

СОГЛАСОВАННОЕ МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ ПО КЛЮЧЕВЫМ АСПЕКТАМ ПЛАНИРОВАНИЯ И ДИЗАЙНА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

DOI: 10.37586/2686-8636-4-2024-398-402

УДК 615.038

Ткачева О.Н.¹, Сычев Д.А.², Малая И.П.¹, Бурмистров В.А.³, Вергазова Э.К.⁴, Галеева А.А.⁵, Гордеев И.Г.¹, Дмитриев В.А.⁵, Журавлева М.В.⁶, Зырянов С.К.⁷, Котовская Ю.В.¹, Наумов А.В.¹, Недогода С.В.⁸, Рунихина Н.К.¹, Теплова-Барейша К.Е.⁵, Фролова Е.В.⁹, Хохлов А.Л.¹⁰

¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

³ Ассоциация международных фармацевтических производителей (AIPM), Москва, Россия

⁴ Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁵ Ассоциации Российских фармацевтических производителей (АРФП), Москва, Россия

⁵ Центр клинической фармакологии Научного центра экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва, Россия

⁷ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия

⁸ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград, Россия

⁹ ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

¹⁰ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Ярославль

Резюме

В статье представлено согласованное мнение экспертов по проблемам изучения лекарственных препаратов, предназначенных преимущественно для пациентов пожилого возраста, или применение которых в этой возрастной популяции высоко вероятно.

Ключевые слова: фармакотерапия; пожилой возраст; старческий возраст.

Для цитирования: Ткачева О.Н., Сычев Д.А., Малая И.П., Бурмистров В.А., Вергазова Э.К., Галеева А.А., Гордеев И.Г., Дмитриев В.А., Журавлева М.В., Зырянов С.К., Котовская Ю.В., Наумов А.В., Недогода С.В., Рунихина Н.К., Теплова-Барейша К.Е., Фролова Е.В., Хохлов А.Л. Согласованное мнение экспертов по ключевым аспектам планирования и дизайна клинических исследований у пациентов пожилого и старческого возраста. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2024; 4(8): 398–402. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2024-398-402

CONSENSUS EXPERT OPINION ON KEY ITEMS IN PLANNING AND DESIGNING CLINICAL TRIALS IN GERIATRIC PATIENTS

Tkacheva O.N.¹, Sychev D.A.², Malaya I.P.¹, Burmistrov V.A.³, Vergazova E.K.⁴, Galeeva A.A.⁵, Gordeev I.G.¹, Dmitriev V.A.⁵, Zhuravleva M.V.⁶, Zyryanov S.K.⁷, Kotovskaya Yu.V.¹, Naumov A.V.¹, Nedogoda S.V.⁸, Runikhina N.K.¹, Teplova-Bareisha K.E.⁵, Frolova E.V.⁹, Khokhlov A.L.¹⁰

¹ Pirogov National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

³ Association of International Pharmaceutical Manufacturers (AIPM), Moscow, Russia

⁴ Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁵ Association of the Russian pharmaceutical manufacturers, Moscow, Russia

⁶ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Clinical Pharmacology Centre, Moscow, Russia

⁷ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

⁸ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

⁹ The North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St-Petersburg, Russia

¹⁰ Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health the Russian Federation, Yaroslavl, Russia

Abstract

The consensus statement provides expert opinion on key items in planning and designing clinical trials for medications that are intended for use mainly or probably in geriatric patients.

Keywords: pharmacotherapy; elderly; oldest old.

For citation: Tkacheva O.N., Sychev D.A., Malaya I.P., Burmistrov V.A., Vergazova E.K., Galeeva A.A., Gordeev I.G., Dmitriev V.A., Zhuravleva M.V., Zyryanov S.K., Kotovskaya Yu.V., Naumov A.V., Nedogoda S.V., Runikhina N.K., Teplova-Bareisha K.E., Frolova E.V., Khokhlov A.L. Consensus expert opinion on key items in planning and designing clinical trials in geriatric patients. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021; 4(8): 398–402. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2021-398-402

ВВЕДЕНИЕ

Количество людей пожилого и старческого возраста растет с каждым годом, и гериатрическая популяция является самой быстро растущей возрастной группой. По разным оценкам примерно 60% назначений лекарственных препаратов предназначаются пациентам 65 лет и старше [1]. Врачи постоянно сталкиваются с необходимостью выбора оптимальной фармакотерапии для пациентов старшего возраста, часто имеющих одновременно несколько заболеваний или гериатрических синдромов и уже получающих лекарственную терапию. При этом возрастные особенности фармакокинетики и фармакодинамики в сочетании с полиморбидностью и полипрагмазией могут клинически значимо изменять профиль эффективности/безопасности лекарственных средств у лиц пожилого и старческого возраста. Подходы к лечению, хорошо изученные в молодой популяции, могут оказаться неприемлемыми у пожилых пациентов с синдромом старческой астении [2].

Доказательной базой для определения тактики лечения и профилактики заболеваний являются данные клинических исследований [3]. Соответственно, стандарты проведения последних опосредованно являются ключевым фактором для разработки рекомендаций по безопасной и эффективной фармакотерапии.

По инициативе Общероссийской общественной организации «Российская ассоциация геронтологов и гериатров» (РАГГ) 25 сентября 2020 года был учрежден Экспертный Совет по проблемам фармакотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста (далее — Экспертный Совет). Одной из основных задач работы Экспертного Совета является разработка рекомендаций по программам исследований и применения лекарственных препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста и реализация образовательных инициатив в области клинических исследований в гериатрии. Экспертный Совет сформирован на принципах междисциплинарного взаимодействия и включает специалистов, имеющих экспертную

квалификацию в области клинической фармакологии, гериатрии, организации здравоохранения, в других областях медицины и этической экспертизы, а также представителей общественных и экспертных организаций.

На заседании Экспертного Совета были рассмотрены вопросы организации и проведения клинических исследований у пациентов пожилого и старческого возраста и сформулированы предложения по их модификации.

Ниже представлено **согласованное мнение экспертов** по проблемам изучения лекарственных препаратов, предназначенных преимущественно для пациентов пожилого возраста, или применение которых в этой возрастной популяции высоко вероятно.

1. Недостаток данных доказательной медицины для оптимальной профилактики, диагностики и лечения заболеваний у пациентов старших возрастных групп, особенно старше 75 лет.

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 [4]. В то время как по разным оценкам от 30 до 50% назначений рецептурных лекарственных препаратов предназначено пациентам 75 лет и старше, эта возрастная группа в клинических исследованиях представлена непропорционально. Соответственно, во многом рекомендации по лечению пациентов старшего возраста основаны на данных, полученных в более молодой популяции [5, 6]. Так при анализе 79 клинических исследований, включавших суммарно 26800 пациентов с болезнью Альцгеймера (БА), средневзвешенный возраст составил 73,6 лет, в то время как примерно 72% всех больных с БА

достигли возраста 80 лет и старше. Таким образом, в проанализированных исследованиях пациенты целевой возрастной группы составили только 8% участников [7].

Рекомендации экспертов:

– расширить критерии отбора пациентов по возрасту и/или проводить отдельные исследования, включающие пациентов пожилого и старческого возраста, включая группы 75 лет и старше.

– предусмотреть специальные меры по привлечению и удержанию пациентов старшей возрастной группы в исследованиях:

- адаптированный формат документов и материалов исследования, предоставляемых пациенту (форма информированного согласия, дневник пациента и другие);
- адаптация лекарственных форм и режимов дозирования;
- адаптация инструкции по применению;
- обеспечение транспортировки пациентов.

2. Ограниченное включение в клинические исследования пациентов с полиморбидными состояниями и сопутствующей терапией

Необходимость получения максимально однородных данных для статистического анализа результатов исследований приводит к введению жестких критериев отбора, что, в свою очередь, часто ведет к необоснованному исключению из исследований пациентов старшей возрастной группы из-за наличия сопутствующей патологии и терапии. В опубликованном в 2011 году международном проекте PREDICT (Increasing the PaRticipation of the ElDerly in Clinical Trials) из 251 проанализированных исследований у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в 201 (80,1%) и 109 (43,4%) 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 [5, 8].

Рекомендации экспертов:

– расширить критерии отбора по наличию коморбидности и сопутствующей терапии для пациентов пожилого и старческого возраста, что позволит приблизить популяцию исследования к реальной клинической практике.

3. Отсутствие специальных гериатрических конечных точек в рекомендациях по планированию, дизайну и оценке клинических исследований у пациентов пожилого и старческого возраста в большинстве клинических исследований не позволяет оценить влияние лекарственной терапии

на качество жизни пациентов и независимость от посторонней помощи

В настоящее время нет специальных требований по программам исследований для гериатрической. Соответственно при проведении крупных исследований эффективности и безопасности анализ гериатрических конечных точек, как правило, не проводится.

Рекомендации экспертов:

– в подгруппах лиц пожилого и старческого возраста включать в дизайн исследований гериатрические конечные точки:

- потребность в посторонней помощи в ежедневной функциональной активности (например, Индекс Бартел);
- инструментальная функциональная активность (например, Индекс Лоутона);
- прогрессирование старческой астении на основании оценки краткой батареи тестов физического функционирования или ее компонентов;
- качество жизни;
- падения (наличие падений с повреждениями и без);
- когнитивные функции (на основании результатов оценки по шкалам МОСА или MMSE);
- эмоциональный статус (гериатрическая шкала депрессии).

4. Отсутствие регистрации характеристик гериатрического статуса в ведущих национальных нозологических регистрах у взрослых

Прогноз пациентов старшего возраста и тактику их ведения во многом определяет не только и не столько основное заболевание, сколько наличие или отсутствие гериатрических синдромов. Одной из наиболее важных задач лечения пациентов пожилого и старческого возраста является поддержание и, по возможности, улучшение качества жизни с сохранением автономности в течение как можно более длительного времени [9]. Для полного описания и всесторонней оценки старшей возрастной популяции необходимо изучение характеристик гериатрического статуса в реальной клинической практике и регистровых исследованиях.

Рекомендации экспертов:

– включить гериатрические оценки для пациентов пожилого и старческого возраста в соответствующие регистры, в частности:

- скрининг старческой астении по шкале «Возраст не помеха»;
- старческая астения по клинической шкале старческой астении;
- потребность в посторонней помощи в ежедневной функциональной активности (Индекс Бартел);
- инструментальная функциональная активность (Индекс Лоутона);

- краткая батарея тестов физического функционирования;
- синдром падений: факт падений и наличие повреждений;
- оценка качества жизни (по опроснику SF36 или по шкале самооценки состояния здоровья);
- использование вспомогательных средств.

5. Анализ исходных характеристик пациентов проводится по паспортному возрасту без учета биологического возраста, то есть синдрома старческой астении

Необходимо учитывать, что у пациентов пожилого и старческого возраста именно биологический возраст может быть более важным предиктором эффективности и безопасности фармакотерапии, чем хронологический (паспортный) возраст. Применение потенциально неэффективных лекарственных препаратов и полипрагмазия ассоциированы с синдромом СА, наличие которой, в свою очередь, влияет на приверженность лечению и ответ на терапию [10, 11]. Так, например, нарушение походки в большей степени ассоциировано с СА, чем с приёмом психотропных препаратов [12]. Наоборот, в настоящее время не найдено убедительных данных о влиянии СА на эффективность антигипертензивной терапии у пациентов 80 лет и старше [13].

Рекомендации экспертов:

- стратифицировать популяцию исследования по исходному наличию синдрома старческой астении, определенного на основании скрининговых шкал.

6. Недостаток информации о влиянии фармакотерапии на процессы старения

Само по себе старение представляет собой наиболее важный фактор риска развития возраст-ассоциированных заболеваний и неблагоприятного прогноза. По результатам программы по изучению выживаемости и конечных точек Национального Института Рака (National Cancer Institute Surveillance Epidemiology and End Results program) средний возраст установления диагноза онкологического заболевания составляет 66 лет. При этом на пациентов 65 лет и старше приходится 62% всех случаев первичного установления диагноза [14]. Биологические маркеры, которые дают возможность оценить процесс старения независимо от хронологического возраста, позволяют также дополнить данные клинического обследования и предсказать снижение или потерю функциональной активности.

Рекомендации экспертов:

- проводить клинические исследования влияния лекарственных препаратов на процессы старения. Панель биомаркеров для оценки эффекта может включать генетические, эпигенетические, метаболические, провоспалительные,

нейрогуморальные маркеры, структурные изменения сердца и сосудов и др.

7. Недостаточность национальных данных о применении лекарственных препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста в реальной клинической практике и необходимость стандартизации подходов к планированию и проведению пострегистрационных исследований

Количество исследований и публикаций по вопросам фармакотерапии у пациентов пожилого возраста постоянно увеличивается как за рубежом, так и в России, что отражает актуальность проблемы. При вводе поискового запроса «фармакотерапия пациентов пожилого и старческого возраста» Google показывает более 80 000 результатов, а при вводе аналогичного запроса на английском языке («Pharmacotherapy, elderly, adults») количество предлагаемых статей превышает 3 000 000. Однако в настоящее время в России не существует единых стандартов и регуляторных требований о количестве или формате исследований в популяции пациентов пожилого и старческого возраста.

Рекомендации экспертов:

- проводить пострегистрационные исследования, включая исследования реальной клинической практики, у пациентов старшего возраста (преимущественно 75 лет и старше) с целью определения оптимальных стратегий фармакотерапии для сохранения функционального статуса и поддержания качества жизни;
- организовывать клинические исследования у пациентов старшего возраста (преимущественно 75 лет и старше) в различных условиях (проживание дома с сохранённой автономностью и разной степенью зависимости от посторонней помощи, нахождение в домах престарелых, госпитализация). Это позволит детализировать стратегии лечения пациентов в различных популяциях.

8. Недостаточная осведомленность врачей, вовлеченных в оказание медицинской помощи пациентам старших возрастных групп, о методах регистрации и отчетности о побочных эффектах фармакотерапии

Несмотря на наличие законодательных актов и доступных образовательных программ в области фармаконадзора в РФ, осведомленность врачей и их активность в отношении выявления, регистрации и передачи сведений о неблагоприятных побочных реакциях остается низкой [15].

Рекомендации экспертов:

- актуализировать и расширить образовательные программы по вопросам проведения клинических исследований и реализации фармаконадзора у пациентов пожилого и старческого возраста.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Milton J.C., Hill-Smith I., Jackson S.H. Prescribing for older people. *BMJ*. 2008 Mar 15; 336(7644): 606–9. DOI: 10.1136/bmj.39503.424653.80. PMID: 18340075; PMCID: PMC2267940.
2. Ушкалова 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(4): 94–100. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-94-100>.
3. Dennis G.C. NMA's clinical trials program. *J Natl Med Assoc*. 1998 Dec; 90(12): 743–4. PMID: 10200084; PMCID: PMC2608433.
4. Малая И.П. Клинические исследования у пожилых: состояние проблемы и современные регуляторные требования. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021; (1): 97–104. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2021-97-104>.
5. 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): 550–6. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.31. PMID: 21444844.
6. Cherubini A., Del Signore S., Ouslander J., Semla T., Michel J.P. Fighting against age discrimination in clinical trials. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Sep; 58(9): 1791–6. DOI: 10.1111/j.1532-5445.2010.03032.x. PMID: 20863340.
7. Banzi R., Camaioni P., Tettamanti M., Bertele V., Lucca U. Older patients are still under-represented in clinical trials of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2016 Aug 12; 8: 32. DOI: 10.1186/s13195-016-0201-2. PMID: 27520290; PMCID: PMC4982205.
8. Unger J.M., Coltman C.A. Jr., Crowley J.J., Hutchins L.F., Martino S., Livingston R.B., Macdonald J.S., Blanke C.D., Gandara D.R., Crawford E.D., Albain K.S. Impact of the year 2000 Medicare policy change on older patient enrollment to cancer clinical trials. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 4; 24(1): 141–4. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.8928. Epub 2005 Dec 5. PMID: 16330670.
9. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М., Остапенко В.С., Мхитарян Э.А., Шарашкина Н.В., Тюхменев Е.А., Переверзев А.П., Дудинская Е.Н. Клинические рекомендации «Старческая астения». Часть 2. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; (2): 115–130. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-2-2020-115-130>
10. Herr M., Sirven N., Grondin H., Pichetti S., Sermet C. Frailty, polypharmacy, and potentially inappropriate medications in old people: findings in a representative sample of the French population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Sep; 73(9): 1165–1172. DOI: 10.1007/s00228-017-2276-5. Epub 2017 Jun 11. PMID: 28601963.
11. Saum K.U., Schöttker B., Meid A.D., Hollecsek B., Haefeli W.E., Hauer K., Brenner H. Is Polypharmacy Associated with Frailty in Older People? Results From the ESTHER Cohort Study. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Feb; 65(2): e27–e32. DOI: 10.1111/jgs.14718. Epub 2016 Dec 26. PMID: 28024089.
12. de Groot M.H., van Campen J.P., Kosse N.M., de Vries O.J., Beijnen J.H., Lamoth C.J. The Association of Medication-Use and Frailty-Related Factors with Gait Performance in Older Patients. *PLoS One*. 2016 Feb 22; 11(2): e0149888. DOI: 10.1371/journal.pone.0149888. PMID: 26901048; PMCID: PMC4763331.
13. Warwick J., Falaschetti E., Rockwood K., Mitnitski A., Thijs L., Beckett N., Bulpitt C., Peters R. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the HYPertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med*. 2015 Apr 9; 13: 78. DOI: 10.1186/s12916-015-0328-1. PMID: 25880068; PMCID: PMC4404571.
14. Katsila T., Patrinos G.P., Kardamakis D. Searching for Clinically Relevant Biomarkers in Geriatric Oncology. *Biomed Res Int*. 2018 Feb 18; 2018: 3793154. DOI: 10.1155/2018/3793154. PMID: 29670897; PMCID: PMC5835288.
15. Хосева Е.Н., Морозова Т.Е. Проблемные аспекты развития системы фармаконадзора в Российской Федерации на современном этапе (обзор). *Качественная Клиническая Практика*. 2013; (3): 40–45.