

MELDONIUMAS KARDIOVASKULINIŲ IR NEUROLOGINIŲ LIGŲ BEI CUKRINIO DIABETO GYDYMUI

Šarūnė Maksvytytė¹, Pranas Šerpytis^{1,2}

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, ²Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

Raktažodžiai: meldoniumas, veikimo mechanizmas, farmakologinės savybės, dopingas, kardioprotekcija, COVID-19, neuroprotekcija, cukrinis diabetas.

Santrauka

Meldoniumas (farmacinis vaisto pavadinimas - mildronatas) – tai veiklioji medžiaga, mažinanti L-karnitino koncentraciją kraujo plazmoje ir audiniuose, pasižyminti metabolizmą moduluojančiu efektu. Dėl fizinių pajėgumą didinančio poveikio šis vaistas pasaulinės dopingo agentūros įrašytas į draudžiamųjų medžiagų sąrašą. Šiuo metu vienintelė Lietuvoje registruojama terapinė meldoniumo indikacija – papildomas lengvo lėtinio širdies nepakankamumo gydymas. Meldoniumo farmakologinės savybės ir galimas potencialas gydant įvairias ligas kol kas ištyrinėtas nepakankamai, todėl pastaruoju metu dėl savo veikimo ypatumų šis vaistas kelia vis didesnę mokslininkų susidomėjimą. Šiame straipsnyje aptariamas meldoniumo veikimo mechanizmas, jo farmakologinės savybės, maistiniai šaltiniai ir detekcijos metodai, nagrinėjama literatūra, aprašanti vaisto poveikį kardiovaskulinei, nervų, endokrinologinei sistemoms. Literatūros apžvalgai naudoti 2016-2021 m. straipsniai. Remiantis atlikta apžvalga, pastebėta, kad meldoniumas turi teigiamą poveikį kardiovaskulinei ir nervų sistemoms; ilgalaikis šio vaisto vartojimas susijęs su antiadiabetiniu efektu; meldoniumas mažina uždegiminių ir su tromboze susijusių žymenų koncentraciją COVID-19 infekcija sergančių pacientų kraujyje.

Įvadas

Meldoniumas (farmacinis vaisto pavadinimas - mildronatas) – tai vaistas, mažinantis L-karnitino koncentraciją kraujo plazmoje ir audiniuose. Dėl metabolizmą moduluojančio poveikio ši veiklioji medžiaga įrašyta į dopingui priklausančių medžiagų sąrašą, Lietuvoje registruota kaip vaistas papildomam lengvo lėtinio širdies nepakankamumo gydymui.

Pastaruoju metu atliekama vis daugiau tyrimų, vertinančių meldoniumo farmakologines savybes ir pritaikomumą gydyti įvairias ligas. Šiame straipsnyje aptariamas minėto vaisto veikimo mechanizmas, farmakologiniai ypatumai, analizuojamas meldoniumo poveikis kardiologinei, neurologinei ir endokrininei sistemoms.

Tyrimo tikslas – atlikti 2016-2021 m. publikuotų mokslinių straipsnių, nagrinėjančių meldoniumo (mildronato) veikimo mechanizmą, farmakologines savybes, maistinius šaltinius, detekciją organizme ir poveikį įvairioms organų sistemoms, analizę.

Tyrimo objektas ir metodika

Duomenys buvo renkami PubMed duomenų bazėje. Analizei naudoti visateksčiai straipsniai, kurių pavadinimas, santrauka ir raktažodžiai atitiko apžvalgos tikslą. Analizuotos anglų kalba skelbtos 2016-2021 m. publikacijos. Literatūros apžvalgai atrinkti 9 straipsniai.

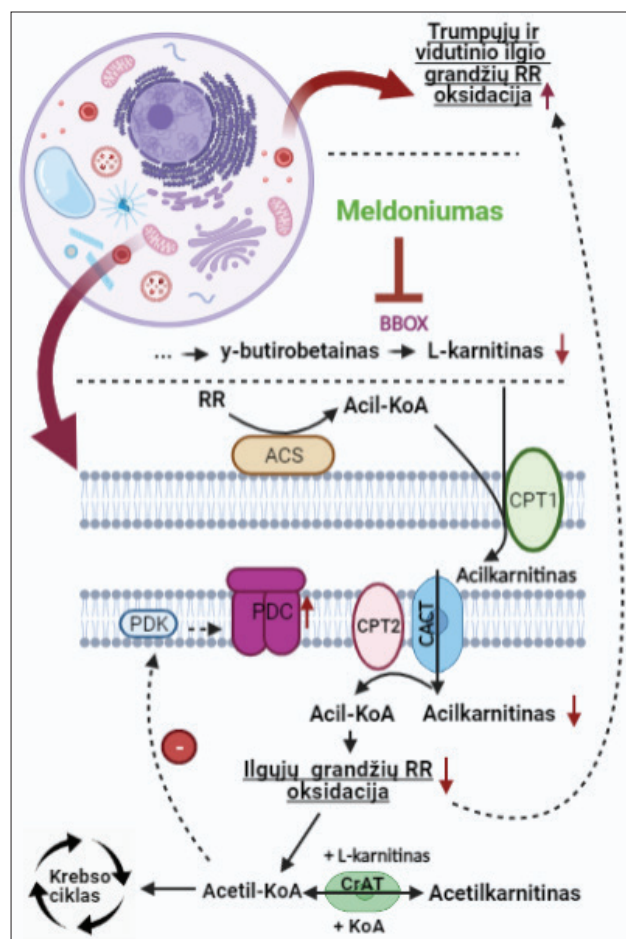
Tyrimo rezultatai

Meldoniumo veikimo mechanizmas. Meldoniumas yra vaistas, mažinantis L-karnitino koncentraciją kraujo plazmoje ir audiniuose. Pagrindinis jo veikimo mechanizmas – L-karnitino sintezėje dalyvaujančios γ -butirotetaino hidroksilazės (angl. BBOX) konkurencinis inhibavimas bei OCTN2 baltymo nešiklio, esančio inkstuose, blokavimas [1]. Šis meldoniumo poveikis ištirtas ir žmonėms. Meldoniumas blokuoja BBOX, inhibuodamas L-karnitino sintezę. Tai mažina L-karnitino pernašą į mitochondriją ir lėtina miokardui toksiškų ilgujų grandžių RR β oksidaciją. Dėl sumažėjusios acetyl-CoA koncentracijos neaktyvuojama PDK, todėl per PDC stimuliuojama aerobinė gliukozės oksidacija, išemijos paveiktoje širdyje energijos gamybai reikalaujanti mažesnių deguonies atsargų. Ilgalaikis ilgujų grandžių RR oksidacijos slopinimas didina miokardui netoksiškų trumpųjų ir vidutinio ilgio grandžių RR oksidaciją peroksisomose. Mildronato L-karnitino sintezę slopinančio poveikio schema parodyta 1 paveiksle.

Meldoniumo kardioprotekcinis efektas. Meldoniumas geriausiai žinomas kaip kardioprotekcinį poveikį turintis vaistas. Eksperimentiniai tyrimai su laboratoriniais gyvūnais parodė, kad mildronatas pasižymi antiaterosklerotiniu, vazoprotekcinu ir antišeminiu poveikiu širdžiai [1,2]. Mirtas efektas siejamas su šiais mechanizmais: meldoniumas mažina L-karnitino koncentraciją, aktyvindamas gliukozės oksidacijos procesus ir slopindamas širdžiai toksiškų ilgųjų grandžių riebalų rūgščių oksidaciją; slopina žarnyno mikroflorą, mažindamas širdžiai kenksmingo TMAO junginio susidarymą ir didindamas jo ekskreciją per inkstus; blokuoja L-karnitino sintezę, didindamas vazoprotekcinį efektą turinčio γ -butirotobetaino (GBB) koncentraciją kraujyje; aktyvina sarkoplazminio tinklo Ca^{2+} -ATPazės ekspresiją, palaikydamas normalią Ca^{2+} koncentraciją išemizuotoje širdyje [1]. Dragana Savic ir kt. eksperimentiniame tyrime trijų savaičių gydymas meldoniumu buvo siejamas su RPR rodiklio (angl. rate pressure product – išvestinis rodiklis, gaunamas širdies susitraukimų dažnį per minutę padauginus iš sistolinio arterinio kraujospūdžio) padidėjimu išemijos-reperfuzijos pažeidimo paveiktose cukriniu diabetu sergančių ir nesergančių žiurkių širdyse [3]. Teigiamą širdies funkcijos dinamiką buvo siejama su h-MRT tyrime užfiksuotu piruvato dehidrogenazės, gliukozės oksidacijoje dalyvaujančio fermento, suaktyvėjimu, todėl tikėtina, kad meldoniumas širdies veiklą gerina blokuodamas L-karnitino sintezę. Žinoma ir keletas su žmonėmis atliktų meldoniumo efektyvumo vertinimo tyrimų, kurie rodo šio vaisto silpną teigiamą poveikį širdies funkcinių rodiklių ir fizinio krūvio tolerancijos padidėjimui pacientams su lėtine koronarine patologija ir staziniu širdies nepakankamumu [2]. 2020 m. atliktoje studijoje, tyrusioje meldoniumo poveikį pacientams, sergantiems lėtiniu širdies nepakankamumu ir COVID-19 infekcija, komplikuota plaučių uždegimu, pastebėta, kad meldoniumas (0,5 g/5 ml injekcinio tirpalo po 1 g per parą į veną hospitalizavimo laikotarpiu) statistiškai reikšmingai sumažino pacientų uždegiminių (CRB) ir trombozės žymenų (d-dimerų) koncentraciją kraujyje; vaisto vartojimas buvo susijęs su sutrumpėjusia hospitalizacijos trukme, lyginant su kontroline grupe, kuriai buvo taikytas tik standartinis gydymas. Įvertinus trečią mėnesį po hospitalizacijos pacientams pateiktą klausimynų rezultatus, pastebėta, kad papildomas meldoniumo skyrimas (500 mg 2 kartus 2 savaites po hospitalizacijos) pagerino pacientų gyvenimo kokybę, klinikinę būklę, padidino pasitenkinimą sveikatos būkle, sumažino astenijos sunkumą [4].

Meldoniumo neuroprotekcinis poveikis. Daugėjant duomenų apie meldoniumo efektyvumą gydant kardiovaskulinius susirgimus, kyla susidomėjimas galimu šio vaisto neuroprotekcinu poveikiu. Neseniai Dilan Demir ir kt. atliktas

eksperimentinis tyrimas parodė, kad meldoniumo skyrimas žiurkėms su trauminiu smegenų pažeidimu buvo susijęs su mažesniu mieloperoksidazės, kaspazės-3 aktyvumu, mažesne luminolio ir liucigenino koncentracija bei didesniu superoksido dismutazės aktyvumu smegenų audinyje, lyginant su kontroline grupe [5]. Eksperimente tiriamosioms žiurkėms nebuvo atliekami funkciniai ar elgesio vertinimo testai, todėl nebuvo galima stebėti klinikinio šio vaisto poveikio, tačiau gauti laboratorinių rodiklių rezultatai rodo, jog meldoniumas slopina uždegimą, apoptozę ir oksidacinį stresą, tad galimai turi apsauginį poveikį trauminio smegenų pažeidimo pakenktam nerviniam audiniui. Kadangi žinoma, jog skausminių sindromų, įskaitant kompleksinį regioninį skausmo sindromą (KRSS) ir periferinę neuropatiją (PN), patogenezė susijusi su mikrovaskulinės išemijos sukeltu



1 pav. L-karnitino sintezę slopinantis meldoniumo poveikis. ACS – acil-KoA sintetazė; γ -butirotobetaino hidroksilazė; CACT – karnitino (acilkarnitino) translokazė; CPT – karnitino palmitoiltransferazė; CrAT – karnitino acetiltransferazė; PDC – piruvatdehidrogenazės kompleksas; PDK – piruvatdehidrogenazės kinazė; RR – riebalų rūgštys.

neuronų pažeidimu, manoma, kad NO sintezę aktyvinančiu poveikiu pasižymintis meldoniumas gali slopinti KRSS ir PN sukeltą skausmą. Oli A. Fulas ir kt. eksperimentiniame tyrime gydymas meldoniumu ir N-acetilcisteinu sumažino poišeminį (šis poveikis stebėtas ir skyrus monoterapiją meldoniumu), nervo suspaudimo ir chemoterapijos indukuotą skausmą tiriamosioms žiurkėms, o pakartotinis šios vaistų kombinacijos skyrimas prailgino antialodininį poveikį lėtinio poišeminio ir nervo suspaudimo skausmo atveju [6]. Tyrime taip pat pastebėtas poišeminio skausmo sumažėjimas, kai kartu su neefektyvia meldoniumo ir N-acetilcisteino doze buvo skirta 30 min. hiperbarinė deguonies terapija. Šiuo metu yra duomenų ir apie meldoniumo naudą ūmaus smegenų išemijos ir neurodegeneracinių ligų, įskaitant Parkinsono ligą, gydymui [2].

Meldoniumas cukrinio diabeto gydymui. Pastaruoju metu manoma, kad vienas iš rezistentiškumo insulinui vystymosi mechanizmų yra padidėjusi ilgųjų grandžių acetilkarnitinų koncentracija, kurią netiesiogiai mažina meldoniumas. Eksperimentiniai tyrimai su laboratoriniais gyvūnais rodo, kad trumpalaikis mildronato skyrimas neturi įtakos gliukozės koncentracijos kraujyje pokyčiams, tačiau ilgalaikis (4 sav. ar daugiau) vaisto vartojimas didesnėmis nei kardioprotekcinės dozėmis siejamas su priklausomu nuo dozės gliukozės koncentracijos sumažėjimu [1]. Remiantis tyrimais, meldoniumas ir glikemiją mažinantis vaistas metforminas turi sinergistinį poveikį, didindami kepenų jautrumą insulinui. Šių vaistų kombinacija mažina svorio augimą. Kadangi meldoniumas aktyvina gliukozės oksidacijos procesus ir tokiu būdu slopina laktato kaupimąsi organizme, jis taip gali mažinti metformino sukeltą laktatacidozės riziką, todėl galimai aptartų vaistų kombinacija ateityje galėtų tapti tinkama cukrinio diabeto gydymo alternatyva.

Meldoniumas dopingo kontekste. 2016 m. sausio 1 d. meldoniumas pasaulinės dopingo agentūros įrašytas į draudžiamąjį sąrašą kaip metabolizmą moduluojanti veiklioji medžiaga. Manoma, kad šis vaistas didina sportininkų fizinį pajėgumą, netiesioginiu būdu skatindamas kraujagyslių išsiplėtimą bei aktyvindamas gliukozės oksidacijos procesus, energijos gamybai reikalaujančius mažesnių deguonies atsargų nei riebalų rūgščių oksidacija [1]. Priešingai negu didžioji dalis į draudžiamąjį dopingo sąrašą įtrauktų medžiagų, meldoniumas pasižymi dideliu poliariškumu, todėl įprastiniai dopingo patikros metodai, įskaitant kietosios fazės ekstrahavimą (angl. solid-phase extraction, SPE) ar ekstrahavimą tirpikliais ir skaidymą (angl. liquid-liquid extraction), kartu su skysčių chromatografija-masės spektrometrija (angl. liquid chromatography-mass spectrometry) nėra pritaikyti šio vaisto detekcijai drauge su kitomis veikliosiomis medžiagomis. Naujausi tyrimai rodo, kad su *dilute-and-shoot*

procedūra susijęs SPE kartu su skysčių chromatografija-aukštos skiriamosios gebos masių spektrometrija (angl. liquid chromatography-high resolution mass spectrometry, LC-HRMS) vienu metu leidžia tiksliai identifikuoti šlapime esančias skirtingomis fizikinėmis ir cheminėmis savybėmis pasižyminčias medžiagas, tarp jų ir mildronatą [7]. Meldoniumas, kaip antiišeminis ir lengvą sedacinį poveikį turintis vaistas, plačiai vartojamas ir gyvulininkystės ūkiuose. A. Temerdashev ir kt. atliktas tyrimas parodė, kad ši veiklioji medžiaga linkusi akumuluotis Emidonol preparatais gydytų karvių piene, viščiukų mėsoje ir kepenyse [8]. Iširta, jog meldoniumo pėdsakai karvės piene gali būti aptinkami ir praėjus kelioms dienoms po paskutinės 10 d. trukmės (6 d. kasdienės injekcijos, po kurių 4 d. negydoma) gydymo kurso dienos, kartu įvertinta, kad terminis pieno apdorojimas meldoniumo koncentraciją sumažina tik iki dviejų kartų. Remiantis šiais rezultatais bei duomenimis apie tai, kad ilgalaikis gydymas meldoniumu žmogaus organizme susijęs su pailgėjusia vaisto pusine eliminacija (po vienos dozės vaisto pusinės eliminacijos greitis 3-7 h, tačiau ilgalaikis vaisto vartojimas siejamas su pusinės eliminacijos pailgėjimu iki 15 h) [2,9], galima daryti išvadą, kad minėtų gyvūninės kilmės maisto produktų vartojimas gali didinti profesionalių sportininkų diskvalifikacijos riziką.

Išvados

1. Pagrindinis meldoniumo veikimo mechanizmas susijęs su L-karnitino koncentracijos audiniuose ir kraujo plazmoje mažinimu.
2. Meldoniumui būdingas kardio- ir neuroprotektinis, antiadiabetinis ir uždegimo slopinamasis poveikis.

Literatūra

1. Dambrova M, Makrecka-Kuka M, Vilskerstis R, Makarova E, Kuka J, Liepinsh E. Pharmacological effects of meldonium: biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. *Pharmacological Research* 2016;113(Pt B):771-80. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.019>
2. Greenblatt HK, Greenblatt DJ. Meldonium (mildronate): a performance-enhancing drug? *Clinical Pharmacology In Drug Development* 2016;5(3):167-69. <https://doi.org/10.1002/cpdd.264>
3. Savic D, Ball V, Holzner L, Hauton D, Timm KN, Curtis MK, Heather LC, Tyler DJ. Hyperpolarized magnetic resonance shows that the anti-ischemic drug meldonium leads to increased flux through pyruvate dehydrogenase in vivo resulting in improved post-ischemic function in the diabetic heart. *NMR in Biomedicine* 2021;34(4):e4471. <https://doi.org/10.1002/nbm.4471>
4. Верткин АЛ, Шишкова ВН, Сычева АС, Кебина АЛ, Носова

АВ, Урянская КА, Газикова ХМ, Завьяло ГВ. Возможности метаболической поддержки при коронавирусной инфекции. *Терапия* 2020;7:146-155.

<https://doi.org/10.18565/therapy.2020.7.146-155>

5. Demir D, Bektaşoğlu PK, Koyuncuoğlu T, Kandemir C, Akakin D, Yüksel M, Çelikoğlu E, Yeğen BÇ, Gürer B. Neuroprotective effects of mildronate in a rat model of traumatic brain injury. *Injury* 2019;50(10):1586-1592.

<https://doi.org/10.1016/j.injury.2019.08.036>

6. Fulas OA, Laferriere A, Stein RS, Bohle DS, Coderre TJ. Topical combination of meldonium and n-acetyl cysteine relieves allodynia in rat models of CRPS-1 and peripheral neuropathic pain by enhancing no-mediated tissue oxygenation. *Journal of Neurochemistry* 2020;152(5):570-84.

<https://doi.org/10.1111/jnc.14943>

7. Oliveira D, de Araújo A, Ribeiro W, Silva D, Duarte AC, de Sousa V, Pereira HG. Screening method of mildronate and over 300 doping agents by reversed-phase liquid chromatography-high resolution mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2021;195: 113870.

<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113870>

8. Temerdashev A, Azaryan A, Dmitrieva E. Meldonium determination in milk and meat through UHPLC-HRMS. *Heliyon* 2020;6(8):e04771.

<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04771>

9. Liepinsh E, Dambrova M. The unusual pharmacokinetics of meldonium: implications for doping. *Pharmacological Research* 2016;111:100.

<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.05.029>

MELDONIUM IN THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR, NEUROLOGICAL DISEASES AND DIABETES MELLITUS

Š. Maksvytytė, P. Šerpytis

Keywords: meldonium, mechanism of action, pharmacologic properties, doping, cardioprotection, COVID-19, neuroprotection, diabetes mellitus.

Summary

Meldonium (trade name Mildronate) is an active substance that lowers l-carnitine concentrations in blood plasma as well as in tissues thus showing the effects of metabolic modulator. Due to its performance-enhancing activity meldonium is added to the World-Antidoping-Agency (WADA) Prohibited list. Currently the only registered indication of this drug in Lithuania is a supplementary treatment of chronic cardiac insufficiency. These days little is known about pharmacologic properties and potential therapeutic effects of mildronate, thus, considering its studied characteristics, mildronate is becoming an interesting investigation field in medical sciences. In this article we will review mechanism of action, pharmacologic properties, detection methods of meldonium as well as its effects on cardiovascular, nervous, and endocrine systems. The articles from 2016 to 2020 were used for the literature review. Based on the review, it was observed that meldonium potentially has a cardio- and neuroprotective effects and that the long-term use of this drug is associated with antidiabetic effects; meldonium decreases inflammation and thrombosis-related markers in pneumonia caused by COVID-19.

Correspondence to: sarune25@gmail.com

Gauta 2021-04-21