

• 临床研究 •

盐酸米多君与左旋卡尼汀联合治疗老年透析性低血压的临床研究

李文歌 王廉一

【摘要】 目的 探讨盐酸米多君与左旋卡尼汀联合治疗对老年(≥ 60 岁)透析性低血压的疗效和机制。方法 观察了盐酸米多君(5~7.5mg/每次透析)与左旋卡尼汀(2g/周)联合治疗12周,对17例老年透析性低血压患者血液透析过程中血压下降的防治作用,以及对心脏功能改善和血浆中左旋卡尼汀水平提高的疗效。结果 17例老年透析性低血压患者经过盐酸米多君与左旋卡尼汀联合治疗4~12周,血液透析过程中收缩压和舒张压下降幅度有了明显减小,与治疗前比较具有显著统计学意义($P < 0.05$),患者心脏左室收缩和舒张功能有了明显改善,血浆中左旋卡尼汀水平也有了大幅度提高。结论 盐酸米多君与左旋卡尼汀联合治疗,对老年透析性低血压的防治具有较显著疗效,其机制可能与改善患者心脏功能和提高血浆中左旋卡尼汀的水平等有关。

【关键词】 血液透析性低血压;老年;盐酸米多君;左旋卡尼汀

Effects of midodrine hydrochloride and L-carnitine on intradialytic hypotension in elderly patients with hemodialysis

Li Wenge, Wang Lianyi

Center of Nephrology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

【Abstract】 Objective To investigate effects of the combinative therapy of midodrine hydrochloride and L-carnitine on intradialytic hypotension and its mechanism in elderly patients (sixty year old or above) with hemodialysis. Methods Seventeen elderly patients with intradialytic hypotension underwent the study. Declines of blood pressure during hemodialysis, cardiac output, and plasma L-carnitine level were measured before and after the treatment of midodrine hydrochloride (5~7.5mg/when hemodialysis) and L-carnitine (2g/week) for twelve weeks. Results After the combinative therapy of midodrine hydrochloride and L-carnitine for four and twelve weeks, the declines of systolic and diastolic blood pressure during hemodialysis were significantly reduced compared to those before receiving the treatment ($P < 0.05$). Cardiac output and plasma L-carnitine level were also markedly increased after receiving the treatment. Conclusion The combinative treatment of midodrine hydrochloride and L-carnitine has significantly therapeutic effects on intradialytic hypotension in elderly patients with hemodialysis, which may be through increasing cardiac output and L-carnitine level.

【Key words】 intradialytic hypotension; elderly; midodrine hydrochloride; L-carnitine

透析性低血压是长期血液透析(hemodialysis, HD)患者比较常见的并发症之一,尤其多见于老年(≥ 60 岁)HD患者,约占老年HD患者的10%~30%^[1]。透析性低血压主要包括HD中发作型低血压(episodic type)和慢性持续型低血压(chronic persistent type)两种,前者多发生在HD过程的中、后期,在正常超滤脱水的情况下,收缩压下降 $\geq$

30mmHg;后者见于HD前收缩压 ≤ 100 mmHg的患者^[1,2]。目前,对透析性低血压的发病机制尚不完全清楚,临床上亦缺乏有效的防治方法^[3]。自2003年10月至2005年5月,我们先后对17例老年透析低血压患者应用盐酸米多君与左旋卡尼汀联合治疗,试图通过改善老年HD患者心脏功能、提高外周血管张力以及增强体质等多条途径,达到防治透析性低血压的目的。

1 对象与方法

1.1 研究对象 自2003年11月至2005年5月,17例在清华大学医院和中日友好医院进行HD治疗的老年患者,其中男性8例,女性9例,年龄为

收稿日期:2006-03-02

作者单位:100029北京市,卫生部中日友好医院肾病中心(李文歌);

100016北京市,清华大学第一附属医院心脏中心(王廉一)

作者简介:李文歌,男,1966年12月生,北京市人,医学博士,副主任医师,副教授,中日友好医院肾病中心副主任。Tel: 010-84206118, E-mail: Wenge_lee2002@Yahoo.com

60~77岁,平均年龄(65.4 ± 3.2)岁,HD时间为11~46个月,平均(26.6 ± 10.7)个月,均为每周透析3次,每次4h,血流量为175~220ml/min,采用碳酸氢钠透析液,透析液钠浓度为140~148mmol/L,透析液温度为36~37℃,每次透析脱水量1.0~3.2kg(为透析间期增长的体重),均不超过干体重的5%,平均(1.7 ± 0.6)kg,均应用聚砜膜(F6)透析器,透析过程禁食或少量进食、水。在该17例老年患者中,HD中发作型低血压11例,均为连续3次或1个月内 ≥ 6 次在HD中收缩压下降 ≥ 30 mmHg的患者(已排除了干体重不合适的因素),其中原发病为慢性肾小球肾炎3例、慢性肾小管间质性肾炎2例、糖尿病肾病3例、原发性小血管炎1例、病因不详者2例;慢性持续型低血压6例,均为HD前收缩压 ≤ 100 mmHg患者,持续 ≥ 3 个月,其中原发病为慢性肾小球肾炎2例、慢性肾小管间质性肾炎2例、糖尿病肾病2例。上述17例患者血红蛋白为 $92.7 \sim 6.1$ g/L,促红细胞生成素应用剂量6000~9000U/周,血清白蛋白(36.1 ± 3.2)g/L,总蛋白(63.4 ± 3.7)g/L,HD前血清肌酐水平(827.5 ± 115.3) μ mol/L,尿素氮水平(47.5 ± 10.2)mmol/L,KT/V值为 $1.3 \sim 2.0$ 平均(1.6 ± 0.2)。临床除外了严重营养不良、慢性炎症状态、充血性心力衰竭、甲状腺功能低下等情况。

1.2 治疗方法 对于在HD中发作型低血压患者,根据出现低血压时间的不同,分别在HD前或HD后1~1.5h时口服盐酸米多君(商品名管通,NY-COMED公司)5mg(体重 ≤ 70 kg)或7.5mg(体重 > 70 kg);对于慢性持续型低血压患者,均在HD前口服盐酸米多君5mg(体重 ≤ 70 kg)或7.5mg(体重 > 70 kg)。上述两组患者在HD治疗3.5~4h时静脉注射左旋卡尼汀(商品名贝康亭,DEMO公司)1g,每周2次,共治疗12周。应用酶法(Enzymatic UV test)检测患者治疗前和治疗后4、12周时血浆中左旋卡尼汀水平,采集抗凝血3ml,分离血浆后样本在-20℃保存,试剂盒购自德国罗氏公司。

1.3 血压测量与疗效判断标准 分别测量患者HD前和治疗结束时血压,治疗过程中每0.5h测量血压1次,每个血压值连续测量3次取平均值。对在HD中发作型低血压者的疗效判断标准:在HD过程中或结束后0.5h内,与HD前血压比较收缩压最大下降幅度 ≥ 30 mmHg或收缩压 < 100 mmHg为无效,下降20~30mmHg伴有恶心、呕吐、出汗、眩晕、视物模糊、四肢肌肉痉挛等症状为好转,下降20~30mmHg不伴有临床症状为有效,下降 < 20 mmHg为显效。对慢性持续型低血压者的疗效判断标准:HD过程中或结束后0.5h内,与HD前

血压比较收缩压最大下降幅度 ≥ 20 mmHg或收缩压 < 80 mmHg为无效,下降10~20mmHg伴有恶心、呕吐、出汗、眩晕、视物模糊、四肢肌肉痉挛等症状为好转,下降10~20mmHg不伴有临床症状为有效,下降 < 10 mmHg为显效。

1.4 心脏功能检查 在HD治疗后次日,采用美国GE公司的VIVID7彩色多普勒超声心动仪进行心脏功能检查。在心尖切面用二维超声双平面法测量左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)值,在心尖四腔心切面测量二尖瓣口血流频谱,测量舒张早期峰速E、E峰减速时间DT,晚期峰速A以及E/A比值;同样在此切面获取肺静脉血流频谱,分别测量其收缩及舒张期流速时间积分VTI,以及二者的比值S/D。心脏舒张功能划分采用4级法:1级为舒张功能正常,2~4级为逐渐加重的舒张功能受损。1级主要判定标准为二尖瓣血流E/A > 1 ,DT160~240ms,肺静脉血流S $> D$;2级主要判定标准为二尖瓣血流E/A < 1 ,DT > 240 ms,肺静脉血流S $> D$;3级主要判定标准为二尖瓣血流E/A > 1 ,DT160~240ms,肺静脉血流S $< D$;4级主要判定标准为二尖瓣血流E/A > 2 ,DT < 160 ms,肺静脉血流S $< D$ 。在心尖四腔心切面,选用DTI速度模式,在左室侧壁二尖瓣环处获取组织多普勒值,测量收缩期、舒张早期和晚期的最大峰速s、e'和a'值。

1.5 统计学方法 应用SPSS12.0软件进行统计学分析,计量数据均采用平均数 $\pm$ 标准差表示,两组均数间比较采用t检验,多组均数间比较采用方差分析方法,心脏舒张功能分级病例数的比较,采用双因素方差分析方法。

2 结果

2.1 治疗前后患者在HD过程中血压的变化 经过盐酸米多君与左旋卡尼汀联合治疗4~12周后,11例在HD过程中发作型低血压患者,血压下降幅度均有了不同程度减小,其中疗效显著者3例、有效者5例、好转者3例,总有效率为72.7%(8/11);6例慢性持续型低血压患者的血压下降亦有了不同程度改善,其中疗效显著者1例、有效者3例、好转者1例、无效者1例,总有效率为66.7%(4/6),无效患者为1例77岁的糖尿病肾病患者。上述17例患者治疗前后在HD过程中血压的变化情况详见表1和表2。

2.2 治疗前后患者心脏功能的变化 经过盐酸米多君与左旋卡尼汀联合治疗12周后,11例在HD过程中发作型低血压患者的心脏收缩和舒张功能均有了明显改善,其中LVEF值以及收缩期、舒张早期最大峰速s、e'值的提高,与治疗前比较具有显著

性统计学意义(表 3)。6 例慢性持续型低血压患者的心脏功能亦较治疗前有了一定程度的改善,其中舒张早期最大峰速 e' 值的提高与治疗前比较具有显著性统计学意义(表 4)。

2.3 治疗前后患者血浆中左旋卡尼汀水平的变化
在左旋卡尼汀治疗前,17 例患者血浆中左旋卡尼汀的水平均较低,经过 4~12 周静脉补充治疗后,无论是 11 例 HD 过程中发作型低血压患者,还是 6 例慢性持续型低血压患者,血浆中左旋卡尼汀水平均有了大幅度升高,变化均具有显著性统计学意义(表 5)。

2.4 其它疗效与不良反应 17 例患者经过盐酸米

多君与左旋卡尼汀联合治疗 12 周后,有 12 例患者透析后疲劳感消失,5 例患者有明显缓解;有 10 例患者食欲明显增加,干体重增加了 0.4~0.9kg。对血红蛋白、血清白蛋白、总蛋白以及肝脏丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)等均无显著影响。只有 1 例患者在治疗第 1~2 周时出现轻度头痛、恶心和皮肤轻度搔痒,未进行特殊处理和中断治疗,至第 3 周时上述症状消失。

3 讨论

透析性低血压患者通常在透析治疗 2.5~4h 时

表 1 发作型低血压患者治疗前后血压的变化(n=11)

时间	收缩压(mmHg)		舒张压(mmHg)	
	HD 前	HD 中下降幅度	HD 前	HD 中下降幅度
治疗前	127.8±10.2	34.6±10.9	66.7±7.1	6.4±3.2
治疗后				
4 周	128.2±10.7	27.8±8.9	67.0±7.4	5.8±2.6
8 周	130.8±12.6	20.3±7.1*	69.1±8.0	4.8±2.3
12 周	133.8±14.4	13.6±5.2*	70.5±9.1	3.8±2.6*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$,* $P<0.01$

表 2 慢性持续型低血压患者治疗前后血压的变化(n=6)

时间	收缩压(mmHg)		舒张压(mmHg)	
	HD 前	HD 中下降幅度	HD 前	HD 中下降幅度
治疗前	89.0±6.5	12.5±4.8	59.4±5.1	7.7±2.7
治疗后				
4 周	89.7±6.7	9.0±4.3	61.9±6.5	5.3±2.6
8 周	90.7±7.2	6.7±3.8*	64.4±7.0	4.5±2.5*
12 周	94.3±8.7	6.3±3.5*	68.1±7.8	4.3±2.0*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

表 3 发作型低血压患者治疗前后心脏功能的变化(n=11)

时间	LVEF	左室舒张功能分级(例数)				组织多普勒(m/s)		
		1 级	2 级	3 级	4 级	s	e'	a'
治疗前	54.5~2.5	0	4	6	1	0.086±0.010	0.062±0.009	0.099±0.015
治疗后	59.4~5.7*	0	9	2	0	0.094±0.013*	0.080±0.012*	0.095±0.012

注:与治疗前比较,* $P<0.05$,* $P<0.01$

表 4 慢性持续型低血压患者治疗前后心脏功能的变化(n=6)

时间	LVEF	左室舒张功能分级(例数)				组织多普勒(m/s)		
		1 级	2 级	3 级	4 级	s	e'	a'
治疗前	53.0~2.4	0	2	3	1	0.083±0.010	0.060±0.007	0.112±0.017
治疗后	56.2~2.1	0	4	2	0	0.089±0.014	0.071±0.011*	0.105±0.015

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

表 5 治疗前后患者血浆中左旋卡尼汀的水平

时间	例数	左旋卡尼汀($\mu\text{mol/L}$)		
		治疗前	4 周	12 周
发作型	11	18.6±9.9	85.9±33.4*	160.6±67.5*
持续型	6	15.3±9.6	93.3±45.9*	175.2±84.7*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$,* $P<0.01$

出现明显的低血压,大多数同时伴有恶心、呕吐、出汗、眩晕、视物模糊、四肢肌肉痉挛等症状,常常使透析治疗被迫中断。目前,对于透析性低血压的防治尚无理想的方法,主要措施包括:透析当日不服用任何降压药物,控制透析间期体重的增加,透析过程中禁食,使用高钠透析液,降低透析液温度以及静脉补充高渗盐和高渗葡萄糖液体等^[4]。盐酸米多君是一种选择性对外周血管起收缩作用的 β_1 受体激动剂,口服40min后达到血浆高峰浓度,半衰期约3h,通过对小动脉、静脉容量血管的收缩作用以及提高心脏输出量而达到升高血压的作用^[5]。国外较多的研究表明,在HD前或过程中口服盐酸米多君能有效地预防透析性低血压,是一种比较安全、有效的治疗方法^[6]。左旋卡尼汀又名左旋肉碱(化学名3-羟基-4-氮-三甲基铵丁酸),是一种广泛存在于机体组织中的特殊氨基酸,能促进脂肪酸进入线粒体进行 β 氧化作用,为细胞和器官提供能量,对改善心脏等器官的功能、减少透析过程中低血压和肌肉痉挛以及透析后疲乏等均有一定治疗作用^[7]。血液透析患者由于左旋卡尼汀产生减少和透析过程导致的丢失,血浆中水平一般均较低($\leq 40\mu\text{mol/L}$)^[8]。老年透析性低血压患者,由于心脏基础病变和血管粥样硬化、钙化相对较重,交感神经功能减低以及体质虚弱等原因,对其HD过程中低血压和慢性持续性低血压的防治常常是束手无策。本研究应用盐酸米多君与左旋卡尼汀联合治疗,通过提高患者心脏功能和外周血管张力以及增强体质等多条途径,达到防治透析性低血压的目的。

国外文献报道,应用盐酸米多君防治透析性低血压的剂量为2.5~10mg^[6];在HD患者中左旋卡尼汀静脉应用剂量为1.5~15g/周不等^[9]。在本研究中,笔者根据老年HD患者体弱、耐受性差的特点以及HD过程中血压下降的幅度,采用盐酸米多君的治疗剂量为5mg(体重 $\leq 70\text{kg}$)或7.5mg(体重 $> 70\text{kg}$),左旋卡尼汀的治疗剂量为2g/周,共计联合治疗12周,并分别观察对老年发作型透析性低血压和慢性持续型低血压的疗效。笔者观察到,无论是对发作型低血压患者,还是对慢性持续型低血压患者,盐酸米多君与左旋卡尼汀联合治疗对其HD中低血压的防治均取得了显著疗效,明显减小了血压下降幅度,总有效率分别为72.7%和66.7%,也明显提高了患者心脏收缩和舒张功能。在治疗前,17例老年HD患者均存在着严重的左旋卡尼汀缺乏。经过4~12周的静脉补充治疗,血浆中左旋卡尼汀水平有了大幅度的提高,至12周时已接近正常

人群中水平^[7],显著改善了患者透析后疲乏感,增加了食欲和体质,大多数患者于体重有了一定程度增加。17例患者中只有1例患者无效,可能与该患者年龄大、糖尿病时间久及其并发症多有一定关系。在12周的治疗中,尚未观察到明显的不良反应,患者均有较好的耐受性和依从性。盐酸米多君与左旋卡尼汀联合治疗能有效防治或减小老年患者透析过程中血压的下降,其机制可能与提高患者心脏的功能、提高外周血管张力、纠正左旋卡尼汀缺乏、增强体质等有关,改善了患者在HD过程中由于脱水、溶质清除等对其血液动力学稳定性的影响。

本研究提示,应用盐酸米多君与左旋卡尼汀联合治疗,对老年透析性低血压防治不失为一种安全、有效的治疗方法。但由于本研究例数较少,尤其是对慢性持续性低血压患者的防治效果,还需要更多病例和更长时间的临床验证。

参考文献

- [1] Cases A, Coll E. Chronic hypotension in the dialysis patient. *J Nephrol*, 2002, 15: 331-335.
- [2] Urena P. Arterial hypotension in dialysis. *Nephrology*, 2001, 22: 105-113.
- [3] Perazella MA. Approach to patients with intradialytic hypotension; a focus on therapeutic options. *Semin Dial*, 1999, 12: 175-181.
- [4] Sherman RA. Modifying the dialysis prescription to reduce intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38 (Suppl 4): S18-S25.
- [5] Hoeben H, Abu-Alfa AK, Mahnensmith R, et al. Hemodynamics in patients with intradialytic hypotension with cool dialysate or midodrine. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39: 102-107.
- [6] Prakash S, Garg AX, Heidenheim AP, et al. Midodrine appears to be safe and effective for dialysis-induced hypotension; a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19: 2553-2558.
- [7] 王英,王梅,潘缉圣,等.左旋卡尼汀治疗维持性血液透析患者卡尼汀缺乏症的临床研究. *中国临床药理学杂志*, 2003, 19: 256-260.
- [8] Evans AM, Faull R, Fornasini G, et al. Pharmacokinetics of L-carnitine in patients with end-stage renal disease undergoing long-term hemodialysis. *Clin Pharmacol Ther*, 2000, 18: 238-245.
- [9] Sloan RS, Kastan B, Rice SI, et al. Quality of life during and between hemodialysis treatment; role of L-carnitine supplementation. *Am J Kidney Dis*, 1998, 32: 265-272.