

- agulant after antagonization with idarucizumab [J]. Stroke, 2016, 47(7):1936-1938.
- [13] MARINO K K, SANTIAGO R A, Berliner N, et al. Management of dabigatran-associated bleeding with two doses of idarucizumab plus hemodialysis [J]. Pharmacotherapy, 2016, 36(10):e160-e165.
- [14] HOFER S, PHILIPSENBURG C, WEIGAND M A, et al. Reversal of anticoagulation with dabigatran in an 82-year-old patient with traumatic retroperitoneal arterial bleeding using the new antidote idarucizumab: a case report [J]. A A Case Rep, 2016, 7(11):227-231.
- [15] LU G, DEGUZMAN F R, HOLLENBACH S J, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa [J]. Nat Med, 2013, 19:446-451.
- [16] LU G, HOLLENBACH S J, BAKER D C, et al. Preclinical safety and efficacy of andexanet alfa in animal models [J]. J Thromb Haemost, 2017, 15(9):1747-1756.
- [17] SIEGAL D M, CURNUTTE J T, Connolly S J, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity [J]. N Engl J Med, 2015, 373(25):2413-2424.
- [18] CONNOLLY S J, MILLING T J JR, EIKELBOOM J W, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors [J]. N Engl J Med, 2016, 375(12):1131-1141.
- [19] SULLIVAN D W, GAD S C, LAULICHT B, et al. Nonclinical safety assessment of PER977: a small molecule reversal agent for new oral anticoagulants and heparins [J]. Int J Toxicol, 2015, 34(4):308-317.
- [20] ANSELL J E, BAKHRU S H, LAULICHT B E, et al. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban [J]. Thromb Haemost, 2017, 117(2):238-245.
- [21] ANSELL J E, LAULICHT B E, BAKHRU S H, et al. Ciraparantag safely and completely reverses the anticoagulant effects of low molecular weight heparin [J]. Thromb Res, 2016, 146:113-118.

(收稿日期:2018-05-10)

· 综述 ·

80 岁以上老人多重用药与老年综合症的关联性探讨

王瑾, 唐世琪

(武汉大学人民医院健康管理中心, 武汉 430060)

[摘要] 多重用药是引起老年综合症的危险因素之一, 在高龄老人中会造成更严重的疾病负担。本文就近年来多重用药与老年综合症的相关性的研究予以综述, 为深入研究老年综合症的病因以及防治提供新的思路。

[关键词] 多种药物疗法; 综合评估; 处方不当; 老年人

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2019.01.035

The correlations between polypharmacy and geriatric syndromes in the elderly over 80 years old Wang Jin, Tang Shiqi (Health Management Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

[Abstract] Polypharmacy is one of the risk factors of geriatric syndromes, which will cause more serious disease burden among the the advanced ages. This article reviews the researches on the correlations between polypharmacy and geriatric syndromes during recent years, and provides some new ideas for further studies on the etiology and treatment of geriatric syndromes.

[Keywords] Polypharmacy; Comprehensive evaluation; Inappropriate prescribing; Aged

增龄引起的器官老化与功能衰退导致老年人群常同时患有多种疾病, 需同时服用多种药物, 多重用药的问题随之出现。由于老年人对药物的吸收、代

谢和排泄功能显著下降, 身体的药物代谢动力学和药效学也随之改变, 会同时出现对药物治疗的有效反应减小而毒副反应增加。多重用药问题进一步增

加了产生药物不良反应和并发症的风险,从而成为可能导致 GS 的危险因素之一。目前针对 80 岁以上超高龄老年人多重用药与 GS 的文献相对较少,而他们又是功能丧失较严重,健康问题更复杂的一个群体,需要投入更多的研究与关注。现就近年来高龄老人多重用药与 GS 之间的相关性研究进展综述如下。

1 关于高龄老人的多重用药

目前对于多重用药尚无统一公认的定义,通常将患者同时使用 5 种或以上药物视为多重用药^[1],或者定义为使用了超出恰当的用法或用量的药物^[2]。多重用药在老年人住院原因中位列第 3 位,在医院获得性疾病中排在第一位^[3],世界上约 1/7 的老年人的死亡原因与多重用药问题引起的严重药物不良反应相关^[4]。多重用药已逐渐成为现代老年医学研究的焦点研究内容之一。多重用药不仅增加患者的经济负担和药物不良反应风险,同时还会影响患者的长期健康结局^[5]。

北京市一项针对 80 岁以上老人多重用药现况的横断面调查显示,在 2012—2014 年纳入的 5 530 名研究对象中人均服药数量为 7.5 种,多重用药比例达到 64.8%^[6]。安徽省的一项单中心横断面调查显示,2017 年纳入的 119 例 80 岁及以上老年人中,多重用药(日口服用药种类 > 5 种)比例达到 82.4%,且多重用药者发生率随年龄增长而增加;人均出院带药达 (6.7 ± 4.2) 种,人均服药数量 (20.2 ± 8.6) 粒;随着老年患者年龄的增长,其患病种类增加,长期口服用药的品种、数量也呈增长趋势^[7]。目前世界范围内高龄老人的多重用药情况同样都不容乐观,美国的一项针对 57~85 岁社区中老年居民的调查显示 29% 的患者应用了 ≥ 5 种处方药,而具体到 75~85 岁年龄组的老年患者,多重用药率则高达 36%^[3],欧洲一项纳入 2 707 例平均年龄为 82.2 岁老人的回顾性横断面研究显示,51% 的患者用药超过 6 种^[8]。

2 关于高龄老人的老年综合征

GS 指的是常见于老年人群、由多种原因造成的,与老年人重要疾病的发生或不良结局有关的,无法明确归类为具体疾病的一个或一组症候群^[9]。GS 具体包含的症状种类,目前国际上尚无统一的标准。宋岳涛主编的《老年综合征评估》中 GS 包括日常生活能力缺陷、跌倒、尿失禁、睡眠障碍、认知功能障碍、视力损伤、体质量过低、听力受损、慢性疼痛和

压疮 10 个症状^[10]。而国际上广泛使用的“SPICES 量表”由美国哈特福德老年护理研究所、纽约大学护理系 Terry Fulmer 博士设计,用来初步筛查 6 种常见的 GS 症状,其中 S 代表睡眠障碍(Sleep Disorders),P 代表进食问题(Problems with Eating or Feeding),I 代表失禁(Incontinence),C 代表意识模糊(Confusion),E 代表跌倒问题(Evidence of Falls),S 代表皮肤破损(Skin Breakdown)^[11]。

GS 会增加患者的残疾率和死亡率,与老年人的不良健康结局相关,严重影响着老年人群的生活质量及存活率^[12]。高龄、认知功能损害、基线生理功能损害和活动能力损害是老年综合征常见的 4 个危险因素^[13],同时高龄老人面临的 GS 风险负担会更加严重^[14]。我国一项针对江浙两地的 2 778 例老人的研究显示,60~69 岁组平均患 GS 数目为 2.5 个,而 80~89 岁组平均患 GS 数目增至 3.9 个, ≥ 90 岁组则达到 4.5 个,GS 的症状数目随着年龄的增长明显增加^[15]。吉林省的一项针对住院患者的老年综合征发生率的研究发现,低年龄段(65~75 岁)的老年患者在调查的人群中例数少,表明老年综合征随着年龄的增长发生比例提高,高年龄段老年人(≥ 75 岁)可从老年综合征评估中更多获益^[16]。北京一项研究显示高龄老年组(80~95 岁)的认知损害、跌倒高风险、肌力减弱、衰弱和自理能力下降的发生率和 ADL 评分明显高于普通老年组(65~79 岁)^[17]。在法国的一项研究里同样发现高龄老年人中 GS 有着极高的发病率,在纳入的 630 名 75 岁以上老人参与的 10 年随访研究发现 80.5% 的人群至少有一项 GS 症状^[18]。

3 关于多重用药与 GS 的相关性

多重用药会产生很多不良的后果。除了增加直接的用药成本和患者的药物不良反应外,还会导致老年人发生跌倒、认知障碍的风险增加、功能状态减退等多种老年病综合征症状的发生^[19-20]。多重用药将会导致继发性医源性损害增加,有证据显示其是继发老年综合征及增加老年综合征死亡率的风险因素^[21]。

3.1 跌倒 多重用药是跌倒的主要危险因素^[22]。一项研究对从未跌倒的老人与曾经跌倒或多次跌倒的老人进行评估,比较其危险因素,发现药物的数量增多会增加跌倒的风险^[23]。荷兰的一项研究同样证实使用四种或更多种药物的老人摔倒以及反复摔倒的风险更高^[24]。同时还有研究提出服用 2 种以

上精神药物的患者比服用 1 种中枢神经系统药物的患者跌倒的风险会增加 2.4 ~ 4.5 倍^[25]。利尿剂, 苯二氮卓类药物和抗胆碱能药物会直接导致跌倒的风险增加^[21]。

3.2 认知障碍 Larson 等^[26]的研究显示多重用药会增加认知障碍的风险。芬兰的一项纳入 294 名 75 岁以上老人的队列研究显示, 多重用药患者的简易精神状态检查量表 (MMSE) 评分下降了 1.36 分, 多重用药会使老人认知障碍的风险从 36% 提升至 54%^[27]。同时也有研究提出 12% ~ 39% 老年谵妄病例是药物作用导致的^[28]。加拿大的学者在对 156 名住院老人进行研究后, 进一步证实药物数量的增加是谵妄发作的独立危险因素^[29]。与谵妄发作有关的最常见的药物是阿片类药物, 苯二氮卓类药物和抗胆碱能药物, 并且苯二氮卓类, 抗惊厥药和抗胆碱能类药物可以加重痴呆的症状^[30]。

3.3 日常生活能力减退 在一项纳入 600 多名社区老人的前瞻性研究中发现, 多重用药与躯体日常生活能力 (PADL) 和器械辅助日常生活能力 (IADLs) 的下降有关^[31]。另一项纳入 294 名老年人群的研究报告提出, 多重用药使得老年人日常生活有困难的比例从 48% 提升至 74%^[27]。

3.4 尿失禁 尿失禁是 GS 的常见症状之一。Ruby 等^[32]使用杜克大学建立的老年人群的流行病学研究数据库进行分析, 发现 50.9% 的男性和 72.7% 的女性尿失禁患者至少服用了一种或者更多种的影响泌尿系统功能的药物, 随着使用药物数量的增多, 老年人发生尿失禁的风险也随之增加。另一项纳入了 128 名尿失禁老年患者的回顾性研究发现, 纳入研究的老年尿失禁患者接受了多达 18 种药物, 62% 的老年尿失禁患者至少服用了 4 种影响泌尿系统功能的药物^[33]。

3.5 营养不良 多重用药也会增加老年人营养不良的风险。芬兰的前瞻性队列研究发现, 多重用药会使老年人营养不良的比例从 31% 上升至 50%^[27]。另一项针对社区 65 岁以上老人的研究显示, 随着服用药物数量的增加, 机体对可溶性、不溶性纤维、脂溶性维生素、维生素 B 和矿物质的吸收随之降低, 同时对胆固醇、葡萄糖和钠的吸收反而有所增加^[34]。

4 结语

人口老龄化将深刻地改变我国社会对医疗卫生服务的需求, 老年人群疾病防治的重要性更加凸显。

随着增龄而发生的生理变化和多种疾病、环境等因素的影响, 老年人群往往患有多种疾病, 常同时服用多种药物并且药物之间缺乏合理的搭配, 多重用药问题随之出现。除了增加经济负担外, 多重用药会导致许多不良的健康后果, 其中就包括增加 GS 的发生风险^[35]。GS 包含了老人最常见的影响其功能和生活质量的一系列症状, 同时也与疾病的预后相关。在 80 岁以上的高龄老人中, 多重用药的发生率和 GS 的疾病负担更加严重。应重视老年人群尤其是高龄老年人群多重用药的情况和 GS 的综合评估, 采取针对性的综合措施, 以减少相关的经济负担及健康风险, 提高老年人生存质量, 促进健康老龄化。

参考文献

- [1] HOVSTADIUS B, PETERSSON G. Factors leading to excessive polypharmacy [J]. Clin Geriatr Med, 2012, 28 (2): 159-172.
- [2] BUSHARDT R L, MASSEY E B, SIMPSON T W, et al. Polypharmacy: misleading, but manageable [J]. Clin Interv Aging, 2008, 3 (2): 383-389.
- [3] QATO D M, ALEXANDER G C, CONTI R M, et al. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States [J]. JAMA, 2008, 300 (24): 2867-2878.
- [4] 于普林, 王建业. 老年医学的现状与展望 [J]. 中国实用内科杂志, 2011, 31 (4): 244-246.
- [5] GOMEZ C, VEGAQUIROGA S, BERMEJOPAREJA F, et al. Polypharmacy in the elderly: a marker of increased risk of mortality in a population-based prospective study (NEDICES) [J]. Gerontology, 2015, 61 (4): 301-309.
- [6] 刘森, 李嘉琦, 吕宪玉. ≥80 岁老年人多重用药现状及影响因素分析 [J]. 中国公共卫生, 2017, 33 (3): 412-414.
- [7] 唐杨琛, 顾朋颖, 靳松, 等. 80 岁以上老年人多重用药的临床观察 [J]. 中国临床保健杂志, 2018, 21 (2): 156-159.
- [8] FIALOVA D, TOPINKOVA E, GAMRASSI G, et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe [J]. JAMA, 2005, 293 (11): 1348-1358.
- [9] INOUE SK, STUDENSKI S, TINETTI ME, et al. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept [J]. J Am Geriatr Soc, 2007, 55 (5): 780-791.
- [10] 宋岳涛. 老年综合征评估 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2012: 29-31.

- [11] FULMER T. How to try this: fulmer spices [J]. Am J Nurs, 2007, 107(10): 40-49.
- [12] KANE R L, SHAMLIYAN T, TALLEY K, et al. The association between geriatric syndromes and survival [J]. J Am Geriatr Soc, 2012, 60(5): 896-904.
- [13] 阮清伟, 马骋, 保志军, 等. 老年综合征概述 [J]. 老年医学与保健, 2016, 22(1): 61-62.
- [14] SEINO S, YABUSHITA N, KIM M J, et al. Physical performance measures as a useful indicator of multiple geriatric syndromes in women aged 75 years and older [J]. Geriatr Gerontol Int, 2013, 13(4): 901-910.
- [15] 张超南, 覃芹丹, 薛阳阳, 等. 不同年龄和性别人群老年综合征的现状调查 [J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(2): 209-213.
- [16] 白玉蓉, 王佳楠, 白洁, 等. 住院高龄老年患者的老年综合征特点分析 [J]. 中华保健医学杂志, 2017, 19(4): 343-344.
- [17] 李杰, 程秀丽, 关向荣, 等. 住院患者老年综合征发生率及评估分析 [J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(3): 266-268.
- [18] TABUE-TEGUO M, GRASSET L, AVILA-FUNES J A, et al. Prevalence and co-occurrence of geriatric syndromes in people aged 75 years and older in france: results from the bordeaux three-city study [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2017, 73(1): 109-116.
- [19] SHAH B M, HAJJAR E R. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes [J]. Clin Geriatr Med, 2012, 28(2): 173-186.
- [20] HILMER S N, GNJIDIC D. The effects of polypharmacy in older adults [J]. Clin Pharmacol Ther, 2009, 85(1): 86-88.
- [21] ABDULRAHEEM I S. Polypharmacy: a risk factor for geriatric syndrome, morbidity & mortality [J]. J Aging Sci, 2013, 1(2): e103.
- [22] LAI S W, LIAO K F, LIAO C C, et al. Polypharmacy correlates with increased risk for hip fracture in the elderly: A population-based study [J]. Medicine, 2010, 89(5): 295-299.
- [23] FLETCHER P C, BERG K, DALBY D M, et al. Risk factors for falling among community-based seniors [J]. J Patient Saf, 2009, 5(2): 61-66.
- [24] TROMP A M, PLUJIM S M, SMIT J H, et al. Fall-risk screening test: a positive study of predictors for falls in community-dwelling elderly [J]. J Clin Epidemiol, 2001, 54(8): 837-844.
- [25] ZIERE G, DIELEMAN J P, HOFMAN A, et al. Polypharmacy and falls in the middle age and elderly population [J]. Brit J Clin Pharmacol, 2006, 61(2): 218-223.
- [26] LARSON E B, KUKULL W A, BUCHNER D, et al. Adverse drug reactions associated with global cognitive impairment in elderly persons [J]. Ann Intern Med, 1987, 107(2): 169-173.
- [27] JYRKKA J, ENLUND H, LAVIKAINEN P, et al. Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2010, 20(5): 514-522.
- [28] ALAGIAKRISHNAN K, WIENS C A. An approach to drug-induced delirium in the elderly [J]. Postgrad Med J, 2004, 80(945): 388-393.
- [29] MARTIN N J, STONES M J, YOUNG J E, et al. Development of delirium: a prospective cohort study in a community hospital [J]. Int Psychogeriatr, 2000, 12(1): 117-127.
- [30] HAYES B D, KLEIN-SCHWARTZ W, BARRUETO F JR. Polypharmacy and the geriatric patient [J]. Clin Geriatr Med, 2007, 23(2): 371-390.
- [31] MAGAZINER J, CADIGAN D A, FEDDER D O, et al. Medication use and functional decline among community-dwelling older women [J]. J Aging Health, 1989, 1(4): 470-484.
- [32] RUBY C M, HANLON J T, FILLENBAUM G G, et al. Medication use and control of urination among community-dwelling older adults [J]. J Aging Health, 2005, 17(5): 661-674.
- [33] GORMELY E A, GRIFFITHS D J, MCCracken P N, et al. Polypharmacy and its effect of urinary incontinence in a geriatric population [J]. Br J Urol, 1993, 71(3): 265-269.
- [34] HEUBERGER R A, CAUDELL K. Polypharmacy and nutritional status in older adults: a cross-sectional study [J]. Drugs Aging, 2011, 28(4): 315-323.
- [35] 宋长城, 张婷, 吕颖钺. 老年患者多重用药研究进展 [J]. 中国老年学, 2017, 37(17): 4423-4426.

(收稿日期: 2018-01-18)