

• 多病共存和多重用药 •



作者简介:梁冰,主任医师,副教授,全科医学专业和老年医学专业硕士研究生导师。蚌埠医学院第一附属医院老年医学科主任,蚌埠医学院全科医学临床教研室主任、诊断学教研室副主任、物理诊断实验室主任。安徽省医学会骨质疏松与骨矿盐学会副主任委员;安徽省睡眠研究会副理事长;安徽省医学会老年医学分会常委;安徽省医师协会全科医学分会常委。主持国家级、省级、市级继续教育项目“老年常见疾病防治研究与策略”;参编教材三部;发表省级以上学术论文二十余篇。Email:407281726@qq.com

老年人多重用药与认知障碍关系的研究进展

梁冰

(蚌埠医学院第一附属医院老年医学科,蚌埠 233004)

【摘要】 随着我国人口老龄化进程的加快,慢性病已经成为影响老年人健康不容忽视的问题。而老年人往往同时患有多种慢性疾病,为了改善疾病状况,老年人常服用多种药物进行治疗即多重用药。认知障碍是老年人常见的神经系统退行性病变,目前多项研究表明,多重用药与认知障碍存在相关性。该文就老年人多重用药与认知障碍的关系作一综述,以期使医生对相关性问题有更深入的认识,为减少老年人不合理用药及认知障碍发生提供参考依据。

【关键词】 多种药物疗法;综合评估;处方不当;老年人

中图分类号:R969;R749 **文献标识码:**A **DOI:**10.3969/J.issn.1672-6790.2018.02.003

Research progress of relationship between polypharmacy and cognitive impairment in the elderly summary

Liang Bin (Department of Geriatrics, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, China)

【Abstract】 With the acceleration of the aging process of population in China, chronic diseases have become a problem that can not be ignored to affect the health of the elderly. The elderly often suffer from multiple chronic diseases at the same time. In order to improve the condition of the disease, they often take multiple drugs for treatment, which means polypharmacy. Cognitive impairment is a common neurodegenerative disorder in the elderly. A number of current studies have shown that there is a correlation between polypharmacy and cognitive disorders. This paper reviews the relationship between polypharmacy and cognitive impairment in the elderly to help doctors have a deeper understanding of the related problems, and to provide a reference for reducing irrational drug use in the elderly and reducing the occurrence of cognitive impairment.

【Keywords】 Polypharmacy; Comprehensive evaluation; Inappropriate prescribing; Cognition Disorders; Aged

目前人口老龄化严重,预计在 2050 年全世界老年人口(≥ 65 周岁)将是现在的 3 倍,老年相关慢性疾病发生率也在增长,而这两者都与多重用药有着密切的联系。老年人慢性疾病和多重用药将是我们面对的一个全球性健康问题^[1]。伴随着人口老龄

化,患有认知障碍的老年人也在持续上涨,我国 65 岁以上的老年人,认知障碍和痴呆的患病率每年以 5%~7% 的速度增长^[2]。认知功能损害是老年痴呆的预警信号^[3],影响认知障碍的因素有很多,例如性别、年龄、文化因素、社会因素等^[4]。多重用药

与认知障碍均普遍存在于老年群体中,研究表明,两者存在密切的相关性。本文就两者的关系进行探讨,为老年人合理用药及认知障碍防治提供指导。

1 老年患者与认知功能障碍

人的认知功能是多个认知域组成的,包括语言理解、表达、计算、记忆、时空间定向、执行能力等。认知功能障碍又称为认知功能衰退、认知功能缺损或认知残疾,其泛指各种原因导致各种程度的认知功能障碍。疾病初期,患者表现为轻度认知功能损害(MCI),出现记忆障碍或语言、注意和视空间能力损害等症状。如患者在 MCI 阶段没有得到良好的治疗,将发展为痴呆。痴呆是不可逆的神经退行性疾病,以严重认知功能缺陷或衰退为病症的临床综合征,包括记忆、进行性思维、行为和人格障碍等,伴随精神和运动功能症状,损害可达到严重影响职业及日常生活能力的程度^[5-6]。

认知障碍是增龄依赖型疾病,年龄增长会增加认知障碍的患病风险。丁玎等^[7]对我国上海地区 ≥60 岁人群的认知障碍流行病学进行调查,结果显示痴呆患病率为 4.2% ~ 5.8%, MCI 的患病率为 17.7% ~ 20.5%,调查结果同时证实了痴呆和 MCI 的患病率随年龄的增长而显著升高。值得注意的是, MCI 在两年内发展为痴呆的概率达 11% ~ 33%^[8]。除了年龄作为独立因素,老年人 MCI 发生的影响因素包括受教育程度、体力劳动、慢性病史、与子女和邻居关系、体育锻炼、血糖、总胆固醇水平、三酰甘油水平和低密度脂蛋白水平^[9]。其中,受教育程度高、坚持体育锻炼是 MCI 发生的保护因素^[10]。药物亦是影响认知障碍的重要因素,尤其是老年人更易受影响。在 2015 版 Beers 标准^[11]中,对于痴呆和认知障碍患者的潜在不合理用药进行了单独说明。镇静类药物、抗胆碱能药物会影响患者认知功能,造成或加重认知障碍。另外老年人用药,也有一些被证实会影响认知功能。例如患有高血压和心绞痛的患者常应用 β 阻滞剂来治疗疾病。尽管 β 受体阻滞剂不会损害正常人的认知,但可能会影响有认知功能障碍的患者的记忆力^[12]。β 受体阻滞剂也被认为是痴呆的危险因素之一^[13]。

2 多重用药与认知障碍

研究证实多重用药与认知障碍相关联。流行病学表明认知障碍老年人常合并多种慢性疾病,例如糖尿病、慢性阻塞性肺部疾病、慢性心力衰竭、骨骼肌肉疾病或血管性疾病等,所以在认知障碍的治疗

中常伴随有多重用药^[14-15]。Lau 等^[16]的分析显示,痴呆患者服用的药物平均有 5 ~ 10 种,其中只有 1 ~ 2 种是治疗痴呆的药物,其余药物均用来治疗其他合并症。而这类患者在服用多种药物后,出现了记忆力、智力、判断力和语言能力下降等症状,可能与药物不良反应有关。Alic 等^[17]对老年人用药研究显示,老年人最常使用的药物是用于心血管疾病、糖尿病药物,苯二氮卓类药物以及抗生素。对多药化的老年患者进行筛选量表评估,54 名患者中有 23 名患者出现了认知能力下降。

一项关于多重用药和认知功能障碍之间关系的日本调查将多重用药定义为使用 6 种及其以上药物,认知状态评价采用筛选量表(MMSE)进行评价,其中包括记忆能力、定向能力、注意力和语言测试。对潜在的混淆因素(包括年龄、性别、受教育程度、精神药物用药史,患者服药期间存在的共病和患者的精神系统病史)进行排除后,仍然可以确认多重用药可以导致认知功能障碍^[18]。另一项同样在日本进行的调查,结果显示,减少用药品种更有助于维持社区痴呆患者的生活质量和日常生活,并且停用苯二氮卓类药物后,患者生活质量和日常活动得到明显改善^[19]。

Park 等^[20]通过使用韩国国民健康保险服务样本队列数据库(2002—2013, $n = 1\,025\,340$)对门诊新诊断出痴呆的病例进行了病例对照研究,评估多药性与痴呆之间的关系;对多重用药(每天平均使用大于 5 种处方药)与合并症或潜在不适当的药物(PIMs)之间相互作用进行分析。使用单因素和多因素 logistic 回归分析,根据合并症、PIM 使用情况、每日处方药物的平均数量以及与多药性的显著相互作用,分析痴呆的优势比(OR),发现合并症患病率的增高、PIM 使用史、更高的 PIM 暴露率以及更高比例的多药治疗与痴呆的发病率密切相关。在单变量分析中,随着处方药物的数量增加,痴呆的 OR 显著增加(1 ~ 4 种药物, $OR = 1.72$, 95% $CI: 1.56 \sim 1.88$; 5 ~ 9 种药物, $OR = 2.64$, 95% $CI: 2.32 \sim 3.05$; ≥10 种药物, $OR = 3.35$, 95% $CI: 2.38 \sim 4.71$; 以 1 种药物作为参考)。在多元回归分析中,大多数病例随着多药性水平的增加,痴呆的 OR 呈增加趋势。此外,在没有表现出与多药性显著相互作用的药物使用或合并症存在的情况下,OR 的增加更明显。Park 的研究也分析了多重用药对不同痴呆分型的影响,非阿尔兹海默症型痴呆(以血管性痴呆为主)受多

重用药物影响最大。Lai 等^[21]发现,脑血管病可能与多重用药相互作用,进一步增加患痴呆的风险。与患有脑血管病并且服用 0~1 种药物的患者相比,患有脑血管疾病并同时服用 10 种及以上药物的老年患者,其痴呆的 OR 上升了 38%。没有脑血管病的患者,多重用药与痴呆的关系与药物种类数量无关,仅与药物剂量有关。

综上所述,多重用药与认知障碍密切相关,多重用药可造成认知功能下降,导致或加重认知障碍,用药数量和用药种类是主要影响因素。老年人常同时患有多种疾病,多重用药可能性大,因此老年人用药期间,认知功能需要关注,并尽可能减少药物用量或药物种类,避免使用对认知功能有影响的药物。

3 讨论

多重用药会导致药物与药物之间相互作用,导致药物副作用增强,以及药物不同副作用的叠加。患者使用单种药物可能不会造成 ADR,药物间相互作用可能造成的 ADR 包括认知功能。多重用药的情况下,药物间的药代动力学和药效学会发生变化,引起药物不良事件。早在 1988 年,Gordon 等^[22]就已报道了 3 名老年患者在多重用药后,造成患者急性意识混乱;调整用药方案后,患者身体和精神状况都有了明显改善。但是药物的相互作用也基于患者身体情况,老年患者更容易受 ADR 影响,又是多重用药的主要人群,因此老年人用药时认知功能状态值得关注。老年人在患有认知功能下降后,可能对药物治疗方案缺乏理解,并且不能和医生进行有效的沟通;患者不能详细准确地描述自己的身体状况或服药后的改善情况,医生在得知先前用药不能使疾病得到改善时,就可能会增加用药品种或数量以治疗或缓解疾病。同时,患有认知障碍的患者可能无法合理正确地管理自己的用药,可能漏服误服药物,增加了药物不良事件的风险,也增加了老年患者认知障碍加重的风险。

老年患者尤其是患有痴呆的老年患者通常被排除在临床试验和药物指南之外,所以用来指导处方用药的依据是非常有限的。Jyrkka 等^[23]提出药物对老年人认知功能的影响比对年轻人大。为了评估多重用药对老年患者在认知障碍发生发展中的影响,医生、护士和药剂师必须特别注意患者服用的药物,哪些药物是在过去 4 周内服用的应全面细致的分析,对于患者应用的非处方药物,中草药中成药物也应归入评估范围内。可引起不良反应的药物,如

镇静剂,安眠药,抗焦虑药,尤其是长效苯二氮草类药物应特别关注。对于老年人应寻求简单的用药方案,某些不具特征性的症状无需开具药物进行改善。医生在与老年人沟通时应具有耐心,老年人用药的常规剂量更为敏感,可能会产生副作用或者药物中毒。

参考文献

- [1] NATIONAL INSTITUTE ON AGING. Global health and aging[R]. New York: World Health Organization. 2011.
- [2] 陈传锋,何承林,陈红霞,等. 我国老年痴呆研究概况[J]. 宁波大学学报,2012,4(2):45-50.
- [3] 李志武,黄悦勤,柳玉芝,等. 中国 65 岁以上老年人认知功能及影响因素调查[J]. 第四军医大学学报,2007,28(16):1518-1522.
- [4] 肖世富,薛海波,李冠军,等. 老年轻度认知功能损害的记忆缺损变化及其预测痴呆的价值[J]. 中华全科医师杂志,2006,5(6):340-345.
- [5] 中国防治认知功能障碍专家共识专家组. 中国防治认知功能障碍专家共识[J]. 中华内科杂志,2006,45(2):171-173.
- [6] WU YT, FRATIGLIONI L, MATTHEWS FE, et al. Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(1):116-124.
- [7] 丁玓,赵清华,郭起浩,等. 上海城区老年性痴呆患病率调查[J]. 中国临床神经科学,2013,21(1):19-25.
- [8] GAUTHIER S, REISBERG B, ZAUDIG M, et al. Mild cognitive impairment [J]. Lancet, 2006, 367 (9518): 1262-1270.
- [9] 张耀东. 老年轻度认知障碍的现状调查、危险因素及早期干预研究[D]. 苏州:苏州大学,2011.
- [10] 潘玉颖,詹向红,闫国立,等. 老年轻度认知功能障碍相关因素分析[J]. 辽宁中医药大学学报,2015,7(2):101-103.
- [11] AMERICAN GERIATRICS SOCIETY BEERS CRITERIA UPDATE EXPERT PANEL. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults[J]. J Am Geriatr Soc, 2015,63(11):2227-2246.
- [12] GLIEBUS G, LIPPA CF. The influence of beta-blockers on delayed memory function in people with cognitive impairment[J]. Am J Alzheimers Dis Other Dement, 2007, 22(1):57-61.
- [13] FARES A. Use of beta-blockers and risk of dementia in elderly patients [J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2012,24(4):20-21.
- [14] SCHUBERT CC, BOUSTANI M, CALLAHAN CM, et al. Comorbidity profile of dementia patients in primary care: are