

აკაკი კარსანიძე<sup>1</sup>, ნელი ანთელავა<sup>1</sup>, ნანა გორგასლიძე<sup>2</sup>, მაია ოკუჯავა<sup>1</sup>, მანანა ლონღაძე<sup>1</sup>,  
ქეთევან პაჭკორია<sup>1</sup>, მანანა გოგოლაური<sup>1</sup>

**კოენზიმი Q10-ის, კარნიტინი L-ის, მელდონიუმის და მათი ზოგიერთი კომბინაციის  
შესწავლა სტატინებით გამოწვეული გვერდითი ეფექტების პრევენციისა და  
მკურნალობისთვის ექსპერიმენტში**

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ფარმაკოლოგიის  
დეპარტამენტი; <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სოციალური და კლინიკური  
ფარმაციის დეპარტამენტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2024.02.12>

*AKAKI KARSANIDZE<sup>1</sup>, NELI ANTELAVA<sup>1</sup>, NANA GORGASLIDZE<sup>2</sup>, MAIA OKUJAVA<sup>1</sup>,  
MANANA GHONGHADZE<sup>1</sup>, KETEVAN PACHKORIA<sup>1</sup>, MANANA GOGOLAUARI<sup>1</sup>,*

**STUDY OF THE EFFICACY OF COENZYME Q10, L-CARNITINE AND MELDONIUM AND SOME  
OF THEIR COMBINATIONS FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF SIDE EFFECTS  
CAUSED BY STATINS IN AN EXPERIMENT**

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, Department of Medical Pharmacology;

<sup>2</sup>Tbilisi State Medical University, Department of Social and Clinical Pharmacy

**SUMMARY**

The most common side effects of statins are myopathy, myalgia, rare - severe rhabdomyolysis and significant - hepatotoxicity. It is known that in the pathogenesis of side effects caused by statins, great importance is given to oxidative stress and disruption of mitochondrial respiration. Therefore, the use of antioxidants such as coenzyme Q10, carnitine L, mildronate can be considered a potentially effective treatment against damage caused by statins. The purpose of the study was to experimentally study the effectiveness of coenzyme Q10, L carnitine, and meldonium (mildronate) and some of their combinations in the prevention and treatment of side effects caused by statins. The experiments were carried out on white male rats (n=50) of the Wistar breed.

From the data obtained, we can conclude that coenzyme Q10 and L carnitine equally improve hyperlipidemia parameters compared with atorvastatin monotherapy, although L carnitine improves HDL better than coenzyme Q10. The combination of coenzyme Q10 and L carnitine gave better lipid profiles than with monotherapy. Coenzyme Q10, L carnitine and their combinations significantly reduced the concentration of transaminases (ALT, AST) caused by atorvastatin, and meldonium reduced only the AST concentration and almost did not change the ALT parameter. The creatine kinase level significantly decreased with the use of coenzyme Q10. This parameter decreased better when using coenzyme Q10 and L carnitine combination. The remaining drugs did not significantly change this parameter. To prevent liver dysfunction caused by statins and prevent myopathy, a combination of coenzyme Q10 and L carnitine or monotherapy with coenzyme Q10 is recommended. The experiments indicate that meldonium did not significantly reduce or worsen ALT and CK levels worsened by statins. Based on this, we can conclude that it can be used in combination with statins for the treatment of cardiovascular diseases.

**Keywords:** Hyperlipidemia, statins, Coenzyme Q10, L carnitine, Meldonium, myopathy.

სტატინები ფართოდ გამოიყენება გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებების პრევენციისა და მკურნალობისთვის [3,14]. ამ პრეპარატების გამოყენების სიხშირემ აქტუალური გახდა სტატინების უსაფრთხოების საკითხი. სტატინები ამცირებენ ქოლესტერინის სინთეზს ადრეულ სტადიაზე 3-ჰიდროქსი-3-მეთილგლუტარული-კოენზიმი A-(HMG-CoA) რედუქტაზას დათრგუნვის გზით, ასევე ამცირებენ უჯრედის ნორმალური ფუნქციონირებისთვის საჭირო სხვა ნივთიერებებს, კერძოდ, კოინზიმი Q-ს სუბსტრატს - მევალონატს [15], დოლიხოლს, იზოფენილადენოზინს და სხვ. ამ იზოპრენოიდების შემცირებას სტატინების პლეოტროპულ ეფექტს უწოდებენ, რომელიც მათ ქოლესტერინის დამაქვეითებელ ეფექტს არ უკავშირდება [3]. ლიტერატურის მონაცემების მიხედვით სტატინების პლეოტროპული ეფექტი შეიძლება დაკავშირებული იყოს ამ პრეპარატების

გვერდითი ეფექტების განვითარებასთან, კერძოდ ოქსიდაციური სტრესის განვითარება მიტოქონდრიუმში [3,8,15].

სტატინების ყველაზე ხშირი გვერდითი ეფექტებია მიოპათია, მიალგია, იშვიათ შემთხვევაში მძიმედ მიმდინარე რაბდომიოლიზი, რომელიც შეიძლება სიკვდილით დამთავრდეს [14,17]. კვლევების დიდ ნაწილში მითითებულია სტატინების მნიშვნელოვანი ჰეპატოტოქსიკურობა, ექსპერიმენტულ და კლინიკურ კვლევებში ნაჩვენებია სტატინებით გამოწვეული ციტოტოქსიკური ეფექტი და ადამიანის იზოლირებული ღვიძლის ჰეპატოციტების აპოპტოზი [1].

ცნობილია, რომ სტატინებით გამოწვეული გვერდითი ეფექტების პათოგენეზში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ოქსიდაციურ სტრესს და მიტოქონდრიული სუნთქვის დარღვევას [8]. ვინაიდან სტატინები ამცირებენ ბუნებრივი ანტიოქსიდანტების დამცველობით ფუნქციას, ისინი ზრდიან თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნას და ორგანიზმის სხვადასხვა უჯრედში ინვევენ მიტოქონდრიუმის დაზიანებას, განსაკუთრებით ღვიძლში, ნერვულ ქსოვილში და ჩონჩხის კუნთებში, რაც თავის მხრივ ხელს უწყობს ტოქსიკურობის განვითარებას [8,15]. აქედან გამომდინარე, ანტიოქსიდანტების გამოყენება, როგორცაა კოენზიმი Q10, კარნიტინი L, მილდრონატი შეიძლება ჩაითვალოს პოტენციურად ეფექტურ მკურნალობად სტატინებით გამოწვეული დაზიანებების დროს. ამიტომ მიზანშეწონილია ახალი ანტიოქსიდანტების შემდგომი ძიება და მათი ეფექტური კომბინაციების გამოვლენა.

**კვლევის მიზანი:** კოენზიმი Q10-ის, კარნიტინი L-ის, და მელდონიუმის (მილდრონატის) და მათი ზოგიერთი კომბინაციის შესწავლა სტატინებით გამოწვეული გვერდითი ეფექტების პრევენციისა და მკურნალობისთვის.

#### **კვლევის ამოცანები:**

1. ვირთავებში კოენზიმ Q10-ის, L კარნიტინის, მელდონიუმის და მათი კომბინაციის ეფექტურობის შეფასება.
2. პრეპარატების ჰეპატოპროტექტული აქტივობის მექანიზმების შესწავლა ბიოქიმიური მერკურების (ჰეპატოციტების ციტოლიზის ბიოქიმიური მარკერების (ALT, AST), ქოლესტაზის (საერთო (TBil) და პირდაპირი ბილირუბინის (DBil), ტუტე ფოსფატაზას (ALP)) საფუძველზე.
3. ჩონჩხის კუნთების ფუნქციის შესაფასებლად სისხლის პლაზმაში კრეატინინაზას (CK) აქტივობის შესწავლა
4. თირკმლის ფუნქციის შესაფასებლად სისხლში შარდოვანას (UREA) და კრეატინინის (CREAT) კონცენტრაციის შესწავლა.
5. ლიპიდური სპექტრის (ქოლესტეროლი (CHOL), ტრიგლიცერიდები (TRIG), დაბალი (LDL) და მაღალი (HDL) სიმკვრივის ლიპოპროტეინები) და გლუკოზის კონცენტრაციის შესწავლა სისხლის პლაზმაში.

**კვლევის მასალა და მეთოდები:** ექსპერიმენტები ჩატარდა თეთრ ვისტარის ჯიშის მამრ ვირთავებზე (n=50). კვლევის წინ ცხოველები მოთავსდნენ 10 დღიან კარანტინში, საერთაშორისოდ აღიარებული ეთიკური ნორმების დაცვით. კარანტინის განმავლობაში მოხდა ცხოველებზე დაკვირვება, სხეულის მასის რეგისტრაცია, ქცევის და ზოგადი მდგომარეობის შეფასება.

ცხოველების ექსპერიმენტში ჩართვის ძირითადი კრიტერიუმები იყო: სხეულის მასა – 150-200გრ.; თმოვანი საფარი – ბზინვარე; ქცევა და ზოგადი მდგომარეობა – მოძრაობის აქტიური დინამიკა და საკვების აქტიური მიღება. კვლევის წინ ცხოველები, რომლებმაც ჩართვის კრიტერიუმები დააკმაყოფილეს, რანდომიზირებული მეთოდით დაიყო ჯგუფებად:

**1 ჯგუფი – საკონტროლო** (ცხოველები, სპეციალური დიეტით გამოწვეული ჰიპერლიპიდემიით, რომლებიც იღებდნენ ატორვასტატინს (“ატორვასტატინი” - 10მგ აბი, TEVA) დოზით 20მგ/კგ პერორალურად, დღეში ერთხელ 28 დღის განმავლობაში), (n=10).

**2 ჯგუფი – საცდელი** (ცხოველები ჰიპერლიპიდემიით, რომლებიც იღებდნენ ატორვასტატინს და კოენზიმ Q10-ს (“კოენზიმ Q10” - 30მგ კაფსულა, Jarrow Formulas) 50მგ/კგ პერორალურად, დღეში ერთხელ 28 დღის განმავლობაში), (n=10).

**3 ჯგუფი – საცდელი** (ცხოველები ჰიპერლიპიდემიით, რომლებიც იღებდნენ ატორვასტატინს დოზით 20მგ/კგ და L კარნიტინს (“კარტანი” - 1გრ/10მლ ამპ, Demo S.A) დოზით 40მგ/კგ პერორალურად, დღეში ერთხელ 28 დღის განმავლობაში), (n=10).

**4 ჯგუფი - საცდელი** (ცხოველები ჰიპერლიპიდემიით, რომლებიც იღებდნენ ატორვასტატინს დოზით 20მგ/კგ და მელდონიუმს (“მილდრონატი” - 0,5გრ/5მლ ამპ, Grindex) დოზით 80მგ/კგ პერორალურად, დღეში ერთხელ 28 დღის განმავლობაში), (n=10).

**5 ჯგუფი - საცდელი** (ცხოველები ჰიპერლიპიდემიით, რომლებიც იღებდნენ ატორვასტატინს დოზით 20მგ/კგ + კონეზიმ Q10 50მგ/კგ + L კარნიტინი 40მგ/კგ პერორალურად, დღეში ერთხელ 28 დღის განმავლობაში), (n=10).

ჰიპერლიპიდემიის მოდელირება მოხდა სპეციალური დიეტით, რომელიც დაემატება სტანდარტულ საკვებს (ქოლესტეროლის ფხვნილი - 1%, ნაღვლის მარილი - 0,25% და ცხოველური ცხიმი - 4%, ჩვეულებრივი საკვები (Pengzhan 2003 #9)). ასეთი ტიპის კვება გაგრძელდა 21 დღის განმავლობაში. საკონტროლო და ყველა საცდელ ჯგუფში ქოლესტერინის მაღალი შემცველობის მქონე დიეტას იღებდნენ მთელი ექსპერიმენტის განმავლობაში. საკონტროლო და საცდელ ჯგუფებში შეფასდა: ჰეპატოციტების ციტოლიზის მარკერები (ALT, AST), ქოლესტაზის (საერთო და პირდაპირი ბილირუბინი, ტუტე ფოსფატაზა) მაჩვენებლები, ლიპიდური სპექტრი, გლუკოზა, თირკმლის ფუნქციის ბიოქიმიური მაჩვენებლები (კრეატინინი, შარდოვანა), კრეატინინკინაზა. სისხლის სინჯების აღება განხორციელდა ცხოველების დეკაპიტაციით ეთერის ნარკოზის ქვეშ. ბიოქიმიური პარამეტრების განსაზღვრისთვის გამოვიყენეთ Humana-ს ფირმის ტესტ-ნაკრებები, ხოლო გაზომვა მოხდა ნახევრადავტომატურ ბიოქიმიურ ანალიზატორზე. მიღებული შედეგების სტატისტიკური შეფასება მოხდა სტიუდენტის პარამეტრული ტესტის და MINITAB-ის სტატისტიკური პროგრამის მეშვეობით.

**მიღებული შედეგები და მათი განხილვა:** ყველა საკვლევ ჯგუფის ცხოველების ლიპიდური სპექტრის მიღებული პარამეტრები წარმოდგენილია ცხრილი 1-ში.

**ცხრილი 1 - ლიპიდური სპექტრის ყველა მიღებული პარამეტრი**

ჯგუფი	CHOL მმოლ/ლ	TRIG მმოლ/ლ	LDL მმოლ/ლ	HDL მმოლ/ლ
1 ჯგუფი - ჰიპერლიპიდემიით + ატორვასტატინი (n=10)	6.27±0.2	6.23±0.42	2.98±0.06	2.73±0.41
2 ჯგუფი - ჰიპერლიპიდემიით + ატორვასტატინი + კონეზიმ Q10 (n=10)	5.76±0.19*	5.42±0.37*	2.76±0.12*	2.76±0.1
3 ჯგუფი - ჰიპერლიპიდემიით + ატორვასტატინი + L კარნიტინი (n=10)	5.65±0.27**	6.11±0.32	2.67±0.16**	3.3±0.25**
4 ჯგუფი - ჰიპერლიპიდემიით + ატორვასტატინი + მელდონიუმი (n=10)	6.23±0.3	5.28±0.6#	2.91±0.22	2.8±0.39
5 ჯგუფი - ჰიპერლიპიდემიით + ატორვასტატინი + კონეზიმ Q10 + L კარნიტინი (n=10)	5.11±0.25##	5.31±0.35##	2.62±0.08##	3.28±0.13##

\* სარწმუნო განსხვავება საკონტროლო 1 ჯგუფთან შედარებით,  $p<0.05$ ; \*\*სარწმუნო განსხვავება საკონტროლო 1 ჯგუფთან შედარებით,  $p<0.05$ ; #სარწმუნო განსხვავება საკონტროლო 1 ჯგუფთან შედარებით,  $p<0.05$ ; ##სარწმუნო განსხვავება საკონტროლო 1 ჯგუფთან შედარებით,  $p<0.05$

მეორე ჯგუფის (ჰიპერლიპიდემიით, რომლებსაც ვაძლევთ ატორვასტატინს და კონეზიმ Q10-ს) ცხოველებში პირველ ჯგუფთან შედარებით სარწმუნოდ შემცირდა საერთო ქოლესტეროლის (8.1%-ით), ტრიგლიცერიდების (13%-ით) და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (7.4%-ით) მაჩვენებელი, ხოლო მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების დონე თითქმის არ შეცვლილა.

მესამე ჯგუფის ცხოველებში პირველ ჯგუფთან შედარებით საერთო ქოლესტეროლის პროცენტული მაჩვენებელი სარწმუნოდ შემცირდა 9,9 %-ით. ტრიგლიცერიდების კონცენტრაცია უმნიშვნელოდ შემცირდა. სარწმუნოდ 10,4 %-ით შემცირდა დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების კონცენტრაცია პლაზმაში, ხოლო მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების პროცენტული მაჩვენებელი სარწმუნოდ გაიზარდა 17,3 %-ით.



ამრიგად, კონზიმ Q10 და L-კარნიტინი თითქმის ერთნაირად აუმჯობესებს ჰიპერლიპიდემიის პარამეტრებს, თუმცა L-კარნიტინი უფრო კარგად ზრდის HDL-ის მაჩვენებელს, ვიდრე კონზიმ Q10.

მეოთხე ჯგუფის ცხოველებში, ჰიპერლიპიდემიით, რომლებსაც ვაძლევედით ატორვასტატინს და მელდონიუმს, პირველ ჯგუფთან შედარებით სარწმუნოდ მხოლოდ ტრიგლიცერიდების მაჩვენებელი შეიცვალა - შემცირდა 15,3%-ით.

მეხუთე ჯგუფის ცხოველებში (ჰიპერლიპიდემიით, რომლებსაც ვაძლევედით ატორვასტატინს კონზიმ Q10-ს + L კარნიტინს) პირველ ჯგუფთან შედარებით სარწმუნოდ შემცირდა საერთო ქოლესტეროლის (18,5%-ით), ტრიგლიცერიდების (14,9%-ით) და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (12%-ით) მაჩვენებელი. ხოლო მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების კონცენტრაცია გაიზარდა 20,1%-ით.

ამრიგად კონზიმ Q10 და L-კარნიტინის კომბინაციამ გამოავლინა უკეთესი შედეგები, მონოთერაპიასთან შედარებით.

შევისწავლეთ სისხლის სხვა ბიოქიმიური მაჩვენებლებიც და გამოკვლეული სისხლის ბიოქიმიური პარამეტრების მიღებული შედეგები წარმოდგენილია ცხრილი 2-ში.

**ცხრილი 2 - სისხლის ბიოქიმიური პარამეტრების მიღებული შედეგები**

ჯგუფები	T Bil მკმოლ /ლ	D Bil მკმოლ /ლ	ALT ერთ /ლ	AST ერთ /ლ	ALP ერთ /ლ	CREAT მკმოლ /ლ	UREA მმოლ /ლ	CK ერთ /ლ	GLU მგ /დლ
1 ჯგუფი - ჰიპერლიპიდემიით + ატორვასტატინი (n=10)	9.87± 1.21	4.17± 0.64	34.43± 3.14	122.9± 10.18	134.5± 5.48	37.90± 9.2	2.92± 0.4	135.2 ± 8.38	131± 10.59
2 ჯგუფი - ჰიპერლიპიდემიით + ატორვასტატინი + კონზიმ Q10 (n=10)	9.81± 1.21	4.13± 0.63	27.89± 2.31*	96.23± 9.34*	135.1± 7.16	39.44± 13.37	3.04± 0.56	112.4 ± 8.06*	127.3 ± 14.66
3 ჯგუფი - ჰიპერლიპიდემიით + ატორვასტატინი + L კარნიტინი (n=10)	9.79± 1.2	4.13± 0.63	26.47± 3.54**	94.75± 8.27**	136.3± 6.58	40.05± 14.7	3.04± 0.57	130.6 ± 6.08	122.2 ± 11.58
4 ჯგუფი - ჰიპერლიპიდემიით + ატორვასტატინი + მელდონიუმი (n=10)	9.72± 1.2	4.11± 0.64	33.28± 7.87	91.32± 17.94#	134.8± 7.68	38.51± 12.96	2.98± 0.58	132.6 ± 4.33	123.4 ± 11.26
5 ჯგუფი - ჰიპერლიპიდემიით + ატორვასტატინი + კონზიმ Q10 + L კარნიტინი (n=10)	9.66± 1.23	4.08± 0.63	19.4± 3.04##	79.25± 6.95##	136.1± 7.16	39.51± 13.67	3.02± 0.4	102.1 ± 5.32##	133.7 ± 12.16

\* სარწმუნო განსხვავება საკონტროლო 1 ჯგუფთან შედარებით, p<0.05; \*\*სარწმუნო განსხვავება საკონტროლო 1 ჯგუფთან შედარებით, p<0.05; #სარწმუნო განსხვავება საკონტროლო 1 ჯგუფთან შედარებით, p<0.05; ##სარწმუნო განსხვავება საკონტროლო 1 ჯგუფთან შედარებით, p<0.05

მეორე ჯგუფის პირველ ჯგუფთან შედარების შედეგად დაფიქსირდა ALT-ის შემცირება 19%-ით, AST-ის 21,7%-ით. მესამე ჯგუფის პირველთან შედარების შედეგად დავადგინეთ, რომ მეორე ჯგუფში ორი ბიოქიმიური პარამეტრი ALT-23,1%-ით და AST-22,9%-ით შემცირდა სარწმუნოდ. მეოთხე ჯგუფის პირველ ჯგუფთან შედარების შედეგად სარწმუნო ცვლილება მხოლოდ AST პარამეტრში აღნიშნა. ბიოქიმიური პარამეტრი სარწმუნოდ 25,7%-ით შემცირდა. ჩვენ კვლევის ფარგლებში ასევე შევადარეთ მეხუთე ჯგუფი პირველ ჯგუფთან. შედეგად დავადგინეთ, რომ სარწმუნოდ შემცირდა ALT 43,6%-ით და AST 35,5 %-ით პირველ ჯგუფთან შედარებით.

ექსპერიმენტით მიღებული შედეგები ცხადყოფს იმას, რომ სტატინებით გამოწვეული ღვიძლის დაზიანების ფუნქციური მაჩვენებლები (ALT და AST) პრაქტიკულად ერთნაირად შეამცირა კონზიმ Q 10-მა და L-კარნიტინმა, რაც მიუთითებს სტატინებით გამოწვეული ღვიძლის დაზიანების შემცირებაზე. ხოლო მელდონიუმმა სარწმუნოდ შეამცირა მხოლოდ AST-ს მაჩვენებელი და თითქმის არ შეცვალა ALT-ს პარამეტრი.

რაც შეეხება, განივბოლიანი კუნთების ფუნქციის ერთ-ერთ მარკერს, კრეტინკინაზას, მეორე ჯგუფში პირველ ჯგუფთან შედარებით იგი შემცირდა 16,9%-ით, ასევე შემცირდა მისი მაჩვენებელი მესამე ჯგუფში პირველთან შედარებით, თუმცა, არასარწმუნოდ. მეხუთე ჯგუფში პირველ ჯგუფთან შედარებით სარწმუნოდ შემცირდა - CK - 24,5%-ით.

ცნობილია, რომ სტატინების უხშირესი გვერდითი ეფექტი არის ღვიძლის ტრანსამინაზების მატება და სხვადასხვა ხარისხის მიოპათია. ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით სტატინებით გამოწვეული გვერდითი ეფექტების პათოგენეზში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება უბიქინონის დონის შემცირებას, კარნიტინ L-ის შემცირებას, მოტოქონდრიულ დისფუნქციას და ოქსიდაციურ სტრესს [11]. სტატინების გვერდითი ეფექტების განვითარება, მიუხედავად მათი ტოლერანტობისა, შეიძლება დაკავშირებული იყოს კონზიმ Q-ს დეფიციტთან, რომელიც ჩართულია მიტოქონდრიებში ელექტრონის ტრანსპორტში, ანტიოქსიდანტური დაცვის უკმარისობაში, რაც გამოწვეულია სელენოპროტეინების უკმარისობით [10,16] და უჯრედის გლუტათიონის რეგერვის შემცირებით. კონზიმ Q-ს დეფიციტი იწვევს თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნის გაძლიერებას, ცილების გლიკოზირებასა და პრენილიზაციას [1]. L-კარნიტინი საჭიროა მიტოქონდრიების კედელში ცხიმოვანი მჟავების ტრანსპორტისა და ენერჯის პროდუქციისთვის [2,6,7,9,13]. მისი დაცვითი მოქმედება რეალიზდება ანტიპროლიფერაციული, ანთების საწინააღმდეგო და ანტიოქსიდანტური მოლეკულების სინთეზის გაზრდით. ასევე L-კარნიტინი ხელს უწყობს აპოპტოზის ინდუქციის პრევენციას [4].

ცნობილია, რომ მელდონიუმი ფართოდ გამოიყენება სპორტულ მედიცინაში ფიზიკური დატვირთვისადმი ამტანობის გასაზრდელად, ფიზიკური და გონებრივი გადატვირთვის ნიშნების შესამცირებლად და ვარჯიშის შემდეგ პრომისუნარის აღსადგენად. უკანასკნელ წლებში მელდონიუმი შეტანილია დოპინგ-პრეპარატების რიცხვში. CK-ის აქტივობა არის განივბოლიანი კუნთების ფუნქციის და მიოპათიის ერთ-ერთი მარკერი. ყველაზე მაღალი CK-ის მაჩვენებელი გვხვდება რაბდომიოლიზის დროს, რაც შესაძლებელია გამოვლინდეს სტატინებით (განსაკუთრებით, ლიპოფილური, როგორცაა ატორვასტატინი) მკურნალობის დროს. მიუხედავად ამისა, ჩვენი ექსპერიმენტული მონაცემებიდან გამომდინარე მელდონიუმი CK-ს ცვლილებას არ იწვევს. მელდონიუმი არის [5] გამაბუტირობეტაინის სატრანსპორტო სისტემის ძლიერი ინჰიბიტორი, რასაც მოჰყვება ჩონჩხის კუნთებში L-კარნიტინის ტრანსპორტის მკვეთარი შემცირება, მელდონიუმი ასევე იწვევს L-კარნიტინის სინთეზის ინჰიბირებას და ამცირებს თირკმელებში მის რეაბსორბციას. მელდონიუმით მკურნალობა ამცირებს ჩონჩხის კუნთების ზრდას და მიობლასტების დიფერენციაციას. ამ მონაცემებიდან ნათლად ჩანს, რომ L-კარნიტინი აუცილებელია მიობლასტების ზრდისა და დიფერენციაციისთვის [12]. მიუხედავად ამ მონაცემებისა, ცნობილია, რომ მელდონიუმი ანტიოქსიდანტად გამოიყენება როგორც მონოთერაპიის, ასევე L-კარნიტინთან კომბინაციაში გულ-სისხძარღვთა დაავადებების, განსაკუთრებით გულის იშემიური დაავადების სამკურნალოდ.

ამრიგად, CK-ს მაჩვენებელი სარწმუნოდ შეამცირა საკვლევი პრეპარატებიდან მხოლოდ კონზიმ Q10-მა. უკეთესი შედეგი აჩვენა მისმა კომბინაციამ L-კარნიტინთან.

ღვიძლის ფუნქციის სხვა პარამეტრები (საერთო და პირდაპირი ბილირუბინი, ტუტე ფოსფატაზა) საკვლევი ჯგუფებში სარწმუნოდ არ შეცვლილა. რაც მიუთითებს იმაზე, რომ ატორვასტატინი და საკვლევი პრეპარატები არ იწვევს ქოლესტაზს. აგრეთვე არ შეცვლილა გლუკოზის პარამეტრი და თირკმლის ფუნქციის მაჩვენებელი (შარდოვანა, კრეატინინი).

### დასკვნა:

1. კონზიმ Q10 და L-კარნიტინი თითქმის ერთნაირად აუმჯობესებს ჰიპერლიპიდემიის პარამეტრებს, ატორვასტატინით მონოთერაპიასთან შედარებით. თუმცა L-კარნიტინი უფრო კარგად ზრდის HDL-ის მაჩვენებელს ვიდრე კონზიმ Q10.

2. კონზიმ Q10 და L-კარნიტინის კომბინაციამ უკეთესი შედეგები გამოავლინა ლიპიდურ სპექტრზე ვიდრე მონოთერაპიამ.
3. კონზიმ Q10-მა, L-კარნიტინმა და მათმა კომბინაციამ სარწმუნოდ შეამცირა ატორვასტატინით გამოწვეული ტრანსამინაზების (ALT, AST) კონცენტრაცია. ხოლო მელდონიუმმა შეამცირა მხოლოდ AST-ს კონცენტრაცია და თითქმის არ შეცვალა ALT-ს პარამეტრი.
4. ატორვასტატინით მომატებული კრეატინინზაზს მაჩვენებელი სარწმუნოდ შეამცირა კონზიმ Q10-ით მონოთერაპიამ და ეს პარამეტრი უკეთესად შემცირდა კონზიმ Q10-ის და L-კარნიტინის კომბინაციის გამოყენების დროს. დანარჩენმა პრეპარატებმა ეს მაჩვენებელი სარწმუნოდ არ შეცვალა.

მიღებული მონაცემებიდან გამომდინარე, სტატინებით გამოწვეული ღვიძლის ფუნქციის დარღვევის და მიოპათიის პრევენციისთვის, რეკომენდებულია კონზიმ Q10-ის და L-კარნიტინის კომბინაცია ან კონზიმ Q10-ით მონოთერაპია. კვლევა გვაჩვენებს, რომ მელდონიუმმა სარწმუნოდ არ შეამცირა და არც გააუარესა სტატინებით გაზრდილი ALT-ს და CK-ს მაჩვენებელი. აქედან გამომდინარე, შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ გამოხატული ანტიოქსიდანტური ეფექტის მქონე მელდონიუმის სტატინებთან კომბინაცია არ წარმოადგენს გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების მკურნალობის უკუჩვენებას.

### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Abdoli N, Heidari R, Azarmi Y, Eghbal MA. Mechanisms of the statins cytotoxicity in freshly isolated rat hepatocytes. *J Biochem Mol Toxicol*, 2013;27:287-94. doi: 10.1002/jbt.21485
2. Alhasaniah AH. l-carnitine: Nutrition, pathology, and health benefits. *Saudi J Biol Sci*. 2023 Feb;30(2):103555. doi: 10.1016/j.sjbs.2022.103555.
3. Charles A German, James K Liao. Understanding the molecular mechanisms of statin pleiotropic effects. *Arch Toxicol*. 2023 Jun;97(6):1529-1545. doi: 10.1007/s00204-023-03492-6.
4. Chuang CC, Martinez K, Xie G, et al. Quercetin is equally or more effective than resveratrol in attenuating tumor necrosis factor- $\alpha$ -mediated inflammation and insulin resistance in primary human adipocytes. *Am J Clin Nutr*. 2010 Dec;92(6):1511-21. doi:10.3945/ajcn.2010.29807.
5. Dambrova M, Makrecka-Kuka M, Vilskersts R, Makarova E, Kuka J, Liepinsh E. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. *Pharmacological Research*, 113(B), 2016, 771-780.
6. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, et al. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2013;88:544-51.
7. Gnoni A, S, G.V, A.M. Carnitine in Human Muscle Bioenergetics: Can Carnitine Supplementation Improve Physical Exercise? *Molecules*. 2020 Jan 1;25(1):182. doi: 10.3390/molecules25010182.
8. Hamid Mollazadeh, Erfan Tavana, Giovanni Fanni et al. Effects of statins on mitochondrial pathways. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021 Apr;12(2):237-251. doi: 10.1002/jcsm.12654.
9. Hanai T, M, Imai K, A, K, M. Usefulness of Carnitine Supplementation for the Complications of Liver Cirrhosis. *Nutrients*. 2020 Jun 29;12(7):1915. doi: 10.3390/nu12071915.
10. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med* 2009;150(12):858-68.
11. Kon M, Kimura F, Akimoto T, et al. Effect of coenzyme Q10 supplementation on exercise-induced muscular injury of rats. *Exerc Immunol Rev*. 2007;13:76-88
12. Lee H, Lim JY, Choi SJ. Role of l-carnitine and oleate in myogenic differentiation: implications for myofiber regeneration. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2018 Jun 30;22(2):36-42. doi: 10.20463/jenb.2018.0015
13. Oyanagi E, Yano H, Uchida M, Utsumi K, Sasaki J. Protective action of L-carnitine on mitochondrial function and structure against fatty acid stress. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;412:61-67.
14. Pierandrea Vinci, Emiliano Panizon et al. Statin-Associated Myopathy: Emphasis on Mechanisms and Targeted Therapy *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 28;22(21):11687. doi: 10.3390/ijms222111687
15. Radcliffe KA, Campbell WW. Statin myopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008; 8: 66-72.
16. Venero CV, Thompson PD. Managing statin myopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009; 38: 121-136.

17. Yumiko Tsushima, Betul Hatipoglu. Statin Intolerance: A Review and Update. Endocr Pract. 2023 Jul;29(7):566-571. doi: 10.1016/j.eprac.2023.03.004.

აკაკი კარსანიძე<sup>1</sup>, ნელი ანთელაგა<sup>1</sup>, ნანა გორგასლიძე<sup>2</sup>, მათა ოკუჯავა<sup>1</sup>, მანანა ლონლაძე<sup>1</sup>,  
ქეთევან პაჭკორია<sup>1</sup>, მანანა გოგოლაური<sup>1</sup>

**კონზიმი Q10-ის, კარნიტინი L-ის, მელდონიუმის და მათი ზოგიერთი კომბინაციის შესწავლა  
სტატინებით გამოწვეული გვერდითი ეფექტების პრევენციისა და მკურნალობისთვის  
ექსპერიმენტში**

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ფარმაცოლოგიის  
დეპარტამენტი; <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სოციალური და კლინიკური  
ფარმაციის დეპარტამენტი

### რეზიუმე

სტატინების ყველაზე ხშირი გვერდითი ეფექტებია მიოპათია, მიალგია, იშვიათ შემთხვევაში მძიმედ მიმდინარე რაბდომიოლიზი და მნიშვნელოვანი ჰეპატოტოქსიკურობა. ცნობილია, რომ სტატინებით გამოწვეული გვერდითი ეფექტების პათოგენეზში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ოქსიდაციურ სტრესს და მიტოქონდრიული სუნთქვის დარღვევას. აქედან გამომდინარე ანტიოქსიდანტების გამოყენება, როგორცაა კონზიმი Q10, კარნიტინი L, მილდონატი შეიძლება ჩაითვალოს პოტენციურად ეფექტურ მკურნალობად სტატინებით გამოწვეული დაზიანებების დროს.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კონზიმი Q10-ის, კარნიტინი L-ის, და მელდონიუმის (მილდონატის) და მათი ზოგიერთი კომბინაციის შესწავლა სტატინებით გამოწვეული გვერდითი ეფექტების პრევენციისა და მკურნალობისთვის. ექსპერიმენტები ჩატარდა თეთრ ვისტარის ჯიშის მამრ ვირთაგვებზე (n=50).

მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ კონზიმი Q10 და L-კარნიტინი თითქმის ერთნაირად აუმჯობესებს ჰიპერლიპიდემიის პარამეტრებს, ატორვასტატინით მონოთერაპიასთან შედარებით, თუმცა L-კარნიტინი უფრო კარგად ზრდის HDL-ის მაჩვენებელს ვიდრე კონზიმი Q10. კონზიმი Q 10 და L-კარნიტინის კომბინაციამ უკეთესი შედეგები გამოავლინა ლიპიდურ სპექტრზე ვიდრე მონოთერაპიამ. კონზიმი Q 10-მა, L-კარნიტინმა და მათმა კომბინაციამ სარწმუნოდ შეამცირა ატორვასტატინით გამოწვეული ტრანსამინაზების (ALT, AST) კონცენტრაცია. ხოლო მელდონიუმმა შეამცირა მხოლოდ AST-ს კონცენტრაცია და თითქმის არ შეცვალა ALT-ს პარამეტრი. კრეატინინაზას მაჩვენებელი სარწმუნოდ შემცირდა კონზიმი Q10-ის გამოყენებასთან ერთად. ეს პარამეტრი უკეთესად შემცირდა კონზიმი Q10-ის და L-კარნიტინის კომბინაციის გამოყენების დროს. დანარჩენმა პრეპარატებმა ეს მაჩვენებელი სარწმუნოდ არ შეცვალა. სტატინებით გამოწვეული ღვიძლის ფუნქციის დარღვევის და მიოპათიის პრევენციისთვის, რეკომენდებულია კონზიმი Q10-ის და L-კარნიტინის კომბინაცია ან კონზიმი Q10-ით მონოთერაპია. კვლევა გვაჩვენებს, რომ მელდონიუმმა სარწმუნოდ არ შეამცირა და არც გააუარესა სტატინებით გაზრდილი ALT-ს და CK-ს მაჩვენებელი. აქედან გამომდინარე, შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ გამოხატული ანტიოქსიდანტური ეფექტის მქონე მელდონიუმის სტატინებთან კომბინაცია არ წარმოადგენს გულ-სისხლძარღვთა დაავადების მკურნალობის უკუჩვენებას.

