

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)

Утверждено  
Решением Ученого совета  
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России  
«31» октября 2023 г. (протокол № 6)

**Руководство**  
**по оценке фармакокинетики препаратов у пациентов с нарушением функции**  
**печени и почек**

## **ИСПОЛНИТЕЛИ**

Ответственный исполнитель: Еременко Н.Н., главный эксперт Управления № 1 по эффективности и безопасности ЛС Центра экспертизы и контроля ГЛС, канд. мед. наук, доц.

Исполнители: Уварова Н.Е., главный эксперт Управления № 1 по эффективности и безопасности ЛС Центра экспертизы и контроля ГЛС.

## СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	421
ВВЕДЕНИЕ .....	422
1 ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ .....	422
2 ПЛАНИРОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ОЦЕНКЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ У ОСОБЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ ПРИ РАЗРАБОТКЕ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ .....	424
2.1 Пациенты с нарушением функции почек.....	424
2.1.1 Общие положения .....	424
2.1.2 Вопросы, касающиеся исследований нарушенной функции почек .....	425
2.1.3 Дизайн исследования .....	427
2.1.4 Анализ данных.....	433
2.1.5 Рекомендации по ОХЛП/ИМП .....	434
2.2 Пациенты с нарушением функции печени .....	435
2.2.1 Общие положения .....	435
2.2.2 Принятие решения о проведении исследования у пациентов с нарушением функции печени .....	436
2.2.3 Дизайн исследования .....	437
2.2.4 Анализ данных.....	440
2.2.5 ОХЛП/ИМП .....	441
3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	446
4 СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	446

## ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

В настоящем Руководстве применяются следующие сокращения и обозначения.

ЕАЭС	– Евразийский экономический союз
ЕС	– Европейский союз
КИ	– Клиническое исследование
ЛП	– лекарственный препарат
ЛС	– лекарственное средство
НИР	– научно-исследовательская работа
ФК	– фармакокинетика
США	– Соединенные Штаты Америки
AUC	– площадь под кривой «концентрация-время»
$C_{\max}$	– максимальная концентрация в плазме крови
CL/F	– кажущийся клиренс
$CL_R$	– почечный клиренс
ЕМА	– Европейское медицинское агентство
FDA	– Food and Drug Administration
$t_{\max}$	время достижения максимальной концентрации
$t_{1/2}$	период полувыведения
$Vd_{ss}$	объем распределения

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящем Руководстве рассматриваются рекомендации к планированию исследований и оценке фармакокинетики новых лекарственных средств в особых группах пациентов.

Исследования фармакокинетики лекарственных средств являются ключевыми исследованиями для понимания особенностей всасывания, распределения, метаболизма или выведения новых лекарственных средств. Как правило, данные исследования являются одними из первых в клинической программе разработки новых лекарств, наряду с оценкой безопасности и переносимости. Однако новое лекарственное вещество должно быть полностью изучено, в том числе и у пациентов. Для этого изучают фармакокинетику лекарственного средства в целевой группе пациентов. Вместе с тем фармакокинетика лекарственных средств может различаться в зависимости от сопутствующих заболеваний. Настоящее Руководство посвящено рекомендациям по фармакокинетическим исследованиям новых лекарственных препаратов у пациентов с нарушением функции почек и нарушением функции печени.

Сфера применения – химические (синтетические) соединения и биологические лекарственные средства (если применимо изучение их фармакокинетики).

Настоящие рекомендации пересматриваются на регулярной основе с учетом опыта их применения в Российской Федерации, а также в случае изменений положений международных норм проведения клинических исследований с внесением необходимых изменений и дополнений не реже 1 раза в 5 лет.

Цель настоящих рекомендаций – определить требования к дизайну, проведению и анализу результатов фармакокинетических исследований новых лекарственных препаратов у особых групп пациентов: с нарушениями функции почек и нарушением функции печени.

## 1 ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

При клинической разработке новых лекарственных средств необходимо планировать клинические исследования с оценкой их фармакокинетики у особых групп пациентов, т.к. результаты данных фармакокинетических исследований используются для выявления особых подгрупп пациентов, которым может быть показан альтернативный режим дозирования по причинам эффективности и/или безопасности лекарственных препаратов.

Нарушение функции почек

Поскольку пациенты с почечной недостаточностью часто исключаются из основных исследований, устанавливающих эффективность и безопасность нового лекарственного препарата, может потребоваться использование фармакокинетических данных для определения влияния снижения функции почек на экспозицию лекарственного средства и для выработки рекомендаций по дозировке у пациентов с нарушением почечной функции по сравнению с основной популяцией пациентов. Необходимость проведения фармакокинетического исследования у субъектов с пониженной функцией почек, а также дизайн и проведение такого исследования зависят от характеристик и предполагаемого использования исследуемого лекарства [1-5]. Разработка рекомендаций по дозировке должна основываться на изменении экспозиции лекарственного средства или концентраций в плазме крови при снижении функции почек [1-3].

### Нарушение функции печени

Поскольку печень является важным органом с точки зрения распределения лекарств, пациенты с печеночной недостаточностью составляют важную подгруппу таких особых групп населения [6].

Функция печени снижается с возрастом, но считается, что из-за высокой емкости печени это не влияет на фармакокинетику в клинически значимой степени [7]. Однако известно, что заболевание печени является частой причиной изменения фармакокинетики лекарств. Функция печени может быть снижена за счет различных патофизиологических механизмов. Во всем мире хронические инфекции гепатита В или С являются наиболее частыми причинами хронических заболеваний печени. Также хроническое и чрезмерное употребление алкоголя является одной из основных причин заболеваний печени. Другими причинами являются такие заболевания, как первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит и аутоиммунный хронический активный гепатит. Продолжающееся разрушение паренхимы печени при хронических заболеваниях печени в конечном итоге приводит к циррозу печени и развитию портальной гипертензии. Цирроз печени необратим по своей природе и прогрессирует со временем [7].

Фармакокинетика и фармакодинамика лекарств могут быть изменены из-за заболеваний печени за счет различных механизмов. Эффект чаще всего зависит от степени тяжести печеночной недостаточности. Влияние на фармакокинетику трудно предсказать из-за последствий шунтирования крови через печень (как портосистемного, так и внутрипеченочного), нарушения гепатоцеллюлярной функции, нарушения экскреции с желчью и снижения связывания белков [8].

## **2 ПЛАНИРОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ОЦЕНКЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ У ОСОБЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ ПРИ РАЗРАБОТКЕ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Выделяют особые группы пациентов, требующие оценки особенностей фармакокинетики новых лекарственных препаратов, для правильного эффективного и безопасного применения в клинической практике:

- пациенты с нарушениями функции почек;
- пациенты с нарушением функции печени;

При планировании исследований необходимо учитывать следующие критерии:

- особенность методологии исследования с учетом принадлежности пациентов к особым группам;
- выбор критериев оценки фармакокинетики;
- требования к статистическому анализу данных фармакокинетики;
- требования к аналитическим методикам;
- требования к отчетности исследований.

### **2.1 Пациенты с нарушением функции почек**

Данное руководство помогает в разработке и анализе исследований<sup>3</sup>, оценивающих влияние нарушения функции почек на фармакокинетику (ФК) и/или фармакодинамику (ФД) исследуемого лекарственного препарата и рассматривает, как указанная информация может использоваться в ОХЛП/ИМП. Это руководство содержит рекомендации по следующим темам:

- Когда рекомендуется проведение отдельного исследования ФК препарата у субъектов с нарушением функции почек и когда это может не понадобиться;
- Дизайн и проведение исследований ФК у субъектов с нарушением функции печени;
- Соображения, касающиеся характеристики ФК препарата у пациентов, проходящих прерывистую или непрерывную диализную терапию;
- Использование информации о ФК из исследований 2 и 3 фазы для формирования рекомендаций по режиму дозирования у пациентов с нарушением функции почек;
- Анализ и представление результатов исследований, характеризующих влияние нарушения функции почек, и того, как эти данные формируют рекомендации по дозированию в ОХЛП/ИМП.

#### **2.1.1 Общие положения**

Лекарственные препараты выводятся из организма с помощью различных механизмов. Большинство препаратов выводятся с помощью сочетания некоторых или всех из описанных ниже путей: метаболизм и транспорт в тонком кишечнике, метаболизм и транспорт в печени, клубочковая фильтрация и канальцевая секреция неизмененного препарата почками (т. е. почечная экскреция). Если препарат выводится в первую очередь путем почечной экскреции, то нарушение функции почек обычно изменяет ФК препарата до такой степени, что следует рассмотреть

---

<sup>3</sup> В данном руководстве термины «исследование» и «испытания» используются как взаимозаменяемые.

вопрос об изменении режима дозирования от такового, применяемого у пациентов с нормальной функцией почек.

Наиболее очевидный тип изменения ФК лекарственного средства, возникающий из-за нарушения функции почек – это снижение почечной экскреции препарата или его метаболитов. Однако нарушение функции почек также связано с изменениями абсорбции, связывания с белками плазмы и/или распределения препарата в тканях. В литературных источниках указывается, что нарушение функции почек может влиять на метаболизм и транспортные пути некоторых препаратов в печени и кишечнике<sup>4,5</sup>. Эти изменения могут быть особенно заметны у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек.

Как результат вышеуказанных соображений для большинства препаратов, которые, вероятно, будут приниматься пациентами с нарушением функции почек, важно охарактеризовать ФК препарата у субъектов с нарушением функции почек, чтобы создать соответствующие рекомендации по режиму дозирования. Исключения из этих рекомендаций описаны в разделе С.

#### 2.1.2 Вопросы, касающиеся исследований нарушенной функции почек

Безопасность и эффективность лекарственного препарата обычно устанавливаются для конкретных режимов дозирования в клинических исследованиях поздней фазы, в которые включаются пациенты из целевой группы пациентов. Часто лица с прогрессирующим заболеванием почек прямо исключены из участия в этих исследованиях. Программы разработки лекарственных препаратов должны включать раннюю характеристику ожидаемого эффекта нарушения функции почек на ФК препарата с целью включения этой популяции в исследования поздних фаз, путем обеспечения соответствующей предполагаемой коррективы режима дозирования.

Ранняя характеристика может быть основана на данных, полученных в ходе исследований фазы 1 и/или фазы 2. В качестве альтернативы эту информацию можно получить, используя стратегии моделирования и симуляции, например, физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование и симуляция. Такие подходы позволяют спонсорам получить клинический опыт применения предложенного режима дозирования у пациентов с нарушением функции почек и, таким образом, лучше гарантировать, что результаты исследования будут применимы к популяции, которая вероятнее всего будет принимать препарат, если он будет одобрен<sup>6,7</sup>.

Альтернативные схемы включения, такие как последовательное или адаптивное включение пациентов с прогрессивно ухудшающимися категориями почечной функции также могут рассматриваться как поддерживающие безопасное включение пациентов. Исключение пациентов с нарушением функции почек из клинических исследований, проводимых в рамках программы разработки, должно быть обосновано.

---

<sup>4</sup> Sun, H, L Frassetto, and LZ Benet, 2006, Effects of Renal Failure on Drug Transport and Metabolism, *PharmacolTher*, 109:1–11.

<sup>5</sup> Nolin, TD, J Naud, FA Leblond, and V Pichette, 2008, Emerging Evidence of the Impact of Kidney Disease on Drug Metabolism and Transport, *ClinPharmacolTher*, 83:898–903.

<sup>6</sup> Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations — Eligibility Criteria, Enrollment Practices, and Trial Designs (июнь 2019 г.). <https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

<sup>7</sup> Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Patients with Organ Dysfunction or Prior or Concurrent Malignancies Guidance for Industry (июль 2020 г.).



А. Условия, при которых рекомендуется специальное исследование

1. Лекарственные препараты, выводимые преимущественно почечными механизмами

Обычно рекомендуется проведение специального исследования при почечной недостаточности: (1) когда препарат вероятно будет применяться у таких пациентов; и (2) когда нарушение функции почек вероятно может изменить ФК лекарственного средства или его активных метаболитов, потому что они в значительной степени выводятся почечным путем. Считается, что лекарственный препарат в значительной степени выводится почечным путем, когда фракция системно доступного препарата или активного метаболита, который в неизменном виде выводится с мочой, ( $f_e$ ) составляет 0,3 или больше.

2. Некоторые биологические препараты (терапевтические белки и пептиды)

Данные экспертиз заявок на регистрацию биологических препаратов показывают, что нарушение функции почек уменьшает почечный клиренс терапевтических белков и пептидов с молекулярной массой менее 69 кДа. В некоторых случаях была необходима коррекция дозы, чтобы снизить риск связанной с экспозицией токсичности у пациентов с нарушением функции почек. Поэтому для терапевтических белков и пептидов с молекулярной массой менее 69 кДа рекомендуется проведение фармакокинетических исследований у пациентов с нарушением функции почек.

3. Оценка влияния диализной терапии

Чтобы определить вклад метода диализа в выведение препарата и его потенциально активных метаболитов, ФК лекарственных препаратов, которые вероятно будут применяться у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТПН), находящихся на диализе, следует оценивать как во время нахождения пациента на диализе, так и вне диализа. Диализная терапия может удалять значительную фракцию препарата или его активных метаболитов, приводя к клинически значимым изменениям экспозиции. В таких случаях может быть целесообразным изменение режима дозирования, например, дополнительная доза после процедуры диализа.

Прерывистый гемодиализ (ПГД) – наиболее распространенный метод диализа, используемый у пациентов в США. Таким образом, рекомендуется спонсорам проводить данные исследования у пациентов, находящихся на ПГД, чтобы оценить влияние диализа на ФК лекарственного препарата. Применительно к предполагаемой популяции пациентов аналогичные принципы могут применяться для характеристики влияния перитонеального диализа или непрерывной заместительной почечной терапии (НЗПТ) на распределение лекарственного препарата и/или его метаболитов.

Изучение влияния диализной терапии на ФК лекарственного препарата можно не проводить, если процедура диализа вряд ли приведет к значительной элиминации препарата или его активных метаболитов, например, если препарат:

- Имеет молекулярную массу, которая делает маловероятным его выведение с помощью диализа.

- Обладает высоким связыванием с белками плазмы, на которое не влияет нарушение функции почек.

В. Условия, при которых может быть рассмотрена возможность специального исследования

Как упоминалось в разделе II, часто важно охарактеризовать влияние нарушения функции почек на ФК препаратов, которые выводятся преимущественно непочечными путями. В таких ситуациях может быть рассмотрен сокращенный дизайн фармакокинетического исследования (описанный в разделе I.C.).

С. Условия, при которых специальное исследование может не иметь значения

Для некоторых лекарственных препаратов нарушение функции почек вряд ли изменит ФК препарата в достаточной степени, чтобы оправдать корректировку режима дозирования. В таких случаях, как правило, нет необходимости в специальном исследовании. Текущие знания позволяют предположить, что следующие свойства препарата оправдывают такой подход:

- Газообразные или летучие препараты и активные метаболиты, которые выводятся в первую очередь через легкие;
- Препараты, предназначенные только для однократного приема;
- Терапевтические белки с молекулярной массой более 69 кДа;
- Препараты местного действия (например, средства для наружного применения) с ограниченной системной абсорбцией.

#### 2.1.3 Дизайн исследования

Основная цель – охарактеризовать влияние нарушения функции почек на ФК препарата и определить, оправдывает ли степень изменений ФК препарата корректировку дозы. Достичь этой цели можно разными способами, в зависимости от характеристик препарата и предполагаемой популяции пациентов. В этом разделе обсуждаются:

- Определение функции почек у взрослых;
- Дизайн полного фармакокинетического исследования;
- Дизайн сокращенного фармакокинетического исследования;
- Оценка влияния нарушения функции почек на ФК лекарственного препарата в исследованиях фазы 2 или фазы 3;
- Дизайн исследований у пациентов, находящихся на диализе;
- Соображения по поводу оценки фармакодинамического или другого ответа.

#### А. Определение функции почек

Есть разные способы оценки функции почек. Измерение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием экзогенных маркеров, таких как инулин, йоталамат, ЭДТА, диэтилентриаминпентауксусная кислота и иогексол, обеспечивает более точную оценку функции почек, чем расчетные уравнения. Кроме того, для оценки функции почек иногда используется измеренный клиренс креатинина (CL<sub>cr</sub>) с использованием образцов мочи, измеренных по времени. Однако эти методы обычно не используются в клинической практике, и для фармакокинетических исследований обычно достаточно оценки функции почек с использованием широко принятого уравнения на основе сывороточного креатинина.

Уравнения на основе сывороточного креатинина включают:

(1) Расчетная СКФ (рСКФ), рассчитанная с использованием современной общепринятой формулы для изучаемой популяции<sup>8,9</sup>. В клинической практике значения рСКФ стандартизированы для значения площади поверхности тела (ППТ) 1,73 м<sup>2</sup> [9] и выражены и представлены в единицах измерения «мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>». Почечный клиренс лекарственного препарата пропорционален индивидуальной СКФ (выраженной в мл/мин), а не стандартизированной по ППТ СКФ, следовательно, стандартизация по ППТ не будет подходить для пациентов с ППТ, отличной от стандартной (1,73 м<sup>2</sup>). Для того, чтобы индивидуализировать СКФ для дозирования препарата, умножают стандартизованную СКФ на индивидуальную ППТ, рассчитанную с использованием соответствующей формулы [9, 10], и делят на 1,73.

(2) Расчетный клиренс креатинина (CL<sub>Cr</sub>) в мл/мин, рассчитанный с использованием формулы Кокрофта-Голта [11] (КГ). У лиц с избыточным весом или ожирением использование альтернативных показателей массы тела, таких как идеальная масса тела (IBW) или скорректированная масса тела (ABW), при расчете CL<sub>Cr</sub>, вероятно, обеспечит более точную оценку функции почек, чем общая масса тела [12].

Из-за широкой доступности и включения рСКФ в текущую клиническую практику, рекомендуется использовать рСКФ для определения функции почек в фармакокинетических исследованиях [13-16]. Однако, учитывая сильные стороны и ограничения каждого метода, для оценки функции почек в исследованиях ФК считается разумным использование измеренной СКФ (с использованием экзогенного маркера), измеренного CL<sub>Cr</sub> или любого современного, широко принятого и клинически применимого оценочного уравнения для исследуемой популяции.

У педиатрических пациентов функция почек также может быть измерена или оценена. Существует множество уравнений для оценки, и, как и в случае со взрослыми, для использования у педиатрических пациентов приемлемо любое широко принятое современное уравнение. У педиатрических пациентов младше двух лет необходимо учитывать зрелость, гестационный возраст и другие факторы [12].

#### В. Дизайн полного фармакокинетического исследования

Полный дизайн исследования ФК рекомендуется для препаратов, описанных в п. 1.2. А.

##### 1. Участники исследования

Чтобы адекватно охарактеризовать влияние нарушения функции почек на ФК лекарственного препарата, функция почек участников исследования должна варьироваться от нормальной функции до тяжелого нарушения. Классификация почечной функции, описанная в таблице Е.1, может использоваться для включения участников в специальное исследование почечной недостаточности. Это также может помочь вывести рекомендации по режиму дозирования.

<sup>8</sup>Levey AS, LA Stevens, CH Schmid, YL Zhang, AF Castro 3rd, Feldman HI, JW Kusek, P Eggers, F Van Lente, T Greene, J Coresh, CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), 2009, A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate, *Ann Intern Med*, 150(9):604-12.

<sup>9</sup>Levey AS, J Coresh, T Greene, LA Stevens, YL Zhang, S Hendriksen, JW Kusek, F Van Lente, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, 2006, Using Standardized Serum Creatinine Values in the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate, *Ann Intern Med*, 145(4):247-54.

Таблица Е.1 – Классификация функции почек <sup>a, b</sup> для специализированных исследований почечной недостаточности

Описание	Диапазон значений функции почек (мл/мин)
Контроль (нормальная функция почек)	$\geq 90$
Нарушение легкой степени	60-89
Нарушение средней степени	30-59
Нарушение тяжелой степени	15-29
Почечная недостаточность <sup>c</sup> терминальная стадия	<15 или пациенты на диализе в дни без диализа

Примечание – <sup>a</sup>рСКФ: расчет СКФ на основании оценочного уравнения и выраженная в мл/мин. Чтобы преобразовать мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в мл/мин умножают на индивидуальную ППТ, рассчитанную по соответствующей формуле, и делят на 1,73.

<sup>b</sup>CL<sub>cr</sub>: расчетный клиренс креатинина на основе формулы КГ.

<sup>c</sup> Почечная недостаточность: эта классификация предназначена исключительно для целей проведения специального исследования почечной недостаточности и не должна использоваться для классификации болезней почек.

Чтобы охарактеризовать влияние нарушения функции почек на ФК препаратов, которые, как ожидается, будут иметь широкий терапевтический диапазон, субъекты исследования могут быть стратифицированы на основании функции почек  $\geq 60$  мл/мин (нормальная функция почек или нарушение функции почек легкой степени), 15-59 мл/мин (нарушение функции почек от средней до тяжелой степени) и <15 мл/мин или диализные пациенты в дни без диализа.

Субъекты с нарушением функции почек должны быть гемодинамически стабильными. Кроме того, субъекты с нарушением функции почек должны быть аналогичны группе сравнения в отношении факторов, которые, как известно, влияют на ФК препарата. Субъектов, принимающих лекарственные средства, которые могут повлиять на метаболизм препарата или его ведение, следует исключить из исследований почечной недостаточности.

В идеале контрольная группа в этом исследовании должна быть репрезентативной для типичной популяции пациентов для исследуемого препарата с учетом функции почек пациента и других факторов, которые, как известно, влияют на ФК препарата.

## 2. Размер выборки

Количество субъектов, включенных в каждую группу почечной функции, должно быть достаточным для обеспечения точной оценки соответствующих фармакокинетических параметров. Необходимо предоставить обоснование выбранного размера выборки. Например, один из подходов может заключаться в перспективном нацеливании на 95-процентный доверительный интервал в пределах от 60 до 140 процентов от средней геометрической оценки соответствующих фармакокинетических параметров препарата в каждой группе почечной функции с мощностью не менее 80 процентов [16].

## 3. Прием лекарственного препарата

Для точного описания ФК лекарственного препарата и его активных метаболитов обычно достаточно исследования с однократным приемом, особенно

когда препарат и активные метаболиты демонстрируют пропорциональную дозе и не зависящую от времени ФК в концентрациях, ожидаемых у исследуемых пациентов. В редких случаях, например когда лекарственный препарат демонстрирует зависимость от дозы или времени ФК, следует провести исследование с многократным приемом.

В большинстве исследований с однократным приемом одна и та же доза может приниматься всеми пациентами независимо от функции почек, потому что максимальная концентрация лекарственного препарата существенно не зависит от функции почек. В исследованиях с многократным приемом более низкие дозы или менее частое применение могут быть рассмотрены у пациентов с нарушением функции почек для предотвращения кумуляции препарата и его метаболитов. Режим дозирования может быть скорректирован на основании наилучших доступных предварительных оценок ФК препарата и его активных метаболитов у пациентов с нарушением функции почек. В исследованиях с многократным приемом дозирование следует продолжать достаточно долго, чтобы достичь равновесных концентраций препарата. Для сокращения времени достижения равновесной концентрации может быть рассмотрена стратегия нагрузочной дозы, особенно, если период полувыведения значительно увеличен у пациентов с нарушением функции почек.

#### 4. Отбор и анализ образцов

Плазма или цельная кровь, а также образцы мочи должны быть собраны и проанализированы для исходного препарата и любых представляющих интерес метаболитов. Частота и продолжительность отбора проб плазмы и мочи должны быть достаточными для точной оценки соответствующих фармакокинетических параметров исходного препарата и его активных метаболитов.

Связывание с белками плазмы часто нарушается у пациентов с нарушением функции почек. Для системно активных препаратов и метаболитов несвязанные концентрации обычно определяют скорость и степень доставки к местам действия. Измерение концентрации несвязанного препарата рекомендуется для каждого образца плазмы только в том случае, если связывание зависит от концентрации или от метаболитов или от других изменяющихся во времени факторов. В противном случае несвязанную фракцию следует определять с использованием ограниченного количества образцов или даже одного образца от каждого пациента. Для препаратов и метаболитов с низкой степенью связывания с белками плазмы (например, менее 80 %), ожидается, что изменения ФК в результате изменений связывания с белками из-за нарушения функции почек, как правило, будут небольшими по сравнению с таковыми у пациентов с нормальной функцией почек. В таких случаях достаточно описания и анализа ФК лекарственного препарата или метаболита с точки зрения общих концентраций.

#### С. Дизайн сокращенного фармакокинетического исследования

Сокращенный дизайн исследования может быть использован для определения необходимости в коррекции режима дозирования для препаратов, которые преимущественно выводятся непочечными путями и могут применяться у пациентов с нарушением функции почек. Цель сокращенного дизайна исследования – представить наихудший сценарий, то есть такой, который показывает наибольшее влияние, которое нарушение функции почек может оказать на ФК препарата. Литературные обзоры предполагают, что для такого исследования субъекты с нарушением функции почек тяжелой степени (см.

таблицу E.1) могут рассматриваться как представляющие наихудший сценарий [4]. Если сокращенное фармакокинетическое исследование показывает клинически значимое влияние на ФК препарата у субъектов с нарушением функции почек тяжелой степени, спонсор должен охарактеризовать влияние нарушения функции почек на ФК препарата у субъектов с остальными степенями нарушения функции почек (см. таблицу E.1). Если не наблюдается различий в ФК между пациентами с крайними степенями нарушения функции почек, то дальнейшее изучение не рекомендуется.

#### D. Характеристика влияния функции почек в исследованиях фазы 2 и фазы 3

Если имеется адекватное представление пациентов с различной степенью почечной функции, а также имеются достаточные данные для описания влияния нарушения функции почек на ФК лекарственного препарата, популяционного фармакокинетического анализа (попФК) данных клинических исследований фазы 2 и/или фазы 3 может быть достаточно, чтобы охарактеризовать влияние функции почек на экспозицию препарата в популяции, которая была представлена в исследованиях. Если пациенты с нарушением функции почек тяжелой степени не были включены в достаточном количестве, может потребоваться проведение сокращенного исследования при почечной недостаточности, чтобы предоставить соответствующие рекомендации по режиму дозирования в ОХЛП/ИМП для популяции с нарушенной функцией почек, не представленной в клинических исследованиях. По возможности следует оценивать функцию почек как независимый прогностический фактор/показатель зависимости «экспозиция-ответ». Чтобы обеспечить успешное использование подхода попФК или анализа «экспозиция-ответ», в дизайне исследования должны быть сохранены некоторые из критических компонентов специализированных исследований почечной недостаточности, описанных в предыдущем разделе, посвященном полному дизайну исследований. Следующие важные соображения:

- Достаточное количество пациентов с различными степенями функциями почек;
- Точные записи времени дозирования и отбора проб;
- Адекватное количество образцов на пациента;
- Концентрации несвязанного препарата при необходимости;
- Концентрации активных метаболитов, если применимо, в дополнение к концентрациям исходного препарата;
- Использование одного и того же показателя оценочной функции почек, особенно когда данные объединены по нескольким исследованиям;
- Анализ «экспозиция-ответ», если таковой доступен, должен учитывать нарушение функции почек в качестве независимого прогностического фактора.

#### E. Влияние диализной терапии на ФК лекарственного препарата

Основными вопросами, которые необходимо решить при изучении влияния диализной терапии на ФК лекарственного препарата, являются: (1) следует ли корректировать дозировку лекарственного препарата из-за диализа; (2) если да, то насколько; (3) и время введения лекарства относительно диализа. Результаты исследования также дают представление о ценности диализа для лечения передозировки лекарственным препаратом.

##### 1. Прерывистая диализная терапия

Этот раздел в основном посвящен прерывистому гемодиализу (ПГД), поскольку это наиболее распространенный метод диализа, используемый у пациентов с ТПН в Соединенных Штатах. Однако некоторые общие принципы дизайна исследований, описанные ниже для ПГД, могут быть применены к другим методам.

Для исследования ПГД критически важно включать периоды как во время диализа, так и вне его. Каждый субъект может получить однократную дозу два раза, один раз с дозой, применяемой перед сеансом диализа, при этом диализ обычно начинается непосредственно перед ожидаемым  $T_{\max}$  после приема препарата. Во второй раз препарат следует принимать таким образом, чтобы он отражал экспозиции, ожидаемые в течение дня без диализа (например, не в непосредственной близости от окончания сеанса диализа).

Поскольку большинство диализных центров в США в настоящее время используют высокопоточные (high-flux) диализаторы во время ПГД, фармакокинетические исследования следует проводить у пациентов, получающих лечение высокопоточным (high-flux) ПГД. Важно регистрировать кровоток ( $Q_B$ ), поток диализата ( $Q_D$ ), а также марку и модель диализатора, используемого в исследовании, для интерпретации результатов исследования и экстраполяции на другие условия диализа.

## 2. Непрерывная диализная терапия

Для препаратов интенсивной терапии, которые могут применяться у пациентов, находящихся на непрерывной заместительной почечной терапии (НЗПТ), результатов исследований ПГД может быть недостаточно для выработки рекомендаций по режиму дозирования для пациентов, использующих этот метод. Поэтому важно оценить влияние НЗПТ на ФК препарата, чтобы получить соответствующие рекомендации по режиму дозирования. Учитывая практические проблемы (например, стабильность гемодинамики пациента и сложность получения образцов крови) при проведении такого исследования, планирование оптимального времени отбора образцов имеет решающее значение для сбора соответствующей фармакокинетической информации в этих условиях. Кроме того, методы НЗПТ широко варьируются в зависимости от учреждения. Насколько это возможно, важно спланировать и провести эти исследования таким образом, чтобы результаты можно было обобщить по различным параметрам НЗПТ. Исследование с однократной дозой приемлемо и может быть наиболее осуществимым подходом. Если возможна оценка при многократном дозировании, она может охарактеризовать эффект НЗПТ по мере изменения состояния пациента. Один из подходов, который может позволить собрать информацию для режима дозирования, заключается в использовании фиксированной скорости кровотока ( $Q_B$ ) с одной или двумя обычно назначаемыми скоростями потока замещающего раствора ( $Q_E$ ) [17].

## 3. Отбор образцов и анализ данных

Для точной оценки клиренса у пациентов с ТПН, находящихся на ПГД, в недиализный период (или период между диализами), время приема препарата и отбора проб следует спланировать так, чтобы охватить полный фармакокинетический профиль препарата и, если применимо, его активных метаболитов.

Чтобы определить клиренс во время диализа, образцы крови следует отбирать перед диализом и через соответствующие интервалы времени в течение периода диализа. Следует собрать весь диализат, записать его объем и оставить образец для определения концентрации лекарственного препарата.

Концентрацию препарата и любых активных метаболитов следует измерять в крови, поступающей в диализатор, а также в образцах диализата. Следует определить общее количество препарата, удаленного в диализате. Клиренс диализа ( $CL_D$ ) может быть рассчитан по уравнению ниже, где  $t_0$  обозначает время начала, а  $t_1$  – время окончания сеанса гемодиализа:

$$CL_D = \frac{\text{Извлеченное количество}}{AUC_{t_0-t_1}}$$

Образцы крови до и в конце диализа также следует использовать для измерения связывания препарата с белками плазмы. Доля введенной дозы, которая выделяется в диализат, должна быть рассчитана для оценки необходимости введения дополнительных доз лекарственного препарата пациентам, находящимся на гемодиализе.

Анализ должен также учитывать возможность рикошета (повышения концентрации препарата в крови) из-за перераспределения лекарственного препарата из периферических тканей после диализа и охарактеризовать его влияние на режим дозирования препарата.

#### Г. Рекомендации по фармакодинамической оценке

Когда это целесообразно и возможно, в исследования нарушения функции почек следует включать фармакодинамические оценки. Такие оценки будут важны в ситуациях, когда изменения функции почек приводят к фармакодинамическим изменениям, которые не зависят от фармакокинетических изменений (например, пероральные антикоагулянты). В таких ситуациях фармакокинетические и фармакодинамические данные могут иметь решающее значение для получения соответствующих корректировок режима дозирования для пациентов с нарушениями функции почек.

#### 2.1.4 Анализ данных

##### А. Оценка фармакокинетических параметров

Для оценки ФК параметров лекарственного препарата и его активных метаболитов следует анализировать данные о концентрации в плазме и данные о выделении с мочой. Представляющие интерес фармакокинетические параметры включают площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC), максимальную концентрацию ( $C_{max}$ ), несвязанную фракцию ( $f_u$ ), кажущийся клиренс ( $CL/F$ ), почечный клиренс ( $CL_R$ ), кажущийся непочечный клиренс ( $CL_{NR}/F$ ), кажущийся объем распределения ( $V/F$ ), а также эффективный и конечный период полувыведения ( $t_{1/2}$ ), если применимо. Фармакокинетические параметры активных метаболитов могут включать AUC,  $C_{max}$ ,  $CL_R$  и  $t_{1/2}$ . Для оценки параметров могут использоваться некомпартментные и/или компартментные подходы к моделированию.

В. Моделирование взаимосвязи между функцией почек и фармакокинетическими параметрами



FDA рекомендует регрессионный подход, при котором оценочная функция почек и фармакокинетические параметры рассматриваются как непрерывные переменные. Этот метод обычно предпочтительнее анализа, в котором оценочная функция почек рассматривается как категориальная переменная, соответствующая группам нормальной, легкой, средней и тяжелой степени почечной недостаточности. В любом случае следует оценить возможность влияния искажающих результаты факторов из-за различий в исходных ковариатах, которые могут повлиять на ФК препарата (например, возраст, пол, раса и вес).

Спонсор должен рассчитать и сообщить оценки параметров выбранной модели, а также показатели их точности (например, стандартные ошибки или доверительные интервалы).

С. Разработка рекомендаций по режиму дозирования для пациентов с почечной недостаточностью

Рекомендации по режиму дозирования для пациентов с нарушением функции почек следует определять на основании общего понимания взаимосвязи между функцией почек, экспозицией лекарственного препарата и зависимостями «экспозиция-ответ» (эффективность и безопасность). Для препаратов с широким терапевтическим диапазоном изменения ФК препарата в зависимости от функции почек не всегда могут приводить коррекции режима дозирования для пациентов с нарушением функции почек. Когда существует необходимость в другой рекомендации по режиму дозирования у пациентов с нарушением функции почек по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, эти рекомендации по режиму дозирования должны основываться на сопоставлении экспозиции с референтной группой с приемлемым профилем польза-риск для препарата. Референтная группа не обязана ограничиваться пациентами с нормальной функцией почек.

Существует несколько подходов к подбору режима дозирования для пациентов с нарушением функции почек. Например, можно использовать симуляции фармакокинетики, которые прогнозируют системные экспозиции, попадающие в пределы 5-го и 95-го перцентиля от экспозиций, достигнутых в референтной группе. Другой подход заключается в установлении границ отсутствия эффекта, которые представляют собой интервал, в пределах которого изменение системной экспозиции считается недостаточно значительным, чтобы потребовать клинических действий<sup>10</sup>.

Спонсор должен использовать данные моделирования и симуляции, чтобы определить уровень функции почек, ниже которого рекомендуется другой режим дозирования. Нет необходимости полагаться на заранее определенные степени нарушения функции почек, как показано в таблице E.1.

В некоторых ситуациях рекомендации по режиму дозирования у пациентов с нарушением функции почек могут существенно различаться между различными уравнениями оценки почечной функции. В таких ситуациях важно понимать причины, лежащие в основе противоречивых результатов, и рекомендации по режиму дозирования в ОХЛП/ИМП должны указывать на то, какое измерение или уравнение оценки следует использовать.

#### 2.1.5 Рекомендации по ОХЛП / ИМП

---

<sup>10</sup> FDA Clinical Drug Interaction Studies — Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions (январь 2020)).

ОХЛП/ИМП должна включать краткое изложение существенной информации о влиянии функции почек на ФК и ФД (если известно) лекарственного препарата, чтобы обеспечить безопасное и эффективное применение препарата медицинским специалистом у пациентов с нарушением функции почек:

- Выведение препарата и соответствующих метаболитов почками;
- Фармакокинетические или фармакодинамические изменения, касающиеся нарушения функции почек или гемодиализа;
- Клинические последствия этих фармакокинетических или фармакодинамических изменений;
- Любые рекомендуемые стратегии снижения риска у пациентов с почечной недостаточностью (например, различные рекомендации по режиму дозирования или рекомендации по мониторингу).

## **2.2 Пациенты с нарушением функции печени**

В данном руководстве представлены рекомендации для планирования исследования для оценки влияния нарушения функции печени на фармакокинетику (ФК) и, где приемлемо, фармакодинамику (ФД) лекарственного препарата, включая терапевтические биологические продукты.

В данном руководстве обсуждаются:

- Когда следует и не следует проводить исследования;
- Рекомендуемый дизайн и проведение исследований для характеристики влияния нарушения функции печени на ФК лекарственного препарата;
- Критерии включения для изучаемой популяции пациентов;
- Анализ, интерпретация и представление результатов исследований и описание результатов в ОХЛП/ИМП.

В руководстве не рассматриваются пути оценки безопасности и эффективности лекарственного препарата для лечения заболеваний печени или способы оценки того, вызывает ли препарат гепатотоксичность.

### **2.2.1 Общие положения**

Печень участвует в клиренсе многих лекарственных препаратов посредством различных окислительных и конъюгативных метаболических пути и/или экскреции с желчью неизмененного лекарственного препарата или метаболитов. Изменения этой выделительной и метаболической активности из-за печеночной недостаточности могут привести к кумуляции лекарственного препарата или, реже, к неспособности образовать активный метаболит. Многие сообщения в биомедицинской литературе документально подтверждают, что заболевание печени может влиять на абсорбцию и распределение лекарственных препаратов (ФК), а также на их эффективность и безопасность (ФД). Эти отчеты были основаны на исследованиях у пациентов с распространенными заболеваниями печени, такими как алкогольная болезнь печени и хронические инфекции, вызванные вирусами гепатита В и С, а также менее распространенными заболеваниями, такими как острый гепатит D или E, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит и дефицит альфа-1-антитрипсина. Заболевание печени также может нарушить функцию почек, что может привести к кумуляции лекарственного препарата и его метаболитов, даже если печень не отвечает за выведение. Заболевание печени также может влиять на ФД эффекты

(например, усиление энцефалопатии при приеме некоторых препаратов у пациентов с печеночной недостаточностью). Специфическое влияние любого заболевания на функцию печени часто плохо описано и сильно варьирует, особенно в отношении влияния на ФК и ФД лекарственного препарата.

Такие показатели, как креатинин или клиренс креатинина, успешно использовались для коррекции режимов дозирования препаратов, которые выводятся преимущественно почками. Подобные измерения функции печени были проведены с использованием эндогенных веществ, на которые влияет печень, таких как билирубин и альбумин, или функциональных показателей, такие как протромбиновое время или способность печени устранять маркерные субстраты, такие как антипирин [18], индоцианин зеленый (ICG) [18], моноэтилглицинксилидид (МЭГК) [19] и галактоза [18, 20]. Также были изучены клинические показатели. К ним относятся асцит или энцефалопатия, пищевой статус, периферические отеки и гистологические проявления фиброза или комбинации показателей, такие как классификация Чайлд-Пью для алкогольного цирроза печени и портальной гипертензии [21], шкала риска Мейо для первичного билиарного цирроза и первичного склерозирующего холангита [22] и дискриминантная функция Мадрей-Каритерса для острого алкогольного гепатита [23]. Несмотря на обширные усилия, ни один показатель или группа показателей не получили широкого клинического применения, чтобы позволить оценить, как печеночная недостаточность повлияет на ФК и/или ФД препарата у конкретного пациента.

Несмотря на то, что клинически пригодные показатели функции печени для прогнозирования ФК и ФД лекарственного препарата в целом недоступны, клинические исследования у пациентов с нарушением функции печени, обычно проводимые во время разработки лекарственного препарата, могут предоставить информацию, которая может помочь в определении начального дозирования у пациентов. Эту информацию можно надлежащим образом использовать с пониманием того, что тщательное наблюдение и титрование дозы имеют решающее значение для достижения оптимальной дозы для любого конкретного пациента.

#### 2.2.2 Принятие решения о проведении исследования у пациентов с нарушением функции печени

##### А. Когда исследования могут быть важны

В данном руководстве рекомендуется провести ФК исследование у пациентов с нарушением функции печени, если печеночный метаболизм и/или экскреция составляет значительную часть (> 20 процентов абсорбированного препарата) выведения исходного лекарственного препарата или активного метаболита. Руководство также рекомендует исследование нарушения функции печени, даже если препарат и/или активный метаболит выводится в меньшей степени (<20 процентов), если его ОХЛП/ИМП или литературные источники предполагают, что это лекарственный препарат с узким терапевтическим диапазоном<sup>11</sup>. Если метаболизм препарата неизвестен и отсутствует другая информация, позволяющая предположить, что пути выведения через печень

---

<sup>11</sup> Терапевтический диапазон (ТД) может быть получен из данных о зависимости концентрация-ответ или доза-ответ, имеющихся в базе данных по безопасности и эффективности до регистрации или на основании данных, полученных после регистрации.

незначительны, Агентство рекомендует считать препарат значительно метаболизируемым.

В. Когда исследования могут быть не важны

Для некоторых лекарственных препаратов нарушение функции печени вряд ли изменит ФК в достаточной степени, чтобы потребовалась корректировка режима дозирования. В таких случаях исследование для подтверждения прогноза обычно не имеет значения. Следующие свойства препарата могут подтвердить этот вывод:

- Препарат полностью выводится почками без участия печени;
- Препарат метаболизируется в печени в незначительной степени (<20 процентов) и терапевтический диапазон препарата широк, так что нарушение печеночного клиренса средней степени не приведет к токсичности препарата напрямую или за счет увеличения его взаимодействия с другими лекарственными препаратами;
- Препарат является газообразным или летучим, и препарат и его активные метаболиты выводятся в основном через легкие;

Для препаратов, предназначенных только для однократного приема, исследование печеночной недостаточности обычно бесполезно, если клинические опасения не указывают на иное.

### 2.2.3 Дизайн исследования

#### А. Базовый дизайн полного исследования

Чтобы разработать специфичные рекомендации для всего диапазона нарушений функции печени, следует провести исследование у пациентов трех категорий по классификации Чайлд-Пью: легкой, средней и тяжелой степени, а также у контрольной группы. Для того, чтобы данный дизайн исследования предоставил поддающиеся оценке данные, в каждой группе следует оценить не менее 6 субъектов и учесть все другие соображения, изложенные в разделе В.

#### В. Дизайн сокращенного исследования

##### 1. Участники исследования

Обзор FDA 57 исследований ФК у пациентов с нарушением функции печени в заявках на регистрацию новых лекарственных препаратов, представленных в период с 1995 по 1998 гг., показал, что 55 процентов использовали класс Чайлд-Пью для оценки нарушения функции печени. Из 57 изученных исследований 19 оценивали клиренс пероральных препаратов у здоровых людей и у пациентов, относящихся к более чем одной категории Чайлд-Пью (т.е. легкой, средней или тяжелой). Из этих 19 исследований 17 продемонстрировали отрицательную корреляцию ( $r^2$  от 0,5 до 1,0) между клиренсом пероральных препаратов и нарушением функции печени, а 16 показали нарушение метаболизма в печени у пациентов со средней степенью по классификации Чайлд-Пью.

Основываясь на этих данных, в данном руководстве рекомендуется использовать классификацию Чайлд-Пью для категоризации степени нарушения функции печени у пациентов, так же как сывороточный креатинин или клиренс креатинина используются для классификации различной степени нарушения функции почек. У пациентов, обследованных с этой целью, важно, чтобы нарушение функции печени, а не какое-либо другое основное заболевание, было причиной изменений в параметрах Чайлд-Пью (билирубин, альбумин, протромбин, энцефалопатия и асцит). Например, у пациентов с метастатическим раком

гипоальбуминемия, энцефалопатия и асцит могут быть связаны с раковой кахексией или метастазами рака в мозг или перитонеальные поверхности, а не с нарушением функции печени. Могут быть уместны другие подходы для оценки различной степени нарушения функции печени, но для каждого пациента все же следует включать классификацию по Чайлд-Пью.

Кроме того, на основе приведенных выше данных, дизайн исследования с участием контрольной группы субъектов и пациентов с нарушениями средней степени по классификации Чайлд-Пью, как правило, является достаточным. В этом случае результаты в средней степени будут применяться к пациентам с легкой степенью по Чайлд-Пью, а дозирование у тяжелой степени как правило будет противопоказано (подробнее см. в разделе «ОХЛП/ИМП»).

Основная цель данного руководства – помочь спонсорам и заявителям определить, основываясь на поведении препарата у пациентов с нормальной функцией печени, изменяются ли ФК и/или ФД лекарственного препарата и его активных метаболитов у пациентов с нарушением функции печени до такой степени, в которой будет показана коррекция режима дозирования. По этой причине контрольная группа должна быть отобрана из предполагаемой популяции пациентов (с предположительно нормальной функцией печени), а не из молодых здоровых добровольцев. Насколько это возможно, контрольная группа должна быть аналогична группе пациентов по возрасту, весу и полу. В зависимости от препарата также рекомендуется учитывать другие факторы, которые могут существенно повлиять на ФК исследуемого препарата (например, диета, курение, употребление алкоголя, совместно применяемые препараты, этническая принадлежность). Если у изучаемых пациентов совместно применяются другие препараты, во время анализа данных следует провести тщательную оценку их влияния на ФК или ФД. Для препаратов, метаболизируемых ферментами, которые, как известно, обладают генетическим полиморфизмом (например, CYP450, 2D6 или 2C19), спонсор должен учитывать метаболический статус включенных субъектов при анализе результатов исследования. В дополнение к стандартным клиническим обследованиям, проводимым перед включением, спонсорам и заявителям настоятельно рекомендуется выполнить оценку печеночного кровотока и/или собственного (истинного) клиренса с использованием соответствующих маркеров.

В исследование должно быть включено достаточное количество субъектов, по крайней мере, по восемь субъектов в контрольной группе и группе с нарушениями средней степени, чтобы получить поддающиеся оценке данные.

## 2. Прием препарата

Клиническое исследование для изучения влияния нарушения функции печени на распределение лекарственного препарата в зависимости от обстоятельств может быть спланировано как исследование с однократным приемом или с многократным приемом, с оценкой ФК исходного лекарственного препарата и любого активного метаболита(ов). В исследовании с многократным приемом оценку ФК целесообразно проводить в равновесном состоянии. Исследование с однократным приемом может быть приемлемым для случаев, когда предварительные данные указывают на то, что ФК при многократном приеме точно предсказывается на основании данных однократного приема как для исходного лекарственного препарата, так и для активных метаболитов. Это будет иметь место, когда лекарственный препарат и активные метаболиты демонстрируют

линейную и не зависящую от времени ФК в концентрациях, ожидаемых у исследуемых пациентов. Исследование с многократным приемом желательно, когда известно, что препарат или активный метаболит демонстрируют нелинейную или зависящую от времени ФК. Хотя в качестве подходящей дозы для применения в исследовании, как правило, рекомендуется запланированная терапевтическая доза, сниженная доза может быть подходящей для пациентов с нарушениями функции печени, если существует озабоченность по поводу токсичности препарата у пациентов с повышенной концентрацией в крови. Если для лекарственного препарата предлагается более одного пути введения, в исследовании следует использовать тот путь, который дает максимальную информацию о влиянии нарушения функции печени на выведение лекарственного препарата-кандидата.

### 3. Отбор и анализ образцов

Длительность отбора крови должна быть достаточной для определения конечного периода полувыведения лекарственного препарата и его активного метаболита(ов), с учетом того, что это время может быть увеличено у пациента по сравнению с контрольной популяцией. Для препаратов, которые в значительной степени экстрагируются печенью (степень экстракции > 0,7) и которые в значительной степени связываются с белками плазмы (несвязанная фракция <10 процентов), Агентство рекомендует определять несвязанную фракцию, по крайней мере, на образцах с остаточной и максимальной концентрацией в плазме. Параметры клиренса и объема надлежащим образом выражаются как в виде несвязанных, так и общих концентраций лекарственного препарата в плазме/сыворотке/крови. Аналитические методы должны обладать достаточной чувствительностью и специфичностью, чтобы обеспечить возможность анализа исходного лекарственного препарата и его активного метаболита(ов). Что касается препаратов со стереохимическими свойствами, заслуживают рассмотрения стереоселективность метаболизма препарата и связывания энантиомеров с белками (FDA 1992).

#### С. Подход популяционной ФК

Анализ популяционной ФК в фазах 2 и 3 может быть полезен для оценки влияния измененной функции печени (как ковариат) на ФК, если (1) эти пациенты не исключены из исследований фазы 2 и 3 и (2) имеется достаточно собранной ФК информации о пациентах, чтобы достаточно хорошо их охарактеризовать. Если используется подход популяционной ФК, пациенты в исследованиях фазы 2 и 3 должны быть оценены на предмет энцефалопатии, асцита, сывороточного билирубина, сывороточного альбумина и протромбинового времени (параметры классификации Чайлд-Пью) или аналогичной группы показателей функции печени. Исследование популяционной ФК должно включать следующие элементы:

- Заранее запланированный анализ влияния печеночной недостаточности;
- Соответствующая оценка степени тяжести заболевания печени;
- Достаточное количество пациентов и достаточное представление всего диапазона функции печени, чтобы исследование могло выявить достаточно большие различия ФК, которые бы потребовали коррекции режима дозирования;
- Измерение концентраций несвязанного лекарственного препарата, когда это необходимо;
- Измерение исходного препарата и активного метаболита(ов).

Данные элементы важны, если спонсор намеревается использовать результаты для подтверждения вывода о том, что для пациентов с нарушениями функции печени коррекция режима дозирования не требуется. Более подробная информация о дизайне и проведении исследований популяционной ФК содержится в руководстве<sup>12</sup>.

#### Д. Фармакодинамические оценки

Фармакодинамические оценки могут быть полезны в исследованиях, предназначенных для оценки влияния измененной функции печени, особенно если данные «концентрация-ответ» недоступны или если есть опасения, что изменение функции печени может повлиять на ФД ответ. Выбор конечных ФД точек должен быть основан на фармакологических характеристиках препарата и его активных метаболитов.

#### 2.2.4 Анализ данных

Основная цель анализа данных – оценить влияние печеночной недостаточности на ФК лекарственного препарата и его активных метаболитов и, если возможно, соотнести конкретный показатель функции печени или группу функций (например, Чайлд-Пью) с соответствующим показателем или параметром ФК, таким как площадь под кривой концентрации в плазме (AUC). На основании этой информации могут быть разработаны рекомендации по режиму дозирования у пациентов с нарушением функции печени.

#### А. Оценка параметров

Для оценки показателей или параметров, описывающих ФК лекарственного препарата и его активных метаболитов, следует проанализировать данные о концентрации в плазме (например, AUC, максимальная концентрация ( $C_{max}$ ), кажущийся клиренс (CL/F), почечный и непочечный клиренс ( $CL_R$  и  $CL_{NR}$ ), кажущийся объем распределения ( $Vd_z$  или  $Vd_{ss}$ ), конечный период полувыведения ( $t_{1/2}$ )). В соответствующих случаях, показатели и параметры могут быть выражены в пересчете на несвязанные концентрации (например, кажущийся клиренс в отношении концентрации несвязанного препарата ( $CL_U/F = \text{Доза}/AUC_U$ , где индекс «U» обозначает несвязанный препарат). Для оценки параметров могут использоваться некомпартментные и/или компартментные подходы к моделированию.

#### В. Взаимосвязь между показателями функции печени и ФК

В отличие от подходов, связывающих показатели почечной недостаточности с распределением лекарственного препарата, накопленный опыт показывает, что было трудно разработать показатель или группу показателей функции печени, которые прогнозируют изменения ФК лекарственного препарата. Тем не менее, взаимосвязь между нарушениями функции печени (например, печеночный кровоток, концентрация сывороточного альбумина, протромбиновое время или суммирующие баллы нарушения, такие как Чайлд-Пью) и выбранными фармакокинетическими параметрами (например, общий клиренс, теоретический (пероральный) клиренс, кажущийся объем распределения, несвязанный клиренс или нормализованная по дозе площадь под кривой несвязанная концентрация-время) следует искать, используя линейные и нелинейные модели. Для непрерывных переменных, описывающих печеночную недостаточность и ФК параметры, подходит регрессионная модель (регрессионный подход), при

<sup>12</sup> Population Pharmacokinetics (FDA 1999).

понимании того, что некоторые корреляции будут зависеть от категориальных переменных (например, Чайлд-Пью). Обычно результаты моделирования включают оценки параметров выбранной модели и показатели их точности (стандартные ошибки или доверительные интервалы). Для оценки приемлемости модели также желательны оценки ошибок прогноза.

#### С. Разработка рекомендаций по режиму дозирования

Основная цель исследования печеночной недостаточности – разработать рекомендации по режиму дозирования, чтобы пациенты и практикующие врачи могли соответствующим образом изменить дозу и интервал дозирования при наличии заболевания печени, при этом еще раз стоит отметить, что последующее тщательное титрование и наблюдение имеют решающее значение в этой уязвимой популяции. Если возможно, также в рекомендациях по режиму дозирования важно указать, что печеночная недостаточность не влияет на ФК препарата. Чтобы прийти к такому выводу, предпочтительнее использовать подход, основанный на доверительных интервалах, а не на критерии значимости.

Общий подход к разработке рекомендаций по режиму дозирования основывается на следующих соображениях:

– Если влияние печеночной недостаточности на ФК лекарственного препарата очевидно (например, двукратное или большее увеличение AUC), в ОХЛП/ИМП следует рекомендовать коррекцию режима дозирования. Следует отметить, что для пролекарств (т.е. препаратов с активностью, в основном, обусловленной метаболитом, продуцируемым печенью), возможно, что у пациентов с печеночной недостаточностью доза будет увеличена или интервал между дозами будет сокращен.

– Вывод об отсутствии влияния (действительно, отсутствие клинически значимого влияния) печеночной недостаточности на ФК препарата обычно подтверждается установлением одного из следующих условий: (1) определение границ отсутствия эффекта до проведения исследований, основанных на информации, доступной для исследуемого препарата (например, исследования «доза-ответ» и/или «концентрация-ответ»), или (2) использование стандартных 90 процентных доверительных интервалов для 80–125 % для AUC и  $C_{max}$ , при отсутствии другой информации для определения иного интервала эквивалентности. FDA признает, что документальное подтверждение того, что ФК параметр остается в границах отсутствия влияния 80–125 %, будет очень сложно, учитывая небольшое количество субъектов, обычно участвующих в исследованиях печеночной недостаточности. Однако, если более широкая граница может быть подтверждена клинически, может быть возможным вывод об отсутствии необходимости в коррекции режима дозирования.

#### 2.2.5 ОХЛП/ИМП

ОХЛП/ИМП должна отражать данные, относящиеся к влиянию печеночной недостаточности на ФК и ФД лекарственного препарата (если они известны). Несмотря на то, что многочисленные изменения истинных характеристик лекарственного препарата и влияние печеночной недостаточности на эффективность лекарственного препарата исключают простое описание в ОХЛП/ИМП таких препаратов, в целом доза лекарственного препарата должна быть уменьшена в соответствующей популяции (Чайлд-Пью), для которой показано значительное нарушение клиренса. В зависимости от применения



препарата и терапевтического диапазона, а также степени воздействия на клиренс препарат может быть противопоказан при печеночной недостаточности тяжелой степени (по Чайлд-Пью) или применяться с большой осторожностью. И наоборот, если результаты не показывают значительного ухудшения клиренса препарата в группе с нарушениями средней степени тяжести, препарат может приниматься при печеночной недостаточности легкой и средней степени без какого-либо изменения дозы. В ОХЛП/ИМП обычно указывается применение препарата с осторожностью при печеночной недостаточности тяжелой степени, если препарат имеет значительный печеночный клиренс и нет данных, подтверждающих указание меньшего ограничения в ОХЛП/ИМП.

Если исследование не проводится по причинам, перечисленным в п. 2.2. В, в ОХЛП/ИМП должно быть указано, что влияние печеночной недостаточности не изучалось, и эффекты, требующие коррекции режима дозирования, для предлагаемого препарата маловероятны. Более подробные рекомендации по изложению информации в ОХЛП/ИМП представлены в разделах ниже.

#### А. Клиническая фармакология

##### 1. Подраздел «Фармакокинетика»

Информация в этом подразделе ОХЛП/ИМП должна включать:

- Механизм выведения печенью (например, ферментные пути, глюкуронизация, экскреция с желчью);
- Процент препарата, который выводится этими механизмами (например, метаболизм, экскреция с желчью);
- Распределение активных метаболитов у пациентов с нарушением функции печени, если применимо;
- Влияние печеночной недостаточности на связывание исходного лекарственного препарата и метаболитов с белками, если применимо.
- Если применимо, описание влияния нарушения функции печени на стереоспецифическое распределение энантиомеров рацемического лекарственного препарата, если есть доказательства дифференциальной стереоизомерной активности или токсичности;

##### 2. Подраздел «Особые популяции пациентов»

На основании исследований, проведенных в соответствии с рекомендациями настоящего руководства, или приемлемой альтернативы, информация в этом подразделе ОХЛП/ИМП должна включать:

- Краткое описание фармакокинетических изменений, обнаруженных у пациентов с нарушением функции печени;
- Обсуждение любых вопросов изменения ФД и коррекции режима дозирования, необходимой для пациентов с печеночной недостаточностью;
- Ссылка на разделы «С осторожностью»/«Особые указания (и меры предосторожности при применении)»/«Противопоказания» и «Способ применения и дозы/Режим дозирования и способ применения».

Ниже приведены примеры подходящих формулировок текста данного раздела ОХЛП/ИМП.

#### а) Если исследования не показали влияния изменения функции печени

Самая простая ситуация связана с препаратами, для которых были проведены исследования нарушения функции печени, и было отмечено незначительное или нулевое влияние на ФК или ФД.

В исследовании, в котором сравнивались [X] пациентов с нарушениями функции печени средней степени (по классификации Чайлд-Пью) с [X] пациентов контрольной группы, ФК/ФД \_\_\_\_\_ не изменялась у пациентов с печеночной недостаточностью при однократном приеме/многократном приеме.

б) Если исследования показали влияние изменения функции печени

Для препаратов, на ФК или ФК которых нарушение функции печени оказывает влияние, следующая фраза может быть изменена в зависимости от обстоятельств, в соответствии с тем, что известно о лекарственном препарате (например, рацемат с различной активностью стереоизомеров, активным или токсичным метаболитом) и результатами исследований, проведенных в соответствии с данным руководством.

Распределение \_\_\_\_\_ сравнивалось у пациентов с нарушением функции печени и у субъектов с нормальной функцией печени. Общий клиренс [несвязанного, если применимо] \_\_\_\_\_ / метаболита был снижен на \_\_\_% у пациентов с нарушениями функции печени средней степени (по классификации Чайлд-Пью). Период полувыведения \_\_\_\_\_ / метаболита увеличивается на \_\_\_ у пациентов с нарушениями функции печени средней степени. Нарушение функции печени [влияет / не влияет] на связывание с белками \_\_\_\_\_ / метаболита. При длительном применении препарат / метаболит накапливаются до степени \_\_\_ у пациентов с нарушением функции печени. Доза должна быть уменьшена у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени, принимающими \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_ [противопоказан / следует применять с большой осторожностью] при нарушении функции печени тяжелой степени (см. разделы «С осторожностью»/«Особые указания (и меры предосторожности при применении)»/«Противопоказания» и «Способ применения и дозы/Режим дозирования и способ применения»).

с) Если исследования в популяции с измененной функцией печени не проводились

В случаях, когда популяция с печеночной недостаточностью не исследовалась, в качестве основы для информации в ОХЛП/ИМП рекомендуются следующие формулировки:

Вариант 1: При отсутствии влияния печени на выведение соединения

Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику \_\_\_\_\_ не оценивалось. Поскольку более 90% дозы препарата выводится с мочой в неизменном виде, не ожидается, что нарушение функции печени окажет существенное влияние на выведение \_\_\_\_\_.

Вариант 2: При ограниченном (менее 20 процентов) выведении через печень

Широкий терапевтический диапазон

Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику \_\_\_\_\_ не оценивалось. Поскольку более 90% дозы препарата выводится с мочой в неизменном виде, не ожидается, что нарушение функции печени приведет к небезопасной системной экспозиции \_\_\_\_\_.

Узкий терапевтический диапазон

Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику \_\_\_\_\_ не оценивалось. Поскольку обычные дозы препарата близки к дозам, которые могут вызвать побочные эффекты, и имеются *in vitro* или *in vivo* доказательства вклада печени в элиминацию \_\_\_\_\_, печеночная недостаточность может привести к усилению экспозиции и, возможно, увеличению количества побочных эффектов.

Пациентам с нарушением функции печени может потребоваться уменьшение доз \_\_\_\_\_ или более длительные интервалы между приемами. При использовании \_\_\_\_\_ важно тщательное наблюдение за пациентами с нарушением функции печени (см. разделы «С осторожностью»/«Особые указания (и меры предосторожности при применении)», «Противопоказания» и «Способ применения и дозы/Режим дозирования и способ применения»).

Вариант 3: При существенном (более 20 процентов) выведении через печень Широкий терапевтический диапазон

Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику \_\_\_\_\_ не оценивалось. Поскольку имеются *in vitro* или *in vivo* доказательства значительного вклада печени в элиминацию \_\_\_\_\_, можно ожидать, что печеночная недостаточность окажет значительное влияние на фармакокинетику \_\_\_\_\_. Следует соблюдать осторожность при применении \_\_\_\_\_ у этой популяции пациентов. Пациентам с нарушением функции печени может потребоваться уменьшение доз \_\_\_\_\_ или более длительные интервалы между приемами (см. разделы «С осторожностью»/«Особые указания (и меры предосторожности при применении)», «Противопоказания» и «Способ применения и дозы/Режим дозирования и способ применения»).

Узкий терапевтический диапазон

Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику \_\_\_\_\_ не оценивалось. Поскольку имеются *in vitro* или *in vivo* доказательства значительного вклада печени в элиминацию \_\_\_\_\_, можно ожидать, что печеночная недостаточность окажет значительное влияние на фармакокинетику \_\_\_\_\_. Следует избегать применения \_\_\_\_\_ или применять его с большой осторожностью у этой популяции пациентов (см. разделы «С осторожностью»/«Особые указания (и меры предосторожности при применении)», «Противопоказания» и «Способ применения и дозы/Режим дозирования и способ применения»).

Вариант 4: При неизвестном выведении через печень

В этих обстоятельствах следует считать, что соединение активно метаболизируется, и использовать указанный выше формат.

В. С осторожностью/Особые указания/Меры предосторожности

Применение у пациентов с нарушением функции печени: если последствия нарушения функции печени приводят к клинически важным изменениям ФК или ФД препарата, эту информацию следует включить в раздел «С осторожностью/Особые указания (и меры предосторожности при применении)» ОХЛП/ИМП со ссылкой на раздел «Способ применения и дозы/Режим дозирования и способ применения». Если нет информации о ФК у пациентов с нарушением функции печени, но известно, что препарат имеет узкий терапевтический диапазон, следует включить соответствующую информацию в разделы «С осторожностью/Особые указания (и меры предосторожности при применении)» или «Противопоказания».

С. Способ применения и дозы

При необходимости, рекомендуются следующие фразы:

Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику или фармакодинамику \_\_\_\_\_ (если они известны) достаточно мало, поэтому коррекция режима дозирования не требуется.

В случаях, когда нарушение функции печени требует коррекции режима дозирования, следует указать соответствующую информацию.

Особое внимание следует уделять комбинированным лекарственным препаратам. Разумно рекомендовать коррекцию режима дозирования в соответствии со степенью нарушения функции печени, если имеется достаточная информация, указывающая на то, что нарушение функции печени влияет на фармакокинетику отдельных компонентов аналогичным образом. В ситуациях, к которым это не относится, необходимо включить следующее заявление:

Поскольку дозы этой фиксированной комбинации невозможно индивидуально титровать, а нарушение функции печени приводит к снижению клиренса компонента А в гораздо большей степени, чем компонента В, комбинированный препарат обычно не следует применять пациентам с нарушением функции печени (см. разделы «С осторожностью»/«Особые указания (и меры предосторожности при применении)»).

В некоторых случаях, когда доступны различные сочетания дозировок комбинированного препарата, может оказаться возможным направить врачей на комбинацию с меньшей дозировкой компонента, выводимого через печень.

### **3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Выполнен анализ, обобщение и систематизация сведений существующей нормативно-правовой базы экспертизы лекарственных средств в Российской Федерации (РФ), Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) и за рубежом (в Европейском союзе (ЕС) и Соединенных Штатах Америки США)), методических руководств и опыта экспертизы лекарственных средств. В результате получено обоснование надлежащих методологических подходов к планированию клинических фармакокинетических исследований и критериев оценки фармакокинетики лекарственных средств у пациентов с нарушением функции печени и почек.

Подготовленный вариант рекомендаций позволит разработчикам оптимизировать программу разработки отечественных лекарственных препаратов, гармонизировать требования с ведущими мировыми регуляторами (EMA, FDA), и использовать экспертному составу учреждения четкие правила оценки программ клинической разработки новых лекарственных препаратов.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function. EMA/CHMP/83874/2014 / EMA; 2015. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-decreased-renal-function\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-decreased-renal-function_en.pdf) (дата обращения: 12/03/2021). – Текст : электронный.
2. Questions & Answers: positions on specific questions addressed to the Pharmacokinetics Working Party (PKWP). EMA/CHMP/618604/2008 / EMA; 2015. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-answers-positions-specific-questions-addressed-pharmacokinetics-working-party\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-answers-positions-specific-questions-addressed-pharmacokinetics-working-party_en.pdf) (дата обращения: 12/03/2021). – Текст : электронный.
3. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. FDA-2010-D-0133 / FDA; 2020. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pharmacokinetics-patients-impaired-renal-function-study-design-data-analysis-and-impact-dosing-and> (дата обращения: 12/03/2021). – Текст : электронный.
4. Regulatory Perspectives on Designing Pharmacokinetic Studies and Optimizing Labeling Recommendations for Patients with Chronic Kidney Disease. / L. Zhang, N. Xu, S. Xiao et al. – Текст : непосредственный // J Clin Pharmacol. – 2012. – 52. – 1 Suppl. – 70S – 90S.
5. Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects with Renal Impairment. / C. Granhall, F. L. Søndergaard, M. Thomsen et al. – Текст : непосредственный // Clin Pharmacokinet. – 2018. – Dec. – 57. – 12. – P. 1571–1580.
6. Assessment of Hepatic Impairment and Implications for Pharmacokinetics of Substance Use Treatment. / A. H. Talal, C. S. Venuto, I. Younis. – Текст : непосредственный // Clin Pharmacol Drug Dev. – 2017. – Mar. – 6. – 2. – P. 206–212.
7. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function. EMA/CHMP/2339/02 / EMA; 2005. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-impaired-hepatic-function\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-impaired-hepatic-function_en.pdf) (дата обращения: 12/03/2021). – Текст : электронный.
8. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. FDA-1999-D-0063 / FDA; 2003. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pharmacokinetics-patients-impaired-hepatic-function-study-design-data-analysis-and-impact-dosing-and> (дата обращения 12.03.2021). – Текст : электронный.
9. R. D. Simplified Calculation of Body Surface Area.–Текст : непосредственный // N Engl J Med. – 1987. – 317. – 1098.
10. D. Dubois. A Formula to Estimate the Approximate Surface Area if Height and Weight Be Known. / E. F Dubois.–Текст : непосредственный // Arch Intern Med. – 2016. – 17. – P. 863 – 871.
11. D. W. Cockcroft. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. / M. H. Gault.–Текст : непосредственный // Nephron.– 1976.– 16.–1.– P. 31 – 41.
12. M. P. Pai. Estimating the Glomerular Filtration Rate in Obese Adult Patients for Drug Dosing. – Текст : непосредственный // Advances in Chronic Kidney Disease. – 2010. – 17. – 5. – e53 – e62.
13. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). / A. S. Levey, L. A. Stevens, C.

H. Schmid et al. – Текст : непосредственный // Ann Intern Med. – 2009. – 150. – 9. – P. 60 – 4612.

14. J. Q. Hudson. Pragmatic Use of Kidney Function Estimates for Drug Dosing: The Tide is Turning. / T. D. Nolin. – Текст : непосредственный // Advances in Chronic Kidney Disease. – 2018. – 25. – 1. – P. 14 – 20.

15. Drug Dosing Consideration in Patients With Acute and Chronic Kidney Disease: A Clinical Update From Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). / G. R. Matzke, G. R. Aronoff, A. J. Atkinson et al. – Текст : непосредственный // Kidney International. – 2011. – 80. – 11. – P. 1122–1127.

16. Clarification on Precision Criteria to Derive Sample Size When Designing Pediatric Pharmacokinetic Studies. / Y. Wang, P. R. Jadhav, M. Lala et al. – Текст : непосредственный // J ClinPharmacol. – 2012. – 52. – 10. – P. 1601 – 1606.

17. Pharmacokinetics Assessment in Patients Receiving Continuous RRT: Perspectives from Kidney Health Initiative. / T. D. Nolin, G. R. Aronoff, W. H. Fissell et al. – Текст : непосредственный // Clin J Am SocNephrol. – 2015. – 10. – 1. – P. 159–164.

18. Figg WD, Dukes GE, Lesesne HR, Carson SW, Songer SS, Pritchard JF, Hermann DJ, Powell JR, and Hak LJ, Comparison of quantitative methods to assess hepatic function: Pugh's classification, indocyanine green, antipyrine, and dextromethorphan, Pharmacother 15:693-700, 1995.

19. Testa R, Cagliaris S, Risso D, et al., Monoethylglycinexylidide formation measurement as a hepatic function test to assess severity of chronic liver disease, Am J Gastroenterol 1997; 92:2268-73.

20. Tang H-S, Hu OY-P, Assessment of liver function using a novel galactose single point method, Digestion 1992; 52:222-31.

21. Zakim D and Boyer TD, Hepatology, A Textbook of Liver Disease, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1996.

22. Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, Fisher LD, Langworthy A, Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making, Hepatology 1989; 10:1-7.

23. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FLJr, Mezey E, White RI, Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis, Gastroenterology 1978; 75:193-9.