

## ПОЖИЛЫЕ ПАЦИЕНТЫ В РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ: ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

О. И. Бутранова<sup>1</sup> ✉, С. К. Зырянов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, Россия

<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

В отношении пациентов пожилого и старческого возраста продолжает наблюдаться выраженная дискриминация, проявляющаяся в их недостаточном включении либо невключении в рандомизированные клинические исследования. Как следствие, формируемые на основании результатов подобных исследований клинические рекомендации не могут быть в полной мере применимы по отношению к рассматриваемой категории пациентов. Проблемы включения/невключения пожилых людей в клинические исследования многочисленны. Причины их возникновения и пути решения затрагивают в том числе этическую сферу. Соблюдение основных этических принципов, таких как уважение личности, благодеяние и справедливость, должно лежать в основе принятия решения о включении пациента в исследование. В целом, оценивая данные этические принципы с точки зрения благополучия всей популяции пациентов пожилого и старческого возраста, необходимо переосмыслить принципы, согласно которым данная категория пациентов исключалась из клинических исследований.

**Ключевые слова:** пожилые пациенты, рандомизированные клинические исследования, этические принципы

**Вклад авторов:** О. И. Бутранова — анализ литературы, сбор, анализ, написание текста публикации; С. К. Зырянов — анализ, интерпретация данных.

✉ **Для корреспонденции:** Ольга Игоревна Бутранова  
ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия; butranova-oi@rudn.ru

**Статья поступила:** 30.01.2023 **Статья принята к печати:** 28.02.2023 **Опубликована онлайн:** 30.03.2023

**DOI:** 10.24075/medet.2023.005

## ELDERLY PATIENTS IN RANDOMIZED CLINICAL TRIALS: ETHICAL ISSUES

Butranova OI<sup>1</sup> ✉, Zyryanov SK<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

<sup>2</sup>Municipal Clinical Hospital No. 24 of Healthcare Department of Moscow, Moscow, Russia

Considering patients of elderly and senile age, pronounced discrimination continues to be observed, expressed in their insufficient inclusion or non-inclusion in randomized clinical trials. As a result, the clinical recommendations based on the results of such studies cannot be fully applicable to this category of patients. The problems of inclusion/non-inclusion of older people in clinical trials are numerous. The reasons for their occurrence and solutions affect, among other things, the ethical sphere. Compliance with basic ethical principles such as respect for persons, beneficence and justice should underlie the decision to include a patient in a study. In general, when evaluating these ethical principles from the point of view of the well-being of the entire population of elderly and senile patients, it is necessary to rethink the principles according to which this category of patients was excluded from clinical trials.

**Keywords:** elderly patients, randomized clinical trials, ethical principles

**Author contribution:** Butranova OI — literature analysis, collection, analysis and writing the text for publication, research planning; Zyryanov SK — data analysis and interpretation.

✉ **Correspondence should be addressed:** Olga I. Butranova  
ul. Miklukho-Maclay, 6, Moscow, 117198, Russia; butranova-oi@rudn.ru

**Received:** 30.01.2023 **Accepted:** 28.02.2023 **Published online:** 30.03.2023

**DOI:** 10.24075/medet.2023.005

Принципы доказательной медицины лежат в основе всех современных клинических рекомендаций по ведению пациентов вне зависимости от нозологии, их соблюдение гарантирует лучший результат в отношении исходов. Но так ли это в случае пациентов пожилого и особенно старческого возраста? Принципы иерархии доказательств на первое место выносят систематические обзоры и метаанализы, а также рандомизированные клинические исследования (РКИ). Доля пациентов пожилого и старческого возраста в общем объеме проводимых РКИ весьма мала: так, за период с января 1990 г. по декабрь 2002 г. было обнаружено всего 84 РКИ у пациентов старше 80 лет, из них 75 изучали вопросы эффективности терапии, а 9 — безопасности [1]. Для сравнения, за тот же период общее число РКИ у пациентов молодого и зрелого возраста составило около 50 000. Большая часть сердечно-сосудистых лекарственных средств, сахароснижающих

препаратов и многих других используется преимущественно пациентами старших возрастных групп. При этом, по данным Konrat C, et al (2012), в большинстве РКИ, посвященных наиболее распространенным препаратам для терапии заболеваний, характерных для пожилых пациентов, доля участников старше 65 лет составляла менее половины. Указанная закономерность была характерна для 62,2% РКИ пиоглитазона, 40,9% РКИ риседроната, 37,9% РКИ розувастатина, 70,2% РКИ валсартана [2]. Анализ клинических исследований III фазы, осуществленных Национальным институтом здравоохранения, США (National Institutes of Health) с 1965 по 2015 г., обнаружил значимую диспропорцию между изучавшимися нозологиями и профилем участников, проявляющуюся во включении достаточно молодых пациентов в исследования, посвященные заболеваниям, типичным для пожилых (хроническая сердечная

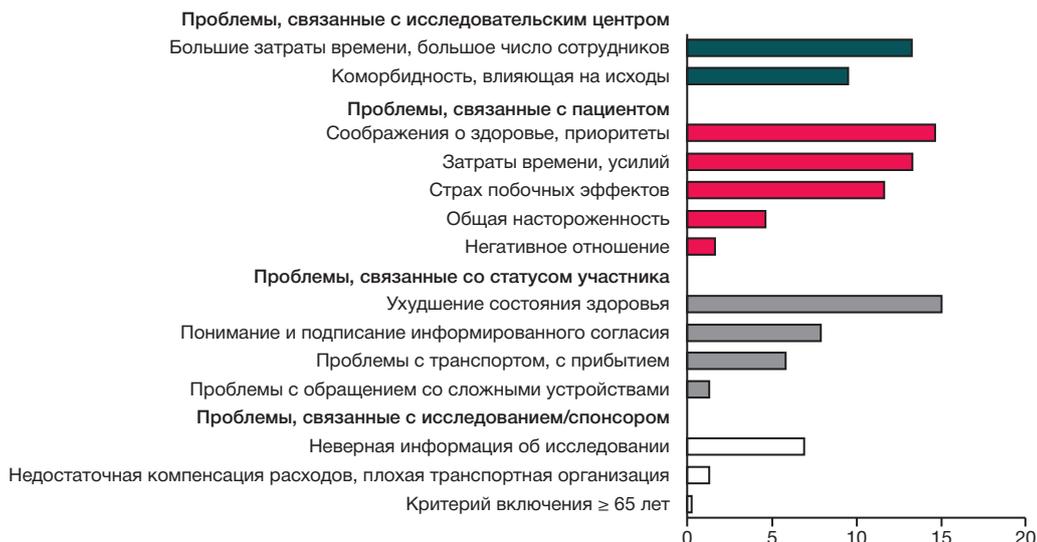


Рис. 1. Сравнительная оценка значимости проблем, связанных с включением пациентов пожилого возраста в РКИ (в баллах) (из [8], с изменениями)

недостаточность, остеоартрит и т. д.). В частности, было продемонстрировано, что в 67% исследований средний и/или медианный возраст был меньше, чем ожидалось для интересующего заболевания или состояния. На основании проведенного анализа авторы предположили, что результаты данных исследований нельзя экстраполировать на общую популяцию пожилых людей [3]. Пандемия COVID-19 затронула преимущественно лиц пожилого и старческого возраста, при этом возраст пациентов, включенных в РКИ, посвященные изучению эффективности и безопасности препаратов, направленных на терапию COVID-19, оказался на 20 лет меньше, чем средний возраст пациентов, включенных в наблюдательные исследования [4]. Если рассматривать РКИ, посвященные заболеваниям, распространенным не только среди пожилых, но и в других возрастных группах, то в данном случае набор участников практически всегда ограничивается пациентами молодого возраста. Так, в анализе тридцати двух РКИ, посвященных терапии атопического дерматита ( $n = 4547$ ), средний возраст участников оказался равным 34,4 (+5,4) года, при этом лишь 31% РКИ включали пациентов старше 65 лет [5]. В последние годы наметился некоторый рост тенденции по включению пожилых пациентов в РКИ, но это затрагивает лишь пациентов немногим старше 65 лет, пациенты, относящиеся к возрастной группе 75 плюс, по-прежнему имеют минимальное представительство в структуре участников РКИ. Анализ РКИ, опубликованных в одном из журналов с высоким импакт-фактором в период с мара 2019 г. по март 2021 г., выявил, что лишь в 8,3% исследований средний возраст участников составлял более 75 лет [6].

Помимо недостаточного включения пожилых пациентов в РКИ проблемой являются качественные характеристики тех лиц пожилого возраста, которые все же были включены в исследования. Анализ данных исследований III/IV фазы в Великобритании ( $n = 116$ ), посвященных новым препаратам для терапии хронических заболеваний, обнаружил, что пропорция пожилых пациентов — участников исследований с двумя и более сопутствующими заболеваниями составляла в большинстве случаев около 30%, что ниже среднего значения для популяции пациентов пожилого возраста [7].

Глобальное исключение пациентов пожилого и старческого возраста из РКИ во многом является неоправданным и даже опасным, так как в дальнейшем

результаты РКИ используются как основа разработки терапевтических стратегий в отношении данной категории пациентов. Взвешенная оценка этических принципов включения либо невключения лиц пожилого и старческого возраста в РКИ может послужить одним из инструментов, направленных на улучшение качества медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста.

#### ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ В РКИ

В заключении мультидисциплинарной группы экспертов в отношении проблем, связанных с включением пожилых пациентов в РКИ, было отмечено, что основным препятствием включения являются ухудшение здоровья и более высокая распространенность острых или хронических сопутствующих заболеваний в данной возрастной группе. В целом, эксперты выделили четыре группы проблем: связанные, собственно, с исследовательским центром, с самим пациентом, с его статусом (риск ухудшения состояния здоровья) и с исследованием/спонсором. На рис. 1 представлены средние значения баллов, присвоенных экспертами каждой из проблем (использовалась 20-балльная шкала), а также детализация их составляющих [8].

С позиции пациента риск ухудшения здоровья приводит к нежеланию принимать исследуемый препарат, что может приводить к нарушениям режима приема, прописанному в протоколе исследования. В итоге исходы у таких пациентов будут искажать общие результаты, что соответствует точке зрения организаторов РКИ, отрицательно относящихся к перспективе включения пожилых пациентов.

Распространенным мнением многих исследователей является то, что проблемы включения пожилых пациентов в РКИ связаны с невозможностью пациента понять цель исследования и его этапы, невозможностью следовать протоколу, а также, самое важное — невозможностью во многих случаях дать добровольное информированное согласие (ИС) на участие в исследовании [9].

Современные положения о защите пациента — участника клинических исследований изложены в Хельсинской декларации 1964 г., носящей рекомендательный характер. В РФ в качестве регулирующего документа в настоящее время используются Правила надлежатель

клинической практики Евразийского экономического союза. Собственно использование императива согласия на осуществление лечебных либо диагностических процедур является достижением XX в. и выглядит следующим образом: «каждый человек в зрелом возрасте и в здравом уме имеет право определять, что делать со своим телом» [10]. В отношении исследовательской практики первым нормативным документов выступил Берлинский кодекс [11], а близкая к современной доктрина информированного согласия была сформулирована в конце 1940-х гг. в рамках Нюрнбергского кодекса [12]. Важно отметить три базовых этических принципа исследовательской практики, сформулированные в Бельмонтском отчете [13]:

- уважение личности;
- благодеяние;
- справедливость.

Процедура ИС демонстрирует принцип уважения личности, при этом его подписание, равно как и собственно участие в РКИ пожилого человека, требует детальной оценки врачом всех факторов «за» и «против» в отношении таких принципов, как благодеяние и справедливость. Оценка дееспособности пожилого пациента перед процедурой подписания ИС является важным этапом, который может определить успешность участия в исследовании в целом. Существуют различные тесты, направленные на оценку основных компонентов дееспособности [14], включая степень понимания (прием и обработка информации), оценочные суждения (оценка информации в индивидуальном контексте), способность к рассуждению (сравнение альтернатив и осознание последствий) и способность осуществлять выбор (определение одного предпочтительного варианта и сообщение о выборе).

Собственно процесс подписания ИС может выступать в роли фактора дополнительного стресса у пациента, усиливая состояние тревожности. Ведется обсуждение возможности альтернативы письменной подписи для пожилых пациентов, таких как использование печати, отпечатка большого пальца, кивания головой и рукопожатия [15]. Такие альтернативы могут способствовать снижению уровня стресса у пожилого пациента, связанного с предоставлением письменной подписи [16], но легитимность подобных альтернатив является спорной. Значимую проблему представляют нарушения в ментальной сфере: прогрессирование деменции и снижение когнитивных функций выступают в роли фактора, ограничивающего возможности пациента для участия в исследовании. Подписание ИС опекуном является возможным вариантом, но, с этической точки зрения, достаточно спорным, так как в данном случае личное желание или нежелание пациента остается неизвестным.

Дополнительные проблемы при проведении РКИ возникают в случае участия пациентов пожилого и старческого возраста, находящихся в домах престарелых, страдающих деменцией, либо находящихся в отделении интенсивной терапии и реанимации. Способность к восприятию информации и оценочным суждениям у таких пациентов значительно снижена, что ведет к невозможности подписать ИС. В этом отношении интересны данные анализа 269 РКИ с участием пожилых пациентов в условиях отделения интенсивной терапии. Результаты показали, что в 8 из 269 РКИ в протоколе был отмечен отказ от использования ИС, в 5 — освобождение от процедуры подписания ИС, еще в 9 информация о процедуре ИС не была указана, но предполагалось его наличие [17].

Из 256 РКИ с ИС, в 70,7% согласие было письменным, в 1,2% — как письменным, так и устным, в 1,6% — только устным и в 26,5% вид согласия указан не был.

Подписание ИС пожилым пациентом не гарантирует его участия в исследовании. Как было продемонстрировано, уровень отказа пожилых лиц от участия после подписания согласия превосходит таковой в случае пациентов молодого и зрелого возраста. В работе Hempenius L, et al (2013) был отмечен отказ от участия в исследовании у 16,8% пожилых пациентов, при этом проблемы с транспортировкой пациента и планированием процедур стали причиной исключения из исследования лишь 3,7% участников [18]. В связи с этим важным этапом является разъяснительная работа врача, обязательно включающая выстраивание доверительных отношений с пациентом и направленная на снижение тревожности и негативных ожиданий пожилого человека.

Еще одной проблемой является преждевременное выбывание из исследования, что характерно для лиц пожилого и старческого возраста; согласно опубликованным данным доля таких пациентов может достигать 30% [19], что может приводить к затруднениям при финальном анализе данных.

#### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВКЛЮЧЕНИЮ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ В РКИ С ПОЗИЦИЙ ЭТИКИ

Возрастные изменения органов и систем, старческая астения, нарушение когнитивных функций, наличие полиморбидности и, как следствие, полипрагмазии ограничивают возможности включения пациентов пожилого и старческого возраста в РКИ. Вместе с тем указанные состояния являются широко распространенными в реальной клинической практике, в связи с чем включение подопытных пациентов является крайне желательным с точки зрения получения высоко достоверных результатов, которые было бы возможно напрямую имплементировать в реальные схемы ведения пациентов пожилого и старческого возраста. Оценивая риски и проблемы включения пожилых пациентов в РКИ, можно отметить, что их невключение, введение жестких возрастных планок, декларирование полиморбидности и старческой астении в качестве критериев невключения приводят к очевидному искажению таких основополагающих этических принципов, как благодеяние и справедливость. Особенно это актуально в отношении дальнейшего получения современной качественной медицинской помощи общей популяцией лиц пожилого и старческого возраста.

Традиционный подход к планированию РКИ включает введение возрастных ограничений, считается, что пациенты старше 70–75 лет не смогут обеспечить выполнение требований протокола и имеют высокий риск преждевременного выбывания из исследования. С другой стороны, пожилые пациенты могут иметь больше свободного времени для участия в РКИ и при условии сохранения когнитивных функций могут оказаться достаточно вовлеченными в процесс предоставления данных о себе и выполнения требований, соответствующих этапам исследования [20]. Опубликованы данные, свидетельствующие о пользе устранения верхних возрастных ограничений для включения пациентов в РКИ и сокращения перечня критериев невключения в отношении повышения качества получаемых в РКИ доказательств [21].

Рассматривая возможные варианты решения проблем, связанных с включением/невключением пожилых лиц



Рис. 2. Сравнительная оценка значимости вариантов решения проблем, связанных с включением пациентов пожилого возраста в РКИ (в баллах) (из [8], с изменениями)

в РКИ, стоит отметить результаты опроса экспертов, участвующих в проведении исследований с участием данной категории пациентов. Согласно их коллегиальному мнению, наибольшее значение для большего набора пожилых участников имеет включение большего числа исследовательских центров, а также выделение большего времени сотрудникам с их освобождением от других обязанностей, мотивация сотрудников, выражающаяся в материально выраженной благодарности за успешное включение пациентов. Большое значение уделяется сокращению и упрощению информации об исследовании, предоставляемой пациентам (рис. 2). С учетом представленного экспертного мнения можно отметить, что проблемы являются решаемыми, причем решение лежит преимущественно в области увеличения финансирования РКИ с участием пожилых пациентов (увеличение затрат на включение дополнительных исследовательских центров, привлечение дополнительных сотрудников).

Этические вопросы участия пациентов пожилого и старческого возраста в РКИ затрагивают как самих пациентов, так и исследователей. Использование принципа «не навреди» должно быть основополагающим на всех этапах, включая скрининг, подписание ИС, собственно участие в исследовании. Имеющаяся дискриминация пожилых людей в отношении включения в РКИ может быть расценена как нарушение равных прав, вместе с тем, непонимание пациентом целей исследования и

условий участия может приводить к нарушению такого этического принципа, как благодеяние, выражаемое в конечном влиянии исследования на показатели здоровья и качества жизни пожилого человека. Развитие и внедрение новых медицинских технологий направлено на предоставление качественной и безопасной помощи пациентам, этот процесс невозможен без РКИ. Невключение пожилых пациентов в РКИ является принципиально значимой ошибкой, ведущей к глобальному снижению эффективности применяемых технологий, а значит, в отношении популяции пожилых пациентов мы сталкиваемся с нарушением одновременно всех трех основных этических принципов: уважение личности, благодеяние и справедливость.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исключение пациентов из РКИ по возрастному принципу, в зависимости от степени когнитивных нарушений и полиморбидности, препятствует научному прогрессу в лечении пациентов пожилого и старческого возраста. Переосмысление существующих подходов к включению данной категории пациентов в РКИ необходимо для повышения эффективности и безопасности разрабатываемых терапевтических стратегий и улучшения исходов лечения, а также для защиты как самих участников исследования, так и исследователей.

## Литература

- Le Quintrec JL, Bussy C, Golmard JL, Hervé C, Baulon A, Piette F. Randomized controlled drug trials on very elderly subjects: descriptive and methodological analysis of trials published between 1990 and 2002 and comparison with trials on adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005; 60 (3): 340–344. DOI: 10.1093/gerona/60.3.340
- Konrat C, Boutron I, Trinquart L, Auleley GR, Ricordeau P, Ravaud P. Underrepresentation of elderly people in randomised controlled trials. The example of trials of 4 widely prescribed drugs. *PLoS One*. 2012; 7 (3): e33559. DOI: 10.1371/journal.pone.0033559
- Lockett J, Sauma S, Radziszewska B, Bernard MA. Adequacy of Inclusion of Older Adults in NIH-Funded Phase III Clinical Trials. *J Am Geriatr Soc*. 2019; 67 (2): 218–222. DOI: 10.1111/jgs.15786
- Prendki V, Tau N, Avni T, et al. A systematic review assessing the under-representation of elderly adults in COVID-19 trials. *BMC Geriatr*. 2020; 20 (1): 538. Published 2020 Dec 20. DOI: 10.1186/s12877-020-01954-5
- Lam M, Zhu JW, Maqbool T, et al. Inclusion of Older Adults in Randomized Clinical Trials for Systemic Medications for Atopic Dermatitis: A Systematic Review [published correction appears in *JAMA Dermatol*. 2020 Nov 1; 156 (11): 1272. *JAMA Dermatol*. 2020; 156 (11): 1240–1245. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.2940
- McCarthy CE, Murphy R, McAteer C, Okon M, O'Donnell M. 279 Inclusion of older patients in clinical trials: a review of a single, high impact, medical journal over a 2-year period. *Age Ageing*. 2022;

- 51(Suppl 3): afac218.246. Published 2022 Oct 25. DOI: 10.1093/ageing/afac218.246
7. Hanlon P, Hannigan L, Rodriguez-Perez J, et al. Representation of people with comorbidity and multimorbidity in clinical trials of novel drug therapies: an individual-level participant data analysis. *BMC Med.* 2019; 17 (1): 201. Published 2019 Nov 12. DOI: 10.1186/s12916-019-1427-1
  8. Buttgerit T, Palmowski A, Forsat N, et al. Barriers and potential solutions in the recruitment and retention of older patients in clinical trials-lessons learned from six large multicentre randomized controlled trials. *Age Ageing.* 2021; 50 (6): 1988–1996. DOI: 10.1093/ageing/afab147
  9. Altawalbeh SM, Alkhateeb FM, Attarabeen OF. Ethical Issues in Consenting Older Adults: Academic Researchers and Community Perspectives. *J Pharm Health Serv Res.* 2020; 11 (1): 25–32. DOI: 10.1111/jphs.12327
  10. Lombardo PA. Phantom tumors and hysterical women: revising our view of the Schloendorff case. *J Law Med Ethics.* 2005; 33 (4): 791–801. DOI: 10.1111/j.1748-720x.2005.tb00545.x
  11. Anweisung an die Vorsteher Der Kliniken, Polikliniken und sonstigen Krankenanstalten über medizinische Eingriffe zu anderen ALS zu diagnostischen, Heilund Immunisierungszwecken vom 29 Dezember 1900. *Zentralblatt für die gesamte Unterrichtsverwaltung Preußen 1901.* [Accessed December 18, 2018]. Available from: <http://goobiweb.bbf.dipf.de/>
  12. Mitscherlich A, Mielke F, editors. *Medizin Ohne Menschlichkeit Dokumente Des Nürnberger Ärzteprozesses.* Frankfurt aM: Fischer Taschenb, 1989.
  13. HHS.gov [homepage on the Internet] The Belmont Report, Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. [Accessed April 18, 1979]. Available from: <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubject>
  14. Punchik B, Press Y, Samson T. Review of decision-making capacity (DMC) assessment tools for treatment among elderly patients with cognitive impairment. *Harefuah.* 2020 Sep; 159 (9): 672–677. Hebrew. PMID: 32955810.
  15. Chen KM, Lin JN, Lin HS, et al. The effects of a Simplified Tai-Chi Exercise Program (STEP) on the physical health of older adults living in long-term care facilities: a single group design with multiple time points. *Int J Nurs Stud.* 2008; 45 (4): 501–507. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2006.11.008
  16. Altawalbeh SM, Alkhateeb FM, Attarabeen OF. Ethical Issues in Consenting Older Adults: Academic Researchers and Community Perspectives. *J Pharm Health Serv Res.* 2020 Mar; 11(1): 25–32. DOI: 10.1111/jphs.12327. Epub 2019 Oct 30. PMID: 33042231; PMCID: PMC7546426.
  17. Southerland LT, Benson KK, Schoeffler AJ, Lashutka MA, Borson S, Bischof JJ. Inclusion of older adults and reporting of consent processes in randomized controlled trials in the emergency department: A scoping review. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2022; 3 (4): e12774. Published 2022 Jul 29. DOI: 10.1002/emp2.12774
  18. Hempenius L, Slaets JP, Boelens MA, et al. Inclusion of frail elderly patients in clinical trials: solutions to the problems. *J Geriatr Oncol.* 2013; 4 (1): 26–31. DOI: 10.1016/j.jgo.2012.08.004
  19. Pitkälä KH, Juola AL, Kautiainen H, et al. Education to reduce potentially harmful medication use among residents of assisted living facilities: a randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2014; 15 (12): 892–898. DOI: 10.1016/j.jamda.2014.04.002
  20. Bayer A, Tadd W. Unjustified exclusion of elderly people from studies submitted to research ethics committee for approval: descriptive study. *Br Med J.* 2000; 321 (7267): 992–993. DOI: 10.1136/bmj.321.7267.992
  21. Zulman DM, Sussman JB, Chen X, Cigolle CT, Blaum CS, Hayward RA. Examining the evidence: a systematic review of the inclusion and analysis of older adults in randomized controlled trials. *J Gen Intern Med.* 2011; 26 (7): 783–790. DOI: 10.1007/s11606-010-1629-x

## References

1. Le Quintrec JL, Bussy C, Golmard JL, Hervé C, Baulon A, Piette F. Randomized controlled drug trials on very elderly subjects: descriptive and methodological analysis of trials published between 1990 and 2002 and comparison with trials on adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005; 60 (3): 340–344. DOI: 10.1093/gerona/60.3.340
2. Konrat C, Boutron I, Trinquart L, Auleley GR, Ricordeau P, Ravaud P. Underrepresentation of elderly people in randomised controlled trials. The example of trials of 4 widely prescribed drugs. *PLoS One.* 2012; 7 (3): e33559. DOI: 10.1371/journal.pone.0033559
3. Lockett J, Sauma S, Radziszewska B, Bernard MA. Adequacy of Inclusion of Older Adults in NIH-Funded Phase III Clinical Trials. *J Am Geriatr Soc.* 2019; 67 (2): 218–222. DOI: 10.1111/jgs.15786
4. Prendki V, Tau N, Avni T, et al. A systematic review assessing the under-representation of elderly adults in COVID-19 trials. *BMC Geriatr.* 2020; 20 (1): 538. Published 2020 Dec 20. DOI: 10.1186/s12877-020-01954-5
5. Lam M, Zhu JW, Maqbool T, et al. Inclusion of Older Adults in Randomized Clinical Trials for Systemic Medications for Atopic Dermatitis: A Systematic Review [published correction appears in *JAMA Dermatol.* 2020 Nov 1; 156 (11): 1272. *JAMA Dermatol.* 2020; 156 (11): 1240–1245. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.2940
6. Mc Carthy CE, Murphy R, McAteer C, Okon M, O'Donnell M. 279 Inclusion of older patients in clinical trials: a review of a single, high impact, medical journal over a 2-year period. *Age Ageing.* 2022; 51(Suppl 3): afac218.246. Published 2022 Oct 25. DOI: 10.1093/ageing/afac218.246
7. Hanlon P, Hannigan L, Rodriguez-Perez J, et al. Representation of people with comorbidity and multimorbidity in clinical trials of novel drug therapies: an individual-level participant data analysis. *BMC Med.* 2019; 17 (1): 201. Published 2019 Nov 12. DOI: 10.1186/s12916-019-1427-1
8. Buttgerit T, Palmowski A, Forsat N, et al. Barriers and potential solutions in the recruitment and retention of older patients in clinical trials-lessons learned from six large multicentre randomized controlled trials. *Age Ageing.* 2021; 50 (6): 1988–1996. DOI: 10.1093/ageing/afab147
9. Altawalbeh SM, Alkhateeb FM, Attarabeen OF. Ethical Issues in Consenting Older Adults: Academic Researchers and Community Perspectives. *J Pharm Health Serv Res.* 2020; 11 (1): 25–32. DOI: 10.1111/jphs.12327
10. Lombardo PA. Phantom tumors and hysterical women: revising our view of the Schloendorff case. *J Law Med Ethics.* 2005; 33 (4): 791–801. DOI: 10.1111/j.1748-720x.2005.tb00545.x
11. Anweisung an die Vorsteher Der Kliniken, Polikliniken und sonstigen Krankenanstalten über medizinische Eingriffe zu anderen ALS zu diagnostischen, Heilund Immunisierungszwecken vom 29 Dezember 1900. *Zentralblatt für die gesamte Unterrichtsverwaltung Preußen 1901.* [Accessed December 18, 2018]. Available from: <http://goobiweb.bbf.dipf.de/>
12. Mitscherlich A, Mielke F, editors. *Medizin Ohne Menschlichkeit Dokumente Des Nürnberger Ärzteprozesses.* Frankfurt aM: Fischer Taschenb, 1989.
13. HHS.gov [homepage on the Internet] The Belmont Report, Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. [Accessed April 18, 1979]. Available from: <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubject>
14. Punchik B, Press Y, Samson T. Review of decision-making capacity (DMC) assessment tools for treatment among elderly patients with cognitive impairment. *Harefuah.* 2020 Sep; 159 (9): 672–677. Hebrew. PMID: 32955810.
15. Chen KM, Lin JN, Lin HS, et al. The effects of a Simplified Tai-Chi Exercise Program (STEP) on the physical health of older adults living in long-term care facilities: a single group design with

- multiple time points. *Int J Nurs Stud.* 2008; 45 (4): 501–507. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2006.11.008
16. Altawalbeh SM, Alkhateeb FM, Attarabeen OF. Ethical Issues in Consenting Older Adults: Academic Researchers and Community Perspectives. *J Pharm Health Serv Res.* 2020 Mar; 11 (1): 25–32. DOI: 10.1111/jphs.12327. Epub 2019 Oct 30. PMID: 33042231; PMCID: PMC7546426.
  17. Southerland LT, Benson KK, Schoeffler AJ, Lashutka MA, Borson S, Bischof JJ. Inclusion of older adults and reporting of consent processes in randomized controlled trials in the emergency department: A scoping review. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2022; 3 (4): e12774. Published 2022 Jul 29. DOI: 10.1002/emp2.12774
  18. Hempenius L, Slaets JP, Boelens MA, et al. Inclusion of frail elderly patients in clinical trials: solutions to the problems. *J Geriatr Oncol.* 2013; 4 (1): 26–31. DOI: 10.1016/j.jgo.2012.08.004
  19. Pitkälä KH, Juola AL, Kautiainen H, et al. Education to reduce potentially harmful medication use among residents of assisted living facilities: a randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2014; 15 (12): 892–898. DOI: 10.1016/j.jamda.2014.04.002
  20. Bayer A, Tadd W. Unjustified exclusion of elderly people from studies submitted to research ethics committee for approval: descriptive study. *Br Med J.* 2000; 321 (7267): 992–993. DOI: 10.1136/bmj.321.7267.992
  21. Zulman DM, Sussman JB, Chen X, Cigolle CT, Blaum CS, Hayward RA. Examining the evidence: a systematic review of the inclusion and analysis of older adults in randomized controlled trials. *J Gen Intern Med.* 2011; 26 (7): 783–790. DOI: 10.1007/s11606-010-1629-x