

# КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ У ПОЖИЛЫХ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И СОВРЕМЕННЫЕ РЕГУЛЯТОРНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ

DOI: 10.37586/2686-8636-1-2021-97-104

УДК: 615-038

Малая И.П.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

## Резюме

Количество людей пожилого и старческого возраста увеличивается с каждым годом, а гериатрическая популяция считается самой быстрорастущей. По разным оценкам, примерно 60% назначений лекарственных препаратов предназначаются пациентам 65 лет и старше. Однако эта группа пациентов непропорционально представлена в клинических исследованиях. В настоящее время проблема участия в исследованиях пациентов пожилого и старческого возраста остается актуальной и требует дальнейшей проработки как со стороны регуляторов, так и со стороны разработчиков лекарственных препаратов и врачей-исследователей. В настоящем обзоре представлены современные международные рекомендации по клиническим исследованиям в гериатрической популяции.

**Ключевые слова:** клинические исследования; специальные популяции; гериатрическая популяция

**Для цитирования:** Малая И.П. Клинические исследования у пожилых: состояние проблемы и современные регуляторные требования. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021; 1(5): 97–104. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2021-97-104

## CLINICAL TRIALS IN GERIATRICS: ACTUAL STATUS AND INTERNATIONAL REGULATORY GUIDELINES

Malaya I.P.

Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

## Abstract

The number of old and very old people is increasing every year. Geriatric population is considered as the most growing age group. By different estimations about 60% of medicines are prescribed to patients of 65 and older. In the same time this age group is underrepresented in clinical trials. Participation of elderlies in clinical trials is really actual now and requires further development form regulatory authorities, drug manufactures and investigators. This review summarizes actual international guidelines on clinical trials in geriatric population.

**Keywords:** clinical trials; special populations; geriatrics

**For citation:** Malaya I.P. Clinical trials in geriatrics: actual status and international regulatory guidelines. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021; 1(5): 97–104. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2021-97-104

## ВВЕДЕНИЕ

Количество людей пожилого и старческого возраста увеличивается с каждым годом, а гериатрическая популяция считается самой быстрорастущей группой населения. Ожидается, что к 2050 году доля людей в возрасте 65 лет и старше увеличится до 16% в сравнении с 11%, зарегистрированными в 2019 году, а количество 80-летних и старше достигнет 426 миллионов [1]. Уже сейчас примерно 60% назначений лекарственных препаратов предназначаются пациентам 65 лет и старше [2]. Так, в Великобритании лица в возрасте 60 лет и старше составляют 20% населения страны и получают 59% всех рецептурных лекарственных препаратов. Таким образом, адекватное и экономически

обоснованное лечение пожилых пациентов представляет актуальную проблему современной медицины.

Старение затрагивает все органы и системы организма и представляет собой многофакторный процесс. Происходящие в организме изменения включают механизмы, которые определяют фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных препаратов, что, соответственно, приводит к изменению профиля эффективности и безопасности последних. К факторам, затрудняющим лечение пожилых пациентов, относят высокую частоту сопутствующих заболеваний, назначение большого количества препаратов одновременно, снижение когнитивных функций и часто связанную с этим низкую приверженность лечению [3]. Одним

из ключевых элементов старения является старческая астения или «хрупкость», которая, в свою очередь, сопровождается неспецифическими клиническими проявлениями и повышает риск развития нежелательных исходов [4]. Сочетание этих факторов часто ведет к необоснованному назначению лекарственных препаратов с использованием неоптимальных целевых показателей для фармакотерапии.

### **КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ: УЧАСТИЕ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ**

Основным источником информации, на основе которой формируются стратегия и тактика диагностики, лечения и профилактики различных заболеваний, являются клинические исследования [5]. И хотя, по разным оценкам, пациенты в возрасте 65 лет и старше потребляют от 30 до 50% рынка рецептурных лекарственных препаратов, в клинических исследованиях группа пациентов старшего возраста представлена непропорционально их доле в потреблении препаратов, а рекомендации по лечению во многом являются экстраполяцией результатов исследований, выполненных в более молодой популяции [6, 7]. Так, например, в США пациенты старшего возраста составляют большую часть среди пациентов, умирающих от онкологических заболеваний, а в исследованиях они составляют не более четверти пациентов [8, 9]. Очевидно, что при такой экстраполяции далеко не всегда учитывается коморбидный профиль пациентов старшего возраста, а также наличие сопутствующей терапии.

В 1997 году исследователи проанализировали содержание 4 крупных медицинских журналов и пришли к выводу, что примерно 35% клинических исследований не включали пациентов старшего возраста без какого-либо обоснования [10]. Аналогичное исследование было выполнено в 2004 году: оказалось, что примерно 15% опубликованных исследований также исключают пациентов старшего возраста без каких-либо существенных причин [11]. В опубликованном в 2011 году исследовании PREDICT (Increasing the PaRticipation of the ElDerly in Clinical Trials) проанализировали 251 исследование у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на предмет оправданности критериев отбора, которые могли лимитировать включение пациентов старших возрастных групп. Оказалось, что в 64 (25,5%) исследованиях для участников был введен верхний возрастной порог. В 201 (80,1%) и 109 (43,4%) исследованиях участие пациентов старшего возраста было ограничено косвенно через введение критерия невключения по сопутствующим заболеваниям и нарушению слуха и/или зрения соответственно. По мнению авторов исследования, такие критерии не были обусловлены целями или

дизайном исследования, а также не были связаны с обеспечением безопасности пациентов [6, 12].

Известно, что фармакокинетика и фармакодинамика лекарственных препаратов у лиц пожилого и старческого возраста может клинически значительно отличаться от таковых в более молодой популяции. Кроме того, широко распространенные в гериатрической популяции сопутствующие заболевания и прием связанной с ними терапии могут оказывать существенное влияние на эффективность и безопасность фармакотерапии. Стратегии лечения, хорошо изученные и эффективные для лечения «крепких» пожилых пациентов, могут оказаться не вполне адекватными у пациентов с синдромом старческой астении [3].

В литературных источниках встречается большое количество публикаций, в которых обсуждается непропорциональная доля включения пожилых пациентов в исследования и клиническое значение такого подхода. Чаще всего такие работы посвящены исследованиям в онкологии и кардиологии [13–16]. Анализ досье, поданных для регистрации новых лекарственных препаратов в Европейское Медицинское Агентство (ЕМА) за 2009–2012 годы, показал, что в рамках выполненных регистрационных исследований гериатрическая популяция представлена в основном пациентами в возрасте от 65 до 75 лет, в то время как основными потребителями этих препаратов являются пациенты 75 лет и старше (рисунок 1) [13]. Пациенты старческого возраста наиболее часто страдают от нерационального использования лекарственных средств [6, 12]. Такой дисбаланс ставит под сомнение оправданность экстраполяции данных, полученных в одной популяции, на другую.

Ярким примером, отражающим необходимость проведения отдельного анализа данных для пациентов старческого возраста, является исследование STREAM, выполненное у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, которым было невозможно провести чрескожное коронарное вмешательство в течение первого часа после начала оказания медицинской помощи. На догоспитальном этапе пациентам проводили тромболитическую терапию (тенектеплаза в дозе 30–50 мг в зависимости от веса пациента) с последующей коронарной ангиографией. После включения 21% (n=379) от запланированного количества пациентов в протокол исследования в связи с регистрацией внутричерепных кровоотечений у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет была внесена поправка: доза исследуемого препарата тенектеплазы была снижена на 50% для этой возрастной группы. И хотя выводы об эффективности такого вмешательства в данной возрастной группе были неоднозначными, после введения поправки к протоколу внутричерепные кровоотечения не зарегистрированы в группе пациентов 75 лет и старше (Таблица 1) [17].

Таблица 1.

**Отдельные конечные точки безопасности через 30 дней после введения препарата, распределенные по видам лечения, возрасту, и выпуску поправки к протоколу**

	Тенектеплаза							ЧКВ						
	До поправки			После поправки				До поправки			После поправки			
	Все (1)	<75 лет	≥75 лет	Все (2)	<75 лет	≥75 лет	$P_{1-2}$	Все (3)	<75 лет	≥75 лет	Все (4)	<75 лет	≥75 лет	$P_{3-4}$
n	198	156	42	746	653	93		189	157	32	759	670	89	
Инсульт (%)	3.1	1.9	7.1	1.2	1.2	0.0	.068	0.0	0.0	0.0	0.7	0.8	0.0	.589
ВЧК (%)	2.5	1.3	7.1	0.5	0.6	0.0	.023	0.0	0.0	0.0	0.3	0.3	0.0	1.00

ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ВЧК — внутрисердечное кровоотечение

### ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВКЛЮЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА В КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Факторы, влияющие на включение пациентов пожилого и старческого возраста в клинические исследования, можно условно разделить на три группы, определяемые стороной процесса: зависящие от спонсора исследования (определяет критерии отбора и бюджет проекта), от исследователя (проводит отбор и ведение пациентов) и, собственно, от пациента — участника исследования. Если спонсор задает рамки для отбора пациентов, то врач-исследователь и пациент непосредственно принимают решение о включении в исследование уже на основании заданных протоколом требований, а также своих знаний и личного опыта.

В таблице 2 основные проблемные точки, определяющие участие пожилых пациентов в исследовании, сгруппированы в зависимости от центра их возникновения.

Со стороны спонсора основными определяющими факторами являются необходимость получения максимально однородных данных для проведения статистического анализа результатов, а также обеспечение безопасности пациентов — участников исследования. Разработчики лекарственных препаратов (спонсоры исследований) должны спланировать исследование таким образом, чтобы минимизировать свои риски, с одной стороны, и получить надежные данные, соответствующие требованиям регулятора, — с другой. Так как критерии отбора участников клинических исследований, как правило, направлены на их стандартизацию, они во многих случаях неоправданно исключают из исследований пациентов пожилого и старческого возраста, имеющих сопутствующие заболевания, гериатрические синдромы и применяющих лекарственную терапию.

Основными исполнителями исследований являются врачи-исследователи. Учитывая особенности работы с гериатрической популяцией,

врачам может потребоваться существенно больше времени и усилий не только для включения пациентов старшего возраста, но и для их удержания в проекте. Участие в исследованиях сопряжено с необходимостью дополнительных в сравнении с обычной практикой визитов в клинику, выполнением процедур протокола, а также часто связано с рядом ограничений для пациентов. Пациенты старшего возраста с коморбидностью и гериатрическими синдромами проявляют меньшую приверженность к лечению, а вероятность развития нежелательных явлений или досрочного выбывания из исследования у них существенно выше [18–20].

Walsh E. и Sheridan A. проанализировали публикации, посвященные клиническим исследованиям за 2003–2014 годы, представленные в открытом доступе, и отобрали из них 61, в которых описывали факторы, влияющие на принятие пациентом решения об участии в клиническом исследовании [21]. Оказалось, что, с одной стороны, пациенты старшей возрастной группы сами менее склонны участвовать в экспериментальных интервенционных исследованиях, а с другой — врачи реже предлагают им принять в них участие. Исследователям требовалось уделять таким пациентам существенно больше времени и внимания во время визитов в клинику, организовать для них специальную логистику, а также, в ряде случаев, установить с ними дополнительный контакт для контроля выполнения процедур и визитов.

Таким образом, основными составляющими решения проблемы представляются выделение дополнительного времени и персонала для работы с гериатрической популяцией и организация специальной логистики, что, в свою очередь, требует выделения дополнительного бюджета на реализацию исследования. Альтернативный путь — проведение отдельных исследований в гериатрической популяции — также требует выделения существенного бюджета от спонсора, но позволяет спланировать исследование оптимальным образом для конкретной группы.

Таблица 2.

**Факторы, ограничивающие участие пожилых пациентов в исследовании, и пути их устранения**

Факторы	Пути решения
<b>Со стороны спонсора</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Необходимость обеспечения стандартизации пациентов для обеспечения однородности популяции</li> <li>– Обеспечение безопасности участников исследования (для пациентов старшего возраста характерны коморбидность и прием сопутствующей терапии)</li> <li>– Снижение рисков досрочного выбывания из исследования в связи с сопутствующими заболеваниями и развитием нежелательных явлений, часто не связанных с приемом исследуемого препарата</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Планирование отдельных групп для анализа или отдельных исследований с участием пациентов 65+ и 75+</li> <li>– Стратификация пациентов по функциональному статусу</li> <li>– Адаптация режимов дозирования</li> <li>– Адаптация документов исследования</li> <li>– Предусмотреть дополнительные меры удержания пожилых пациентов в исследовании (связано с выделением бюджета)</li> </ul>
<b>Со стороны исследователя</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Сложность общения с пациентами старшего возраста в связи с нарушениями зрения и слуха, когнитивных функций</li> <li>– Меньшая приверженность пациентов к лечению: возможно нарушение расписания визитов, графика приема препаратов и процедур исследования</li> <li>– Выше вероятность развития нежелательных явлений: дополнительные риски для пациентов при участии в исследовании</li> <li>– Коморбидность и прием сопутствующей терапии</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Выделение дополнительного времени и персонала для координации пожилых пациентов</li> <li>– Обучение персонала исследования методам гериатрического обследования</li> </ul>
<b>Со стороны пациента</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Сложность организации визитов в клинику (логистика)</li> <li>– Недоверие к новым процедурам: непонимание соотношения польза/риск от участия в клинических исследованиях</li> <li>– Снижение зрения и слуха, что затрудняет выполнение процедур исследования</li> <li>– Снижение когнитивных функций (непонимание сути исследования, затрудняет выполнение процедур, снижает приверженность лечению)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Выделение бюджета для транспортировки пациентов в клинику или обеспечения визитов на дому</li> <li>– Выделение дополнительного персонала</li> <li>– Улучшение коммуникации</li> <li>– Установление контакта с врачом-исследователем и/или координатором исследования</li> </ul>

**РЕГУЛЯТОРНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ**

Вопрос о правомочности экстраполяции на популяцию лиц старшего возраста результатов, полученных в клинических исследованиях на более молодых пациентах, и необходимости получения «прямых» данных об эффективности и безопасности новых лекарственных препаратов в гериатрической популяции обсуждается регуляторными агентствами США и стран Европы с конца 1980-х годов. С тех пор научное сообщество и регуляторы в разных странах неоднократно возвращались к этой проблеме, что отражалось в принятых документах и консенсусах, а также создании специальных рабочих групп в составе регуляторных институтов. В рамках этой статьи не ставится задача подробно описать все имеющиеся на сегодня регуляторные документы (международные или российские), которые определяют требования регуляторов к проведению клинических исследований у пожилых. Ниже будут представлены только основные документы, подготовленные Международным Советом по гармонизации технических требований к лекарственным препаратам, применяемым у человека (англ. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH), а также в Евросоюзе и США, которые входят в состав ICH.

В 1989 году было опубликовано первое руководство американского регулятора — Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. Food and Drug Administration, FDA), посвященное требованиям к изучению лекарственных препаратов, применение которых высоко вероятно в старшей возрастной группе (англ. «Guideline for the study of drugs likely to be used in the elderly») [22]. Документ носил рекомендательный характер и не являлся обязательным для применения в клинической разработке новых лекарственных препаратов. В рекомендациях подчеркивалась ключевая роль фармакокинетических исследований в специальных возрастных группах и обсуждалась желательность проведения сравнительных фармакодинамических исследований. И хотя документ 1989 года существенно отличался по форме от современных руководств, публикуемых FDA, в нем были отражены основные вопросы, актуальность которых сохраняется и сегодня: 1) необходимость изучения новых препаратов в реальной популяции пациентов, для которой они предназначены; 2) желательность включения в клинические исследования пациентов 75 лет и старше; 3) необходимость проведения специальных исследований в гериатрической популяции, если препарат предназначен именно для нее или его эффекты в данной возрастной группе



существенно отличаются от эффектов в более молодой популяции по результатам предыдущих исследований. В качестве альтернативы предлагается включение в дизайн стратификации пациентов по возрасту.

Первый специальный международный документ о клинических исследованиях в гериатрической популяции был опубликован в 1993 году: это были рекомендации международной конференции по гармонизации<sup>1</sup>, объединяющие позицию регуляторов США, Евросоюза и Японии (ICH E7 «Studies in Support of Special Populations: Geriatrics»), для проведения исследований в гериатрической популяции как одной из специальных популяций [23].

В руководстве ICH E7 впервые сформулирован тезис о необоснованности невключения пациентов в исследования в связи с возрастом, наличием сопутствующих заболеваний или приемом лекарственных препаратов, за исключением случаев, когда последние могут навредить пациенту или оказать влияние на интерпретацию результатов исследования. В рамках руководства гериатрическую популяцию определяют как пациентов 65 лет и старше, при этом отдельно подчеркивается, что чем старше пациенты, которые будут получать лекарственный препарат в реальной клинической практике, тем важнее включать очень пожилых пациентов в исследования: *«...лекарственные препараты должны быть изучены во всех возрастных группах, включая старший возраст, в которых его планируется применять. Пациенты, включенные в исследование, должны обоснованно представлять популяцию, которую в последующем будут лечить этим препаратом...»*.

Согласно руководству ICH E7, специальные фармакокинетические и фармакодинамические исследования в гериатрической популяции рекомендованы в следующих случаях:

- препарат планируется применять у пациентов старшего возраста для лечения заболевания, которое определенно ассоциировано с возрастом (например, болезнь Альцгеймера);
- седативные/снотворные и другие психотропные препараты или препараты, обладающие эффектами, направленными на ЦНС, например антигистаминные препараты, обладающие седативным эффектом;
- если сравнение подгрупп в проведенных ранее исследованиях (гериатрической в сравнении с подгруппой молодого возраста) продемонстрировало потенциально клинически значимые различия в профиле эффективности и/или безопасности, ассоциированные с возрастом, которые

нельзя объяснить только фармакокинетическими различиями.

В руководстве приведено требование о включении «достаточного количества пациентов» старшего возраста в клинические исследования 2 и 3 фаз. И в то же время сказано, что в исследование необходимо включать минимум 100 пациентов 65 лет и старше, что должно позволить определить клинически значимые различия эффектов лекарственного препарата в сравнении этих пациентов с более молодыми пациентами.

Это руководство до настоящего времени является основным документом, определяющим требования к исследованиям в гериатрической популяции. В 2008 году ICH опубликован программный документ по проведению исследований в гериатрической популяции (ICH. Final Concept Paper—E7 (R1) Studies in Support of Special Populations: Geriatrics (Revision of the ICH E7 guideline)) [24], определяющий основные направления для детализации руководства (Таблица 3), а в 2010 году были опубликованы «Вопросы и ответы» с пояснениями по выбранным направлениям [25].

В руководстве ICH E7 впервые упомянуто влияние лекарственной формы на профиль безопасности/эффективности в гериатрической популяции [23]. Руководство ICH Q8 по фармацевтической разработке четко указывает, что «дизайн продукта должен соответствовать потребностям» [26]. Тем не менее к настоящему времени большинство лекарственных препаратов, даже те, которые имеют специальную лекарственную форму для детей, не имеют специальных лекарственных форм или упаковок для лиц пожилого и старческого возраста. Как следствие, для адаптации к нуждам пациента врачам приходится применять препараты off-label [27–29]. В частности, для облегчения процесса глотания врачи иногда рекомендуют вскрыть капсулу и использовать только ее содержимое, или растолочь таблетку и растворить ее в воде [29, 30]. Иногда сами пациенты изменяют стандартные условия хранения препаратов, выдавливая таблетки из блистеров и распределяя их по своим емкостям для удобства приема, разрезают таблетки для изменения дозы или облегчения глотания [31]. Очевидно, что в таких условиях может нарушаться стабильность препаратов, правильность дозирования и, как следствие, такое применение off-label может оказывать неблагоприятное влияние на профиль эффективности и безопасности препаратов [29, 32].

В ряде публикаций и рекомендаций популяции пациентов старше 75 и младше 18 лет сравнивают между собой с точки зрения регуляторных требований. Однако в отличие от педиатрической популяции, для которой разработаны отдельные нормативные акты, а регуляторы требуют отдельные программы исследований, для гериатрической популяции таких требований к настоящему времени нет.

<sup>1</sup> В настоящее время «международная конференция по гармонизации» переименована в «Международный Совет по гармонизации технических требований к лекарственным препаратам, применяемым у человека» с сохранением аббревиатуры «ICH» — International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH).

Таблица 3.

## Основные направления развития руководства ICH E7 [25]

1. Недостаточная представленность пациентов старших возрастных групп в клинических исследованиях.
2. Возрастные «пороги»: предлагается ввести дополнительные требования по включению пациентов старческого возраста уже внутри популяции пациентов 65 лет и старше.
3. Необходимость предоставления данных по безопасности, специфичных для гериатрической популяции.
4. Необходимость введения специфичных для возраста (гериатрических) конечных точек для заболеваний, характерных преимущественно для старшего возраста.
5. Обеспечение качества жизни и поддержание функциональной активности часто являются основной проблемой для пациентов и их семей, что может быть важнее, чем собственно продолжительность жизни. Таким образом, определение эффектов относительно специфичных конечных точек представляется важным аспектом оценки эффективности лекарственных препаратов в этой популяции.
6. Учет гетерогенности гериатрической популяции: в частности, данные, полученные у пациентов с коморбидностью и сопутствующей терапией, могут существенно отличаться от данных, полученных в той же возрастной группе, но у относительно здоровых пациентов. Старческая астения (хрупкость) представляется отдельной особенностью оценки эффективности и безопасности терапии в популяции.
7. Доступность клинических исследований: в разных культурных традициях и разных группах населения отношение к клиническим исследованиям и их доступность довольно неоднородны.
8. Специфические показания, связанные с пожилым и старческим возрастом, например недержание мочи, мальнутриция и другие гериатрические синдромы.
9. Популяционная фармакокинетика.
10. Адаптация лекарственных форм и режимов дозирования.

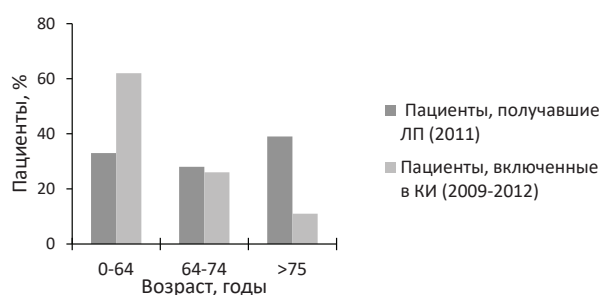


Рис. 1. Соотношение количества пациентов, получающих кардиологические лекарственные препараты (ЛП) и включенных в исследования (КИ) новых кардиологических препаратов, зарегистрированных в 2009–2012 годах [14]

В 2018 году ЕМА выпустило аналитический документ «Физическая хрупкость: инструменты для исходной характеристики популяции лиц старшего возраста в клинических исследованиях» [33]. Разработка этого документа была связана с очевидной необходимостью сформулировать стандартные подходы к описанию исходных характеристик популяции пациентов в возрасте 65 лет и старше, включенных в клинические или другие исследования (например, регистр). В документе предложены инструменты для более детального описания демографической характеристики популяции лиц старшего возраста с учетом функционального статуса, в частности хрупкости, а также для лучшего понимания отношения риск/польза в популяции лиц старшего возраста применительно к конкретному лекарственному препарату.

Анализ подгрупп, основанный на распределении параметров физической хрупкости, позволяет соотнести результаты исследования в подгруппе и результаты клинического исследования в целом. Такое разделение может быть ассоциировано с различным ответом на проводимое лечение, например различной эффективностью и/или различной частотой связанных с лечением нежелательных явлений [34, 35]. Если предполагается наличие существенных различий между подгруппами пациентов

с наличием или отсутствием синдрома старческой астении (например, относительно эффекта лекарственного препарата, коррекции дозы или развития нежелательных явлений), это должно быть описано в протоколе исследования и может быть использовано как критерий для стратификации.

Как сказано в проекте европейских рекомендаций по изучению подгрупп в подтверждающих клинических исследованиях [36], «отрезные» критерии классификации физической хрупкости у пациентов с наличием синдрома старческой астении и без него должны быть определены в протоколе и обоснованы заранее. Более того, рекомендуется применять анализ чувствительности с применением различных «отрезных» критериев. В аналитическом документе ЕМА были также рассмотрены различные методики для его оценки. Пример дизайна со стратификацией по наличию синдрома старческой астении представлен на рисунке 2.

В 2011 году в ЕМА создана экспертная группа по гериатрии и опубликована гериатрическая медицинская стратегия для контроля и развития исследований лекарственных препаратов в гериатрической популяции [37]. Аналогичная группа создана и в составе FDA.

В Российской Федерации к настоящему времени нет отдельного руководства по изучению

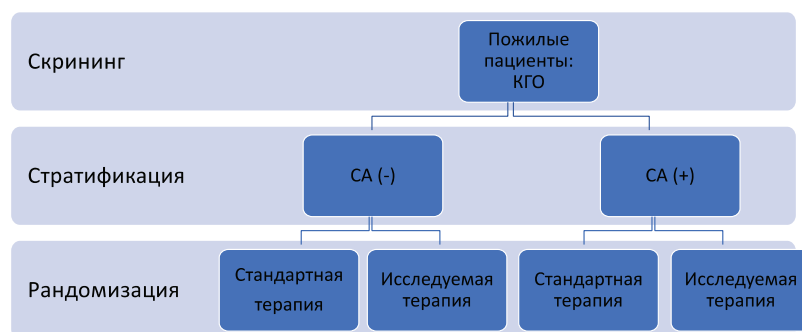


Рис. 2. Стратификация пациентов по наличию синдрома старческой астении (хрупкости)

лекарственных препаратов в гериатрической популяции. Последняя практически рассматривается как часть общей популяции пациентов. В требованиях к инструкции по применению должно быть приведено указание возможности и особенностей применения лекарственного препарата для медицинского применения беременными женщинами, женщинами в период грудного вскармливания, детьми, взрослыми, имеющими хронические заболевания, но нет отдельного требования для гериатрической популяции [38].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доля пожилых пациентов в клинических исследованиях препаратов, которые не предназначены исключительно для данной возрастной группы, остается непропорционально низкой. Это означает, что многие проблемы, встречающиеся в реальной клинической практике у пациентов старческого возраста, могут не попасть в поле зрения исследования и, соответственно, регулятора при проведении экспертизы.

Таким образом, в настоящее время проблема участия в клинических исследованиях пациентов пожилого и старческого возраста остается актуальной и требует дальнейшей проработки как со стороны регуляторов, так и со стороны разработчиков лекарственных препаратов и врачей-исследователей. Для снижения рисков, связанных с применением лекарственных препаратов у лиц пожилого и старческого возраста, которые часто ассоциированы с синдромом старческой астении, полиморбидностью и наличием сопутствующей терапии, представляется целесообразным адаптировать программу разработки новых и изучения уже зарегистрированных лекарственных препаратов к особенностям данной популяции и согласовать специальную стратегию изучения гериатрических лекарственных препаратов на всех этапах разработки и оценки.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Конфликт интересов не заявляется. Рукопись не находится на рассмотрении в другом издании, не была ранее опубликована. Автор несет ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Population Prospects — Population Division — United Nations. Population.un.org. <https://population.un.org/wpp/Graphs/Probabilistic/PopPerc/60plus/900>. Published 2020. Accessed October 20, 2020
2. Milton J.C., Hill-Smith I., Jackson S.H. Prescribing for older people. *BMJ*. 2008;336(7644):606-609. doi:10.1136/bmj.39503.424653.80
3. Ушколова Е.А., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Чухарева Н.А., Бевз А.Ю. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов. Введение в проблему. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016; 12(1): 94–100. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-1-94-100>
4. Clegg A., Young J., Iliffe S., Rikkert M.O., Rockwood K. Frailty in elderly people [published correction appears in *Lancet*. 2013 Oct 19; 382(9901): 1328]. *Lancet*. 2013; 381(9868): 752–762. DOI:10.1016/S0140-6736(12)62167-9
5. Dennis G.C. NMA's clinical trials program. *J Natl Med Assoc*. 1998; 90(12): 743–744
6. Cherubini A., Oristrell J., Pla X., Ruggiero C., Ferretti R., Diestre G., Clarfield A.M., Crome P., Hertogh C., Lesauskaite V., Prada G.I., Szczerbinska K., Topinkova E., Sinclair-Cohen J., Edbrooke D., Mills G.H. The persistent exclusion of older patients from ongoing clinical trials regarding heart failure. *Arch Intern Med*. 2011 Mar 28; 171(6): 550–556. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.31
7. Cherubini A., Signore S., Ouslander J., Semla T., Michel J. Fighting Against Age Discrimination in Clinical Trials. *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58(9): 1791-1796. DOI:10.1111/j.1532-5415.2010.03032.x
8. Greenlee R.T., Murray T., Bolden S., Wingo P.A. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin*. 2000 Jan-Feb; 50(1): 7–33. DOI: 10.3322/canjclin.50.1.7
9. Townsley C.A., Selby R., Siu L.L. Systematic review of barriers to the recruitment of older patients with cancer onto clinical trials. *J Clin Oncol*. 2005 May 1; 23(13): 3112–24. DOI: 10.1200/JCO.2005.00.141
10. Bugeja G., Kumar A., Banerjee A.K. Exclusion of elderly people from clinical research: a descriptive study of published reports. *BMJ*. 1997; 315(7115): 1059. DOI:10.1136/bmj.315.7115.1059
11. Shenoy P., Harugeri A. Elderly patients' participation in clinical trials. *Perspect Clin Res*. 2015; 6(4): 184–189. DOI:10.4103/2229-3485.167099
12. Unger J.M., Coltman C.A. Jr., Crowley J.J., et al. Impact of the year 2000 Medicare policy change on older patient enrollment to cancer clinical trials. *J Clin Oncol*. 2006; 24(1): 141–144. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.8928
13. Cerreta F., Eichler H.G., Rasi G. Drug policy for an aging population--the European Medicines Agency's geriatric medicines strategy. *N Engl J Med*. 2012; 367(21): 1972–1974. DOI: 10.1056/NEJMp1209034
14. Carroll C.B., Zajicek J.P. Designing clinical trials in older people. *Maturitas*. 2011; 68(4): 337–341. DOI:10.1016/j.maturitas.2011.02.002
15. Lichtman S.M. Geriatric oncology and clinical trials. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015; e127–e131. DOI: 10.14694/EdBook\_AM.2015.35.e127

16. Beers E., Moerkerken D.C., Leufkens H.G., Egberts T.C., Jansen P.A. Participation of older people in preauthorization trials of recently approved medicines. *J Am Geriatr Soc.* 2014; 62(10): 1883–1890. DOI:10.1111/jgs.13067
17. Armstrong P.W., Zheng Y., Westerhout C.M., et al. Reduced dose tenecteplase and outcomes in elderly ST-segment elevation myocardial infarction patients: Insights from the STRategic Reperfusion Early After Myocardial infarction trial [published correction appears in *Am Heart J.* 2017 Feb;184:157]. *Am Heart J.* 2015; 169(6): 890–898.e1. DOI:10.1016/j.ahj.2015.03.011
18. Muzzarelli S., Brunner-La Rocca H., Pfister O., et al. Adherence to the medical regime in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010; 12(4): 389–396. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq015
19. Denson A.C., Mahipal A. Participation of the elderly population in clinical trials: barriers and solutions. *Cancer Control.* 2014; 21(3): 209–214. DOI: 10.1177/107327481402100305
20. Аль-Раджави А., Зырянов С.К., Ушкалова Е.А., Бутранова О.И., Переверзев А.П. Рас-пространённость назначений потенциально не рекомендованных лекарственных средств в практике ведения пациентов пожилого и старческого возраста. *Качественная клиническая практика.* 2019; (1): 65–73. <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2019-10064>
21. Walsh E., Sheridan A. Factors affecting patient participation in clinical trials in Ireland: A narrative review. *Contemp Clin Trials Commun.* 2016; 3: 23–31. Published 2016 Mar 2. DOI:10.1016/j.conctc.2016.01.002
22. Fda.gov. <https://www.fda.gov/media/71114/download>. Published 2020. Accessed October 25, 2020
23. Database.ich.org. [https://database.ich.org/sites/default/files/E7\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E7_Guideline.pdf). Published 2020. Accessed October 25, 2020
24. Database.ich.org. [https://database.ich.org/sites/default/files/E7\\_Q%26As\\_Concept\\_Paper.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E7_Q%26As_Concept_Paper.pdf). Accessed October 25, 2020
25. Database.ich.org. [https://database.ich.org/sites/default/files/E7\\_Q%26As\\_Q%26As.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E7_Q%26As_Q%26As.pdf). Accessed October 25, 2020
26. Database.ich.org. [https://database.ich.org/sites/default/files/Q8\\_R2\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf). Published 2020. Accessed October 25, 2020
27. Jackson S.H., Jansen P.A., Mangoni A.A. Off-label prescribing in older patients. *Drugs Aging.* 2012; 29(6): 427–434. DOI: 10.2165/11633520-000000000-00000
28. Kwant H.F., Stolk G., Faber A., Gussekloo J., Bouvy M.L. Medication adherence and knowledge of older patients with and without multidose drug dispensing. *Age Ageing.* 2013; 42(5): 620–626. DOI: 10.1093/ageing/aft083
29. Stegemann S. Drug administration via enteral tubing: an unresolved but increasing challenge. *Expert Opin Drug Deliv.* 2015; 12(2): 159–161. DOI: 10.1517/17425247.2015.976200
30. Cornish P. «Avoid the crush»: hazards of medication administration in patients with dysphagia or a feeding tube. *CMAJ.* 2005; 172(7): 871–872. DOI: 10.1503/cmaj.050176
31. Zedler B.K., Kakad P., Colilla S., Murrelle L., Shah N.R. Does packaging with a calendar feature improve adherence to self-administered medication for long-term use? A systematic review. *Clin Ther.* 2011; 33(1): 62–73. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.02.003
32. Richey R.H., Craig J.V., Shah U.U., et al. The manipulation of drugs to obtain the required dose: systematic review. *J Adv Nurs.* 2012; 68(9): 2103–2112. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2011.05916.x
33. Ema.europa.eu. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-physical-frailty-instruments-baseline-characterisation-older-populations-clinical\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-physical-frailty-instruments-baseline-characterisation-older-populations-clinical_en.pdf). Published 2020. Accessed October 25, 2020
34. Ravindrarajah R., Lee D.M., Pye S.R., et al. The ability of three different models of frailty to predict all-cause mortality: results from the European Male Aging Study (EMAS). *Arch Gerontol Geriatr.* 2013; 57(3): 360–368. DOI: 10.1016/j.archger.2013.06.010
35. Theou O., Brothers T., Mitnitski A., Rockwood K. Operationalization of Frailty Using Eight Commonly Used Scales and Comparison of Their Ability to Predict All-Cause Mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2013; 61(9): 1537–1551. DOI: 10.1111/jgs.12420
36. Ema.europa.eu. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf). Accessed October 25, 2020
37. Ema.europa.eu. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2014/02/WC500102291.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/02/WC500102291.pdf). Published 2020. Accessed October 25, 2020
38. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 21 сентября 2016 г. № 724н г. Москва «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов» <http://base.garant.ru/71508082>. Доступно 25 октября 2020