

Проблемные вопросы клинических исследований у пациентов пожилого и старческого возраста

Ларина Вера Николаевна

Москва 2019

Конфликт интересов не заявляется

Открытые вопросы:



- как верно разработать дизайн исследования с участием пациентов пожилого и старческого возраста
- в каких популяциях пациентов применение ЛП будет наиболее эффективным и экономически оправданным, чтобы получить истинные результаты.

«Пожилой/старческий возраст – критерий исключения в большинстве РКИ»

Клинические исследования являются ключевым этапом разработки нового лекарственного препарата и заслуженно считаются исследованиями повышенного риска.

Демографическое старение населения

увеличение доли лиц в возрасте 65 лет $>7\%$ в популяции

ежедневно 1 млн человек в мире достигают 60-летнего возраста

в возрасте 60 лет и старше

в возрасте 85 лет и старше

2050 г.

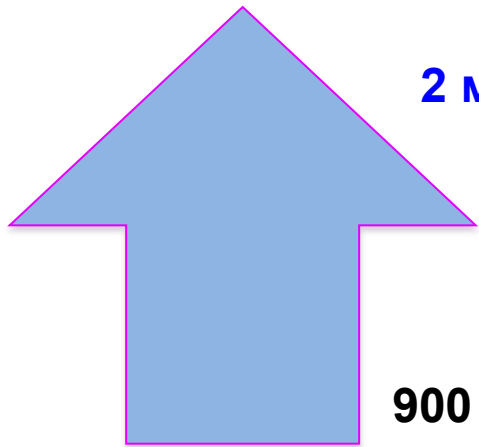
2 миллиарда

40 миллионов

2015 г

900 миллионов

14 миллионов



Потребность в медицинской помощи в пожилом возрасте, по сравнению с более молодым возрастом, **выше:**

в 2-4 раза - в амбулаторно-поликлинических условиях;

в 1,5-3 раза - в госпитальных условиях (включая сами госпитализации)

◆ **В РФ люди в возрасте 60 лет и старше – 20% (2015 г.), 29% (2050 г.) -**
прогноз ООН

Небольшое число рандомизированных контролируемых исследований, специально разработанных для лиц пожилого и старческого возраста

PubMed 2012 год - **26,740 статей**

1369 (**10%**) статей – анализ (отобраны методом рандомизации)

96 (7%) – имели специально разработанный **дизайн для пожилых больных**

Медиана участников не пожилые/пожилые – 125 vs 80, $p = 0.008$

Различия по категории заболеваний:

- *Глаза (6% vs. 2%, $p = 0.005$),*
- *Патология опорно-двигательного аппарата (13% vs. 7%, $p = 0.023$),*
- *Болезни органов кровообращения (16% vs. 9%, $p = 0.039$).*

Трудности проведения клинических исследований у лиц старшего возраста

- Нет определенной **границы «пожилого» возраста**;
- **Неоднозначность терминологии** – «пожилой», старческий» (нередко использование «наугад»); «старый» – термин, **индивидуально-обусловленный**, который зависит от культуры, страны (региона проживания), пола – в разных обществах имеет **разное значение** (ВОЗ);
- Невозможно рассматривать **всех лиц** в возрасте старше 60 лет, как «пожилых» или «старых»;
- Разные градации **«Старый пациент»**:
 - типичная мультиморбидность+ возраст (обычно старше 70 лет)
 - Frailty+80 лет и старше
 - ≥65 лет
 - ≥75 лет + внимание биологическому возрасту*
- Неопределённая ожидаемая продолжительность жизни
- Старший возраст – как **препятствие** для получения **информированного согласия**

Всемирный доклад о старении и здоровье, 2015 г.

«Не существует «типичного» пожилого человека...»

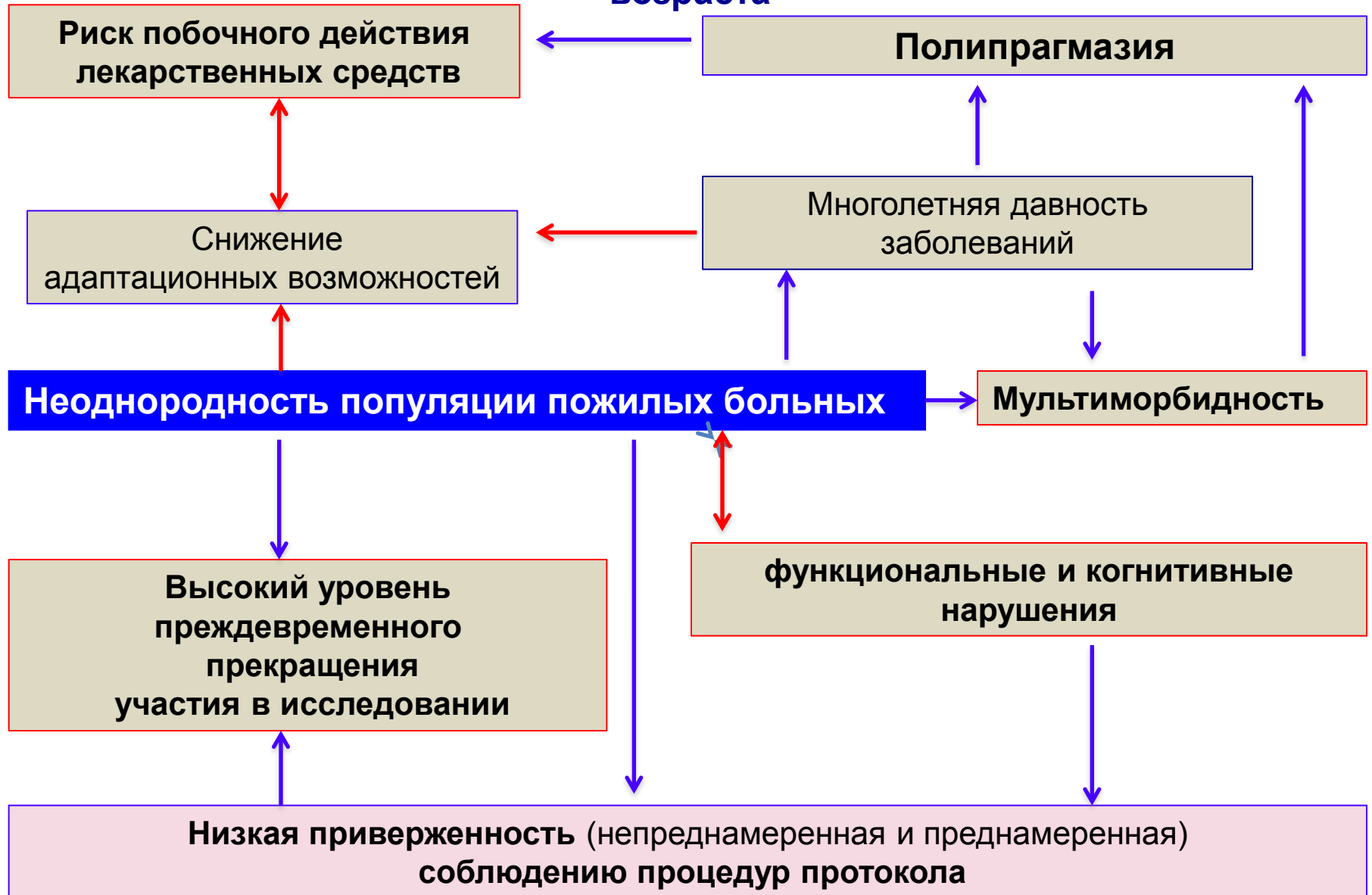
«Пожилое население характеризуется значительным разнообразием...»



Д-р. Маргарет Чен

Генеральный директор. Всемирная организация здравоохранения

Трудности проведения клинических исследований у лиц старшего возраста



Measuring population ageing: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017



Angela Y Chang, Vegard F Skirbekk, Stefanos Tyrovolas, Nicholas J Kassebaum, Joseph L Dieleman



Summary

Background Traditional metrics for population health ageing tend not to differentiate between extending life expectancy and adding healthy years. A population ageing metric that reflects both longevity and health status,

Lancet Public Health 2019;
4: e159–67

Первое комплексное исследование **бремени
возраст-ассоциированных болезней**,
оценивающее широкий спектр заболеваемости и
смертности, связанных со старением,
сравниваемые по странам и со временем

Показатель старения, который
информирует не только о
продолжительности жизни,
но и о состоянии здоровья, тяжести
заболевания на популяционном уровне

293 заболеваний вносят вклад в глобальное бремя болезней

92 (31,4%) - ассоциированы с возрастом

81 – ХНИЗ*

5 – инфекционные заболевания

6 - обусловленные повреждениями
и внешними воздействиями

35 – онкологические заболевания
13 – ССЗ
7 – болезни органов чувств
6 – ХРЗ**
5 - болезни ЖКТ и почек
5 – болезни кожи и ПЖК
3 – неврологические заболевания
4 – другие ХНИЗ

тесно связаны со смертью:

ИБС, геморрагический инсульт, ХОБЛ

По сравнению с заболеваниями, не ассоциированных с возрастом, **возраст-ассоциированные заболевания** включает большую пропорцию ХНИЗ:

ССЗ (ОШ 38,4%, 95% ДИ 37,1–397),

Неопластические (ОШ 22,6%, 95% ДИ 21,6–23,6),

ХРЗ (ОШ 9,8%, 95% ДИ 9,1–10,4)

Болезни органов чувств (ОШ 5,9%, 95% ДИ 4,3–7,7;)

**ХНИЗ – хрон. неинф. заболевания

*ХРЗ – хрон. респираторные заболевания

Годы жизни с инвалидностью на 1000 взрослых :

137,8 (128,9–148,3) - в странах с **высоким** социально-экономическим уровнем

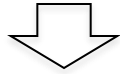
265,9 (251,0–280,1) - с **низким** социально-экономическим уровнем

51,3% (95% ДИ 48,5–53,9) - **бремя возраст-ассоциированных заболеваний** от всего глобального бремени болезней

Конвергенция темпов смертности наблюдается в **возрасте 75 лет и старше**, независимо от уровня социально-экономического статуса страны, где живёт человек

ВЫВОДЫ

В разных странах - разные варианты и темпы старения



нНевозможно определить фиксированный возрастной порог старения (например, 60 или 65 лет).

Необходимо учитывать не только хронологический возраст, но и **состояние здоровья, тяжесть заболевания** стареющей популяции

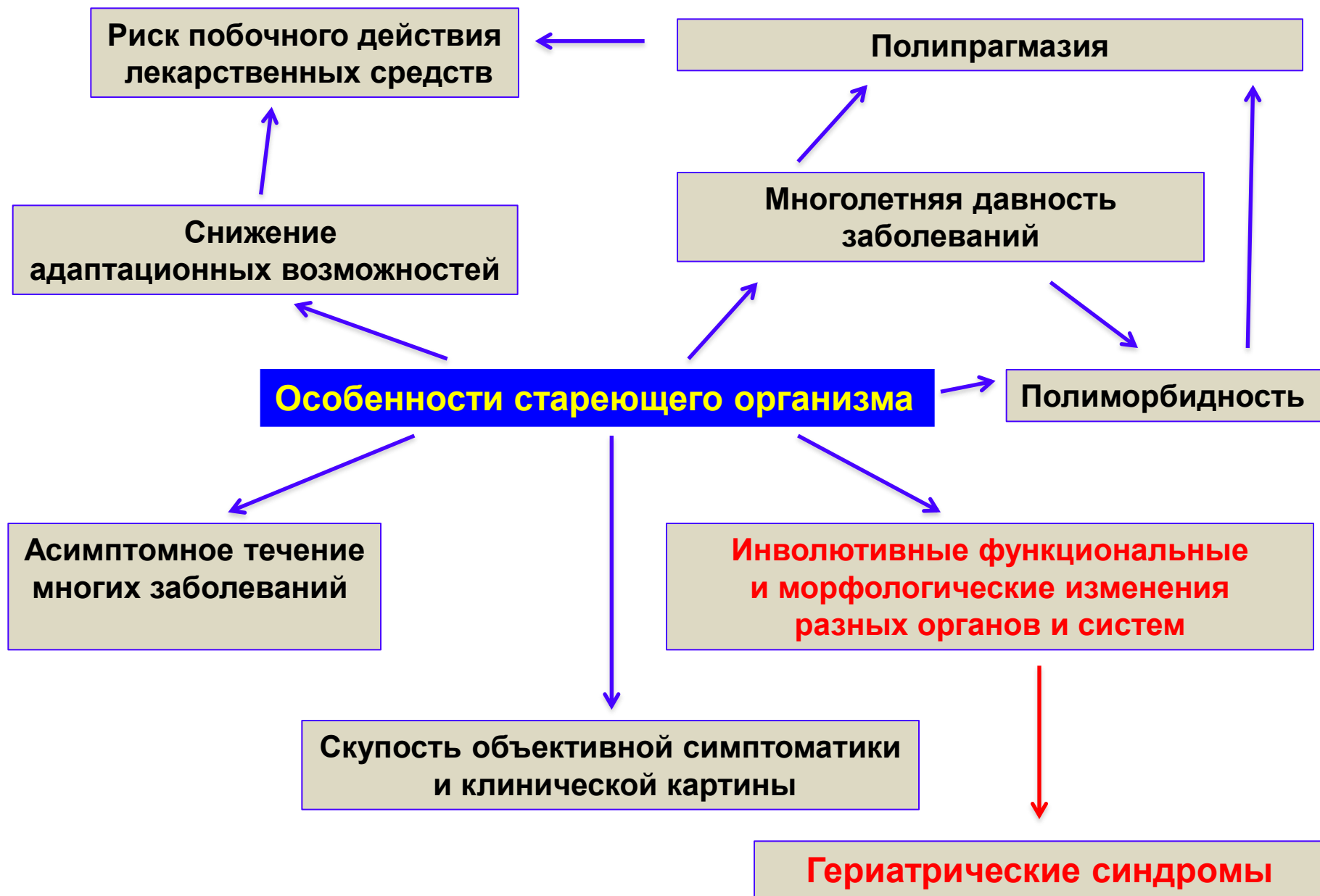
Бремя возраст-ассоциированных болезней как мерило старения популяции, обусловленных возрастом

(Age-related disease burden as a measure of population ageing)

Плохое здоровье увеличивает вероятность смерти пожилого человека

«Хитрость в отношении здоровья в старости заключается в том, что плохое состояние здоровья включает в себя больше, чем просто болезнь...»

..Вот почему многие считают, что мы достигли **«конца эры болезней»..**



Гериатрические синдромы

Многофакторные состояния здоровья, которые возникают в ответ на накопление эффектов снижения функционирования многих органов и систем, приводящих к повышенной уязвимости человека (пожилого возраста) к внешним воздействиям*

• Термин используется для выделения клинических состояний у лиц пожилого и старческого возраста, которые **не подходят к категории «заболевание»**.

Дементные состояния (*б-нь Альцгеймера, сенильный психоз, бред*)
Нарушение сна
Снижение слуха, зрения, катаракта
Недержание мочи, кала
Остеопороз
Гипомобильность (нарушение передвижения)
Мальнутриция
Дегидратация
Нарушение терморегуляции
Падения
Саркопения
Старческая астения («Frailty»)

*M. Tinetti. JAMA 1995

Старение организма

Костно-мышечная
система

Нейро-эндокринная система

Иммунная система

↓

количество
мышечных волокон
I и II типов,
миосателлитоцитов
(источник
регенерации
мышечной ткани)

↓

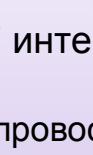
межклеточная
жидкость,
мышечная масса,
выносливость,
иннервация
мышечной ткани

↑ симпатический
тонус,
стероидная
дисрегуляция

↓ чувствительность
периферических
тканей
к инсулину

↓
аппетит и вкусовая
чувствительность к
пище, синдром
“быстрого
насыщения”

↓
объём
принимаемой
пищи



Ig A, G,
интерлейкина 2,
провоспалительных
цитокинов
(интерлейкин 6)

оксидативный
стресс

Саркопения

Мальнотриция

Слабость

Синдром старческой астении (Frailty)

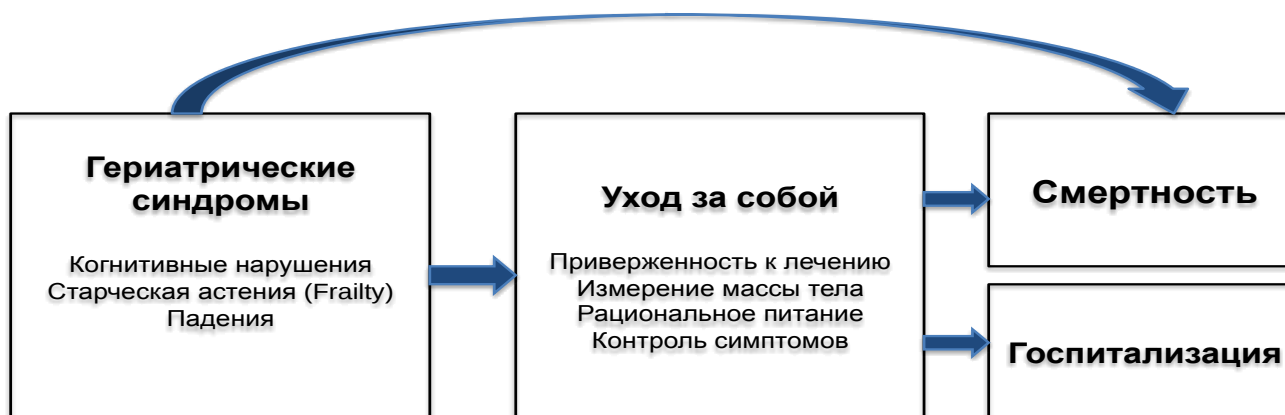
Frailty

- ♦ до 27% населения старше 65 лет - «frail»
- ♦ до 45% населения старше 85 лет - «frail»

➤ До 70% пациентов с «frailty» имеют ≥ 2 хронических заболеваний

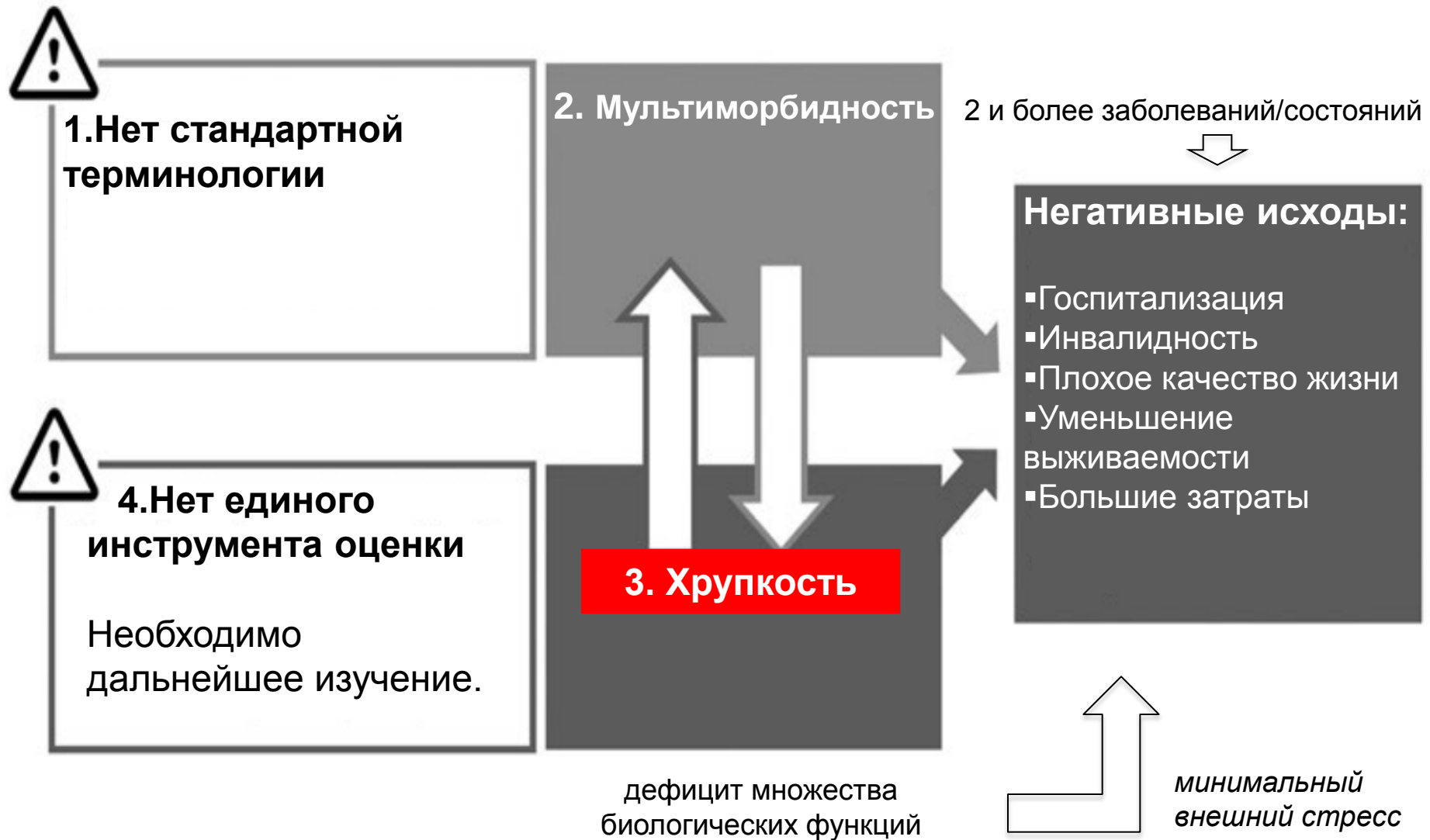
Продолжительность жизни у лиц старше 70 лет с frailty:

0,1-1,8 лет у мужчин, 0,4-5,5 лет – у женщин



Мультиморбидность и хрупкость (frailty):

две составляющие с тесной взаимосвязью и одинаковыми последствиями



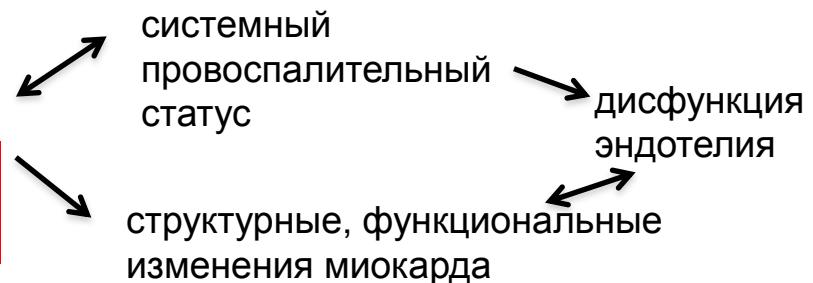
хрупкость чаще встречается в пожилом и старческом возрасте, но **НЕ** является признаком старости.

Наиболее уязвимые популяции пациентов «*vulnerable patients*»

- существуют определенные риски или преимущества, требующие особого внимания;
- необходимы разные дозировки или график приема ЛП.

➤ пациенты пожилого возраста.

Комплексная сопутствующая патология у лиц старшего возраста



Недостаточное следование рекомендациям:

- по приёму конкретных ЛП,
- по приёму доз ЛП
- по титрации доз ЛП

Множественная хроническая патология

у одного пациента старше 60 лет обнаруживается $\approx$ 4-5 хронических заболеваний

Консультации:

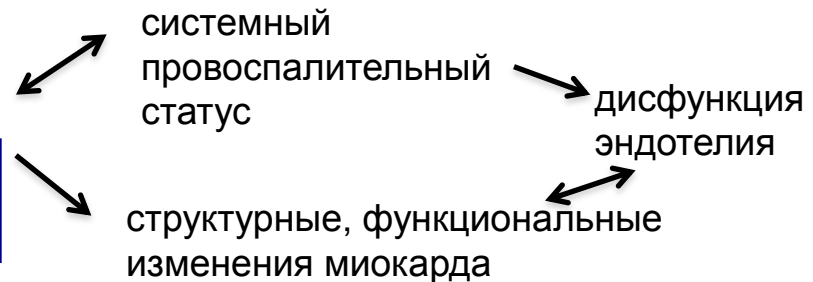
- терапевта (15.11.2017г., 16.11.2017г., 22.12.2017г.): ИБС. Стенокардия напряжения ФК II. Атеросклеротический и постинфарктный (1198г.) кардиосклероз. Постоянная форма фибрилляции предсердий, тахисистолия. СН III ФК, НК2б. Гипертоническая болезнь III ст., АГ 3 ст. (достигнутая 0 ст.), риск ССО 4. ДЭП смешанного генеза. Сахарный диабет 2 типа. Диабетическая микро- и макроангиопатия, полинейропатия, нефропатия. Язвенная болезнь 12-перстной кишки, осложненная перфорацией от 21.10.2017г. Хронический гастрит вне обострения. Хронический панкреатит вне обострения. ЖКБ. Хронический калькулёзный холецистит вне обострения. (отключенный желчный пузырь). Стеатоз печени. Даны рекомендации по терапии;
- эндокринолога (20.11.2017г., 06.12.2017г., 18.12.2017г.): сахарный диабет 2 типа. Целевой уровень HbA1c до 7,5%. Даны рекомендации по терапии;
- офтальмолога (19.12.2017г.): пролиферативная диабетическая ретинопатия обоих глаз. Вторичная катаракта левого глаза.

Мультиморбидность создает неопределенность на разных уровнях во время процесса лечения - от планирования до определения цели и терапевтической стратегии, особенно при наличии гериатрических синдромов и Frailty (хрупкости).

Наиболее уязвимые популяции пациентов «vulnerable patients»

- пациенты с нарушениями экскреции;
- беременные женщины и женщины, кормящие грудью;
- дети;
- представители этнических групп;
- **пациенты пожилого возраста.**

Комплексная сопутствующая патология у лиц старшего возраста



Недостаточное следование рекомендациям:

- по приёму конкретных ЛП,
- по приёму доз ЛП
- по титрации доз ЛП

*42% пожилых пациентов принимают хотя бы 1 ЛП без показаний;
28% НЯ, связанных с приёмом ЛП, возможно избежать*

Почему пациентам пожилого возраста необходимы особые исследования?

не все потенциальные особенности реакции на препарат в пожилом возрасте можно предсказать на основе изучения более молодых пациентов:

- ✓ **фармакокинетики** — как организм влияет на препарат;
- ✓ **фармакодинамики** — как препарат влияет на организм;
- ✓ **взаимодействия препарата и заболевания** — как препарат и существующие заболевания влияют друг на друга;
- ✓ **взаимодействия с другими препаратами** — как исследуемый препарат взаимодействует с другими препаратами, которые принимает пациент;
- ✓ **клинического ответа** — как препарат воздействует на заболевание

Плохой ответ на терапию

Handling of informed consent and patient inclusion in research with geriatric trauma patients – a matter of protection or disrespect?

This article was published in the following Dove Medical Press journal:
Clinical Interventions in Aging

Jana S Jensen^{1,*}

Background: Despite the aging of numerous societies and future health care challenges, clinical

Clinical Interventions in Aging 2019:14 321–334

649 статей с 2005-2015; PubMed
включено в анализ – 183 PRISMA
средний возраст - < 80 лет

Оцениваемый показатель	% статей
Рандомизированные исследования	72
Многоцентровые	10
Упоминание об утверждении ЭК/ соответствии GCP	79/4
Не включали пациентов в возрасте 90 лет	50
Мультиморбидность как критерий исключения	74
Оценка дееспособности (возможность подписания ИС)	6
Спецификация получения ИС	75
Описание критериев включения	45
Оценка гериатрических синдромов/питания/ мобильности	49/21/ 11
Годы публикаций 2014/2011	15/13
Источник КИ: Европа/Азия/США, Канада	63/26/9

«Слабые места» клинических исследований у лиц старшего возраста:

- Отсутствие в большинстве КИ упоминаний о сотрудничестве с ЭК
- **Нет научного обоснования** исключение из КИ **«сложных пациентов»**
(исключение из исследования базируется только на наличии старшего возраста, мультиморбидности, frailty или когнитивных изменений)
- **Практика строгих критериев исключения** подвергает риску уязвимое население, одновременно пытаясь защитить их от необоснованного и неверного решения.
- В конечном итоге, **«доказательства»** для пациентов старшего возраста базируются на основе данных пациентов, не имеющих типичные характеристики старости (frailty, мультиморбидность, когнитивные нарушения).
- Поэтому внешняя обоснованность такого «доказательства» весьма сомнительна.

Перспективы работы с пожилыми пациентами

(существующие пробелы)

Пробелы в знаниях

Исследования

Люди стареют с разной скоростью, что может привести к разным траекториям развития болезни.

Будущие перспективы

Необходимо выявить различия в скорости накопления заболеваний, как биомаркера прогрессирования **биологического** старения. Определение экологических, поведенческих и биологических маркеров траекторий развития мультиморбидности.

В настоящее время в качестве одного из диагностических критериев старения используется понятие **биологического возраста**



интегральный показатель уровня здоровья человека, отражающий резервный потенциал организма.

Биологический возраст отражает



Функциональные возможности
органов и систем

Степень
истинного старения организма

Дальнейшие перспективы
жизнедеятельности организма



Перспективы работы с пожилыми пациентами

(существующие пробелы)

Пробелы в знаниях	Будущие перспективы
Связь с хрупкостью Мультиморбидность и хрупкость возникают как два взаимодополняющие биомаркера старения.	Изучение хронологической взаимосвязи между мультиморбидностью и хрупкостью. Изучение значения мультиморбидности и хрупкости для скрининга, стратификации риска и прогноза.
Фармакологическое лечение Недостаток рекомендаций порождает неопределенность в отношении безопасности и эффективности лечения мультиморбидных пациентов.	Пациенты должны активно участвовать в решениях , влияющих на их лечение, обсуждении целей и определения приоритетности рекомендуемых вмешательств.

Вопросы, требующие обсуждения с пациентом:

- ◆ **«бремя болезней»** - как болезни/проблемы со здоровьем влияют на качество повседневной жизни и благосостояние;
- ◆ **«бремя лечения»** - как лечение влияет на повседневную жизнь пациента *(какие методы лечения используются и где пациент их получает; наличие любых побочных эффектов; применение нефармакологических процедур - диета, программы физической упржнений и психотерапия).*
- ◆ **необходимость/возможность/целесообразность участия в совместном принятии решений** по вопросам проведения диагностических исследований, методов лечения болезней членов семьи и / или других лиц
- ✓ взгляды пациента на возможную выгоду и вред от отдельных видов лечения;
- ✓ что важно для пациента с точки зрения личных целей, ценностей и приоритетов.

Информированное согласие

- Не обычный листок бумаги с подписью, а процесс предоставления информации и получение разрешения на предоставление услуги.
- Не одно событие, а непрерывный процесс, который постоянно переоценивает ситуацию/состояние больного в процессе лечения.



Простое нейропсихологическое обследование

Возможно оценивать когнитивный статус с помощью шкалы MMSE

>23 балла – возможность включения в исследование

23-26 ограниченная способность (правомочность),

27-70 – сохранённая способность

с целью определения необходимости вовлечения в процесс 3-го лица

Заключение: возможности и перспективы участия пациентов старшего возраста в клинических исследованиях

С точки зрения демографической ситуации, специально разработанные **возраст-адаптивные подходы** могут иметь большое медико-социальное и экономическое значение, которые должны быть оценены с помощью исследований в гериатрической практике

Критерии исключения должны иметь **научное обоснование**

Сместить акцент с «пациент-исследователь» на **«пациент-врач»**

Метод **«Teachback»**, основанный на доказательствах, гарантирующий понимание пациентом предоставленную ему медицинскую информацию

Благодарю за Ваше время

