

靜脈注射甘露醇 (Mannitol)

對於透析中低血壓預防之探討

胡展瀚¹ 余志恆² 宋俊明²

¹ 成功大學醫學院附設醫院內科部

² 成功大學醫學院附設醫院內科部腎臟科

摘要

透析中低血壓是接受血液透析患者常見的併發症之一，其不僅造成患者主觀症狀，更與死亡率、心血管共病、殘餘腎功能等預後，有顯著相關。透析中低血壓的發生原因源自多重因素，而血中滲透壓快速變化是其中一重要的病生理機制。現今藥物尚無法完全預防透析中低血壓，臨床使用中也同時需要考慮不同品項藥物之副作用；因此，尋求可行替代方案更益重要。以病生理角度而言，已有觀察性研究發現藉由改變血漿滲透壓，能有效反轉透析中低血壓。甘露醇作為高滲透壓溶液，於透析中靜脈注射亦有相關實證可提升血漿滲透壓。甘露醇亦為現今透析起始常用的藥物之一。本文整理現有甘露醇能改善透析中低血壓文獻，評估其對於透析低血壓的效果，以提供臨床使用上甘露醇於透析低血壓預防之立基。

關鍵詞：甘露醇 (Mannitol)
透析中低血壓 (Intradialytic hypotension)
滲透壓 (osmolarity)

前言

透析中低血壓為接受間歇性血液透析治療患者的常見併發症之一，根據不同族群、時空與透析中低血壓的定義，過去的研究報告顯示其發生率約介於百分之八至四十¹。透析中低血壓成因眾多且經常交互影響，歸納其原因可包含透析中大量的水分移除以及不完全的代償機制等。間歇性血液透析於短時間內（一般為數小時）自血管內移除大量水分與代謝廢物，當移除速度高於來自組織間質與細胞內的補充

速度則可能造成血管內容積與血漿滲透壓下降而影響血壓²。此時患者可透過增加心率或心搏出量而提升心輸出，或藉由增加血管張力以穩定血壓。此外，血漿滲透壓亦為影響患者血壓的重要因素。提升血漿滲透壓或可改變細胞內外水分平衡而提升血管內容積，減少低血壓風險³。透析中低血壓不僅造成患者主觀症狀而影響其生活品質與治療順從性，更與預後息息相關，其中包含全死亡率、心血管相關死亡率、器官損傷、殘餘腎功能喪失、心血管共病症等等^{4,5}，顯具臨床重要性。

靜脈注射甘露醇已知可顯著提升血漿滲透壓³，更有部分臨床研究顯示使用甘露醇於因急性腎衰竭進行初次血液透析族群^{6,7}，或長期血液透析患者皆可預防透析中低血壓。亦有研究指出透析前高滲透壓與透析中低血壓的發生率正相關⁸，此族群透析中滲透壓之改變亦為使用甘露醇之立基。在已實行的試驗中，尚未有甘露醇嚴重副作用報告^{6,7}。而現今針對透析中低血壓的處理方式有其侷限性¹，本文整理現有甘露醇能改善透析中低血壓文獻，評估其對於透析低血壓的效果，以提供臨床使用上甘露醇於透析低血壓預防之立基。

透析中低血壓與低滲透壓之相關性

人體內水分依比例分布於細胞內液與細胞外液，而後者又再區分為血管內與血管外。血管內外液容積的平衡主要發生於交換面積較大、通透性較高的微血管系統。斯塔林方程 (Starling equation) 描述了體液在血管內外所產生的淨水壓力與滲透壓以及其平衡。血管內淨水壓與血管外滲透壓促使水分往血管外移動，而

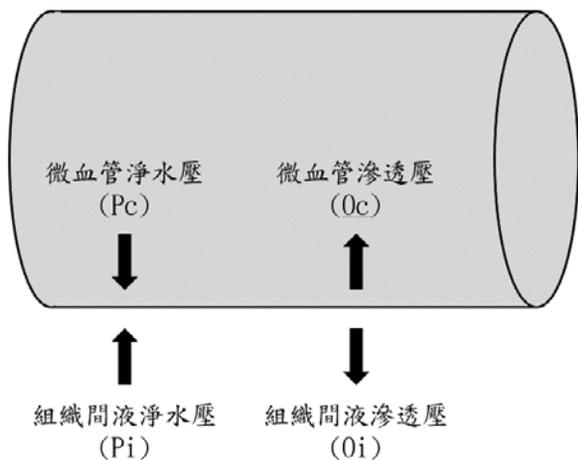
血管外淨水壓與血管內滲透壓促使水分往血管內移動，上述因素的平衡決定水分淨移動的方向。當其他因素不變時，藉由增加血管內滲透壓可造成往血管內的淨水份移動，而增加血管內容積。

觀察性研究指出血液滲透壓與透析中低血壓發生率的相關性⁸。規則透析患者於透析前血中滲透壓約介於 291-339mOsm/L，而透析中因血中溶質移除，滲透壓下降可高達 33mOsm/L。該研究於 2012 年分析 3142 位血液透析患者共 21646 次透析紀錄，其年齡分布約為 62±15 歲且約六成為糖尿病患者。紀錄患者於最長不透析日 (星期一或二) 後的透析前血中滲透壓，計算方式為 [血清鈉 *2+ 尿素氮 /2.8+ 血糖 /18]，以及透析中血壓變化。將患者依據計算所得血中滲透壓分成高中低三組，分析發現透析前滲透壓較高的組別有顯著的透析中收縮壓下降與透析中低血壓發生率。透析前滲透壓每上升 10mOsm/L，透析中最低收縮壓約降低 1.5mmHg 且透析中低血壓發生率增加 10%。究其滲透壓計算組成，透析中收縮壓下降幅度，與透析前血中血糖、尿素氮呈正相關，符合高滲透壓與透析低血壓之相關性解釋，即為透析中快速移除血中滲透壓物質，而導致細胞內外滲透壓梯度變化，進而促使水分離開血管往細胞內移動。有趣的是，僅血鈉為負相關，推測與透析前低血鈉，與透析前較大幅度的體重上升，導致稀釋性低血鈉有關；此情境下，透析中超過濾 (ultrafiltration) 增加，大量透析中水分移除促成低血壓。與前文滲透壓改變致透析中低血壓之解釋方式有所不同。

於 2008 年的雙盲隨機臨床試驗³，收錄平均年齡 66 歲的 42 位長期血液透析患者並定義透析中低血壓為透析中收縮壓低於 100mmHg，或透析前收縮壓高於 100mmHg 且透析中降低大於 30mmHg。當透析中低血壓發生時分別給予高張食鹽水溶液、高張葡萄糖溶液、等張食鹽水，並測量血壓變化、血中滲透壓與血管加壓素 (arginine vasopressin, AVP) 濃度。發現給予高張食鹽水與葡萄糖溶液的組別擁有顯著提升的收縮壓。於血壓上升的同時，也可觀察到血

微血管內外之斯塔林平衡

$$\text{向外移動淨力} = \text{常數} \times [(P_c - P_i) + (O_i - O_c)]$$



圖一、微血管內外之斯塔林平衡，斯塔林平衡描述體液於為血管內外之平衡情形。微血管內淨水壓與組織間液滲透壓促使血管內液體向組織間流動，而微血管滲透壓與組織間液淨水壓則促使組織間液向血管內移動。Pc: hydrostatic pressure in capillary ; Pi: hydrostatic pressure in interstitium ; Oc: oncotic pressure in capillary ; Oi: oncotic pressure in interstitium

中滲透壓、與血管加壓素濃度上升；相對的，給予等張食鹽水的組別則無此變化。本研究顯示，於透析中靜脈給予高滲透壓溶液，可改變水分平衡、增加血管加壓素，並改善透析中低血壓。

甘露醇目前的臨床應用與透析低血壓的介入的機轉

甘露醇，又稱木蜜醇，分子式 $C_6H_{14}O_6$ ，屬於糖醇類為一種白色結晶固體。其特性易溶於水且不易於體內分解，經靜脈注射後會增加血中溶質滲透壓而使組織中水份藉由滲透壓差異而進入血中，隨後大部分經由腎臟快速排除（三小時候約 80% 甘露醇經由尿液排除），同時促進水分與部分電解質大量排出。目前臨床較常使用於緩解腦部水腫與顱內高壓，以及預防透析不平衡症候群。對於腦水腫患者，增加血管內容積可改善心輸出與增加腦組織灌流，且滲透壓梯度可在血腦障壁未受破壞情形下促使腦脊髓液與腦神經細胞水分移出至血管內減緩水腫。透析不平衡症候群為血液透析患者罕見但卻嚴重的併發症之一。隨著血腦障壁對不同物質的通透性不一，血液與中樞神經系統內溶質藉由其滲透壓影響水分平衡。血液透析患者若短時間內移除大量血中溶質（如尿素氮等），則因血漿滲透壓快速變化導致水分移動，進而使腦水腫風險上升。預防方式為降低初次血液

透析效率，或給予滲透壓物質。靜脈注射甘露醇，其對於血腦障壁通透性不佳可作為活性滲透壓物質，減少過多水分離開血中進入中樞神經而達到預防透析不平衡症候群效果^{9,10}。

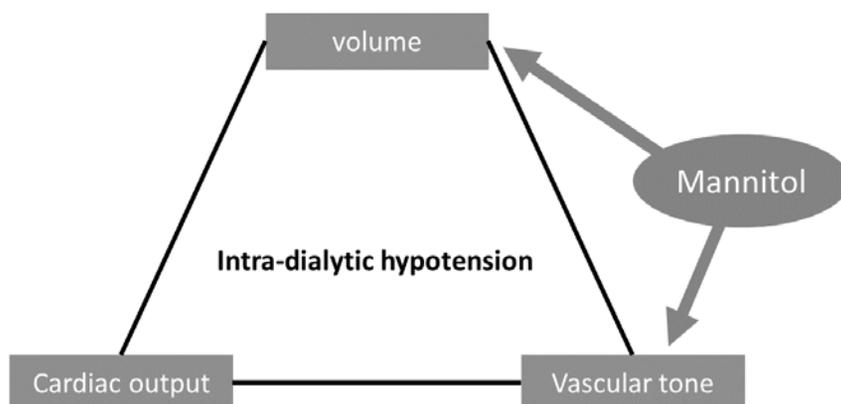
當甘露醇於臨床應用使用時，罕見嚴重副作用相關報告^{6,7}。過去曾有報告的副作用包含心臟衰竭、靜脈炎、意識改變、癲癇、皮疹、過敏、電解質不平衡、腎損傷、發燒等，但因副作用罕見而未有發生率相關統計數據。

甘露醇分子量 182 Daltons，根據過去研究¹¹其清除率約介於 98-140ml/min，應可藉由血液透析自體內移除而減少殘留風險。

透過經靜脈注射甘露醇溶液，可增加血管內容積而提升血漿滲透壓，並藉由與血管外細胞間質的滲透壓梯度促進水分往血管內移動而增加血管內容積。綜合上述，靜脈注射甘露醇可藉由提升血漿滲透壓而提升血管加壓素增進血管張力，且增加改變血管內外水分平衡促使水分往血管內移動。透過上述機轉降低患者透析中低血壓的發生。

甘露醇於透析中低血壓的臨床應用

甘露醇做為高滲透壓溶液，是否能藉由透析時靜脈注射而達到預防與治療透析中低血壓的效果，已有少量觀察性與臨床試驗研究結果節錄如下，尚待更多研究討論其有效性與安全性。



圖二、甘露醇對於透析中低血壓的介入機轉，透析中低血壓的發生，可能與血管內容積、血管張力、心輸出量其中一者以上不足或無法代償相關。靜脈注射甘露醇可透過增加血管內容積與血管張力而預防或改善透析中低血壓（機轉詳如內文）。

2010 年一篇觀察型研究⁶，收錄 102 位平均年齡為 62±15 歲的血液透析患者，紀錄前三次接受血液透析的情形。兩組患者於年齡性別與重要共病症沒有顯著差異，且排除血型動力學不穩定如近期使用過靜脈注射升壓劑、或接受連續性血液透析 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 的患者。其中一組於血液透析期間常規接受甘露醇每小時 25g 靜脈注射，其餘治療方式皆相同。分析發現使用靜脈注射甘露醇的患者，透析中低血壓發生率降低百分之五十，且透析過程最低收縮壓兩組相差 5.4 mmHg。

2019 年美國一家醫學中心進行了一個針對透析中甘露醇使用對於預防透析中低血壓的隨機雙盲前導試驗⁷。該研究排除透析前低血鈉、嚴重體液過載、嚴重心律不整、急性心肌梗塞 /

中風、透析前已使用血管收縮劑等情形後，共收錄 52 位平均年齡為 52±16 歲的患者。實驗組根據體重接受每小時每公斤 0.25 克的甘露醇靜脈注射 (最大單次劑量 75 克)，而對照組接受等體積的等張食鹽水注射。觀察主要療效指標為透析前收縮壓扣除透析中最低收縮壓的差值；而次要療效指標為透析中低血壓發生率，定義為前述差值達 20mmHg。結果顯示接受甘露醇治療組別其收縮壓下降差值呈現降低趨勢但未達顯著差異 (25% 與 43%)，但透析中低血壓發生率下降達顯著差異。

上述兩個臨床試驗使用靜脈注射甘露醇患者相較於未使用甘露醇組別皆沒有不良反應報告。且隨機雙盲前導試驗⁷中針對心肌受損、心衰竭、腎損傷的指標皆沒有顯著差異。未來之研究或可進一步測量甘露醇之血中殘餘量、以

表一、過去針對靜脈注射甘露醇使用於血液透析患者影響其血壓、血漿滲透壓、與藥物動力學相關研究²

研究名稱 / 發表年份	研究目標	研究類型	研究族群與研究區間	研究方法	研究結果與安全性
Causland et al. (2019) ⁷	評估靜脈注射甘露醇與等體積生理食鹽水，對於透析中血壓影響與透析中低血壓發生率	隨機分派雙盲試驗	共 52 位因急性腎損傷或慢性腎臟病惡化而進行初次透析患者，於 2012/08 至 2016/03，共分析 156 次透析過程	Mannitol vs normal saline	平均收縮壓下降： 15±11mmHg (甘露醇組) 19±16mmHg (對照組) <i>p</i> =0.3 甘露醇組有較低比例的透析中低血壓發生率，OR=0.38, <i>p</i> =0.05 不良事件發生率於實驗組與對照組分別為 68% 與 66.7%，其中最常見為高血壓與噁心
Causland et al. (2012) ⁶	觀察於規則血液透析患者，常規給予靜脈注射甘露醇對於透析中血壓的影響	觀察性試驗 雙醫學中心	共 102 位因急性腎損傷或慢性腎臟病惡化而進行初次透析患者於 2010/03-2010/12，共分析 278 次透析過程	Mannitol vs no intervention	給予甘露醇組別有較高的透析中最低收縮壓，兩組差異 5.4mmHg, <i>p</i> =0.03 給予甘露醇組別有較低的收縮壓下降，Log(drop in SBP)=-0.29, <i>p</i> =0.03 研究中並未針對不良反應做系統性分析，但無明顯不良反應紀錄
Hothi et al. (2009) ¹²	在容易透析中低血壓的兒童，評估分續透析、靜脈注射甘露醇、與口服腎上腺素致效劑 (midodrine) 的臨床效果	非隨機對照研究	共 6 位介於 7 到 16 歲且過去易發生透析中低血壓的兒童患者於 2005/09-2006/04，共分析 8 個月內 399 次透析過程	Mannitol vs no mannitol	使用靜脈注射甘露醇有較低的透析中症狀發生率：OR=0.44, <i>p</i> <0.05 使用靜脈注射甘露醇有較低比率因透析中低血壓而需使用輸液復甦或終止透析：OR=0.56, <i>p</i> <0.05 文中並未提及 mannitol 使用相關副作用紀錄

表一、過去針對靜脈注射甘露醇使用於血液透析患者影響其血壓、血漿滲透壓、與藥物動力學相關研究² (續)

研究名稱 / 發表年份	研究目標	研究類型	研究族群與研究區間	研究方法	研究結果與安全性
Henrich et al. (1980) ¹³	測試五種透析方式對於血漿滲透壓的影響	非隨機對照研究	於 1979 年，共分析 6 位慢性血液透析患者 (平均透析 40 個月)	Hypertonic mannitol vs isotonic mannitol vs no intervention	給予高滲透壓甘露醇能顯著減少透析中血漿滲透壓下降。下列數值分別為透析前與透析開始後 2 小時所測量數據： 高滲透壓甘露醇組： 301 vs 298，無顯著差異 等滲透壓甘露醇組： 306 vs 290, $p < 0.005$ 未給予任何輸液： 308 vs 288, $p < 0.001$ 文中並未提及 mannitol 使用相關副作用紀錄
Emili et al. (1999) ¹⁴	以漸進式治療流程，嘗試取代單純以靜脈注射白蛋白反轉透析中低血壓	非隨機對照研究	於 1994/12-1995/03，共 442 位慢性血液透析患者、或急性腎衰竭開始血液透析患者，四個月內共 2559 次血液透析過程	protocol-based treatment for IDH: saline infusion, then mannitol if not improved, then albumin if not improved	有 24% 血液透析治療過程發生透析中低血壓 其中 92% 透過食鹽水輸注改善，3% 透過甘露醇注射改善，3% 透過白蛋白注射改善。此漸進式治療流程可成功治療大部分透析中低血壓，且降低白蛋白使用量 文中並未提及 mannitol 使用相關副作用紀錄
Swamy et al. (1979) ¹¹	研究甘露醇於透析患者體內之藥物動力學	非隨機對照研究	慢性血液透析患者 (至少 6 個月) 共 49 人，研究區間約 1979 年 (詳細日期不明)	Mannitol during dialysis	靜脈注射甘露醇可藉由血液透析移除，其清除率約略等於同樣一組人工腎臟的肌酐廓清率。然仍有部分甘露醇體內殘留且殘留量隨時間趨於穩定。目前對於其臨床影響所知有限且未有 mannitol 使用相關副作用紀錄。

及紀錄可能之副作用。

甘露醇於透析中低血壓與其他藥物之比較

對照現今常見用於治療透析中低血壓的方式，皆須審慎評估患者狀況且各自包含其副作用與缺點。

葡萄糖靜脈推注可增加血中滲透壓並達到快速且短暫提升血壓的效果，但容易快速增加血糖濃度，較不適合血糖過高或糖尿病控制不佳的患者。輸液復甦可快速增加血管內容積並反轉低血壓，但對於體液過載的患者可能惡化病情並增加後續超過濾與體液調控難度。口服

甲型腎上腺素受體致效劑如邁妥林 (midodrine) 等，效果較為緩慢。靜脈注射腎上腺素受體致效劑如正腎上腺素的使用，對於門診透析患者較為不便，且增加靜脈炎與肢端缺血的風險。

靜脈注射甘露醇能藉由提升血漿滲透壓而維持透析中細胞內外水分平衡而達到穩定血壓效果，其方便性優於靜脈注射正腎上腺素，且無上述各項治療之副作用。安全性部分，其應用於非透析中低血壓適應症之臨床患者，罕見嚴重副作用相關報告。於表一中所列過去於血液透析患者使用靜脈甘露醇之研究亦未有嚴重不良反應紀錄。但考量甘露醇之生理機制，近期研究仍將透析前低血鈉患者、急性心肌梗

表二、目前臨床常見用於處置透析中低血壓之方法分析比較

	作用機轉	效果	副作用 / 缺點	方便性
口服甲型腎上腺素致效劑 如：邁妥林 (midodrine) ¹²	增加血管收縮	+	生效緩慢	++++
葡萄糖靜脈推注 ³	增加血漿溶質，改變細胞內外水分平衡	++	血糖增加，血糖過高 / 不穩定者 不適用	++
輸液復甦 ³	直接增加血管內容積	+++	易惡化體液過載	++
靜脈注射腎上腺素 ¹⁵	增加血管收縮	++++	靜脈炎 肢端缺血與缺血性器官損傷	+
降低透析效率 (如：EDD mode) ¹⁶	減緩溶質移除，降低血漿與組織間滲透壓梯度	++	水分與代謝廢物移除緩慢	+++
靜脈注射甘露醇 ⁷	增加血漿滲透壓，增加血管收縮與血管內容積	++	些微殘留，長期影響不明	++

塞、嚴重體液過載、不穩定型心律不整、急性中風與癲癇、因血壓過低已使用升壓藥物等患者排除收案，應可視為相對禁忌症。靜脈注射甘露醇其少量殘留是否造成副作用仍待後續研究結果驗證。各項藥物比較如表二。

結論

綜上所述，透析中低血壓與血液透析患者預後息息相關，但現今相對應的治療策略仍有不足。靜脈注射甘露醇被大量使用於血液透析患者預防透析不平衡症候群，初次透析族群其透析中依隨機分派實驗^{6,7}顯示，於給予 0.25g/kg/hr 之靜脈注射甘露醇可預防透析中低血壓之產生，長期透析族群亦可透過類似病生理機轉參考使用。靜脈注射甘露醇安全性佳，然仍須注意如過敏與電解質不平衡等可能副作用。

靜脈注射甘露醇用於預防透析中低血壓前景可期，但目前證據尚不完整，有待更進一步研究證實。

利益衝突

本篇文章未有接受任何來源之贊助，且無應揭露之利益衝突。

參考資料

1. Kanbay M, Ertuglu LA, Afsar B, et al. An update review of intradialytic hypotension: Concept, risk factors, clinical implications and management. *Clin Kidney J*

2020;13(6):981-93.

- Nguyen T, Veltchev K, Nguyen TV. Mannitol role in the management of intradialytic hypotension. *Am J Ther* 2020;27(5):e450-4.
- Shimizu K, Kurosawa T, Sanjo T. Effect of hyperosmolality on vasopressin secretion in intradialytic hypotension: A mechanistic study. *Am J Kidney Dis* 2008;52(2):294-304.
- Stefánsson BV, Brunelli SM, Cabrera C, et al. Intradialytic hypotension and risk of cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(12):2124-32.
- Jansen MA, Hart AA, Korevaar JC, et al. Predictors of the rate of decline of residual renal function in incident dialysis patients. *Kidney Int* 2002;62(3):1046-53.
- Mc Causland FR, Prior LM, Heher E, Waikar SS. Preservation of blood pressure stability with hypertonic mannitol during hemodialysis initiation. *Am J Nephrol* 2012;36(2):168-74.
- Mc Causland FR, Claggett B, Sabbiseti VS, Jarolim P, Waikar SS. Hypertonic mannitol for the prevention of intradialytic hypotension: A randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2019;74(4):483-490.
- Mc Causland FR, Waikar SS. Association of predialysis calculated plasma osmolality with intradialytic blood pressure decline. *Am J Kidney Dis* 2015;66(3):499-506.
- Mistry K. Dialysis disequilibrium syndrome prevention and management. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2019;12:69-77.
- Rodrigo F, Shideman J, McHugh R, Buselmeier T, Kjellstrand C. Osmolality changes during hemodialysis. Natural history, clinical correlations, and influence of dialysate glucose and intravenous mannitol. *Ann Intern Med* 1977;86(5):554-61.
- Swamy AP, Cestero RV. Mannitol and maintenance hemodialysis. *Artif Organs* 1979;3(2):116-9.
- Hothi DK, Harvey E, Goia CM, Geary D. The value of sequential dialysis, mannitol and midodrine in managing children prone to dialysis failure. *Pediatr Nephrol* 2009;24(8):1587-91.
- Henrich WL, Woodard TD, Blachley JD, Gomez-Sanchez C,

- Pettinger W, Cronin RE. Pettinger and R. E. Cronin, Role of osmolality in blood pressure stability after dialysis and ultrafiltration. *Kidney Int* 1980;18(4):480-8.
14. Emili S, Black NA, Paul RV, Rexing CJ, Ullian ME. A protocol-based treatment for intradialytic hypotension in hospitalized hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33(6):1107-14.
15. Hamzaoui O, Scheeren TWL, Teboul JL. Norepinephrine in septic shock: When and how much? *Curr Opin Crit Care* 2017;23(4):342-7.
16. Kumar VA, Craig M, Depner TA, Yeun JY. Extended daily dialysis: A new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit. *Am J Kidney Dis* 2000;36(2):294-300.

Intravenous Mannitol as a Prevention of Intra-Dialytic Hypotension

Chan-Han Hu, Chih-Hen Yu, Junne-Ming Sung

Department of Internal Medicine, Medical College, National Cheng-Kung University

Intradialytic hypotension is a common complication during hemodialysis. The incidence varies from 8 to 40 percent according to different definitions and researches. It may cause symptoms and break medical adhesion. Further, intradialytic hypotension had strong correlation to clinical outcomes, such as overall mortality and cardiovascular mortality. It could also lead to end-organ damage, loss of residual renal function, and cardiovascular comorbidities. Intradialytic hypotension was believed to be contributed from various pathophysiology, such as excess fluid removal, inadequate vascular tone, cardiac output decompensation, or rapid osmotic change. It's known that maintenance of plasma osmolality lower the risk of intradialytic hypotension. Plasma osmolality carries an important role in managing intravascular and interstitial fluid balance. Several therapeutic intervention based on the knowledge above had been applied to reduce the incidence of intradialytic hypotension. Mannitol, an agent increasing serum osmolality largely, is a common drug which was widely used in medical conditions such as control of high intracranial pressure and prevention of dialytic disequilibrium syndrome. Mannitol administration is able to maintain plasma osmolality, even during hemodialysis. Moreover, clinical trials of mannitol had showed its effectiveness of prevention of intradialytic hypotension. Besides, other intervention, such as midodrine or reducing efficacy of dialysis, still had their own limitations and adverse effects. Thus, this review on mannitol may offer an additional option for clinician in managing the intractable intradialytic hypotension.