

血液透析症例に対する L カルニチンの投与方法について

—erythropoietin resistance index の変化から見た投与対象と投与期間・投与量の検討—

櫻林 耐

櫻林腎・内科クリニック

key words : L カルニチン, 投与方法, 慢性透析症例, 腎性貧血, エリスロポエチン抵抗性指数

要 旨

背景：慢性透析症例に L カルニチンを補充すると貧血・透析時合併症・骨格筋や心機能などが改善するという報告がされているが，その投与方法についてはいまだ確立されていない。

目的：日本で入手可能な経口 L カルニチン製剤で，その erythropoietin resistance index (ERI) 改善効果を指標に，補充療法の投与量・投与期間と適応対象を検討した。

方法：慢性血液透析症例 91 名（年齢 54.0 ± 11.5 歳，男性 69 名，女性 22 名，透析歴 10.6 ± 4.8 年）を対象とし，ランダムに以下の 4 群に分けた。L カルニチン投与は 3 種の投与方法を 6 カ月間行い（A 群：約 $20 \text{ mg/kg/回} \times 7 \text{ 回/週}$ 19 名，B 群：約 $10 \text{ mg/kg/回} \times 7 \text{ 回/週}$ 18 名，C 群：約 $10 \text{ mg/kg/回} \times 3 \text{ 回/週}$ 16 名），非投与 38 名を対照（D 群）にした。投与前 3 カ月から投与期間中 ERI を毎月算出した。

結果：D 群では ERI は変化しなかった。L カルニチン補充群 53 例中 28 名（53%）で ERI が減少し（有効群），25 例は減少しなかった（47%：無効群）。有効群の ERI は投与 1~3 カ月目までは前月に比べて有意に減少したが，4~6 カ月目では有意な変化が見られなくなった。投与方法により ERI の減少程度に差は無かった（A 群： -3.62 ± 4.14 ，B 群： -3.43 ± 5.31 ，C 群： -4.40 ± 3.24 ）。ERI の減少は投与前 ERI が 3.89

以上の症例から見られ，有効群では無効群に比べ投与前 ERI が有意に大きかったが，他の臨床指標や投与前後の血清カルニチン濃度に有意差は無かった。

結論：L カルニチン補充は，ERI 3.89 以上の rHu-EPO を使用している慢性透析症例に ERI 減少効果があり，約 $10 \text{ mg/kg/透析日} \cdot 4 \sim 6$ カ月間の経口投与で ERI 減少効果を判定することで適応症例を決定して継否を決めるのが適切であると考えられた。

緒 言

カルニチンは，末期腎不全症例の腎代替治療の中で，物質除去中心の透析療法を補正し，透析合併症を軽減して生活の質や経済面での改善を担うサプリメントの一つである¹⁾。補充効果の個人差が大きいものの，リスク対ベネフィット比が小さく，ユニークな作用機序により相加的効果の期待できる治療手段である。しかしその使用はいまだ一般的ではない。最近レボカルニチン塩化物が透析症例のカルニチン欠乏症に保険適応となり，今後の使用拡大が期待される。

1 慢性透析症例のカルニチン代謝異常と補充の効果

カルニチンは脂肪酸の輸送担体で，エネルギー代謝や赤血球膜の更新に必須な分子量 162 の水溶性アミンであり，その産生・代謝に腎が重要な役割を持つ。そのため慢性腎臓病においてはカルニチン代謝異常が起こり，慢性透析症例では遊離カルニチン欠乏と相対的

アシルカルニチン蓄積が年余にわたり徐々に進行する²⁾。カルニチン欠乏はこれらの症例に起こる心・骨格筋合併症、貧血の原因の一つである³⁾。我々は⁴⁾、長期血液透析症例を対象として放射性脂肪酸アナログを用いた心筋脂肪酸代謝の検討を行い、その洗い出し率の低下とカルニチン補充による正常化を認めた。すなわちこれらの症例の組織脂肪酸代謝は障害されており、カルニチン補充で軽減することが示された。

透析症例の尿毒症病態に対するカルニチン補充の効果は、1980年から1990年代に腎性貧血、脂質代謝異常、骨格筋・心機能、運動耐容能、透析時合併症に関して検討されてきた。メタ解析が行われ、Hurotら⁵⁾は腎性貧血に対して、Lynchら⁶⁾は透析時筋痙攣に対して有効であることを証明した。さらに抗炎症作用⁷⁻¹¹⁾、栄養状態やQOL改善¹²⁻¹⁵⁾、入院減少^{16,17)}など経済面での改善も報告されている。しかし、その投与方法(投与時期・期間、投与量、投与方法、適応対象)についてはいまだ確立されていない。ここでは、日本で入手可能な経口Lカルニチン製剤でその貧血改善効果・rHuEPO節減効果を指標に、補充療法の適応対象と投与期間・投与量の目安を検討したので紹介したい。

2 方法

対象は慢性血液透析症例91名で、年齢 54.0 ± 11.5 歳、男性69名、女性22名、透析歴 10.6 ± 4.8 (3.1~20.8)年であった。腎不全の基礎疾患は慢性腎炎72名、慢性腎盂腎炎6名、腎硬化症2名、多発性嚢胞腎3名、その他8名であった。

3カ月の観察期間の後、Lカルニチン(Carni-Richen 500KM. Vitaline Co.)を6カ月間、透析直前を避けて経口投与した。対象をランダムに以下の4群に分けた。Lカルニチン投与群は3種の投与方法を行い(A群:約20 mg/kg/回×7回/週19名、B群:約10 mg/kg/回×7回/週18名、C群:約10 mg/kg/回×3回/週16名)、非投与38名を対照:D群にした。

月に1回、血液透析開始時に採血し、血算・鉄指標を計測し、目標ヘモグロビン $10 \sim 12$ g/dLとしてrHuEPO投与量を増減した。鉄補充はグルコン酸第二鉄(ブルター®)静脈内投与で血清鉄飽和率を20%以上に維持した。

投与開始前と6カ月後にLカルニチン補充群53例

の血清カルニチン分画を高橋らの酵素サイクリング法で計測した。ヘモグロビン、rHuEPO使用量は投与前3カ月間を平均して基礎値とし、それぞれの変化とerythropoietin resistance index (ERI)を毎月追跡、比較した。ERIは以下のように算出した。

$$\text{ERI} = \text{rHuEPO (U) / week} / \text{体重 (kg)} / \text{Hb (g/dl)}$$

結果は平均±標準偏差または標準誤差で表示し、有意差検定にはnon-paired t-test、対応がある場合にはpaired t-testを用いた。

3 結果

3-1 Lカルニチン投与前臨床所見

各群の臨床所見を表1に示した。年齢・透析期間・body mass index、投与前3カ月間のヘモグロビン値、rHuEPO使用量、ERIは各群間で有意差は無かったが、B群ではrHuEPO使用量、ERIが少ない傾向になった。投与前血清カルニチン濃度はカルニチン補充群で計測したが、各群間に有意差は無かった。総カルニチンは53名中22名(42%)が正常範囲($45 \sim 91 \mu\text{mol/L}$)以下、遊離カルニチンは53名中48名(91%)が正常範囲($36 \sim 74 \mu\text{mol/L}$)以下で、アシルカルニチン/遊離カルニチン比は全例が正常範囲(0.4以下)を超えていた。

3-2 Lカルニチン投与中の経過

血清カルニチン濃度の変化を図1に示した。A、B、C群とも有意に総カルニチン・遊離カルニチン・アシルカルニチンが増加し、アシルカルニチン/遊離カルニチン比は低下した。C群では全例で血清遊離カルニチン濃度が投与後に正常範囲になった。

研究期間中のヘモグロビン、rHuEPO使用量、ERIの変化を表2に示す。各群ともヘモグロビン値は目標範囲内であったが、補充群では有意に上昇した。rHuEPO使用量はLカルニチン補充群で徐々に減少し、投与前3カ月間の平均値に比べて4カ月目で2.7%、5カ月目で5.1%、6カ月目で3.6%減少した。

Lカルニチン補充のERIに対する影響を評価するため、投与前3カ月間と投与4~6カ月のERIの平均値を比較した。対照群では 5.54 ± 5.38 から 6.09 ± 5.20 に増加したが、有意の変化ではなかった。Lカルニチン補充群では、 6.13 ± 5.31 から 5.29 ± 4.92 に減少したが、有意差に至らなかった。ERIが減少したのはLカルニ

表 1 対象の臨床指標

	カルニチン補充群			対照群
	A群	B群	C群	D群
症例数	19	18	16	38
年齢(歳)	54.2±11.1	53.5±14.3	54.0±10.5	54.1±11.2
性別(男/女)	15/4	14/4	6/10	34/4
透析期間(年)	10.9±4.0	11.4±4.3	11.1±4.4	9.9±5.7
身長(cm)	165.1±9.1	163.5±7.6	156.9±9.4	163.5±7.9
体重(kg)	56.2±10.8	55.5±10.7	49.0±6.4	56.3±9.4
BMI	20.4±2.5	20.6±2.5	19.9±1.7	20.8±2.5
基礎腎疾患				
慢性腎炎	13	17	12	30
慢性腎盂腎炎	1	0	2	3
腎硬化症	1	0	0	1
多発性嚢胞腎	1	0	0	2
その他	3	1	2	2
総カルニチン濃度(μmol/L)	51.2±11.9	48.9±8.3	47.7±9.0	—
遊離カルニチン濃度(μmol/L)	29.1±7.2	26.9±4.5	26.7±5.2	—
ヘモグロビン(g/dL)	10.0±0.9	10.6±1.0	10.3±1.1	10.4±1.0
rHuEPO 使用量(U/週)	3211±2668	2375±2122	3391±2264	3605±2913
ERI	6.25±5.15	4.88±5.10	7.40±5.74	5.54±5.38

rHuEPO : recombinant human erythropoietin, ERI : erythropoietin resistance index.
ヘモグロビン, rHuEPO 使用量, ERI はLカルニチン投与前3カ月間の平均値.

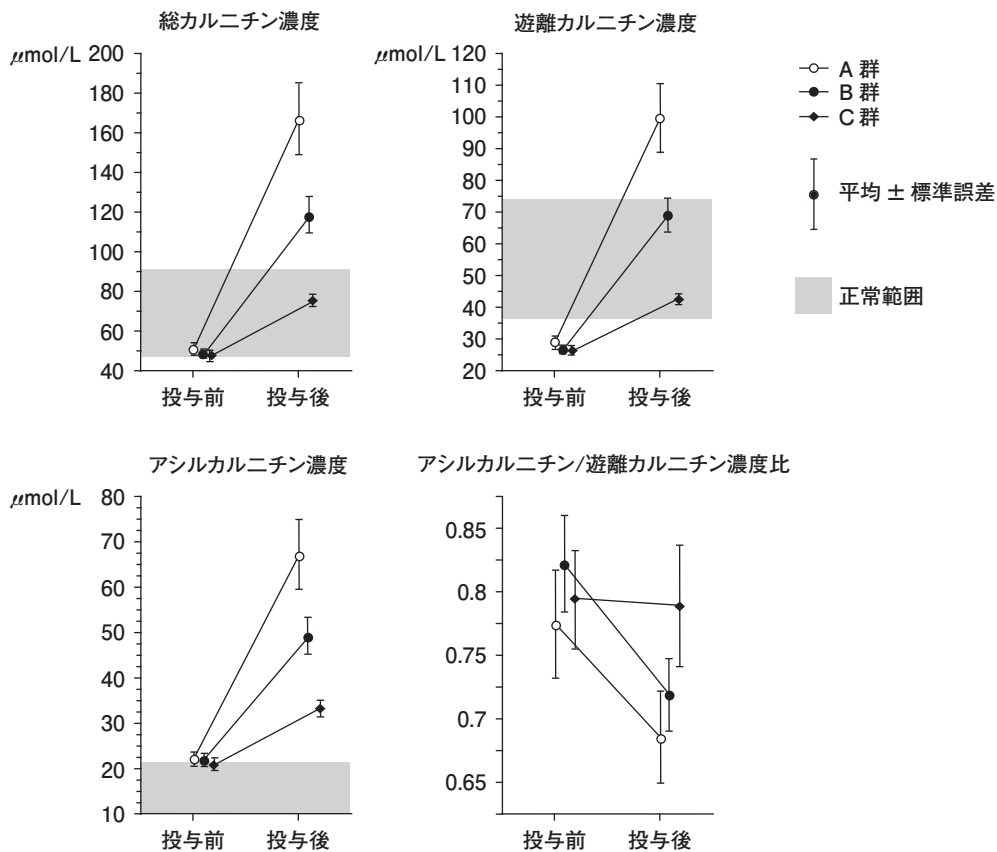


図 1 Lカルニチン補充前後の血清カルニチン濃度

表2 ヘモグロビン値とrHuEPO使用量の経時的変化

症例	投与前	投与 1カ月後	2カ月後	3カ月後	4カ月後	5カ月後	6カ月後
ヘモグロビン(g/dL)							
補充群全体	10.3±1.0	10.7±1.1 ^{†2}	10.7±1.2 ^{†2}	10.8±1.3 ^{†2}	10.6±1.2 ^{†1}	10.5±1.0	10.0±1.1
A群	10.0±0.9	10.6±1.0 ^{†2}	10.5±1.3	10.6±1.3 ^{†1}	10.5±1.9 ^{†2}	10.6±0.8 ^{†1}	10.6±1.1
B群	10.6±1.0	10.5±1.4	10.8±1.3	11.1±1.3	10.9±1.3	10.8±1.1	10.9±1.2
C群	10.3±1.1	10.9±0.8 ^{†2}	10.9±1.3 ^{†1}	10.7±1.2	10.4±1.2	10.1±0.9	10.2±0.9
対照	10.4±1.0	10.7±0.8	10.7±0.9	10.6±1.1	10.7±1.1	10.5±1.0	10.5±1.2
rHuEPO使用量(U/週)							
補充群全体	2981±2369	3099±2771	2915±2451	2958±2566	2901±2569	2830±2576	2873±2593
A群	3211±2668	3118±2820	3039±2338	3039±2311	3237±2682	3237±2682	3118±2696
B群	2375±2122	2708±2923	3042±3197	3375±3453	2792±2816	2625±2797	2750±2830
C群	3390±2264	3516±2651	2625 ^{†1} ±1597	2391 ^{†2} ±1530	2625±2242	2578 ^{†1} ±2274	2719±2322
対照	3605±2913	3532±2928	3493±2909	3375 ^{†1} ±2978	3414±2963	3473±2941	3592±3066
ERI							
補充群全体	6.13±5.31	5.60±4.96	5.18±4.08	5.21±4.36	5.40±5.18	5.23±4.93	5.23±4.78
A群	6.25±5.12	5.23±4.58	5.20±3.78	5.07±3.59	5.43±4.39	5.29±4.17	5.10±4.08
B群	4.88±5.10	4.87±5.34	5.05±4.92	5.56±5.64	4.88±5.07	4.69±5.11	4.73±4.86
C群	7.40±5.74	6.83±5.05	5.31±3.62 ^{†1}	5.00±3.77 ^{†1}	5.95±6.32	5.78±5.74	5.95±5.62
対照	5.54±5.38	6.06±5.01	6.02±4.98	5.82±4.98	5.79±4.85	6.08±5.18	6.41±5.97

†1 p<0.05

†2 p<0.01 vs 前値, 前値はLカルニチン投与前3カ月間の平均値。

表3 Lカルニチン補充有効群と無効群

	有効群	無効群	差
症例数	28	25	
年齢(歳)	52.9±3.0	55.1±10.6	NS
性別(男/女)	17/11	18/7	
透析期間(年)	10.5±4.2	11.7±4.0	NS
身長(cm)	161.9±9.9	162.3±8.7	NS
体重(kg)	53.0±10.4	54.7±9.7	NS
BMI	20.2±2.1	20.8±2.5	NS
総カルニチン濃度(μmol/L)	48.4±11.3	50.9±8.1	NS
遊離カルニチン濃度(μmol/L)	27.1±6.0	28.3±5.6	NS
アシル/遊離カルニチン比	0.79±0.17	0.81±0.16	NS
ヘモグロビン(g/dL)	10.2±0.8	10.4±1.3	NS
rHuEPO使用量(U/週)	3526±1779	2370±2804	NS
ERI	9.00±4.68	2.91±4.00	p<0.0001

rHuEPO: recombinant human erythropoietin, ERI: erythropoietin resistance index.

ヘモグロビン, rHuEPO使用量, ERIはLカルニチン投与前3カ月間の平均値。

チン補充群 53 例中 28 名 (53% : 有効群) で, 25 例は減少しなかった (47% : 無効群)。

有効群と無効群の臨床所見・投与前血清カルニチン濃度を表3に示した。有効群では無効群に比べ投与前ERIが有意に大きかった。他の臨床指標・投与前後の血清カルニチン濃度に有意差はなかった。Lカルニチン投与前から投与後へのERIの減少程度と投与前のERIの関連を図2に示した。ERIの減少は投与前ERIが3.89以上の症例から見られ、両者には有意の負の相

関があり ($r = -0.576$, $p < 0.0001$), ERIの大きい症例ほどLカルニチンによるERI減少効果が大きかった。

有効群のLカルニチン補充によるERIの減少程度を投与量別に比較すると, A群 (-3.62 ± 4.14), B群 (-3.43 ± 5.31), C群 (-4.40 ± 3.24) で, 各群間で差がなかった (図3)。有効群のERIの経過を図4に示した。投与1~3カ月目までは前月に比べて有意に減少したが, 4カ~6カ月目では有意の変化が見られなくなった。

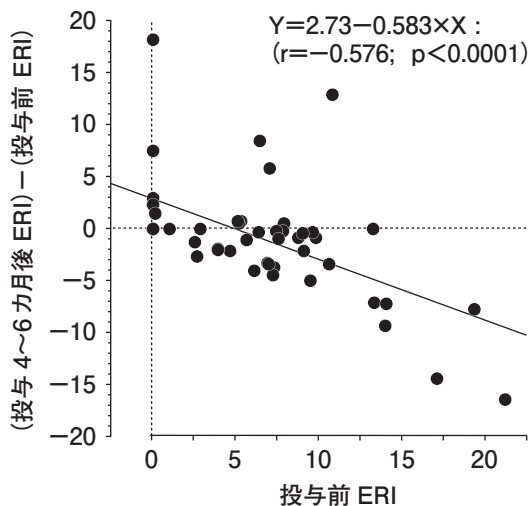


図2 Lカルニチン投与前 ERI と投与前後 ERI 変化の相関

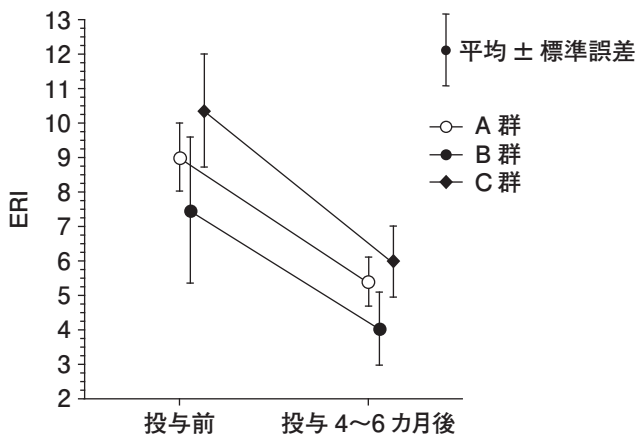


図3 Lカルニチン補充有効群の ERI の変化：投与量別の比較

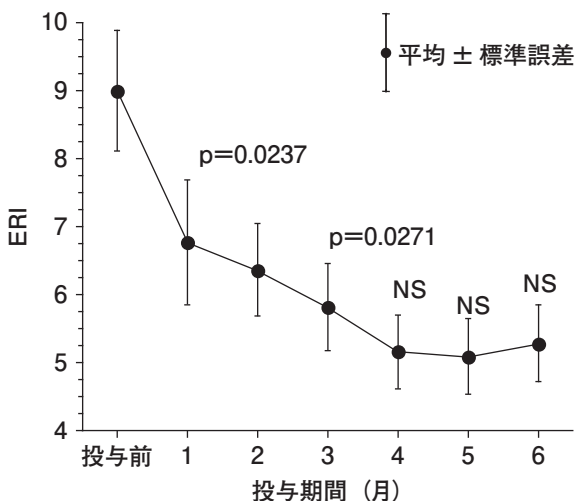


図4 Lカルニチン補充有効群の ERI の経過

4 考 察

慢性血液透析症例に対するLカルニチン投与方法を検討する目的で、貧血に対する効果を検討した。そ

の結果は以下であった。

- ① Lカルニチン経口補充で53%の症例に ERI 減少効果が認められた。
- ② Lカルニチン補充による ERI 減少効果は投与前 ERI が3.89以上の症例に見られ、ERI が大きい症例ほど効果が大きかった。
- ③ ERI の変化は投与4~6カ月で安定した。
- ④ カルニチンの少量経口投与(約10 mg/kg/回×3回/週)は、その2~4倍量投与と同等の ERI 減少効果があった。

4-1 投与量の検討

慢性血液透析症例にLカルニチンを補充すると貧血が改善することは、rHuEPO 導入前にはTrovatoら¹⁸⁾が報告し、rHuEPO 導入後にはrHuEPO 節減効果の報告がされている。Laboniaら¹⁹⁾は、1g/日、6カ月間静注によりrHuEPO 必要量が38.1%減量可能、Kletzmayerら²⁰⁾は5または25mg/日、8カ月間の静脈内投与で、投与例の約半数でrHuEPO 必要量が36.9%減量でき、赤血球寿命の延長を認めている。

これらのLカルニチン補充は通常20~30mg/kg/日の静脈内投与で行われたが、多量投与では血小板凝集亢進、脂質異常増悪が起こり^{21,22)}、少量投与の効果が優れているという報告がある。Wannerら²³⁾は、Lカルニチン1, 5, 15mg/kg/日を静脈内投与したところ、1mg/kg投与で血漿・赤血球内遊離カルニチン濃度が正常になったが、5, 15mg/kgでは著明に増加し、脂質代謝指標が増悪したと報告した。Berardら²⁴⁾は、少量投与でEPO 抵抗性貧血が改善した2例を報告した。

今回の少量投与群は約5mg/kg/日の補充であり、Lカルニチンの経口投与 bioavailability は20%程度であることから、Wannerらの静脈内投与1mg/kg/日に相当し、血漿遊離カルニチン濃度も健常人と同等になった。この補充法は倍量または4倍量の補充と ERI 減少効果が同等で、少量補充の有効性が支持された。

4-2 投与期間の検討

今回Lカルニチン補充で ERI の減少は投与3カ月目まで続き、安定したのは投与4~6カ月後であった。Trovatoら¹⁸⁾によるHb値改善の報告でも9カ月後、静脈内投与であるがKletzmayerら²⁰⁾の報告では8カ月

後, Labonia¹⁹⁾ の報告では6カ月の投与でエリスロポエチン使用量の有意の変化が見られている。Lカルニチン投与による貧血改善には個体差がみられるが, ERIを指標とし4~6カ月間投与することで貧血に対するLカルニチン補充の効果の判定ができると考えられた。

4-3 投与対象の検討

今回の研究対象ではLカルニチン投与前ERIは0~21.18であったが, Lカルニチン補充による貧血改善効果はERIが3.89以上の症例から認められた。体重50kgとするとHb 10g/dLの維持にrHuEPO約2,000単位/週以上が必要である症例に相当した。rHuEPO 9,000単位以上/週を投与しても10g/dLのHb値を維持できない, いわゆる「EPO抵抗性貧血」よりも少ないrHuEPO使用例に対してもLカルニチン補充は有効であることが示された。またERI減少効果はERIが大きい症例ほど有効であった。Labonia¹⁹⁾ も同様に, 補充前rHuEPO必要量が多い症例がカルニチン補充に反応することを報告している。一方, Lカルニチン補充により, ERIが変化しない症例も約半数見られた。Kletzmayerら²⁰⁾もLカルニチン補充の効果が見られたのは約半数の症例であり, Lカルニチン補充の有効な症例の判別の必要性を唱えている。

このように, 慢性透析症例の貧血の原因に対するカルニチン欠乏の占める割合には個人差があり, その補充効果も個々の症例によって異なっている。今回の研究では, Lカルニチン補充はERIが投与前に大きいほ

ど効果が大きかったが, Lカルニチン補充が有効か否かは投与前臨床指標や血清カルニチン濃度からは推測できなかった。

結 語

Lカルニチン補充方法(投与対象, 投与量, 投与期間)を慢性血液透析症例の貧血改善効果を指標として検討した。その結果, ERIが3.89以上のrHuEPOを使用している慢性透析症例に約5mg/kg/日を経口投与し, ERIを4~6カ月間追跡してLカルニチン補充の効果判定することで適応症例を決定して継続を決めるのが適切であると考えられた。そのうえで図5に示すようなLカルニチンの投与のフローチャートを提案したい。

投与対象は貧血に対しておよそ2,000単位/週以上のrHuEPOを使用している慢性透析症例とし, 約5mg/kgを連日または約10mg/kgを透析後に経口投与する。4~6カ月間ERIの変化を観て, 効果がなければ中止, 効果があれば継続(または中止)して6~12カ月後に再度評価して継続を決定する。ただし投与量は透析時合併症や骨格筋・心機能の改善を目的に増量(~20mg/kg)も可能である。貧血以外の適応病態については別に検討したい。

Lカルニチン補充によるERI減少効果は投与前ERIが大きい症例ほど著しかったが, Lカルニチン補充が有効か否かは投与前臨床指標や血清カルニチン濃度からは推測できず, 今後カルニチン補充の有効性を予想するサロゲートマーカーのさらなる検索が必要と考え

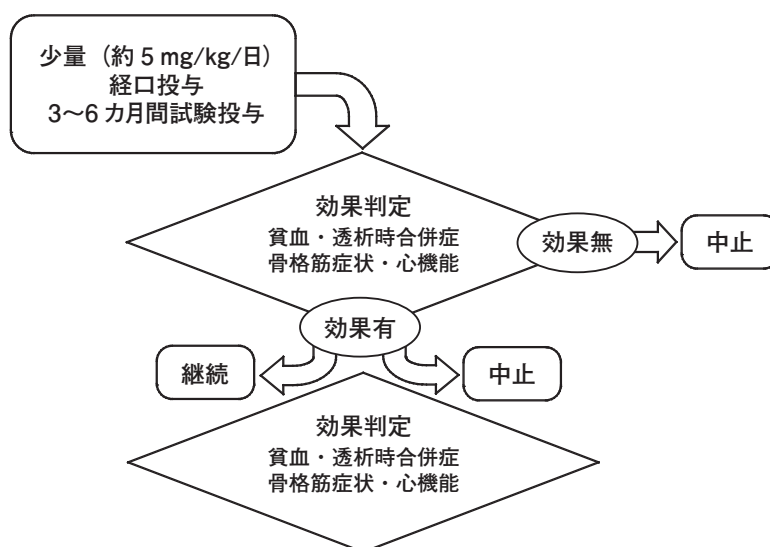


図5 Lカルニチン投与のフローチャート

られた。

文 献

- 1) 櫻林 耐, 高江洲義滋, 萩野下丞, 他 : 透析患者とカルニチン代謝. 日透医誌, 15; 245-255, 2000.
- 2) Fornasini G, Upton RN, Evans AM : A pharmacokinetic model for L-carnitine in patients receiving hemodialysis. *Br J Clin Pharmacol*, 64; 335-345, 2007.
- 3) Golper TA, Ahmad S : L-carnitine administration to hemodialysis patients : has its time come? *Semin Dial*, 5; 94-98, 1992.
- 4) Sakurabayashi T, Takaesu Y, Haginoshita S, et al. : Improvement of myocardial fatty acid metabolism through L-carnitine administration to chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol*, 19; 480-484, 1999.
- 5) Hurot JM, Cucherat M, Haugh M, et al. : Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients : a systematic review. *J Am Soc Nephrol*, 13; 708-714, 2002.
- 6) Lynch KE, Feldman HI, Berlin JA, et al. : Effects of L-carnitine on dialysis-related hypotension and muscle cramps : a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 52; 962-971, 2008.
- 7) Savica V, Santoro D, Mazzaglia G, et al. : L-carnitine infusions may suppress serum C-reactive protein and improve nutritional status in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr*, 15; 225-230, 2005.
- 8) Duranay M, Akay H, Yilmaz FM, et al. : Effects of L-carnitine infusions on inflammatory and nutritional markers in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 21; 3211-3214, 2006.
- 9) Shakeri A, Tabibi H, Hedayati M : Effects of L-carnitine supplement on serum inflammatory cytokines, C-reactive protein, lipoprotein (a), and oxidative stress in hemodialysis patients with Lp(a) hyperlipoproteinemia. *Hemodial Int*, 14; 498-504, 2010.
- 10) Fatouros IG, Douroudos I, Panagoutsos S, et al. : Effects of L-carnitine on oxidative stress responses in patients with renal disease. *Med Sci Sports Exerc*, 42; 1809-1818, 2010.
- 11) Tabibi H, Hakeshzhadeh F, Hedayati M, et al. : Effects of L-carnitine Supplement on Serum Amyloid A and Vascular Inflammation Markers in Hemodialysis Patients : A Randomized Controlled Trial. *J Ren Nutr*, 21; 485-491, 2011.
- 12) Trovato GM, Iannetti E, Murgo AM, et al. : Body composition and long-term levo-carnitine supplementation. *Clin Ther*, 149; 209-214, 1998.
- 13) Sloan RS, Kastan B, Rice SI, et al. : Quality of life during and between hemodialysis treatments : role of L-carnitine supplementation. *Am J Kidney Dis*, 32; 265-272, 1998.
- 14) Brass EP, Adler S, Sietsema KE, et al. : Intravenous L-carnitine increases plasma carnitine, reduces fatigue, and may preserve exercise capacity in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 37; 1018-1026, 2001.
- 15) Steiber AL, Davis AT, Spry L, et al. : Carnitine Treatment Improved Quality-of-Life Measure in a Sample of Midwestern Hemodialysis Patients. *J Parenter Enteral Nutr*, 30; 10-15, 2006.
- 16) Kazmi WH, Obrador GT, Sternberg M, et al. : Carnitine Therapy Is Associated with Decreased Hospital Utilization among Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol*, 25; 106-115, 2005.
- 17) Weinhandl ED, Rao M, Gilbertson DT, et al. : Protective effect of intravenous levocarnitine on subsequent-month hospitalization among prevalent hemodialysis patients, 1998 to 2003. *Am J Kidney Dis*, 50; 803-812, 2007.
- 18) Trovato GM, Ginardi V, Marco VD, et al. : Long-term L-carnitine treatment of chronic anemia of patients with end-stage renal failure. *Curr Ther Res*, 31; 1042-1049, 1982.
- 19) Labonia WD : L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis*, 26; 757-764, 1995.
- 20) Kletzmayer J, Mayer G, Legenstein E, et al. : Anemia and carnitine supplementation in hemodialyzed patients. *Kidney Int*, 55; S93-S106, 1999.
- 21) Weschler A, Aviram M, Levin M, et al. : High dose of L-carnitine increases platelet aggregation and plasma triglyceride levels in uremic patients on hemodialysis. *Nephron*, 38; 120-124, 1984.
- 22) Wanner C, Wieland H, Waeckerle B, et al. : Ketogenic and antiketogenic effects of L-carnitine in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 36; S264-S268, 1989.
- 23) Wanner C, Waeckerle B, Boeckle H, et al. : Plasma and red blood cell carnitine and carnitine esters during L-carnitine therapy in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr*, 51; 407-410, 1990.
- 24) Berard E, Iordache A, Barrillon D, et al. : L-carnitine in dialysed patients: the choice of dosage regimen. *Int J Clin Pharm Res*, 15; 127-133, 1995.