

Maria Wanic-Kossowska<sup>1</sup>, Andrzej Tykarski<sup>2</sup>,  
Jerzy Płotast<sup>3</sup>, Mikołaj Kobelski<sup>1</sup>, Stanisław Czekalski<sup>1</sup>

PRACA ORYGINALNA

<sup>1</sup>Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu

<sup>2</sup>Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu

<sup>3</sup>Oddział 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  $52.10 \pm 15.72$  years, duration of hemodialysis therapy  $33.84 \pm 20.41$  months. Patients obtained L-carnitine (Carnivit) orally at the daily dose  $4 \times 250$  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  $50.23 \pm 18.10$  years,

duration of hemodialysis therapy  $41.2 \pm 23.12$  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  $41.2 \pm 18.6$  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 tenowej 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 tabletkę 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  $4 \times 250$  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 <sup>2</sup> ]	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/m<sup>2</sup>, po leczeniu był istotnie statystycznie niższy (*p* < 0,05) i wynosił 151,11 ± 50,25 g/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup>, po leczeniu była istotnie statystycznie niższa (*p* < 0,05) i wynosiła 76,01 ± 15,42 ml/m<sup>2</sup>. Objętość końcowo-skurczowa lewej komory (LVESD, *left ventricular end-systolic volume*) przed leczeniem wynosiła 43,01 ± 13,61 ml/m<sup>2</sup>, po leczeniu nie zmieniła się i wynosiła 42,63 ± 12,41 ml/m<sup>2</sup>. 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 <sup>2</sup> ] (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 <sup>2</sup> ]	90,98 ± 15,72*	76,01 ± 15,42*	54,03 ± 15,68
LVESV [ml/m <sup>2</sup> ]	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 <sup>2</sup> ] (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 <sup>2</sup> ]	84,90 ± 17,1*	84,10 ± 24,00*	54,03 ± 15,68
LVESV [ml/m <sup>2</sup> ]	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

$4 \times 250$  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.