

Význam L-karnitinu u pacientů s chronickým renálním selháním léčených hemodialýzou

R. Cibulka¹, J. Racek¹, E. Veselá²

¹ Ústav klinické biochemie a hematologie Lékařské fakulty UK a FN, Plzeň, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Racek, DrSc.

² Dialyzační středisko EuroCare, Plzeň, vedoucí lékař prim. MUDr. Eugenie Veselá, CSc.

Souhrn: U pacientů s chronickým renálním selháním dochází k poruchám metabolismu řady látek v důsledku základního onemocnění i vlivem dialyzační léčby. Tyto poruchy mají za následek vznik závažných komplikací u nemocných jak v predialyzačním období, tak při dialyzačním léčení. Populace dialyzovaných nemocných patří proto k velmi rizikové skupině osob. Tito nemocní jsou ohroženi předčasným rozvojem aterosklerózy, vznikem sekundární hyperparatyreózy, anémií a jinými závažnými chorobami. L-karnitin je látka, která zprostředkovává transport mastných kyselin s delším řetězcem přes mitochondriální membránu, a umožňuje tak jejich β -oxidaci a získávání energie zejména ve svalových buňkách včetně buněk myokardu. U nemocných v chronickém dialyzačním programu dochází k významnému deficitu L-karnitinu. V literatuře bylo opakovaně popsáno, že nedostatek karnitinu vede u těchto nemocných k řadě nežádoucích projevů a spolupodílí se na vzniku některých komplikací. Mnohé studie prokázaly pozitivní účinky suplementace zejména na stav nutriční, tukový metabolismus a červený krevní obraz. V poslední době byl také zkoumán vliv na oxidační stres a kalciofosfátový metabolismus. Tyto výzkumy potvrzují souvislost metabolických změn u dialyzovaných nemocných s poruchami energetického metabolismu.

Klíčová slova: L-karnitin – chronické renální selhání – hemodialýza – poruchy metabolismu – komplikace dialyzační léčby

The importance of L-carnitine in patients with chronic renal failure treated with hemodialysis

Summary: In patients with chronic renal failure dysfunctions of metabolism occur because of a basic affection and also of the hemodialysis. These dysfunctions result in a rise of serious complications for patients in the course of praedialysis period and also in the course of dialysis treatment. The population of hemodialysis patients is therefore a very endangered group of persons. They are in danger of early atherosclerosis, hyperparathyroidism, anemia and other diseases. L-carnitine is a necessary substance for transport of long chain fatty acids across the inner mitochondrial membrane so that it enables their β -oxidation and obtaining of energy, namely in muscle cells including myocardium. A significant deficiency of L-carnitine is found in hemodialysis patients. It was repeatedly described that the carnitine deficiency induces undesirable effects for patients and participates in a rise of some complications. Many studies proved positive effects of supplementation especially to the state of nutrition, lipid metabolism and red blood cell count. Recently the influence on oxidative stress and calcium and phosphate metabolism has been investigated. These researches confirm the relationship between metabolic changes and energetic metabolism in hemodialysis patients.

Key words: L-carnitine – chronic renal failure – hemodialysis – dysfunctions of metabolism – complications of dialysis treatment

Úvod

Vzhledem k demografickému vývoji naší populace je problematika chronických renálních onemocnění spojených s náhradou funkce ledvin velice aktuální. Se stále se zvyšujícím počtem osob vysokého věku došlo za posledních 30 let k rapidnímu nárůstu počtu léčených pacientů. Tento trend je způsoben i technickým pokrokem a vyšší dostupností dialy-

zační terapie, stejně jako snižující se mortalitou na některá jiná onemocnění, zejména kardiovaskulární. Významným faktorem je také rostoucí počet diabetiků v populaci, kteří dnes představují více než 35 % pacientů na dialýze. Průměrný věk nemocných vstupujících do dialýzy ve vyspělých zemích je okolo 63 let, pacienti starší 75 let představují skoro 25 % všech léčených. Prognóza

dialyzovaných je tím lepší, čím dříve je onemocnění ledvin odhaleno a správně léčeno, včetně ovlivnění komplikací v podobě úpravy anémie, nutriční, krevního tlaku, kostního a lipidového metabolismu a acidobazické rovnováhy. Z toho plyne nutnost onemocnění ledvin aktivně vyhledávat a vyvíjet nová léčebná opatření ve snaze zlepšit kvalitu života nemocných a v neposlední řadě

i snížit ekonomické výdaje spojené s jejich léčbou.

Metabolické komplikace spojené s chronickým renálním selháním a hemodialýzou

Při chronickém selhání ledvin dochází k poruchám metabolismu řady látek v důsledku základního onemocnění i vlivem dialyzační léčby. V patogenezi těchto poruch se kombinují procesy kumulace, deficitu a poruchy regulace jednotlivých metabolických dějů. Pravidelná dialyzační léčba vede ke snížení kumulace látek, avšak nezabrání deficitu. V některých případech ho naopak zvýší ztrátami přes dialyzační membránu. Z těchto důvodů patří dialyzovaní pacienti k velmi rizikové skupině osob. Dochází u nich k rychlému rozvoji aterosklerózy, anémie, hyperparatyreózy, renální kostní choroby a jiných závažných komplikací.

U nemocných v pokročilejších stadiích ledvinových chorob se často setkáváme s poruchami acidobazické rovnováhy z důvodu retence kyselých metabolitů. Výsledkem bývá metabolická acidóza, která se podílí uvolňováním kalcia z kostí na rozvoji renální osteopatie a vysoce významně zvyšuje intenzitu katabolických procesů [30].

K poruše metabolismu proteinů u ledvinových onemocnění dochází téměř vždy, klesne-li funkce ledvin k velmi nízkým hodnotám. V predialyzačním období může hrát roli nevhodně sestavená nízkoproteinová dieta. Tzv. bezpečná nízkoproteinová dieta (0,6 g/kg/den) by neměla vést k negativní dusíkové bilanci organismu. Častěji jsou změny v metabolismu bílkovin způsobeny kombinovanou (proteino-energetickou) malnutricí v důsledku nechutenství. Vliv mají také velké ztráty bílkovin močí nebo ztráty aminokyselin při hemodialýze [29]. Organismus je schopen se přizpůsobit těmto poměrům efektivnější reutilizací aminokyselin zvýšením aktivity proteosynté-

tických enzymů v játrech a snížením aktivity enzymů ureosyntetického cyklu. Přesto se u těchto pacientů často vyskytují projevy malnutrice s hypoproteinemií a ztrátou svalové hmoty.

Nemocní v chronické renální insuficienci často trpí poruchou metabolismu sacharidů se sklonem k hyperglykemií a hyperinzulinizmem na základě periferní inzulínové rezistence. Příčina není zcela jasná, může se jednat o snížení aktivity glykolytických enzymů v důsledku hromadění různých uremických toxinů (hippurát, acylové zbytky), nedostatečné fyzické aktivity, přítomnosti metabolické acidózy, hyperparatyreózy či nedostatku vitamínu D [26]. Poruchy metabolismu sacharidů mají těsný vztah k poruchám metabolismu lipidů. U nemocných s chronickou renální insuficiencí nacházíme zejména zvýšenou hodnotu triacylglycerolů (TAG), lipoproteinů o velmi nízké hustotě (VLDL) a částečně i lipoproteinů o nízké hustotě (LDL). Naproti tomu hladiny lipoproteinů o vysoké hustotě (HDL) bývají u těchto pacientů nižší. V patogenezi těchto poruch se pravděpodobně podílí jak zvýšená tvorba, tak porušené odbourávání některých lipidů. To se týká především TAG, jejich zvýšená hladina koresponduje s hyperinzulinemií nalačno. Předpokládá se zde vystupňovaná jaterní syntéza stimulovaná inzulinem a zároveň porucha mitochondriální oxidace mastných kyselin způsobená nedostatkem L-karnitinu u dialyzovaných nemocných [1].

Jelikož ledviny plní i důležité funkce hormonální, s rozvojem renální insuficience se stávají poruchy v této oblasti významným problémem. Jedná se zejména o rozvoj anémie a renální kostní choroby.

Anémie pacientů s chronickým selháním ledvin má více příčin. Podílí se na ní jednak nedostatečná produkce erythropoetinu v důsledku úbytku funkčního parenchymu ledvin,

jednak hemolýza způsobená volnými radikály leukocytů vzniklých jejich stykem s dialyzační membránou [12]. Mezi další faktory patří uremické toxiny, které mohou vést k hemolýze, a tím ke sníženému přežívání erytrocytů o třetinu až polovinu. Někdy se uplatní na hloubce anémie i parathormon a proteinová malnutrice [14]. Při léčbě se využívá zejména suplementace rekombinantním lidským erythropoetinem (rHuEPO), která je však u některých pacientů málo účinná. Nedostatečná citlivost k rHuEPO se spolupodílí na vzniku mnohých symptomů, které snižují kvalitu života nemocných (nižší tolerance zátěže, zhoršení kognitivních funkcí, nechutenství, nespavost, deprese aj). Anémie je nezávislým rizikovým faktorem rozvoje srdečního selhání a prediktorem mortality u hemodialyzovaných pacientů [17].

Renální kostní choroba (renální osteopatie) je závažným problémem u pacientů s chronickým selháním ledvin. Základní příčinou je porucha metabolismu vitamínu D, která spočívá v nedostatečné hydroxylaci 25-hydroxycholecalciferolu nemocnými ledvinami a vede k deficitu kalcitriolu, zodpovědného za dostatečnou resorpci vápníku ve střevě. Vzniklá hypokalcemie je ještě zhoršována retencí fosfátů, které snižují aktivitu 1- α -hydroxylázy, enzymu, který je zodpovědný za přeměnu 25-hydroxycholecalciferolu na 1,25-dihydroxycholecalciferol (kalcitriol) neboli aktivní vitamin D₃, a navíc vážou kalcium ve formě fosforečnanu vápenatého. Dlouhodobý pokles koncentrace ionizovaného vápníku spolu s retencí fosfátů působí stimulaci příštinných tělísek se vznikem sekundární hyperparatyreózy, což vede k částečné úpravě sérové hladiny vápníku, avšak za cenu odvápnění kostní tkáně. Tento proces je potencován chronickou metabolickou acidózou [25]. Klinické příznaky kostního onemocnění se vyskytují přibližně u 10 % nemocných s chronickou renální

insuficiencí, RTG a histologické známky má 35–90 % nemocných. V klinickém obraze jde většinou o kombinaci vysokoobratové a nízkoobratové osteopatie [9]. Mezi nejzávažnější komplikace spojené s chronickou renální insuficiencí a dialyzační terapií patří bezesporu akcelerovaná ateroskleróza a s ní související kardiovaskulární onemocnění. Kardiovaskulární mortalita pacientů v konečném stadiu selhání ledvin je v průměru asi 10krát vyšší než u osob srovnatelného věku s normální funkcí ledvin. U mladších jedinců je kardiovaskulární riziko dialyzovaných pacientů ve srovnání s běžnou populací ještě daleko vyšší. Na patogenезi se podílí mnoho faktorů, např. porucha metabolismu lipidů, chronické převodnění, hypertenze a zejména v poslední době stále častěji zmiňovaný oxidační stres [12]. Jedná se o stav, během kterého dochází k dlouhodobé nadprodukci volných radikálů, které poškozují lipoproteiny o nízké hustotě (LDL). Vznikají tzv. modifikované LDL, které nejsou rozpoznány LDL-receptory na povrchu buněk a pronikají endotelem do cévní stěny. Podle současných teorií se jedná o základní patogenetický mechanismus vedoucí ke vzniku aterosklerotických lézí.

U hemodialyzovaných pacientů jsou zdrojem volných radikálů jednak leukocyty, aktivované stykem s nedostatečně biokompatibilní dialyzační membránou, a dále také železo uvolněné z erytrocytů při hemolýze. Trvalá nadprodukce volných radikálů u dialyzovaných nemocných přispívá k fenoménu označovanému jako stav chronického zánětu.

Metabolické účinky L-karnitinu

L-karnitin (kyselina 3-hydroxy-4-N-trimethylaminomáselná) je látka, která má zásadní význam pro správný chod metabolismu. Je nepostradatelný pro produkci energie zejména v tkáních, které jsou závislé na β -oxidaci mastných kyselin (příčně

pruhované svalstvo, myokard a další). β -oxidace je proces, který probíhá v mitochondriích v pozici β uhlíkatého řetězce a spočívá v postupném odštěpování dvouuhlíkatých fragmentů (acetátu) od karboxylového konce molekuly. Redukční potenciál je předán systému buněčného dýchání, acetátový zbytek je zpracován citrátovým cyklem, případně použit pro některé další účely. Výsledkem je poměrně značné množství uvolněné energie. Úloha karnitinu spočívá v přenosu mastných kyselin s delším řetězcem přes mitochondriální membránu. Navázáním dlouhého řetězce mastné kyseliny na hydroxylovou skupinu karnitinu vzniká O-acylkarnitin, který snadno proniká do mitochondrie. Podobným způsobem probíhá i zpětný transport toxických zbytků β -oxidace. Krom toho karnitin zlepšuje metabolismus glukózy stimulací glykolytických enzymů pyruvátdehydrogenázy a fruktokinázy. Jeho další funkcí je modulace koncentrace koenzymu A a odstraňování různých acylových zbytků z organismu.

Karnitin je přirozenou součástí výživy, největší množství se vyskytuje v živočišné stravě, naproti tomu prakticky chybí v rostlinách. Částečně je organismus schopen krýt svoji potřebu endogenní syntézou, která probíhá v játrech, ledvinách a mozku z aminokyselin lysinu a methioninu.

Nedostatek L-karnitinu u pacientů s chronickým renálním selháním léčených hemodialýzou a význam jeho suplementace

U nemocných s chronickým renálním selháním léčených hemodialýzou dochází k výraznému deficitu L-karnitinu. Podílí se na něm jednak častá proteino-energetická malnutrice při chronické renální insuficienci, jednak porucha endogenní biosyntézy ztrátou funkčního parenchymu ledvin a někdy i poškozením funkce jater. V průběhu dialýzy pak dochází k významným ztrátám přes dialyzační membránu z důvodu malé mo-

lekulové hmotnosti karnitinu [2,7]. Výsledkem jsou velmi nízké hodnoty volného L-karnitinu a kumulace vázaného acylkarnitinu, který při renální nedostatečnosti vzniká ve zvýšeném množství a je špatně dialyzovatelný. Poměr acylkarnitin/volný karnitin vyšší než 0,4 je také ukazatelem karnitinové deficiencie [16].

Referenční hodnoty pro L-karnitin v séru uváděné v literatuře nejsou jednotné. Steidl a Zbránková uvádějí široké rozmezí hodnot 30–89 $\mu\text{mol/l}$, za výrazně nízké považují hodnoty nižší než 20 $\mu\text{mol/l}$ [32]. Ve studii prováděné na našem pracovišti byla zjištěna průměrná sérová koncentrace volného L-karnitinu u pacientů před dialýzou $30,5 \pm 10,3 \mu\text{mol/l}$, která poklesla v průměru na $9,4 \pm 4,6 \mu\text{mol/l}$ po dialýze. Některé práce uvádějí ještě mnohem nižší hodnoty [15]. V literatuře bylo popsáno, že během dialýzy dochází ke snížení koncentrace L-karnitinu asi na třetinu hodnoty před dialýzou. Bylo také zjištěno, že dlouhodobý pokles plazmatického i svalového karnitinu je přímo úměrný délce dialyzační léčby [18]. Nedostatek karnitinu se odráží na klinickém stavu hemodialyzovaných pacientů. Dochází u nich k poruše energetického metabolismu s nedostatečnou tvorbou ATP. Dominují příznaky postižení kosterního svalstva a myokardu. Vzniká myopatie a kardiomyopatie, které se projevují svalovou slabostí, únavou, špatnou tolerancí zátěže, křečemi, intradialyzační hypotenzí, dysfunkcí levé komory srdeční a vyšším výskytem arytmií [18]. Karnitinová myopatie se projevuje (jako myopatie jiného původu) především slabostí pletencového svalstva končetin a svalstva trupu [33].

Bylo provedeno mnoho klinických studií, které zkoumaly účinky L-karnitinu u různých onemocnění. Hemodialyzovaní pacienti jsou vhodným modelem pro tento výzkum z důvodu prokázaného karnitinové-

ho deficitu. Některé z těchto studií prokázaly pozitivní vliv suplementace na rozvoj komplikací dialyzační léčby.

Bellinghieri et al zaznamenali pokles výskytu některých symptomů postižení svalů (svalové křeče, astenie) u 14 dialyzovaných pacientů suplementovaných karnitinem per os [4]. V multicentrické americko-italské studii bylo zaznamenáno výrazné subjektivní zlepšení zdravotního stavu dialyzovaných po pravidelné suplementaci *L*-karnitinem [11]. Je zde popisováno např. zmírnění svalové slabosti, křečí, intradialyzační hypotenze, bolestí na hrudi, únavy a dalších symptomů. Někteří pacienti popisovali zlepšení chuti k jídlu a zvýšení sexuální výkonnosti.

K všeobecně nejuznávanějším patří účinky na parametry výživy. Zde je karnitin v současné době asi nejvíce využíván jako součást různých potravinových doplňků pro sportovce (zvýšení výkonnosti, zlepšení regenerace, přednostní utilizace tuků jako zdroje energie). U hemodialyzovaných pacientů je známo, že často trpí malnutricí a poruchou metabolismu lipidů. Jednou z příčin je i deficit *L*-karnitinu [1]. Je popisováno, že suplementace karnitinem u těchto nemocných vede zejména k poklesu plazmatické koncentrace triacylglycerolů. Maeda et al zjistili, že léčba karnitinem během dialyzační léčby vede ke snížení plazmatické hladiny volných mastných kyselin [23]. Dále byl v některých studiích zaznamenán pokles celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, a naopak vzestup HDL-cholesterolu a plazmatické koncentrace albuminu [3,35]. Jelikož karnitin stimuluje některé klíčové glykolytické enzymy, dá se předpokládat, že by mohl pozitivně ovlivňovat i poruchu glukózové tolerance a inzulinovou rezistenci, které se často u pacientů s renálním selháním vyskytují. Některé studie tyto předpoklady skutečně potvrzují [19,34].

Asi nejvíce prozkoumanou oblastí je v tomto směru vztah mezi deficitem *L*-karnitinu a rozvojem anémie u hemodialyzovaných nemocných. Bylo napsáno mnoho prací o pozitivním vlivu suplementace karnitinem na červený krevní obraz. Bérard et al zjistili, že se na vzniku anémie u těchto nemocných podílí kromě nedostatku renálního erythropoetinu i zvýšená fragilita erytrocytární membrány. Tato fragilita, stanovovaná pomocí tzv. AGL testu (the acidified glycerol lysis test), se signifikantně snížila při pravidelném podávání *L*-karnitinu po každé dialýze [5]. Tento jev popsal již v roce 1987 Labonia, který pozoroval vzestup hematokritu u pacientů na dialýze suplementovaných karnitinem. Mechanismus účinku vysvětlil zvýšením transportu a oxidace mastných kyselin, čímž dochází k redukci plazmatické koncentrace inhibitorů Na^+/K^+ -ATPázy [22]. Mnohé klinické studie zaznamenaly snižování dávek rHuEPO během léčby *L*-karnitinem u hemodialyzovaných nemocných [6,7,8]. Výsledky těchto výzkumů naznačují, že se nedostatek *L*-karnitinu významně podílí na zvýšené fragilitě erytrocytů a negativně ovlivňuje účinnost léčby erythropoetinem [17]. Podle americké National Kidney Foundation se léčbu *L*-karnitinem doporučuje zahájit u vybraných pacientů s anémií nedostatečně reagující na léčbu rHuEPO (hyporesponsive rHuEPO-resistant anemia) v dávce 1 g i.v. po každé dialýze [24].

Zatím spíše ojedinělé informace máme o vztahu mezi nedostatkem *L*-karnitinu a rozvojem oxidačního stresu. Přitom právě nadprodukce volných radikálů má významný podíl v rozvoji aterosklerózy a anémie u dialyzovaných nemocných [12]. Vzhledem k zásadní úloze karnitinu v procesu β -oxidace mastných kyselin lze předpokládat, že jeho nedostatek vážným způsobem narušuje energetický metabolismus buňky. Mastné kyseliny nemohou být od-

bourávány, hromadí se v cytosolu a podléhají ve zvýšené míře procesům oxidace a peroxidace, což vede až k nekróze buňky. Buňky trpí edémem, dochází k poruše produkce ATP [28]. V posledních letech byly prováděny některé experimentální a klinické studie, které zkoumaly vliv podávání *L*-karnitinu na rozvoj oxidačního stresu. Hagen et al se zabývali studiem mitochondriálních funkcí v procesu stárnutí u laboratorních potkanů. Podávali samotný acetyl-karnitin a acetyl-karnitin v kombinaci s kyselinou lipovou 24–28 měsíců starým zvířatům, změřené parametry srovnávali se zvířaty starými 2–4 měsíce. V suplementované skupině došlo k výraznému vzestupu mitochondriální aktivity, posuzované pomocí měření průměrného potenciálu mitochondriální membrány, dále došlo k vzestupu intracelulární hladiny vitamínu C a poklesu malondialdehydu, jakožto markeru lipidové peroxidace [20]. Kumaran et al prokázali v podobné studii pokles aktivit antioxidačních enzymů (super-oxidodismutázy, katalázy, glutathionperoxidázy) a koncentrace redukovaného glutathionu v krevní plazmě a v buňkách příčně pruhovaných svalů u potkanů suplementovaných *L*-karnitinem [21]. Výrazné antioxidační účinky *L*-karnitinu prokázali Sener et al v nedávné studii prováděné na potkanech s chronickým renálním selháním [27]. Výše uvedené výsledky studií na laboratorních zvířatech ukazují, že by suplementace karnitinem mohla mít pozitivní vliv na ovlivnění oxidačního stresu u pacientů s chronickým selháním ledvin léčených hemodialýzou i u ostatních rizikových skupin nemocných. Klinické zkušenosti v této oblasti jsou však zatím malé. Za zmínku stojí studie Veselý et al, kteří zkoumali vliv podávání karnitinu na lipidový metabolismus, červený krevní obraz a především metabolismus volných radikálů u hemodialyzovaných pacientů. U suplementovaných jedinců

došlo k signifikantnímu vzestupu koncentrace redukováného glutathionu v erytrocytech, dále došlo k vzestupu celkové antioxidační kapacity plazmy, zatímco výrazně poklesla plazmatická hladina malondialdehydu [35]. Ceriello se zabývá zkoumáním oxidačního stresu u diabetes mellitus. Ve své souhrnné práci popisuje účinky různých látek na metabolismus volných kyslíkových radikálů [10]. Vyzdvihuje zde zejména antioxidační efekt L-karnitinu a kyseliny lipové a odkazuje na další experimentální a klinické studie, ve kterých se tento efekt prokázal. Podle výše zmíněných výsledků působí karnitin jako významný antioxidant u hemodialyzovaných nemocných i u dalších chorobných stavů.

Zcela nové souvislosti se rýsují v oblasti kalciofosfátového metabolismu. Je všeobecně známo, že nemocní s chronickým selháním ledvin mají sklon k rozvoji hyperparatyreózy, která má za následek vznik renální kostní choroby. Tato hyperparatyreóza je pravděpodobně způsobena jak chronicky sníženou hladinou ionizovaného kalcia v důsledku nedostatku kalcitriolu, tak naopak zvýšenou hladinou fosfátů v séru. Úprava těchto poměrů je základem strategií v léčbě renální osteodystrofie [31]. Některé klinické studie prokázaly pozitivní vliv L-karnitinu na tuto oblast metabolismu u hemodialyzovaných pacientů. Ahmad et al zjistili, že došlo k signifikantnímu poklesu sérové hladiny fosforu ve skupině nemocných suplementovaných karnitinem oproti placebo [1]. Ve studii Veselé došlo také k poklesu fosfatemie u karnitinové skupiny, počet hyperfosfatemických pacientů klesl po 6měsíční léčbě kůře z původních 78 % na 22 % [35]. Uvedené výsledky je možné vysvětlit celkovým zlepšením energetického metabolismu buněk a zvýšením produkce ATP. Je však potřeba dalších studií na potvrzení těchto předpokladů a důkladnější pochopení me-

chanizmu účinku karnitinu na kalciofosfátový metabolismus.

V září roku 2002 vydala National Kidney Foundation oficiální doporučení týkající se léčebného podávání L-karnitinu u hemodialyzovaných nemocných [13]. Substituční léčbu se podle tohoto dokumentu doporučuje zahájit u těch pacientů, u kterých se vyvinul tzv. DCD-syndrom (dialysis-related carnitine disorder), charakterizovaný souborem klinických a laboratorních příznaků souvisejících s nedostatkem karnitinu. Jako vodičko v léčbě se používají zejména 4 hlavní skupiny klinických příznaků: anémie špatně reagující na léčbu erythropetinem, intradialyzační hypotenze, příznaky postižení myokardu (subjektivní – NYHA III–IV i objektivní), svalová slabost a únava. Doporučená dávka je 20 mg L-karnitinu/kg tělesné hmotnosti intravenózně po skončení každé dialýzy. Léčba by měla být dlouhodobá, efekt by měl být hodnocen v 3měsíčních intervalech. V případě, že se výše zmíněné příznaky DCD nezlepší během 9 až 12 měsíců suplementace, doporučuje se léčbu ukončit. Pokud léčba má příznivé účinky, mělo by se v podávání L-karnitinu pokračovat.

Závěr

Nemocní s chronickým renálním selháním, kteří jsou léčeni hemodialýzou, patří k velmi rizikové skupině osob. Dochází u nich k rozvoji závažných komplikací, které zhoršují jejich prognózu, kvalitu života a jejichž léčení je finančně nákladné. Jedná se zejména o aterosklerózu, sekundární hyperparatyreózu, anémii a jiné závažné choroby.

U těchto nemocných dochází také k významnému deficitu L-karnitinu. Je to látka, která zprostředkovává transport mastných kyselin s delším řetězcem přes mitochondriální membránu, a umožňuje tak jejich β -oxidaci. Jedná se o jeden z hlavních metabolických procesů, který vede k zís-

skávání energie zejména ve svalových buňkách včetně buněk myokardu.

Bylo prokázáno, že nedostatek karnitinu se u nemocných v pravidelném dialyzačním programu spolupodílí na vzniku některých komplikací. Mnohé studie potvrdily pozitivní vliv jeho suplementace. Nejčastěji byly zkoumány účinky karnitinu na červný krevní obraz a na parametry výživy, zejména na metabolismus lipidů. Některé další metabolické účinky byly zkoumány zatím jen ojediněle. Jedná se především o vliv na metabolismus volných radikálů a kalciofosfátový metabolismus.

Výsledky těchto studií naznačují, že by podávání L-karnitinu mohlo mít příznivý účinek na vznik komplikací v dlouhodobé hemodialyzační léčbě a mohlo by tak zlepšit prognózu i kvalitu života takto nemocných. Mohlo by mít i ekonomický přínos, neboť cena L-karnitinu zdaleka nedosahuje výše prostředků vynakládaných za léčbu závažných komplikací.

Závěrem je nutno zdůraznit, že ne všechny dosud prováděné klinické studie měly jednoznačně pozitivní výsledek ve prospěch karnitinu a že výzkum v této oblasti zdaleka nekončí.

Tato práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. NB/7350-3.

Literatura

1. Ahmad S, Robertson HT, Golper TA et al. Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients (II). Clinical and biochemical effects. *Kidney Int* 1990; 38: 912–918.
2. Battistella PA, Angelini C, Vergani L et al. Carnitine deficiency induced during hemodialysis. *Lancet* 1978; 1: 939.
3. Bellinghieri G, Santoro D, Calvani M et al. Carnitine and hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 116–122.
4. Bellinghieri G, Savica V, Mallamace A et al. Correlation between increased serum and tissue L-carnitine levels and improved muscle symptoms in hemodialyzed patients. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 523–531.

5. Bérard E, Barrillon D, Iordache A et al. Low dose of L-carnitine impairs membrane fragility of erythrocytes in hemodialysis patients. *Nephron* 1994; 68: 145.
6. Bérard E, Iordache A. Effect of low doses of L-carnitine on the response to recombinant human erythropoietin in hemodialysed children: about two cases. *Nephron* 1992; 62: 368–369.
7. Bohmer T, Bergrem H, Eiklid K. Carnitine deficiency induced during intermittent haemodialysis for renal failure. *Lancet* 1978; 1: 126–128.
8. Boran M, Dalva I, Gonenc F et al. Response to recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) and L-carnitine combination in patients with anemia of end-stage renal disease. *Nephron* 1996; 73: 314–315.
9. Broulík P. Poruchy kalciofosfátového metabolismu. Praha: Grada Publishing 2003.
10. Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a „casual“ antioxidant therapy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1589–1596.
11. De Felice SL, Lyons P, Caffar MC et al. U.S.-Italy L-carnitine hemodialysis utilization survey. *Dial Transplant* 1996; 25: 368–373.
12. Eiselt J, Racek J, Opatrný K jr. Volné radikály a mimotělní náhrada funkce ledvin. *Vnitř Lék* 1999; 45: 319–324.
13. Eknoyan G, Latos DL, Lindberg J. Practice Recommendations for the Use of L-Carnitine in Dialysis-Related Carnitine Disorder. National Kidney Foundation Carnitine Consensus Conference. *Amer J Kidney Dis* 2003; 41: 868–876.
14. Eschbach JW, Adamson JW. Anemia of end-stage renal disease. *Kidney Int* 1985; 28: 1–5.
15. Evans AM, Faull R, Fornasini G et al. Pharmacokinetics of L-carnitine in patients with end-stage renal disease undergoing long-term hemodialysis. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 238–249.
16. Golper TA, Ahmad S. L-carnitine administration to hemodialysis patients: Has its time come? *Semin Dial* 1992; 5: 94–98.
17. Golper TA, Goral S, Becker BN et al. L-carnitine treatment of anemia. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(Suppl 4): S27–S34.
18. Goral S. Levocarnitine's Role in the Treatment of Patients with End-Stage Renal Disease: A Review. *Dial Transplant* 2001; 30: 530–538.
19. Gunal AI, Celiker H, Donder E et al. The effect of L-carnitine on insulin resistance in hemodialysed patients with chronic renal failure. *J Nephrol* 1999; 12: 38–40.
20. Hagen TM, Liu J, Lykkesfeldt J et al. Feeding acetyl-L-carnitine and lipoic acid to old rats significantly improves metabolic function while decreasing oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 1870–1875.
21. Kumaran S, Deepak B, Naveen B et al. Effects of levocarnitine on mitochondrial antioxidant systems and oxidative stress in aged rats. *Drugs R D* 2003; 4: 141–147.
22. Labonia WD, Morelli OH jr, Gimenez MI et al. Effects of L-carnitine on sodium transport in erythrocytes from dialyzed uremic patients. *Kidney Int* 1987; 32: 754–759.
23. Maeda K, Shinzato T, Kobayakawa H. Effects of L-carnitine administration on short chain fatty acids (acetic acid) and long-chain fatty acid metabolism during hemodialysis. *Nephron* 1989; 51: 355–361.
24. National Kidney Foundation: K/DO-QI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(Suppl 2): S1–S140.
25. Racek J et al. *Klinická biochemie*. Praha: Galén 1999.
26. Rasic-Milutinovic Z, Perunicic-Pekovic G, Pljesa S. Clinical significance and pathogenic mechanisms of insulin resistance in chronic renal insufficiency (part II): pathogenic factors of insulin resistance in chronic renal insufficiency. *Med Pregl* 2000; 53: 159–163.
27. Sener G, Paskaloglu K, Satioglu H et al. L-carnitine ameliorates oxidative damage due to chronic renal failure in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43: 698–705.
28. Shug AL, Subramanian R. Modulation of adenine nucleotide translocase activity during myocardial ischemia. *Z Kardiol* 1987; 75: 26–33.
29. Schück O. Proteinová dieta a funkce ledvin. *Lékařské listy* 2004; 40: 20–21.
30. Schück O, Tesař V, Teplan V et al. *Klinická nefrologie*. Praha: Medprint 1995.
31. Slatopolsky E, Finch J, Denda M et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 1996; 96: 2534–2540.
32. Steidl L, Zbránková B. Význam karnitinu a jeho použití v medicíně. Praha: Triton 2000: 28–29.
33. Steidl L, Zbránková B. Význam karnitinu a jeho použití v medicíně. Praha: Triton 2000: 72–77.
34. Vazelov E, Borissova AM, Kirilov G et al. L-carnitine consecutively administered to patients on hemodialysis improves beta-cell response. *Int J Artif Organs* 2003; 26: 304–307.
35. Veselá E, Racek J, Trefil L et al. Effect of L-carnitine supplementation in hemodialysis patients. *Nephron* 2001; 88: 218–223.

MUDr. Roman Cibulka
www.fnplzen.cz
 e-mail: cibulka@fnplzen.cz

Doručeno do redakce: 1. 9. 2004
 Přijato po recenzi: 28. 2. 2005