

¹Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu

²Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu

³Oddział Dzienny Opieki Kardiologicznej ZOZ Nowe Miasto w Poznaniu

Wpływ L-karnityny na masę lewej komory serca, jej funkcję skurczową i rozkurczową, profil dobowy ciśnienia tętniczego i zmienność rytmu zatokowego u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek poddanych hemodializoterapii

Influence of L-carnitine on left ventricular mass, it's systolic and diastolic function, circadian blood pressure profile and heart rate variability in chronic renal failure patients undergoing hemodialysis therapy

Summary

Background The aim of our study was to evaluate the influence of L-carnitine treatment on the left ventricular mass, it's systolic-diastolic function, exercise capacity and blood pressure.

Material and methods The study was performed in 20 patients (11 females, 9 males) mean age 52.10 ± 15.72 years, duration of hemodialysis therapy 33.84 ± 20.41 months. Patients obtained L-carnitine (Carnivit) orally at the daily dose 4×250 mg during the following 6 months. Before and after the treatment in all patients echocardiography, treadmill stress test, ECG, 24-hour blood pressure monitoring and 24-hour ECG monitoring and carnitine serum levels were evaluated. The control group consisted of 10 patients (5 females, 5 males, mean age 50.23 ± 18.10 years,

duration of hemodialysis therapy 41.2 ± 23.12 months) with crf and without L-carnitine treatment. In those patients echocardiography, treadmill stress test and carnitine serum levels were evaluated.

Results The second control grup consisted of 30 age and sex-matched healthy subjects (18 females, 12 males, mean age 41.2 ± 18.6 years). After 6 months of L-carnitine treatment left ventricular mass (LVM), relative wall thickness (RWT), posterior wall thickness (PWT) and interventricular septum (IVS) were significantly ($p < 0.05$) decreased. Systolic and diastolic left ventricular function significantly improved, isovolumic relaxation time (IVRT) significantly ($p < 0.05$) decreased and ejection fraction (LVEF) increased. Exercise capacity measured during treadmill stress test improved, patients in NYHA II/III class were improved to NYHA II. The correlations between carnitine serum levels and PW, IVS, RWT, time and load during exercise treadmill stress test confirm the positive influence of L-carnitine treatment on regression of left ventricular hypertrophy as well as on it's systolic-diastolic function and exercise capacity.

Adres do korespondencji:
prof. AM dr hab. med. Maria Wanic-Kossowska
Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Akademii Medycznej
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

 Copyright © 2005 Via Medica, ISSN 1428-5851

Conclusion L-carnitine treatment has no influence on blood pressure, ischemic changes in ECG examination and heart rate variability.

key words: chronic renal failure, hemodialysis, L-carnitine
Arterial Hypertension 2005, vol. 9, no 2, pages 103–111.

Wstęp

Przerost lewej komory serca (LVH, *left ventricular hypertrophy*), choroba niedokrwienna serca i nadciśnienie tętnicze to najczęstsze powikłania układu sercowo-naczyniowego obserwowane u chorych z przewlekłą chorobą nerek. Śmiertelność z powodu powikłań sercowo-naczyniowych towarzyszących przewlekłej niewydolności nerek jest bardzo wysoka w tej grupie chorych i wynosi ponad 60% [1, 2].

L-karnitynę, jak i propionilo-L-karnitynę uznaje się za leki kardioprotekcyjne, które poprzez wpływ na metabolizm kardiomiocytów zmniejszają LVH, korzystnie wpływają na funkcję skurczowo-rozkurczową i zmniejszają kliniczne oraz biochemiczne następstwa niedokrwienia [3, 4].

Substytucyjne leczenie L-karnityną szczególnie chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, u których stężenie karnityny jest niskie, poprawia metabolizm energetyczny kardiomiocytów, wzbogacając je w ATP, co sprawia, że LVH ulega regresji oraz poprawia się jej funkcja skurczowa i rozkurczowa [5]. Leczenie karnityną równoważy wewnątrzmitochondrialne stężenie wolnego koenzymu A (CoA) w stosunku do acetylo-CoA. Nadmiar acetylo-CoA powstały przy nasilonej oksydacji kwasów tłuszczowych spowodowanej ich zwiększonym napływem, na przykład w przypadku niedokrwienia, powoduje zablokowanie enzymatycznego kompleksu dehydrogenazy pirogronianowej. Prowadzi to do drastycznego zmniejszenia utleniania glukozy w mitochondriach i równoczesnego wzrostu beztlenowej glikolizy, w wyniku której powstają mleczany. Substytucyjne uzupełnianie niedoborów karnityny, powodując stałe odtwarzanie wolnego CoA, przywraca równowagę pomiędzy acetylo-CoA powstałym z utleniania kwasów tłuszczowych, jak i tlenowej glikolizy i równocześnie hamuje proces beztlenowej glikolizy. W sytuacji znacznego niedokrwienia mięśnia sercowego leczenie karnityną sprawia, że nasila się utlenianie glukozy, a zmniejsza się oksydacja kwasów tłuszczowych. W wyniku tych procesów powstaje wprawdzie mniej energii — ATP, dzięki czemu jednak mniejsze jest zużycie komórkowe tlenu, które łagodzi skutki niedokrwienia. Z powyższych względów karnityna

zyskała miano leku kardioprotekcyjnego w leczeniu choroby niedokrwiennej serca [6].

Celem badania podjętego przez autorów niniejszej pracy była ocena wpływu substytucyjnego leczenia L-karnityną na wybrane parametry funkcji układu krążenia u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek poddanych przewlekłej hemodializoterapii. Szczegółowym celem pracy była analiza anatomicznych i hemodynamicznych parametrów lewej komory serca, ocena wydolności wysiłkowej oraz zmienności dobowej ciśnienia tętniczego pod wpływem stosowanego leku.

Materiał i metody

Badania wykonywano w Katedrze i Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu oraz na Oddziale Dziennym Diagnostyki Kardiologicznej ZOZ Nowe Miasto w Poznaniu. Do badań zakwalifikowano losowo 20 chorych (11 kobiet, 9 mężczyzn, średnia wieku $52,10 \pm 15,72$ roku, średni czas leczenia dializacyjnego $33,84 \pm 20,41$ miesiąca). Wdrożenie leczenia L-karnityną było próbą otwartą, chorzy byli poinformowani o rodzaju stosowanego leku, uzyskano zgodę Terenowej Komisji Etyki Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Poznaniu. Chorzy otrzymywali preparat Carnivit produkcji Zakładów Farmaceutycznych Polfa-Kutno, który w 1 tablecie zawiera 370 mg winianu L-karnityny, co odpowiada 250 mg L-karnityny. Chorzy przez 6 miesięcy otrzymywali 1 g L-karnityny dziennie w dawce podzielonej 4×250 mg przed posiłkiem.

Badani chorzy byli w stabilnym stanie klinicznym, bez klinicznych cech choroby niedokrwiennej serca.

U wszystkich chorych przed i po leczeniu Carnivitem wykonywano badanie echokardiograficzne, elektrokardiograficzną próbę wysiłkową na bieżni według protokołu Bruce'a, spoczynkowe 12-odprowadzeniowe badanie EKG, 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego oraz 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera. Przed leczeniem Carnivitem i po nim oznaczano w surowicy stężenie wolnej i całkowitej L-karnityny; przed leczeniem wykonywano podstawowe badania laboratoryjne. Oprócz preparatu Carnivit chorzy otrzymywali leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (enalapril w średniej dawce 10 mg), antagonistów wapnia (nitrendipinę w średniej dawce 10 mg) oraz węglan wapnia (średnio 3 g/d.) i erytropoetynę (średnio 100 j./kg/mc. po każdej hemodializie). Charakterystykę chorych oraz wyniki podstawowych badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli I.

Tabela I. Kliniczne dane 20 chorych z przewlekłą niewydolnością nerek poddanych hemodializie leczonych L-karnityną**Table I.** Patient and clinical data

Dane	Uzyskane wartości		
Wiek (lata)	52,10 ± 15,72		
Czas dializowania (miesiące)	33,84 ± 20,41		
Czas obserwacji (miesiące)	6 miesięcy		
BSA	1,76 ± 0,15		
BMI [kg/m ²]	23,61 ± 4,67		
Stężenie karnityny całkowitej [μmol/l]	Przed leczeniem	Po leczeniu	Norma
	6,14 ± 2,73*	11,88 ± 4,01*	42–85
Stężenie karnityny wolnej [μmol/l]	3,08 ± 2,16*	7,2 ± 4,44*	35–70

± odchylenie standardowe; BSA, *body surface area*, pole powierzchni ciała
*p < 0,05 w stosunku do normy

Grupę kontrolną, dla porównania wyników leczenia L-karnityną, stanowiło 10 chorych z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych długotrwale zabiegami hemodializ, u których nie stosowano preparatu Carnivit (5 kobiet i 5 mężczyzn, średnia wieku 50,23 ± 18,10 roku, średni czas leczenia dializacyjnego 41,2 ± 23,12 miesiąca), u których na początku obserwacji i po 6 miesiącach wykonano badanie echokardiograficzne i elektrokardiograficzną próbę wysiłkową na bieżni według protokołu Bruce'a oraz oznaczano w surowicy stężenie karnityny wolnej i całkowitej.

Grupę kontrolną, dla porównania uzyskanych wyników badań, stanowiło 30 zdrowych ochotników (12 mężczyzn, 18 kobiet, średnia wieku 41,2 ± 18,6 roku), u których wykonywano badanie echokardiograficzne, 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego oraz 24-godzinne badanie EKG metodą Holtera.

U każdego chorego zabiegi hemodializ wykonywano 3 razy w tygodniu przez 5 godzin, przez okres co najmniej ostatnich 6 miesięcy. W czasie obserwacji zabiegi wykonywane były zawsze w tych samych warunkach, tzn. tego samego dnia i o tej samej godzinie. Stosowano dializatory kapilarne firmy Fresenius, przepływ płynu dializacyjnego wynosił 500 ml/min, przepływ krwi wynosił średnio 200 ml/min. Stosowano jeden rodzaj płynu dializacyjnego z buforem wodorowęglanowym o stężeniu 35 mEq/l wodorowęglanów.

Analiza statystyczna obejmowała badanie różnic między zmiennymi za pomocą testu *t*-Studenta. Hipotezę o normalności rozkładu badanych cech weryfikowano za pomocą testu normalności Shapiro-Wilka [6]. Badano zależności między zmiennymi za pomocą współczynnika korelacji *r* Pearsona. Przyjęto poziom istotności *p* < 0,05. Obliczenia wykonywano przy użyciu pakietu Statistica v. 4.5 [6].

Wyniki

Na podstawie badania echokardiograficznego u wszystkich chorych wykazano LVH. Średni wymiar tylnej ściany lewej komory (PW, *posterior wall*) w rozkurczu przed leczeniem wynosił 1,20 ± 0,5 cm, po leczeniu był nieistotnie statystycznie niższy i wynosił 1,12 ± 0,14 cm. Średnia grubość przegrody międzykomorowej (IVS, *interventricular septum*) w rozkurczu przed leczeniem wynosiła 1,31 ± 0,21 cm, po leczeniu była istotnie statystycznie niższa (*p* < 0,05) i wynosiła 1,09 ± 0,17 cm. Masa mięśnia lewej komory (LVM, *left ventricular mass*) (łącznie u kobiet i mężczyzn) przed leczeniem wynosiła 291,70 ± 105,65 g, po leczeniu była istotnie statystycznie niższa (*p* < 0,05) i wynosiła 263,94 ± 81,04 g. Wskaźnik masy lewej komory (LVMI, *left ventricular mass index*) (łącznie u kobiet i mężczyzn) przed leczeniem wynosił 166,27 ± 27,25 g/m², po leczeniu był istotnie statystycznie niższy (*p* < 0,05) i wynosił 151,11 ± 50,25 g/m². Względna grubość ścian lewej komory (RWT, *relative wall thickness*) przed leczeniem wynosiła 0,53 ± 0,12, po leczeniu była istotnie statystycznie niższa (*p* < 0,05) i wynosiła 0,44 ± 0,07. Wyniki przedstawiono w tabeli II.

Objętość końcowo-rozkurczowa lewej komory (LVEDV, *left ventricular end-diastolic volume*) przed leczeniem wynosiła 90,98 ± 15,72 ml/m², po leczeniu była istotnie statystycznie niższa (*p* < 0,05) i wynosiła 76,01 ± 15,42 ml/m². Objętość końcowo-skurczowa lewej komory (LVESD, *left ventricular end-systolic volume*) przed leczeniem wynosiła 43,01 ± 13,61 ml/m², po leczeniu nie zmieniła się i wynosiła 42,63 ± 12,41 ml/m². Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) przed leczeniem wynosiła 50,94 ± 10,77%, po leczeniu

Tabela II. Wyniki badania echokardiograficznego u 20 chorych z przewlekłą niewydolnością nerek poddanych hemodializie — przed leczeniem L-karnityną i po nim

Table II. Results of echocardiographic examination in 20 chronic renal failure patients undergoing hemodialysis treated by L-carnitine

Badane wartości	Wartości przed leczeniem	Wartości po leczeniu	Wartości grupy kontrolnej
PW [cm]	1,20 ± 0,50*	1,12 ± 0,14*	0,99 ± 0,16
IVS [cm]	1,31 ± 0,21*	1,09 ± 0,17*	0,94 ± 0,13
LVM [g] (K+M)	291,70 ± 105,65*	263,94 ± 81,04*	135,7 ± 31,3
LVMi [g/m ²] (K+M)	166,27 ± 27,25*	151,11 ± 50,25*	104,7 ± 29,8
RWT	0,53 ± 0,12*	0,44 ± 0,07*	0,41 ± 0,06
LVEDV [ml/m ²]	90,98 ± 15,72*	76,01 ± 15,42*	54,03 ± 15,68
LVESV [ml/m ²]	43,01 ± 13,61*	42,63 ± 12,41	26,39 ± 11,66
LVEF (%)	50,94 ± 10,77	53,50 ± 10,64	62,2 ± 6,8
IVRT [ms]	114,50 ± 18,05*	100,50 ± 17,61*	88,9 ± 13,9

Objaśnienia skrótów w tekście.

± odchylenie standardowe

*p < 0,05 w stosunku do wartości po leczeniu i do wartości grupy kontrolnej

Tabela III. Wyniki badania echokardiograficznego u 10 chorych z przewlekłą niewydolnością nerek poddanych hemodializie, nieleczonych L-karnityną — 6 miesięcy obserwacji

Table III. Results of echocardiographic examination in 10 chronic renal failure patients undergoing hemodialysis not treated by L-carnitine

Badane wartości	Wartości przed obserwacją	Wartości po 6 miesiącach	Wartości grupy kontrolnej
PW [cm]	1,19 ± 0,10	1,08 ± 0,14	0,99 ± 0,16
IVS [cm]	1,20 ± 0,20*	1,19 ± 0,18*	0,94 ± 0,13
LVM [g] (K+M)	291,70 ± 105,65*	283,94 ± 81,04*	135,7 ± 31,3
LVMi [g/m ²] (K+M)	125,90 ± 52,24*	124,90 ± 40,10*	104,7 ± 29,8
RWT	0,48 ± 0,06*	0,45 ± 0,08*	0,41 ± 0,06
LVEDV [ml/m ²]	84,90 ± 17,1*	84,10 ± 24,00*	54,03 ± 15,68
LVESV [ml/m ²]	34,30 ± 12,60*	38,60 ± 11,10*	26,39 ± 11,66
LVEF (%)	59,20 ± 10,04*	54,10 ± 6,70*	62,2 ± 6,8
IVRT [ms]	118,10 ± 10,90*	110,00 ± 12,30*	88,9 ± 13,9

Objaśnienia skrótów w tekście.

± odchylenie standardowe

*p < 0,05 w stosunku do wartości grupy kontrolnej

niu była nieistotnie statystycznie wyższa i wynosiła $53,50 \pm 10,64\%$. Czas trwania rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT, *isovolumic relaxation time*) przed leczeniem wynosił $114,50 \pm 18,05$ ms, po leczeniu był istotnie statystycznie krótszy ($p < 0,05$) i wynosił $100,50 \pm 17,61$ ms (tab. II).

Uzyskano następujące korelacje:

— ujemną między stężeniem karnityny całkowitej a grubością IVS — $r = -0,677$ ($p < 0,002$);

— ujemną między stężeniem karnityny całkowitej a grubością PW — $r = -0,461$ ($p < 0,04$);

— ujemną między stężeniem karnityny całkowitej a wartością RWT — $r = -0,679$ ($p < 0,001$);

— ujemną między stężeniem karnityny całkowitej a IVRT — $r = -0,463$ ($p < 0,04$).

W tabeli III przedstawiono charakterystykę echokardiograficzną chorych nieleczonych L-karnityną. Masa lewej komory, PW i IVS i parametry funkcji

skurczowo-rozkurczowej nie zmieniły się w czasie 6-miesięcznej obserwacji.

Wyniki badania spoczynkowego EKG

U 8 chorych wystąpiło obniżenie odcinka ST o 1 mm w odprowadzeniach V5-V6, stan ten nie zmienił się po 6 miesiącach leczenia L-karnityną, a także nie powodował bólu wieńcowego. Woltaż załamka S w odprowadzeniu V3 wynosił $1,12 \pm 0,29$ mV, załamka R w odprowadzeniu AVL $0,41 \pm 0,29$ mV, suma SV3 + RaVL wynosiła $1,53 \pm 1,55$ mV, co według klasyfikacji Cornell nie upoważniało do rozpoznania LVH.

Wyniki elektrokardiograficznej próby wysiłkowej

Średni czas trwania próby wysiłkowej przed leczeniem wynosił $387,54 \pm 181,39$ s, po leczeniu wydłużył się istotnie statystycznie ($p < 0,05$) i wynosił $472,66 \pm 200,03$ s. Wartość obciążenia przed leczeniem wynosiła $6,81 \pm 2,45$ MET, co klasyfikowało chorych do II/III klasy wydolności krążenia według NYHA; po leczeniu wzrosła istotnie statystycznie ($p < 0,05$) i wynosiła $8,55 \pm 3,06$ MET, co klasyfikowało chorych do II klasy wydolności krążenia według NYHA.

Przed leczeniem próbę wysiłkową przerwano u 12 pacjentów (60%) z powodu bólu i zmęczenia kończyn dolnych, u 4 (20%) z powodu wzrostu ciśnienia tętniczego i limitu tętna, u żadnego chorego próby wysiłkowej nie przerwano z powodu wystąpienia bólu dławicowego i obniżenia odcinka ST. U 4 chorych (20%) próba została zakończona bez powikłań.

Po leczeniu próba wysiłkowa została przerwana z powodu bólu i zmęczenia kończyn dolnych u 8 chorych (40%), z powodu wzrostu ciśnienia tętniczego i limitu tętna u 4 chorych (20%), u 8 chorych (40%) próba została zakończona bez powikłań.

Uzyskano następujące korelacje:

— dodatnią między stężeniem karnityny całkowitej w surowicy a czasem trwania próby wysiłkowej — $r = 0,585$ ($p < 0,05$);

— dodatnią między stężeniem karnityny całkowitej w surowicy a wartością obciążenia MET — $r = 0,487$ ($p < 0,05$).

W grupie 10 chorych z przewlekłą niewydolnością nerek nieleczonych L-karnityną średni czas trwania próby wysiłkowej wynosił $402,17 \pm 185,6$ s, wartość obciążenia $7,21 \pm 2,95$ MET, co klasyfikowało chorych do II/III klasy według NYHA. Próbę przerwano z powodu bólu kończyn dolnych u 6 chorych, u 2 chorych próbę przerwano z powodu wzrostu ciśnienia tętniczego, 2 pacjentów ukończyło próbę bez powikłań. Po 6 miesiącach obserwacji czas trwania próby wysiłkowej nie uległ istotnej zmianie i wynosił $398,17 \pm 201,15$ s, wartość obciążenia nie zmieniła się istotnie i wynosiła $7,35 \pm 3,45$ MET, zatem wydolność serca nie zmieniła

się i nadal pozostawała w klasie II/III według NYHA. Próbę przerwało 5 chorych z powodu bólu i zmęczenia kończyn dolnych, 3 nie ukończyło próby z powodu wzrostu ciśnienia tętniczego i limitu tętna, 2 chorych ukończyło próbę bez powikłań. Nie obserwowano poprawy wydolności serca w klasie NYHA.

Wyniki 24-godzinnego pomiaru ciśnienia tętniczego

U 18 chorych ciśnienie tętnicze było podwyższone, u 2 pozostałych było prawidłowe. Średnie dobowe skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP, *systolic blood pressure*) wynosiło $133,0 \pm 16,60$ mm Hg, a rozkurczowe (DBP, *diastolic blood pressure*) $82,06 \pm 14,63$ mm Hg, obie wartości były istotnie statystycznie wyższe ($p < 0,05$) w stosunku do wartości uzyskanych w grupie kontrolnej ($120,30 \pm 8,0$ mm Hg, $73,8 \pm 6,7$ mm Hg). Wartość dziennego SBP wynosiła $135,40 \pm 15,55$ mm Hg, dziennego DBP $82,06 \pm 13,82$ mm Hg, obie wartości były istotnie statystycznie wyższe ($p < 0,05$) od wartości w grupie kontrolnej ($120,3 \pm 8,0$ mm Hg, $73,8 \pm 6,7$ mm Hg). Wartość nocnego SBP wynosiła $128,53 \pm 19,82$ mm Hg, nocnego DBP $77,20 \pm 16,59$ mm Hg, obie wartości były istotnie statystycznie wyższe od wartości uzyskanych w grupie kontrolnej ($108,10 \pm 8,30$ mm Hg, $61,1 \pm 6,20$ mm Hg). Spadek dziennonocny SBP wynosił $6,88 \pm 4,94\%$, DBP $6,67 \pm 7,09\%$; uzyskane wartości były istotnie statystycznie niższe ($p < 0,05$) od wartości z grupy kontrolnej (10%) i wszystkich chorych określono mianem *non-dippers*. Po leczeniu L-karnityną wartości SBP i DBP całodobowego, dziennego i nocnego, jak również spadek dziennonocny SBP i DBP nie uległy istotnym zmianom (tab. IV).

Wyniki całodobowego badania elektrokardiograficznego metodą Holtera

Średnia częstość rytmu serca wynosiła $80,22 \pm 7,22$ uderzeń/minutę. Obniżenie odcinka ST o 1 mm w odprowadzeniach V5-V6, które nie wywoływało bólu wieńcowego, obserwowano u 8 chorych. Dodatkowe pobudzenia nadkomorowe wystąpiły u 3 pacjentów, zaś arytmie pochodzenia komorowego u 2 chorych. Analiza czasowa zmienności rytmu zatokowego wykazała, iż wartość SDNN (odchylenie standardowe z wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego) wynosiła $98,26 \pm 23,44$ ms, pNN50 (odsetek odstępów RR różniących się od poprzedniego o więcej niż 50 ms) $2,27 \pm 3,67\%$, rMSSD (pierwiastek średniej kwadratów różnic długości sąsiadujących odstępów RR) wynosiła $22,66 \pm 13,75$ ms. Wszystkie badane wartości były istotnie statystycznie niższe ($p < 0,05$) w stosunku do wartości uzyskanych w grupie kontrolnej ($145,10 \pm 39,10$ ms, $19,9 \pm 0,94\%$, $27,01 \pm 7,5$ ms). Badane wartości nie zmieniły się istotnie po leczeniu L-karnityną (tab. V).

Tabela IV. Wyniki całodobowego pomiaru ciśnienia tętniczego u 20 chorych z przewlekłą niewydolnością nerek poddanych hemodializie — przed leczeniem L-karnityną i po nim**Table IV.** Results of 24-hour blood pressure monitoring in 20 chronic renal failure patients undergoing hemodialysis treated by L-carnitine

Badane wartości	Wartości przed leczeniem	Wartości po leczeniu	Wartości grupy kontrolnej
SBP średnie [mm Hg]	133,00 ± 16,60*	132,62 ± 14,67*	116,50 ± 7,70
DBP średnie [mm Hg]	82,06 ± 14,63*	84,01 ± 13,73*	69,20 ± 5,20
SBP dzienne [mm Hg]	135,40 ± 15,55*	132,57 ± 14,98*	120,30 ± 8,80
DBP dzienne [mm Hg]	82,06 ± 13,82*	78,90 ± 14,15*	73,80 ± 6,70
SBP nocne [mm Hg]	128,53 ± 19,82*	118,45 ± 20,08*	108,10 ± 8,30
DBP nocne [mm Hg]	77,20 ± 16,59*	73,42 ± 14,65*	61,10 ± 6,20
Zmienność SBP (%)	6,88 ± 4,94*	6,35 ± 4,36*	10
Zmienność DBP (%)	6,67 ± 7,09*	6,62 ± 6,58*	10

Objaśnienia skrótów w tekście.

± odchylenie standardowe

*p < 0,05 w stosunku do wartości grupy kontrolnej

Tabela V. Wyniki całodobowego pomiaru EKG metodą Holtera u 20 chorych z przewlekłą niewydolnością nerek poddanych hemodializie — przed leczeniem L-karnityną i po nim**Table V.** Results of 24-hour ECG monitoring (Holter) in 20 chronic renal failure patients undergoing hemodialysis treated by L-carnitine

Badane wartości	Wartości przed leczeniem	Wartości po leczeniu	Wartości grupy kontrolnej
HR (uderzenia/min)	80,22 ± 7,22	84,13 ± 8,10	60–90
SDNN [ms]	98,26 ± 23,44*	95,45 ± 21,12*	145,10 ± 39,00
PNN50 (%)	2,27 ± 3,67*	2,23 ± 3,76*	19,9 ± 0,94
RMSSD [ms]	22,66 ± 13,75	21,34 ± 13,23	27,01 ± 7,50

Objaśnienia skrótów w tekście.

± odchylenie standardowe

*p < 0,05 w stosunku do wartości referencyjnych

Dyskusja

U wszystkich badanych chorych przed leczeniem L-karnityną występował przerost koncentryczny lewej komory serca oraz upośledzenie jej funkcji skurczowej i rozkurczowej. Po 6 miesiącach leczenia substytucyjnego L-karnityną istotnie statystycznie zmniejszyły się wymiary ścian lewej komory, jak również zmniejszyła się jej masa. Regresja LVH spowodowała poprawę jej funkcji rozkurczowej wyrażającą się skróceniem IVT, zmniejszeniem LVEDV, jak i funkcji skurczowej w postaci wzrostu frakcji wyrzutowej.

Wykazane jednocześnie korelacje pomiędzy stężeniem w surowicy karnityny wolnej i całkowitej a masą mięśnia lewej komory i grubością jej ścian pośrednio potwierdzają hipotezę, która zakłada, że niedobór karnityny u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek

może być jedną z przyczyn LVH. Wykazana natomiast korelacja między stężeniem karnityny całkowitej w surowicy a IVT lewej komory pośrednio sugeruje, że niedobór karnityny może wpływać na funkcję rozkurczową lewej komory. Podobne obserwacje poczynili Ferrari [7], Allard i wsp. [8], Monterllini i wsp. [9], którzy udokumentowali i potwierdzili korzystną rolę L-karnityny w regresji LVH, w poprawie jej kurczliwości oraz funkcji skurczowo-rozkurczowej. Autorzy podkreślają, iż obserwowane zmiany pod wpływem L-karnityny wynikają z jej bezpośredniego wpływu na metabolizm kwasów tłuszczowych i glukozy w mitochondriach kardiomiocytów.

Wyniki badań własnych autorów niniejszej pracy pośrednio zdają się potwierdzać przytoczone hipotezy. U chorych, u których nie stosowano L-karnityny, nie nastąpiła regresja LVH i nie poprawiła się jej funkcja skurczowo-rozkurczowa.

Obserwacje te znalazły wytłumaczenie w wynikach badań eksperymentalnych Schonekessa i wsp. [10]. Wykazały one, że u szczurów z przewlekłą niewydolnością nerek i LVH tkankowe stężenie karnityny jest bardzo niskie w porównaniu ze stężeniem karnityny u zdrowych zwierząt. W powyższym badaniu doświadczalnym izolowane serca perfundowano buforem zawierającym 1 mmol/l propionyl-L-karnityny (PLC), a następnie mierzono szybkość utylizacji substratów: glikolizę, utlenianie glukozy, utlenianie mleczanów i oksydację kwasów tłuszczowych. Jednocześnie oceniano produkcję ATP w każdej przemianie metabolicznej. Okazało się, że pod wpływem PLC w przerośniętym mięśniu sercowym wzrosło istotnie utlenianie glukozy i mleczanów, nieznacznie tylko wzrosła oksydacja kwasów tłuszczowych, a nie zmieniła się szybkość glikolizy. Produkcja ATP zwiększyła się o 64% z jednoczesną poprawą kurczliwości mięśnia sercowego i przywróceniem prawidłowej funkcji skurczowej.

Wyniki przedstawionych badań eksperymentalnych wykazują, iż typowym zjawiskiem zachodzącym w przerośniętym mięśniu sercowym jest rozprężenie procesu glikolizy i glikooksydacji. Prowadzi to nadprodukcji jonów H^+ , rozwoju kwasicy wewnątrzkomórkowej, która potęguje zaburzenia kurczliwości mięśnia sercowego [11]. W warunkach fizjologicznych sprzężenie glukozy z oksydacją glukozy powoduje, że glikoliza nie stanowi źródła protonów H^+ . W przypadku rozprężenia tego układu pirogroniany powstające w wyniku glikolizy przechodzą w mleczany i na tej drodze każda cząsteczka glukozy staje się źródłem dwóch jonów H^+ [12]. Funkcjonująca początkowo pompa sodowo-potasowa oraz wymienniki Na^+/H^+ i N^+/Ca^{++} stopniowo stają się niewydolne, zwiększa się wewnątrzkomórkowe gromadzenie jonów sodu i wapnia prowadząc do dalszych zaburzeń metabolicznych, a w konsekwencji do apoptozy kardiomiocytów i postępującego uszkodzenia funkcji mięśnia sercowego.

Wyniki badań, które na modelach doświadczalnego niedokrwienia u zwierząt wykazały kardioprotekcyjne działanie L-karnityny, zapoczątkowały próby jej stosowania w zespołach niedokrwienych u ludzi [13, 14]. U pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwinną serca stwierdzono zmniejszenie elektrokardiograficznych wykładników niedokrwienia w czasie próby wysiłkowej pod wpływem leczenia L-karnityną [13, 14]. Na podstawie wyników wielośrodkowych badań Illiceto i wsp. [15] wykazali, że u chorych po przebytych zawale serca L-karnityna może łagodzić skutki urazu niedokrwienego i poprawia kurczliwość mięśnia sercowego.

Analiza danych uzyskanych w badaniach własnych autorów w czasie próby wysiłkowej wykazała

istotne wydłużenie czasu trwania próby oraz zwiększenie obciążenia w czasie jej trwania. Wydolność serca według klasyfikacji NYHA przed leczeniem zaliczano do klasy II/III, po leczeniu do klasy II. Przed leczeniem próbę przerwano u 60% chorych z powodu bólu i zmęczenia kończyn dolnych, u 20% z powodu wzrostu ciśnienia tętniczego i limitu tętna, a tylko 20% chorych ukończyło próbę bez powikłań. Po leczeniu L-karnityną większy odsetek pacjentów (40%) ukończył próbę bez powikłań, 40% przerwało ją z powodu bólu kończyn dolnych, a tych samych 4 chorych (20%) nie ukończyło próby z powodu limitu tętna i wzrostu ciśnienia tętniczego. Uzyskane wyniki świadczą o poprawie tolerancji wysiłku i pośrednio o poprawie wydolności serca pod wpływem L-karnityny, co w pełni pokrywa się z doniesieniami innych autorów [16, 17]. Bartels i wsp. [18] oraz Ferrari i wsp. [7] wskazują, że u chorych z niewydolnością krążenia po leczeniu propionyl L-karnityną istotnie poprawiły się jakość życia, wydolność fizyczna oraz wydolność serca określana klasą NYHA. Otrzymane w badaniach autorów niniejszej pracy korelacje pomiędzy stężeniem w surowicy karnityny wolnej i całkowitej a czasem trwania próby wysiłkowej i obciążeniem potwierdzają stanowisko tych autorów, którzy wykazali niekorzystny wpływ niedoboru L-karnityny na funkcję zarówno mięśni szkieletowych, jak i mięśnia sercowego [19, 20].

U chorych, u których nie stosowano L-karnityny, w subiektywnej ocenie nie nastąpiła żadna poprawa jakości życia, nie poprawiły się wydolność fizyczna ani wydolność serca w klasie NYHA. Porównując wyniki próby wysiłkowej na początku badania i po 6 miesiącach, nie obserwowano wydłużenia czasu trwania próby, jak i wartości obciążenia.

Wyniki badań spoczynkowego EKG przed leczeniem wykazały obecność zmian niedokrwienych u 8 chorych, obniżenie odcinka ST o 1 mm występowało w odprowadzeniach V5-V6, którym to zmianom nie towarzyszyły dolegliwości bólowe w obrębie klatki piersiowej. Po 6-miesięcznym leczeniu L-karnityną nie obserwowano istotnych zmian w spoczynkowym badaniu EKG. Podobne obserwacje poczyniono, analizując wyniki 24-godzinne badania EKG metodą Holtera. Leczenie L-karnityną nie wpłynęło na obecne zmiany niedokrwienne, jak i na zmienność rytmu zatokowego. Podobnie, leczenie L-karnityną nie miało żadnego wpływu na zmiany dobowego profilu ciśnienia tętniczego. Obserwacja ta może pośrednio potwierdzać korzystną rolę L-karnityny w regresji LVH mimo utrzymującego się nadciśnienia tętniczego.

Obserwowana regresja LVH, poprawa jej funkcji skurczowo-rozkurczowej, poprawa wydolności fi-

zycznej chorych pod wpływem substytucyjnego leczenia L-karnityną skłaniają do rozważenia, czy leczenie cytoprotekcyjne nie powinno się znaleźć w armamentarium leków stosowanych w prewencji powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek poddanych hemodializoterapii. Przedstawione wyniki badania przeprowadzonego w stosunkowo małej grupie chorych mają charakter badania wstępnego. Wydaje się, że z uwagi na korzyści wynikające ze stosowania L-karnityny u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, przy jednoczesnym braku działań ubocznych, kontynuacja badań dotyczących tego zagadnienia jest w pełni uzasadniona.

Wnioski

1. Leczenie L-karnityną przez okres 6 miesięcy chorych z przewlekłą niewydolnością nerek poddanych hemodializoterapii spowodowało zmniejszenie grubości ścian i masy lewej komory serca oraz wpłynęło korzystnie na jej funkcję skurczowo-rozkurczową.

2. Pod wpływem leczenia L-karnityną obserwowano wydłużenie czasu trwania i zwiększenie obciążenia próby wysiłkowej, co pośrednio może świadczyć o poprawie wydolności fizycznej i wydolności serca.

3. Wartości ciśnienia tętniczego nie zmieniły się pod wpływem leczenia L-karnityną, jak również leczenie to nie miało wpływu na obecne zmiany niedokrwienne w spoczynkowym badaniu EKG i w badaniu Holtera oraz na zmienność rytmu zatokowego.

Streszczenie

Wstęp Celem pracy była ocena wpływu substytucyjnego leczenia L-karnityną na wybrane parametry funkcji układu krążenia u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek poddanych hemodializoterapii. Szczegółowym celem pracy była analiza parametrów anatomicznych, hemodynamicznych lewej komory serca, wydolności wysiłkowej oraz zmian wartości ciśnienia tętniczego pod wpływem stosowanego leku. **Materiał i metody** Badania wykonywano w Katedrze i w Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu i na Oddziale Dziennym Diagnostyki Kardiologicznej ZOZ Nowe Miasto w Poznaniu, u 20 chorych z przewlekłą niewydolnością nerek (11 kobiet, 9 mężczyzn, średnia wieku $52,10 \pm 15,72$ roku, średni czas leczenia dializacyjnego $33,84 \pm 20,41$ miesięcy). Chorzy otrzymywali przez 6 miesięcy L-karnitynę doustnie

4×250 mg w postaci preparatu Carnivit produkcji Polfa-Kutno. Przed leczeniem i po nim wykonywano badanie echokardiograficzne, spoczynkowe badanie EKG, elektrokardiograficzną próbę wysiłkową na bieżni, 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego i 24-godzinne badanie EKG metodą Holtera. Przed leczeniem i po nim oznaczano stężenie karnityny wolnej i całkowitej w surowicy oraz wykonywano podstawowe badania laboratoryjne. Grupę kontrolną stanowiło 10 chorych z przewlekłą niewydolnością nerek (5 kobiet, 5 mężczyzn, średnia wieku $50,23 \pm 18,10$ roku, średni czas leczenia dializacyjnego $41,2 \pm 23,12$ miesięcy), u których nie stosowano L-karnityny. Dla porównania uzyskanych wyników badań grupa kontrolna obejmowała 30 zdrowych ochotników (18 kobiet i 12 mężczyzn, średnia wieku $41,2 \pm 18,6$ roku).

Wyniki Po 6 miesiącach leczenia L-karnityną, grubość tylnej ściany lewej komory (PW), przegrody międzykomorowej (LV), względna grubość ścian lewej komory (RWT) i masa mięśnia lewej komory (LVM) zmniejszyły się istotnie statystycznie ($p < 0,05$). Wystąpiła poprawa funkcji skurczowo-rozkurczowej lewej komory wyrażająca się wzrostem frakcji wyrzutowej i istotnym statystycznie ($p < 0,05$) skróceniem czasu trwania rozkurczu izowolumetrycznego lewej komory.

Wnioski Po 6 miesiącach leczenia L-karnityną czas trwania elektrokardiograficznej próby wysiłkowej wydłużył się istotnie statystycznie ($p < 0,05$), a także istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zwiększyła się wartość obciążenia. Poprawiła się wydolność serca według klasyfikacji NYHA z klasy II/III na klasę II. Uzyskane korelacje pomiędzy stężeniem w surowicy karnityny całkowitej a grubością PW, IVS, wartością RWT, czasem trwania próby wysiłkowej i wartością obciążenia pośrednio potwierdzają korzystną rolę L-karnityny w obserwowanej regresji przerostu lewej komory serca, w poprawie jej funkcji skurczowo-rozkurczowej oraz poprawie wydolności fizycznej chorych. Wykazano, że leczenie L-karnityną nie wpłynęło na zmiany wartości ciśnienia tętniczego, a także na obecne w badaniu EKG zmiany niedokrwienne, jak również na zmienność rytmu zatokowego.

słowa kluczowe: przewlekła niewydolność nerek, hemodializa, L-karnityna

Naciśnienie Tętnicze 2005, tom 9, nr 2, strony 103–111.

Piśmiennictwo

1. Parfrey P.S. Cardiac disease in dialysis patients, diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15 (supl. 5): 58.
2. De Lima J.G., Vieira M.C., Abensur H., Krieger F.M. Baseline blood pressure and other variables influeng survival on

hemodialysis of patients without overt cardiovascular disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16: 793.

3. Broderick T.L., Christos S.C., Wolf B.A., Di Domenico D., Shung A.L., Paulson D.J. Fatty acid oxidation and cardiac function in the sodium pivalate model of secondary carnitine deficiency. *Metabolism* 1995; 44: 499.

4. Wysocki H. Komórkowe zaburzenia metaboliczne w przebiegu niedokrwienia mięśnia sercowego. *Via Medica*, Gdańsk 2001.

5. Broderick T.L., Quinney H.A., Barker C.C., Lopaschuk G.D. Beneficial effect of carnitine on mechanical recovery of rat hearts reperfused after a transient period of global ischemia is accompanied by a stimulation of glucose oxidation. *Circulation* 1993; 87: 972.

6. Stanisław A. Przystępny kurs statystyki medycznej w oparciu o program Statistica PL na przykładach z medycyny. StatSoft Polska, Kraków 1998.

7. Ferrari R. Study on propionyl L-carnitine in chronic heart failure. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1998; 12: 291.

8. Allard M.F., Schonekess B.O., Henning S.L., Englisch D.R., Lopaschuk G.D. The contribution of oxidative metabolism and glycolysis to ATP production in the hypertrophied rat heart. *Am. J. Physiol.* 1994; 267: H742.

9. Monterllini R., Samaja M., Tarantola M., Micheletti R., Bianchi G. Functional and metabolic effects of propionyl L-carnitine in the isolated perfused hypertrophied rat heart. *Mol. Cell. Biochem.* 1992; 116: 139.

10. Schonekess B.O., Allard M.F., Lopaschuk G.D. Propionyl L-carnitine improved of hypertrophied heart function is accompanied by an increase in carbohydrate oxidation. *Circ. Res.* 1995; 77: 727.

11. Liu B., Clanachan A.S., Schulz R., Lopaschuk G.D. Cardiac efficiency is improved after ischemia by altering both the source and fate of protons. *Circ. Res.* 1996; 79: 940.

12. Opie L.H., King L.M. Glucose and glycogen utilization in myocardial ischemia—changes in metabolism and consequences for the myocyte. *Mol. Cell Biochem.* 1998; 180: 3.

13. Lopaschuk G.D. Optymalizacja metabolizmu energetycznego mięśnia sercowego — nowy kierunek w leczeniu choroby niedokrwiennej serca. *Przedruk z Eur. Heart J.* 1999; 1 (supl. 1): 1.

14. Brass E.P. Pharmacokinetic considerations for the therapeutic use of carnitine in hemodialysis patients. *Clin. Ther.* 1995; 17: 176.

15. Illiceto S., Scrutino D., Bruzzi P. Effects of L-carnitine administration on left ventricular remodelling after acute anterior myocardial infarction. *Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico (CEDIM) Trial.* *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26: 380.

16. Anand I.S., Chandrashekhar Y., de Giuli F. Acute and chronic effects of propionyl L-carnitine on the hemodynamics exercise capacity and hormones in patients with congestive heart failure. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1998; 12: 291.

17. Sloan R.S., Kastan B., Rice S.I., Sallee C.W. Quality of life during and between hemodialysis treatments: role of L-carnitine supplementation. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 32: 265.

18. Bartels G.L. Effects of propionyl L-carnitine on ischemia-induced myocardial dysfunction in men with angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 1994; 2: 125.

19. Thompson C.H., Irish A.B., Kemp G.J., Taylor D.J., Radda G.K. The effect of propionyl L-carnitine on skeletal muscle metabolism in renal failure. *Clin. Nephrol.* 1997; 47: 372.

20. Sakurauchi Y., Matsumoto Y., Shinzato T., Takai I., Nakamura Y. Effects of L-carnitine supplementation on muscular symptoms in hemodialysed patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 32: 258.