

Effects of L-Carnitine Administration on Left Ventricular Remodeling After Acute Anterior Myocardial Infarction: The L-Carnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico (CEDIM) Trial

SABINO ILCETO, MD, DOMENICO SCRUTINIO, MD,* PAOLO BRUZZI, MD,†
GAETANO D'AMBROSIO, MD,‡ LUCA BONI, MD,† MATTEO DI BIASE, MD,
GIUSEPPINA BIASCO, MD, PAUL G. HUGENHOLTZ, MD, FACC, FESC,§
PAOLO RIZZON, MD, FESC, ON BEHALF OF THE CEDIM INVESTIGATORS

Bari and Genoa, Italy and Rotterdam, The Netherlands

Objectives. This study was performed to evaluate the effects of L-carnitine administration on long-term left ventricular dilation in patients with acute anterior myocardial infarction.

Background. Carnitine is a physiologic compound that performs an essential role in myocardial energy production at the mitochondrial level. Myocardial carnitine deprivation occurs during ischemia, acute myocardial infarction and cardiac failure. Experimental studies have suggested that exogenous carnitine administration during these events has a beneficial effect on function.

Methods. The L-Carnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico (CEDIM) trial was a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial in which 472 patients with a first acute myocardial infarction and high quality two-dimensional echocardiograms received either placebo (239 patients) or L-carnitine (233 patients) within 24 h of onset of chest pain. Placebo or L-carnitine was given at a dose of 9 g/day intravenously for the first 5 days and then 6 g/day orally for the next 12 months. Left ventricular volumes and ejection fraction were evaluated on admission, at discharge from hospital and at 3, 6 and 12 months after acute myocardial infarction.

Results. A significant attenuation of left ventricular dilation in the first year after acute myocardial infarction was observed in patients treated with L-carnitine compared with those receiving placebo. The percent increase in both end-diastolic and end-systolic volumes from admission to 3-, 6- and 12-month evaluation was significantly reduced in the L-carnitine group. No significant differences were observed in left ventricular ejection fraction changes over time in the two groups. Although not designed to demonstrate differences in clinical end points, the combined incidence of death and congestive heart failure after discharge was 14 (6%) in the L-carnitine treatment group versus 23 (9.6%) in the placebo group ($p = \text{NS}$). Incidence of ischemic events during follow-up was similar in the two groups of patients.

Conclusions. L-Carnitine treatment initiated early after acute myocardial infarction and continued for 12 months can attenuate left ventricular dilation during the first year after an acute myocardial infarction, resulting in smaller left ventricular volumes at 3, 6 and 12 months after the emergent event.

(*J Am Coll Cardiol* 1995;26:380-7)

Acute myocardial infarction often results in regional left ventricular dysfunction and, as a consequence, produces progressive left ventricular dilation (left ventricular remodeling) (1). Left ventricular dilation after acute myocardial infarction develops initially not only because of possible expansion of the infarcted zone (2), but also because of adaptive lengthening of

noninfarcted myocardium (3). Left ventricular dilation after acute myocardial infarction can be considered a response to regional dysfunction, aimed at maintaining an adequate stroke volume despite the decline in ejection fraction.

The entity of left ventricular dilation after acute myocardial infarction, in particular end-systolic volume, represents the most powerful prognostic indicator for clinical events. Patients with larger ventricles are at higher risk of cardiac failure and death (4). It has also been demonstrated that limitation of the left ventricular dilation process after acute myocardial infarction can exert a significant clinical benefit (5). Therefore, much effort has been devoted to developing and evaluating therapeutic strategies capable of limiting left ventricular dilation after acute myocardial infarction. These show that left ventricular dilation can be modulated by 1) limiting the infarct size itself (the most important determinant of subsequent left ventricular dilation) with timely reperfusion of the infarct

From the Institute of Cardiology, University of Bari, Bari; *Clinica del Lavoro Foundation, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), Cassano Murge, Bari; †Department of Clinical Epidemiology and Trials, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genoa; and ‡Associazione per la Ricerca in Cardiologia, Bari, Italy; and §Erasmus University, Rotterdam, The Netherlands. This trial was supported by an educational grant from Sigma Tau Pharmaceuticals, Pomezia, Rome, Italy. A complete list of the CEDIM investigators and participating institutions is presented in the Appendix.

Manuscript received December 19, 1994; revised manuscript received March 22, 1995, accepted March 28, 1995.

Address for correspondence: Dr. Sabino Iliceto, Institute of Cardiology, University of Bari, 70124 Bari, Italy.

region (6); and 2) reducing left ventricular wall stress, and hence progressive left ventricular dilation of the noninfarcted region with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy (7-9).

Carnitine is a physiologic compound (a quaternary amine) that plays an essential role in the production of myocardial energy at the mitochondrial level. It reduces the ischemia induced increase in long-chain fatty acid concentration and thus mitigates its deleterious functional effects (10,11). Experimental and clinical studies have shown that in the ischemic (12,13), infarcted (14,15) or failing myocardium (16,17), carnitine depletion occurs rapidly. Conversely, exogenous administration can restore adequate intramyocardial carnitine levels with a suggested consequent beneficial effect on myocardial function (18-22). Because of these properties we hypothesized that early administration of carnitine after acute myocardial infarction could limit the deleterious phenomenon of progressive left ventricular dilation.

To test this hypothesis, we undertook a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study: the Carnitina, Ecocardiografia Digitalizzata, Infarto Miocardico (CEDIM) trial.

Methods

The CEDIM trial involved the intensive cardiac care units at 36 divisions of cardiology in Italy. Patients ≤ 80 years old with acute myocardial infarction were entered into the study if: 1) the infarct was anterior; 2) admission to the intensive care unit occurred within 24 h of onset of chest pain; 3) echocardiographic imaging of the left ventricle was of excellent quality, allowing delineation of the left ventricular contours in both end-diastole and end-systole of at least 85% of the left ventricular endocardial border; and 4) study treatment (placebo or L-carnitine) could be initiated within 24 h from onset of chest pain. A diagnosis of anterior acute myocardial infarction was made if typical chest pain lasted >30 min, with ST elevation in at least two anterior leads of ≥ 2 mm and not relieved by nitroglycerin. Exclusion criteria included the following: 1) a previous myocardial infarction, valvular or congenital heart disease or cardiomyopathy; 2) absence of sinus rhythm; 3) left bundle branch block; 4) conditions or concomitant diseases that could affect follow-up; 5) inclusion in another investigation.

Study design. Placebo and L-carnitine were administered in the following manner: 9 g/day, by continuous intravenous infusion, for the first 5 days, and then 6 g/day orally (2 g, three times/day) for the next 12 months. L-Carnitine or placebo was added to the standard therapeutic strategies adopted at each institution. Drugs with a direct effect on cardiac metabolism were not permitted. Because, at the time of the study onset in November 1991, the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) trial (7) results were not known, angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy was not recommended and hence not systematically provided. As a result angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy was given to only 8% of

patients. However, on the basis of its proven efficacy, thrombolytic therapy was provided for 78% of patients. The study was approved by an independent ethical committee, and informed consent (either written or oral in the presence of a witness) was obtained from all patients included.

Methods of assessment. The primary end points of the trial were left ventricular volumes and ejection fraction at 12 months after the emergent event assessed by two-dimensional echocardiography. This assessment was performed at baseline (before randomization, at 11.6 ± 6.9 h from onset of chest pain) and again at discharge, as well as at 3, 6 and 12 months after acute myocardial infarction. Results are expressed as percent change for each variable. Although all available tomographic planes were obtained, only apical four- and two-chamber views were considered for volume assessment. All echocardiographic examinations were digitally recorded and sent for analysis to a central core laboratory. Real-time transfer to the core laboratory was achieved by means of a digital network whose characteristics have previously been described in detail (23). Briefly, equipment capable of converting video images into digital ones (PreVue III, Nova Microsonics) was installed in each of the 36 centers. The images were then loaded on a review station (modified 386 PC) connected to a high speed modem (Digicom SNM 32) and to a dedicated telephone line. At the core laboratory the images were received by modem and then studied on an ImageView review station (Nova) for quantitative assessment. All left ventricular volume measurements were obtained by averaging four consecutive cardiac cycles by the same observer (G.S.). The same network was used for central (24-h/day) verification of eligibility criteria and randomization of enrolled patients.

Statistical analysis. Primary analysis. The primary aim of the present study was to compare left ventricular ejection fraction and end-diastolic and end-systolic volumes in the two treatment arms at 12 months after randomization. Patients who, because of death or refusal, did not have the echocardiographic examination at 12 months, were excluded from the analyses. The differences were adjusted for baseline values by analysis of covariance. It has been demonstrated repeatedly (24) that the adjusted difference represents the appropriate tool for reducing variability in the outcome variable by taking into account baseline values. Baseline values were not available for 35 patients because of inadequacy of baseline echocardiographic recording or problems in digital format acquisition, or both. Baseline values were estimated using the AM procedure of BMDP statistical software (25,26). Analyses including and excluding these patients with estimated baseline values provided virtually identical results, and only the latter are presented. Analyses of patients with baseline and final values were performed according to intention to treat.

Secondary analyses. The differences, adjusted for baseline values, between the two study arms, at discharge and after 3 and 6 months, were also analyzed using analysis of covariance. As a consequence of the increasing number of deaths and withdrawals over time, different numbers of patients were included in the various analyses. Comparison of percent

change in left ventricular volume measurements between the two treatment groups were made by means of the Student *t* test for unpaired data. All *p* values are two-tailed. Significance was established at *p* < 0.05.

Sample size. The study was designed to detect a 5% absolute difference in left ventricular ejection fraction at 12 months between the two study arms, with an 80% power for a significance level of 0.05. On the basis of published reports, it was assumed that left ventricular ejection fraction had a standard deviation of 15%; therefore, at least 280 patients had to be recruited. However, to allow for deaths and withdrawals, and for lack of normality of outcome variables, it was decided to enroll at least 400 patients in the study.

Reproducibility. To evaluate the reproducibility of the two-dimensional echocardiographic evaluation of end-diastolic and end-systolic volumes, 30 randomly selected echocardiograms were evaluated three times by the same cardiologist who performed all the echocardiographic measurements in the CEDIM study. These echocardiograms were reexamined at random and without knowledge of the patient's identity or previous evaluation results. Variance of the three repeated measures was calculated for each subject. Intraobserver variance was estimated as the average of the values obtained for the 30 subjects. Reproducibility, expressed as standard deviation (square root of intraobserver variance), was 2.366 ml for end-diastolic volume and 2.047 ml for end-systolic volume (mean value 88.29 ml for end-diastolic volume, 45.28 ml for end-systolic volume).

All analyses were performed using BMDP statistical software for Windows and SPSS for Windows (25,27).

Results

Four hundred seventy-two patients were enrolled in the CEDIM trial: 239 patients received placebo and 233 L-carnitine; treatment was administered 12.7 ± 7.17 h after onset of chest pain. Of the 472 patients enrolled in the study, 348 were considered for analysis because they had paired echocardiograms (baseline to 12 months) available. Reasons for withdrawal of the 124 patients were as follows: 48 patients (10.1%) died; 45 (9.5%) were either lost to follow-up or refused to return for periodic control evaluation; 35 (7.4%) had an inadequate baseline echocardiogram (problems in digital procedure or poor echocardiographic quality). Baseline clinical and echocardiographic characteristics of the two treatment groups were similar and are presented in Table 1. Echocardiographic examinations were performed 11.6 ± 6.93 h after onset of chest pain. Patients considered for final analysis (*n* = 348) were comparable to the overall group of patients (*n* = 472) participating in the trial. Drug therapies prescribed at hospital discharge are given in Table 2.

Echocardiographic results. The adjusted differences for end-diastolic and end-systolic volumes and ejection fraction between the placebo and L-carnitine groups at discharge and at 3, 6 and 12 months after acute myocardial infarction are presented in Table 3. In L-carnitine-treated patients both

end-diastolic and end-systolic volumes were significantly smaller at 3, 6 and 12 months after acute myocardial infarction; nonsignificant, lower end-diastolic and end-systolic volumes were also observed as early as at hospital discharge. Left ventricular ejection fraction was not significantly different in the two groups at 1 year after acute myocardial infarction.

In patients treated with L-carnitine, progressive left ventricular dilation, as shown by the percent increase in both end-diastolic and end-systolic volumes from baseline to discharge and to 3, 6 and 12 months after acute myocardial infarction, was less pronounced than that in patients treated with placebo (Table 3, Fig. 1). Left ventricular ejection fraction changes were similar in the two treatment groups during the follow-up period (Table 4).

Clinical results. Clinical events during the hospital and follow-up periods in the two treatment groups are shown in Table 5. A lower (but obviously not significantly different, because of nonappropriate study population dimension) number of deaths and fewer patients with cardiac failure after discharge were observed in the L-carnitine group than in the placebo group. The number of patients with ischemic events at follow-up was similar in the two groups of patients.

In none of the patients included in the trial did treatment have to be interrupted because of adverse events.

Discussion

Prevention of left ventricular remodeling is a major therapeutic goal after acute myocardial infarction. Several randomized, placebo-controlled trials (28-34) have clearly shown that angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy is effective in limiting or even preventing the phenomenon of left ventricular remodeling after myocardial infarction. Differences in the degree of efficacy among various studies can be explained by different study characteristics, such as time of start of treatment after the emergent event (within hours, days or even weeks after admission to hospital), angiotensin-converting enzyme inhibitor agent or its dosage and concomitant therapies. In addition, in these studies the characteristics of enrolled patients (all patients with myocardial infarction, only anterior myocardial infarction or only those with left ventricular dysfunction as assessed by left ventricular ejection fraction) as well as the duration of treatment and consequent schedule of left ventricular evaluations in the follow-up period, influenced the reported outcome. However, even if beneficial in patients with recent myocardial infarction, angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy has to be discontinued in some patients because of adverse events, such as symptomatic hypotension, cough, diarrhea and dizziness, all of which limit its clinical applicability.

Results of the CEDIM trial demonstrate that early and long-term administration of carnitine in patients with acute myocardial infarction is effective in attenuating progressive left ventricular dilation. Patients treated with L-carnitine had a significantly lower pronounced percent increase in both end-diastolic and end-systolic volumes than with the control group

Table 1. Baseline Characteristics by Treatment for All Randomized Patients (n = 472) and Those With Paired Echocardiographic Examinations (n = 348)

	All Patients		Patients With Paired Echo Data	
	L-Carnitine (n = 233)	Placebo (n = 239)	L-Carnitine (n = 176)	Placebo (n = 172)
Age (yr)	60 ± 11	58 ± 12	58 ± 11	56 ± 12
Gender (M/F)	195/38	204/35	150/26	151/21
History				
Hypercholesterolemia	59 (25%)	70 (29%)	50 (28%)	49 (28%)
Hypertension	97 (42%)	88 (37%)	71 (40%)	57 (33%)
Current smoker	108 (46%)	124 (52%)	84 (48%)	98 (57%)
Previous CABG or PTCA	1 (0.4%)	3 (1.2%)	—	3 (1.7%)
HR (beats/min)	81 ± 19	81 ± 16	80 ± 17	80 ± 15
SBP (mm Hg)	139 ± 25	136 ± 23	139 ± 24	136 ± 23
DBP (mm Hg)	87 ± 14	89 ± 13	87 ± 14	84 ± 14
Killip class at admission				
I	177 (76%)	182 (76%)	145 (82%)	140 (81%)
II	51 (22%)	54 (23%)	29 (17%)	32 (19%)
III	5 (2%)	2 (0.8%)	2 (1%)	—
IV	—	1 (0.2%)	—	—
Peak CK (U/liter)	1,948 ± 1,962	1,972 ± 1,816	1,944 ± 1,581	2,120 ± 1,883
Peak CK-MB (U/liter)	246 ± 310	229 ± 225	244 ± 312	265 ± 234
Thrombolysis	185 (79%)	185 (77%)	141 (80%)	138 (80%)
≤3 h	119 (51%)	125 (52%)	89 (51%)	98 (57%)
>3 h	66 (28%)	60 (25%)	52 (29%)	40 (23%)
Q wave	160 (69%)	164 (69%)	127 (72%)	123 (71%)
Time to echo (min)	737 ± 424	651 ± 405	750 ± 431	660 ± 415
EDV at admission (ml)	87 ± 24	85 ± 23	87 ± 24	85 ± 23
ESV at admission (ml)	46 ± 15	45 ± 16	45 ± 16	44 ± 16
EF (%)	48 ± 7	48 ± 7	49 ± 6	49 ± 7

Data are expressed as mean value ± SD or number (%) of patients. CABG = coronary artery bypass grafting; CK = creatine kinase; DBP = diastolic blood pressure; Echo, echo = echocardiographic, echocardiography; EDV = end-diastolic volume; EF = ejection fraction; ESV = end-systolic volume; F = female; HR = heart rate; M = male; PTCA = percutaneous transluminal coronary angioplasty; SBP = systolic blood pressure.

at 3 months (end-diastolic volume 18.0 ± 2.5% vs. 11.1 ± 2.2%; end-systolic volume 22.5 ± 3.2% vs. 12.6 ± 3.1% [placebo vs. L-carnitine]), 6 months (end-diastolic volume 19.5 ± 2.3% vs. 12.7 ± 2.1%; end-systolic volume 25.5 ± 3.2% vs. 15.1 ± 9.8% [placebo and L-carnitine]) and 12 months (end-diastolic volume 28.5 ± 3.1% vs. 19.1 ± 2.7%; end-systolic volume 39.9 ± 4.2% vs. 28.9 ± 3.9% [placebo vs. L-carnitine]) after the emergent event. Also, whereas only 8%

of the study patients received angiotensin-converting enzyme inhibitors, the magnitude of the carnitine effect on the echocardiographic variables was of a similar degree to that initially reported by Sharpe et al. (30) and to that observed in some ancillary echocardiographic studies of large trials (Second Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS II] and SAVE) (5,34,35).

The observed effect of L-carnitine in limiting progressive left ventricular dilation after myocardial infarction can be explained by its metabolic properties and consequent functional effect. Carnitine is an essential factor in the production of energy within the myocardium: It facilitates the transport and metabolism of long-chain fatty acids, the preferred substrate for the production of metabolic energy in the heart, from the cytosol to the mitochondrial matrix where beta-oxidation occurs; moreover, it also removes compounds that are toxic to metabolic pathways. Carnitine deficiency within the myocardium can be primary or secondary to various conditions, including acute ischemia (12-15) and chronic cardiac failure (16). Experimental and clinical studies have shown that in situations characterized by its deprivation, exogenous administration of carnitine exerts a beneficial functional effect as

Table 2. Concomitant Therapies at Hospital Discharge

	L-Carnitine [no. (%) of pts]	Placebo [no. (%) of pts]
Digitalis	24 (10.3)	23 (9.6)
Diuretic drugs	40 (17.2)	44 (18.4)
Antiplatelet agents	163 (70)	167 (69.9)
Anticoagulant agents	65 (27.9)	63 (26.4)
ACE inhibitors	16 (6.9)	20 (8.4)
Beta-blockers	75 (32.2)	91 (38.1)
Nitrates	137 (58.8)	142 (59.4)
Calcium antagonists	59 (25.3)	56 (23.4)
Antiarrhythmic drugs	19 (8.2)	11 (4.6)

ACE = angiotensin-converting enzyme; pts = patients.

Table 3. Comparison of Two-Dimensional Echocardiographic Data at Hospital Discharge and During 12 Months of Follow-Up Adjusted for Baseline (recovery) Values by Means of Analysis of Covariance

	l-Carnitine (mean \pm SE)	Placebo (mean \pm SE)	Adjusted Difference	SE	p Value
Discharge	n = 202	n = 206			
EDV (ml)	90.9 \pm 2.33	91.7 \pm 2.03	-2.54*	1.790	0.15
ESV (ml)	47.8 \pm 1.16	48.8 \pm 1.53	-2.02*	1.334	0.13
EF (%)	48.1 \pm 0.47	48.1 \pm 0.52	+0.11	0.548	0.83
3 mo	n = 185	n = 179			
EDV (ml)	92.3 \pm 1.67	97.2 \pm 2.03	-5.35	2.299	0.02
ESV (ml)	47.8 \pm 1.18	52.3 \pm 1.56	-4.85	1.716	0.007
EF (%)	48.9 \pm 0.49	47.4 \pm 0.56	+1.42	0.676	0.03
6 mo	n = 175	n = 176			
EDV (ml)	95.5 \pm 1.97	99.1 \pm 2.14	-5.01	2.316	0.03
ESV (ml)	49.8 \pm 0.51	53.3 \pm 1.53	-4.29	1.613	0.008
EF (%)	48.4 \pm 0.50	47.3 \pm 0.55	+1.19	0.692	0.08
12 mo	n = 176	n = 172			
EDV (ml)	99.3 \pm 2.06	105.4 \pm 2.37	-7.23	2.849	0.01
ESV (ml)	55.0 \pm 1.63	58.9 \pm 1.75	-4.49	2.179	0.03
EF (%)	45.8 \pm 0.57	45.2 \pm 0.52	+0.52	0.720	0.46

*A significant negative interaction ($p < 0.05$) was present between treatment and final values. Abbreviations as in Table 1.

expressed by improved cardiac performance (18,19) and tolerance to myocardial ischemia (20-22).

The results of the CEDIM trial parallel some recent

experimental observations (36) in a rat model of acute myocardial infarction. Administration of a derivative of carnitine (propionyl-carnitine) in animals, in which myocardial infarc-

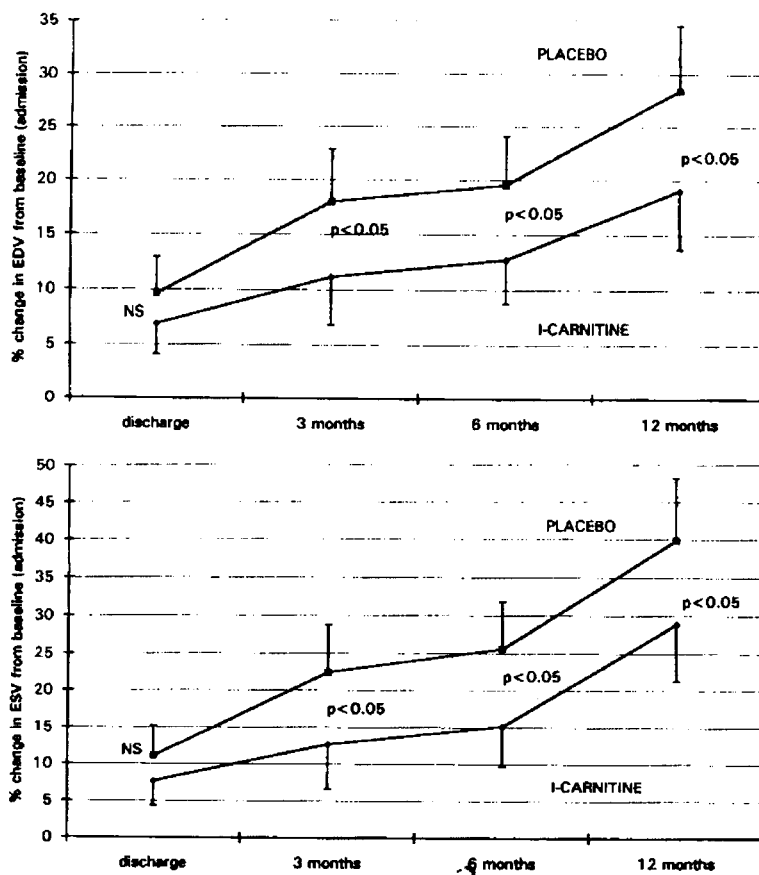


Figure 1. Percent change in end-diastolic volume (EDV) (top) and end-systolic volume (ESV) (bottom) from baseline (hospital admission) to hospital discharge (3, 6 and 12 months) in the two treatment groups (mean value \pm 95% confidence interval).

Table 4. Percent Change in End-Diastolic and End-Systolic Volumes and Ejection Fraction From Hospital Admission to Discharge and at 3, 6 and 12 Months in the Two Treatment Groups

	L-Carnitine (mean ± SE)	Placebo (mean ± SE)	p Value
Discharge	n = 202	n = 206	
EDV (ml)	6.9 ± 1.4	9.6 ± 1.7	0.21
ESV (ml)	7.7 ± 1.7	11.0 ± 0.8	0.21
EF (%)	0.6 ± 0.9	0.4 ± 1.0	0.86
3 mo	n = 185	n = 179	
EDV (ml)	11.1 ± 2.2	18.0 ± 2.5	0.04
ESV (ml)	12.6 ± 3.1	22.5 ± 3.2	0.02
EF (%)	2.1 ± 1.2	-0.7 ± 1.2	0.09
6 mo	n = 175	n = 176	
EDV (ml)	12.7 ± 2.1	19.5 ± 2.3	0.02
ESV (ml)	15.1 ± 2.8	22.5 ± 3.2	0.01
EF (%)	1.01 ± 1.2	-1.9 ± 1.2	0.09
12 mo	n = 176	n = 172	
EDV (ml)	19.1 ± 2.7	28.5 ± 3.1	0.02
ESV (ml)	29.0 ± 3.9	39.9 ± 4.2	0.05
EF (%)	5.0 ± 1.2	-5.6 ± 1.2	0.70

Abbreviations as in Table 1.

tion was induced by coronary ligation, significantly decreased the magnitude of left ventricular dilation after myocardial infarction (117% in the control group vs. 36% in the group of animals treated with propionyl-carnitine). This beneficial effect on left ventricular function was similar to that observed in a third group of rats treated with enalapril (43%). It was suggested that such a beneficial effect on progressive left ventricular dilation after myocardial infarction could be due to a direct action of propionyl-carnitine on viable but jeopardized myocytes outside the infarct zone because it did not appear to alter left ventricular loading. The beneficial effect of carnitine on left ventricular remodeling after myocardial infarction can also be explained by its influence on regional left ventricular function in dysfunctioning but live myocardium surrounding the necrotic zone. In fact, it has been demonstrated (37) in an experimental model of myocardial ischemia-reperfusion that carnitine significantly reverses mechanical dysfunction both during myocardial ischemia and reperfusion. This beneficial carnitine effect on viable myocardium after myocardial infarction may have important clinical implications, because in myocardial infarction patients with viable myocardium left ventricular dilation is less pronounced than in those in whom no viable tissue could be demonstrated (38).

CEDIM trial: methodologic considerations. A significant shortcoming of the CEDIM trial is the absence of serum or urine levels of carnitine, with tissue levels for obvious reasons being impossible to obtain. Nevertheless, from other studies of experimental and clinical nature (12-17) rapid depletion of tissue and serum levels of carnitine, with increased excretion in the urine, have been demonstrated in different clinical contexts. Such deprivation can occur quite rapidly as shown by Shug et al. (12). Aiso, Bartels et al. (39) was able to show excess release of carnitine in the coronary sinus when heart

Table 5. Clinical Events During Hospital and Follow-Up Periods

	L-Carnitine [no. (%) of pts]	Placebo [no. (%) of pts]
In-hospital		
Death	11 (4.7)	14 (5.9)
Heart failure	42 (18)	38 (15.1)
Pulmonary edema	11 (4.7)	11 (4.6)
Shock	5 (2.1)	7 (2.9)
Early postinfarction angina	26 (11.1)	23 (9.6)
Reinfarction	6 (2.6)	5 (2.1)
Any of these	72 (30.9)	70 (29.3)
One-year follow-up		
Death	10 (4.3)	13 (5.4)
Heart failure	4 (1.7)	10 (4.2)
Unstable angina	21 (9)	21 (8.8)
Reinfarction	5 (2.1)	5 (2.1)
Bypass surgery	33 (14.2)	31 (13)
PTCA	23 (9.9)	24 (10)
Any of these	70 (30)	71 (29.7)

Abbreviations as in Tables 1 and 2.

rates were increased rapidly to ischemic conditions as shown by excessive lactate release.

Similar to other trials with analogous left ventricular functional end points, we considered, for final analysis, only patients in whom paired echocardiographic evaluations (baseline to follow-up) were available. As a consequence, patients who died or were lost to follow-up were excluded from the assessment of the final results. The possibility that the observed difference is due to bias caused by patients not included in the analyses can be ruled out by comparing the proportion of withdrawals and the reasons for withdrawal in the two groups. In contrast to the majority of studies aimed at the evaluation of therapeutic interventions after acute myocardial infarction, baseline echocardiographic evaluations in the CEDIM trial were collected very early (11.6 ± 6.9 h [mean ± SD]) after onset of chest pain and immediately before treatment and repeated upon discharge.

In the CEDIM trial, to optimize left ventricular volume evaluation accuracy and to minimize observer variability, only patients with high quality echocardiograms were admitted. Furthermore, echocardiograms were digitized and centrally evaluated in a core laboratory where a single observer reviewed and evaluated all studies. Also, all left ventricular volume evaluations were the results of the averaging of volume values obtained from four digitized cardiac cycles.

In the CEDIM trial only patients with anterior acute myocardial infarction were studied; therefore, the CEDIM results cannot be extrapolated to patients with other acute myocardial infarction locations.

Because in the CEDIM trial L-carnitine was administered at 12.7 ± 7.2 h from onset of sudden chest pain it is possible that still earlier administration might have exerted a further protective effect on ischemia-reflow dysfunction within the risk area (37). Whereas this delay in administration of treatment was contingent on the requirement for two-dimensional echo-

cardiographic quality as an inclusion criteria, a subsequent study in which carnitine is immediately administered together with reperfusion therapy would be useful in evaluating its potential in limiting ischemic-reperfusion damage and its consequent effect on left ventricular dilation. Such a project including larger numbers of patients, aimed at establishing morbidity and mortality end points rather than functional parameters, as this study set out to achieve, is currently in preparation.

Although the present study was not designed to show any significant difference in clinical end points, the combined occurrence of death and heart failure after discharge was 14 patients in the L-carnitine-treated group versus 24 patients in the placebo group. These differences, although not significant, are consistent with a beneficial effect of the compound on the clinical events as well. It is to be noted that there were no differences in the occurrence of other clinical end points including myocardial ischemia which would reflect no action of the drug on the coronary artery system itself but only on the myocytes.

The functional benefit of L-carnitine treatment of patients with acute myocardial infarction can represent the conceptual basis for a larger scale trial specifically designed and aimed at evaluating the clinical impact of metabolic therapy of acute myocardial infarction.

Conclusions. Carnitine administration after anterior acute myocardial infarction exerts a beneficial effect on left ventricular remodeling, with a significant reduction in the increase in left ventricular volumes in the first year after acute myocardial infarction. This functional effect is observed as early as 3 months after acute myocardial infarction. It has potentially important clinical implications because, as recently demonstrated by others (5), the increase in left ventricular area (an indirect estimate of left ventricular volumes) in the first year after acute myocardial infarction is a powerful predictor of future major cardiac events. The potential clinical benefit of the administration of this naturally occurring substance (40) in patients after acute myocardial infarction needs to be verified in a larger trial with clinical end points.

The mechanism of action of carnitine on left ventricular function and remodeling is presumed to be the optimization of disturbed cellular oxidative metabolism with restoration of adequate myocardial carnitine levels.

We thank Kate Hunt for continued assistance in the preparation of the manuscript and Patrizia Costantino for secretarial assistance.

Appendix

Participating Institutions and Investigators for the CEDIM Trial*

Chairman: Paolo Rizzon, *Bari*.
Steering Committee: Paolo Rizzon, Sabino Iliceto, *Bari*; Domenico Scrutinio, *Cassano*; Paolo Bruzzi, *Genoa*; Paul G. Hugenholz, *Geneva*.

*All cities are in Italy.

Scientific Committee: Antonino Brusca, *Torino*; Salvatore Caponnetto, *Genova*; Angelo Cherchi, *Cagliari*; Massimo Chiariello, *Napoli*; Armando Dagianti, Filippo Milazzotto, *Roma*; Sergio Dalla Volta, *Padova*; Giorgio Feruglio, *Udine*; Maurizio Guazzi, Antonio Lotto, *Milano*; Bruno Magnani, *Bologna*; Giorgio Mattioli, *Modena*; Mario Mariani, *Pisa*; Eligio Piccolo, *Mestre*; Paolo Rizzon, *Bari*; Paolo Rossi, *Novara*; Odoardo Visioli, *Brescia*.

Data Center Committee: Sabino Iliceto, Vito Marangelli, Giuseppe Santoro, Gaetano D'Ambrosio, *Bari*.

Ethical Committee: Antonio Iandolo, Giuseppe Brindicci, Nicola Simonetti, Emanuele Scardicchio, Francesca Avolio, *Bari*.

Participating Centers: Francesco Girardi, Giuliano Ciociola, *Aquaviva*; Luigi Colonna, Carlo D'Agostino, Francesco Bovenzi, Paolo Rizzon, Vito Marangelli, *Bari*; Bruno Magnani, Marinella Ferlito, Paolo Ortolanai, *Bologna*; Odoardo Visioli, Mario Gargano, Giovanni La Canna, *Brescia*; Angelo Cherchi, Luigi Meloni, Federico Balatta, *Cagliari*; Salvatore Mangiameli, Giacomo Chiarandà, Angela Lazzaro, *Catania*; Alcardo Maresta, Flaviano Jacopi, *Fuenza*; Aldo Ieri, Marco Sansoni, *Fucecchio*; Salvatore Caponnetto, Giovanni Grieco, *Genova*; Pasquale Marsili, Claudio Corridoni, *L'Aquila*; Francesco Bacca, Francesco Spirito, *Lecce*; Mario Sanguinetti, Roberto Mantovani, *Lugo*; Luciano Tantalò, Giancarlo Calculli, *Matera*; Eligio Piccolo, Bruno De Piccoli, Fausto Rigo, *Mestre*; Antonio Lotto, Filippo Nador, Sergio Chierchia, Giuseppe Pizzetti, *Milano*; Giorgio Mattioli, Anna Vittoria Mattioli, *Modena*; Massimo Chiariello, Gabriele Conforti, Franco Rengo, Dario Leosco, Salvatore Sederino, *Napoli*; Paolo Rossi, Gianni Sarasso, *Novara*; Carmelo Cernigliaro, Sergio Dalla Volta, Roldano Scognamiglio, Nicoletta Frigato, *Padova*; Angelo Raineri, Luigi Messina, Marcello Traina, *Palermo*; Giuseppe Botti, Antonello Zoni, Walter Serra, Mario De Blasi, *Parma*; Luigi Corca, Ketty Savino, *Perugia*; Mario Mariani, Caterina Palagi, Giovanna Mengozzi, *Pisa*; Domenico Zanuttini, Piero Alberto Visentin, *Pordenone*; Enrico Adornato, Pasquale Monca, *Reggio Calabria*; Armando Dagianti, Luciano Agati, Filippo Milazzotto, Salvatore Fabio Vajola, Enrico Natale, *Roma*; Paolo Giani, Vittorio Giudici, *Serieate*; Antonio Brusca, Serena Bergerone, Giorgio Golzio, *Torino*; Francesco Furlanello, Roberto Accardi, *Trento*; Franco Leo, Antonio Galati, Giancarlo Piccini, *Tricase*; Giorgio Feruglio, Rosanna Ciani, *Udine*; Mario Vincenzi, Maurizio Sartori, *Vicenza*.

References

- Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81:1161-72.
- Hutchins GM, Bulkley BH. Infarct expansion versus extension. *Am J Cardiol* 1978;41:1127-32.
- Pfeffer MA, Pfeffer JM. Ventricular enlargement and reduced survival after myocardial infarction. *Circulation* 1987;75 Suppl IV:IV-93-97.
- White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PWT, Whitlock RML, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987;76:44-51.
- St John Hutton M, Pfeffer MA, Plappert T, Roulcou J-L, Moyé LA, Dagenais GR, Lamas GA, et al. for the SAVE investigators. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation* 1994;89:68-75.
- Braunwald E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival. Should the paradigm be expanded? *Circulation* 1989;79:441-4.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. for the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
- GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:115-22.
- AIRE Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
- Opie LH. Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium. *Am Heart J* 1979;97:375-88.
- Rebouche CJ, Engel AG. Carnitine metabolism and deficiency syndromes. *Mayo Clin Proc* 1983;58:533-40.
- Shug AL, Thomsen JH, Folts JD, Bitter N, Klein MI, Koke JR, Huth PJ. Changes in tissue levels of carnitine and other metabolites during ischaemia and anoxia. *Arch Biochem Biophys* 1978;187:25.

13. Suzuki Y, Kawikawa T, Kobayashi A, et al. Effects of L-carnitine on tissue levels of acyl carnitine, acyl coenzyme A and high energy phosphate in ischemic dog hearts. *Jpn Circ J* 1981;45:687-94.
14. Spagnoli LG, Corsi M, Villaschi S, et al. Myocardial carnitine deficiency in acute myocardial infarction. *Lancet* 1982;i:1419-20.
15. Rizzon P, Biasco G, Boscia F, Rizzo U, Minafra F, Bortone A, Siliprandi N, Procopio A, Bagiella E, Corsi M. High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects. *Eur Heart J* 1989;10:502-8.
16. Suzuki Y, Masumura Y, Kobayashi A, et al. Myocardial carnitine deficiency in chronic heart failure. *Lancet* 1982;i:116.
17. Regitz V, Shug AL, Fleck E. Defective myocardial metabolism in congestive heart failure secondary to dilated cardiomyopathy and to coronary, hypertensive and valvular heart diseases. *Am J Cardiol* 1990;65:755-60.
18. Ferrari R, Cucchini F, Di Lisa F, et al. The effect of L-carnitine on myocardial metabolism of patients with coronary artery disease. *Clin Trials J* 1984;21:40-58.
19. Fujiwara M, Nakano T, Tamoto S, Yamada Y, Fukai M, Ashida H, Shimada T, Ishikara T, Sehi I. Effect of L-carnitine in patients with ischemic heart disease. *J Cardiol* 1991;21:493-504.
20. Kawikawa T, Suzuki Y, Kobayashi A, Hayashi H, et al. Effect of L-carnitine on exercise tolerance in patients with stable angina pectoris. *Jpn Heart J* 1984;25:587-97.
21. Kobayashi A, Masamura Y, Yamazaki N. L-Carnitine treatment for chronic heart failure—experimental and clinical study. *Jpn Circ J* 1992;56:86-94.
22. Thomsen JH, Shug AL, Yap VU, et al. Improved pacing tolerance of the ischemic human myocardium after administration of carnitine. *Am J Cardiol* 1979;43:300-6.
23. Illiceto S, D'Ambrosio G, Scrutinio D, Marangelli V, Boni L, Rizzon P. A digital network for long-distance echocardiographic image and data transmission in clinical trials: the CEDIM study experience. *J Am Soc Echocardiogr* 1993;6:583-92.
24. Fleiss JL. Analysis of covariance and the study of change. In: *The design and analysis of clinical experiments*. New York: Wiley, 1986:186-219.
25. BMDP statistical software, Release 7.0, 1993.
26. Little RJA, Rubin DB. *Statistical analysis with missing data*. New York: Wiley, 1986.
27. SPSS for Windows, Release 5.02, 1993.
28. Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Braunwald E. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983;319:80-6.
29. Sharpe N, Murphy J, Smith H, Hannan S. Treatment of patients with symptomless left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Lancet* 1988;i:255-9.
30. Sharpe N, Smith H, Murphy J, Greaves S, Hart H, Gamble G. Early prevention of left ventricular dysfunction after myocardial infarction with angiotensin-converting-enzyme inhibition. *Lancet* 1991;337:872-6.
31. Nabel EG, Topol EJ, Galeana A, Elles SG, Bates ER, Werns SW, Walton JA, Muller DW, Schwaiger M, Pitt B. A randomized placebo-controlled trial of combined early intravenous captopril and recombinant tissue-type plasminogen activator therapy in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:647-73.
32. Oldroyd KG, Pye MP, Ray SG, Christie J, Cobbe SM, Dargie HJ. Effects of early captopril administration on infarct expansion, left ventricular remodeling and exercise capacity after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991;68:713-8.
33. Gøtzsche C-O, Søgaard P, Ravkilde J, Thygesen K. Effects of captopril on left ventricular systolic and diastolic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992;70:156-60.
34. Bonarjee VVS, Carstensen S, Caidahl K, Nilsen DWT, Edner M, Berning J. CONSENSUS II Multi-Echo Study Group. *Am J Cardiol* 1993;72:1004-9.
35. Foy SG, Crozier IG, Turner JG, Richards AM, Frampton CM, Nicholls MG, Ikram H. Comparison of *enalapril* versus *captopril* on left ventricular function and survival three months after acute myocardial infarction (the "PRACTICAL" study) *Am J Cardiol* 1994;73:1180-6.
36. Micheletti R, Di Paola F, Schiavone A, English E, Benatti P, Capasso J, Anversa P, Bianchi G. Propionyl-L-carnitine limits chronic ventricular dilatation after myocardial infarction in rats. *Am J Physiol* 1993;264(Hear Circ Physiol 33):H1111-7.
37. Liedtke AJ, DeMaison L, Nellis SH. Effects of L-propionylcarnitine on mechanical recovery during reflow in intact hearts. *Am J Physiol* 1988;255: H1169-76.
38. Nidorf SM, Siu SC, Galambos G, Weyman AE, Picard MH. Benefit of late coronary reperfusion on ventricular morphology and function after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:683-91.
39. Bartels GL, Remme WJ, Pillay M, Schönfeld DHW, Kruyssen DACM. Effects of L-propionyl carnitine on ischemia-induced myocardial dysfunction in men with angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994;74:125-30.
40. Pepine CJ. The therapeutic potential of Carnitine in cardiovascular disorders. *Clin Therapeut* 1991;13:3-22.

AGOSTO 1995
VOLUME 26 NUMERO 2

Journal of the
American College
of
Cardiology

**Effetti della somministrazione a lungo termine di L-carnitina sul rimodellamento
ventricolare dopo infarto miocardico acuto: studio L-Carnitina Ecocardiografia
Digitalizzata Infarto Miocardico (CEDIM)**

Effetti della somministrazione a lungo termine di L-carnitina sul rimodellamento ventricolare dopo infarto miocardico acuto: studio L-Carnitina Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico (CEDIM)

SABINO ILCETO, MD, DOMENICO SCRUTINIO, MD, *PAOLO BRUZZI, MD, † GAETANO D'AMBROSIO, MD, ‡ LUCA BONI, MD, † MATTEO DI BIASE, MD, GIUSEPPINA BIASCO, MD, PAUL G. HUGENHOLTZ MD, FACC, FESC, §PAOLO RIZZON, MD, FESC, PER CONTO DEI RICERCATORI DEL GRUPPO CEDIM

Bari e Genova, Italia e Rotterdam, Paesi Bassi

Obiettivi. Il presente studio è stato condotto per valutare gli effetti della somministrazione a lungo termine di L-carnitina sulla dilatazione ventricolare in pazienti con infarto miocardico acuto anteriore.

Premesse. La carnitina è un composto naturale fisiologico che svolge un ruolo essenziale nella produzione di energia nel miocardio a livello mitocondriale. Diminuzione di carnitina miocardica si verifica durante ischemia, infarto miocardico acuto e scompenso cardiaco. Studi sperimentali hanno evidenziato che la somministrazione di carnitina esogena in queste circostanze ha effetti benefici sulla funzione miocardica.

Metodi. L-Carnitina Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico (CEDIM) è uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico in cui, a 472 pazienti con primo infarto miocardico ed ecocardiogrammi bidimensionali di alta qualità, sono stati somministrati L-carnitina (233 pazienti) o placebo (239 pazienti) entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi. Placebo o L-carnitina sono stati somministrati alla dose di 9 g/die per via endovenosa per i primi 5 giorni e quindi a una dose di 6 g/die per via orale per i successivi 12 mesi. I volumi ventricolari sinistri e la frazione di eiezione sono stati misurati al momento del ricovero, alla dimissione e a 3, 6 e 12 mesi dall'infarto miocardico acuto.

L'infarto miocardico acuto spesso evolve in una disfunzione regionale del ventricolo sinistro e, come conseguenza, determina una progressiva dilatazione ventricolare sinistra (ri-

Risultati. Una significativa attenuazione nella dilatazione ventricolare sinistra è stata osservata, nel primo anno dall'infarto miocardico acuto, nei pazienti trattati con L-carnitina in confronto a quelli trattati con placebo. L'aumento percentuale sia nel volume telediastolico che nel volume telesistolico dal momento del ricovero a 3, 6 e 12 mesi era ridotto in maniera significativa nel gruppo trattato con L-carnitina. Non sono state osservate differenze significative riguardo alla variazione progressiva della frazione di eiezione ventricolare sinistra nei due gruppi. Sebbene lo studio non sia stato concepito per dimostrare differenze negli endpoint clinici, l'incidenza complessiva di morte e di scompenso cardiaco congestizio dopo decremento è stata di 14 casi (6%) nel gruppo L-carnitina contro 23 pazienti (9,6%) nel gruppo placebo ($p = NS$). L'incidenza di eventi ischemici durante il periodo di osservazione è stata simile nei due gruppi di pazienti.

Conclusioni. Il trattamento con L-carnitina iniziato precocemente dopo infarto miocardico acuto e protratto per 12 mesi può attenuare la dilatazione ventricolare sinistra durante il primo anno dopo infarto miocardico acuto, come risulta da volumi ventricolari sinistri più ridotti a 3, 6 e 12 mesi dopo l'evento acuto.

(*J Am Coll Cardiol* 1995; 26:380-7)

modellamento ventricolare sinistro) (1). La dilatazione del ventricolo sinistro dopo infarto miocardico acuto si sviluppa inizialmente non solo causa di una possibile espansione della zona infartuale (2), ma anche a causa dell'allungamento adattativo delle fibre miocardiche non infartuate (3). La dilatazione del ventricolo sinistro dopo infarto miocardico acuto può essere considerata una risposta alla disfunzione regionale, finalizzata al mantenimento di un'adeguata gettata sistolica nonostante l'abbassamento della frazione di eiezione.

L'entità della dilatazione del ventricolo sinistro a seguito di infarto miocardico acuto, in particolare il volume telesistolico, rappresenta l'indice prognostico più correlato al futuro sviluppo di eventi clinici. I pazienti con ventricolo sinistro più dilatato sono a maggior rischio di scompenso cardia-

Istituto di Cardiologia, Università di Bari, Bari; *Fondazione Clinica del Lavoro, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), Cassano Murge, Bari; †Dipartimento di Epidemiologia Clinica e Sperimentazione, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova; e ‡Associazione per la Ricerca in Cardiologia, Bari, Italia; e § Università Erasmus, Rotterdam, Paesi Bassi. Questa ricerca clinica è stata effettuata grazie a un contributo di Sigma Tau, Pomezia, Roma, Italia. Una lista completa dei ricercatori CEDIM e degli istituti partecipanti è presente in appendice. Il manoscritto è stato ricevuto in redazione il 19 dicembre 1994; il manoscritto rivisto è stato ricevuto il 22 marzo 1995, accettato il 28 marzo 1995.

Indirizzo per la corrispondenza: dr. Sabino Ilceto, Istituto di Cardiologia, Università di Bari, 70124 Bari, Italia.

co e morte (4). E' stato anche dimostrato che la limitazione del processo di dilatazione del ventricolo sinistro dopo infarto miocardico acuto può determinare un significativo beneficio clinico (5). Inoltre molti sforzi sono stati rivolti allo sviluppo e alla valutazione di strategie terapeutiche in grado di limitare la dilatazione del ventricolo sinistro dopo infarto miocardico acuto. Essi hanno evidenziato che la dilatazione del ventricolo sinistro può essere modulata: 1) limitando l'estensione dell'area infartuale (il più importante fattore prognostico della successiva dilatazione del ventricolo sinistro) con riperfusione tempestiva della zona infartuata (6); e 2) riducendo la tensione della parete del ventricolo sinistro e limitando la progressiva dilatazione della zona non infartuata con terapia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (7-9).

La carnitina è un composto fisiologico (un' amina quaternaria) che gioca un ruolo essenziale nella produzione di energia miocardica a livello dei mitocondri. Essa è in grado di ridurre l'ischemia indotta da un aumento di concentrazione di acidi grassi a lunga catena e dunque di mitigare il loro deleterio effetto funzionale (10,11). Studi sperimentali e clinici hanno evidenziato che nel miocardio ischemico (12,13), infartuato (14,15), o insufficiente (16,17) si verifica rapidamente depauperamento di carnitina. Al contrario, la somministrazione esogena di carnitina può ripristinare livelli adeguati di carnitina intracardiaca con conseguente benefico effetto sulla funzione miocardica (18-22). A seguito di queste proprietà abbiamo ipotizzato che la somministrazione precoce di carnitina dopo infarto miocardico acuto possa limitare il deleterio fenomeno della progressiva dilatazione del ventricolo sinistro.

Per testare questa ipotesi abbiamo condotto uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo: lo studio Carnitina, Ecocardiografia Digitalizzata, Infarto Miocardico (CEDIM).

Metodi

Lo studio CEDIM ha coinvolto le unità di terapia intensiva di 36 divisioni cardiologiche in Italia. Sono stati arruolati nello studio pazienti con meno di 80 anni con infarto miocardico acuto se: 1) l'infarto era anteriore; 2) il ricovero in unità di terapia intensiva coronarica avveniva entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi; 3) la qualità delle immagini ecocardiografiche del ventricolo sinistro era eccellente, permettendo di delineare i contorni del ventricolo sinistro sia in telediastole che in telesistole in almeno l'85% dei margini endocardici ventricolari; 4) il trattamento in esame (placebo o L-carnitina) poteva essere iniziato entro 24 ore dall'inizio dei sintomi.

La diagnosi di infarto miocardico acuto anteriore è stata posta in presenza di dolore toracico tipico di durata superiore a 30 min con soprasslivellamento del tratto ST \geq 2 mm in almeno due derivazioni anteriori e non regredito con somministrazione di nitroglicerina.

I criteri di esclusione erano i seguenti: 1) pregresso infarto miocardico, valvulopatia, cardiopatia congenita o miocardopatia; 2) assenza di ritmo sinusale; 3) blocco di branca sinistra; 4) situazioni cliniche o malattie concomitanti in grado di interferire nel follow-up; 5) inclusione in altre sperimentazioni.

Disegno sperimentale. Placebo ed L-carnitina sono stati somministrati nel modo seguente: 9 g/die, in infusione endovenosa continua per i primi 5 giorni e quindi 6 g/die per via orale (2 g, tre volte al giorno) per i successivi dodici mesi. L-carnitina o placebo sono stati aggiunti alla terapia comunemente praticata in ciascun centro. Non erano permessi altri farmaci con effetto diretto sul metabolismo miocardico. Essendo, al momento dell'inizio dello studio nel novembre 1991, non ancora noti i risultati dello studio Survival And Ventricular Enlargement (SAVE), la terapia con ACE-inibitori non è stata raccomandata e pertanto non somministrata sistematicamente. Di conseguenza una terapia con ACE-inibitori è stata somministrata a solo l'8% dei pazienti. Peraltro, sulla base della sua provata efficacia, la terapia trombolitica è stata praticata nel 78% dei pazienti. Lo studio è stato approvato da una commissione etica indipendente e il consenso informato (o in forma scritta o in forma orale se in presenza di testimoni) è stato richiesto e ottenuto da tutti i pazienti inclusi nello studio.

Metodi di valutazione. Gli endpoints primari dello studio sono stati i volumi ventricolari sinistri e la frazione di eiezione a 12 mesi dall'evento acuto, misurati con ecocardiografia bidimensionale. Tale valutazione è stata effettuata prima della randomizzazione a $11,6 \pm 6,9$ ore dall'insorgenza dei sintomi (basale), alla dimissione, e a 3,6 e 12 mesi dall'infarto. I risultati sono stati espressi in variazione percentuale di ciascuna variabile; sebbene siano state eseguite le rilevazioni in tutte le sezioni possibili, al fine delle misure di volume sono state prese in considerazione esclusivamente le proiezioni apicali due e quattro camere. Tutti gli esami ecocardiografici sono stati registrati in formato digitale e inviati per l'analisi a un laboratorio centralizzato. Il trasferimento in tempo reale al laboratorio centralizzato è stato realizzato attraverso una rete digitale le cui caratteristiche sono state precedentemente descritte in dettaglio (23). In breve, in ciascuno dei 36 centri è stato installato un apparecchio in grado di digitalizzare le immagini (PreVue III, Nova Microsonics). Le immagini sono state successivamente registrate su una stazione di elaborazione (PC 386 modificato) connessa con un modem ad alta velocità (Digicrom SNM 32) e con una linea telefonica dedicata. Nel laboratorio centralizzato le immagini sono state ricevute con un modem e successivamente esaminate su una stazione di elaborazione ImageView (Nova Microsonics) per la valutazione quantitativa. Tutte le misure di volume del ventricolo sinistro sono state ottenute dalla media di quattro cicli cardiaci consecutivi dallo stesso osservatore (G.S.). La stessa rete è stata usata (24 ore al giorno) per la verifica dei criteri di eleggibilità e per la randomizzazione dei pazienti arruolati.

Analisi statistica. *Analisi primaria.* L'obiettivo primario del presente studio è stato di mettere a confronto frazione di eiezione e volumi telediastolico e telesistolico del ventricolo sinistro nei due bracci del trattamento a distanza di 12 mesi dalla randomizzazione. I pazienti che, a seguito di decesso o di rifiuto, non sono stati sottoposti all'esame a 12 mesi sono stati esclusi dallo studio. Le differenze sono state corrette sui valori di base con l'analisi della covarianza. È stato ripetutamente dimostrato (24) che la differenza corretta, rappresenta il metodo più appropriato per ridurre la variabilità nelle variabili finali, tenendo in considerazione le caratteristiche di base. I valori di base non erano disponibili per 35 pazienti a causa di inadeguatezza delle registrazioni ecocardiografiche basali o problemi nella digitalizzazione o entrambi. I valori basali sono stati stimati usando le procedure AM del software statistico BMDP (25,26). Le analisi includenti o escludenti questi pazienti con valori basali stimati hanno determinato risultati identici e di conseguenza sono stati considerati solo questi ultimi. Le analisi dei pazienti con valori basali e finali sono state eseguite con il principio dell'intenzione al trattamento (intention to treat).

Analisi secondarie. Le differenze, corrette per i valori basali, tra i due bracci dello studio, alla dimissione e dopo 3 e 6 mesi, sono state sottoposte ad analisi statistica con il metodo della covarianza. Come conseguenza dei successivi decessi e abbandoni nel tempo sono risultati inseriti nella varie analisi numeri diversi di pazienti. Il confronto tra le variazioni percentuali nelle misure dei volumi ventricolari tra i due gruppi di trattamento è stato effettuato sulle medie del test *t* di Student per dati non appaiati. Tutti i valori di *p* sono a due code. La significatività è stata fissata al livello di $p < 0.05$.

Dimensioni del campione. Lo studio è stato impostato per mettere in evidenza differenze in valore assoluto del 5% nella frazione di eiezione ventricolare sinistra a 12 mesi nei due bracci dello studio con una potenza di discriminazione dell'80% al livello di significatività di 0,05. Sulla base di precedenti studi della letteratura è stato assunto che la frazione di eiezione ventricolare sinistra aveva una deviazione standard del 15%. Di conseguenza sarebbe stato necessario arruolare almeno 280 pazienti. Tuttavia in vista di possibili decessi e abbandoni e per la mancanza di una distribuzione "normale" delle variabili finali, è stato deciso di arruolare nello studio almeno 400 pazienti.

Riproducibilità. Per valutare la riproducibilità delle misure ecocardiografiche bidimensionali del volume telediastolico e telesistolico, sono stati selezionati a caso 30 ecocardiogrammi e valutati 3 volte dallo stesso cardiologo che ha eseguito tutte le misurazioni ecocardiografiche nello studio CEDIM. Questi ecocardiogrammi sono stati riesaminati a caso e senza conoscere l'identità del paziente o i risultati della valutazione precedente. È stata calcolata per ciascun soggetto la variabilità intraosservativa come la media dei valori ottenuti per i 30 soggetti. La riproducibilità espressa come una deviazione standard (radice quadrata della varia-

bilità intraosservativa), è di 2,366 ml per il volume telediastolico e 2,047 ml per il volume telesistolico (valore medio per il volume telediastolico 88,29 ml, 45,28 ml per il volume telesistolico).

Tutte le analisi sono state condotte usando il software di statistica BMDP per Windows e SPSS per Windows.

Risultati

Quattrocentosettantadue pazienti sono stati arruolati nello studio CEDIM: a 239 pazienti è stato somministrato placebo e a 233 L-carnitina; il trattamento è stato somministrato a $12,7 \pm 7,17$ ore dall'insorgenza del dolore toracico. Dei 472 pazienti arruolati nello studio, 348 sono stati inseriti nell'analisi statistica in quanto aventi a disposizione la serie di ecocardiogrammi, dal basale a 12 mesi. Il motivo di abbandono dei 124 pazienti è stato il seguente: 48 pazienti (10,1%) sono deceduti; 45 (9,5%) sono stati persi durante il follow-up o si sono rifiutati di tornare per i controlli periodici; 35 (7,4%) avevano un ecocardiogramma di base inadeguato (per problemi nel processo di digitalizzazione o per bassa qualità del tracciato ecocardiografico). Le caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche basali dei due gruppi in trattamento erano simili e sono riportate nella Tab. 1. Gli esami ecocardiografici sono stati effettuati $11,6 \pm 6,93$ ore dall'insorgenza del dolore toracico. I pazienti presi in considerazione per l'analisi statistica ($n = 348$) erano simili al gruppo totale ($n = 472$) di pazienti arruolati. Le terapie farmacologiche prescritte alla dimissione sono riportate nella Tab. 2.

Risultati ecocardiografici. Le differenze corrette dei volumi telediastolico e telesistolico e della frazione di eiezione tra i gruppi placebo ed L-carnitina alla dimissione e a 3, 6 e 12 mesi dopo infarto miocardico acuto sono riportate nella Tab. 3.

Nei pazienti trattati con L-carnitina, i volumi telediastolico e telesistolico si sono dimostrati significativamente ridotti a 3, 6 e 12 mesi dopo infarto miocardico acuto; il volume telediastolico e il volume telesistolico sono apparsi ridotti in maniera non significativa in fase precoce al momento della dimissione. La frazione di eiezione ventricolare sinistra non ha mostrato differenze significative nei due gruppi a 1 anno dall'infarto miocardico acuto.

Nei pazienti trattati con L-carnitina, la dilatazione ventricolare progressiva, evidenziata dall'aumento percentuale rispetto al basale sia del volume telediastolico che del volume telesistolico alla dimissione, a 3, 6 e 12 mesi dall'infarto miocardico acuto, era meno pronunciata rispetto a quella dei pazienti trattati con placebo (Tab. 3, Fig. 1).

Le variazioni nei valori della frazione di eiezione ventricolare sinistra sono risultate simili nei due gruppi durante il periodo di osservazioni (Tab. 4).

Risultati clinici. Gli eventi clinici verificatisi durante il ricovero ospedaliero e nel periodo di osservazione nei due gruppi di trattamento sono evidenziati nella Tab. 5.

Nel gruppo trattato con L-carnitina è stato osservato un minor numero di decessi e di casi di scompenso cardiaco (ma ovviamente non statisticamente differente a causa del numero di pazienti non adeguato). Il numero di pazienti con eventi ischemici nel periodo di osservazione è stato simile nei due gruppi. In nessuno dei pazienti arruolati nello studio si è dovuto interrompere il trattamento a causa di effetti collaterali.

Discussione

La prevenzione, dopo infarto miocardico acuto, del rimodellamento ventricolare sinistro è uno degli obiettivi terapeutici maggiori. Parecchi studi randomizzati, controllati con placebo (28-34), hanno dimostrato in modo incontrovertibile che la terapia con farmaci inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) è efficace nel limitare o anche nel prevenire il fenomeno del rimodellamento ventricolare sinistro dopo infarto miocardico acuto. Le differenze nel livello di efficacia nei vari studi possono essere spiegate dalle differenti caratteristiche del disegno sperimentale, in particolare dal tempo di inizio della terapia dopo l'evento acuto (ore, giorni, o anche settimane dopo il ricovero ospedaliero), dall'ACE-inibitore in esame, dal suo dosaggio e dalle terapie concomitanti.

Inoltre, in questi studi hanno influenzato i risultati finali le caratteristiche dei pazienti arruolati (tutti i pazienti con infarto miocardico acuto, solo i pazienti con infarto della parete anteriore, solo i pazienti con disfunzione ventricolare sinistra valutata in base alla frazione di eiezione), così come la durata del trattamento e la conseguente programmazione delle valutazioni del ventricolo sinistro nel periodo di osservazione. Tuttavia, anche se apportatrice di benefici nei pazienti con infarto miocardico acuto recente, la terapia con ACE-inibitori è stata di necessità interrotta in alcuni pazienti a seguito di comparsa di effetti collaterali, quali ipotensione sintomatica, tosse, diarrea e vertigini, sintomi che limitano tutti la sua applicabilità clinica.

I risultati dello studio CEDIM dimostrano che la somministrazione precoce e a lungo termine di carnitina a pazienti con infarto miocardico acuto è efficace nell'attenuare la dilatazione ventricolare sinistra progressiva.

I pazienti trattati con L-carnitina evidenziano un più limitato aumento, espresso in percentuale sia nel volume telediastolico che nel volume telesistolico, rispetto a quelli del gruppo di controllo, a 3 mesi (volume telediastolico $18,0 \pm 2,5\%$ vs $11,1 \pm 2,2\%$; volume telesistolico $22,5 \pm 3,2\%$ vs $12,6\% \pm 3,1\%$ [placebo vs L-carnitina]), a 6 mesi (volume telediastolico $19,5 \pm 2,3\%$ vs $12,7 \pm 2,1\%$; volume telesistolico $25,5 \pm 3,2\%$ vs $15,1\% \pm 9,8\%$ [placebo vs L-carnitina]), e a 12 mesi (volume telediastolico $28,5 \pm 3,1\%$ vs $19,1 \pm 2,7\%$; volume telesistolico $39,9 \pm 4,2\%$ vs $28,9\% \pm 3,9\%$ [placebo vs L-carnitina]) dall'insorgenza dell'evento acuto.

Inoltre, nonostante solo l'8% dei pazienti dello studio ricevesse ACE-inibitori, l'entità dell'effetto della carnitina sulle variabili ecocardiografiche è stato di grado simile a quello inizialmente riferito da Sharpe e coll. (30) e di quello osservato in alcuni studi ecocardiografici ancillari di vasti trial (Second Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS II] e SAVE) (5,34,35).

L'effetto evidenziato della L-carnitina nel limitare la dilatazione ventricolare sinistra progressiva dopo infarto miocardico può essere spiegato dalle sue proprietà metaboliche e dal conseguente effetto funzionale. La carnitina è un fattore essenziale nella produzione di energia a livello miocardico: facilita il trasporto e il metabolismo degli acidi grassi a catena lunga, il substrato preferenziale per la produzione di energia metabolica nel cuore, dal citosol alla matrice mitocondriale dove avviene la beta-ossidazione; inoltre, la carnitina rimuove composti tossici per la via metabolica. Deficienza di carnitina nel miocardio può essere primaria o secondaria a varie condizioni, tra cui l'ischemia acuta (12-15) e lo scompenso cardiaco cronico (16). Studi sperimentali e clinici hanno evidenziato che, in situazioni caratterizzate da depauperamento di carnitina, la sua somministrazione esogena determina un effetto funzionale benefico, espresso in termini di migliore funzionalità cardiaca (18,19) e di più elevata tolleranza all'ischemia miocardica (20,22).

I risultati dello studio CEDIM sono sovrapponibili a recenti osservazioni (36) in un modello sperimentale di infarto miocardico acuto nei ratti. La somministrazione di un derivato della carnitina (propionil-carnitina) ad animali in cui si determinava un infarto miocardico acuto tramite legatura di una coronaria, diminuiva l'entità della dilatazione ventricolare sinistra dopo infarto miocardico acuto (117% nel gruppo di controllo vs 36% nel gruppo trattato con propionil-carnitina).

Questo effetto benefico sulla funzione ventricolare sinistra era simile a quello osservato in un terzo gruppo di ratti trattati con enalapril (43%). È stato ipotizzato che tale effetto favorevole della carnitina sulla dilatazione progressiva del ventricolo sinistro dopo infarto miocardico potrebbe essere dovuto all'azione diretta della propionil-carnitina sui miociti vitali ma a rischio intorno alla zona infartuata, in quanto essa non sembrerebbe alterare il carico ventricolare sinistro.

L'effetto favorevole della carnitina sul rimodellamento del ventricolo sinistro dopo infarto miocardico acuto può essere spiegato anche dalla sua azione sulla funzione regionale del ventricolo sinistro, sul miocardio stordito, ma vivo, che circonda la zona necrotica. Infatti, è stato dimostrato (37) in un modello sperimentale miocardico di ischemia-riperfusion che la carnitina migliora significativamente la disfunzione meccanica sia durante l'ischemia che durante la riperfusion. Questo effetto favorevole della carnitina sul miocardio vitale dopo infarto miocardico può avere importanti implicazioni cliniche, in quanto nei pazienti con

Tabella 1. Caratteristiche basali di tutti i pazienti randomizzati (n= 472) e di quelli con esami ecocardiografici seriati (n=348)

	Tutti i pazienti		Pazienti con esami eco seriati	
	L-Carnitina (n=233)	Placebo (n=239)	L-Carnitina (n=176)	Placebo (n=172)
Età (anni)	60 ± 11	58 ± 12	58 ± 11	56 ± 12
Sesso (M/F)	195/38	204/35	150/26	151/21
Storia di				
ipercolesterolemia	59 (25 %)	70 (29%)	50 (28%)	49 (28%)
ipertensione arteriosa	97 (42%)	88 (37%)	71 (40%)	57 (33%)
abitudine al fumo	108 (46%)	124 (52%)	84 (48%)	98 (57%)
precedente CABG o PTCA	1 (0,4%)	3 (1,2%)	-	3 (1,7%)
Frequenza cardiaca (battiti/min)	81 ± 19	81 ± 16	80 ± 17	80 ± 15
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	139 ± 25	136 ± 23	139 ± 24	136 ± 23
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	87 ± 14	89 ± 13	87 ± 14	84 ± 14
Classe Killip all'ingresso:				
I	177 (76%)	182 (76%)	145 (82%)	140 (81%)
II	51 (22%)	54 (23%)	29 (17%)	32 (19%)
III	5 (2%)	2 (0,8%)	2 (1%)	-
IV	-	1 (0,2%)	-	-
Picco di CK (U/litro)	1948 ± 1962	1972 ± 1816	1944 ± 1581	2,120 ± 1,833
Picco di CK-MB (U/litro)	246 ± 310	229 ± 225	244 ± 312	265 ± 234
Trombolisi	185 (79%)	185 (77%)	141 (80%)	138 (80%)
≤ 3 h	119 (51%)	125 (52%)	89 (51%)	98 (57%)
> 3 h	66 (28%)	60 (25%)	52 (29%)	40 (23%)
Onda Q	160 (69%)	164 (69%)	127 (72%)	123 (71%)
Tempo di esecuzione dell'ecocardiogramma (min)	737 ± 424	651 ± 405	750 ± 431	660 ± 415
EDV all'ingresso (ml)	87 ± 24	85 ± 23	87 ± 24	85 ± 23
ESV all'ingresso (ml)	46 ± 15	45 ± 16	45 ± 16	44 ± 16
EF (%)	48 ± 7	48 ± 7	49 ± 6	49 ± 7

I valori sono espressi come valori medi ± deviazione standard o numero (%) di pazienti. CABG = coronary artery bypass grafting = intervento di bypass aortocoronarico; CK = creatinichinasi; EDV = end-diastolic volume = volume telediastolico; EF = ejection fraction = frazione di eiezione; ESV = end-systolic volume = volume telesistolico; PTCA = percutaneous transluminal coronary angioplasty = angioplastica coronarica percutanea transluminale.

Tabella 2. Terapie concomitanti alla dimissione.

	L-Carnitina [n. (%) di pz]	Placebo [n. (%) di pz]
Digitale	24 (10,3)	23 (9,6)
Diuretici	40 (17,2)	44 (18,4)
Antiaggreganti piastrinici	163 (70)	167 (69,9)
Anticoagulanti	65 (27,9)	63 (26,4)
ACE-inibitori	16 (6,9)	20 (8,4)
Beta-bloccanti	75 (32,2)	91 (38,1)
Nitrati	137 (58,8)	142 (59,4)
Calcio antagonisti	59 (25,3)	56 (23,4)
Antiarritmici	19 (8,2)	11 (4,6)

ACE = Enzima di Conversione dell'Angiotensina; pz = pazienti

Tabella 3. Confronto dei valori ecocardiografici bidimensionali medi alla dimissione e durante 12 mesi di osservazione, corretti per i valori basali (ricovero) dalle medie con l'analisi della covarianza.

	L-Carnitina (media \pm ES)	Placebo (media \pm ES)	Differenze corrette	ES	Valore di p
Dimissioni	n = 202	n = 206			
EDV (ml)	90,9 \pm 2,33	91,7 \pm 2,03	-2,54*	1,790	0,15
ESV (ml)	47,8 \pm 1,16	48,8 \pm 1,53	-2,02*	1,334	0,13
EF (%)	48,1 \pm 0,47	48,1 \pm 0,52	+0,11	0,548	0,83
3 mesi	n = 185	n = 179			
EDV (ml)	92,3 \pm 1,67	97,2 \pm 2,03	-5,35	2,299	0,02
ESV (ml)	47,8 \pm 1,18	52,3 \pm 1,56	-4,85	1,716	0,007
EF (%)	48,9 \pm 0,49	47,4 \pm 0,56	+1,42	0,676	0,03
6 mesi	n = 175	n = 176			
EDV (ml)	95,5 \pm 1,97	99,1 \pm 2,14	-5,01	2,316	0,03
ESV (ml)	49,8 \pm 0,51	53,3 \pm 1,53	-4,29	1,613	0,008
EF (%)	48,4 \pm 0,50	47,3 \pm 0,55	+1,19	0,692	0,08
12 mesi	n = 176	n = 172			
EDV (ml)	99,3 \pm 2,06	105,4 \pm 2,37	-7,23	2,849	0,01
ESV (ml)	55,0 \pm 1,63	58,9 \pm 1,75	-4,49	2,179	0,03
EF (%)	45,8 \pm 0,57	45,2 \pm 0,52	+0,52	0,720	0,46

*Un'interazione negativa significativa ($p < 0,05$) era presente fra trattamento e valori finali. Abbreviazioni come nella Tab. 1

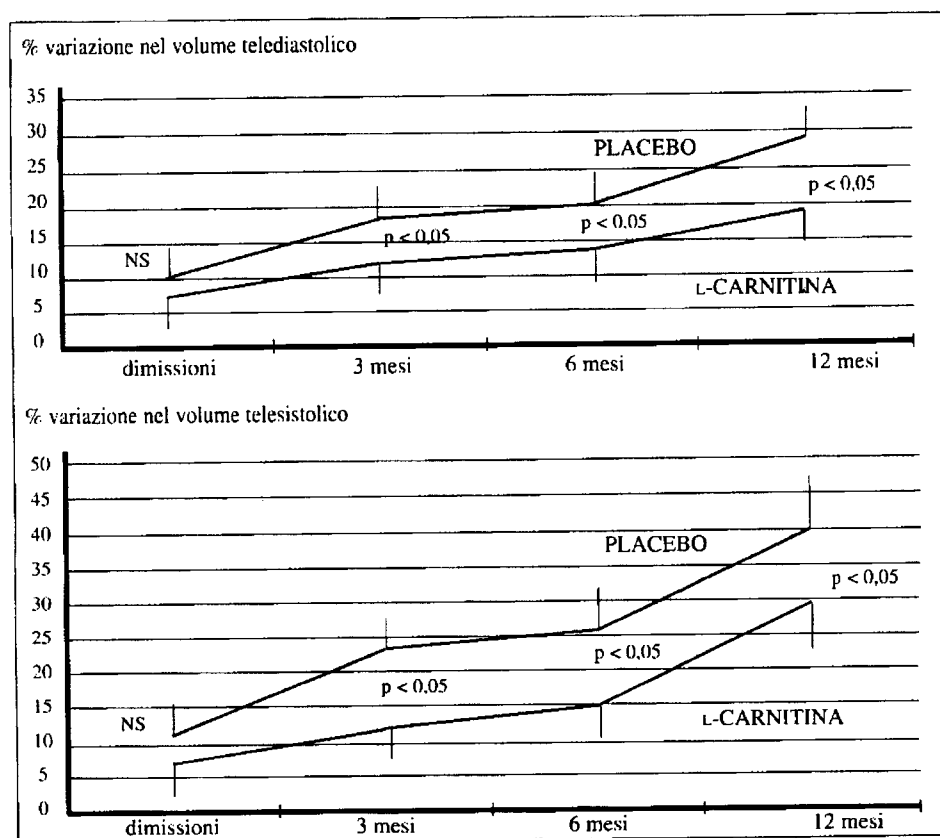


Figura 1. Variazioni percentuali nei volumi telediastolico (EDV) (in alto) e telesistolico (ESV) (in basso) tra i valori basali (ricovero ospedaliero) e i valori alla dimissione e a 3, 6 e 12 mesi nei due gruppi di trattamento (valore medio \pm intervallo di confidenza del 95%).

Tabella 4. Variazioni percentuali nel volume telediastolico, nel volume telesistolico e nella frazione di eiezione dal ricovero ospedaliero alla dimissione e a 3, 6 e 12 mesi nei due gruppi di trattamento.

	L-Carnitina (media ± ES)	Placebo (media ± ES)	Valore di p
Dimissioni	n = 202	n = 206	
EDV (ml)	6,9 ± 1,4	9,6 ± 1,7	0,21
ESV (ml)	7,7 ± 1,7	11,0 ± 0,8	0,21
EF (%)	0,6 ± 0,9	0,4 ± 1,0	0,86
3 mesi	n = 185	n = 179	
EDV (ml)	11,1 ± 2,2	18,0 ± 2,5	0,04
ESV (ml)	12,6 ± 3,1	22,5 ± 3,2	0,02
EF (%)	2,1 ± 1,2	-0,7 ± 1,2	0,09
6 mesi	n = 175	n = 176	
EDV (ml)	12,7 ± 2,1	19,5 ± 2,3	0,02
ESV (ml)	15,1 ± 2,8	22,5 ± 3,2	0,01
EF (%)	1,01 ± 1,2	-1,9 ± 1,2	0,09
12 mesi	n = 176	n = 172	
EDV (ml)	19,1 ± 2,7	28,5 ± 3,1	0,02
ESV (ml)	29,0 ± 3,9	39,9 ± 4,2	0,05
EF (%)	-5,0 ± 1,2	-5,6 ± 1,2	0,70

Abbreviazioni come nella Tab. 1

infarto miocardico che hanno miocardio vitale la dilatazione ventricolare sinistra è meno pronunciata che in quelli in cui non vi è tessuto vitale evidenziabile (38).

Lo studio CEDIM: considerazioni metodologiche. Un limite dello studio CEDIM è rappresentato dall'assenza dei valori di concentrazione sierica o urinaria di carnitina, unitamente al livello tissutale, per l'ovvia ragione che è impossibile ottenerli. Nondimeno, è stata dimostrata in vari contesti clinici da altri studi di tipo sperimentale e clinico (12-17) una rapida diminuzione di concentrazioni sieriche e tissutali di carnitina, con un' aumentata escrezione urinaria. Tale deplezione può avvenire in modo davvero rapido, come dimostrato da Shug e coll. (12). Inoltre Bartels e coll. (39) hanno dimostrato un aumento di rilascio di carnitina nel seno coronarico in caso di aumento rapido della frequenza cardiaca per ischemia, come evidenziato da eccessivo rilascio di lattato.

In accordo con altri studi con analoghi end point di funzionalità ventricolare sinistra, abbiamo preso in considerazione per l'analisi conclusiva solo pazienti in cui fossero disponibili dati ecocardiografici appaiati (dal basale al follow-up). Come conseguenza, i pazienti deceduti o usciti dal periodo di osservazione sono stati esclusi dalla valuta-

Tabella 5. Eventi clinici durante il ricovero ospedaliero e i periodi di osservazione.

	L-Carnitina [% pz]	Placebo [% pz]
Durante il ricovero:		
Morte	11 (4,7)	14 (5,9)
Scompenso cardiaco	42 (18)	38 (15,1)
Edema polmonare	11 (4,7)	11 (4,6)
Shock	5 (2,1)	7 (2,9)
Angina post infartuale precoce	26 (11,1)	23 (9,6)
Reinfarto	6 (2,6)	5 (2,1)
Alcuni	72 (30,9)	70 (29,3)
Un anno di osservazione:		
Morte	10 (4,3)	13 (5,4)
Scompenso cardiaco	4 (1,7)	10 (4,2)
Angina instabile	21 (9)	21 (8,8)
Reinfarto	5 (2,1)	5 (2,1)
Bypass aortocoronarico	33 (14,2)	31 (13)
Angioplastica coronarica	23 (9,9)	24 (10)
Alcuni	70 (30)	71 (29,7)

pz = pazienti

zione dei risultati finali. La possibilità che la differenza osservata sia dovuta a un bias causato dai pazienti non inclusi nell'analisi può essere esclusa mettendo a confronto la percentuale di abbandoni e i motivi di abbandono nei due gruppi. In contrasto con la maggioranza degli studi sulla valutazione degli interventi terapeutici dopo infarto miocardico acuto, la valutazione ecocardiografica basale nello studio CEDIM è stata effettuata molto precocemente (11,6 ± 6,9 ore [media ± DS]) dall'insorgenza del dolore toracico e immediatamente prima del trattamento e ripetuta al momento della dimissione.

Nello studio CEDIM, per ottimizzare l'accuratezza delle misurazioni dei volumi ventricolari sinistro e minimizzare la variabilità legata all'osservazione, sono stati arruolati esclusivamente pazienti con ecocardiogrammi di elevata qualità. Inoltre, gli ecocardiogrammi sono stati digitalizzati ed esaminati in un laboratorio centralizzato dove un unico esaminatore ha rivisto e valutato ciascuno studio. Oltre a ciò, tutti i valori di volume ventricolare sinistro hanno espresso la media dei valori di volume ottenuti da quattro cicli cardiaci digitalizzati.

Nello studio CEDIM sono stati inclusi esclusivamente pa-

zienti con infarto miocardico acuto anteriore; di conseguenza, i risultati dello studio CEDIM non possono essere estesi a pazienti con infarto miocardico acuto in altre sedi.

A causa del ritardo di $12,7 \pm 7,2$ ore dall'insorgenza di dolore toracico improvviso nella somministrazione di L-carnitina nello studio CEDIM, è possibile ipotizzare che la somministrazione ancora più precoce possa avere un effetto protettivo più accentuato sulla disfunzione da ischemia-riperfusion dell'area a rischio. (37) Mentre questo ritardo nella somministrazione del trattamento era necessario per l'esigenza di qualità negli esami ecocardiografici bidimensionali, in quanto criterio di inclusione, uno studio successivo in cui la carnitina sia somministrata immediatamente insieme alla terapia trombolitica potrebbe essere utile nel valutare le sue potenzialità nel limitare il danno da ischemia-riperfusion e il suo effetto conseguente sulla dilatazione ventricolare sinistra.

Un tale progetto, che include un vasto numero di pazienti, destinato a valutare morbilità e mortalità come end point oltre che parametri funzionali, come nel presente studio, è al momento in preparazione.

Sebbene il disegno del presente studio non fosse stato previsto per mettere in evidenza alcuna differenza significativa in end point clinici, il numero globale di eventi morte e scompenso cardiaco dopo dimissione è stato di 14 nel gruppo di pazienti trattato con L-carnitina versus 23 nel gruppo trattato con placebo. Queste differenze, sebbene statisticamente non significative, sono consistenti in termini di beneficio per quanto riguarda gli eventi clinici. Si deve notare che non si sono evidenziate differenze nell'incidenza di altri

eventi clinici, compresa l'ischemia miocardica, fatto che sarebbe legato all'assenza di azione diretta sul circolo coronarico a fronte di quella sui miociti.

Il benefico effetto funzionale del trattamento con L-carnitina dei pazienti con infarto miocardico acuto può rappresentare la base concettuale per una sperimentazione su larga scala specificamente disegnata e mirata a valutare l'impatto clinico della terapia metabolica nell'infarto miocardico acuto.

Conclusioni. La somministrazione di carnitina dopo infarto miocardico acuto anteriore determina un effetto benefico sul rimodellamento ventricolare sinistro, con una significativa attenuazione nell'incremento dei volumi del ventricolo sinistro nel primo anno dopo infarto miocardico acuto. Questo effetto funzionale è già visibile 3 mesi dopo l'infarto miocardico acuto. Esso ha implicazioni cliniche potenzialmente determinanti in quanto, come recentemente dimostrato da altri (5), l'aumento dell'area ventricolare sinistra (un parametro indiretto di stima dei volumi del ventricolo sinistro) nel primo anno dopo infarto miocardico acuto è un potente fattore predittivo di successivi eventi cardiaci maggiori. Il benefico effetto potenziale della somministrazione di questo composto naturale (40) ai pazienti dopo infarto miocardico acuto deve essere verificato in un più ampio studio con end point clinici.

Il meccanismo d'azione della carnitina sulla funzione ventricolare sinistra e sul rimodellamento consiste presumibilmente nell'ottimizzazione del metabolismo ossidativo cellulare alterato con ripristino di adeguati livelli di carnitina miocardica.

Appendice

Istituzioni partecipanti e ricercatori dello studio CEDIM

Presidente: Paolo Rizzon, *Bari*.

Comitato Direttivo: Paolo Rizzon, Sabino Iliceto, *Bari*; Domenico Scrutinio, *Cassano*; Paolo Bruzzi, *Genova*; Paul G. Hugenholtz, *Ginevra*.

Comitato Scientifico: Antonino Brusca, *Torino*; Salvatore Caponnetto, *Genova*; Angelo Cherchi, *Cagliari*; Massimo Chiariello, *Napoli*; Armando Dagianti, Filippo Milazzotto, *Roma*; Sergio Dalla Volta, *Padova*; Giorgio Feruglio, *Udine*; Maurizio Guazzi, Antonio Lotto, *Milano*; Bruno Magnani, *Bologna*; Giorgio Mattioli, *Modena*; Mario Mariani, *Pisa*; Eligio Piccolo, *Mestre*; Paolo Rizzon, *Bari*; Paolo Rossi, *Novara*; Odoardo Visioli, *Brescia*.

Comitato Centro Dati: Sabino Iliceto, Vito Marangelli, Giuseppe Santoro, Gaetano D'Ambrosio, *Bari*.

Comitato Etico: Antonio Iandolo, Giuseppe Brindicci, Nicola Simonetti, Emanuele Scardicchio, Francesca Avolio, *Bari*.

Centri partecipanti: Francesco Girardi, Giuliano Ciociola, *Acquaviva*; Luigi Colonna, Carlo D'Agostino, Francesco Bovenzi, Paolo Rizzon, Vito Marangelli, *Bari*; Bruno Magnani, Marinella Ferlito, Paolo Ortolanai, *Bologna*; Odoardo Visioli, Mario Gurgano, Giovanni La Canna, *Brescia*; Angelo Cherchi, Luigi Meloni, Federico Balatta, *Cagliari*; Salvatore Mangiameli, Giacomo Chiarandà, Angela Lazzaro, *Catania*; Alcardo Maresta,

Flaviano Jacopi, *Faenza*; Aldo Ieri, Marco Sansoni, *Fucecchio*; Salvatore Caponnetto, Giovanni Gnecco, *Genova*; Pasquale Marsili, Claudio Corridoni, *L'Aquila*; Francesco Bacca, Francesco Spirito, *Lecce*; Mario Sanguinetti, Roberto Mantovani, *Lugo*; Luciano Tantalò, Giancarlo Calculli, *Matera*; Eligio Piccolo, Bruno De Piccoli, Fausto Rigo, *Mestre*; Antonio Lotto, Filippo Nador, Sergio Chierchia, Giuseppe Pizzetti, *Milano*; Giorgio Mattioli, Anna Vittoria Mattioli, *Modena*; Massimo Chiarillo, Gabriele Conforti, Franco Rengo, Dario Leosco, Salvatore Sederino, *Napoli*; Paolo Rossi, Gianni Sarasso, *Novara*; Carmelo Cernigliaro, Sergio Dalla Volta, Roldano Scognamiglio, Nicoletta Frigato, *Padova*; Angelo Raineri, Luigi Messina, Marcello Traina, *Palermo*; Giuseppe Botti, Antonello Zoni, Walter Serra, Mario De Blasi, *Parma*; Luigi Corea, Ketty Savino, *Perugia*; Mario Mariani, Caterina Palagi, Giovanna Mengozzi, *Pisa*; Domenico Zanuttini, Piero Alberto Visentin, *Pordenone*; Enrico Adomato, Pasquale Monca, *Reggio Calabria*; Armando Dagianti, Luciano Agati, Filippo Milazzotto, Salvatore Fabio Vajola, Enrico Natale, *Roma*; Paolo Giani, Vittorio Giudici, *Seriate*; Antonio Brusca, Serena Bergerone, Giorgio Golzio, *Torino*; Francesco Furlanello, Roberto Accardi, *Trento*; Franco Leo, Antonio Galati, Giancarlo Piccinni, *Tricase*; Giorgio Feruglio, Rosanna Ciani, *Udine*; Mario Vincenzi, Maurizio Sartori, *Vicenza*.

Bibliografia

1. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81:1161-72.
2. Hutchins GM, Bulkley BH. Infarct expansion versus extension. *Am J Cardiol* 1978;41:1127-32.
3. Pfeffer MA, Pfeffer JM. Ventricular enlargement and reduced survival after myocardial infarction. *Circulation* 1987;75 Suppl IV:IV-93-97.
4. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PWT, Whitlock RML, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987;76:44-51.
5. St John Hutton M, Pfeffer MA, Plappert T, Rouleau J-L, Moyé LA, Dagenais GR, Lamas GA, et al. for the SAVE investigators. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation* 1994;89:68-75.
6. Braunwald E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival. Should the paradigm be expanded? *Circulation* 1989;79:441-4.
7. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. for the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
8. GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:115-22.
9. AIRE Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
10. Opic LH. Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium. *Am Heart J* 1979;97:375-88.
11. Rebouche CJ, Engel AG. Carnitine metabolism and deficiency syndromes. *Mayo Clin Proc* 1983;58:533-40.
12. Shug AL, Thomsen JH, Folts JD, Bitter N, Klein M, Koke JR, Huth PJ. Changes in tissue levels of carnitine and other metabolites during ischaemia and anoxia. *Arch Biochem Biophys* 1978;187:25.
13. Suzuki Y, Kawikawa T, Kobayashi A, et al. Effects of L-carnitine on tissue levels of acyl carnitine, acyl coenzyme A and high energy pho-

- sphate in ischemic dog hearts. *Jpn Circ J* 1981;45:687-94.
14. Spagnoli LG, Corsi M, Villaschi S, et al. Myocardial carnitine deficiency in acute myocardial infarction. *Lancet* 1982;i:1419-20.
 15. Rizzon P, Biasco G, Boscia F, Rizzo U, Minafra F, Bortone A, Siliprandi N, Procopio A, Bagiella E, Corsi M. High doses of L-Carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects. *Eur Heart J* 1989;10:502-8.
 16. Suzuki Y, Masumura Y, Kobayashi A, et al. Myocardial carnitine deficiency in chronic heart failure. *Lancet* 1982;1:116.
 17. Regitz V, Shug AL, Fleck E. Defective myocardial metabolism in congestive heart failure secondary to dilated cardiomyopathy and to coronary, hypertensive and valvular heart diseases. *Am J Cardiol* 1990;65:755-60.
 18. Ferrari R, Cucchini F, Di Lisa F, et al. The effect of L-Carnitine on myocardial metabolism of patients with coronary artery disease. *Clin Trials J* 1984;21:40-58.
 19. Fujiwara M, Nakano T, Tamoto S, Yamada Y, Fukai M, Ashida H, Shimada T, Ishikara T, Sehi I. Effect of L-carnitine in patients with ischemic heart disease. *J Cardiol* 1991;21:493-504.
 20. Kawikawa T, Suzuki Y, Kobayashi A, Hayashi H, et al. Effect of L-carnitine on exercise tolerance in patients with stable angina pectoris. *Jpn Heart J* 1984;25:587-97.
 21. Kobayashi A, Masamura Y, Yamazaki N. L-Carnitine treatment for chronic heart failure—experimental and clinical study. *Jpn Circ J* 1992;56:86-94.
 22. Thomsen JH, Shug AL, Yap U, et al. Improved pacing tolerance of the ischemic human myocardium after administration of carnitine. *Am J Cardiol* 1979;43:300-6.
 23. Illiceto S, D'Ambrosio G, Scrutinio D, Marangelli V, Boni L, Rizzon P. A digital network for long-distance echocardiographic image and data transmission in clinical trials: the CEDIM study experience. *J Am Soc Echocardiogr* 1993;6:583-92.
 24. Fleiss JL. Analysis of covariance and the study of change. In: *The design and analysis of clinical experiments*. New York: Wiley, 1986:186-219.
 25. BMDP statistical software, Release 7.0, 1993.
 26. Little RJA, Rubim DB: *Statistical analysis with missing data*. New York: Wiley, 1986.
 27. SPSS for Windows, Release 5.02, 1993.
 28. Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Braunwald E. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983;319:80-6.
 29. Sharpe N, Murphy J, Smith H, Hamman S. Treatment of patients with symptomless left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Lancet* 1988;i:255-9.
 30. Sharpe N, Smith H, Murphy J, Greaves S, Hart H, Gamble G. Early prevention of left ventricular dysfunction after myocardial infarction with angiotensin-converting-enzyme inhibition. *Lancet* 1991;337:872-6.
 31. Nabel EG, Topol EJ, Galeana A, Elles SG, Bates ER, Werns SW, Walton JA, Muller DW, Schwaiger M, Pitt B. A randomized placebo-controlled trial of combined early intravenous captopril and recombinant tissue-type plasminogen activator therapy in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:647-73.
 32. Oldroyd KG, Pye MP, Ray SG, Christie J, Cobbe SM, Dargie HJ. Effects of early captopril administration on infarct expansion, left ventricular remodeling and exercise capacity after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991;68:713-8.
 33. Gøtzsche C-O, Søgaard P, Ravkilde J, Thygesen K. Effects of captopril on left ventricular systolic and diastolic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992;70:156-60.
 34. Bonarjee VVS, Carstensen S, Caidahl K, Nilsen DWT, Edner M, Berning J. CONSENSUS II Multi-Echo Study Group. *Am J Cardiol* 1993;72:1004-9.
 35. Foy SG, Crozier IG, Turner JG, Richards AM, Frampton CM, Nicholls MG, Ikram H. Comparison of *enalapril* versus *captopril* on left ventricular function and survival three months after acute myocardial infarction (the "PRACTICAL" study). *Am J Cardiol* 1994;73:1180-6.
 36. Micheletti R, Di Paola E, Schiavone A, English E, Benatti P, Capasso J, Anversa P, Bianchi G. Propionyl-L-carnitine limits chronic ventricular dilation after myocardial infarction in rats. *Am J Physiol* 1993;264(Heart Circ Physiol 33):H1111-7.
 37. Liedtke AJ, DeMaison L, Nellis SH. Effects of L-propionylcarnitine on mechanical recovery during reflow in intact hearts. *Am J Physiol* 1988;255:H169-76.
 38. Nidorf SM, Siu SC, Galambos G, Weyman AE, Picard MH. Benefit of late coronary reperfusion on ventricular morphology and function after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:683-91.
 39. Bartels GL, Remme WJ, Pillay M, Schönfeld DHW, Kruyssen DACM. Effects of L-propionyl carnitine on ischemia-induced myocardial dysfunction in men with angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994;74:125-30.
 40. Pepine CJ. The therapeutic potential of Carnitine in cardiovascular disorders. *Clin Therapeut* 1991;13:3-22.