

## Przegląd randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych w grupie osób w wieku podeszłym

W niniejszym przeglądzie omawiane są wyniki badań klinicznych pierwotnie projektowanych w populacji po 65 roku życia lub sub-analzy i meta-analzy badań klinicznych wykonywanych w szerszych populacjach wiekowych, a dotyczących osób w wieku podeszłym.

\*\*\*\*\*

### Badania lekowe u osób w wieku podeszłym – rosnący problem z Evidence Based Medicine

#### *Drug studies in the elderly – a growing problem of Evidence Based Medicine*

Marcin Barylski<sup>1</sup>, Małgorzata Górską-Ciebiada<sup>2</sup>, Maciej Ciebiada<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>2</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>3</sup> Klinika Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

### Streszczenie

Osoby w podeszłym wieku należą do grupy społecznej, która jest największym konsumentem leków. Mimo tego, baza danych opierająca się na dowodach dotyczących terapii farmakologicznej starszych chorych jest wciąż niedostateczna. Osoby te są często wyłączone z wielu badań klinicznych, a do przyczyn takiego postępowania należy zaliczyć m.in.: związane z wiekiem zmiany różnych czynności organizmu, współistniejące choroby, polekowe powikłania polifarmakoterapii, zaburzenie funkcji poznawczych oraz niezdolność do wyrażenia świadomej zgody na badanie. Jednak w kontekście starzenia się ludności, nakazem chwili jest znalezienie nowych sposobów zmierzających do zwiększenia liczby starszych, słabych osób w klinicznych badaniach lekowych, co pozwoli na określenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wielu substancji leczniczych w tej grupie pacjentów. *Geriatrics 2013; 7: 182-186.*

*Słowa kluczowe: medycyna oparta na faktach, badania kliniczne, osoby w podeszłym wieku*

### Abstract

Elderly people belong to the social group who is the largest consumer of drugs. But despite this, the evidence base for the pharmacotherapy of older patients is still small and insufficient. Elderly persons are often excluded from many clinical drug trials and the reasons are: the age-related changes in different body functions, comorbidities, drug complications connected with polypharmacotherapy, cognitive impairment and inability to consent. However, in the context of an aging population, it is imperative to find new ways in order to enhance participation of older people in clinical drug trials which allow to determine the safety and efficacy of many medicinal substances in this group of patients. *Geriatrics 2013; 7: 1-186.*

*Keywords: evidence based medicine, clinical trials, elderly persons*

## Wprowadzenie

Współczesne dane demograficzne uzasadniają zwiększające się zainteresowanie problemami zdrowotnymi osób w podeszłym wieku. Postępujące starzenie się ludności w krajach rozwiniętych spowodowane jest zmniejszaniem się liczby urodzeń i jednoczesnym wzrostem ilości zgonów. Nasze społeczeństwo wkracza w okres, w którym na zdrowie i jakość przeżycia będą miały znaczny wpływ procesy starzenia. Z powodu dużych nakładów finansowych na opiekę medyczną nad osobami starszymi bardzo istotna jest farmakoterapia. Osoby w podeszłym wieku stanowią grupę społeczną będącą największym konsumentem leków. W Stanach Zjednoczonych osoby  $\geq 65$ . rż. stanowią około 13 procent populacji, lecz spożycie leków w tej grupie wynosi około 30 procent leków zażywanych przez wszystkich chorych. 20 procent populacji Wielkiej Brytanii w wieku  $> 60$ . rż. jest konsumentem aż 52 procent wszystkich zażywanych leków [1]. Pomimo tych obserwacji, w dziedzinie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych daje się zauważyć paradoksalne zjawisko bardzo częstego wykluczania osób starszych z protokołów badań nad działaniem, skutecznością i bezpieczeństwem stosowania nowych leków wprowadzanych do obrotu przez przemysł farmaceutyczny [1-3].

## Wykluczanie osób w podeszłym wieku z badań klinicznych

Nair i wsp. wykazali, że do 2000 roku jedynie 3,4 procenta spośród 8945 randomizowanych kontrolowanych badań lekowych oraz 1,2 procenta z 706 metaanaliz dotyczyło osób powyżej 65. roku życia [3]. W ciągu ostatnich lat liczba badań u osób powyżej 75. roku życia była niewielka, a u osób powyżej 85. roku życia nie zarejestrowano ich prawie wcale. Jest to niezwykle istotna kwestia z etycznego punktu widzenia - lekarze przepisują leki starszym pacjentom, lecz nie mają do dyspozycji jednolitej bazy danych o stosowanych przez nich substancjach leczniczych [2]. Jednym z głównych kryteriów, a zarazem celów randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych, jest uzyskanie obiektywnych wyników, które można uogólnić na całą populację pacjentów objętych praktyką kliniczną. Czy jest jednak możliwe osiągnięcie obiektywizmu wyników, skoro osoby w podeszłym wieku są zazwyczaj wykluczane z badań? Do prób klinicznych najczęściej włączane są osoby młodsze, bardziej odpowiadające ustalonym kryteriom i przeważnie płci męskiej, czyli jedynie częściowo

reprezentujące populację chorych, z którymi lekarze mają zazwyczaj do czynienia w codziennej praktyce [1].

Szczególnie istotny w procesie dążenia do optymalizacji leczenia staje się brak obiektywnej bazy danych w odniesieniu do stanów chorobowych najczęściej występujących wśród osób starszych lub sprawiających trudności terapeutyczne związane ze starzeniem się organizmu. Problem ten widoczny jest zwłaszcza na przykładzie chorób układu sercowo-naczyniowego, układu ruchu, zaburzeń psychicznych (głównie depresji), nowotworów oraz padaczki (z powodu trudności jej leczenia w starszym wieku). Podeszły wiek jest najbardziej niebezpiecznym czynnikiem ryzyka śmierci z powodu niewydolności układu krążenia i nadciśnienia tętniczego, co stanowi bardzo istotny problem terapeutyczny. Jednakże wielu autorów z ubolewaniem zwraca uwagę na niedostateczną liczbę, a nawet brak danych pozwalających na wyciągnięcie konstruktywnych, uogólniających wniosków z badań klinicznych dotyczących postępowania leczniczego w tych chorobach w przypadku starszych pacjentów [1,4,5].

W badaniu TAIM (*Trial of Antihypertensive Interventions and Management*), prowadzonym celem oceny wpływu leków hipotensyjnych na jakość życia, za próg wiekowy wykluczający z badania przyjęto przekroczenie 65. roku życia, chociaż wiadomo o przewadze występowania nadciśnienia w grupie wiekowej powyżej tego progu [6]. Innym przykładem może być analiza 214 badań klinicznych dotyczących farmakologicznego leczenia ostrego zawału mięśnia sercowego, z której wynika, że w 60 procentach tych obserwacji wykluczono pacjentów w wieku  $> 65$  lat, chociaż również wiadomo, że największy odsetek zachorowań i zgonów z powodu zawału mięśnia sercowego stwierdza się po przekroczeniu tego wieku [7,8]. W wielu badaniach nad skutecznością i bezpieczeństwem kwasu acetylosalicylowego stosowanego powszechnie w populacji osób w podeszłym wieku w celu prewencji zaburzeń mózgowo-naczyniowych i sercowo-naczyniowych, nie uwzględniano analizy ryzyko-korzyść w grupie starszych pacjentów. W pierwszych pięciu obserwacjach działania tego leku, mającego zapobiegać wymienionym zaburzeniom, zaledwie 12 procent badanych liczyło 70 lat lub więcej [1,9]. Z kolei w 15 badaniach dotyczących działania statyn, którymi objęto łącznie 31 683 osoby, jednym z kryterium wykluczenia był wiek powyżej 75. roku życia [1,10].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są powszechnie używanymi przez osoby starsze sub-

stancjami leczniczymi z powodu przewlekłych stanów chorobowych narządu ruchu. W większości badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tych leków jedynie 2,1 procent pacjentów liczyło 65 i więcej lat, a mniej niż 0,1 procenta miała więcej niż 75 lat [11].

Jedną z najczęstszych chorób atakujących osoby w podeszłym wieku jest depresja, która występuje u 26 procent tej populacji. Jednak wiele badań dotyczących farmakoterapii tej choroby prowadzono u osób w wieku między 55. a 65. rokiem życia [12].

Choroba nowotworowa nieproporcjonalnie do ogółu ludności świata atakuje osoby w starszym wieku. W Stanach Zjednoczonych między 2002 a 2006 rokiem 54,7 procenta świeżo rozpoznanych nowotworów i 69,7 procenta wszystkich zgonów z ich powodu dotknęło chorych w wieku  $\geq 65$  lat [13]. Mimo wielu danych statystycznych dowodzących, że odsetek zachorowań na nowotwory oraz zgonów z tego powodu jest największy wśród chorych po 65. roku życia, w randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych poświęconych zagadnieniu chemioterapii nowotworów, populacja osób w podeszłym wieku jest ciągle reprezentowana w niewielkim stopniu [13,14]. Analiza przypadków chorych na raka sutka w aspekcie doboru do protokołu badań klinicznych wykazała, że najczęstszym kryterium wykluczenia (w 34 procentach przypadków) był zaawansowany wiek [15]. W świetle tych faktów wielu autorów uważa, że ludzie starsi są często niedostatecznie leczeni w porównaniu z młodszymi pacjentami, z powodu braku wystarczająco obiektywnej bazy danych na ich temat. W ostatnich latach podejmowane są próby zmiany tej niekorzystnej sytuacji. Zajmuje się tym nowo powstała dyscyplina - onkologia geriatryczna, której jednym z narzędzi obiektywizacji danych jest wstępny *screening* pacjentów do badań, opierający się na tzw. wszechstronnym oszacowaniu geriatrycznym (CGA, *comprehensive geriatric assessment*) [13,16-18].

Randomizowane kontrolowane badania z udziałem osób w podeszłym wieku powinny być również prowadzone w odniesieniu do leków przeciwpadaczkowych. Jednym z powodów jest fakt, że reakcja starszych pacjentów różni się znacznie od reakcji młodszych chorych. Odpowiedzi na leki osób w starszym wieku nie można przewidzieć na podstawie badań przeprowadzonych w młodszej grupie badanych. Stężenie leku przeciwpadaczkowego niezbędne do oddziaływania terapeutycznego w przypadku młodszej osoby może być bardzo groźne dla chorych w starszym wieku.

Niektóre niepożądane działania, takie jak zaburzenia percepcji czy powikłania hematologiczne, ujawniają się w znacznie większym stopniu u ludzi starszych niż u młodszych. Działanie kardiotoksyczne mogące pojawić się po dożylnym podaniu fenytoiny lub karbamazepiny może nie mieć znaczenia klinicznego u młodszych pacjentów, w przeciwieństwie do osób starszych, u których może być bardzo niebezpieczne [19-21]. Dodatkowo, liczne obserwacje wskazują, że liczba zachorowań na padaczkę rośnie wraz z wiekiem [19].

Zjawisko powszechnego wykluczania z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych osób w podeszłym wieku jest trudne do usprawiedliwienia, szczególnie w konfrontacji ze znacznie większym, w porównaniu z młodszymi pacjentami, zapotrzebowaniem na skuteczne i bezpieczne leczenie farmakologiczne osób starszych jako głównych konsumentów leków. Nie można również usprawiedliwiać systematycznego odnoszenia wyników uzyskanych w grupie młodych dorosłych do populacji osób w podeszłym wieku. Jednak należy zwrócić uwagę, że za takim postępowaniem kryją się często liczne przyczyny stwarzające problemy metodyczne.

### **Okoliczności utrudniające prowadzenie badań klinicznych u osób w podeszłym wieku**

Biologiczne różnice między organizmem osoby starszej a organizmem młodszym dorosłym mają duży wpływ na decyzje dotyczące farmakoterapii. W starszym wieku częściej dochodzi do niewydolności wątroby i nerek, głównych narządów odpowiedzialnych za eliminację leków z organizmu. W związku z tym metabolizm leków ulega upośledzeniu. Ze słabszą perfuzją tkanek u ludzi starszych wiąże się gorszy transport leków do narządów docelowych. Ponadto słabną w tym wieku zdolności adaptacyjne i autoregulacyjne, mniejsza jest ruchliwość i wydolność manualna, a także gorszy wzrok, słuch i funkcje poznawcze. W następstwie opisanych zmian reakcja starszych chorych na leki jest zazwyczaj silniejsza w porównaniu z młodszymi. Ponadto zwiększa się częstość oraz nasilenie działań niepożądanych. Do przykładów najczęściej występujących u starszych osób niepożądanych działań i powikłań polekowych należy zaliczyć:

- odwodnienie, zaburzenia elektrolitowe i hipowolemie po stosowaniu leków moczopędnych,

- znacznego stopnia hipoglikemię podczas stosowania leków przeciwcukrzycowych,
- zwiększone ryzyko krwawień na skutek nasilonego działania antagonistów witaminy K,
- niedociśnienie ortostatyczne podczas stosowania leków hipotensyjnych,
- zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności przewodu pokarmowego, zwłaszcza choroby wrzodowej żołądka lub dwunastnicy, po stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Ponadto należy dodatkowo uwzględnić heterogenność tej populacji oraz polifarmakoterapię, utrudniające prowadzenie badań u osób w tym wieku. Włączenie starszych, słabych osobników do badań nad lekami czyni bardziej prawdopodobnym fakt, że nie będą oni zdolni dotrzeć do końcowego etapu obserwacji nie tylko z powodu niepożądanych działań lekowych, lecz również ze względu na współistniejące choroby, niezdolność do wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniach, braku właściwego stosowania się do zaleceń lekarza (*compliance*), a nawet z powodu zgonu [21].

### **Sugerowane sposoby pokonywania trudności w prowadzeniu badań klinicznych u osób w podeszłym wieku**

Jednomysłna opinia (*consensus report*) dotycząca planowania randomizowanych kontrolowanych badań u osób w wieku podeszłym powinna zawierać wytyczne dotyczące unikania lub minimalizowania tradycyjnych kryteriów wyłączenia, takich jak współistniejące choroby i gorsze funkcje poznawcze. Stosowanie tych kryteriów uniemożliwia często uogólnianie wyników, ponieważ w przypadku starszych pacjentów chorujących na wiele współistniejących chorób może dochodzić do odmiennych reakcji w odniesieniu do proponowanej terapeutycznej interwencji. Stratyfikacja badań populacyjnych, polegająca na włączeniu do protokołów badań większej, odpowiednio dużej liczby osób w podeszłym wieku, może więc przyczynić się do wyciągania cennych, właściwych wniosków [1,22].

Osoby w wieku podeszłym należą do grupy osób ranliwych (*vulnerable persons*), nie zawsze zdolnych do udzielania świadomej zgody na badania. Powodem są nie tylko zaburzenia funkcji poznawczych, lecz również obawa przed odmową uczestnictwa w proponowanym badaniu, ze względu na zależności od innych osób. Aby uzyskać dobrze zrozumianą i świadomą zgodę

osoby uczestniczącej w próbie klinicznej zaleca się, aby dokumenty zawierające informacje o badaniu i formularz świadomej zgody były napisane językiem prostym, w sposób jasny, zwarty, rzeczowy oraz aby były zredagowane na poziomie szkolnym, z użyciem czcionek odpowiedniej wielkości. Zawsze należy sprawdzić czy pacjent dobrze zrozumiał informacje, które mu przekazano. Do informacji pisemnych należy dołączyć również przekaz ustny i ewentualnie projekcje na kasetach wideo. Należy pozwolić danej osobie na zatrzymanie przez jakiś czas formularzy, zanim podpisze ona zgodę na udział w badaniu. W komisji etyki zatwierdzającej badanie powinien zasiadać specjalista z dziedziny geriatry [23].

Kolejnym krokiem w dziedzinie obiektywizacji danych pozyskiwanych z badań klinicznych jest stosowanie pomiarów pozwalających na wielowymiarową ocenę stanu starszych pacjentów. Do tego celu służy używany obecnie formularz wszechstronnego geriatrycznego oszacowania. Zawiera on elementy charakterystyki osób starszych, pozwalające na ocenę: codziennej aktywności, obiektywnej wydolności fizycznej, stanu świadomości psychicznej, funkcji poznawczych, depresji, współistniejących chorób, reakcji na wielolekową terapię, stanu odżywienia i warunków socjalnych. Oprócz znaczenia klinicznego, może on służyć jako ważne narzędzie pozwalające na lepszą klasyfikację osób w wieku podeszłym w procesie włączania ich do badań klinicznych oraz na jednoznaczne porównanie uzyskanych wyników z wynikami badań prowadzonych w bardziej homogenicznej populacji pacjentów [16, 18, 24].

### **Podsumowanie**

Ze względu na nasilający się proces starzenia populacji wielu krajów oraz brak obiektywnych danych o farmakoterapii w grupie chorych w podeszłym wieku, proponowane są obecnie różne sposoby prowadzenia prób klinicznych, których stosowanie jest konieczne, aby pokonać trudności etyczne i metodologiczne związane z prowadzeniem badań w tej grupie pacjentów. Należą do nich: unikanie lub minimalizacja dotychczasowych tradycyjnych kryteriów wyłączenia, stratyfikacja badań populacyjnych polegająca na włączaniu do protokołów odpowiednio dużej liczby osób starszych, odpowiednie przedstawianie pacjentom informacji o badaniu oraz przygotowanie formularza świadomej zgody w sposób jasny, zrozumiały i dostosowany do tej szczególnej grupy chorych, a także prowadzenie

pomiarów dotyczących wielowymiarowej oceny stanu pacjentów w podeszłym wieku.

#### Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Marcin Barylski  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji  
Kardiologicznej  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
Pl. Hallera 1; 90-647 Łódź  
☎ (+48 42) 639-30-80  
✉ mbarylski3@wp.pl

#### Piśmiennictwo

1. Rehman HU. Under-representation of the elderly in clinical trials. *Europ J Internal Med* 2005;16:385-6.
2. Berlinger C. Ethics Related to Drug Therapy in the Elderly. *Dig Dis* 2008;26:28-31.
3. Nair BR. Evidence based medicine for older people: available, accessible, acceptable, adaptable? *Aust J Ageing* 2002;21:58-60.
4. Chang JW, Nayar M. A review of heart failure management in the elderly population. *A J Geriatr Pharmacother* 2009;7:233-49.
5. Zeglin MA, Pacos J, Bisognano JD. Hypertension in the very elderly: Brief review of management. *Card J* 2009;16:379-85.
6. Wassertheil-Smoller S, Blaurock MD, Oberman A i wsp. Effect of antihypertensives on sexual function and quality of life: the TAIM study. *Ann Intern Med* 1991;114:613-20.
7. Goldberg RJ, Gore JM, Gurwitz JH. The impact of age on the incidence and prognosis of initial acute myocardial infarction: the Worcester Heart Attack Study. *Am Heart J* 1989;117:543-9.
8. Gurwitz JH, Col NF, Avorn J. The exclusion of the elderly and women from clinical trials in acute myocardial infarction. *JAMA* 1992;268:1417-22.
9. Hayden M, Pignone M, Philips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:161-7.
10. Bandyopadhyay S, Bayer AJ, O'Mahony M.S. Age and gender bias in statin trials. *QJM* 2001;94:127-32.
11. Rochon PA, Berger PB, Gordon M. The evolution of clinical trials: inclusion and representation. *GMAJ* 1998;159:1373-4.
12. Rothblum ED, Sholomshas AJ, Berry C, Prusoff BA. Issues in clinical trials with depressed elderly. *J Am Geriatr Soc* 1982;30:694-9.
13. Gillison JL, Chatta GS. Cancer chemotherapy in the Elderly Patient. *Oncology* 2010;24:76-85.
14. Given B, Given CW. Older Adults and Cancer Treatment. *Cancer* 2008 (suppl.);113:3505-11.
15. Kotwall CA, Mahoney LJ, Myers RE, Decoste L. Reason for nonentry in randomized clinical trials for breast cancer: a single institutional study. *J Surg Oncol* 1992;50:125-9.
16. Brunello A, Sandri R, Exterman M. Multidimensional, geriatric evaluation for older patients as a critical and research tool. *Cancer Treat Rev* 2009;35:487-92.
17. Honecker F, Bokemeyer C. Register und Studien Aktivitäten in der Geriatriischen Onkologie. *Onkologie* 2009;32:14-8.
18. Rodin MB, Mohile SG. A practical Approach to Geriatric Assessment in Oncology. *J Clin Oncol* 2007;25:1936-44.
19. Leppik IE. Antiepileptic drug trials in the elderly. *Epilepsy Res* 2006;68:45-8.
20. Leppik JE, Brodie MJ, Saetre ER i wsp. Outcome research: Clinical trials in the elderly. *Epilepsy Res* 2006;68:71-6.
21. Orzechowska-Juzwenko K. Farmakoterapia osób w starszym wieku. W: *Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej.* Orzechowska-Juzwenko K. (red.). Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2006.
22. Ferruci L, Guralnik JM, Studenski S i wsp. Designing randomized, controlled trials aimed at preventing of delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:625-34.
23. Orzechowska-Juzwenko K. Kliniczne badania leków u osób w starszym wieku. *Pol Merk Lek* 2011;175:41-4.
24. Lin L, Hahn SM. Combined modality therapy in the elderly population. *Curr Treat Options Oncol* 2009;10:195-204.