

LEBENSSTIL UND ERNÄHRUNG

Schweiz. med. Wochr. 1992; 122: 1352-1355

Abteilungen für Kardiologie und Intensivmedizin, Departement für Innere Medizin, Kantonsspital Basel

Antiarrhythmische Behandlung mit L-Carnitin beim akuten Myokardinfarkt

B. Martina, M. Zuber, Ph. Weiss, F. Burkart, R. Ritz

Carnitin ist eine physiologische, den Aminosäuren ähnliche Substanz, die im Fettsäuretransport und -stoffwechsel und in der Energiegewinnung der Myokardzelle eine wichtige Rolle spielt. Für hochdosiertes L-Carnitin wurde eine antiarrhythmische Wirksamkeit postuliert und auch klinisch nachgewiesen. Wir haben 20 Patienten mit akutem Myokardinfarkt und 4–12 Stunden zurückliegendem Schmerzbeginn untersucht; die Patienten wurden randomisiert und doppelblind behandelt mit 5 g L-Carnitin (n = 12) oder Placebo (n = 8) zur Stunde 0, 12, 14, 36 sowie mit 2mal 3 g an den Tagen 3–7 in Kurzinfusion über 2 Stunden. Die Gruppen waren ähnlich bezüglich Alter (47–74 Jahre), Geschlecht (15 ♂, 5 ♀), Infarktlokalisation (9 anterior, 5 inferior, 6 gemischt), maximalem CPK-Wert und konventioneller (antiarrhythmischer) Therapie. Ein 24-Stunden-Holter-EKG wurde am Tag 1, 2 und 7 durchgeführt und zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit von ventrikulären Extrasystolen (VES) pro Stunde in beiden Gruppen. Jedoch wiesen am 2. Tag nach akutem Myokardinfarkt nur 4 von 12 Carnitin-behandelten Patienten hochgradige ventrikuläre Extrasystolen auf (Lown IVa und IVb) gegenüber 7 von 8 Patienten in der Placebo-Gruppe; der Unterschied ist mit $p = 0,028$ signifikant (Fisher's-Exact-Test). Die Wirksamkeit des gut verträglichen Carnitins, welche sich am 2. Tag nach akutem Myokardinfarkt zeigt, ist mit Vorsicht zu interpretieren.

Carnitine, a quaternary amine (3-hydroxy-4-N-trimethylaminobutyric acid), plays an important physiologic role in fatty acid transport and metabo-

lized to have an antiarrhythmic effect and this has also been clinically proven. We studied 20 patients with acute myocardial infarction (AMI), 4–12 hours after onset of pain. The patients were randomized and treated double-blind with 5 g L-carnitine (n = 12) or placebo (n = 8) at hours 0, 12, 24, 36, and with 2x3 g on days 3 to 7 by intravenous infusion over 2 hours. The two groups were similar for age, sex, infarct site, maximum CPK and conventional antiarrhythmic therapy. 24-hour Holter-ECG was performed on days 1, 2 and 7 and showed no significant difference between the two groups with respect to incidence of ventricular premature beats (VPB) per hour. On the second day following AMI, however, only 4 of 12 carnitine-treated patients showed high-grade VPB (Lown IVa and IVb), in comparison with 7 of 8 patients in the placebo group. The difference is significant: $p = 0.028$ (Fisher's Exact Test). Carnitine was well tolerated and the efficacy demonstrated on the second day following AMI must be interpreted with caution.

Carnitin, eine physiologische, Aminosäuren-ähnliche Substanz (Abb. 1), hat eine wichtige Carrier-Funktion im Fettsäurestoffwechsel und bei der Energiegewinnung der Muskelzelle. Über 95% des Körper-Carnitins sind im Muskelgewebe, skelettal oder myokardial gespeichert. Carnitin wird in der Leber aus den Aminosäuren Lysin und Methionin synthetisiert, auch oral aufgenommen und zur Hauptsache renal eliminiert.

Langkettige aktivierte Fettsäuren (Acyl-CoA) dienen der Energiegewinnung der Muskelzellen und stellen im Myokard gar die Hauptenergiequelle dar.

sie können aber die innere Mitochondrien-Matrix nicht passieren. Bei der Bindung an Carnitin wird CoA frei und Acyl-Carnitin kann dann vom Zytosol in die Mitochondrien gelangen, wo die Fettsäuren oxydiert werden und ATP gebildet wird. Carnitin verlässt das Mitochondrion wieder, um für weitere Fettsäure-Transportvorgänge zur Verfügung zu stehen. Bei Ischämie oder Defekten der β -Oxidation können die langkettigen Fettsäuren nicht oxidiert werden und akkumulieren. Diese überschüssigen Fettsäuren können durch Carnitin teilweise aus den Mitochondrien und aus den Zellen abtransportiert werden [1, 2]; Carnitin geht dabei als Acyl-Carnitin im Urin verloren, und es kommt zu einem sekundären myokardialen Carnitinmangel [3–7]. Akkumulierte Fettsäuren sind toxisch. Sie wirken im Zitratzyklus inhibierend durch Hemmung der Zitrat-synthetase, und sie hemmen auch die Adenin-Nukleotid-Translokase [8], welche das produzierte ATP von den Mitochondrien ins Zytosol transportiert. Die Folge wiederum sind erniedrigte ATP-Konzentrationen im Zytosol der Myokardzellen, und ventrikuläre Arrhythmien werden begünstigt [9, 10]. Pathophysiologisch sinnvoll wäre also die Elimination von bei Ischämie akkumulierten langkettigen Fettsäuren durch im Überschuss zugeführtes Carnitin. Die Acyl-Carnitin-Ausscheidung im Urin steigt nach Carnitingabe bei akutem Myokardinfarkt auf das mehr als 10fache [1]. Unter Carnitin-Einwirkung entsteht ferner aus Pyruvat vermehrt Acetyl-CoA statt Lactat [11–13]. Elimination von akkumulierten Fettsäuren, wodurch die ATP-Konzentration im Zytosol ansteigt, und verminderter Lactatanfall können die bei Ischämie tierexperimentell und klinisch beobachtete Myokard-protective Wirkung von Carnitin erklären [11–13].

Um die antiarrhythmische Wirksamkeit von Carnitin beim akuten Myokardinfarkt zu evaluieren, haben wir 20 Patienten doppelblind Placebo-kontrolliert untersucht.

Patienten und Methoden

20 Patienten mit akutem Myokardinfarkt konnten mit ihrem Einverständnis und mit Genehmigung der Kommission für Ethische Fragen untersucht werden. Einschlusskriterien: Alter unter 75 Jahre und 4–12 Stunden zurückliegender Schmerzbeginn (keine Thrombolyse) bei Kilaufnahme. Ausschlusskriterien: vorgängige antiarrhythmische Therapie mit Lidocain oder Amiodaron, totaler AV-Block, Pacemaker-Implantation und Hypokaliämie unter 3,2 mmol/l. Die beiden Patientengruppen erhielten doppelblind am Tag 1 und 2 12stündlich 3 g L-Carnitin (Sigma-Tau Pharma AG, Zofingen) oder Placebo i.v. in Kurzinfusion über 2 Stunden, gefolgt von 3 g ebenfalls 12stündlich i.v. an den Tagen 3–7. Ein 24-Stunden-Holter-EKG wurde am Tag 1, 2 und 7 durchgeführt (Abb. 2). Die Holter-Aufzeichnungen zur Rhythmus- und ST-Streckenanalyse wurden mit einem Hellige Memoport C-Gerät mit 2-Kanalschreiber durchgeführt. Die statistische Evaluation wurde mit Fisher's-Exact-Test für die VES-Häufigkeit und die Lown-Klassenunterschiede vorgenommen; zum

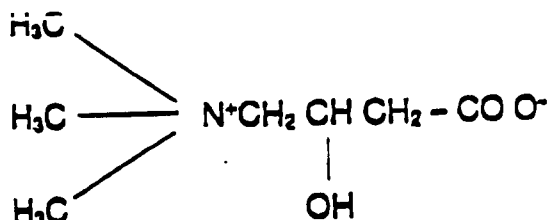


Abb. 1. Strukturformel von L-Carnitin (3-Hydroxy-4-N-Trimethylaminobuttersäure).

Vergleich der beiden Patientengruppen wurde neben dem Fisher's-Exact-Test auch der Pearson-X-Square-Test verwendet. Als signifikant wurde ein Unterschied mit $p < 0.05$ (two tail) erachtet.

Resultate

Zwischen der Carnitin-behandelten Patientengruppe ($n = 12$) und der Kontrollgruppe ($n = 8$) gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, Infarktlokalisation, maximaler CPK, Lidocain-Therapie in der Akutphase oder Betablocker-Behandlung in sekundärprophylaktischer Absicht ab dem 3. Tag (Abb. 2). Das Alter betrug $59,4 \pm 7,6$ (46–71) Jahre in der Carnitin-Gruppe und $65,6 \pm 9,9$ (47–74) Jahre in der Kontrollgruppe (N.S.). Die Werte für die maximale CPK waren 1327 ± 690 (L-Carnitin) und 1160 ± 1205 U/l (Kontrollgruppe, N.S., mean \pm SD). Auch bezüglich konventioneller antiarrhythmischer Behandlung, insbesondere mit Lidocain nach Einschluss in die Studie in der Akutphase konnten bei der kleinen Anzahl kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Alle Patienten erhielten Analgetika, Nitrate, Sedativa und Heparin. Amiodaron oder Digoxin wurde bei keinem Patienten eingesetzt. In allen Holter-EKG-Analysen am Tag 1, 2 und 7 war die Häufigkeit von einzelnen VES pro Stunde in beiden Gruppen gleich (Tab. 1). Ein signifikanter Unterschied konnte am Tag 2 nach akutem Myokardinfarkt bei der Lown-Klassifizierung mittels Fisher's-Exact-Test festgestellt werden, indem in der Carnitin-Gruppe signifikant weniger höhergradige Rhythmusstörungen der Lown-Klassen IVa und IVb vor-

Tabelle 1. Holter-EKG-Befunde (Tag 1, 2 und 7 nach akutem Myokardinfarkt)

	Ventrikuläre Extrasystolen/h ($\bar{x} \pm \text{SD}$)		
	Placebo ($n = 8$)	Carnitin ($n = 12$)	p^a
Tag 1	12 ± 6	11 ± 13	n.s.
Tag 2	15 ± 22	15 ± 36	n.s.
Tag 7	19 ± 27	34 ± 65	n.s.

^a χ^2 -Test

Akuter Myokardinfarkt

Schmerzbeginn 4–12 Stunden
keine Thrombolyse
kein Schrittmacher
kein AV-Block III
keine Amlodaronbehandlung
keine Hypokaliämie ($<3,2$ mmol/l)

Carnitin
n = 12

58
9/3

mittleres Alter
m/f

ant./inf./gemischte

6/4/2

AMI-Lokalisation

1330

max. CK (U/l)

67%

Lidocain (d 1+2)

25%

β -Blocker (d 7)

Placebo
n = 8

65
6/2

3/2/3

1160

38%

25%

Abb. 2. Design: Antiarrhythmische Wirksamkeit von L-Carnitin bei akutem Myokardinfarkt. Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie.

Tabelle 2. Holter-EKG-Befunde (Tag 1, 2 und 7 nach akutem Myokardinfarkt)

	Pzt. mit hochgradigen ventrikulären Rhythmusstörungen (Lown IVa/IVb)		
	Placebo (n = 8)	Carnitin (n = 12)	p ^a
Tag 1	88%	75%	n.s.
Tag 2	88%	33%	$<0,05$
Tag 3	50%	33%	n.s.

^a Fisher's-Exact-Test

kamen als in der Kontrollgruppe ($p = 0,028$, Tab. 2). Deutlicher war der Unterschied für kurze Kammer-tachykardien von 4 bis 10 Schlägen, welche nur in der Kontrollgruppe vorkamen (4 von 8 versus 0 von 12 in der Carnitin-Gruppe, $p = 0,014$, Abb. 4). Länger anhaltende Kammer-tachykardien konnten im kleinen untersuchten Gesamtkollektiv nicht beobachtet werden, ebensowenig lebensbedrohliche Komplikationen wie Kammerflimmern, Asystolie und auch keine Reinfarkte. Alle 20 Patienten konnten in gutem Allgemeinzustand nach dem 7. Tag entlassen werden. Die hoch dosierte Carnitin-Therapie wurde gut toleriert; es wurde über keinerlei Nebenwirkungen berichtet.

Diskussion

Bei der kleinen untersuchten Patientenzahl konnten wir am 2. Tag nach akutem Myokardinfarkt eine antiarrhythmische Wirksamkeit von Carnitin beobachten, indem es unter Carnitin signifikant weniger häufig zu höhergradigen Rhythmusstörungen der Lown-Klassen IVa und IVb kam. Die Patienten der Carnitin-Gruppe erhielten häufiger Lidocain am ersten und zweiten Tag nach akutem Myokardinfarkt; der Unterschied war zwar statistisch nicht signifikant im Vergleich zur Lidocain-Therapiefrequenz in der Placebo-Gruppe, kann aber die Ergebnisse dennoch wesentlich beeinflussen und einschränken.

Über eine klinische antiarrhythmische Wirksamkeit von Carnitin bei akutem Myokardinfarkt wurde im European Heart Journal berichtet [1]. Rizzon et al. haben dabei neben einer Reduktion von kurzen Kammer-tachykardien auch eine Verminderung der VES-Häufigkeit pro Stunde in der Carnitin-Gruppe gefunden, ebenfalls am 2. Tag nach AMI. Die verabreichte Carnitin-Dosis war nur gering höher (100 mg/kg KG). Ob der Häufigkeit und dem Schweregrad von Rhythmusstörungen am 1. und 2. Tag nach

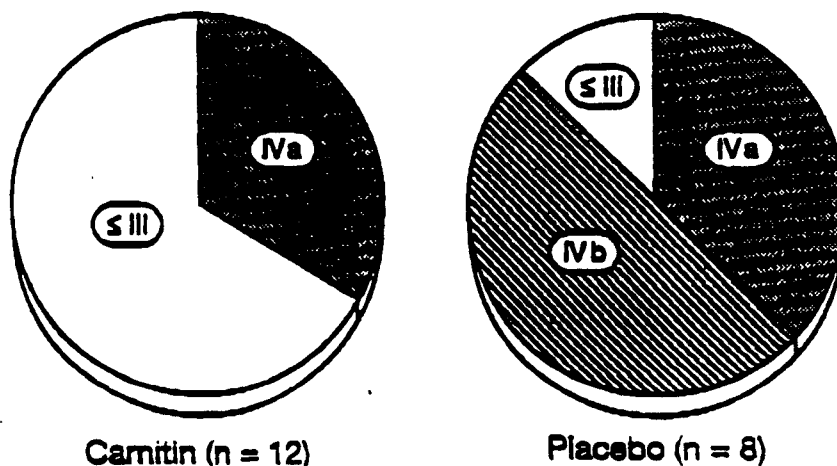


Abb. 3. Zweiter Tag nach akutem Myokardinfarkt. Verteilung der höchsten Lown-Klasse bei Carnitin-behandelten (n = 12) und bei Placebo-behandelten Patienten (n = 8).

AMI unterschiedliche Entstehungsmechanismen (z. B. adrenerg. ischämisch) zugrunde liegen können, ist nicht geklärt. In beiden Studien zeigte sich die signifikante Carnitin-Wirkung am 2. Tag nach akutem Myokardinfarkt. Intravenös verabreichtes Carnitin wirkt experimentell bei Ischämie innert Minuten Myokard-protectiv [3, 11, 14], die Serumtalspiegel steigen aber auch noch am 2. Tag bei 12stündlicher Verabreichung von Carnitin an [1]. In unserer Studie wurde auch am 7. Tag ein Holter-EKG durchgeführt, welches in keinem Fall eine ST-Streckensenkung zeigte und bei den kleinen Gruppen auch keine signifikante antiarrhythmische Wirkung von Carnitin zeigen konnte. Es gibt nur sehr wenig klinische kontrollierte Untersuchungen einer antiarrhythmischen Wirksamkeit von Carnitin bei akutem Myokardinfarkt. Studien mit grossen Fallzahlen fehlen. Interessant ist, eine physiologische, körpereigene und gut verträgliche Substanz auf ihre klinische Wirksamkeit in verschiedenen medizinischen Fachgebieten zu prüfen. Carnitin ist zwar schon vor fast 100 Jahren entdeckt worden, und die wichtige Bedeutung im Fettsäurestoffwechsel ist seit langem bekannt, doch findet diese Substanz erst in jüngster Zeit breiteres klinisches Interesse [15–20]. Die Carnitin-Therapie ist in der Pädiatrie bei schweren Carnitinmangelzuständen fest etabliert [18]. Eine gängige Tagesdosis von 2 g ist mit Fr. 10.– (Carnitene®) teuer.

Aufgrund des jetzigen Wissensstandes ist eine antiarrhythmische Carnitin-Therapie ohne wesentlichen Carnitinmangel nicht indiziert.

- 1 Rizzon P., Biasco G., Di Basso M. et al.: High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects. *Europ. Heart J.* 1989; 10: 302–308.
- 2 Chalmers R. A., Roe C. R., Stacey T. E., Hoppel C. L.: Urinary excretion of L-carnitine and acylcarnitine by patients with disorders of organic acid metabolism: evidence for secondary insufficiency of L-carnitine. *Pediatr. Res.* 1984; 18: 1325–1328.
- 3 Spagnoli L. G., Cori M., Villacchi S. et al.: Myocardial carnitine deficiency in acute myocardial infarction. *Lancet* 1982/i: 1419–1420.

- 4 Suzuki Y., Kamikawa 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: 687–693.
- 5 Bohmer T., Rydning A., Solberg H. E.: Carnitine levels in human serum in health and disease. *Clin. Chem. Acta* 1974; 57: 55–61.
- 6 Shug A. L., Thomsen J. H., Folts 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.
- 7 Schwartz A., Wood J. M., Allen J. C. et al.: Biochemical and morphologic correlates of cardiac ischemia. *Amer. J. Cardiol.* 1973; 32: 46–61.
- 8 Shug A. L., Shrago E., Bittar N. et al.: Acyl-CoA inhibition of adenine nucleotide translocation in ischemic myocardium. *Amer. J. Physiol.* 1975; 228: 689–692.
- 9 Suzuki Y., Kamikawa T., Yamazaki N.: Effects of L-Carnitine on ventricular arrhythmias in dogs with acute myocardial ischemia and a supplement of excess free fatty acids. *Jpn. Circ. J.* 1981; 45: 552–559.
- 10 Tansey M. J. B., Opie L. H.: Relation between plasma free fatty acids and arrhythmias within the first twelve hours of acute myocardial infarction. *Lancet* 1983/ii: 419–422.
- 11 Thomsen J. H., Shug A. L., Yap V. et al.: Improved pacing tolerance of the ischemic human myocardium after administration of carnitine. *Amer. J. Cardiol.* 1979; 43: 300–306.
- 12 Reforzo G., De Almeida Basso P. L., Rebaudo F. et al.: Effects of high doses of L-carnitine on myocardial lactate balance during pacing-induced ischemia in aging subjects. *Curr. Ther. Res.* 1986; 40: 374–383.
- 13 Opie L. H.: Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium. *Amer. Heart J.* 1979; 97: 375–383.
- 14 Uematsu T., Itaya T., Nishimoto M. et al.: Pharmacokinetics and safety of L-carnitine infused i.v. in healthy subjects. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 1988; 34: 213–216.
- 15 Brevetti G., Chiariello M., Ferulano G. et al.: Increases in walking distance in patients with peripheral vascular disease treated with L-carnitine: a double-blind, cross-over study. *Circulation* 1988; 77: 767–773.
- 16 Cherchi A., Lai C., Angelino F. et al.: Effects of L-carnitine on exercise tolerance in chronic stable angina: a multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled cross-over study. *Int. J. Clin. Pharm. Ther. and Tox.* 1985; 23: 569–572.
- 17 Kamikawa T., Suzuki Y., Kobayashi A.: Effects of L-carnitine on exercise tolerance in patients with stable angina pectoris. *Jpn. Heart J.* 1984; 25: 587–596.
- 18 Editorial: *Lancet* 1990/i: 631–633.
- 19 Regitz V., Shug A. L., Fleck E.: Defective myocardial carnitine metabolism in congestive heart failure secondary to chronic cardiomyopathy and to coronary, hypertensive and valvular heart diseases. *Amer. J. Cardiol.* 1990; 65: 755–760.
- 20 Suzuki Y., Masemura Y., Kobayashi A.: Myocardial carnitine deficiency in chronic heart failure. *Lancet* 1982/ii: 116.