

左卡尼汀联合普拉克索治疗血液透析患者 不宁腿综合症的疗效研究

蔡志根 林长达 林威远

福建医科大学附属第二医院肾内科, 福建泉州 362000

[摘要] 目的 探讨左卡尼汀联合普拉克索治疗血液透析患者不宁腿综合症的临床疗效。方法 选取2019年7月至2020年7月福建医科大学附属第二医院收治的维持性血液透析且合并不宁腿综合症的患者56例,按照随机数字表法分组,对照组28例予以普拉克索片治疗,研究组28例予以普拉克索片+左卡尼汀治疗。比较两组治疗前后的IRLSSGRS、VAS评分、临床缓解率、PSQI评分以及不良反应发生率。结果 治疗后,两组患者的IRLSSGRS、VAS评分均下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,与对照组比较,研究组的IRLSSGRS、VAS评分下降更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组临床缓解率为82.14%,高于对照组的57.14%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者PSQI评分均降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),与对照组比较,研究组治疗后PSQI评分降低更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组不良反应总发生率为17.86%,低于对照组的42.86%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 左卡尼汀能明显提高普拉克索治疗血液透析患者不宁腿综合症的临床缓解率,改善睡眠质量,降低不良反应的发生率。

[关键词] 不宁腿综合征; 普拉克索; 左卡尼汀; 临床缓解率; 睡眠质量

[中图分类号] R692.5

[文献标识码] A

[文章编号] 2095-0616 (2022)09-0111-04

Study on the efficacy of levocarnitine combined with pramipexole in the treatment of restless legs syndrome in hemodialysis patients

CAI Zhigen LIN Changda LIN Weiyuan

Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fujian, Quanzhou 362000, China

[Abstract] Objective To investigate the clinical efficacy of levocarnitine combined with pramipexole in the treatment of restless legs syndrome in hemodialysis patients. **Methods** A total of 56 maintenance hemodialysis patients with restless legs syndrome admitted to the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University from July 2019 to July 2020 were selected as study subjects. They were grouped by random numbers, with 28 patients in the control group treated with pramipexole tablets and the other 28 patients in the study group treated with pramipexole tablets + levocarnitine. The International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale (IRLSSGRS) score, Visual Analogue Scale (VAS) score, clinical remission rate, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) score and the incidence of adverse reactions (ARs) before and after treatment were compared between the two groups. **Results** After treatment, the IRLSSGRS scores and VAS scores in both groups were decreased, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After treatment, the IRLSSGRS scores and VAS scores decreased more significantly in the study group than in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The clinical remission rate in the study group (82.14%) was higher than that in the control group (57.14%), with statistically significant differences ($P < 0.05$). After treatment, the PSQI scores in both groups were decreased, with statistically significant differences ($P < 0.05$), and those in the study group decreased more significantly than those in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The total incidence of ARs in the study group (17.86%) was lower than that in the control group (42.86%), with statistically significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** Levocarnitine can significantly improve the clinical remission rate of restless legs syndrome, improve sleep quality and reduce the incidence of ARs in hemodialysis patients treated with pramipexole.

[Key words] Restless legs syndrome; Pramipexole; Levocarnitine; Clinical remission rate; Sleep quality

[基金项目] 福建中医药大学校管科研课题(XB2019086)。

不宁腿综合征(restless legs syndrome, RLS)是指临床上表现为夜间出现下肢蚁爬、烧灼感或难以描述的不适感,活动后症状或可缓解或消失为主要特征的临床综合征,是影响透析患者睡眠质量的常见因素,同时也是维持性血液透析患者最常见的并发症之一^[1]。有调查研究显示,维持性血液透析患者 RLS 的发病率可达 20% 以上^[2-3],是影响透析患者睡眠质量的重要原因,也是造成透析患者再入院和病情加重的主要原因之一。因此,改善透析患者的 RLS 对提高透析患者生存质量具有十分重要意义^[4]。普拉克索对原发 RLS 具有良好疗效,但对血液透析患者继发的 RLS 疗效评价差异较大。补充左卡尼汀能改善脂类代谢,增加肌肉能量供应,可能改善透析患者的 RLS。本研究即主要探讨左卡尼汀注射液联合普拉克索片治疗血液透析患者 RLS 的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 7 月至 2020 年 7 月福建医科大学附属第二医院(我院)血液净化中心接受血液透析的 RLS 患者 56 例,经我院医学伦理委员会批准。按照随机数字表法分组,对照组 28 例,其中男 15 例,女 13 例,平均年龄(53.62±7.25)岁;透析月龄 15~75 个月,平均(37.74±14.99)个月;平均 PSQI 评分(14.10±1.80)分;原发病:糖尿病性肾病 12 例,慢性肾炎 10 例,高血压性肾病 4 例,多囊肾 2 例。研究组 28 例,其中女 11 例,男 17 例,平均年龄(52.97±7.34)岁;透析月龄 16~73 个月,平均(37.82±15.06)个月;平均 PSQI 评分(13.47±1.72)分;原发病:糖尿病性肾病 14 例,慢性肾炎 8 例,高血压性肾病 4 例,梗阻性肾病 2 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①符合王海燕版的《肾脏病学(第 3 版)》^[5]中尿毒症的诊断标准;符合 IRLSSG 的 2014 年诊断标准^[6];②年龄 25~70 岁;③维持性血液透析时间>6 个月,每周透析 3 次;④ PSQI 评分>11 分^[7];⑤签署知情同意书。排除标准:①原发 RLS 患者;②伴有严重营养不良、继发性甲状腺功能亢进、顽固性高血压等患者;③近 3 个月内使用类似药物患者;④合并急性左心衰、急性消化道出血、感染等急症患者;⑤无法配合治疗患者;⑥存在左卡尼汀、普拉克索等治疗禁忌证患者;⑦铁蛋白<100 ng/ml。

1.3 治疗方法

所有患者均规则透析治疗,每周 3 次(2 次血液透析+1 次血液透析滤过)。在此基础上,对照组患者给予普拉克索片(德国 Boehringer Ingelheim International GmbH, 国药准字 H20110070)0.375 mg qn,下机前予 10 ml 生理盐水注射。研究组患者给予普拉克索片 0.375 mg qn,下机前给予左卡尼汀(海南双成药业股份有限公司,国药准字 H20041530)1.0 g+10 ml 生理盐水稀释后注射。两组患者的治疗周期均为 8 周。

1.4 观察指标及评价标准

1.4.1 疗效评价 在治疗前和治疗 8 周后,分别对所有患者 RLS 严重程度进行 IRLSSGRS 评分从不适感程度、活动欲望、活动后缓解程度、睡眠影响度、疲惫困倦感、生活影响程度、发作频率、持续时间、社交影响、情绪影响 10 个方面进行评分,每项 0~4 分,分值为 0~40 分^[8];采用视觉模拟评分(VAS)间接评估患者不适程度^[9],分值为 0~10 分,0~1 分为无不适,2~4 分为轻度不适,5~7 分为中度不适,8~10 分为严重不适。参照 Karatas 文献^[10]方法制订临床疗效判定标准,痊愈:治疗后,患者睡眠正常,不适感消失,且治疗结束 8 周内未复发;显效:治疗后,患者睡眠质量明显提高,不适感明显改善;有效:治疗后,患者夜间睡眠尚安稳,不适感有所减轻,但劳累或活动后仍有不适症状;无效:治疗后,患者夜间睡眠、不适感无变化甚至加重。临床缓解率=(痊愈+显效+有效)例数/总例数×100%。

1.4.2 睡眠质量评估 睡眠障碍的评估量表是患者与临床医生对于睡眠问题进行的主观评估,本研究采用匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)^[11]从主观睡眠质量、入睡时间、睡眠质量、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物、白天功能和总分方面进行量化评价患者的睡眠质量,观察治疗前后各项分值和总分,评价患者的睡眠质量,总分值为 0~21 分。

1.4.3 不良反应评估 在 8 周治疗过程中,统计两组患者发生的不良反应主要为思睡、乏力、胃肠道反应^[12],比较两组患者不良反应总发生率。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较

治疗后,两组的 IRLSSGRS、VAS 评分均下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组比较,研究组的 IRLSSGRS、VAS 评分下降更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组临床缓解率为 57.14%,研究组临床缓解率为 82.14%,研究组明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1 ~ 2。

表2 两组患者临床疗效比较[n (%)]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	临床缓解
对照组	28	3 (10.71)	11 (39.28)	2 (7.14)	12 (42.86)	16 (57.14)
研究组	28	5 (17.86)	12 (42.86)	6 (21.43)	5 (17.86)	23 (82.14)
χ^2 值						4.140
P 值						0.042

2.2 两组患者治疗前后PSQI评分比较

治疗后,两组 PSQI 评分均降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),与对照组比较,研究组 PSQI 评分降低更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表3 两组患者治疗前后PSQI评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	28	14.10 ± 1.80	9.57 ± 2.45	7.879	0.000
研究组	28	13.47 ± 1.72	8.37 ± 1.63	11.398	0.000
t 值		0.201	2.157		
P 值		0.057	0.037		

2.3 两组患者不良反应发生率比较

治疗过程中,两组患者发生的不良反应均可耐受,不影响后续用药。对照组、研究组的不良反应总发生率分别为 42.86%、17.86%,研究组明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

近年来,慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)发病率逐年升高,患者生存期逐渐延长,血液透析已成为目前国内最常见的肾脏替代治疗方式

表4 两组患者不良反应发生率比较[n (%)]

组别	n	思睡	胃肠道反应	乏力	总发生
对照组	28	5 (17.86)	4 (14.29)	3 (10.71)	12 (42.86)
研究组	28	2 (7.14)	2 (7.14)	1 (3.57)	5 (17.86)
χ^2 值					4.140
P 值					0.042

之一。而且随着 ERS D 发生率逐年上升,进入透析的患者每年递增,同时透析质量的提高、国家医保政策的支持,透析患者的生存期明显延长,因此透析患者的总数逐年上涨,血液透析患者的生活质量已成为一大公共卫生问题。维持性透析患者的一系列并发症,成为透析医师要面临的一大问题,其中 RLS 便是其常见并发症。RLS 对维持性透析患者的生活、生存质量,特别是睡眠质量影响巨大。目前继发性 RLS 的治疗仍主要参照原发性 RLS 的治疗标准,大部分临床效果尚可,但维持性透析患者继发的 RLS 病因复杂且影响因素众多,治疗上仍存在诸多难点。普拉克索作为第二个被 FDA 批准用于原发性 RLS 的药物,具有良好的疗效^[13],能明显改善患者的感觉异常及睡眠质量,在尿毒症继发的 RLS 中亦有较好效果。但因普拉克索以原形经肾脏代谢,肾功能不全时其代谢受肌酐清除率影响,往往滴定剂量较大时,部分患者出现药物蓄积并发症增加,而难以耐受。本研究采用大部分患者均能耐受的中等剂量普拉克索片治疗,临床缓解率 >50%,研究组加用左卡尼汀,主要目的是评估左卡尼汀是否能提高普拉克索的疗效并减少不良反应。

左卡尼汀即左旋肉毒碱,是哺乳动物能量代谢所需的物质,主要分布于心肌、骨骼肌中,主要功能是促进脂类代谢,为细胞提供能量,具有增加能量代谢、抗氧化应激反应、促进蛋白质代谢等多种作用^[14]。血液透析患者由于食欲降低、胃肠道吸收差,导致左卡尼汀摄入减少,同时左卡尼汀属于小分子物质,长期透析可导致肉毒碱丢失,导致机体内左卡尼汀缺乏,进而影响骨骼肌、心肌的能量代谢,特别是双下肢肌肉的能量代谢异常,引起抽搐、乏力等表现,加重 RLS 的发生,进而影响睡眠质量。故

表1 两组治疗前后IRLSSGRS、VAS评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	IRLSSGRS 评分				VAS 评分			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	28	21.10 ± 6.98	15.85 ± 6.60	2.895	0.005	4.13 ± 1.70	3.22 ± 1.28	2.269	0.027
研究组	28	21.89 ± 5.94	12.83 ± 3.93	6.737	0.000	4.36 ± 1.40	2.58 ± 0.81	5.814	0.000
t 值		0.170	2.083			0.251	2.226		
P 值		0.824	0.045			0.997	0.032		

研究组在普拉克索治疗的基础上加用左卡尼汀对血液透析伴 RLS 患者进行治疗,结果显示,研究组临床缓解率明显高于对照组,睡眠质量改善亦有明显差异,同时能降低不良反应发生率。本研究结果提示左卡尼汀能提高普拉克索治疗血液透析患者 RLS 的临床缓解率,改善患者睡眠质量,临床疗效确切。

入睡困难、睡眠时间缩短、失眠等睡眠障碍是维持性透析患者生活质量的常见症状之一^[15],而 RLS 则是维持性透析患者睡眠障碍的常见危险因素之一^[16]。血液透析患者合并 RLS,降低了患者睡眠的连续性,导致维持性透析患者总体睡眠质量下降,进而影响透析患者白天的功能状态和情绪状况,导致维持性透析患者社会回归率降低。同时,由于生活质量下降和透析效率降低,患者生存率亦下降。因此,提高维持性血液透析患者睡眠质量也是透析医师的重要治疗目标之一。PSQI 量表作为目前评价睡眠质量的重要手段,常用于睡眠质量研究中。本研究结果显示,治疗后研究组的 PSQI 评分降低比对照组更明显,表明左卡尼汀联合普拉克索能更有效提高患者睡眠质量,改善睡眠结构,缓解睡眠障碍^[17]。另外,安全性研究发现对照组不良反应总发生率高于研究组,提示左卡尼汀联合普拉克索片治疗的不良反应更少,药物安全性值得肯定。

综上所述,左卡尼汀联合普拉克索片治疗血液透析患者 RLS 的临床缓解率更高,更能改善维持性透析患者睡眠质量,且不良反应更少。但是,本研究病例数较少,且随访周期相对较短,下一步需要增加研究对象,并对远期治疗效果进行研究,使其更具临床推广价值。

[参考文献]

- [1] Liaveri PG, Dikeos D, Ilias I, et al. Quality of sleep in renal transplant recipients and patients on hemodialysis[J]. Journal of Psychosomatic Research, 2017, 93 (2): 96-101.
- [2] 洪月,涂晓文.血液透析患者不安腿综合征研究进展[J].北京医学,2017,39(1):90-92.
- [3] 石理华,刘乾,梁彦军,等.维持性血液透析患者不安腿综合征危险因素分析[J].中国血液净化杂志,2015,14(12):728-731.
- [4] 叶敏媛,林威远.慢性肾脏病患者不宁腿综合征的诊治进展[J].中外医学研究,2019,19(3):188-190.
- [5] 王海燕.肾脏病学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2008:1866-1876.
- [6] Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance[J]. Sleep Medicine, 2014, 15(8):860-873.
- [7] 北京神经内科学会睡眠障碍专业委员会.卒中相关睡眠障碍评估与管理中国专家共识[J].中华内科杂志,2019,58(1):17-26.
- [8] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组.RLS的诊断标准和指南[J].中华神经科杂志,2009,42(10):709-711.
- [9] 严广彬.视觉模拟评分法[J].中华外科学杂志:电子版,2014(2):34.
- [10] Karatas M. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep: diagnosis and treatment[J]. Neurologist, 2007, 13(5):294.
- [11] 赵郝锐.睡眠障碍的诊断标准与方法[J].井冈山医学专报,2009,16(2):13-14.
- [12] 王鲁宁,邹永明,刘丽欣.普拉克索:帕金森病治疗的新选择[J].中国药物应用与监测,2013,10(1):1-4.
- [13] 沈小平,王士列,刘建平,等.普拉克索治疗不宁腿综合征疗效的系统评价[J].中国老年学,2016,36(21):5417-5420.
- [14] 吴从美.左卡尼汀联合促红细胞生成素对维持性血液透析肾性贫血患者的治疗分析[J].右江民族医学院学报,2013,35(1):23-24.
- [15] American Academy of sleep medicine. 睡眠障碍国际分类(第三版)[M].高和译.北京:人民卫生出版社,2017:92-121.
- [16] 廖兵,钟焕,曾巧,等.尿毒症患者睡眠障碍的相关性因素分析[J].中外医学研究,2016,14(17):35-36.
- [17] Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, et al. Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults: Table[J]. Neurology, 2016, 87(24):2585-2593.

(收稿日期:2021-11-23)