

阿尔茨海默病

晚期痴呆医疗决策的研究进展

李雪冰, 吕 洋

(重庆医科大学附属第一医院老年病科, 重庆 400016)

【摘要】作为一种目前医学无法治愈的疾病,痴呆所带来的社会负担沉重且逐年增长。在痴呆患者的终末期阶段,患者及其照料者常常面临着一系列身体及心理需求。因此,对晚期痴呆患者的治疗应着重于预防和减轻痛苦,并为他们提供最佳的生活质量。在满足患者需求及符合家属治疗目标的情况下,对晚期痴呆患者进行有效的姑息治疗,制定出合适的医疗决策,能够帮助改善患者的症状、提高患者的舒适度、减轻照料者的负担。本文将就晚期痴呆医疗决策的现状作一综述。

【关键词】晚期痴呆;医疗决策;姑息治疗

【中图分类号】R741.05

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-03-12

Research advances in medical decision-making for advanced dementia

Li Xuebing, Lü Yang

(Department of Geriatrics, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Dementia remains an incurable disease at present and has brought heavy social burden which is increasing year by year. Patients with dementia and their caregivers are always faced with a lot of physical and psychological needs in the end stage of life. Therefore, treatment for patients with advanced dementia should focus on the prevention and alleviation of pain, so as to improve their quality of life. Effective palliative treatment of patients with advanced dementia and appropriate medical decisions, which meet the needs of patients and their families, can improve their symptoms, increase the degree of comfort, and reduce the burden of caregivers. This article reviews the research advances in medical decision-making for patients with advanced dementia.

【Key words】advanced dementia; medical decision-making; palliative treatment

随着人口老龄化,痴呆作为老年人常见病受到越来越多的关注。痴呆现已成为老年人中仅次于心血管疾病、癌症和脑卒中后的第4大死因,但该疾病目前在治疗方面尚无根本性突破。痴呆患者在疾病的末期大多长期卧床,生活质量差,并发症多,死亡率高,给家庭、社会带来巨大的负担,这已成为全世界共同关注的问题。姑息治疗作为晚期痴呆患者及家属的合适选择,患者存在的进食问题、感染问题、疼痛及症状控制等,需要由医疗小组与患者家属(或决策代理人)共同制定出合适的医疗决策,目的重在缓解疾病症状,提高患者生活质量,同时减轻家庭和社会的负担。因此,晚期痴呆患者具体医疗决策的制定具有十分重要的意义。本文对晚期痴呆医

疗决策的相关研究进展进行综述。

1 晚期痴呆的概念

1.1 定义

痴呆是由于脑功能障碍而产生的获得性和持续性认知障碍综合征。其中,最常见的是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)。晚期痴呆是指各种原因所致的痴呆最终发展至严重的认知损害及生活不能自理的状态,通常在起病后的8~12年,表现为认知功能严重受损,说话少于5个单词,不能行走,大小便失禁,生活完全不能自理,终年卧床,最后多因继发感染或器官功能衰竭而死亡。

1.2 流行病学现状

随着人口老龄化,全球范围内痴呆患者逐年增加,晚期痴呆患者的社会负担也逐年加重。据统计,2013年全世界有4 435万人患有痴呆,到2050年估计将达到约1.35亿。痴呆的年新发病例约为7.7万人,也就是每3 s新增1例。2000至2010年,美国因AD所导致的死亡率增加39%,2010年AD

作者简介:李雪冰, Email: icee0611@163.com,

研究方向:老年认知。

通信作者:吕 洋, Email: yanglyu@hospital.cqmu.edu.cn。

基金项目:国家重点研发计划资助项目(编号:2018YFC2001700);
重庆市社会事业与民生保障科技创新专项重点研发资助项目(编号:cstc2017shms-zdyfX0009)。

成为了大于 65 岁老人的第 4 大死因^[1]。英国 1 项关于 13 000 名老年人的健康与认知功能的大型多中心研究表明,65~69 岁的老人死于痴呆的风险为 6%,95 岁以上老人该风险为 58%^[2]。在美国,晚期痴呆患者每年所花费的医疗及护理费用为 1 570~2 150 亿美元,预计到 2040 年时会增加一倍以上^[3]。

1.3 预后

在 1998 至 2008 年,Gill 等^[4]对 383 名居民老人生命最后一年的失能轨迹进行了研究,其中 53 人(13.8%)死于晚期痴呆,研究表明 67.9%的晚期痴呆患者表现为长时间重度失能轨迹。英国 1 项研究显示,以诊断时间作为基线,痴呆患者的平均生存时间为 4.1 年,且生存时间受年龄的影响较大,65~69 岁的患者生存时间中位数为 10.7 年,90 岁以上痴呆患者生存时间中位数为 3.8 年^[5]。著名的 CASCADE 研究(the Choices, Attitudes, and Strategies for Care of Advanced Dementia at the End-of-Life) 在 22 家疗养院追踪随访了 323 名晚期痴呆患者,对其临床病程和死因进行了观察及统计,得到如下结果:18 个月间,54.8%的患者死亡,中位生存期为 1.3 年;研究期间有 41%的患者患上肺炎,52.6%患者出现发热,85.8%存在进食问题,且在出现上述问题后 6 个月死亡率分别为 46.7%、44.5%和 38.6%;在生命的最后 3 个月,急性疾病(如髋部骨折、心肌梗死)少见。因此可得出结论:肺炎、发热和进食问题是晚期痴呆患者的常见并发症,而这些并发症与 6 个月死亡率相关。该研究同时也发现,在生命的最后 3 个月,40.7%的患者得到了一些过度的干预措施(如住院、急诊室就诊、肠外治疗或管饲),而在家属(或决策代理人)对晚期痴呆不良预后及临床并发症有所了解的情况下,患者在生命的最后 3 个月内得到过度干预的可能性明显降低,家属可能在临终时接受较少的积极治疗^[6],有利于晚期痴呆患者医疗决策的制定及姑息治疗的开展。

2 医疗决策

2.1 姑息治疗

晚期痴呆患者的症状、预后和负担与晚期癌症相似,对其治疗应以姑息治疗为主,即对治愈性治疗无反应的患者进行积极、全面的照护,控制患者的疼痛及临床并发症,并对患者的心理和精神问题予以重视。姑息治疗的目标是为患者及其家人实现最佳生活质量。对晚期痴呆患者实施姑息治疗,可以使得患者在生命终末期住院可能性减小,对患者疼痛缓解的可能性更大,患者家属满意度也更高^[7-9]。而在晚期痴呆患者姑息治疗中,为患者制定合适的医疗决策尤为重要。

2.2 适用对象

姑息治疗适用于生存期小于 6 个月的晚期痴呆患者,目前常用的评估方法有 2 个。①功能评定分期测试(Functional Assessment Staging Test, FAST)量表为第 7c 阶段或以上^[10],且在 1 年内至少发生过下列 6 种医学并发症之一,包括吸入性

肺炎、肾盂肾炎或其他上尿路感染、败血症、多发性压疮(3 期以上)、抗生素治疗后反复发热、不能保持足够的热量摄入伴过去 6 个月内期间体质量减轻 10%或血清白蛋白小于 2.5 g/dL。②晚期痴呆预测工具(advanced dementia prognostic tool, ADEPT)包含年龄、性别、功能依赖程度、营养状况、是否存在各种症状和疾病等 12 个项目,评分累计大于 13.5 分的患者预期寿命小于 6 个月的概率明显增高^[11]。ADEPT 被证实对预测患者 6 个月生存时间具有较高的特异性和较好的敏感性。尽管如此,目前准确估算晚期痴呆患者死亡风险的预测模型仍是难以确定的,有待进一步研究及证实。

2.3 决策制定

医疗决策的制定是晚期痴呆患者姑息治疗的核心,且存在一定的挑战性。决策制定需依据益处与负担维持平衡的基本原则,且尽量反映出患者自身的意愿(晚期痴呆患者无法表述自身的意愿,若条件允许,患者可预设医疗计划)。患者的医疗决策需要遵循治疗目标,并且需由医疗人员与患者家属进行充分沟通后共同决定。例如,晚期痴呆患者出现肺部感染时,医生对患者进行评估(如胸片、血常规、痰培养)。得到充分的感染证据后,如果使用抗生素与患者家属治疗目标一致,那么可以应用抗生素;但如果家属的治疗目标以提高舒适度和症状控制为主,那么使用抗生素是不合适的,可予以一些保守的措施,如吸氧、物理降温。研究表明,90%以上的决策代理人表明提高患者舒适度是治疗的主要目标^[8]。

3 具体策略

3.1 进食问题

晚期痴呆患者出现进食问题十分常见,进食障碍会导致患者体质量下降,营养不良,压疮风险增高。在这种情形下,照料者及家属通常有 2 种选择:继续经口喂食或管饲,后者包括留置鼻胃管和经皮内镜下胃造瘘术(percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG)。如果选择继续经口喂食,首先需寻找发生进食问题的原因,比如吞咽困难、咀嚼困难、抑郁症,同时需排除有无急性疾病(如感染、脑卒中、药物副作用等)。接着可以根据评估的原因控制原发疾病,或者对食物的性状、质地、大小、口味等进行适当的改善,以及予以营养补充剂。1 项针对具有进食问题的痴呆患者进行的经口喂食选择的系统评价得出结论,充分的证据提示高热量补充剂可促进体质量增加,相对较少的证据提示食欲刺激剂、辅助喂食和改良食物质地可引起体质量增加^[12]。经口喂食的优点是注重患者的舒适度,能够让患者体验品尝食物的快乐,同时使患者在进食时能够与照料者产生一定互动。相比之下,现有的证据并未显示管饲对晚期痴呆患者的健康有任何获益,且该干预措施还会带来一些风险^[13]。2009 年 1 项纳入 7 项观察性研究的系统评价发现,管饲给痴呆患者在生存时间、死亡风险、营养参数及降低压疮发生率方面均未提供任何益处^[14]。

PEG是一种侵入性外科手术,可能的术后风险包括吸入性肺炎、食管穿孔、管移位、出血和伤口感染。因此,对晚期痴呆患者而言,经口喂养是更优的选择。

3.2 感染问题

晚期痴呆患者长期卧床,误吸风险高,免疫功能低下,感染问题十分常见,特别是肺部感染(约 50%)及泌尿道感染(约 33%)^[15],且常常因此导致死亡。目前抗生素在晚期痴呆患者中的应用非常广泛,40%的患者在生命最后几周接受了抗生素治疗^[16],但大部分可能是不恰当的。CASCADE 研究表明,患有肺炎的晚期痴呆患者中,使用抗生素者有更长的生存期,且 3 种给药途径(静脉给药、肌内注射和口服)下患者生存率无差异,但使用抗生素的肺炎患者舒适度更差^[17]。晚期痴呆患者无法表达尿频、尿急、尿痛等尿路刺激症状,且长期卧床病人通常为菌尿,使得泌尿道感染难以确诊。根据美国卫生保健流行病学学会的标准,晚期痴呆患者的尿路感染,使用抗生素的最低临床标准为发热加上新发症状(如精神状态改变)或体征^[18]。而留置导尿管的患者发生尿路感染的风险明显增高,因此对于留置尿管的患者,当没有其他感染源的情况下,单独发热可以作为使用抗生素的充分证据。

3.3 不适症状

晚期痴呆患者会出现一系列痛苦症状,类似于癌症末期的症状,例如疼痛和呼吸困难。CASCADE 研究结果显示,晚期痴呆患者中 46%有呼吸困难表现,39.1%有疼痛表现^[6]。1 项回顾性研究比较了 170 名晚期痴呆患者与 1 513 名癌症患者的症状,表明 2 组之间的症状相同,64%的晚期痴呆表现过疼痛,57%曾出现过食欲不振,2 组患者的医疗及照护需求也相似^[9]。与癌症患者相比,晚期痴呆患者的疼痛发生率更高,但疼痛控制通常不足^[9]。由于晚期痴呆患者认知功能严重受损,疼痛表达较为困难,这一症状常常容易被忽视,但患者通常会表现出行为改变,如激越、退缩、抵抗、痛苦表情等。目前已开发出一些工具,用来评估晚期痴呆患者疼痛及不适,例如晚期痴呆疼痛评估量表(PAIN-AD)^[20],包含对患者呼吸情况、消极发声、面部表情、肢体语言和是否可被安慰 5 个方面的评估,得分为 0~5 分,分数越高表明疼痛越严重,该量表使用方便且具有较高的信效度。对于晚期痴呆患者的不适症状,通过药物镇痛、对症治疗(如吸氧)、安抚等方式积极缓解患者不适症状,并寻找是否存在客观原因。对于激越症状推荐采用非药物治疗,抗精神病药物治疗通常无效,且可能增加死亡风险。

3.4 不合理的药物

对晚期痴呆患者而言,无法获益的药物都应停用。2008 年,一个专家共识小组已经列出了对晚期痴呆患者不适当的药物,证实不具有明确获益的药物包括美金刚、多奈哌齐、降脂药、抗血小板药(不包括阿司匹林)、细胞毒性化疗药、抗雌激素、激素拮抗剂、性激素、白三烯受体拮抗剂和免疫调节剂^[21]。其中最常见的美金刚、多奈哌齐和调脂药。对我院老

年病科 2016 至 2017 年 70 例晚期痴呆老人不合理用药的统计显示,其中所占比例最高的依次为美金刚(28%)、调脂药(24%)及多奈哌齐(22%)。对于已使用这些药物的晚期痴呆患者,推荐停用无益的药物。

3.5 心肺复苏

晚期痴呆患者常常因继发心肺衰竭而死亡,是否进行抢救措施如心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR),患者家属需做出选择。研究表明,配偶和直系亲属,患有肌肉骨骼疾病或糖尿病的合并症,有重复语言和重复动作的精神症状,患者曾表达过自身意愿,以及台湾地区民间信仰的信徒,在这些情况下,代理人拒绝 CPR 可能性更大^[22]。另一项研究表明,受访者的宗教信仰越多,就越有可能同意对晚期痴呆患者进行 CPR;相对年轻的受访者更有可能同意对晚期痴呆患者进行 CPR^[23]。在国外,在明确了患者家属的意愿后,可予以晚期痴呆佩戴拒绝心肺复苏(do-not-resuscitate, DNR)手环,表明对此医疗决策的选择。但在中国,因涉及敏感且复杂的社会道德观念、公众舆论、伦理、法律、法规等诸多问题,目前 DNR 手环实施起来还存在一定困难,家属需对此医疗决策做出充分权衡及考。

3.6 住院治疗

尽管晚期痴呆的死亡率很高,但很多患者在终末期仍住院治疗,或者在疗养院接受了过度的干预与治疗。但大多数住院治疗是没有必要且可以避免的。在美国,住院的晚期痴呆患者中 16%于医院去世^[24],疗养院内的晚期痴呆患者在生命的最后 90 d 平均经历了 1.6 次转院^[25]。很多疾病在疗养院或社区接受到等效治疗的,比如晚期痴呆患者住院最常见的原因,肺炎,口服抗生素所提高的生存时间与静脉给药无统计学差异。在转院、住院过程中患者周围环境发生变化,且患者住院后可能会接受一些痛苦的检查及操作(如动脉血气分析、静脉置管),舒适度下降,同时也增加家庭的开销及医院的负担。除此之外,许多不合适的医疗决策是在住院期间实施的,例如晚期痴呆患者中 68%的饲管是在住院期间放置的^[26]。对于大多数以提高舒适度为治疗目标的晚期痴呆患者,住院治疗往往会增加患者不愉快感,因此尽量避免住院治疗。

4 小 结

晚期痴呆治疗决策的制定是一个新兴的课题,这一领域的研究与实践正逐渐受到重视。晚期痴呆是一种终末期疾病,积极的治疗措施并不能改变其发展的进程,通过合理的评估工具了解患者的病情发展阶段,并制定合适的医疗决策是一种较好的选择。晚期痴呆患者的治疗应以提高患者舒适度为目标来指导。临床医生应该与患者及其家属共同制定临床决策,对晚期痴呆患者临床并发症的处理应与患者及其家人的治疗目标相一致。高质量的治疗与照护需要医护人员和

患者家属的配合、多学科团队协作以及国家政府的支持。

参 考 文 献

- [1] Tejada-Vera B. Mortality from Alzheimer's disease in the United States; data for 2000 and 2010[J]. NCHS Data Brief, 2013(116): 1-8.
- [2] Brayne C, Gao L, Dewey M, et al. Dementia before death in ageing societies--the promise of prevention and the reality[J]. PLoS Medicine, 2006, 3(10): e397.
- [3] Hurd MD, Martorell P, Delavande A, et al. Monetary costs of dementia in the United States[J]. New England Journal of Medicine, 2013, 368(14): 1326-1334.
- [4] Gill TM, Gahbauer EA, Han L, et al. Trajectories of disability in the last year of life[J]. New England Journal of Medicine, 2010, 362(13): 1173-1180.
- [5] Xie J, Brayne C, Matthews FE, et al. Survival times in people with dementia; analysis from population based cohort study with 14 year follow-up[J]. BMJ, 2008, 336(7638): 258-262.
- [6] Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, et al. The clinical course of advanced dementia[J]. New England Journal of Medicine, 2009, 361(16): 1529-1538.
- [7] Miller SC, Gozalo P, Mor V. Hospice enrollment and hospitalization of dying nursing home patients[J]. Am J Med, 2001, 111(1): 38-44.
- [8] Kiely DK, Givens JL, Shaffer ML, et al. Hospice use and outcomes in nursing home residents with advanced dementia[J]. J Am Geriatr Soc, 2010, 58(12): 2284-2291.
- [9] Shega JW, Hougham GW, Stocking CB, et al. Patients dying with dementia; experience at the end of life and impact of hospice care[J]. Journal of Pain and Symptom Management, 2008, 35(5): 499-507.
- [10] Reisberg B. Functional assessment staging (FAST)[J]. Psychopharmacology Bulletin, 1988, 24(4): 653-659.
- [11] Mitchell SL, Miller SC, Teno JM, et al. The advanced dementia prognostic tool; a risk score to estimate survival in nursing home residents with advanced dementia[J]. Journal of Pain and Symptom Management, 2010, 40(5): 639-651.
- [12] Hanson LC, Ersek M, Gilliam R, et al. Oral feeding options for people with dementia; a systematic review[J]. J Am Geriatr Soc, 2011, 59(3): 463-472.
- [13] Christmas C, Finucane TE. Tube feeding and pressure ulcers; comment on "feeding tubes and the prevention or healing of pressure ulcers"[J]. Archives of Internal Medicine, 2012, 172(9): 701-703.
- [14] Candy B, Jones L, Sampson EL. Enteral tube feeding in older people with advanced dementia; findings from a Cochrane systematic review[J]. International Journal of Palliative Nursing, 2009, 15(8): 396-404.
- [15] D'Agata E, Mitchell SL. Patterns of antimicrobial use among nursing home residents with advanced dementia[J]. Archives of Internal Medicine, 2008, 168(4): 357-362.
- [16] Chen JH, Lamberg JL, Chen YC, et al. Occurrence and treatment of suspected pneumonia in long-term care residents dying with advanced dementia[J]. Journal of the American Geriatrics Society, 2006, 54(2): 290-295.
- [17] Givens JL, Jones RN, Shaffer ML, et al. Survival and comfort after treatment of pneumonia in advanced dementia[J]. Archives of Internal Medicine, 2010, 170(13): 1102-1107.
- [18] Loeb M, Bentley DW, Bradley S, et al. Development of minimum criteria for the initiation of antibiotics in residents of long-term-care facilities; results of a consensus conference[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2001, 22(2): 120-124.
- [19] McCarthy M, Addington-Hall J, Altmann D. The experience of dying with dementia; a retrospective study[J]. International Journal of Geriatric Psychiatry, 1997, 12(3): 404-409.
- [20] Warden V, Hurley AC, Volicer L. Development and psychometric evaluation of the pain assessment in advanced dementia (PAINAD) scale[J]. Journal of the American Medical Directors Association, 2003, 4(1): 9-15.
- [21] Holmes HM, Sachs GA, Shega JW, et al. Integrating palliative medicine into the care of persons with advanced dementia; identifying appropriate medication use[J]. J Am Geriatr Soc, 2008, 56(7): 1306-1311.
- [22] Fang YC, Pai MC, Wang LC, et al. Factors Influencing family surrogates' intention with regard to Do-Not-Resuscitate directive for patients with dementia[J]. Clinical Gerontologist, 2018, 10: 1-9.
- [23] Shalom T, Shuv-Ami A. Force-feeding and resuscitation of patients with advanced dementia; a public opinion study[J]. The Israel Medical Association Journal, 2018, 20(6): 368-372.
- [24] Mitchell SL, Teno JM, Miller SC, et al. A national study of the location of death for older persons with dementia[J]. J Am Geriatr Soc, 2005, 53(2): 299-305.
- [25] Teno JM, Mitchell SL, Skinner J, et al. Churning; the association between health care transitions and feeding tube insertion for nursing home residents with advanced cognitive impairment[J]. Journal of Palliative Medicine, 2009, 12(4): 359-362.
- [26] Givens JL, Selby K, Goldfeld KS, et al. Hospital transfers of nursing home residents with advanced dementia[J]. J Am Geriatr Soc, 2012, 60(5): 905-909.

(责任编辑: 冉明会)