

Γράμμα από τους Εκδότες

L-Καρνιτίνη: Γενική Θεώρηση

Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα (1905), οι V.S. Gulewitsch και R. Krimberg περιέγραψαν την ύπαρξη σε εκχύλισμα μυών βοός μιας ουσίας, της καρνιτίνης, της οποίας η χημική δομή διελευκάνθη πολύ αργότερα, το 1927 και αντιστοιχεί στο L-β-υδροξυ-4-N-τριμεθυλαμινο-βουτυρικό οξύ. Το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας για την L-καρνιτίνη αρχίζει να παρουσιάζει σημαντική έξαρση μετά τη δημοσίευση από τον I.B. Fritz (4), το 1959, δεδομένων, τα οποία κατέδειξαν τη σπουδαιότητά της στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων. Ακολουθεί η διερεύνηση του ρόλου της L-καρνιτίνης στην οξειδωση λιπαρών οξέων με μακρά ανθρακική αλυσίδα (ανώτερα λιπαρά οξέα) σε διάφορα όργανα του σώματος.

Σήμερα είναι αποδεδειγμένο ότι η L-καρνιτίνη είναι συμπαραγοντας διάφορων ενζύμων (τρανσλοκάση της L-καρνιτίνης, τρανσφεράσες I και II της L-καρνιτίνης) αναγκαίος για τη μετατροπή ανώτερων λιπαρών οξέων σε ακυλοκαρνιτίνες και τη μεταφορά τους δια μέσου της εσωτερικής μεμβράνης των μιτοχονδρίων, προκειμένου τα οξέα αυτά να υποστούν β-οξειδωση στη θεμέλια ουσία των μιτοχονδρίων. Το σχηματιζόμενο από τη β-οξειδωση των ανώτερων λιπαρών οξέων ακετυλο-συνένζυμο A (ακετυλο-CoA) στη συνέχεια τροφοδοτεί τον κύκλο του κιτρικού οξέος, συμμετέχοντας με αυτό τον τρόπο στην παραγωγή ενέργειας με τη μορφή του αδενοσινο-τριφωσφορικού οξέος (ATP). Η L-καρνιτίνη συμμετέχει στον ενδιάμεσο μεταβολισμό (α) μεταφέροντας εκτός μιτοχονδρίων παράγωγα του ακυλο-CoA με μικρή ή μεσαίου μεγέθους ανθρακική αλυσίδα, με αποτέλεσμα την εξοικονόμηση ενδομιτοχονδριακού CoA και την αύξηση της ενέργειας του κυττάρου, (β) ενεργοποιώντας την οξειδωση του πυροσταφυλικού, (γ) ενεργοποιώντας την αποκαρβοξυλίωση αμινοξέων με διακλαδιζόμενες αλυσίδες και (δ) παρεμβαίνοντας στην πορεία κετογένεσης στο ήπαρ.

·Ç ïïïãñáöbá áöð Þ áöéãñbíáöáé áðü ðï Ðãñéïáéüü éáé ðïðò
Óðããñáöãbò öçò óðïï Áéááçïáüéü Éáèçãçð Þ. Åñçãïñéï
ÓéáééÝá

Σε ένδεια L-καρνιτίνης αναστέλλεται η β-οξειδωση των ανώτερων λιπαρών οξέων, με αποτέλεσμα την εστεροποίησή τους και συνέπεια τη συσσώρευση στο κυτταρόπλασμα μακράς αλύσου ακυλοσυνενζύμου A και τριακυλογλυκερολών (τριγλυκεριδίων), που προκαλούν τοξική δράση και έλλειμμα ενεργείας, λόγω μη διαθεσιμότητας λιπαρών οξέων εντός των μιτοχονδρίων.

Το μυοκάρδιο και οι σκελετικοί μύες περιέχουν περίπου τα 95% της ολικής ποσότητας της L-καρνιτίνης του σώματος. Η αυξημένη αυτή ποσότητα L-καρνιτίνης στους μύς συμβάλλει στην απελευθέρωση ενεργείας μέσω της οξειδωσης των λιπαρών οξέων, με συνέπεια την εξοικονόμηση γλυκόζης.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της εξωγενώς χορηγούμενης L-καρνιτίνης δεν έχουν πλήρως μελετηθεί. Στην περίπτωση παρασκευασμάτων L-καρνιτίνης της Sigma Tau Pharmaceuticals οι μέγιστες συγκεντρώσεις ελεύθερης L-καρνιτίνης στο πλάσμα, 25 και 91 $\mu\text{mol/L}$, επετεύχθησαν 3 και 3,5 ώρες μετά τη χορήγηση από το στόμα εφ' άπαξ δόσης 30 και 100 mg/kg , αντιστοίχως. Η L-καρνιτίνη μεταφέρεται στους ιστούς με μηχανισμό ενεργητικής μεταφοράς. Ο φαινόμενος όγκος διανομής της είναι περίπου 37 λίτρα. Η ουσία δεν φαίνεται να μεταβολίζεται στον άνθρωπο, εκτός από τη μερική μετατροπή της σε ακυλοκαρνιτίνες και απομακρύνεται μέσω των νεφρών. Το ποσοστό της χορηγημένης δόσης L-καρνιτίνης που αποβάλλεται στα ούρα εντός 24 ωρών εξαρτάται από την οδό χορήγησης: σε ενδοφλέβια χορήγηση ανιχνεύονται στα ούρα 24h^π το 86% της δόσης, σε αντίθεση με ποσοστό περίπου 7% για χορήγηση από το στόμα. Με τα κόπρανα αποβάλλεται ποσοστό μικρότερο από 2% της δόσης. Σε υγιείς εθελοντές η ημιπερίοδος απομάκρυνσης της L-καρνιτίνης από το σώμα κυμαίνεται από 3 ώρες μέχρι 12 ώρες, ανάλογα με τη δοσολογία.

Σημαντικό ενδιαφέρον για την L-καρνιτίνη και το μεταβολισμό της προήλθε από μελέτες πρωτοπαθούς γενετικής έλλειψής της και παθολογικών καταστάσεων συνδυαζόμενων με δευτεροπαθή έλλειψη L-καρνιτίνης. Οι καταστάσεις έλλειψης L-καρνιτίνης μπορεί να οφείλονται σε ατελή εντερική απορρόφηση ή σε ατελή βιοσύνθεσή της, αλλά και σε ηυξημένη νεφρική απομάκρυνσή της ή σε αλλοιώσεις στην κυτταρική μεταφορά της, η οποία επηρεάζει την πρόσληψη ή την απελευθέρωσή της από τους ιστούς.

Πειραματικά δεδομένα από μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η χορήγηση L-καρνιτίνης έχει ευνοϊκή επίδραση σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις προκαλούμενες από έλλειψη L-καρνιτίνης, ενώ παράλληλα αυτή είναι απηλλαγμένη από τοξικές επιδράσεις. Οι διαπιστώσεις αυτές απετέλεσαν το έναυσμα για την πραγματοποίηση, με επιτυχία, κλινικών μελετών στον άνθρωπο. Γενική διαπίστωση των μελετών αυτών είναι ότι η ύπαρξη L-καρνιτίνης σε σημαντικές ποσότητες θεωρείται απαραίτητη για την ομαλή λειτουργία οργάνων, τα οποία συμμετέχουν στην οξειδωση λιπαρών οξέων, ή ιστών, στους οποίους λαμβάνει χώρα σημαντική βιοσύνθεση βιολογικώς σπουδαίων λιπιδίων, όπως είναι π.χ. η καρδιά και οι πνεύμονες.

Την τελευταία δεκαετία πολυάριθμες κλινικές μελέτες προτείνουν ότι η L-καρνιτίνη μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια. Οι μελέτες αυτές επραγματοποιήθηκαν σε περισσότερους από 2000 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν L-καρνιτίνη ενδοφλεβίως (40 ή 140 mg/kg) ή από το στόμα (1 g) για διάστημα μέχρι 1 έτους. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών δείχνουν ορισμένα σταθερά αποτελέσματα της χορήγησης L-καρνιτίνης: μείωση των χαρακτηριστικών σημείων της ισχαι-

μίας, όπως μεταβολή του τμήματος ST σε δοκιμασίες stress και βελτίωση της κλινικής εικόνας με μείωση της συχνότητας κρίσεων στηθάγχης, αύξηση της αντοχής στην άσκηση και ελάττωση της ανάγκης για λήψη καρδιολογικών φαρμάκων. Επίσης, η χορήγηση L-καρνιτίνης μπορεί να βελτιώσει το μεταβολισμό και τη μηχανική λειτουργία του σκελετικού μυός, γιατί σε ορισμένους ασθενείς με αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο παρατηρείται έλλειψη L-καρνιτίνης στους σκελετικούς μυς. Δηλαδή, η L-καρνιτίνη εκδηλώνει διπλή ευεργετική δράση σε ασθενείς με ισχαιμία του μυοκαρδίου. Δεδομένου ότι η L-καρνιτίνη δεν έχει αιμοδυναμικές δράσεις, η αντι-ισχαιμική της ενέργεια μπορεί να προστεθεί στην αντι-ισχαιμική ενέργεια άλλων φαρμάκων με αιμοδυναμικές δράσεις, όπως είναι τα νιτρώδη (κυρίως νιτρικοί εστέρες οργανικών οξέων), οι β-αναστολείς και οι ανταγωνιστές του ασβεστίου.

Σε ασθενείς με μέτριου βαθμού μείωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, η ενδοφλέβια χορήγηση L-καρνιτίνης 40 mg/kg ασκεί θετική ινότροπη ενέργεια, όπως προκύπτει από μείωση της διαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας και του λόγου της προεξωθητικής περιόδου προς το χρόνο εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Τα αποτελέσματα αυτά επεβεβαιώθηκαν σε ασθενείς μετά ενδοφλέβια χορήγηση 2 g L-καρνιτίνης για 10 ημέρες.

Θετικά είναι και τα αποτελέσματα κλινικών μελετών για τη δράση της εξωγενούς L-καρνιτίνης σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή με αρρυθμίες.

Σε ασθενείς με πρωτοπαθή έλλειψη L-καρνιτίνης, συστημικής ή μυοπαθολογικής μορφής, οι συγκεντρώσεις της στο ήπαρ και στους μυς είναι μειωμένες, πιθανώς λόγω μειωμένης μεταφοράς ή βιοσύνθεσής της. Χορήγηση L-καρνιτίνης μέχρι 4 g/ημέρα αντιστρέφει τα κλινικά συμπτώματα, όπως είναι η σοβαρής μορφής μυϊκή αδυναμία, η υπογλυκαιμία και η διανοητική καθυστέρηση και μπορεί να αποβεί σωτήρια για τη ζωή του ασθενούς. Σε μικρότερου βαθμού μυοπαθολογική έλλειψη L-καρνιτίνης, παρατηρείται βελτίωση στη μυϊκή ισχύ μέσα σε 1 εβδομάδα από τη χορήγησή της.

Ευεργετική εδείχθη η ενέργεια της L-καρνιτίνης σε ασθενείς με δευτεροπαθείς ελλείψεις της, όπως σε παιδιά με ανωμαλίες στον ενδιάμεσο μεταβολισμό (αποβολή στα ούρα οργανικών οξέων), που παρουσίαζαν μειωμένη κινητική ικανότητα και χαμηλές συγκεντρώσεις L-καρνιτίνης στο πλάσμα.

Σε ασθενείς υπό χρόνια αιμοκάθαρση, η L-καρνιτίνη, χορηγούμενη ενδοφλεβίως ή από το στόμα ή προστιθέμενη στα διαλύματα αιμοκάθαρσης, εμείωσε τις ηυξημένες συγκεντρώσεις των τριακυλογλυκερολών και της ολικής χοληστερόλης στα άτομα αυτά. Η ενέργεια αυτή δεν είναι σταθερή, ενώ σε μια μελέτη παρετηρήθη ότι δόση L-καρνιτίνης 3 g/ημέρα ήυξησε τις συγκεντρώσεις των τριακυλογλυκερολών στο πλάσμα· για το λόγο αυτό απαιτούνται περαιτέρω μελέτες που θα καθορίσουν το βέλτιστο δοσολογικό σχήμα. Δόσεις L-καρνιτίνης 990-2000 mg για διάστημα 2 ή περισσότερων μηνών εβελτίωσε τα συμπτώματα του μετα-αιμοκαθαρσιακού συνδρόμου.

Η L-καρνιτίνη, προστιθέμενη στην ολική παρεντερική διατροφή των νεογνών, ήυξησε τις συγκεντρώσεις της ολικής και της ελεύθερης L-καρνιτίνης στο πλάσμα, οι οποίες είναι μειωμένες σε παιδιά υπό εντερική διατροφή. Η L-καρνιτίνη, ειδικότερα σε πρόωρα νεογνά, φαίνεται ότι αυξάνει το μεταβολισμό λιπών χορηγούμενων ενδοφλεβίως με τη μορφή γαλακτώματος.

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με ανθρακυκλίνες (πολλαπλές δόσεις μικρότερες από 500 mg/m²), η χορήγηση L-καρνιτίνης εμείωσε τη βαρύτητα της καρδιοτοξικότητας που συνοδεύει τη χορήγησή τους.

Η L-καρνιτίνη, με τιμές LD₅₀ παραπλήσιες εκείνων των αμινοξέων, είναι πολύ καλά ανεκτή. Για δόσεις της μέχρι 15 g/ημέρα οι μόνες σπανίως παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι διάρροια, γαστραλγία και ναυτία. Σε χορήγηση ρακεμικής καρνιτίνης έχει αναφερθεί, σε ελάχιστες περιπτώσεις, η εμφάνιση συμπτώματος τύπου *myasthenia gravis*, αποδιδόμενο στην D-καρνιτίνη.

Πηγή L-καρνιτίνης αποτελούν τα τρόφιμα, όμως και ο οργανισμός βιοσυνθέτει L-καρνιτίνη στο ήπαρ και στους νεφρούς. Στο εμπόριο διατίθενται και ιδιοσκευάσματα με δραστικό συστατικό την L-καρνιτίνη.

Στους ενήλικες με πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς ελλείψεις L-καρνιτίνης και με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια συνιστάται η χορήγηση, από το στόμα ή περεντερικώς, δόσεων L-καρνιτίνης 1 g, 1-3 φορές την ημέρα. Σε παιδιά η ημερήσια δόση είναι 50-100 mg/kg, χορηγούμενη σε 2-3 επιμέρους δόσεις.

Σταύρος Τ. Πλέσσας
Καθηγητής Φυσιολογίας Πανεπιστημίου
Αθηνών

Δρ Χαράλαμπος Τ. Πλέσσας
Τμήμα Επιστημονικής Πληροφόρησης
του ΦΑΡΜΑΚΟΝ-Τύπος

*Μονογραφία αφιερωμένη
στον Ακαδημαϊκό Καθηγητή κ. Γρηγόριο Σκαλκέα*

*Μονογραφία αφιερωμένη
στον Ακαδημαϊκό Καθηγητή κ. Γρηγόριο Σκαλκέα*

*Μονογραφία αφιερωμένη
στον Ακαδημαϊκό Καθηγητή κ. Γρηγόριο Σκαλκέα*

*Μονογραφία αφιερωμένη
στον Ακαδημαϊκό Καθηγητή κ. Γρηγόριο Σκαλκέα*

*Μονογραφία αφιερωμένη
στον Ακαδημαϊκό Καθηγητή κ. Γρηγόριο Σκαλκέα*