

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ»  
(ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)

**Руководство**  
**по экспертизе лекарственных средств для медицинского применения**  
**(отдельных групп)**

Руководство рассмотрено, одобрено и рекомендовано к утверждению на заседании секции № 2 Ученого совета ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (протокол № 2 от 14 октября 2021 г.)

Руководство утверждено и введено в действие приказом ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 422 от 08.12.2021 г.

Москва 2021

## СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ .....	344
ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ .....	346
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	347
Глава 1 Доклиническая и клиническая разработка препаратов, применяемых для лечения ряда аутоиммунных препаратов (анкилозирующего спондилита) .....	349
Введение .....	349
1.1 Выбор пациентов для проведения клинических исследований .....	352
1.1.1 Анкилозирующий спондилит .....	353
1.1.2 Нерентгенологический аксиальный спондилоартрит .....	353
1.1.3 Исходная характеристика исследуемой популяции .....	354
1.2 Оценка эффективности лекарственного средства .....	356
1.2.1 Первичные конечные точки для оценки эффективности терапии .....	357
1.2.2 Вторичные конечные точки для оценки эффективности терапии .....	358
1.3 Методы оценки критериев эффективности .....	359
1.4 Дизайн исследования .....	363
1.4.1 Фармакологические исследования .....	363
1.4.2 Терапевтические исследования .....	364
1.5 Характеристика профиля безопасности лекарственного средства ....	368
1.5.1 Специфические нежелательные реакции .....	368
1.5.2 Долгосрочные побочные эффекты .....	368
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ .....	370
Глава 2 Оценка фармакокинетики препаратов у особых групп пациентов	374
Введение .....	374
2.1 Основные положения .....	375
2.1.1 Пациенты с нарушением функции почек .....	378
2.1.2 Пациенты с нарушением функции печени .....	386
2.1.3 Пожилой возраст .....	392
2.1.4 Гендерные различия .....	395

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ .....	401
ПРИЛОЖЕНИЕ А Показатели функции печени .....	407
ПРИЛОЖЕНИЕ Б Примеры подходящих формулировок текста ОХЛП/ИМП в отношении данных о печеночной недостаточности .....	408
ПРИЛОЖЕНИЕ В Фармакокинетический скрининг .....	414
ПРИЛОЖЕНИЕ Г Оценка взаимодействия сопутствующих заболеваний	417
Глава 3 Доклиническая оценка безопасности при разработке лекарственных средств для детей .....	420
Введение .....	420
3.1 Доклинические данные необходимые для начала клинических исследований с участием детей .....	422
3.2 Обоснование необходимости дополнительных доклинических исследований безопасности на неполовозрелых животных .....	424
3.2.1 Клинические данные .....	424
3.2.2 Ключевые факторы для оценки соотношения польза/риск .....	425
3.3 Доклинические данные по безопасности .....	429
3.4 Оценка целесообразности проведения дополнительных исследований на неполовозрелых животных .....	430
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ .....	433
ПРИЛОЖЕНИЕ А Математическое моделирование и прогнозирование фармакологических эффектов на животных с целью оценки ключевых факторов риска и конечных точек при планировании клинических исследований с участием особых популяций .....	435
ПРИЛОЖЕНИЕ Б Развитие органов и систем человека и экспериментальных животных в зависимости от возраста .....	439

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Представленное Руководство является продолжением работы ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, начатой более 6 лет назад, по подготовке материалов для систематизации экспертных подходов к оценке регистрационных досье лекарственных препаратов в части доклинических и клинических исследований. Предыдущий опыт позволяет признать необходимость подготовки подобных сборников рекомендаций, которые позволяют внести определенность в спектр требований для разработки новых лекарственных препаратов. Административные требования, представленные в нормативно-правовых актах, не могут в полной мере определять особенности решения частных вопросов, для ответов на которые разрабатываются научные рекомендации, использующие прикладную научную терминологию и научную методологию. В Руководстве в ряде случаев не дается однозначных сценариев, но выделяется спектр возможностей, выбор из которых определяется особенностями частного случая. Польза Руководства очевидна как для разработчиков лекарственных препаратов, так и для экспертного состава ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

Включенные главы представляют собой в большой мере адаптацию требований и рекомендаций ведущих регуляторов фармацевтических рынков ЕМА (Европейское агентство по лекарственным средствам) и FDA (Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств). В тоже время существует и ряд особенностей, свойственных национальным подходам. Формирование подобного приоритета в отношении научного взгляда ведущих мировых регуляторов фармацевтических рынков, очевидно, связан как с актуальным состоянием развития этой профессиональной области в мире, так и со стремлением к гармонизации требований, в том числе в рамках единых подходов в странах ЕАЭС. Кроме того, научные принципы и логика доказательств пользы и рисков

применения препаратов в целом едины, как знания и принципы в различных научных областях.

В Руководстве представлены актуальные вопросы разработки лекарственных препаратов, применяемых в ревматологии. Включены главы по оценке фармакокинетики препаратов у особых групп пациентов и по доклинической оценке безопасности при разработке лекарственных средств для детей.

## ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

- Аксиальный спондилоартрит – хроническое воспалительное заболевание, которое затрагивает в первую очередь крестцово-подвздошные суставы и осевой скелет
- Клиническое фармакокинетическое исследование – исследовательская работа, проводимая у человека в целях установления безопасности и (или) эффективности лекарственных препаратов и направленная на изучение абсорбции, распределения, метаболизма или выведения одного или более лекарственных препаратов
- Оригинальный препарат – лекарственный препарат с новым действующим веществом, который был первым зарегистрирован и размещен на мировом фармацевтическом рынке, на основании досье, содержащего результаты полных доклинических (неклинических) и клинических исследований, подтверждающих его качество, безопасность и эффективность
- Особые группы пациентов – применительно к данной НИР под особыми группами пациентов понимаются такие популяции пациентов как пожилые, с почечной недостаточностью, печеночной недостаточностью, мужчины, женщины
- Эффективность лекарственного препарата – характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности

## ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

Анти-ИЛ17	–	антитела к интерлейкину-17
Анти-ФНО	–	антитела к фактору некроза опухоли
АС	–	анкилозирующий спондилит
аксСПА	–	аксиальный спондилоартрит
БЭ	–	биоэквивалентность
ВАШ	–	визуальная аналоговая шкала
ГОСТ	–	государственный стандарт
ДКИ	–	доклиническое исследование
ЕАЭС	–	Евразийский экономический союз
ЕС	–	Европейский союз
ИМП	–	инструкция по медицинскому применению
КИ	–	клиническое исследование
ЛВ	–	листок-вкладыш
ЛП	–	лекарственный препарат
ЛС	–	лекарственное средство
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
НЗПТ	–	непрерывная заместительная почечная терапия
НИР	–	научно-исследовательская работа
НПВП	–	нестероидные противовоспалительные средства
ОХЛП	–	общая характеристика лекарственного препарата
ПГД	–	прерывистый гемодиализ
ППТ	–	площадь поверхности тела
рСКФ	–	расчетная скорость клубочковой фильтрации
СОЭ	–	скорость оседания эритроцитов
США	–	Соединенные Штаты Америки
ФЗ	–	Федеральный Закон
ФК	–	фармакокинетика

ФД	– фармакодинамика
ЦНС	– центральная нервная система
ADME	– Absorption Distribution Metabolism Excretion
ASAS	– Assessment in SpondyloArthritis International Society
ASDAS	– Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
AUC	– площадь под кривой «концентрация-время»
BASDAI	– Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
$C_{\max}$	– максимальная концентрация в плазме крови
$C_{\min}$	– минимальная концентрация в плазме крови
EMA	– Европейское медицинское агентство
FDA	– Food and Drug Administration
HLA-B27	– человеческий лейкоцитарный антиген
mNY	– Модифицированные Нью-Йоркские классификационные критерии
$t_{\max}$	– время достижения максимальной концентрации
$t_{1/2}$	– период полувыведения
CL <sub>cr</sub>	– расчетный клиренс креатинина
CL/F	– кажущийся клиренс
CL <sub>R</sub>	– почечный клиренс
V <sub>d<sub>ss</sub></sub>	– объем распределения



## **Глава 1 Доклиническая и клиническая разработка препаратов, применяемых для лечения ряда аутоиммунных препаратов (анкилозирующего спондилита)**

Исполнители: д-р мед. наук, Горячев Д.В., канд. мед. наук. Тельных М.Ю.

### **Введение**

Спондилоартриты – это группа заболеваний, характеризующихся общими клиническими и генетическими особенностями, в которую включают анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит, артрит/спондилит с воспалительным заболеванием кишечника, реактивный артрит, а также недифференцированный артрит. Наиболее характерным фактором риска, общим для этих заболеваний и связанным с генетическими особенностями пациентов, является присутствие в крови человеческого лейкоцитарного антигена HLA-B27 [1].

АС является наиболее распространенным подтипом аксиального спондилоартрита. Как правило, АС развивается медленно, диагноз в среднем устанавливают спустя 8 лет с начала заболевания. Для диагностики используют Модифицированные Нью-Йоркские классификационные критерии 1984 г. (mNY) [2], включающие наличие рентгенологических признаков сакроилиита. Однако установлено, что тяжесть заболевания пациентов с аксиальным спондилоартритом (аксСПА) не зависит от наличия рентгенологических признаков сакроилиита [3]. В 2009 г. Международное общество по изучению спондилоартритов (Assessment in SpondyloArthritis International Society, ASAS) предложило критерии, которые позволяют диагностировать аксСПА в большей популяции на более ранних сроках заболевания, нежели при использовании критериев mNY. Диагноз «нерентгенологический аксСПА» может быть установлен по наличию клинических признаков аксСПА в сочетании с носительством HLA-B27 [4].

АксСПА представляет собой хроническое воспалительное заболевание, которое затрагивает в первую очередь крестцово-подвздошные суставы и осевой скелет. Это в значительной степени генетически обусловленное заболевание, которое имеет сильную ассоциацию с носительством HLA-B27. Распространенность аксСПА среди европейского населения (включая АС и нерентгенологические формы) достигает 0,4%, частота АС оценивается в ~75% от общего числа аксСПА. Хотя АС чаще встречается у мужчин (соотношение мужчин и женщин оценивается в 2:1 – 3:1), женщины несколько чаще страдают нерентгенологическим аксСПА. АксСПА, как правило, имеет более тяжелое течение у мужчин, у которых в патологический процесс чаще вовлечен позвоночник [5].

Первая манифестация аксСПА обычно возникает в позднем подростковом или раннем взрослом возрасте (средний возраст начала заболевания 26 лет) и редко – после 45 лет. Клинические проявления включают боль в пояснице с преобладанием ночных болей, утреннюю скованность и нарушение физической функции. Могут возникать боль в груди, боль и отек периферических суставов и внесуставная болезненность, а также некоторые внесуставные проявления (передний увеит, псориаз, воспалительные заболевания кишечника). Возможны нарушения сердечной проводимости, развитие заболеваний аортального клапана или почек, главным образом в форме вторичного почечного амилоидоза.

АксСПА сопровождается выраженным болевым синдромом и приводит к инвалидизации пациента. Функциональные ограничения связаны с воспалением на ранних стадиях заболевания, они усиливаются с течением заболевания из-за образования новой костной ткани. В целом большинство пациентов способны поддерживать функциональную работоспособность, однако у некоторых пациентов заболевание прогрессирует, и в молодом возрасте развивается анкилоз. Достоверных прогностических параметров, кроме раннего рентгенологического прогрессирования, не существует, но мужской пол, признаки воспаления, выявляемые методом магнитно-

резонансной томографии (МРТ) в крестцово-подвздошных суставах и позвоночнике, повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) и поражение тазобедренного сустава на ранних сроках течения заболевания связаны с неблагоприятным прогнозом [6].

Согласно клиническим рекомендациям, первую линию терапии при аксСПА составляют физиотерапия и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Физиотерапия способствует увеличению подвижности позвоночника, уменьшению болевого синдрома и скованности. НПВП используют для контроля боли с хорошим эффектом у 50–70% пациентов с аксСПА. Таким образом, благодаря высокой симптоматической эффективности и возможному болезнь-модифицирующему действию НПВП считаются препаратами выбора для большинства пациентов с аксСПА. Если длительная терапия НПВП удовлетворительно переносится, то эти препараты обычно сохраняют в качестве фоновой терапии у пациентов с неполным ответом [6].

При воспалении крестцово-подвздошных или периферических суставов может использоваться внутрисуставное введение кортикостероидов. Традиционные болезнь-модифицирующие антиревматические препараты ограничено применяются для лечения аксСПА за исключением сульфасалазина, который продемонстрировал некоторое влияние на периферические заболевания и внесуставные проявления, однако доказательств его положительного эффекта при тяжелом заболевании или у пациентов с существенным поражением позвоночника не получено [7]. Лечение биологическими лекарственными средствами (например, антитела к фактору некроза опухолей (анти-ФНО), антитела к интерлейкину-17 (анти-ИЛ-17)) рекомендуется пациентам с персистирующей высокой активностью заболевания, несмотря на традиционное применение НПВП и физиотерапии.

Цель работы – подготовка рекомендаций по клиническим исследованиям и оценке эффективности и безопасности лекарственных препаратов для системного лечения аксСПА.

За рубежом единственный формализованный свод требований к проведению клинических исследований (КИ) препаратов для лечения аксСПА принят только Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, ЕМА). Это руководство стало основой рекомендаций по объему и дизайну исследований в программе разработки рассматриваемых препаратов. Хотя данные рекомендации касаются разработки новых препаратов, принципиальные аспекты отбора пациентов для КИ актуальны и для планирования исследований воспроизведенных и биоаналогичных препаратов. Вопросы необходимой численности выборки пациентов для включения в КИ биоаналогичных препаратов для лечения АС рассмотрены в более ранних статьях [8].

Современные терапевтические подходы и подходы к классификации АС в Российской Федерации базируются на стратегиях, разработанных ведущими ревматологическими организациями: Американской коллегии по ревматологии (American College of Rheumatology, ACR) и Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR), в состав которых входят и российские специалисты. Таким образом, выработка согласованной позиции, в частности, по отношению к объему КИ, является важным шагом развития национальных регуляторных требований и создания руководства по проведению клинического изучения препаратов для лечения ревматических заболеваний на территории стран – членов Евразийского экономического союза.

### **1.1 Выбор пациентов для проведения клинических исследований**

АС и нерентгенологический аксСПА представляют собой формы аксСПА, единственным дифференцирующим клиническим признаком которых является наличие или отсутствие рентгенологического сакроилиита. У значительной части пациентов с аксСПА, диагноз которых не был подтвержден рентгенологически, в течение длительного времени заболевание не прогрессирует до АС даже при сохранении активности

патологического процесса [3]. Таким образом, предпочтительно, чтобы разрабатываемые препараты демонстрировали эффективность и безопасность как при терапии АС, так и в случае пациентов с не подтвержденным рентгенологически аксСПА.

Отбор пациентов для включения в КИ проводится в соответствии с общепринятыми классификационными критериями (возраст, пол, ограничение по функции почек и т.д.). Обе группы пациентов (аксСПА и АС) могут быть изучены в одном исследовании при условии, что каждая группа количественно репрезентативна, что позволит провести анализ подгрупп, а также оценить согласованность с результатами исследования в целом для обеих групп.

#### 1.1.1 Анкилозирующий спондилит

Общепринятыми критериями диагностики АС являются критерии mNY, характеризующиеся высокой специфичностью. Одним из основных признаков заболевания, согласно критериям, является симметричный сакроилеит [2].

#### 1.1.2 Нерентгенологический аксиальный спондилоартрит

Группу заболеваний, охватываемую термином «нерентгенологический аксСПА», определяют критерии ASAS 2009 г. [4]. Эти критерии были приняты для отбора в КИ пациентов, имеющих боли в спине воспалительного генеза и диагноз аксСПА. Основным недостатком критериев ASAS является высокая частота некорректного диагностирования нерентгенологического аксСПА при наличии специфических изменений, обнаруженных методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) [9]. Таким образом, пациенты могут быть включены в КИ препаратов для терапии аксСПА только в случае обоснованного исключения других заболеваний.

Могут быть введены дополнительные ограничения отбора пациентов для КИ. Так, например, в исследование могут быть включены только

пациенты с объективными признаками воспаления, установленными независимой централизованной оценкой МРТ, и повышением уровня СРБ, которое не может быть объяснено иными, кроме аксСПА, причинами. Уровень СРБ является важным маркером отбора пациентов, которые могут отвечать на терапию НПВП или анти-ФНО.

### 1.1.3 Исходная характеристика исследуемой популяции

Пациенты, включенные в КИ, должны быть должным образом охарактеризованы, в том числе должны быть указаны демографические характеристики, продолжительность заболевания с момента постановки диагноза и появления симптомов, предшествующая и сопутствующая терапия, диагностические действия, предпринятые перед включением пациентов в КИ (например, проведение скрининга, позволяющего выявить латентный туберкулез), сопутствующие заболевания, в том числе специфические заболевания, связанные с аксСПА (передний увеит, псориаз, воспалительные заболевания кишечника или сердечно-сосудистые заболевания – нарушения проводимости, поражение клапанов сердца).

Для выявления субпопуляций с различными соотношениями «польза – риск» исследуемого препарата могут быть учтены дополнительные параметры, например тяжесть и степень заболевания, активность заболевания, вовлечение спинного мозга и периферических суставов, отсутствие ответа на предыдущую терапию.

Пациенты должны быть охарактеризованы в зависимости от ответа на предыдущую терапию аксСПА. Целевыми группами пациентов, которые могут быть включены в КИ, являются группы пациентов, ранее не получавших / получавших биологические лекарственные препараты. Включение в группу, в которую входят пациенты с отсутствием или недостаточностью ответа на НПВП (наивные по отношению к терапии биологическими лекарственными препаратами), либо в группу с недостаточностью ответа на один или несколько биологических препаратов

требует строгой фиксации отсутствия ответа с указанием препарата, его дозы и продолжительности лечения.

Активность заболевания на момент включения пациента в исследование следует отличать от степени повреждения тканей и функциональной недостаточности или инвалидности пациента. Активность заболевания оценивают с помощью валидированных шкал BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) или ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) с учетом оценки степени проявления таких симптомов заболевания, как боль или скованность. Оценка заболевания пациентами может также осуществляться с помощью числовых рейтинговых шкал [10].

Для повышения объективности фиксации ответа на лечение в КИ включают пациентов, активность заболевания которых заметно выражена ( $ASDAS \geq 2,1$  или  $BASDAI \geq 4$  и оценка ночной/спинальной боли по рейтинговой шкале оценки (Numeric Rating Scale for Pain, NRS или визуальной аналоговой шкале (ВАШ))  $\geq 4$ ). До начала исследования следует определить предполагаемую длительность активной фазы заболевания, определить начальный уровень показателей, которые впоследствии могут быть использованы для контроля эффективности исследуемого препарата (концентрации маркеров воспаления, таких как СРБ или скорость оседания эритроцитов (СОЭ), наличие признаков воспаления по данным МРТ и др.).

Тяжесть заболевания определяется и такими параметрами, как степень необратимого структурного повреждения, вовлечение в патологический процесс периферических суставов и других органов, сопутствующие заболевания и невосприимчивость к предыдущему лечению. В настоящее время не существует комплексной системы оценки степени тяжести заболевания, учитывающей одновременно все отмеченные элементы.

Сопутствующее лечение аксСПА должно быть приостановлено до рандомизации пациентов, получающих постоянную дозу исследуемого препарата в течение достаточного периода времени.

Целесообразно провести анализ клинически наиболее значимых подгрупп с учетом известных прогностических факторов. Для снижения риска дисбаланса прогностических факторов, таких как предшествующее применение биологических лекарственных средств и/или степень активности, и/или наличие или отсутствие объективных признаков воспаления, определяемых методом МРТ и/или уровнем СРБ в крови, рекомендуется использовать стратифицированную рандомизацию. При возможности следует рассмотреть стратификацию отдельных популяций по наличию АС и нерентгенологического аксСПА.

## **1.2 Оценка эффективности лекарственного средства**

Цели терапии аксСПА можно классифицировать следующим образом:

- снижение выраженности симптомов и признаков заболевания, таких как боль и скованность;
- улучшение физической функции;
- замедление или предотвращение структурных повреждений.

Основная конечная точка эффективности будет зависеть от механизма действия препарата и предполагаемой терапевтической цели.

Ключевыми релевантными конечными точками во всех группах пациентов аксСПА являются снижение выраженности симптомов и признаков заболевания, а также улучшение / поддержание физической функции. Клинические аспекты могут быть оценены по отдельности или комплексно с использованием индексов, позволяющих выполнять оценку нескольких признаков одновременно. Следует отметить, что при использовании комбинированных индексов в качестве первичных или вторичных конечных точек приемлемы только валидированные составные конечные точки. Критерии ответа должны быть адекватно обоснованы, выбраны до начала исследования, а их пороговые значения должны быть заранее определены.



### 1.2.1 Первичные конечные точки для оценки эффективности терапии

В КИ может быть использована оценка по критериям ASAS (ASAS 20, ASAS 40), которые определяются как улучшение не менее чем на 20 или 40%, соответственно, по крайней мере трех из следующих параметров: общая оценка состояния пациента, оценка боли, физическая функция и утренняя скованность, воспаление (при условии отсутствия ухудшения по другим признакам) [11, 12]. В КИ ряда препаратов в качестве достаточной первичной конечной точки была принята доля пациентов, достигших ответа по критериям ASAS 20. Более выраженный клинический ответ, например критерии ASAS 40, рекомендуется использовать в качестве первичной конечной точки в КИ биологических лекарственных средств или препаратов новых терапевтических классов [13, 14].

Другие валидированные и общепринятые методы оценки активности заболевания и физической функции предполагают использование индекса активности ASDAS. Чтобы облегчить интерпретацию клинической значимости наблюдаемого эффекта, предпочтение отдается анализу частоты тех или иных ответов, а не оценке средних значений абсолютных изменений, однако в оценке результатов исследования следует предусмотреть и то, и другое. В зависимости от значения показателя ASDAS заболевание квалифицируют по четырем степеням активности: неактивное ( $ASDAS < 1,3$ ), низкое (от  $\geq 1,3$  до  $< 2,1$ ), высокое (от  $\geq 2,1$  до  $\leq 3,5$ ) и очень высокое ( $> 3,5$ ). Для демонстрации улучшения могут быть использованы пороговые показатели ASDAS-CII (ASDAS – clinically important improvement) – снижение от исходного уровня ASDAS на  $\geq 1,1$ , и ASDAS-MI (ASDAS – major improvement) – снижение от исходного уровня ASDAS на  $\geq 2,0$  [15].

По мере появления новых эффективных методов лечения аксСПА в качестве цели терапии все чаще рассматривают ремиссию заболевания. КИ препаратов для терапии аксСПА ориентируются на достижение частичной ремиссии или низкой активности заболевания (критерии достижения –  $ASDAS < 1,3$  (активность заболевания отсутствует),  $ASDAS < 2,1$  (низкая

активность заболевания), ASAS  $\leq 2$  (частичная ремиссия), BASDAI  $< 3$ ), поскольку критерии полной ремиссии в настоящее время не определены, и достижение полной ремиссии не может рассматриваться в качестве реалистичной цели.

### 1.2.2 Вторичные конечные точки для оценки эффективности терапии

Интегральные оценки. BASDAI – индекс, включающий оценку пациентами боли, дискомфорта, скованности и усталости. Количество пациентов, клинический ответ которых характеризуется улучшением балла BASDAI по крайней мере на 50%, может использоваться для оценки потенциальной пользы фармакотерапии [16].

Другими вторичными конечными точками могут быть отдельные компоненты оценки ASAS, а также оценки основных симптомов заболевания, включая боль и физическую функцию. Дополнительными конечными точками могут быть критерии ASAS 20, 40, ASAS 5/6, а также количество болезненных суставов и припухших суставов (изменение от исходного уровня), если они не выбраны в качестве первичных конечных точек [17].

Подвижность позвоночника. Индекс ASAS не включает оценку подвижности позвоночника, которая является важным параметром эффективности препарата при терапии аксСПА. Таким образом, если в качестве первичной конечной точки выбран индекс ASAS, то он должен быть дополнен оценкой подвижности позвоночника в качестве вторичной конечной точки.

Общая оценка активности заболевания пациентом собственного состояния и оценка качества жизни.

Маркеры острой фазы воспаления. Несмотря на то, что уровень СРБ или СОЭ могут характеризовать активность заболевания и его прогноз, данные, подтверждающие обоснованность их использования в качестве суррогатных конечных точек для оценки эффективности лечения аксСПА,

отсутствуют. У части пациентов высокая активность заболевания не сопровождается лабораторными изменениями [10]. В то же время уровень СРБ считается важным показателем, используемым при диагностике активного заболевания.

Периферические суставы и энтезы. У пациентов с поражениями энтезов и периферических суставов оценивают эффективность препаратов по отношению к уменьшению проявлений этих клинических симптомов.

Внесуставные проявления. Учитывая распространенность внесуставных проявлений спондилоартрита (увеит, воспалительные заболевания кишечника и псориаз) следует документировать анамнез и наличие этих проявлений и регистрировать их новое возникновение или усиление.

Структурные изменения костной ткани. Связь между воспалением и формированием новой костной ткани при аксСПА остается неясной, поскольку даже у пациентов, имеющих хороший ответ на лечение, могут быть отмечены рентгенологические признаки развития заболевания. На сегодняшний день в рандомизированных контролируемых КИ не продемонстрировано значимого влияния препаратов на предотвращение и торможение развития остеодеструктивных или остеопролиферативных изменений. Таким образом, предотвращение структурных повреждений считается возможной конечной точкой, подлежащей оценке, но не обязательной для подтверждения. Рекомендуется систематически отслеживать действие препаратов на структурные изменения во всех КИ, в том числе направленных на подтверждение влияния препарата на иные симптомы.

### **1.3 Методы оценки критериев эффективности**

Воспалительная боль является основным симптомом аксСПА и оценивается пациентом самостоятельно с помощью шкалы ВАШ [18]. Пациент оценивает болезненные ощущения за недавний период (например,

прошлая неделя или последние 48 ч) и отдельно специфическую боль в ночное время. Также для оценки боли применяется индекс активности BASDAI, характеризующий состояние пациента в течение последней недели, в том числе: боль, локализованную в области шеи, спины, бедер; общий уровень боли/отека в суставах, локализованных вне шеи, спины, бедра; общий дискомфорт любых областей, чувствительных к прикосновению или надавливанию. Оценку боли в спине и периферической боли/отека также можно выполнить, используя критерии ASDAS.

Подвижность позвоночника. Важным симптомом аксСПА является утренняя скованность позвоночника, уменьшающаяся при движении. Индекс BASDAI позволяет оценить ригидность путем оценки пациентом интенсивности утренней скованности по шкале ВАШ или числовой шкале измерения боли NRS, а также продолжительность периода скованности с момента пробуждения. Состояние оценивается за предшествующую неделю. Утреннюю скованность также можно оценить с помощью ASDAS.

Физическая функция. Наиболее часто используемым инструментом оценки функционального статуса является опросник BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) (функциональный индекс АС). Считается, что по сравнению с другими инструментами BASFI позволяет лучше отразить изменение состояния пациента и наиболее прост в использовании [17].

Общая оценка состояния пациента производится с помощью шкалы ВАШ.

Подвижность позвоночника. Основным клиническим проявлением поражения при аксСПА является нарастающее ограничение подвижности всех отделов позвоночника. На коротком промежутке времени изменения подвижности позвоночника обнаружить затруднительно, хотя часто этот показатель в большей степени отражает тяжесть заболевания, чем продолжающееся воспаление. Наиболее применяемыми инструментами для оценки подвижности являются экскурсия грудной клетки, модифицированный тест Шобера, боковое сгибание позвоночника и

определение симптома Форестье (измерение расстояния от затылка до стены при положении человека стоя, прикасаясь пятками, туловищем и головой к стене), однако они характеризуются существенной изменчивостью результатов и невысокой надежностью.

Приемлемым методом оценки подвижности позвоночника и функции тазобедренного сустава является метрологический индекс анкилозирующего спондилита BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index). При использовании индекса BASMI дополнительно может быть измерена экскурсия грудной клетки [10, 19].

Структурные изменения костной ткани. Оценка остеодеструктивных и остеопролиферативных изменений и их прогрессирования основана на методах лучевой диагностики (стандартная рентгенография, МРТ в режиме T1, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, количественная компьютерная томография). При оценке необходимо дифференцировать острые и хронические процессы.

Наиболее предпочтительными валидированными и чувствительными методами оценки радиологических изменений являются модифицированный индекс SASSS (Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score) и RASSS (Radiographic Ankylosing Spondylitis Spinal Score) [20].

В системе подсчета баллов SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) учитывают 6 наиболее сильно пораженных позвоночно-двигательных сегментов, хотя оцениваются воспалительные процессы во всех отделах позвоночника. Оценка степени воспаления проводится в трех измерениях по трем последовательным сагиттальным срезам обнаруженного участка поражения в режиме последовательной инверсии-восстановления спинового эха (Short Tau Inversion Recovery, STIR) и усилением сигнала T1 гадолинием пентетатом в каждом из квадрантов. Оценку в баллах проводят на дихотомической основе (1 – наличие; 0 – отсутствие) и повторяют для каждого из 3 последовательных сагиттальных срезов. Дополнительные баллы начисляются в случае наличия на каждом из

сагиттальных срезов поражения с высокой интенсивностью МРТ-сигнала (сравнимой с сигналом, получаемым от цереброспинальной жидкости) в любом позвоночно-двигательном сегменте и повреждений с непрерывной глубиной  $\geq 1$  см, начинающихся от боковой пластины.

Метод SPARCC имеет преимущества с точки зрения надежности, в то время как альтернативный метод ASspiMRI-a (Ankylosing Spondylitis Spine MRI Score for Activity) и его модификация Berlin предпочтительнее для общей характеристики воспалительных процессов, протекающих в позвоночнике. Период времени, необходимый для оценки минимально значимых изменений, составляет не менее 24 недель [21].

Рентгенограммы должны быть сделаны в фиксированные и заранее определенные моменты времени и оцениваться, по крайней мере, двумя специалистами, ослепленными в отношении распределения пациентов по виду лечения, хронологической последовательности рентгенограмм и первоначальной оценки другим специалистом. Следует оценить средние изменения исходной оценки.

Полученные методом МРТ позвоночника и крестцово-подвздошных суставов результаты не могут быть выбраны в качестве первичной конечной точки, поскольку метод не полностью валидирован для оценки изменений в динамике. Однако этот метод может быть использован для оценки наличия и последствий воспаления, особенно на дорентгенологической стадии заболевания [22].

Оценку, сделанную методами лучевой диагностики, необходимо дополнять демонстрацией влияния препарата на клинические признаки замедления или предотвращения структурного повреждения (т. е. влияния на подвижность позвоночника) [23].

Периферические суставы и энтезы. Влияние препарата на процессы в периферических суставах может быть определено путем оценки изменения количества припухших или болезненных суставов. Оценка зависит от степени вовлечения суставов и представляет собой суставной индекс,

суммирующий оценку состояния 44 суставов (число болезненных и число припухших суставов). Для оценки энтезопатии было разработано несколько индексов, в том числе MASES (Maastricht AS Enthesitis Score), основанный на анализе 13 локализаций. Также могут применяться и другие валидированные методы оценки, учитывающие бóльшие количества областей энтезов [24].

Качество жизни (QoL) может оцениваться как с помощью специализированных шкал, например, ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life questionnaire) [25], ASAS Health Index (ASAS Health Index Assessment of Spondyloarthritis international Society Health Index), так и с помощью общих инструментов, например, SF-36 (36-Item Short Form Survey), FACIT-Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue), EQ-5D (EuroQoL Group questionnaire) или WPAI-GH (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire). Использование последних может дать дополнительную информацию об эффективности препарата [19].

## **1.4 Дизайн исследования**

### **1.4.1 Фармакологические исследования**

**Фармакокинетика.** Исследования фармакокинетики обычно проводят в соответствии с общими принципами, которые отражены в соответствующих международных руководствах.

**Фармакодинамика.** Фармакодинамические свойства лекарственного средства должны быть исследованы в соответствии с существующими рекомендациями.

**Взаимодействия.** Должны быть проведены исследования взаимодействия с препаратами, которые могут применяться в клинической практике совместно с исследуемым препаратом (например, НПВП, синтетические болезнь-модифицирующие противоревматические препараты).

#### 1.4.2 Терапевтические исследования

Поисковые исследования. Рекомендации по дозированию препаратов для лечения аксСПА, основанные на исследованиях их применения при иных ревматических заболеваниях, имеют ограниченную ценность, поскольку терапия различных заболеваний требует назначения препаратов в разных дозах (например, при воспалительных заболеваниях кишечника препараты назначаются в более высоких дозах). Таким образом, требуется выполнение специфических исследований «доза – ответ» при аксСПА, в том числе в группах пациентов с различными характеристиками (например, активность заболевания, масса тела, длительность патологического процесса).

При выполнении поисковых КИ рекомендуется проведение плацебо-контролируемых параллельных исследований. Для оценки критериев эффективности терапии в краткосрочных исследованиях (12–24 недели) используются составные индексы ASAS 20 или 40 [12, 13].

Подтверждающие исследования. Традиционное лечение аксСПА заключается в применении НПВП в сочетании с физиотерапией, что обычно достаточно для контроля боли и улучшения физической функции у большинства пациентов. Новые препараты, относящиеся к терапевтическим классам, отличным от НПВП, изучают с целью возможности применения у пациентов, не отвечающих на терапию НПВП или плохо ее переносящих, наивных или не отвечающих на один или несколько биологических лекарственных препаратов. Пациенты, принимающие НПВП, но не достигающие необходимого контроля симптомов, должны продолжать терапию НПВП при условии сохранения стабильной дозы препарата до рандомизации. Особые требования к приему синтетических болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов отсутствуют, поскольку их применение, как ожидается, будет ограничено при аксСПА.

Любые изменения в сопутствующей терапии должны быть тщательно документированы, а влияние изменений на результаты лечения должны быть проанализированы на основе заранее разработанного алгоритма для оценки



влияния сопутствующей терапии, например, влияние дополнительных анальгетиков может потребовать расчета интенсивности боли по значению, полученному до момента приема дополнительного препарата.

Пациенты с недостаточным ответом на НПВП (наивные по отношению к биологическим лекарственным препаратам). Исследования – рандомизированные двойные слепые, проводят в параллельных группах. Эффективность препаратов, применяемых с целью снижения выраженности клинических симптомов и активности заболевания или улучшения физической функции, устанавливают по результатам плацебо-контролируемых исследований, запланированных по принципу дополнения терапии (add-on) при условии сохранения терапии НПВП и физиотерапевтических процедур. Для оценки соотношения «польза – риск» при исследовании препаратов, относящихся к новым терапевтическим классам, может потребоваться сопоставление с активным препаратом сравнения (например, анти-ФНО). Рекомендуется провести исследование в трех группах (группа плацебо, группа изучаемого препарата, группа стандартного препарата для базисной терапии), особенно при включении в КИ пациентов, не получавших биологические препараты.

Пациенты с недостаточным ответом на биологические лекарственные препараты. Эффективность препаратов, направленных на уменьшение симптомов и снижение активности заболевания или улучшение физической функции, может быть установлена путем проведения рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований в параллельных группах, которые могут быть запланированы по принципу дополнения терапии (add-on) [13]. Альтернативой может быть активное контролируемое исследование превосходства или не меньшей эффективности, в котором пациенты, в дополнение к сопутствующей традиционной терапии, рандомизируются в группу получающих исследуемый препарат или в группу получающих иной известный биологический препарат (таким препаратом не

может быть препарат, на который ранее не был получен адекватный ответ) [26].

Отбор пациентов. Эффективность биологических лекарственных препаратов может быть изучена отдельно в группах пациентов, не получавших и/или ранее получавших лечение, но не имевших достаточного ответа на применение этих препаратов.

Для определения популяции, чувствительной к препаратам, уменьшающим выраженность проявлений заболевания, необходим набор пациентов с достаточной степенью активности заболевания. При отборе пациентов важно учитывать риски сохранения системного влияния препаратов, применяемых до периода рандомизации. С учетом этого пациенты, которые ранее получали биологический лекарственный препарат, могут быть рандомизированы только после соответствующего периода отмывки.

Время оценки конечных точек. Ожидается, что препараты для лечения аксСПА должны уменьшать проявления клинических симптомов и улучшать физическую функцию. Рекомендуемые первичные конечные точки указаны выше и учитывают эту особенность. Оптимальное время достижения первичной конечной точки зависит от ожидаемого уровня ответа на лечение. В исследованиях препаратов, отличных от НПВП (например, анти-ФНО, других биологических препаратов), первичная конечная точка может быть оценена между 12 и 24 неделями с момента включения пациента в КИ.

Несмотря на то, что эффективность препарата может быть продемонстрирована уже через 12–24 недель терапии, следует изучить сохранение эффекта в более длительных испытаниях (обычно не менее 1 года), поскольку аксСПА – хроническое заболевание, и симптоматическое лечение может продолжаться в течение длительного периода.

Остаточное воспаление может привести к прогрессированию структурных повреждений, несмотря на адекватный контроль симптомов на

краткосрочном периоде исследования. В связи рекомендуется проводить мониторинг структурных изменений в течение длительного периода.

Особую информационную ценность представляет изучение возможности использования уменьшенной дозы, увеличенного интервала дозирования или прекращения лечения при сохранении контроля над заболеванием. Эти данные могут быть получены в пострегистрационной программе изучения препарата.

Замедление или предотвращение структурных повреждений. Подтверждающие исследования влияния на предотвращение структурных повреждений и нарушений функций, подвижность позвоночника и контроля инвалидности должны быть параллельными контролируруемыми длительными (обычно не менее 2 лет) двойными слепыми плацебо-контролируемыми. Однако проведение длительных плацебо-контролируемых исследований может быть неприемлемым по этическим соображениям.

Пациенты с низкой активностью заболевания могут быть включены в длительное исследование при применении изучаемого препарата в дополнение к стандартной (НПВП и физиотерапия) терапии (add-on). Однако в некоторых случаях (например, частые/болезненные парентеральные введения) реализация длительного плацебо-контролируемого исследования также может быть затруднена. С другой стороны, в данной популяции демонстрация предотвращения структурных повреждений может быть невозможной из-за медленного прогрессирования заболевания при его низкой активности.

Пациенты с высокой активностью заболевания не могут участвовать в плацебо-контролируемом исследовании в течение длительного периода времени при наличии эффективных методов лечения, отличных от терапии НПВП (например, применение биологических болезнь-модифицирующих препаратов). Поэтому следует оценить возможность применения альтернативных дизайнов исследования. Возможной альтернативой может быть исследование с рандомизированной задержкой начала активного

лечения. Различия между группами, имеющиеся в начале исследования, могут сохраняться в конце 2-х или 3-х летнего периода проведения КИ.

## **1.5 Характеристика профиля безопасности лекарственного средства**

### **1.5.1 Специфические нежелательные реакции**

К моменту регистрации лекарственного препарата должна быть получена достаточная информация о его безопасности. Полезным дополнением могут быть данные о безопасности применения препарата, полученные в ходе его исследований по другим показаниям. Анализ данных должен быть направлен на изучение нежелательных реакций, связанных с механизмом действия конкретного лекарственного средства, или рисками, известными для класса веществ (например, для анти-ФНО и других биологических лекарственных средств такими реакциями могут быть развитие инфекционных заболеваний, злокачественные новообразования, реакции в месте инфузии или инъекции). Некоторые из специфических нежелательных реакций могут возникнуть после прекращения приема препарата, мониторинг таких реакций должен проводиться в течение длительного периода после окончания лечения.

При оценке безопасности потенциально токсичных препаратов желательно запланировать проведение исследований с использованием методов, позволяющих с максимальной вероятностью выявить наиболее полный спектр нежелательных реакций. Дополнительно оценивают функции иммунной системы (например, по содержанию сывороточных иммуноглобулинов и лимфоцитов) и иммуногенность биологических препаратов.

### **1.5.2 Долгосрочные побочные эффекты**

База данных по безопасности, представляемая для оценки нового продукта, должна быть достаточно большой с учетом механизма действия,

профиля безопасности и сопутствующих заболеваний пациентов. В случае, если аксСПА является дополнительным показанием к применению уже зарегистрированного препарата или препарата, исследуемого по другим показаниям (например, ревматоидный артрит или псориатический артрит), данные о безопасности, полученные в ходе исследований по другим показаниям, могут рассматриваться как дополнительные при условии, что режим дозирования одинаков (например, ревматоидный артрит или псориатический артрит).

Учитывая необходимость проведения подтверждающих исследований эффективности, а также других исследований, специфичных для аксСПА, вероятно, исследования эффективности дадут возможность оценить данные по безопасности. Принимая во внимание хронический характер заболевания и необходимость длительного лечения, наиболее оптимальны периоды наблюдения, превышающие 12 месяцев, особенно для новых лекарственных препаратов (например, 18-24 месяца).

Планирование клинические исследования препаратов, применяемых при терапии аксСПА, следует проводить с учетом классификации заболевания, существенно изменившейся за последние годы. Дизайн клинического исследования должен учитывать специфику, механизм действия разрабатываемых инновационных препаратов для лечения аутоиммунных заболеваний и особенности целевой популяции. Результаты анализа дизайнов клинических исследований препаратов, применяемых для лечения АС, а также международных рекомендаций показали, что длительность терапии в подтверждающих клинических исследованиях в целом не может составлять менее одного года. Особое внимание следует уделять сопутствующей терапии и активной терапии в группе сравнения. Критерии эффективности препаратов охватывают широкий спектр характеристик и существенным образом связаны с оценкой функционального состояния пациентов.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. О терминологии спондилоартритов. / Ш.Ф. Эрдес, В.В. Бадокина, А.Г. Бочкова [и др.] – Текст : непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2015. – 53. – 6. – С 657 – 660.
2. V.S. Linden. Modified New York criteria 1984. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria / V.S. Linden, H.A. Valkenburg, A. Cats. – Текст : непосредственный // Arthritis Rheum. – 1984 – Vol. 27. – P. 361 – 368.
3. Анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит: две стадии одной болезни? / Д. Г. Румянцева, Т. В. Дубинина, А. Б. Демина А.Б., [и др.] – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2017. – № 5. – С 33 – 37.
4. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. / M. Rudwaleit, D. Heijde, R. Landewé. [et al.] – Текст : непосредственный // Ann Rheum Dis. – 2009. – 68. – P. 777 – 783.
5. R. Wang. Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. / M. Ward. – Текст : непосредственный // Curr Opin Rheumatol. – 2018. – March. – 30. – 2. – P. 137–143.
6. J. D. Taurog. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. / A. Chhabra, R. A. Colbert. – Текст : непосредственный // N Engl J Med. – 2016. – 374. – P. 2563. – 2574.
7. J. Chen. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. / S. Lin, C. Liu. – Текст : непосредственный // Cochrane Database Syst Rev. – 2014. – Nov. – 27. – 11.
8. Д. В. Горячев. Регуляторные подходы к оценке биоаналогов для лечения ревматических заболеваний. / М. Ю. Тельных, Н. Д. Бунятян. – Текст : непосредственный // Ведомости НЦЭСМП. – 2017. – 7. – №3. – С. 155. – 163.
9. Update of imaging in the diagnosis and management of axial spondyloarthritis. / K. Aouad, W. Maksymowych, X. Baraliakos, N. Ziade. –

Текст : непосредственный // Best Practice & Research Clinical Rheumatology. – 2020. – 34. – P. 1. – 3.

10. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. / Т. В. Дубинина, И. З. Гайдукова, А. А. Годзенко. [и др.] – Текст : непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2017. – 55. – 4. – P. 344 – 350.

11. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. / J. J. Anderson, G. Baron, D. Heijde, D. T. Felson, M. Dougados. – Текст : непосредственный // Arthritis Rheum. – 2001. – Aug. – 44. – 8. – P. 1876. – 1886.

12. А. Г. Бочкова. Ранний диагноз анкилозирующего спондилита: оценка критериев аксиального спондилоартрита, предложенных Международной рабочей группой по изучению анкилозирующего спондилита (ASAS). / А. В. Левшакова, N. V. Bunchuk. – Текст : непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2010. – 48. – 2. – P. 36 – 43.

13. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. / D. Baeten, J. Siper, J. Braun et al. – Текст : непосредственный // N Engl J Med. – 2015. – 373. – P. 2534-2548.

14. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo controlled, dose-ranging study. / D. Heijde, A. Deodhar, J. C. Wei. – Текст : непосредственный // Ann Rheum Dis. – 2017. – 0. – P. 1 – 8.

15. P. Machado, R. Landewé, E. Lie et al. Assessment of SpondyloArthritis international Society. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. / P. Machado, R. Landewé, E. Lie et al. – Текст : непосредственный // Ann Rheum Dis. – 2011. – Jan. – 70. – 1. – P. 47–53.

16. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. / S. Garrett, T. Jenkinson, L.

G. Kennedy et al. – Текст : непосредственный // J Rheumatol. – 1994. – Dec. – 21. – 12. – P. 2286 – 2291.

17. R. Landewé. Clinical Tools to Assess and Monitor Spondyloarthritis. / A. Tubergen. – Текст : непосредственный // Curr Rheumatol Rep. – 2015. – 17. – P. 7 – 47.

18. Методы оценки воспалительной активности и эффективности терапии при спондилоартритах. / А. А. Годзенко, Ю. Л. Корсакова, В. В. Бадюкин. – Текст : непосредственный // Современная ревматология. – 2012. – 2. – С. 66 – 76.

19. J. Zochling. Measures of Symptoms and disease status in ankylosing spondylitis. – Текст : непосредственный // Arthritis Care & Research. – 2011. – Nov. – Vol. 63. – 11. – S. 47. – S. 58.

20. Scoring radiographic progression in ankylosing spondylitis: should we use the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) or the Radiographic Ankylosing Spondylitis Spinal Score (RASSS)? / S. Ramiro, A. Tuberg, C. Stolwik. – Текст : непосредственный // Arthritis Research & Therapy. – 2013. – Jan. – 17. – 15. – 1. – R. 14.

21. Scoring Inflammatory Activity of the Spine by Magnetic Resonance Imaging in Ankylosing Spondylitis: A Multireader Experiment. / C. Lukas, J. Braun, D. Hejde et al. – Текст : непосредственный // The Journal of Rheumatology. – 2007. – 34. – 4. – P. 862. – 870.

22. Lukas Scoring Inflammatory Activity of the Spine by Magnetic Resonance Imaging in Ankylosing Spondylitis: A Multireader Experiment. / C. Lukas, J. Braun, D. Heide et al. – Текст : непосредственный // The Journal of Rheumatology. – 2007. – 34. – P. 4.

23. Modified stoke ankylosing spondylitis spinal score as an outcome measure to assess the impact of treatment on structural progression in ankylosing spondylitis. / D. Heijde, J. Braun, A. Depdhar et al. – Текст : непосредственный // Rheumatology. – 2019. – 58. – 3. – P. 388 – 400.



24. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. / L. Heuft-Dorenbosch, A. Spoorenberg, A. Tubergen et al. – Текст : непосредственный // Ann Rheum Dis. – 2003. – 62. – 2. – P. 127–132.

25. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. / L. C. Doward, A. Spoorenberg, S. A. Cook et al. – Текст : непосредственный // Ann Rheum Dis. – 2003. – Jan. – 62. – 1. – P. 20 – 26.

26. A. Deodhar, D. Poddubnyy, C Pacheco-Tena et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. / A. Deodhar, D. Poddubnyy, C Pacheco-Tena et al. – Текст : непосредственный // Arthritis & Rheumatology. – 2019. – Vol. 71. – N 4. – P. 599–611.

## **Глава 2 Оценка фармакокинетики препаратов у особых групп пациентов**

Исполнители: д-р мед. наук, Ромодановский Д.П., Уварова Н.Е.

### **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, наличия гендерных различий между мужчинами и женщинами, а также в зависимости от возраста пациента. Поэтому также необходимы исследования направленные на изучение фармакокинетики у субъектов разного пола, возраста, с наличием сопутствующих почечной и/или печеночной недостаточностью. Вопросы изучения фармакокинетики у педиатрических пациентов не будут рассмотрены в рамках данного Руководства.

Основное внимание в настоящем Руководстве уделяется рекомендациям по фармакокинетическим исследованиям новых лекарственных препаратов у пациентов с почечной недостаточностью, нарушением функции печени, пожилых пациентов, и выявления гендерных различий.

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, нарушением функции печени, пожилых пациентов для выявления гендерных различий.

## **2.1 Основные положения**

При клинической разработке новых лекарственных средств необходимо планировать клинические исследования с оценкой фармакокинетики лекарственных средств 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 воздействие 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 [29, 30]. Разработка рекомендаций по дозировке должна основываться на изменении экспозиции лекарственного средства или концентраций в плазме крови при снижении функции почек [9, 11, 13].

#### Нарушение функции печени

Поскольку печень является важным органом с точки зрения распределения лекарств, пациенты с печеночной недостаточностью составляют важную подгруппу таких особых групп населения [31].

Функция печени снижается с возрастом, но считается, что из-за высокой емкости печени это не влияет на фармакокинетику в клинически значимой степени [32]. Однако известно, что заболевание печени является частой причиной изменения фармакокинетики лекарств. Функция печени может быть снижена с помощью 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 [8, 15].

Фармакокинетика и фармакодинамика лекарств могут быть изменены из-за заболеваний печени с помощью 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 внутripеченочного), нарушения

гепатоцеллюлярной функции, нарушения экскреции с желчью и снижения связывания белков [15].

#### Пожилые пациенты

Крайне важно знать особенности фармакокинетики лекарственного препарата у пожилых пациентов, т.к. в случае если лекарственный препарат планируется к применению в данной популяции пациентов, лечащий врач должен знать особенности фармакокинетики лекарства у пожилых, что бы правильно назначать лечение.

Возрастные различия в реакции на лекарства могут возникать в результате фармакокинетических различий (то есть различий в способах всасывания, выделения, метаболизма или распределения лекарства) или фармакодинамических различий (то есть различий в реакции на данную кровь, или другая ткань, концентрация препарата) [17].

Возраст – не единственная характеристика пожилых людей, которая может влиять на фармакокинетику или фармакодинамику. Большинство различий, могут быть также обусловлены почечной или сердечной недостаточностью, сопутствующими заболеваниями и сопутствующим лечением, которые могут встречаться у пациентов любого возраста. Следовательно, необходим подход, который позволит лучше изучить лекарственный препарат, что бы назначить терапию с учетом основных характеристик пациента, включая его возраст [10, 14].

По ряду практических и теоретических причин оценка возможных различий в реакции между молодыми и пожилыми людьми должна быть сосредоточена на оценке потенциальных фармакокинетических различий. Такие различия известны и встречаются гораздо чаще, чем задокументированные случаи фармакодинамических различий [33].

#### Гендерные различия

Гендерные особенности анатомии и физиологии желудочно-кишечного тракта обуславливают различия во всасывании и распределении лекарственных средств [34]. Данные различия могут оказывать влияние на

результаты фармакокинетических исследований. Другими словами в случае наличия различий в фармакокинетике у мужчин и женщин, возможно также различие в эффективности и безопасности, что может потребовать коррекции режима дозирования препарата [35]. Поэтому очень важно включение в программу клинической разработки изучение фармакокинетике у субъектов обоего пола для выявления возможных гендерных различий фармакокинетике [10, 12, 14, 16].

### 2.1.1 Пациенты с нарушением функции почек

Для некоторых лекарственных препаратов нарушение функции почек вряд ли изменит ФК препарата в достаточной степени, чтобы оправдать необходимость коррекции 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.

Случаи необходимости ФК исследований:

- отсутствие достаточных для анализа данных о ФК у пациентов с нарушениями функции почек в рамках программы КИ;
- ЛС выводятся почками;
- ЛС пептидной структуры с массой менее 69 кДа;
- ЛС будет применяться у пациентов на гемодиализе;
- пациентам с почечной недостаточностью может потребоваться корректировка дозы с учетом ФК ЛС.

Цели, дизайн и схемы клинических исследований:

Цель: определить рекомендации по коррекции дозы ЛС в зависимости от степени недостаточности.

Дизайн: в параллельных группах (группы с почечной недостаточностью и контрольная).

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 данные у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени [18]. Если сокращенное фармакокинетическое исследование показывает клинически значимое влияние на ФК препарата у субъектов с нарушением функции почек тяжелой степени, необходимо охарактеризовать влияние нарушения функции почек на ФК препарата у субъектов с остальными степенями нарушения функции почек. Если не наблюдается различий в ФК между пациентами с крайними степенями нарушения функции почек, то дальнейшее изучение не рекомендуется.

Группы: 1 – нормальная функция почек (рСКФ более 90 мл/мин), 2 – легкая степень почечной недостаточности (рСКФ 90-60 мл/мин), 3 – средняя степень почечной недостаточности (рСКФ 60-30 мл/мин), 4 – тяжелая степень почечной недостаточности (рСКФ 30-15 мл/мин), 5 – терминальная почечная недостаточность (рСКФ менее 15 мл/мин, пациенты на гемодиализе). Требуется постепенный переход к изучению в группах с более тяжелой степенью недостаточности.

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.

Для оценки функции почек имеются разные способы, например, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), клиренс креатинина (CL<sub>cr</sub>). 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 (pСКФ), рассчитанная с использованием современной общепринятой формулы для изучаемой популяции [19,20]. В клинической практике значения pСКФ стандартизованы для значения площади поверхности тела (ППТ) 1,73 м<sup>2</sup> 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 стандартизованной 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, и делят на 1,73 [21,22].
- (2) Расчетный клиренс креатинина (CL<sub>cr</sub>) в мл/мин, рассчитанный с использованием формулы Кокрофта-Голта (КГ) [23]. 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  $CL_{Cr}$ , вероятно, обеспечит более точную оценку функции почек, чем общая масса тела [24].

Из-за широкой доступности и включения рСКФ в текущей клинической практике, рекомендуется использовать рСКФ для определения функции почек в фармакокинетических исследованиях [25,26].

#### 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 [27].

Схема приема ЛП: однократный прием; многократный прием (в случае потенциальной кумуляции).

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.

Схема отбора крови: Период полувыведения исходного вещества и метаболитов может увеличиваться с уменьшением функциональной способности почек, что необходимо учитывать при определении продолжительности отбора проб. Частота и продолжительность отбора проб крови должны быть достаточными для точной оценки соответствующих фармакокинетических параметров исходного лекарственного средства и 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 процентов), 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.

## Пациенты на гемодиализе

### 1. Прерывистая диализная терапия

Прерывистый гемодиализ (ПГД) – это наиболее распространенный метод диализа, используемый у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. 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).

Важно записывать/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 ( $Q_E$ ) [28].

### 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, должен быть определен. Клиренс диализа ( $CL_D$ ) может быть рассчитан по формуле (1), где  $t_0$  обозначает время начала, а  $t_1$  – время окончания сеанса гемодиализа:

$$CL_D = \frac{\text{Извлеченное количество}}{AUC_{t_0-t_1}} \quad (1)$$

Образцы крови до и в конце диализа также следует использовать для измерения связывания препарата с белками плазмы. Доля введенной дозы,

которая восстанавливается в диализате, 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.

Аналиты: исходное соединение и активные метаболиты (в случае высокой связи ЛС с белками плазмы крови необходимо также определение связанной фракции аналитов).

Аналитический метод: требования аналогичны Правилам проведения исследований БЭ ЕАЭС.

Параметры оценки:

AUC, AUC<sub>ss</sub> (при многократном дозировании); C<sub>max</sub>, (C<sub>min</sub> при многократном дозировании); t<sub>1/2</sub>; CL/F; CL<sub>R</sub>; Vd<sub>ss</sub>

Анализ:

- оценка ФК параметров;
- оценка связи между почечной функцией и ФК параметрами (регрессионный анализ);
- оценка необходимости коррекции дозировки и разработка рекомендаций по дозировке.

Отчетность:

- Графическое описание взаимосвязи между показателем функции почек и ФК;
- Статистический отчет, включающий описательную статистику (среднее, стандартное отклонение, диапазон, медиана) ФК параметров в зависимости от группы почечной функции (нормальная, легкая, умеренная, сильно сниженная функция почек и терминальная стадия почечной недостаточности) и средние геометрические соотношения по сравнению с

контрольной группой с доверительными интервалами на выбранном уровне значимости;

- Аналитический отчет;
- Хроматограммы.

Рекомендации в ИМП (ОХЛП/ЛВ):

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).

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 требовать клинических действий.

Конкретные рекомендации по дозированию должны быть даны в разделе 4.2 «Режим дозирования и способ применения» с перекрестной ссылкой на раздел 5.2 «Фармакокинетические свойства» и, при необходимости, на разделы 4.3 «Противопоказания» и 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении».

#### 2.1.2 Пациенты с нарушением функции печени

Для некоторых лекарственных препаратов нарушение функции печени может не оказать влияния на ФК в достаточной степени, чтобы потребовалась коррекция режима дозирования. В таких случаях исследование для подтверждения прогноза обычно не имеет значения:

- Препарат полностью выводится почками без участия печени;

- Препарат метаболизируется в печени в незначительной степени (<20 процентов) и терапевтический диапазон препарата достаточно 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, как правило, нецелесообразно.

Случаи необходимости ФК исследований

- отсутствие достаточных для анализа данных о ФК у пациентов с нарушениями функции печени в рамках программы КИ;

- ЛС метаболизируется в печени или выводится через печень более чем на 20 % от абсорбированного ЛС (широкий терапевтический диапазон);

- ЛС метаболизируется в печени или выводится через печень менее чем на 20 % от абсорбированного ЛС (узкий терапевтический диапазон);

- если метаболизм ЛС неизвестен и отсутствует другая информация, но ЛС будет применяться у пациентов с нарушением функции печени;

- пациентам с печеночной недостаточностью может потребоваться корректировка дозы с учетом ФК ЛС.

Цели, дизайн и схемы клинических исследований:

Цель: определить рекомендации по коррекции дозы ЛС в зависимости от степени недостаточности.

Дизайн: в параллельных группах (группы с печеночной недостаточностью и контрольная группа).

Группы: 1 – нормальная функция, 2 – легкая степень недостаточности (класс А по Чайлд-Пью), 3 – средняя степень недостаточности (класс В по Чайлд-Пью), 4 – тяжелая степень недостаточности (класс С по Чайлд-Пью) (классификация Чайлд-Пью приведена в Приложении А). Постепенный переход к изучению в группах с более тяжелой степень недостаточности.

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.

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.

#### Размер выборки

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.

#### Схема приема ЛП:

- однократный прием;
- многократный прием (в случае нелинейной ФК и зависимости ФК от времени (печеночная рециркуляция ЛС)).

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.

Схема отбора крови: метаболизм и период полувыведения исходного вещества и метаболитов может увеличиваться с уменьшением функциональной способности печени, что необходимо учитывать при определении продолжительности отбора проб. Частота и продолжительность отбора проб крови должны быть достаточными для точной оценки соответствующих фармакокинетических параметров исходного лекарственного средства и метаболитов.

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.

Аналиты: исходное соединение и активные метаболиты (в случае высокой связи ЛС с белками плазмы крови необходимо также определение связанной фракции аналитов).

Аналитический метод: требования аналогичны Правилам проведения исследований БЭ ЕАЭС.

Параметры оценки

AUC, AUC<sub>ss</sub> (при многократном дозировании); C<sub>max</sub>, (C<sub>min</sub> при многократном дозировании); t<sub>1/2</sub>; CL/F; CLR; V<sub>dss</sub>.

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<sub>max</sub>), кажущийся клиренс (CL/F), почечный и непочечный клиренс (CLRи CLNR), кажущийся объем распределения

( $V_d$  или  $V_{dss}$ ), 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.

Анализ:

- оценка ФК параметров;
- оценка связи между почечной функцией и ФК параметрами (регрессионный анализ);
- оценка необходимости коррекции дозировки и разработка рекомендаций по дозировке;
- оценка профиля межлекарственного фармакокинетического взаимодействия.

Отчетность:

- Графическое описание взаимосвязи между показателем функции печени и ФК;
- Статистический отчет, включающий описательную статистику (среднее, стандартное отклонение, диапазон, медиана) ФК параметров в зависимости от класса печеночной функции (A, B, C) и средние геометрические соотношения по сравнению с контрольной группой с доверительными интервалами на выбранном уровне значимости;
- Аналитический отчет;
- Хроматограммы.

Рекомендации в ИМП (ОХЛП/ЛВ)

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 процентов для AUC и C<sub>max</sub>, при отсутствии другой информации для определения иного интервала эквивалентности.

Конкретные рекомендации по дозированию должны быть даны в разделе 4.2 «Режим дозирования и способ применения» с перекрестной ссылкой на раздел 5.2 «Фармакокинетические свойства» и, при необходимости, на разделы 4.3 «Противопоказания» и 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» (см. Приложение Б).

### 2.1.3 Пожилой возраст

Случаи необходимости ФК исследований:

- отсутствие достаточных для анализа данных о ФК у пожилых пациентов в рамках программы КИ (анализ методом фармакокинетического скрининга) (см. Приложение В);

- ЛС будет широко применяться у пациентов пожилого возраста;

- ЛС характеризуется наличием определенной связи между ФК параметрами и степенью нарушений функции почек, печени.

Цели, дизайн и схемы клинических исследований

Цель: определить рекомендации по коррекции дозы ЛС пожилым пациентам.

Дополнительные цели:

- оценка ФК и сопутствующих заболеваний;
- оценка ФК и сопутствующей терапии (межлекарственные взаимодействия, например, с дигоксином, с ЛС метаболизирующимися в печени).

Дизайн: в параллельных группах.

Как правило в клинические исследования должны включаться и молодые и пожилые пациенты. При выполнении адекватной оценки результатов таких исследований дополнительные исследования с оценкой фармакокинетики у пожилых пациентов могут не потребоваться. Необходимо выполнять анализ эффективности, побочных эффектов, взаимосвязи «доза–ответ» и, если возможно, «концентрация в крови–ответ» в отношении влияния демографических характеристик, таких как возраст, пол и раса, а также характеристик пациента, таких как состояние почек, сердца и печени, сопутствующие заболевания и сопутствующие препараты, включая этанол и никотин. Эти анализы следует проводить как для отдельных исследований, так и для общих комплексных анализов эффективности и безопасности. В случае если анализ обнаружит возрастные различия, могут потребоваться дополнительные исследования «доза–ответ» или с определением концентрации действующего вещества в крови у пожилых людей или у других подгрупп пациентов.

Группы: 1 – молодые, 2 – пожилые (старше 65 лет).

Пациенты, включенные в клинические исследования, должны, как правило, отражать популяцию, которая будет получать препарат при его обращении на рынке. Следовательно, для препаратов, которые могут применяться у пожилых людей, пожилые пациенты должны быть включены в клинические исследования в разумном количестве, чтобы получить поддающиеся статистической оценке данные.

Обычно пациенты пожилого возраста должны быть включены в те же исследования, что и пациенты более молодого возраста. Это позволяет проводить прямые сравнения с более молодыми, но во всем остальном похожими пациентами в тех же исследованиях. Однако в некоторых случаях, особенно для препаратов, предназначенных для пожилых пациентов или когда ожидаются, связанные с возрастом, различия или проблемы, исследования должны проводиться с участием пожилых пациентов. Они могут включать специальные процедуры мониторинга, например, когнитивной функции. Альтернативой отдельному исследованию может быть исследование, которое включает как молодых, так и пожилых пациентов в одной и той же клинической среде, но стратифицировано по возрасту, чтобы обеспечить особый уход или наблюдение за пожилыми пациентами.

Схема приема ЛП:

- однократный прием;
- многократный прием.

Схема отбора крови: метаболизм и период полувыведения исходного вещества и метаболитов может увеличиваться с возрастом, что необходимо учитывать при определении продолжительности отбора проб. Частота и продолжительность отбора проб крови должны быть достаточными для точной оценки соответствующих фармакокинетических параметров исходного лекарственного средства и метаболитов.

Аналиты: исходное соединение и активные метаболиты.

Аналитический метод: требования аналогичны Правилам проведения исследований БЭ ЕАЭС.

Параметры оценки:

AUC, AUC<sub>ss</sub> (при многократном дозировании); C<sub>max</sub>, (C<sub>min</sub> при многократном дозировании); t<sub>1/2</sub>; CL/F; CLR; V<sub>dss</sub>.

Анализ:

- оценка ФК параметров;

- оценка связи между возрастом и ФК параметрами;
- оценка необходимости коррекции дозировки и разработка рекомендаций по дозировке;
- оценка профиля межлекарственного фармакокинетического взаимодействия (см. Приложение Г).

Отчетность:

- Графическое описание взаимосвязи между возрастом и ФК.
- Статистический отчет, включающий описательную статистику (среднее, стандартное отклонение, диапазон, медиана) ФК параметров в зависимости от возраста и средние геометрические соотношения по сравнению с контрольной группой с доверительными интервалами на выбранном уровне значимости;
- Аналитический отчет;
- Хроматограммы.

Рекомендации в ИМП (ОХЛП/ЛВ):

В зависимости от преобладающих факторов, ассоциированных с пожилым возрастом, например нарушения функции почек, печени, связывания с белками, и др., которые оказывают влияние на ФК лекарственного препарата, следует рекомендовать коррекцию режима дозирования у пожилых пациентов в ОХЛП/ИМП.

Конкретные рекомендации по дозированию должны быть даны в разделе 4.2 «Режим дозирования и способ применения» с перекрестной ссылкой на раздел 5.2 «Фармакокинетические свойства» и, при необходимости, на разделы 4.3 «Противопоказания» и 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении».

#### 2.1.4 Гендерные различия

Согласно актуальным подходам к исследованиям лекарств, препараты следует изучать у субъектов представляющий полный спектр пациентов, которые, будут получать лекарственный препарат, после его регистрации.

Хотя в большинстве случаев препараты ведут себя качественно аналогично в различающихся демографически (возраст, пол, раса) и по другим факторам (например, сопутствующие заболевания, сопутствующая терапия) подгруппах пациентов, существует много количественных различий, например, в отношении зависимости «доза–ответ», максимальном размере эффекта или риске развития неблагоприятных явлений. Учет этих различий может обеспечить более безопасное и эффективное применение лекарств.

Несмотря на то, что очень трудно найти и оценить различия между различными подгруппами пациентов с учетом ограниченности выборки в клинические исследования, протоколы исследований должны обеспечивать оценку потенциальных фармакокинетических различий. В частности необходимо оценивать потенциальные гендерные фармакокинетические различия.

Факторами, наиболее часто оказывающими значительное влияние на фармакокинетику, являются функция почек для лекарств, выводимых почками, и функция печени для лекарств, которые метаболизируются или выводятся печенью. Фармакокинетические эффекты других характеристик подгруппы, таких как пол, можно оценить либо с помощью подхода фармакокинетического скрининга, описанного в Приложении В.

Фармакокинетика лекарственного средства должна быть определена как для мужчин, так и для женщин, при помощи специального фармакокинетического исследования или фармакокинетического скрининга. В целом, целесообразно, по крайней мере, провести пилотные исследования для выявления основных фармакокинетических различий перед проведением окончательных контролируемых исследований, чтобы можно было выявить различия, которые могут привести к необходимости различных режимов дозирования. Такие исследования особенно важны для лекарств с узким терапевтическим диапазоном, когда меньшая по сравнению со средней в популяции конституция у женщин может быть достаточной, чтобы потребовать коррекции режима дозирования. И для лекарств с нелинейной



кинетикой, когда незначительно более высокая доза в миллиграммах на килограмм веса, при низкой массе тела у женщины может приводить к гораздо большим различиям в концентрациях препарата в крови. Пол также может взаимодействовать с другими факторами, такими как возраст, масса тела. Следует изучить возможность такого взаимодействия.

При разработке новых лекарственных препаратов следует уделять особое значение следующим факторам, если планируется применение препарата у женщин: (1) влияние менструального статуса на фармакокинетику лекарственного средства, включая, как сравнение пациентов в пременопаузе и постменопаузе, так и исследование изменений внутри цикла; (2) влияние сопутствующего дополнительного лечения эстрогенами или приема системных контрацептивов (пероральные контрацептивы, прогестерон длительного действия) на фармакокинетику препарата; и (3) влияние препарата на фармакокинетику пероральных контрацептивов. Какое из этих влияний следует изучить в конкретном случае, будет зависеть от выведения изучаемого препарата, его метаболизма и других фармакокинетических свойств, а также от крутизны кривой «доза-ответ».

Гормональный статус во время менструального цикла может влиять на объем плазмы и объем распределения (и, следовательно, клиренс) лекарств. На активность некоторых ферментов цитохрома P450 может влиять уровень эстрогенов, и, кроме того, микросомальное окисление этими ферментами может снижаться у пожилых людей в большей степени у мужчин, чем у женщин. Оральные контрацептивы могут вызывать снижение клиренса лекарственных препаратов (например, имипрамина, диазепама, хлордиазепоксида, фенитоина, кофеина и циклоспорина), по-видимому, за счет ингибирования метаболизма в печени. Они также могут увеличивать клиренс, вызывая метаболизм лекарств (например, ацетаминофона, салициловой кислоты, морфина, лоразепама, темазепама, оксазепамы и клофибрата). Некоторые противосудорожные препараты (карбамазепин,

фенитоин) и антибиотики (рифампицин) могут снизить эффективность оральных контрацептивов. Многие потенциальные взаимодействия гендерных и связанных с полом характеристик (например, использование оральных контрацептивов) можно оценить с помощью фармакокинетического скрининга.

#### Ограничения для участия женщин в клинических исследованиях

В клинических исследованиях следует принимать соответствующие меры предосторожности для предотвращения непреднамеренного воздействия на плод потенциально токсичных агентов и для информирования субъектов исследований и пациентов о потенциальном риске и необходимости мер предосторожности. Во всех случаях документ об информированном согласии и брошюра исследователя должны включать всю доступную информацию о потенциальном риске токсичности для плода. Если исследования репродуктивной токсичности животных завершены, результаты должны быть представлены с пояснениями их значения для людей. Если эти исследования еще не были завершены, следует предоставить другую относящуюся к данному вопросу информацию, такую как общая оценка токсичности для плода препаратов с родственными химическими структурами или фармакологическими эффектами. Если соответствующая информация недоступна, информированное согласие должно четко указывать на потенциальный риск для плода. Исследования репродуктивной токсичности должны быть завершены до того, как начнется крупномасштабное изучение препарата у женщин с детородным потенциалом, то есть обычно к концу фазы 2. За исключением исследований, предназначенных для изучения эффектов лекарств во время беременности, клинические протоколы должны также включать меры, которые минимизируют возможность воздействия исследуемого лекарственного средства на плод. Обычно это – обеспечение использования надежного метода контрацепции (или воздержания) на время воздействия препарата (которое может превышать продолжительность исследования),

использование тестов на беременность (бета-ХГЧ) для выявления непредвиденной беременности до начала исследования. Если у экспериментальных животных наблюдались аномалии репродуктивных органов или их функции (сперматогенез или овуляция), решение о включении пациентов репродуктивного возраста в клиническое исследование должно основываться на тщательной оценке соотношения риска и пользы с учетом: характера отклонения от нормы, дозировки, необходимой для их возникновения; согласованности результатов у разных видов животных; тяжести заболевания, которое лечат; потенциального значения препарата; доступности альтернативного лечения и продолжительности терапии. Если пациенты с репродуктивным потенциалом включены в исследования препаратов, демонстрирующих репродуктивную токсичность у животных, клинические исследования должны включать соответствующий мониторинг и/или лабораторные исследования, позволяющие выявить эти эффекты. Для оценки воздействия таких препаратов на людей обычно требуется долгосрочное наблюдение.

Случаи необходимости ФК исследований:

- отсутствие достаточных для анализа данных о ФК у пациентов мужского и женского пола в рамках программы КИ;
- ЛС будет применяться у пациентов обоего пола.

Цели, дизайн и схемы клинических исследований

Цель: определить рекомендации по коррекции дозы ЛС в зависимости от различий ФК у мужчин и женщин.

Дизайн: перекрестный или параллельный.

Группы: 1 – мужчины, 2 – женщины.

Схема приема ЛП:

- однократный прием;
- многократный прием (в случае предпосылок к кумуляции ЛС в зависимости от пола).

Схема отбора крови:

Частота и продолжительность отбора проб крови должны быть достаточными для точной оценки соответствующих фармакокинетических параметров исходного лекарственного средства и метаболитов. Требования аналогичны Правилам проведения исследований БЭ ЕАЭС.

Аналиты: исходное соединение и активные метаболиты (в случае предпосылок к различной степени метаболизма ЛС в зависимости от пола).

Аналитический метод: требования аналогичны Правилам проведения исследований БЭ ЕАЭС.

Параметры оценки: AUC, AUC<sub>ss</sub> (при многократном дозировании); C<sub>max</sub>, (C<sub>min</sub> при многократном дозировании); t<sub>max</sub>; t<sub>1/2</sub>; CL/F; CLR; V<sub>dss</sub>.

Анализ:

- оценка ФК параметров;
- оценка наличия и связи между гендерными различиями и ФК параметрами;
- оценка необходимости коррекции дозировки и разработка рекомендаций по дозировке у мужчин и женщин;

Отчетность:

Требования аналогичны Правилам проведения исследований БЭ ЕАЭС, включая графические ФК профили, статистический отчет, аналитический отчет, хроматограммы.

Рекомендации в ИМП (ОХЛП/ЛВ):

Конкретные рекомендации по дозированию должны быть даны в разделе 4.2 «Режим дозирования и способ применения» с перекрестной ссылкой на раздел 5.2 «Фармакокинетические свойства» и, при необходимости, на разделы 4.3 «Противопоказания» и 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении».

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Об обращении лекарственных средств : Федеральный закон № 61-ФЗ [принят Государственной думой 24 марта 2010 года : одобрен Советом Федерации 31 марта 2010 года]. // Справочно-правовая система «Консультант Плюс»: режим доступа: локальный (дата обращения 12.03.2021). – Текст : электронный.

2. Об утверждении Правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и особенности экспертизы отдельных видов лекарственных препаратов для медицинского применения (референтных лекарственных препаратов, воспроизведенных лекарственных препаратов, биологических лекарственных препаратов, биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов (биоаналогов), гомеопатических лекарственных препаратов, лекарственных растительных препаратов, комбинаций лекарственных препаратов), форм заключений комиссии экспертов: Федеральный приказ № 558н [зарегистрирован в Минюсте России 18 декабря 2017 года № 49287 : одобрен 24 августа 2017 года]. // Справочно-правовая система «Консультант Плюс»: режим доступа локальный. – (дата обращения 12.03.2021). – Текст: электронный.

3. О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения: N 78 [Решение Совета Евразийской экономической комиссии 03.11.2016 (ред. от 14.06.2018)]. // Справочно-правовая система «Консультант Плюс»: режим доступа: локальный. – Текст : электронный.

4. А. Н. Миронов. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Часть первая. / В. А. Меркулов, Н. Д. Бунатян. – Текст : непосредственный. / Гриф и К. – Москва, 2012. – С. 244 с.

5. А. Н. Миронов. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Часть первая. / В. А. Меркулов, Н. Д. Бунатян. [и др.] – Текст : непосредственный. / Гриф и К. – Москва, 2012. – С. 212.

6. А. Н. Миронов. Руководство по экспертизе лекарственных средств. В. И. Петров, В. А. Меркулов. [и др.] – Текст : непосредственный. / Гриф и К. – Москва, 2013. – Том. I. – С. 328.

7. ГОСТ №P52379-2005. Надлежащая клиническая практика = Good clinical practice (GCP) : национальный стандарт Российской Федерации : издание официальное : утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. N 232-ст : введен впервые : дата введения 2006-01-04 / Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва : 2006. – Текст : непосредственный.

8. 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.

9. 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.

10. Pharmacokinetic Studies in Man. 3CCa / EMA; 2015. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/pharmacokinetic-studies-man\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/pharmacokinetic-studies-man_en.pdf) (дата обращения: 12/03/2021). – Текст : электронный.

11. 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 (дата обращения: 12/03/2021). – Текст : электронный.

12. Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs. FDA-1993-D-0184 / FDA; 1993. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/study-and-evaluation-gender-differences-clinical-evaluation-drugs> (дата обращения: 12/03/2021). – Текст : электронный.

13. 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.

14. Population Pharmacokinetics. FDA-2019-D-2398 / FDA; 2019. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/population-pharmacokinetics> (дата обращения 12.03.2021). – Текст : электронный.

15. 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.

16. Pharmacokinetics in Pregnancy — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. FDA-2004-D-0459 / FDA; 2004. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pharmacokinetics-pregnancy-study-design-data-analysis-and-impact-dosing-and-labeling> (дата обращения 12.03.2021). – Текст : электронный.

17. Study of Drugs Likely to be used in the Elderly. FDA-2013-S-0610 / FDA; 1989. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda->

guidance-documents/study-drugs-likely-be-used-elderly (дата обращения 12.03.2021). – Текст : электронный.

18. 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.

19. 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.

20. Using Standardized Serum Creatinine Values in the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. / A. S. Levey, J. Coresh, T. Greene et al. – Текст : непосредственный // Ann Intern Med. – 2006. – 145. – 4. – P. 247 – 54.

21. 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.

22. R. D. Simplified Calculation of Body Surface Area. – Текст : непосредственный // N Engl J Med. – 1987. – 317. – 1098.

23. D. W. Cockcroft. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. / M. H. Gault. – Текст : непосредственный // Nephron. – 1976. – 16. – 1. – P. 31 – 41.

24. 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.

25. 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.



26. 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.

27. 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 Clin Pharmacol*. – 2012. – 52. – 10. – P. 1601 – 1606.

28. 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 Soc Nephrol*. – 2015. – 10. – 1. – P. 159–164.

29. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. / M. Chang, Z. Yu, A. Shenker et al. – Текст : непосредственный // *J Clin Pharmacol*. – 2016. – May. – 56. – 5. – P. 637– 645.

30. 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.

31. 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.

32. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects With Hepatic Impairment. / T. A. Baekdal, M. Thomsen, V. Kupčová et al. – Текст : непосредственный // *J Clin Pharmacol*. – 2018. – Oct. – 58. – 10. – P. 1314–1323.

33. Geriatric Pharmacology: An Update. / T. M. Andres, T. McGrane, M. D. McEvoy et al. – Текст : непосредственный // *Anesthesiol Clin*. – 2019. – Sep. – 37. – 3. – P. 475–492.

34. I. Zucker I. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. / B. J. Prendergast.–Текст : непосредственный // Biol Sex Differ. – 2020. – Jun. – 5. – 11. – 1. – P. 32.

35. Pharmacokinetic analysis of bioequivalence trials: implications for sex-related issues in clinical pharmacology and biopharmaceutics. / M. L. Chen, S. C. Lee, M. J. Ng et al.–Текст : непосредственный // Clin Pharmacol Ther. – 2000. – Nov. – 68. – 5. – P. 510–521.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

### Показатели функции печени

Таблица А.1 - Классификация Чайл-Пью

	Баллы, начисленные за наблюдаемые результаты		
	1	2	3
Степень энцефалопатии*	нет	1 или 2	3 или 4
Асцит	отсутствует	легкий	средний
Сывороточный билирубин, мг/дл	<2	от 2 до 3	>3
Сывороточный альбумин, г/дл	>3,5	от 2,8 до 3,5	<2,8
Протромбиновое время, сек пролонгированное	<4	от 4 до 6	>6

#### Примечание

\* - Степень 0: нормальное сознание, личность, неврологическое обследование, электроэнцефалограмма.

Степень 1: беспокойный, нарушение сна, раздражительный/возбужденный, тремор, нарушение почерка, волны 5 импульсов в секунду.

Степень 2: летаргический, дезориентированный во времени, неадекватный, астериксис, атаксия, медленные трехфазные волны.

Степень 3: сонный, ступорозный, дезориентированный в пространстве, гиперактивные рефлексy, ригидность, более медленные волны.

Степень 4: непробуждаемая кома, отсутствие личности / поведения, децеребральный, медленная дельта-активность 2-3 импульса в секунду.

Оценивается как хороший операционный прогноз (А или легкий) при 5 или 6 баллах; средний прогноз (В или средний) – от 7 до 9 баллов; и плохой операционный прогноз (С или тяжелый) – от 10 до 15 баллов. (Разработано для хирургической оценки алкогольного цирроза печени.)

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

### Примеры подходящих формулировок текста ОХЛП/ИМП в отношении данных о печеночной недостаточности

Раздел 5 Клиническая фармакология

1. Подраздел 5.2. «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;

1. Рубрика «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.

#### Раздел 4.4 «Особые указания и 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 «Особые указания и меры предосторожности» ОХЛП/ИМП со ссылкой на раздел «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 «Особые указания и меры предосторожности» или «Противопоказания».

#### Раздел 4.2. «Режим дозирования и способ применения».

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.

## ПРИЛОЖЕНИЕ В

### Фармакокинетический скрининг

Важно определить как можно больше факторов, которые изменяют фармакокинетику лекарственного препарата, но практически провести лишь ограниченное количество исследований специфического взаимодействия (межлекарственного, сопутствующих заболеваний), и только предполагаемые потенциальные взаимодействия могут быть изучены. Фармакокинетический скрининг – это средство выявления подгрупп пациентов, у которых препарат имеет необычные фармакокинетические характеристики, даже если такие подгруппы не подозреваются.

Фармакокинетический скрининг состоит из получения для всех или большинства пациентов в фазах 2 и 3 клинического исследования небольшого количества (от одного до нескольких) определений равновесных концентраций в крови с целью определения вариабельности концентраций препарата в крови при определенных условиях дозирования.

Даже относительно грубый скрининг, состоящий из одного или двух измерений минимальной остаточной концентрации в равновесном состоянии, может ответить на ряд простых, но важных вопросов, если испытания включают полный спектр пациентов в отношении возраста, пола, расы, веса и состава тела (например, степень ожирения или худобы), сопутствующих заболеваний, курения и употребления алкоголя, а также приема сопутствующих препаратов. Должна быть возможность определить степень межиндивидуальной вариабельности концентраций лекарственного препарат в крови и, используя множественную линейную регрессию (или другие средства, такие как моделирование смешанных эффектов), определить взаимосвязь соответствующих клинических характеристик (возраст, пол, раса, вес, безжировая масса тела и т.д.) с остаточной концентрацией. Крайние индивидуальные выбросы также можно будет легко идентифицировать; эти пациенты часто требуют дальнейшего изучения.

Также должно быть возможно узнать из этих исследований, отличаются ли пожилые люди от других по концентрации в крови и являются ли различия результатом только возраста или других связанных с возрастом состояний. В условиях грубого скрининга могут быть обнаружены только относительно большие различия, но, учитывая вариабельность концентраций в крови, наблюдаемую у большинства препаратов, обычно важны только относительно большие различия. Там, где могут быть важны небольшие различия, например, для относительно токсичных препаратов с низким соотношением токсической и терапевтической концентраций в крови, более строгий скрининг может выявить даже небольшие различия. Очень важным возможным результатом скрининга может быть то, что для различных демографических (например, возрастных) или клинических (например, использование других препаратов) подгрупп, присутствующих в достаточном количестве, не наблюдалось явного влияния на концентрацию в крови.

Важным достоинством скрининга является то, что он не требует предварительной гипотезы и может обнаруживать неожиданное. В идее «скрининга» заложено, что, когда скрининг обнаруживает что-то необычное и важное, могут потребоваться дальнейшие исследования. Таким образом, если в определенной субпопуляции (например, люди определенного возраста или получающие другой препарат) обнаруживаются значительно более высокие или более низкие концентрации в крови, особенно если это увеличивает токсичность или снижает эффективность, может быть необходима попытка подтвердить наблюдение и выяснить причину этого. Важность выявления таких различий и определения того, когда его проводить (предварительное одобрение или фаза 4), будет зависеть от терапевтического индекса лекарственного препарата и степени, в которой токсичность или благоприятные эффекты связаны с концентрацией в крови.

Скрининг также может помочь интерпретировать клинические данные в исследованиях фазы 2 и фазы 3. Необычная эффективность или

нежелательные реакции в некоторых случаях могут быть объяснены концентрацией препарата в крови пациентов. Должна быть возможность проводить грубые наблюдения за концентрацией-ответом с использованием клинических данных и результатов скрининга.

## ПРИЛОЖЕНИЕ Г

### Оценка взаимодействия сопутствующих заболеваний

#### Исследования взаимодействия

##### а) Взаимодействие с дигоксином

Множество препаратов изменяют концентрацию в сыворотке крови дигоксина, который широко назначается пожилым людям и потенциально токсичен, поэтому оценка этого взаимодействия подходит для большинства препаратов.

##### б) Препараты, влияющие на метаболизм в печени

Для препаратов, которые подвергаются интенсивному метаболизму в печени, следует оценивать эффекты индукторов печеночных ферментов (например, фенобарбитала) и ингибиторов (например, циметидина). Особо следует отметить ингибирование хинидином и другими препаратами (например, пропафеноном) фермента цитохрома Р-450 дебризохин-гидроксилазы (СYP2D6), в результате чего у пациентов с быстрым метаболизмом, получающих эти препараты, проявляется фенотип медленного метаболизатора. Для большинства препаратов, метаболизируемых этим ферментом, следует изучить действие хинидина.

##### в) Другие препараты

Другие препараты, которые, особенно те, которые будут применяться с исследуемым препаратом, должны быть изучены на предмет возможных межлекарственных взаимодействий, если только фармакокинетический скрининг или скрининг взаимодействия (описанный ниже) не обеспечивают адекватной уверенности в том, что важных взаимодействий не существует.

##### г) Исследования связывания с белками

Лекарства, которые сильно связываются с белками плазмы, могут вытесняться другими лекарствами из мест связывания (например, замещение варфарина НПВП), а другие лекарственные средства, которые сильно связываются, могут вытесняться разрабатываемым препаратом. Эти

взаимодействия можно легко и недорого изучить *in vitro*. Если наблюдается клиническое взаимодействие, исследования связывания могут помочь выяснить основной механизм.

#### Сопутствующее заболевание и сопутствующая терапия

Если препарат будет применяться в условиях, при которых вероятно присутствие определенных сопутствующих заболеваний, следует попытаться включить в получающую лечение популяцию пациентов с другими заболеваниями. Фармакокинетический скрининг будет полезен для определения того, влияют ли сопутствующие заболевания на концентрации исследуемого препарата в крови, а клинические наблюдения должны позволить выявить специфические побочные эффекты, связанные с другими заболеваниями. Аналогичным образом, в отношении других лекарств, которые применяются одновременно, скрининг поможет оценить, влияют ли другие препараты на кинетику исследуемого препарата. В некоторых случаях, когда сопутствующий препарат применяется часто, следует провести формальные исследования взаимодействия. Например, антиангинальные препараты разных фармакологических классов (нитраты, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция) обычно комбинируются, и их следует подвергать формальным исследованиям их комбинированной эффективности и переносимости.

Не исключено, что разрабатываемый препарат повлияет на кинетику других препаратов. Практически нет ограничений на количество исследований, которые можно было бы провести для изучения этого вопроса; следовательно, будет полезен второй механизм: «скрининг взаимодействия». Если в клинические испытания фазы 3 включены пациенты, принимающие различные другие лекарственные препараты (сохраняемые стабильными во время начала применения нового агента), остаточные концентрации других препаратов в крови могут быть получены до введения нового агента и еще раз после того, как новый агент достигнет равновесного состояния. Таким образом, можно с относительно небольшими усилиями обнаружить основные

эффекты разрабатываемого препарата на многие сопутствующие препараты. Основным препятствием для этого будет отсутствие надежных анализов для определения в крови других агентов.

### **Глава 3 Доклиническая оценка безопасности при разработке лекарственных средств для детей**

Исполнители: д-р мед. наук, Сюбаев Р.Д., д-р биол. наук, Енгальчева Г.Н.,  
к.б.н. Шредер О.В., Берчатова А.А.

#### **Введение**

Отсутствие в достаточном количестве зарегистрированных лекарственных средств для педиатрической популяции является общемировой проблемой. Российская Федерация не является исключением. В 2019 г. в Государственном реестре лекарственных средств было зарегистрировано всего 72 лекарственных средства (из 53,5 тысяч) с указанием «для детей» под 54 торговыми наименованиями, из них только 2 препарата официально разрешены для применения у детей до 1 месяца [1]. Таким образом, разработка лекарственных препаратов для детей является актуальной задачей. Поскольку дети – это одна из наиболее уязвимых групп пациентов, при выводе на рынок лекарственных препаратов для педиатрии необходимо максимально минимизировать неоправданные риски. Одна из основных задач доклинической оценки безопасности препаратов, предназначенных для детей, состоит в выявлении нежелательного воздействия на процессы роста и развития организма.

Согласно методическим руководствам национального и международного статуса [2, 3, 4] данные по безопасности, полученные в ходе клинических исследований с участием взрослых субъектов, представляют наиболее ценную информацию для решения вопроса о безопасности включения педиатрических пациентов в клинические испытания. Вопрос о проведении доклинических исследований с использованием неполовозрелых (ювенильных) животных рассматривается в тех случаях, когда имеющиеся данные по безопасности, полученные из экспериментов на половозрелых животных и у взрослых пациентов в клинических исследованиях,



оцениваются как недостаточные для оценки безопасности клинических испытаний с участием детей.

В Российской Федерации согласно федеральному закону от 12.04.2010 № 61-ФЗ [5] клиническому исследованию с участием детей должны предшествовать клинические исследования на совершеннолетних гражданах, за исключением тех случаев, если исследуемый препарат предназначен для использования несовершеннолетними гражданами. Рекомендации по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств, том числе педиатрических, устанавливает ГОСТ Р 56701-2015 [6]. Коллегией Евразийской экономической комиссии утверждено «Руководство по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов» [7]. Вышеуказанные документы разработаны в соответствии с международным документом ICH M3(R2):2009 [3]. Согласно этим документам для включения в клинические исследования детей требуется обоснование. Наиболее значимую информацию предоставляют данные по безопасности, полученные из завершенных клинических исследований с участием взрослых пациентов. Эта информация должна быть получена до начала педиатрических клинических исследований, хотя допускается ситуация, когда подобные сведения недоступны, поскольку препарат разрабатывается исключительно для детской популяции. Решение о достаточности сведений о безопасности лекарственного препарата, полученных у взрослых пациентов для начала клинических исследований у детей, определяются в индивидуальном порядке.

Стандартной тест-системой при проведении доклинических исследований при разработке педиатрических препаратов являются неполовозрелые (ювенильные) животные. Однако в настоящее время уделяется большое внимание этичности доклинических исследований и целесообразность их проведения должна быть обоснована. Исследования на

неполовозрелых животных необходимы только в тех случаях, когда их проведение позволяет получить дополнительные данные о безопасности для гарантии безопасности препарата детей. Ранее [4] ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России были подготовлены рекомендации по изучению общетоксического действия лекарственных средств, предлагаемых для педиатрической практики. Настоящее руководство является продолжением начатой работы и предлагает критерии для определения достаточности имеющихся данных о безопасности препарата для поддержки педиатрических клинических исследований, содержат рекомендации, определяющие целесообразность или нецелесообразность проведения исследований на неполовозрелых животных.

### 3.1 Доклинические данные необходимые для начала клинических исследований с участием детей

До начала клинических исследований с участием детей должны быть доступны результаты следующих доклинических исследований на взрослых животных (Таблица Б.1).

Таблица Б.1 - Результаты доклинического изучения безопасности *in vivo* (на взрослых животных) и *in vitro*, которые необходимы для начала педиатрических клинических исследований

Вид исследований 1	Краткое описание 2	
Токсичность при многократном введении	Максимальная длительность клинического исследования	Рекомендуемая длительность введения препарата животным* Грызуны   Негрызуны
	До 2 недель	2 недели   2 недели
	Более 2 недель и до 6 месяцев	Соответствует длительности клинического исследования
	Более 6 месяцев	6 месяцев   9 месяцев
Фармакологическая безопасность	Основной набор (батарея) тестов: оценка воздействия на сердечно-сосудистую, центральную нервную и дыхательную системы	
Генотоксичность	Стандартный набор исследований (вариант 1: генные мутации бактерий, <i>in vitro</i> цитогенетический тест хромосомных повреждений либо анализ генных мутаций в мышинной лимфоме, оценка генотоксичности <i>in vivo</i> ; вариант 2: генные мутации бактерий, оценка генотоксичности <i>in vivo</i> с использованием двух разных тканей**	

Продолжение таблицы Б.1

1	2
Репродуктивная токсичность	Влияние препарата на фертильность, пре- и постнатальное развитие. Исследования эмбрионального и фетального развития не являются критичными для обоснования возможности проведения клинических исследований у пациентов мужского пола или препубертатных пациентов женского пола.
Канцерогенность	Определить необходимость изучения канцерогенности необходимо до начала длительных педиатрических исследований. Если отсутствуют существенные основания (положительные результаты при изучении генотоксичности, наличие проканцерогенного риска, обусловленного механизмом действия или эффектами, выявленными при изучении общетоксического действия) изучение канцерогенности для проведения клинических исследований у детей не требуется.

Примечания

\* - Более подробная информация содержится в [7]

\*\* - Согласно [8]

Доклинические исследования безопасности на животных служат, прежде всего, для получения информации о возможных токсических свойствах лекарственного препарата, которые недопустимо изучать при его клиническом применении у человека. Если данные, полученные из экспериментов на половозрелых животных, являются недостаточными для оценки безопасности клинических исследований с участием детей, рассматривается целесообразность проведения доклинических исследований с использованием неполовозрелых (ювенильных) животных.

Необходимо отметить, что в отличие от токсикологических исследований на взрослых животных, которое является достаточно регламентированным, доклинические исследования на ювенильных животных требуют индивидуального подхода. Формальное изучение общетоксического действия на неполовозрелых животных является неприемлемым, необходимо провести серьезную аналитическую работу для обоснования целесообразности или нецелесообразности данного вида исследований. В случае выявления необходимости в их проведении требуется серьезная работа по разработке плана и протокола доклинического исследования на неполовозрелых животных. При разработке плана

доклинических исследований необходимо понимание общего плана клинического исследования. Перед каждым этапом педиатрического клинического исследования на основании проведенного анализа следует определить, оправданы ли дополнительные доклинические исследования. Результат такой оценки может быть разным для каждого исследования одного и того же лекарственного препарата в зависимости от возраста детей и показаний к применению лекарственного препарата.

Сравнительный анализ динамики развития и созревания морфофункциональных систем организма неполовозрелых животных и человека (ЦНС, сердечно-сосудистой, дыхательной, иммунной, репродуктивной систем и др.) позволяет определить адекватные критерии экстраполяции экспериментальных данных с учетом возраста субпопуляции педиатрических пациентов. Однако необходимо учитывать, что наличие экстраполяционных ограничений интерпретации результатов исследований с использованием ювенильных животных, что нередко определяют их низкую информативную ценность.

## **3.2 Обоснование необходимости дополнительных доклинических исследований безопасности на неполовозрелых животных**

### **3.2.1 Клинические данные**

Прежде всего анализируют когорты в педиатрических исследованиях: предполагаемый возраст пациентов (физиологическое развитие и зрелость органов), патофизиологию и естественное течение заболевания, доступность имеющихся терапевтических средств, фармакологические свойства исследуемого препарата, показания к применению, продолжительность приема препарата. Клиническая разработка лекарственного средства для пациентов детского возраста обычно следует за клиническими исследованиями с участием взрослых пациентов, при проведении которых могут быть выявлены те или иные проблемы с безопасностью лекарственного препарата. Для разработки плана доклинических

исследования необходимо понимание общего плана клинического исследования. Перед каждым этапом педиатрического клинического исследования на основании проведенного анализа следует определить, оправданы ли дополнительные доклинические исследования. Результат такой оценки может быть разным для каждого исследования одного и того же лекарственного препарата в зависимости от возраста детей и показаний к применению лекарственного препарата.

Дополнительные доклинические исследования не являются оправданными, если существующие клинические данные признаны достаточными для обоснования использования препарата в педиатрии и/или если выявленные проблемы безопасности поддаются клинической коррекции.

### 3.2.2. Ключевые факторы для оценки соотношения польза/риск

При доклинической разработке педиатрических препаратов необходима комплексная оценка ключевых факторов риска. На рисунке Б.1 приведены примеры ключевых факторов. Необходимо отметить, что список факторов не является исчерпывающим. Стрелки указывают на градиент значимости каждого фактора.



Рисунок Б.1 - Ключевые факторы, которые следует учитывать при определении необходимости проведения доклинических исследований [2].

Наиболее важными факторами являются минимальный предполагаемый возраст пациента и наличие известных (или предполагаемых) неблагоприятных воздействий на развивающиеся системы органов. Не всегда данные о безопасности детей старшего возраста можно экстраполировать на младшую когорту. В данной ситуации с достаточно большой долей вероятности оправдано проведение дополнительных доклинических исследований. Сведения о безопасности, полученные на основании краткосрочных клинических исследований, не всегда позволяют оценить влияние препарата на дальнейший рост и развитие ребенка.

Потенциальные неблагоприятные эффекты препаратов с высокой избирательностью более предсказуемы, чем эффекты препаратов с низкой

селективностью. Препараты с низкой избирательностью могут вызывать вторичные фармакодинамические эффекты и, следовательно, с большей вероятностью требуют дополнительных доклинических исследований. Рекомендуется проанализировать целесообразность проведения исследований *in vitro* или *ex vivo* с использованием ювенильных (полученных от животных) или доступных педиатрических (человека) тканей/органов, чтобы определить потенциальные возрастные различия в чувствительности, плотности и распределении молекулярных фармакологических и токсикологических мишеней.

Первичные или вторичные фармакологические свойства лекарственного средства могут быть причиной развития нежелательных эффектов. Это имеет большое значение для педиатрических пациентов, если тропными являются развивающиеся органы/системы или их чувствительность отличается от зрелого организма. Разработчикам рекомендуется предоставлять обзор данных научной литературы об онтогенетическом развитии органа-мишени (например, рецептора, фермента, ионных каналов, белков и пр.) или известной/потенциальной роли мишени на рост и развитие ребенка. Данные, полученные от генетически модифицированных животных (например, нокаутных по определенному рецептору) также позволяют идентифицировать последствия для развития, потенциально опасные для педиатрической популяции и могут быть включены в анализ ключевых факторов. Если известно, что фармакодинамические свойства лекарственного средства могут повлиять на развитие педиатрической популяции, или их роль на рост и развитие ребенка не ясна, следует рассмотреть возможность проведения дальнейших доклинических исследований.

Могут существовать существенные различия в фармакокинетических показателях лекарственных средств в зависимости от возраста пациентов и животных, что может привести к потенциальным различиям в эффективности и токсичности препарата. Эти различия обычно наиболее

заметны у новорожденных и детей грудного возраста. Процессы созревания желудочно-кишечного тракта, печени и почек также могут привести к быстрому изменению системного воздействия, особенно у молодых животных. При этом использование клинического моделирования фармакокинетики с целью прогнозирования ADME в педиатрической популяции может быть более информативным, чем проведение исследований на ювенильных животных. Если результаты моделирования указывают на существенные различия между взрослыми и пациентами детского возраста, тогда доклинические исследования (например, тесты *in vitro*) могут быть полезными для определения потенциального влияния этих различий на токсичность препарата.

Длительность клинического лечения является еще одним фактором, определяющим, оправданы ли дополнительные доклинические исследования. Краткосрочное использование лекарственного препарата с меньшей вероятностью повлияет на развитие ребенка. Длительная терапия является существенным фактором риска для развивающегося организма поэтому с большей вероятностью потребует дополнительных доклинических исследований. Однако, если установлены конкретные нежелательные эффекты, обусловленные механизмом фармакологического действия препарата, проведение дальнейших доклинических исследований может быть признано нецелесообразным.

Вывод о возможности проведения педиатрического клинического возможен только на основе анализа всех факторов. Также могут быть использованы методы математического моделирования с целью повышения информативности данных и их достоверной экстраполяции на педиатрическую популяцию (Приложение А).

Первоначальный вывод необходимо пересматривать по мере изменения возраста участников клинического исследования, показаний к применению препарата.



### **3.3 Доклинические данные по безопасности**

Доступные данные токсикологических исследований следует оценить на наличие сигналов, которые указывают на потенциальное воздействие препарата на развивающиеся органы и системы. Результаты, полученные у животных при воздействиях, сходных с теми, которые могут быть достигнуты у детей, вызывают большую озабоченность, особенно если связаны с органами/тканями, которые подвергаются значительному постнатальному развитию в предполагаемом педиатрическом возрасте (Приложение Б). Токсические эффекты, которые встречаются у взрослых животных более чем одного вида, требуют особого внимания. В зависимости от возраста животных в начале исследования и включенных конечных точек, некоторые из этих проблем могут быть выявлены из уже завершенных исследований токсичности при повторном введении.

Тесты на генотоксичность и фармакологические исследования безопасности обычно проводятся для поддержки клинических испытаний на взрослых и, следовательно, должны быть доступны до начала педиатрических клинических испытаний. Дополнительные исследования генотоксичности и фармакологической безопасности у неполовозрелых животных, как правило, не нужны для поддержки педиатрических показаний. Однако, если исследование фармакологической безопасности демонстрирует влияние препарата на систему органов, которая развивается в предполагаемой популяции пациентов детского возраста, следует тщательно проанализировать эти данные в плане безопасности.

Также обычно доступны результаты исследования репродуктивной и онтогенетической токсичности препарата. Когда имеющиеся данные показывают клинически значимые и устойчивые системные воздействия на потомство в течение соответствующего постнатального периода, это необходимо учитывать в комплексной оценке ключевых факторов риска. Обзор таких данных включает переносимость препарата самками во время беременности и периода лактации, поскольку это может повлиять на

результаты, полученные у потомства. Наличие токсических эффектов у потомства не является обязательным условием проведения дополнительных исследований на неполовозрелых животных. Однако при комплексной оценке ключевых факторов необходимо рассмотреть выявленное воздействие на постнатальное развитие, прежде всего, если препарат разрабатывается для применения у недоношенных и доношенных новорожденных.

В некоторых случаях модификация исследования влияния препарата на пре- и постнатальное развитие на грызунах может устранить необходимость в доклинических исследованиях на неполовозрелых животных, при условии, что потенциальные проблемы для педиатрической популяции были должным образом учтены в схеме исследования. При решении вопроса о целесообразности дополнительных исследований на неполовозрелых животных результаты расширенного исследования репродуктивной токсичности целесообразно оценивать совместно с данными исследований общетоксического действия препарата.

### **3.4 Оценка целесообразности проведения дополнительных исследований на неполовозрелых животных**

При проведении токсикологических исследований на неполовозрелых животных возникает также целый ряд технических проблем. Информативными являются исследования, проведенные на животных отнотгенетический период которых соответствует предполагаемой педиатрической популяции (Приложение Б). Процесс введения препарата животному является достаточно ответственной процедурой, особенно если в эксперименте необходимо задействовать новорожденных особей. Таблица Б.2 иллюстрирует доступные пути введения разным видам лабораторных животных в зависимости от времени после рождения.

Если в исследованиях на неполовозрелых животных даже при использовании альтернативного пути введения препарата не удастся обеспечить системную экспозицию, сопоставимую с достигаемой у детей при

использовании клинических доз, исследования могут быть признаны неинформативными и являются неоправданными.

Таблица Б.2 - Самое раннее начало введения препарата неполовозрелым животным

Путь введения	День после рождения				
	Мыши	Крысы	Кролики	Собаки	Мини-свиньи
Перорально	4	1	14	1	1
Подкожно	1	1	6	1	1
Внутримышечно	1	1	6	1	1
Внутривенно болюсно (повторно)	7	4	6	1	7 <sup>a</sup>
Внутривенно инфузионно	21	21	28	56	7 <sup>a</sup>
Ингаляционно (все тело)	4	4	6	10	2-7
Ингаляционно (в носовую полость)	21	21	28	4 <sup>b</sup>	4 <sup>b</sup>
Накожно <sup>c</sup>	21	21	28	42	28

Примечания

<sup>a</sup> Трудновыполнимо, так как нет легкодоступных вен (катетер возможно установить на 7 день после рождения);

<sup>b</sup> Маски могут быть пригодны уже в возрасте через 4 дня после рождения, но возникают проблемы с фиксацией животных;

<sup>c</sup> Не рекомендуется для животных, находящихся на грудном вскармливании

При определении необходимости дополнительных исследований при разработке педиатрических препаратов необходимо учитывать все ключевые факторы. Если проведение исследования признано необходимым, его цели доклинического исследования зависят от специфики выявленных проблем безопасности. Соответственно это может быть как исследование на неполовозрелых животных, так и прочие исследования (например, *in vitro* или *ex vivo*).

Цель доклинических исследований при разработке педиатрических препаратов состоит в выявлении потенциального влияния на рост и развитие, специфических токсических эффектов, характерных для развивающегося организма, а также различий чувствительности между взрослыми и неполовозрелыми животными. Исследования на неполовозрелых животных оправданы, если:

- признаны недостаточными сведения о безопасности препарата, полученные из экспериментов на взрослых животных и/или из клинических исследований с участием взрослых пациентов;

- исследования на ювенильных животных позволят получить необходимые данные для оценки безопасности конкретной возрастной субпопуляции пациентов;

- имеются сведения о класс-специфической токсичности препарата.

При разработке дизайна исследований на неполовозрелых животных необходимо учитывать возможность использования препарата у детей, различия фармакологического и токсического влияния на сформированные и развивающиеся системы организма, различия в постнатальном развитии животных и человека.

Проведение исследований на неполовозрелых животных может быть признано нецелесообразным, если доклинические и клинические сведения о безопасности для взрослых пациентов достаточны для адекватной экстраполяционной характеристики безопасности ЛС для детей, или если клинические исследования с участием детей уже проводятся и нет оснований полагать, что результаты исследований на ювенильных животных могут изменить клиническую оценку безопасности. Дополнительные исследования также могут быть не оправданными, если имеются сведения о безопасности лекарственного средства аналогичного класса, указывающие на отсутствие потенциального риска для детей и низкую вероятность изменения оценки пользы и риска, не ожидается, что чувствительность органа-мишени к токсическому действию препарата будет отличаться у детей и взрослых пациентов.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Романов Б.К. Фармакология особых популяций: крайний возраст. / Зырянов С.К. – Текст : непосредственный // Качественная клиническая практика. – 2019. – № 2. – С. 70 – 74.

2. ICH S11. Nonclinical safety testing in support of development of paediatric medicines. EMA/CHMP/ICH/616110/2018 / EMEA; 2020. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-guideline-s11-nonclinical-safety-testing-support-development-paediatric-pharmaceuticals-step-5>; (дата обращения 04.10.2021). – Текст : электронный.

3. ICH M3(R2). Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals. Current Step 4 version; 2020. URL: [https://database.ich.org/sites/default/files/M3\\_R2\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/M3_R2_Guideline.pdf); (дата обращения 04.10.2021). – Текст : электронный.

4. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия лекарственных средств, предлагаемых для педиатрической практики / Т. А. Гуськова, Е. В. Арзамасцев, В. В. Бортникова, Г. Н. Енгальчева, Л. В. Крепкова, Р. Д. Сюбаев; дополнение 4 к главе 1. – Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – Москва : Гриф и К, 2012. – 944 с.: С. 41-50. – Текст : непосредственный.

5. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон № 61-ФЗ [принят Государственной думой 24 марта 2010 года: одобрен Советом Федерации 31 марта 2010 года]. – URL [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/) (дата обращения 12.03.2021). – Текст : электронный.

6. ГОСТ Р 56701-2015. Лекарственные средства для медицинского применения. Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств». Biomarkers : национальный стандарт

Российской Федерации : издание официальное : утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 11 ноября 2015 г. N 1762-ст от 8 сентября 2017 г. N 1042-ст : введен впервые : дата введения 2016-07-01 / подготовлен Техническим комитетом по стандартизации ТК 458 "Разработка, производство и контроль качества лекарственных средств". – Москва : Стандартинформ, 2019. – 24 с. – Текст : непосредственный.

7. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 N 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов». – URL : [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01423931/clcd\\_29112019\\_202](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01423931/clcd_29112019_202) (дата обращения: 03.11.2021). – Текст : электронный.

8. ГОСТ Р 57130-2016. Лекарственные средства для медицинского применения. Исследование генотоксичности и интерпретация полученных данных. : национальный стандарт Российской Федерации : издание официальное : утвержден и введен в действие Приказом Росстандарта от 10.10.2016 N 1345-ст : введен впервые : дата введения 2017-05-01 / подготовлен Государственным бюджетным образовательным учреждением высшего профессионального образования "Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (Первый МГМУ имени И.М. Сеченова). – Москва : Стандартинформ, 2019. – 19 с. – Текст : непосредственный.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

### **Математическое моделирование и прогнозирование фармакологических эффектов на животных с целью оценки ключевых факторов риска и конечных точек при планировании клинических исследований с участием особых популяций**

При планировании исследований с участием особых групп пациентов необходимо располагать достаточным объемом достоверных данных, полученных в доклинических исследованиях, оправдывающих как безопасность, так и ожидаемую эффективность разрабатываемого ЛС при определенном режиме дозирования, пути введения и длительности его применения для предотвращения сложностей этического, научно-практического и медицинского характера.

Необходимо отметить, что исследование непосредственным образом большинства животных моделей и биологических процессов не всегда возможно в полной мере, что приводит к недостаточности информации об эффективности и безопасности применения ЛП на этапе ДКИ и при планировании КИ.

В этой связи, одним из решений проблемы участия детей в программе разработки лекарственных препаратов является математическое прогнозирование эффектов лекарственных средств на животных моделях.

Применение математических моделей животных, позволяют проводить прогностическую оценку рисков применения ЛП в условиях моделирования нозологических форм у животных, маркерных показателей состояния, которые обеспечивают высокую информативность результатов, возможность их экстраполяции на человеческую популяцию, техническую и практическую осуществимость дизайна педиатрического исследования и научно-обоснованного выбора конечных точек для их обоснованного применения в поисковых терапевтических исследованиях I, II и/или III фаз разработки.

В этом случае математическое моделирование должно обеспечиваться выполнением следующих требований: четкая формулировка основных понятий и предположений, основанная на опыте (апостериорный подход), анализ адекватности используемых математических моделей, гарантированная точность вычислительных алгоритмов и т. д.

Основные этапы математического моделирования включают:

1) Исследование объекта моделирования, определение целей и формулировка задач для разработки модели;

Конструирование модели начинается со словесно-смыслового описания объекта исследования. Этот этап является предмоделью, содержит сведения общего характера о структуре и функциях объекта исследования, информацию о целях его исследования и некоторые предположения. Цель этапа — разработка содержательной постановки задачи моделирования, т. е. создание совокупности вопросов об объекте моделирования, записанных в словесной форме;

2) Концептуальная и математическая постановка задачи.

На этом этапе происходит завершение идеализации объекта исследования, отбрасываются несущественные факторы и эффекты. Цель концептуальной постановки задачи заключается в формулировке основных вопросов и наборе гипотез относительно свойств и поведения объекта моделирования. Предположения (гипотезы) описываются математически для количественного анализа их выполнения. На этапе математического описания животной модели предварительно выделяют основные явления и элементы в объекте и затем устанавливают связи между ними. Далее для каждого выделенного элемента и явления записывают уравнение, отражающее его функционирование. В математическое описание включают уравнения связи между различными элементами и явлениями. Совокупности математических уравнений, однозначно описывающих объект моделирования, является математической постановкой задачи моделирования.



### 3) Качественный анализ и проверка корректности модели.

Для контроля правильности полученной системы математических соотношений требуется проведение ряда обязательных проверок: контроль размерности, контроль параметризации (экспликации), контроль характера зависимостей, контроль граничных условий, контроль физического смысла, контроль математического соответствия.

Для установления и обеспечения корректности математической модели должны быть выполнены все контрольные проверки.

На этом этапе концептуальное описание математической модели заканчивается и далее следует «вычислительный эксперимент». Следующие этапы, относящиеся к процессу практической реализации математической модели, представлены ниже.

### 4) Выбор и обоснование методов решения задачи.

Созданная модель исследуется любыми возможными методами в том числе с взаимной проверкой с применением вычислительных методов, включая следующие:

- Аналитические - данные методы являются подходящими для анализа результатов, применимы только для относительно простых моделей. При наличии аналитического решения задачи численное решение практически не применяется;

- Алгоритмические - для алгоритмических методов реализуется вычислительный эксперимент с использованием компьютера. Этап выбора метода решения и разработки моделирующей программы подразумевает выбор наиболее эффективного (по скорости получения решения и его наибольшей точности) метода решения из имеющихся и его реализацию в форме алгоритма решения.

### 5) Поиск решения или реализация алгоритма на базе статистических приложений и специализированных компьютерных программ.

Этот этап предполагает описание вычислительного эксперимента. На этом этапе моделирование позволяет расширить представление о животных

(физических) моделях с целью получения новых эмпирических знаний, за счет решения различных химических, физических, биологических и других задач теоретического анализа и преобразования в новую методологию проведения исследований, то есть проведения вычислительных экспериментов по аналогии лабораторного эксперимента (см. таблица Б.2).

Таблица Б.2 – Описание вычислительного эксперимента

Лабораторный эксперимент	Вычислительный эксперимент
Образец	Модель
Физический прибор	Программа для компьютера/Статистическое приложение
Калибровка	Тестирование программы/Статистической модели
Измерение	Расчет
Анализ данных	Анализ данных

Применение вычислительного эксперимента включает как общие основные черты данного процесса, так и специфические особенности конкретных задач.

Общая схема цикла вычислительного эксперимента включает:

- 1 – построение математической модели;
- 2 – разработку метода (алгоритма) расчета;
- 3 – программирование;
- 4 – расчеты на компьютере;
- 5–сравнение результатов расчетов с исходными данными опыта/эксперимента, уточнение моделей.

б) Проверка адекватности модели.

На данном этапе определяется соответствие объекту и сформулированным предположениям. Для проверки адекватности математической модели и ее соответствие процессам реальных физических моделей проводят сравнение результатов измерений на объекте в ходе эксперимента с результатами предсказания модели в идентичных условиях. Установление степени соответствия модели объекту является заключительным

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

### Развитие органов и систем человека и экспериментальных животных в зависимости от возраста

Таблица Б.1 - Развитие органов и систем человека в зависимости от возраста

Системы	Общие соображения	Новорожденные (<1 месяца)	Введение твердой пищи в рацион (~6 месяцев)	Отлучение от груди (~2 года)	Половое созревание (~11-15 лет)	Зрелость (>18 лет)
Наружный покров	<ul style="list-style-type: none"> <li>критические функции новорожденных (барьер, водный баланс и терморегуляция, проводимость, чувствительность)</li> <li>затем прогрессирующее подкисление поверхности, локальная микробиома и иммунная функция</li> </ul>					
Сердечно-сосудистая	<ul style="list-style-type: none"> <li>критические неонатальные физиологические переходы (легочное и системное сосудистое сопротивление)</li> <li>адаптивные сердечные и сосудистые изменения</li> <li>прогрессирующее увеличение ионных каналов</li> </ul>					
Желудочно-кишечная	<ul style="list-style-type: none"> <li>функциональна при рождении, с адаптациями, особенно в течение первого года (адаптация к изменению диеты и заселению микробиомом)</li> </ul>					
Выделительная	<ul style="list-style-type: none"> <li>нефрогенез завершен у доношенных детей</li> <li>прогрессивное увеличение скорости клубочковой фильтрации и почечной функции в течение первого года</li> </ul>					
Гепатобилиарная	<ul style="list-style-type: none"> <li>структурно хорошо развита при рождении</li> <li>прогрессивное увеличение метаболической функциональности, особенно в течение первых 6 месяцев до достижения 1 года</li> </ul>					
Легочная	<ul style="list-style-type: none"> <li>увеличение альвеолизации и площади поверхности органа в течение первого года</li> </ul>					
Иммунная	<ul style="list-style-type: none"> <li>прогрессивное увеличение вторичных иммунных тканей</li> </ul>					
Эндокринная	<ul style="list-style-type: none"> <li>большинство желез хорошо развиты к моменту рождения и имеют критическое значение для роста</li> <li>сетчатая зона коры надпочечников и гонады развивается в позднем детстве/раннем подростковом возрасте</li> </ul>					
Репродуктивная	<ul style="list-style-type: none"> <li>Семенники опускаются при рождении, заселенные стволовыми клетками, клетками Сертоли и Лейдига</li> <li>«mini puberty» в возрасте от 2 до 4 месяцев, преждевременное половое созревание (adrenarche) в позднем детстве</li> <li>Последующие репродуктивные изменения происходят в начале полового созревания и продолжаются до зрелости</li> </ul>					
Нервная	<ul style="list-style-type: none"> <li>Определенное поэтапное прогрессивное развития вплоть до полного созревания</li> <li>максимальное количество нейронов и соотношение массы мозга к массе тела при рождении, с постнатальным апоптозом, сокращением и миграцией</li> <li>миелин и глия присутствуют при рождении</li> <li>нейромедиаторные и проводящие системы созревают с переменной скоростью (т.е. опиатные рецепторы/метаболизм, ГАМК, серотонин и норадреналин отличаются)</li> </ul>					

## Продолжение таблицы Б.1

Системы	Общие соображения	Новорожденные (<1 месяца)	Введение твердой пищи в рацион (~6 месяцев)	Отлучение от груди (~2 года)	Половое созревание (~11-15 лет)	Зрелость (>18 лет)
Скелетная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ростовые пластины присутствуют при рождении</li> <li>• самый быстрый постнатальный рост происходит в возрасте до 4 лет, с более медленным ростом в детстве, в первую очередь при посредничестве гормона роста и тиреоидного гормона</li> <li>• пубертатный скачок роста связан с половыми гормонами</li> <li>• ростовая пластина закрывается в подростковом периоде/ранней зрелости</li> </ul>					

## Таблица Б.2 - Развитие органов и систем крысы в зависимости от возраста (ДПР – день после рождения)

Системы	Общие соображения	Новорожденные (~1-10 ДПР)	Введение твердой пищи в рацион (~15 ДПР)	Отлучение от груди (~21-25 ДПР)	Половое созревание (М~42 ДПР, Ф~35 ДПР)	Зрелость (~70 ДПР)
Наружный покров	<ul style="list-style-type: none"> <li>• критические функции новорожденных (барьер, водный баланс и терморегуляция, проводимость, чувствительность)</li> <li>• эпидермис толще первые 2 недели жизни</li> <li>• аднеха (придатки?) и волосы развиваются постнатально</li> <li>• структурно похож на взрослого к 21 ДПР</li> <li>• половой диморфизм с 35 по 42 ДПР</li> </ul>					
Сердечно-сосудистая	<ul style="list-style-type: none"> <li>• критические неонатальные физиологические переходы (легочное и системное сосудистое сопротивление)</li> <li>• адаптивные сердечные и сосудистые изменения</li> <li>• прогрессирующее увеличение кардиомиоцитов и ионных каналов к 21 ДПР</li> </ul>					
Желудочно-кишечная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• незрелая при рождении; отсутствие желудочной кислоты и низкий уровень продукции поджелудочных ферментов до завершения 14 ДПР</li> <li>• высокопроницаемая проксимальная тонкая кишка позволяет всасывать интактный белок</li> <li>• адаптация в 3-й неделе постнатального периода, чтобы приспособиться к изменению в диете</li> </ul>					
Выделительная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• нефрогенез незавершен при рождении</li> <li>• прогрессивное увеличение GFR (Glomerular filtration rate/Скорость клубочковой фильтрации) и почечной функции в течение первых 3-5 недель жизни</li> </ul>					
Гепатобилиарная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• структурно незрелый при рождении</li> <li>• прогрессивное развитие печеночных трабекул с увеличением метаболической функциональности в течение первых 4 недель жизни</li> </ul>					
Легочная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• альвеолизация происходит в течении первых 2-3 недель жизни</li> </ul>					
Иммунная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• прогрессивное увеличение вторичных иммунных тканей</li> <li>• TDAR обычно оценивается после 45 ДПР</li> </ul>					

## Продолжение таблицы Б.2

Системы	Общие соображения	Новорожденные (~1-10 ДПР)	Введение твердой пищи в рацион (~15 ДПР)	Отлучение от груди (~21-25 ДПР)	Половое созревание (М~42 ДПР, F~35 ДПР)	Зрелость (~70 ДПР)
Эндокринная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• большинство желез хорошо развиты к моменту рождения и имеют критическое значение для роста</li> </ul>					
Репродуктивная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• период снижения выработки андрогенов клетками Лейдига в течение 3й недели после рождения</li> <li>• Прочие репродуктивные изменения и возникновение полового диморфизма происходит с 5 по 7 ДПР</li> </ul>					
Нервная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Структурное созревание обонятельных луковиц, сетчатки глаз, мозжечка, гиппокампа и коры головного мозга происходит после рождения</li> <li>• максимальное количество нейронов и соотношение массы мозга к массе тела к 7 ДПР</li> <li>• миелин не присутствуют при рождении</li> <li>• опиатные рецепторы, ГАМК, серотониновый и норадреналиновый пути созревают с разной скоростью</li> </ul>					
Скелетная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• быстрый постнатальный рост до зрелости</li> <li>• структура пластины роста трубчатой кости не очевидна до 14-27 ДПР, и может оставаться открытой до взрослого состояния</li> </ul>					

## Таблица Б.3 - Развитие органов и систем собак породы бигль в зависимости от возраста

Системы	Общие соображения	Новорожденные (<3 недель)	Введение твердой пищи в рацион (~3 недель)	Отлучение от груди (~8 недель)	Половое созревание (М~5-8 месяцев, F~6-12 месяцев)	Зрелость (>~12 месяцев)
Сердечно-сосудистая	<ul style="list-style-type: none"> <li>• критические неонатальные физиологические переходы (легочное и системное сосудистое сопротивление)</li> <li>• адаптивные сердечные и сосудистые изменения</li> <li>• иннервация сердца продолжает развиваться в течение приблизительно 2-4 месяцев жизни</li> <li>• значительное увеличение АД (blood pressure) и снижение ЧСС (heart rate) начиная с 1 по 6 неделю жизни</li> </ul>					
Желудочно-кишечная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• схожее с человеком развитие желудка</li> <li>• при рождении ЖКТ полностью сформирован (функциональное развитие происходит преимущественно между рождением и отлучением от груди)</li> </ul>					
Выделительная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Почки структурно и функционально незрелые при рождении</li> <li>• нефрогенез завершается примерно в 2недельном возрасте</li> <li>• кислотно-щелочной гомеостаз развивается постнатально</li> <li>• Способность концентрировать (concentrating ability) развивается пренатально</li> </ul>					
Гепатобилиарная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Структурная зрелость печени достигается к 1ой неделе жизни</li> <li>• секреторная функция желчи (bile secretory function) не достаточно зрелая при рождении(с 4 по 6 недели жизни: от 30 до 70% от взрослых значений)</li> </ul>					
Легочная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• считается приемлемой моделью для исследования легочной токсичности в ювенальной популяции</li> </ul>					

### Продолжение таблицы Б.3

Системы	Общие соображения	Новорожденные (<3 недель)	Введение твердой пищи в рацион (~3 недель)	Отлучение от груди (~8 недель)	Половое созревание (М~5-8 месяцев, F~6-12 месяцев)	Зрелость (>~12 месяцев)
Иммунная	<ul style="list-style-type: none"> <li>иммунологические ткани в основном структурно созревают при рождении или вскоре после него</li> <li>развитие иммунной системы очень схоже с человеком, но плацентарный перенос IgG низкий</li> <li>Трансфер IgG от матери прежде всего происходит в течение первых 24 часов после родов с молозивом</li> <li>Тимус претерпевает быстрый постнатальный рост и достигает максимальных значений на 1-2 месяцах жизни</li> </ul>					
Репродуктивная	<ul style="list-style-type: none"> <li>Опускание тестикул не полное при рождении: происходит в возрасте 5-6 недель</li> <li>Самцы достигают половой зрелости приблизительно в возрасте 7-8 месяцев</li> <li>Самки достигают половой зрелости приблизительно в возрасте 8-12 месяцев</li> </ul>					
Нервная	<ul style="list-style-type: none"> <li>Быстрое когнитивное развитие с 12 по 16 недели жизни с критическим периодом развития для обучения приблизительно с 18 по 28 ДПР</li> <li>Неонатальные (примитивные) рефлексы также исчезают примерно на 28 ДПР</li> <li>Функциональное двигательное развитие происходит постнатально (устанавливается примерно к 3 неделям с быстрым развитием в течение 1 месяца жизни)</li> </ul>					
Скелетная	<ul style="list-style-type: none"> <li>Оссификация (окаменение?) трубчатых костей происходит преимущественно постнатально с возникновением центров оссификации между 1 и 10 неделями жизни</li> <li>Наиболее быстрый рост трубчатых костей завершается к 5 месячному возрасту с продолжающимся медленным ростом в течение всего периода взросления</li> </ul>					

### Таблица Б 4 - Развитие органов и систем мини-свиней геттингенской породы в зависимости от возраста

Системы	Общие соображения	Новорожденные (~1-10 ДПР)	Введение твердой пищи в рацион (~15 ДПР)	Отлучение от груди (~21-25 ДПР)	Половое созревание (М~42 ДПР, F~35 ДПР)	Зрелость (~70 ДПР)
Наружный покров	<ul style="list-style-type: none"> <li>критические функции новорожденных (барьер, водный баланс и терморегуляция, проводимость, чувствительность)</li> <li>схожее с человеком развитие</li> </ul>					
Сердечно-сосудистая	<ul style="list-style-type: none"> <li>критические неонатальные физиологические переходы (легочное и системное сосудистое сопротивление)</li> <li>адаптивные сердечные и сосудистые изменения</li> <li>схожее с человеком развитие</li> </ul>					
Желудочно-кишечная	<ul style="list-style-type: none"> <li>зрелось достигается приблизительно к 4 недельному возрасту</li> <li>желудок развивается как у человека</li> </ul>					
Выделительная	<ul style="list-style-type: none"> <li>формирование нефронов приблизительно до 3 недели после рождения</li> <li>функциональная зрелость примерно к 3 месяцу жизни</li> </ul>					
Гепатобилиарная	<ul style="list-style-type: none"> <li>структурно и функционально незрелая при рождении</li> <li>соответствует взрослой примерно на 4 неделе жизни, полностью функционирует на 3-4 месяцах жизни</li> </ul>					

Продолжение таблицы Б.4

Системы	Общие соображения	Новорожденные (~1-10 ДПР)	Введение твердой пищи в рацион (~15 ДПР)	Отлучение от груди (~21-25 ДПР)	Половое созревание (М~42 ДПР, F~35 ДПР)	Зрелость (~70 ДПР)
Легочная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Легкие хорошо развиты при рождении</li> <li>• альвеолизация происходит в течении первых 1-2 недель жизни и завершается в течении первых 2х недель жизни</li> </ul>					
Иммунная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ограниченное количество функций при рождении</li> <li>• анатомически полностью развита приблизительно на 4 неделе жизни</li> <li>• модель развития иммунной системы как у человека</li> </ul>					
Репродуктивная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• половая зрелость у самцов приблизительно с 3 по 4 месяц жизни и у самок с 4 по 5 месяцы жизни</li> </ul>					
Нервная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рост преимущественно в поздний пренатальный и ранний постнатальный периоды</li> <li>• Нервная система сформирована к 6 месяцу жизни</li> <li>• Развитие мозга у неонатальной свинки схоже по срокам с новорожденным человеком</li> <li>• Нервно-мышечная система функционально более зрелая при рождении чем у человека</li> </ul>					
Скелетная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• быстрый постнатальный рост до самой зрелости (rapid postnatal growth through adulthood); закрытие эпифизарных пластин роста на 18 месяце жизни</li> <li>• полное взросление (full grown adult) приблизительно на 24 месяце</li> </ul>					

Таблица Б.5 - Развитие систем органов яванских макаков в зависимости от возраста

Системы	Общие соображения	Новорожденные (<1 месяца)	Введение твердой пищи в рацион (~3 месяца)	Отлучение от груди (~6 месяцев)	Половое созревание (~3-4 года)	Зрелость (~4 года)
Наружный покров	<ul style="list-style-type: none"> <li>• функциональна при рождении (барьер, водный баланс и терморегуляция, проводимость, чувствительность), волосы и придатки (adnexa)</li> </ul>					
Сердечно-сосудистая	<ul style="list-style-type: none"> <li>• критические неонатальные физиологические переходы (легочное и системное сосудистое сопротивление)</li> <li>• адаптивные сердечные и сосудистые изменения</li> <li>• увеличение количества миокардиоцитов (myocardiocyte expansion) в течение первых 3 месяцев жизни, с последующим ростом</li> </ul>					
Желудочно-кишечная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• функциональна при рождении, с адаптациями, особенно в течение первого года, чтобы приспособиться к изменению диеты/сложности и заселению микробиомой</li> </ul>					
Выделительная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• нефрогенез завершен к моменту рождения</li> <li>• прогрессивное увеличение GFR (Glomerular filtration rate/Скорость клубочковой фильтрации) и почечной функции в течение первых 6 месяцев жизни</li> </ul>					
Гепатобилиарная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• структурно хорошо развита при рождении; прогрессивное повышение метаболической функции, особенно в течение первых 3-6 месяцев жизни</li> </ul>					
Легочная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• структурно зрелая при рождении с прогрессивным ростом</li> </ul>					

## Продолжение таблицы Б 5

Системы	Общие соображения	Новорожденные (<1 месяца)	Введение твердой пищи в рацион (~3 месяца)	Отлучение от груди (~6 месяцев)	Половое созревание (~3-4 года)	Зрелость (~4 года)
Иммунная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• прогрессивное увеличение вторичных иммунных тканей и развитие памяти как функции от времени и окружающей среды</li> </ul>					
Эндокринная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• большинство желез хорошо развиты к моменту рождения и имеют критическое значение для роста</li> <li>• Сетчатая зона коры надпочечников развивается с 3 по 6 месяц жизни</li> <li>• Эндокринная функция гонад развивается при половом созревании</li> </ul>					
Репродуктивная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Семенники опускаются при рождении</li> <li>• Развитие фолликулов и атрезия начинается с 3 по 6 месяц</li> </ul>					
Нервная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• поэтапное прогрессивное развития вплоть до полного созревания</li> <li>• постнатальный апоптоз, сокращение и миграция наиболее заметные перед отлучением от матери</li> <li>• миелин и глия присутствуют при рождении</li> <li>• нейромедиаторные и проводящие системы созревают с переменной скоростью</li> </ul>					
Скелетная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ростовые пластины присутствуют при рождении</li> <li>• самый быстрый постнатальный рост происходит до отлучения от матери, за которым следует более медленный рост до тех пор пока ростовые пластины не закроются в зрелом возрасте</li> </ul>					

## Примечание

	Основной период функционального роста и развития
	Завершение структурного развития; активный период роста и/или функционального созревания
	Медленный продолжающийся рост или стабилизация функции
	Полная структурная и функциональная зрелость