

KRZYSZTOF S. GOŁBA, STANISŁAW WOŚ, MAREK A. DEJA, PAWEŁ ŻUREK, PRZEMYSŁAW SZALAŃSKI
HALINA WOŚ*, GRZEGORZ OPALA**

CARDIOPLEGIA SUPPLEMENTATION with L-CARNITINE ENHANCES MYOCARDIAL PROTECTION in PATIENTS with LOW EJECTION FRACTION

II Department of Cardiosurgery, Silesian Medical Academy, Katowice, Poland

* II Department of Paediatrics, Silesian Medical Academy, Katowice, Poland

** I Department of Neurology, Silesian Medical Academy, Katowice, Poland

Background. Coronary artery bypass grafting (CABG) is usually performed using cardiopulmonary bypass (CPB), aortic cross clamping and cardiac arrest. These imply global myocardial ischaemia followed by reperfusion period, both being important for subsequent heart function.

Aim. To assess the influence of intracoronary L-carnitine hydrochloride administration on electrical and systolic myocardial function as well as enzymatically assessed myocyte damage in early post operative period, in patients with moderately impaired ejection fraction (EF) who underwent CABG with the use of CPB.

Methods. Two groups of patients with stable CCS class IV or unstable angina, comparable EF, number of grafts, CPB and aortic cross clamp times were studied. In group 1, crystalloid cardioplegic solution used for arresting the heart was supplemented with L-carnitine hydrochloride, as was the warm controlled reperfusion. Group 2 served as a control. Total carnitine concentration in coronary sinus samples was determined before, immediately after, and 12 hours after CPB. Cardiac output was measured before anaesthesia, just after the patient was weaned off CPB and 4 hours postoperatively. The incidence of ventricular fibrillation during reperfusion was recorded. Serum cardiac damage markers were determined several times after CPB.

Results. Compared with pre-bypass values, carnitine level in blood from coronary sinus just before the end of CPB significantly increased in group 1 (from 50.6 ± 7.36 to 34.2 ± 2.06 mmol/l, $p < 0.05$) and decreased in group 2 (from 35.3 ± 2.97 to 24.7 ± 2.52 mmol/l, $p < 0.05$). Cardiac output immediately after CPB was higher in group 1 than 2 (4.8 ± 0.51 vs. 3.2 ± 0.52 l/min., $p < 0.05$). There was no significant difference in cardiac output between the groups 4 hours post CPB. Serum activity of cardiac enzymes was significantly lower in group 1. The incidence of ventricular fibrillation during reperfusion period was lower in group 1 (2/16 vs. 8/17, $p < 0.05$).

Conclusions. The pharmacological doses of L-carnitine hydrochloride added to cardioplegic solution exhibit beneficial effects on postoperative heart function in patients with impaired EF as they accelerate expected postoperative improvement of left ventricular contractility and they markedly reduce focal myocardial necrosis.

Key words: L-CARNITINE – MYOCARDIAL PROTECTION – CORONARY ARTERY BYPASS – LOW CARDIAC OUTPUT

(Kardiol. Pol. 2000, 52, 181)

INTRODUCTION

Coronary artery bypass grafting (CABG) is routinely performed using cardiac arrest during cardiopulmonary bypass (CPB). This implies global myocardial ischaemia during aortic cross clamping followed by reperfusion period, both affecting postoperative myocardial function.

During the period of ischaemia significant rise in catecholamines levels leads to increased serum free fatty acids level (1). This in turn inhibits glucose oxidation (2), and has been recognised as one of the causes of ischaemic myocyte damage and subsequent myocardial dysfunction during aerobic reperfusion period (3).

Free fatty acids are the primary substrate for ATP production in myocardium. However, β -oxidation of free fatty acids requires more oxygen than oxidative glucose metabolism. During ischaemia, when myocytes are deprived from oxygen, excessive utilisation of free fatty acids as energy (ATP) source will increase myocyte damage (3).

Depending on current metabolic state, the myocardial energy production can preferentially utilise one or another substrate. One of the possible pharmacological interventions aimed at myocardial protection would be an increase of glucose oxidation with simultaneous decrease in fatty acids

metabolism. The above effect can be achieved using L-carnitine, which apart from its role in mitochondrial fatty acids transport, has been shown to increase pyruvate dehydrogenase complex activity, leading to enhanced glucose oxidation in pharmacological doses (4).

The aim of our study was to assess the influence of intracoronary L-carnitine hydrochloride administration on electrical and systolic myocardial function as well as enzymatically assessed myocyte damage in early post operative period, in patients with moderately impaired ejection fraction (EF) who underwent CABG using CPB.

METHODS

Patients recruited for the study had coronary artery disease and presented with either unstable or stable CCS class 4 angina. All studied patients were normotensive, non-diabetics, and had suffered at least one Q-wave myocardial infarction (MI) in the past. Enzymatic and electrocardiographic features of myocardial necrosis were excluded in all the patients at the time of enrolment. All patients underwent CABG using CPB.

Patients were randomly assigned into two groups. Group 1 included 16 patients (12 males; age range 44-62 years,

median 57 years). Group 2 consisted of 17 patients (12 males; age range 42-65 years, median 56 years). Mean EF was $38\pm4.4\%$ and $36\pm3.7\%$, respectively. On average, 3.6 grafts per patient were implanted in group 1 and 3.4 grafts per patient in group 2. The CPB time was 84 ± 7.5 min. and 78 ± 8.5 min., and aorta cross-clamping time – 44 ± 4.1 min. and 39 ± 3.6 min., respectively.

In both groups, 10 ml/kg antegrade crystalloid St. Thomas' Hospital (Braun) cardioplegia was used to induce cardiac arrest. 200 ml of the same solution was delivered into the aortic root after each distal anastomosis had been completed to maintain asystole. Before the aortic cross clamp was removed, controlled aortic root reperfusion with warm blood cardioplegia (1:4 cardioplegic solution and blood mixture) was administered infusing 500 ml over 5 min period.

In group 1 cardioplegic solution was supplemented with 1 mmol/l of L-carnitine hydrochloride. Patients in this group received on average 368 ± 26.9 mg of the drug. L-carnitine hydrochloride solution used in the study had been prepared using chemically pure substance (Sigma Co.) by the Department of Drug Form Technology of Silesian Medical School. Microbiologic purity of L-carnitine solution had been confirmed and its pharmaceutical incompatibility with cardioplegic solution excluded before its use in patients. Osmotic pressure and pH of cardioplegic solution was not changed by L-carnitine addition. The use of L-carnitine hydrochloride in patients was approved by the Local Ethics Committee.

Cardiac output (CO) was measured using thermodilution method with Swann-Ganz catheter. The measurements were obtained before induction of anaesthesia as well as immediately after and 4 hours after the patient had been weaned off cardiopulmonary bypass. The incidence of ventricular fibrillation (VF) during cardiac arrest induction and during reperfusion was noted. Total serum carnitine concentration was measured in coronary sinus blood samples taken before CPB as well as immediately after and 12 hours after CPB. The measurement was performed colorimetrically using kits supplied by Boehringer Mannheim (5).

Twelve-lead ECG was recorded at rest before operation and on the 1st and 5th postoperative day. Immediately after surgery, 24-hour ECG was performed using Medilog MR-45 (Oxford) recorder. The minimal, maximal and mean heart rate, ST segment changes as well as the type and incidence of arrhythmia were analysed.

The activity of indicator enzymes in systemic blood serum was measured during the first 24 hours after CPB. Creatine kinase (CK) level was assessed 12 and 24 hours after CPB and CK-MB isoenzyme level was assessed 4, 16 and 24 hours after CPB. CK and CK-MB assays were performed with enzymatic method applying ready to use kits supplied by Biomerieux at 30C and 37C respectively. Aspartate and alanine aminotransferase (AST and ALT) activities were measured with enzymatic method 12 and 24 hours post CPB.

Statistics. The results are presented as mean SEM and analysed using Student t test for paired and unpaired data and chi-square test with Yates correction where appropriate.

RESULTS

Total serum L-carnitine concentration in coronary sinus blood before and 12 h after CPB was comparable in both groups. A significantly lower carnitine level was detected in

coronary sinus blood just before weaning off CPB in comparison with its preoperative level in group 2 (24.7 ± 2.52 vs. 35.3 ± 2.97 mmol/l, respectively, $p<0.05$). Supplementation of cardioplegia with L-carnitine hydrochloride resulted in significantly higher total carnitine level in coronary sinus blood immediately before weaning off CPB in comparison with pre CPB measurement in group 1 (50.6 ± 7.36 vs. 34.2 ± 2.06 mmol/l, respectively, $p<0.05$).

Cardiac output was similar in both groups preoperatively. We observed significant increase of cardiac output in group 1 immediately after CPB; however, 4 hours later there was no significant difference in cardiac output between the groups (Figure 1, Table I). Creatine kinase (CK) serum activity was lower in group 1, measured 12 hours after CABG. However, 24 hours after the operation no significant difference in CK activity could be shown (Figure 2, Table I).

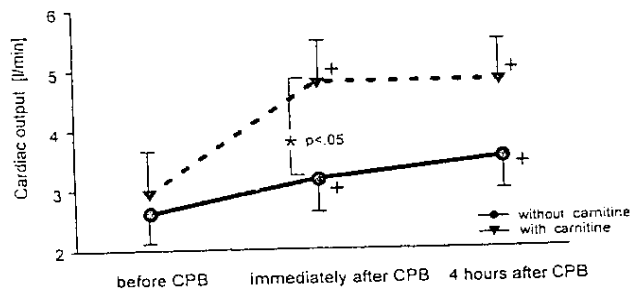


Figure 1. Cardiac output before, immediately after, and 4 hours after termination of CPB in patients with and without carnitine in cardioplegic solution

Table I. Cardiac output and indicator enzymes activity in both groups.

	GROUP 1 n=16	GROUP 2 n=17	p<
Cardiac output (l/min)			
Before CPB	2.6 ± 0.49	3.0 ± 0.64	NS
Immediately post CPB	4.8 ± 0.51	3.2 ± 0.52	0.05
4 hours post CPB	4.4 ± 0.56	3.6 ± 0.41	NS
CK (V/L)			
12h post-op	188.3 ± 0.36	263.2 ± 31.42	0.05
24h post-op	159.5 ± 14.75	164.3 ± 10.75	NS
CK MB (V/L)			
4 hours post-op	56.2 ± 6.11	81.2 ± 7.21	0.05
16 hours post-op	62.2 ± 6.93	74.4 ± 2.91	NS
24 hours post-op	66.7 ± 5.98	70.2 ± 7.71	NS
AST (V/L)			
12 hours post-op	24.4 ± 3.02	32.3 ± 3.62	0.05
24 hours post-op	37.2 ± 3.91	57.4 ± 4.58	0.05
ALT (V/L)			
12 hours post-op	9.9 ± 1.33	10.1 ± 1.26	NS
24 hours post-op	12.6 ± 1.13	14.2 ± 1.27	NS

Abbreviations: CPB – cardiopulmonary bypass; CK – creatine kinase; CK MB – isoenzyme MB of creatine kinase; AST – aspartate transaminase; ALT – alanine transaminase

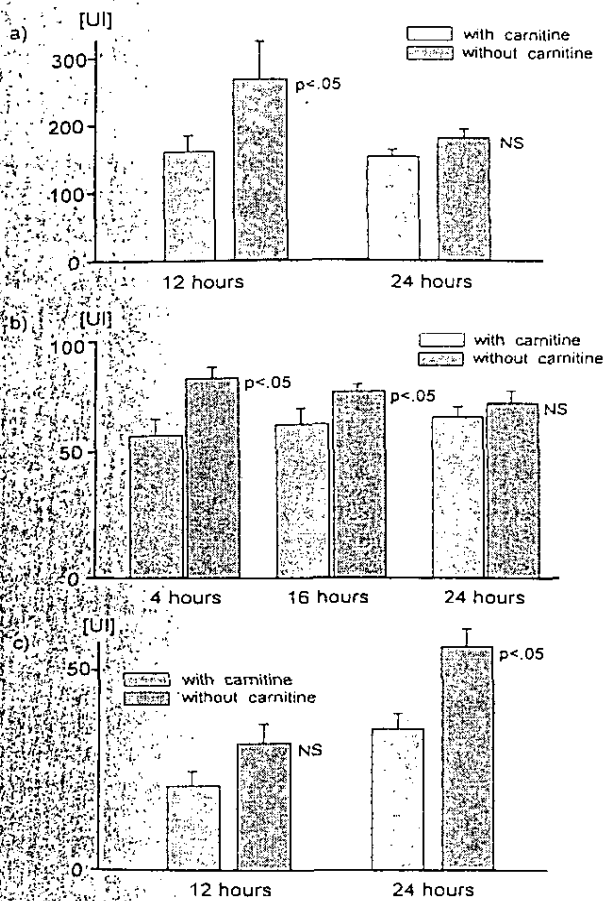


Figure 2. Serum activity of a) creatine phosphokinase (CK), b) MB-CK, and c) GOT 4, 12, 16 and 24 hours after termination of CPB in patients with and without carnitine in cardioplegic and reperfusion solution

Table II. The results of 24-hour ECG monitoring in both groups

	GROUP 1 n=16	GROUP 2 n=17	P <
Heart rate (bpm)			
Minimal	63.4±5.46	75.3±5.72	0.05
Maximal	144.7±14.25	157.2±15.33	NS
Mean	95.6±10.17	105.7±9.15	NS
Number of premature beats			
Ventricular	125.1±13.85	150.6±20.89	NS
Supraventricular	281.5±18.23	311.5±20.29	NS
ST segment changes (mm)			
Maximal elevation	2.1±0.33	1.7±0.12	NS
Maximal depression	0.9±0.07	1.3±0.14	NS

Isoenzyme CK MB serum activity 4 and 16 hours postoperatively was lower in group 1 than in group 2. Again, 24 hours after CABG no significant difference was observed (Figure 2, Table I).

Aspartate transaminase (AST) activity 12 hours after CABG was similar in both groups, decreasing 24 hours after

the operation (Figure 2, Table I). Alanine transaminase (ALT) serum activity was comparable in both groups 12 and 24 hours postoperatively (Table I).

No changes suggestive of acute MI in 12-lead ECG performed on the 1st and 5th post-operative day were found in any of the patients in both groups. Twenty-four-hour tape analysis results are presented in Table II. All the patients maintained sinus rhythm over first 24 hours following CABG. The minimal heart rate was lower in group 1 than in group 2. No significant differences in incidence and type of arrhythmia or ST segment changes were observed during this time period.

A significantly higher incidence of VF during reperfusion period was observed in group 2 compared with group 1 (8/17 vs. 2/16, $p < 0.05$). The incidence of VF during cardiac arrest induction with cardioplegic solution did not differ between the groups (4/17 vs. 4/16, NS).

DISCUSSION

Cytoprotective action of carnitine during ischaemia has been confirmed in both experimental and clinical studies (4, 6-8). Carnitine infusion has been shown to decrease the necrosis extent measured with serum CK and CK MB rise in acute MI (6). Global myocardial ischaemia during cardioplegic cardiac arrest on CPB for CABG leads to myocytes necrosis (9). Our study showed that carnitine administered intracoronary during CABG decreased the serum indicator enzymes rise. We observed lower incidence of VF in reperfusion period as well. It seems, therefore, that intracoronary administration of pharmacological doses of carnitine will significantly limit the extent of myocyte damage.

Low cardiac output syndrome after CABG remains a considerable clinical problem with complex aetiology (10). The most readily recognised factors are reperfusion injury (11) with myocardial stunning (12) and myocyte necrosis (13). It has been recognised that cardiac output early after cardiac surgery is inversely related to myocardial necrosis extent (13). The degree of myocardial damage will affect early postoperative course as well as life expectancy (14). L-carnitine and its derivative propionyl-L-carnitine improve contractility of both ischaemic isolated heart muscle segments (8) and ischaemic isolated perfused heart (4).

Oral carnitine supplementation in preoperative period in humans has been shown to increase postoperative myocyte ATP content and to decrease the requirement for inotropic support after CPB (7). The results of our study are the first confirmation of clinically significant, close to 50%, improvement in left ventricular systolic function, assessed with reliable invasive method in patients with pre-existing low EF. The observed improvement was most probably due to the earlier recovery of expected contractility, as 4 hours later the difference in cardiac output values between the groups could no longer be observed.

When discussing changes in cardiac output, the influence of medication on systemic vascular resistance has to be considered along with its influence on global contractility. In animal model carnitine has been shown to abolish vasoconstrictive effect of ischaemia (15) whereas in humans no blood pressure drop has been documented which suggests direct positive inotropic carnitine effect (16). In both the reports,

however, vasodilation was achieved only with significantly higher doses of carnitine than used in our study.

Carnitine exerts indirect antiarrhythmic action in patients with coronary artery disease (6). Lower incidence of VF during reperfusion in carnitine treated group may confirm this finding. However, we could not confirm antiarrhythmic or anti-ischaemic carnitine effect over the first 24 hours after CPB period, using a 24 hour ECG analysis. It seems that the dose of carnitine used in our study maintained pharmacological drug concentration in coronary blood and myocytes only during the infusion period and immediately afterwards. Indeed, the carnitine serum concentration in coronary sinus blood 12 hours after CPB did not differ between the groups nor was it different from preoperative value. The lower minimal heart rate during first postoperative day in group 1 is probably related to better haemodynamic left ventricular performance in the early postoperative period.

Segmental myocardial ischaemia lasting longer than 30 min. leads to an increase in free carnitine concentration without changing total carnitine level in coronary sinus blood (17). Global myocardial ischaemia in excess of 30 min causes significant drop in total myocardial carnitine content (18). We observed a significant decrease in total carnitine concentration in coronary sinus blood as the result of CPB in the control group. This may be the consequence of total myocardial carnitine depletion resulting from 40 min. of global myocardial ischaemia during aortic cross-clamping and/or the effect of impaired hepatic and renal carnitine synthesis during CPB (19).

In group 1 L-carnitine was present in abundance in the coronary circulation during global ischaemia and reperfusion periods. The protective effect could develop either as the result of accumulation of carnitine excess in myocardium secondary to its administration in pharmacological doses (4) or/and as the effect of supplementation preventing iatrogenic myocardial carnitine depletion during global ischaemia (18).

CONCLUSIONS

1. Supplementing cardioplegic solution with L-carnitine hydrochloride in pharmacological doses has beneficial effect on myocardial function in patients with reduced EF leading to earlier recovery of expected left ventricular contractility after CPB and aortic cross-clamping, and significantly limits focal myocardial necrosis.
2. Administration of L-carnitine hydrochloride with cardioplegic solution enhances myocardial protection from ischaemia and reperfusion injury, hence preventing low cardiac output development. L-carnitine appears therefore to be yet another interesting tool that can be used to improve myocardial management during CABG.

Acknowledgements

We acknowledge and wish to thank Prof. Florian Ryszka Ph.D., the chairman of The Chair of Applied Pharmacy, Silesian Medical School for pharmaceutical preparation and control of the L-carnitine hydrochloride solution used in this study.

REFERENCES

1. Valeri C., Thomas M., Shillingford J.: Free noradrenaline and adrenaline excretion in relation to clinical syndromes following

- myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1967, 20, 605-17. – 2. *Lopaschuk G. D., Wambolt R. B., Barr R. L.*: An imbalance between glycolysis and glucose oxidation is a possible explanation for the detrimental effects of high levels of fatty acids during aerobic reperfusion of ischemic hearts. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993, 264, 135-44. – 3. *De Leris J., Opie L. H., Lubbe W. F.*: Effect of substrate on enzyme release after coronary artery ligation in isolated rat heart. *Recent. Adv. Stud. Cardiac. Struct. Metab.* 1975, 10, 291-3. – 4. *Broderick T. L., Quinney H. A., Barker C. C.* et al.: 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, 972-81. – 5. *Cederblad G., Harper P., Lindgren K.*: Spectrophotometry of carnitine in biological fluids and tissue with a Cobas BIO Centrifugal Analyzer. *Clin. Chemistry* 1986, 32, 342-6. – 6. *Rizzon P., Biasco G., Biase M. D.*: High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects. *Eur. Heart J.* 1989, 10, 502-8. – 7. *Bohles H., Noppeney T., Akcein Z.* et al.: The effect of preoperative L-carnitine supplementation on myocardial metabolism during aorto-coronary bypass surgery. *Z. Kardiol.* 1987, 76 (suppl 5), 14-8. – 8. *Maresca P., Mancinelli R., Corsico N.* et al.: Positive action of propionyl-L-carnitine on mechanical performance of papillary muscle from Syrian hamsters with hereditary dilated cardiomyopathy. *Eur J Pharmacol* 1995;287:303-7. – 9. *Neutze J.M., Drakely M.J., Barrat-Boyes B.G.* et al. Serum enzymes after cardiac surgery using cardiopulmonary bypass. *Am. Heart J.* 1974, 88, 425-44. – 10. *Breisblatt W. M., Stein K. L., Wolfe C. J.* et al.: Acute myocardial dysfunction and recovery: a common occurrence after coronary bypass surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990, 15, 1261-9. – 11. *Stewart J. L., Blackwell W. H., Crute S. L.* et al.: Inhibition of surgically induced ischemia/reperfusion injury by oxygen free radical scavengers. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1983, 86, 262-72. – 12. *Rohs T. J., Benedicti M. B., Bolling S. F.*: Reperfusion adequacy and functional recovery. *Chest* 1997, 12, 1075-8. – 13. *Kirklin J. W., Barrat-Boyes B. G.*: Cardiac surgery: morphology diagnostic criteria, natural history, techniques, and indications. Churchill Livingstone Inc., New York, 1993. – 14. *Richardson J. V., Kouchoukos N. T., Wright J. O.* et al.: Combined aortic valve replacement and myocardial revascularization: Results in 220 patients. *Circulation* 1979, 59, 75-81. – 15. *Duncker D. J., Sassen L. M., Bartels G. L.* et al.: L-propionylcarnitine does not affect myocardial metabolic or functional response to chronotropic and inotropic stimulation after repetitive ischemia in anesthetized pigs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1993, 22, 488-98. – 16. *Chiddo A., Gaglione A., Musci S.* et al.: Hemodynamic study of intravenous propionyl-L-carnitine in patients with ischemic heart disease and normal left ventricular function. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1991, 5(suppl1), 107-11. – 17. *Shug A. L., Thomsen J. H., Fols J. D.* et al.: Changes in tissue levels of carnitine and other metabolites during myocardial ischemia and anoxia. *Arch. Biochem. Biophys.* 1978, 187, 25-33. – 18. *Bartels G. L., Renne W. J., Scholte H. R.*: Acute myocardial ischaemia induces cardiac carnitine release in man. *Eur. Heart J.* 1997, 18, 84-90. – 19. *Corbucci G. G., Menichetti A., Cogliatti A.* et al.: Metabolic aspects of acute tissue hypoxia during extracorporeal circulation and their modification induced by L-carnitine treatment. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 1992, 12, 149-57.

Address for correspondence:
Department of Cardiosurgery
Silesian Medical Academy
Katowice 40-635,

ul. Ziołowa 47

Receivet: 98.04.14

KRZYSZTOF S. GOŁBA, STANISŁAW WOŚ, MAREK A. DEJA, PAWEŁ ŻUREK, PRZEMYSŁAW SZALAŃSKI
HALINA WOŚ*, GRZEGORZ OPALA**

L-KARNITYNA w PŁYNIE KARDIOPLEGICZNYM WSPOMAGA OCHRONĘ MIĘŚNIA SERCOWEGO u CHORYCH z OBNIŻONĄ FRAKCJĄ WYRZUTOWĄ

II Klinika Kardiologii Śląskiej Akademii Medycznej, Katowice
* II Katedra Pediatrii, Klinika Pediatrii Śląskiej Akademii Medycznej, Katowice
** I Katedra i Klinika Neurologii Śląskiej Akademii Medycznej, Katowice

(Kardiol. Pol. 2000, 52, 185)

WSTĘP

Pomostowanie naczyń wieńcowych przeprowadzane jest najczęściej w warunkach krążenia pozaustrojowego (ECC) z zatrzymaniem czynności serca. Taki sposób postępowania powoduje, w czasie zaklepowania aorty, globalne niedokrwienie mięśnia sercowego z następującym bardzo ważnym dla jego późniejszej funkcji okresem reperfuzji.

Charakterystyczny dla okresu niedokrwienia jest spowodowany nasiloną katecholaminemią wzrost zawartości w krwi wolnych kwasów tłuszczowych (1). Nadmiar wolnych kwasów tłuszczowych hamuje oksydację glukozy (2), uważany jest także za jedną z przyczyn niedokrwiennego uszkodzenia komórek oraz odpowiada za upośledzenie czynności skurczowej mięśnia sercowego w okresie aerobowej reperfuzji (3).

Podstawowym substratem do produkcji ATP w mięśniu sercowym są wolne kwasy tłuszczowe, jednak β -oksydacja kwasów tłuszczowych, jako źródło energii potrzebnej do skurczu, wymaga większej ilości tlenu niż oksydacja glukozy. W warunkach niedokrwienia, gdy ilość dostępnego tlenu jest ograniczona, nadmierny udział kwasów tłuszczowych w produkcji ATP nasila uszkodzenie miocytów (3).

Mięsień sercowy ma zdolność szybkiej zmiany substratu do produkcji energii w zależności od aktualnej sytuacji metabolicznej. Jedną z interwencji farmakologicznych służących ochronie mięśnia sercowego jest wzmaganie metabolizmu glukozy kosztem metabolizmu kwasów tłuszczowych. Działanie takie ma L-karnityna, która, niezależnie od istotnej roli w transporcie kwasów tłuszczowych do mitochondriów, w dawkach farmakologicznych nasila tlenowy metabolizm glukozy poprzez zwiększanie aktywności kompleksu dehydrogenazy pirogronianowej (4).

Celem pracy była ocena wpływu chlorowodorku L-karnityny, podawanego dowieńcowo, na funkcję skurczową i elektryczną mięśnia sercowego oraz wskaźniki enzymatyczne uszkodzenia miocytów we wczesnym okresie po zabiegu pomostowania naczyń wieńcowych (CABG) z użyciem CPB u chorych z umiarkowaną obniżoną frakcją wyrzutową.

MATERIAŁY I METODY

Badaniami objęto 33 chorych (grupa I, n=16, grupa II, n=17) po przebytych zawale serca poddanych CABG. W grupie I dopływu kardioplegicznego dodano L-karnitynę. Efekt tej terapii mierzono poprzez cewnikowanie serca, badania enzymatyczne i 24-godzinne monitorowanie EKG.

Szczegóły dotyczące metodyki badań przedstawiono w angielskiej wersji pracy.

WYNIKI

W obu badanych grupach zawartości karnityny całkowitej w krwi z zatoki wieńcowej przed i w 12 godzin po zakończeniu CPB były podobne. W grupie II stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie zawartości karnityny całkowitej w krwi z zatoki wieńcowej tuż przed zakończeniem CPB w porównaniu z jej zawartością przed zabiegiem, odpowiednio: $24,7 \pm 2,52$ i $35,3 \pm 2,97$ mmol/l, $p < 0,05$. W grupie I wzbogacenie kardiopleginy chlorowodorkiem L-karnityny spowodowało istotny statystycznie wzrost zawartości karnityny całkowitej w krwi z zatoki wieńcowej tuż przed zakończeniem CPB w stosunku do jej zawartości przed zabiegiem, odpowiednio: $50,6 \pm 7,36$ i $34,2 \pm 2,06$ mmol/l, $p < 0,05$.

Rzut minutowy przed rozpoczęciem CPB w obu badanych grupach był podobny. Bezpośrednio po zakończeniu CPB wzrastał w grupie I, a w 4. godzinie po zakończeniu CPB jego wartości ponownie nie różniły się istotnie statystycznie w obu badanych grupach (ryc. 1, tabela I).

Aktywność kinazy fosfokreatynowej (CK w surowicy krwi w 12 godzinie po zabiegu była mniejsza w grupie I. W 24 godzinie po zabiegu aktywność CK w obu grupach była podobna (ryc. 2, tabela I).

Aktywność izoenzymu MB CK (CK MB) w surowicy krwi w 4 i 16 godzinie po zabiegu była mniejsza w grupie I. W 24 godzinie aktywność CK MB obu badanych grup była podobna (ryc. 2, tabela I).

Aktywność transaminazy asparaginianowej (AST) w 12 godzinie po zabiegu była w obu grupach podobna i mniejsza w 24 godzinie po zabiegu w grupie I (ryc. 2, tabela I). Aktywność transaminazy alaminowej (ALT) w surowicy obu grup chorych była podobna zarówno w 12, jak i 24 godzinie po zabiegu (tabela I).

W kolejno wykonywanych zapisach elektrokardiograficznych w 1 i w 5 dobie po zakończeniu CPB nie stwierdzono elektrokardiograficznych cech świeżej martwicy mięśnia sercowego u żadnego z pacjentów zarówno w grupie I, jak i II. Wyniki monitorowania holterowskiego przedstawiono w tabeli II.

W pierwszej dobie po zabiegu wszyscy chorzy mieli zachowany rytm zatokowy. Minimalna częstość akcji serca była mniejsza w grupie I.

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami w częstości i rodzaju zaburzeń rytmu serca oraz w przebiegu odcinka ST w pierwszej dobie po zabiegu.

W grupie II częstość występowania migotania komór w okresie reperfuzji w porównaniu z grupy I była istotnie

statystycznie większa, odpowiednio: 8/17 i 2/16, $p < 0,05$. Częstość migotania komór w momencie zatrzymania serca kardioplegią była podobna w obu grupach, odpowiednio: 4/17 i 4/16.

DYSKUSJA

Działanie cytoprotekcyjne karnityny w przebiegu niedokrwienia potwierdzono w badaniach eksperymentalnych i klinicznych (4, 6, 7, 8). Wiadomo, że infuzja karnityny w przebiegu zawału mięśnia sercowego zmniejsza rozmiar martwicy oceniany zmiennością aktywności w krwi CK i CK MB (6). W czasie zabiegów kardiologicznych z zastosowaniem CPB i zatrzymaniem czynności serca dochodzi do martwicy miocytów (9). W przedstawionych badaniach wykazaliśmy, że w czasie CABG karnityna podawana dowieńcowo istotnie ogranicza wzrost aktywności enzymów wskaźnikowych w surowicy. Stwierdziliśmy także zmniejszenie częstości występowania migotania komór w okresie przywracania czynności serca. Oba te fakty sugerują, że karnityna podawana dowieńcowo w dawkach farmakologicznych istotnie ogranicza uszkodzenie komórek mięśnia sercowego.

Zjawisko małego rzutu po CABG jest istotnym klinicznym problemem o złożonej etiologii (10). Wśród przyczyn najczęściej wymienia się uszkodzenie poreperfuzyjne (11) i, ogłuszenie mięśnia sercowego (12) oraz martwicę miocytów (13). Wiadomo, że wielkość rzutu minutowego mierzono bezpośrednio po zabiegu jest odwrotnie proporcjonalna do stopnia martwicy mięśnia sercowego (13). Stopień uszkodzenia warunkuje z kolei przebieg wczesnego okresu pooperacyjnego i rokowanie co do życia (14). L-karnityna i jej pochodna propionyl-L-karnityna poprawiają kurczliwość izolowanych fragmentów mięśnia sercowego (8) oraz serca izolowanego w warunkach niedokrwienia (4). Podanie karnityny doustnie w okresie przedoperacyjnym u ludzi prowadzi do wzrostu zawartości ATP w miocytach i zmniejsza zapotrzebowanie na aminy katecholowe po zakończeniu CPB (7). Uzyskane przez nas wyniki są pierwszą dokumentacją istotnej klinicznie, sięgającej 50%, poprawy po podaniu karnityny czynności skurczowej lewej komory, ocenianej wiarygodną metodą inwazyjną u ludzi z pierwotnie obniżoną frakcją wyrzutową. Poprawa ta wynikała z szybszego powrotu oczekiwanej kurczliwości, bowiem w 4 godzinie po zakończeniu CPB kurczliwość lewej komory oceniana rzutem minutowym była podobna w obu grupach.

Badanie oddziaływania na rzut minutowy musi niezależnie od efektu na kurczliwość globalną, uwzględniać określenie wpływu na opór obwodowy. W modelu zwierzęcym karnityna znosi efekt wazokonstrykcyjny niedokrwienia (15). Natomiast u ludzi zmniejszanie przez karnitynę oporu obwodowego nie zmienia ciśnienia tętniczego, co wskazuje na istnienie bezpośredniego efektu inotropowego dodatniego karnityny (16). W obu przypadkach jednak obwodowy efekt naczyniowy jest uzyskiwany po podaniu istotnie wyższych niż w naszych badaniach dawek leku.

Karnityna wykazuje pośredni efekt antyarytmiczny u osób z chorobą wieńcową (6). Spadek częstości występowania migotania komór w okresie reperfuzyjnym w badanej grupie wydaje się potwierdzać istnienie takiego działania.

Nie stwierdzono natomiast efektu antyarytmicznego i przeciwniedokrwiennego ocenianych metodą Holtera w pierwszej dobie po zakończeniu CPB. Wydaje się, że zastosowana w przedstawianych badaniach dawka karnityny wystarczała do utrzymania farmakologicznego stężenia leku w krwi wieńcowej i w komórkach mięśnia sercowego jedynie w czasie i bezpośrednio po wlewie. Oceniana bowiem w 12 godzin później zawartość karnityny w krwi wieńcowej była podobna w obu badanych grupach i nie różniła się od zawartości wyjściowej. Natomiast zmniejszenie częstości akcji serca w pierwszej dobie po zabiegu wydaje się być potwierdzeniem poprawy czynności hemodynamicznej lewej komory we wczesnym okresie pooperacyjnym.

Odcinkowe niedokrwienie trwające nie dłużej niż 30 minut powoduje wzrost zawartości wolnej karnityny w krwi z zatoki wieńcowej przy nie zmienionej zawartości karnityny całkowitej (17). W przypadku globalnego niedokrwienia mięśnia sercowego trwającego dłużej niż 30 minut dochodzi do zmniejszenia zawartości karnityny całkowitej w mięśniu sercowym (18).

W naszym materiale stwierdziliśmy w grupie II, kontrolnej, zmniejszenie zawartości karnityny całkowitej w krwi z zatoki wieńcowej w wyniku CPB. Spadek ten może być efektem zmniejszenia się zawartości karnityny całkowitej w miocytach w wyniku trwającego 40 minut globalnego niedokrwienia mięśnia sercowego w trakcie zaklemania aorty i/lub upośledzenia syntezy karnityny w wątrobie i nerkach w przebiegu CPB (19).

L-karnityna w grupie I, badanej, znajdowała się w nadmiarze w krążeniu wieńcowym zarówno w okresie całkowitego niedokrwienia, jak i w czasie kontrolowanej reperfuzyj. Działanie ochronne karnityny mogło się rozwinąć dzięki akumulacji jej nadmiaru w tkance mięśnia sercowego w wyniku jej podawania w dawkach farmakologicznych (4) i/lub powstawało jako efekt suplementacji w jatrogennym niedoborze karnityny powstającym w mięśniówce w przebiegu globalnego niedokrwienia (18).

WNIOSKI

1. Chlorowodorek L-karnityny stosowany w dawkach farmakologicznych w płynie kardioplegicznym u chorych z obniżoną frakcją wyrzutową wykazuje korzystny dla funkcji mięśnia sercowego efekt polegający na przyspieszeniu oczekiwanej poprawy kurczliwości lewej komory i istotnym ograniczeniu martwicy ogniskowej.
2. Podanie chlorowodoru L-karnityny w płynie kardioplegicznym, przyczyniające się do lepszej ochrony mięśnia sercowego przed niedokrwieniem i uszkodzeniem reperfuzyjnym, zapobiega zjawisku małego rzutu po zabiegu i jest istotnym wzbogaceniem zbioru narzędzi służących ochronie mięśnia sercowego w czasie pomostowania naczyń wieńcowych.

Autorzy pragną serdecznie podziękować Panu Profesorowi dr. hab. n. med. Florianowi Ryszce, Kierownikowi Katedry Farmacji Stosowanej i Technologii Leków i Zakładu Technologii Postaci Leków Śląskiej Akademii Medycznej za przygotowanie i kontrolę podstawowego roztworu chlorowodoru L-karnityny.