в большинстве случаев гликозиды-агликоны, в химической структуре которых

*содержатся антрахинон или его восстановленные формы - антрон и антранол.*

## Библиография

- [1] Закон Республики Беларусь № 161-3 от 20.07.2006 «О лекарственных средствах».
- [2] Закон Республики Беларусь № 2435-XII от 18.06.1993 «О здравоохранении».
- [3] СТБ 1613-2006 Производство лекарственных средств. Надлежащая производственная практика для активных фармацевтических ингредиентов.
- [4] ТКП 030-2006 (02040) Надлежащая производственная практика.
- [5] ТКП 184-2009 (02040) Надлежащая клиническая практика.
- [6] Инструкция по проведению клинических исследований лекарственных средств природного происхождения / Е.В. Ших, В.М. Булаев, В.К. Колхир и др. // Руководство по проведению клинических исследований новых лекарственных средств, под ред. Р.У. Хабриева. – М.: Изд. дом «Русский врач», 2005. – С. 298-320.
- [7] CPMP/ICH/377/95 (E2A) The ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting, 1994.
- [8] CPMP/ICH/137/95 (E3) Note for guidance on structure and content of clinical study reports, 1995.
- [9] CPMP/ICH/135/95 (E6(R1)) Note for guidance on good clinical practice, 1997 (Step 5, 2002).
- [10] CPMP/ICH/291/95 (E8) Note for guidance on general consideration for clinical trials, 1997.
- [11] CPMP/ICH/363/96 (E9) Note for guidance on statistical principles for clinical trials, 1998.
- [12] CPMP/ICH/364/96 (E10) Note for guidance on choice of control group in clinical trials, 1998.
- [13] World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. – WMA, 2004.

Заместитель Министра

В.Е.Шевчук

Главный внештатный специалист  
Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь по  
клинической фармакологии

Л.Н.Гавриленко

Заместитель директора  
УП «Центр экспертиз и испытаний  
в здравоохранении»  
Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

А.А.Шеряков

**ТЕХНИЧЕСКИЙ КОДЕКС УСТАНОВИВШЕЙСЯ ПРАКТИКИ**

**ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИРОДНОГО  
ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

---

**ВНЕСЕН В РЕЕСТР ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ  
ГОССТАНДАРТА РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ ОТ 05.01.2011 № 924**

