

Mildronāts samazina pro-aterogēnā metabolīta trimetilamīna N-oksīda koncentrāciju asins plazmā

Elīna Škapare^{1,2}, *Ilze Konrāde*³, *Edgars Liepiņš*², *Eduards Sevastjanovs*²,
*Ivars Kalviņš*², *Maija Dambrova*^{1,2}

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Farmācijas ķīmijas katedra, Latvija

² Latvijas Organiskās sintēzes institūts, Farmaceutiskās farmakoloģijas laboratorija

³ Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējās slimību katedra, Latvija

Ievads. Pēdējo gadu pētījumi ir parādījuši, ka trimetilamīna-N-oksīda (TMAO) koncentrācija asins plazmā korelē ar kardiovaskulāro risku un aterosklerozes attīstības rādītājiem. TMAO ir savienojums, kas organismā veidojas karnitīna metabolisma procesā. Mildronāts ir kardioprotektīvs savienojums, kas inhibē karnitīna biosintēzi un tā transportproteīnus, samazinot karnitīna koncentrāciju organismā. Līdz šim nav pētīta mildronāta terapijas ietekme uz trimetilamīna metabolītu koncentrāciju organismā.

Darba mērķis. Pārbaudīt, vai mildronāta terapija ietekmē ar TMAO saturošas diētas paaugstinātu TMAO koncentrāciju veselu brīvprātīgo asins un urīna paraugos.

Materiāls un metodes. Pētījumā tika iekļauti 8 veseli brīvprātīgie – 4 sievietes un 4 vīrieši. Pirms eksperimenta sākuma asins un urīna paraugi tika ņemti tukšā dūšā. Pētījuma dalībnieki eksperimenta pirmajā posmā 7 dienas pusdienās ēda TMAO bagātinātu ēdienreizi (apmēram 150 g zivs). Nākamajā eksperimenta posmā 7 dienas papildus zivīm tika uzsākta mildronāta terapija (500 mg, perorāli divas reizes dienā). Urīna paraugi tika vākti 14 dienas no rīta un vakarā, savukārt asins paraugi – eksperimenta 8. un 15. dienā. TMAO koncentrācija asins plazmas un urīna paraugos noteikta ar augstas izšķirtspējas šķidrums hromatogrāfiju ar sekojošu tandēmmasspektrometriju.

Rezultāti. TMAO koncentrācija asins plazmā pirms eksperimenta bija $4,9 \pm 1,3$ nmol/ml. Pēc 7 dienu TMAO bagātinātas diētas TMAO koncentrācija statistiski ticami palielinājās 16 reižu un sasniedza $81,5 \pm 8,6$ nmol/ml. Mildronāta terapijas ietekmē TMAO daudzums asins plazmā samazinājās par 53% ($43,0 \pm 3,8$ nmol/ml). TMAO ekskrecija tika pētīta, analizējot tā koncentrāciju urīna paraugos. Pirms eksperimenta TMAO koncentrācija urīnā veseliem brīvprātīgajiem vidēji bija $2,8 \pm 0,6$ μmol/mg kreatinīna * 7 d. TMAO bagātinātas diētas uzņemšana ar zivīm vidēji 7 dienās palielināja ar urīnu izvadīto TMAO daudzumu aptuveni 30 reižu ($18,2 \pm 2,2$ μmol/mg kreatinīna * 7 d). Mildronāta uzņemšana papildus statistiski ticami palielināja TMAO izvadīšanu par 33% ($24,3 \pm 1,5$ μmol/mg kreatinīna * 7 d).

Secinājumi. Mildronāts samazina TMAO koncentrāciju asins plazmā, un šis efekts tiek sasniegts, palielinot TMAO izvadīšanu ar urīnu. Mildronāts ir pirmais līdz šim aprakstītais farmakoloģiskais aģents, kas samazina pro-aterogēnā metabolīta TMAO koncentrāciju asinīs.