



Dana Kigitoviča

Meldonija efekti preklīniskā modelī un pacientiem ar labā kambara mazspēju

Promocijas darba kopsavilkums zinātnes doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph. D.*)” iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – internā medicīna

Rīga, 2023



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Dana Kigitoviča

ORCID 0000-0002-3239-5030

Meldonija efekti preklīniskā modelī
un pacientiem
ar labā kambara mazspēju

Promocijas darba kopsavilkums zinātnes doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph. D.*)” iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – internā medicīna

Rīga, 2023

Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Organiskās sintēzes institūta Farmaceutiskās farmakoloģijas laboratorijā, Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā un Rīgas Stradiņa universitātē, Latvijā

Promocijas darba vadītāji:

MD, PhD asociētais profesors **Andris Skride**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. pharm. asociētais profesors **Reinis Vilšķersts**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Zinātniskie konsultanti:

MD, PhD profesors **Aivars Lejnieks**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. pharm. profesore **Maija Dambrova**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Oficiālie recenzenti:

MD, PhD profesors **Oskars Kalējs**, Rīgas
Stradiņa universitāte, Latvija

MD, PhD profesore **Egle Ereminiene**, Lietuvas
Veselības zinātņu universitāte

MD, PhD profesors **Skaidrius Miliauskas**,
Lietuvas Veselības zinātņu universitāte

Promocijas darbs tiks aizstāvēts klīniskās medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē 2023. gada 20. decembrī plkst. 14.00 Hipokrāta auditorijā, Dzirciema ielā 16, Rīgas Stradiņa universitātē, un attālināti, tiešsaistes platformā *Zoom*

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē:
<https://www.rsu.lv/promocijas-darbi>

Promocijas padomes sekretāre:

Dr. med. docente **Kristīne Jubele**

projekts
NACIONĀLAIS
ATTĪSTĪBAS
PLĀNS 2020



EIROPAS SAVIENĪBA
Eiropas Sociālais
fonds

IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ

Šis pētījums tika izstrādāts ar Eiropas Sociālo fondu un Latvijas valsts budžeta finansējumu projekta Nr. 8.2.2.0/20/I/004 “Atbalsts doktorantu iesaistei zinātniski pētnieciskajā un studiju darbā” ietvaros Rīgas Stradiņa universitātē.



RĪGA
STRADIŅŠ
UNIVERSITY

Šis pētījums tika izstrādāts RSU ar Doktora studiju grantu atbalstu.



VPP
Valsts pētījumu
programma

Šis pētījums tika izstrādāts ar VPP atbalstu
VPP-COVID-2020/1-0014 “Jauni ārstniecības un profilakses līdzekļi
koronavīrusu un to izraisīto infekciju seku mazināšanai”.



FLPP
FUNDAMENTAL AND
APPLIED RESEARCH
PROJECTS

Šis pētījums tika izstrādāts ar FLPP atbalstu
Izp-2020/1-0055 “Balona pulmonārās angioplastijas metodes ieviešana un tās
efektivitātes izvērtēšana hroniskas trombemboliskas plaušu hipertensijas
pacientu ārstēšanā Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā”.

Satura rādītājs

Darbā izmantotie saīsinājumi	5
Ievads	7
Darba mērķis.....	8
Darba uzdevumi.....	9
Darba hipotēze.....	9
Darba novitāte.....	9
Priekšlikumi.....	10
1. Metodes.....	11
1.1. PAH un HTEPH incidence Latvijā.....	11
1.2. Meldonija efekti preklīniskā labā kambara mazspējas modelī	12
1.3. Meldonija efekti pacientiem ar labā kambara mazspēju.....	14
2. Statistiskā analīze	17
3. Rezultāti	18
3.1. PAH un HTEPH incidence Latvijā.....	18
3.2. Meldonija efekti preklīniskā labā kambara modelī.....	19
3.2.1. Vispārējā dzīvnieku labsajūta.....	19
3.2.2. Meldonija efekti uz kambaru izmēru un funkciju labā kambara mazspējas modelī.....	20
3.2.3. Meldonija efekti uz mitohondriju funkciju labā kambara mazspējas modelī.....	22
3.3. Meldonija efekti pacientiem ar LKM	25
4. Diskusija.....	29
4.1. PAH un HTEPH incidences pasaules mērogā	30
4.2. Meldonija efekti uz labā kambara mazspējas attīstību monokrotālīna modelī.....	31
4.3. Meldonija ietekme uz pacientiem ar labā kambara mazspēju.....	34
Secinājumi.....	39
Priekšlikumi	40
Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu	41
Literatūras saraksts.....	43

Darbā izmantotie saīsinājumi

6MWT	6 minūšu iešanas tests
ARRIVE	<i>Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments</i>
ATP	adenozīntrifosfāts
BDS	Borga disпноjas skala
BNP	B tipa nātrijurētiskais peptīds
CI	sirds minūtes indekss
CO	sirds minūtes tilpums
CPT-1	karnitīnpalmitoitransferāze-1
CTD PAH	pulmonāla arteriāla hipertensija saistībā ar sistēmas saistaudu slimībām
EDA	labā kambara laukumu diastolē
ESA	labā kambara laukumu sistolē
FK	funkcionālā klase
FN	mitochondriālā elektronu pārnese ķēdes I kompleksa un ar taukskābju metabolismu saistītā elpošana
FNS	mitochondriālā elektronu pārnese ķēdes I un II kompleksa un ar taukskābju metabolismu saistītā elpošana
HTEPH	hroniska trombemboliskā plaušu hipertensija
IPAH	idiopātisks PAH
KK	kreisais kambaris
ҠMI	ķermeņa masas indekss
LK	labais kambaris
LKH	labā kambara hipertrofija
LKM	labā kambara mazspēja
LKSS	labā kambara sistoliskais spiediens
MCS	mentālās komponentes kopsumma
MCT	monokrotalīns

mPAP	vidējais plaušu artēriju spiediens
NYHA	Ņujorkas Sirds asociācija
OXPPOS	oksidatīvā fosforilācija
PAH	pulmonāla arteriāla hipertensija
PCS	fiziskās komponentes kopsummas
PCWP	plaušu kapilāru ķīlēšanās spiediens
PGC-1 α	peroksisomu proliferācijas aktivējošais receptors-gamma koaktivators-1alfa
PH	pulmonāla hipertensija
PPAR α	peroksisomu proliferācijas aktivējošais receptors-alfa
PVO	Pasaules Veselības organizācija
PVR	pulmonālā vaskulārā rezistence
RAP	labā priekškambara spiediens
RVFAC	labā kambara frakcionētā laukuma izmaiņas
SpO2	asins skābekļa piesātinājums
TS	taukskābes

Ievads

Labā kambara (LK) mazspēja (LKM) ir klīnisks sindroms, kas tiek raksturots ar samazināta labā kambara funkciju, kas izraisa suboptimālu asins piegādi mazajam asinsrites lokam un/vai paaugstinātu venozo spiedienu miera stāvoklī vai fiziskās slodzes laikā (Mehra et al., 2014; Galiè et al., 2019). LKM gadījumā pacientiem ir būtiski samazināta dzīvildze (Voelkel et al., 2006) un slikta dzīves kvalitāte (Winter et al., 2008). Pēdējo gadu laikā ir pieaudzis publikāciju skaits, kas uzsver LKM klīnisko nozīmīgumu un nepieciešamību attīstīt terapiju, kas uzlabotu LK funkciju (Voelkel et al., 2006; Houston, Brittain, and Tedford, 2023). LKM var izraisīt tādas slimības kā sirds kreisā kambara mazspēja, hroniskas plaušu slimības, kardiomiopātija, labā kambara infarkts, sirds vārstuļu slimības, pulmonāla hipertensija (PH) utt. (Voelkel et al., 2006). Pulmonāla arteriāla hipertensija (PAH) un hroniska trombemboliskā plaušu hipertensija (HTEPH) ir divas retas pulmonālās hipertensijas formas, kas izraisa LKM. Agrīna šo slimību diagnostika ir būtiska, lai uzsāktu specifisku PH ārstēšanu un novērstu LKM attīstību.

LKM ārstēšanai tiek izmantoti trīs terapijas veidi: samazināt pēcslodzi, optimizēt pirmslodzi un palielināt kontraktilitāti (Lahm et al., 2010; Houston, Brittain, and Tedford, 2023). Šobrīd LKM mazspējas ārstēšanai specifiska terapija nav pieejama (Prisco, Thenappan, and Prins, 2020). Medikamenti, kas tiek lietoti LKM izraisošo slimību ārstēšanai, var aizkavēt LKM attīstību, bet ne uzlabot labā kambara funkciju (Prisco, Thenappan, and Prins, 2020). PAH etioloģiskā terapija samazina asinsspiedienu plaušu artērijās, bet šī terapija minimāli ietekmē LK funkciju (Ren, Johns, and Gao, 2019).

LKM gadījumā ir patoloģiski izmainīts miokarda enerģijas metabolisms. Uzlabojot mitohondriju bioenerģētiku LK eksperimentālā modelī, tiek uzlabota LK funkcija (Sun et al., 2016; Fowler et al., 2019). Daži enerģijas metabolisma modulatori eksperimentālā LKM modelī ir uzrādījuši sirds LK funkcijas

uzlabošanas (Guarnieri and Muscari, 1990; Guarnieri and Muscari, 1988; Archer et al., 2013; Fang et al., 2012; Prins et al., 2019; Paffett, Lucas, and Campen, 2012; Ren, Johns, and Gao, 2019). Tomēr LKM pacientiem tikai daži no šiem medikamentiem uzlaboja dzīves kvalitāti un sirds funkciju (Khan et al., 2015; Han et al., 2021; NCT03273387, 2017).

Meldonijs ir klīniski izmantota kardioprotektīva zāļu viela. Tas samazina L-karnitīna un tā taukskābju esteru, acilkarnitīnu, koncentrāciju organismā. Šīs izmaiņas aizkavē mitohondriju pārslodzi ar taukskābju (TS) metabolisma starpproduktiem un pārvirza TS uz peroksisomālo metabolismu (Dambrova et al., 2016; Liepinsh et al., 2013). Klīniskos pētījumos pacientiem ar sirds kreisā kambara mazspēju tiek atzīmēts, ka meldonija pievienošana standartterapijai uzlabo dzīves kvalitāti un funkcionālo klasi (Dzerve et al., 2010), uzlabo hroniskas sirds mazspējas iznākumus (Dzerve et al., 2005) un izraisa sirds strukturālo un funkcionālo parametru uzlabošanas (Statsenko, Shilina, and Turkina, 2014).

Līdz šim nav datu par meldonija ietekmi uz LK un mitohondriju enerģijas metabolismu LKM gadījumā, kā arī nav datu par tā ietekmi uz dzīves kvalitāti pacientiem ar LKM. Promocijas darbs iedalīts trijās daļās: 1) analizēt PAH un HTEPH pacientu incidenci, 2) novērtēt meldonija efektus uz labo kambari preklīniskā LKM modelī, 3) izvērtēt meldonija klīniskos efektus pacientiem ar LKM.

Darba mērķis

Analizēt divu LKM inducējošu slimību, PAH un HTEPH, incidenci Latvijas populācijā un noteikt meldonija efektus preklīniskā LKM modelī un pacientiem ar LKM.

Darba uzdevumi

1. Analizēt PAH un HTEPH incidenci un raksturlielumus Latvijas populācijā.
2. Izvērtēt meldonija efektus eksperimentāli inducētā LKM preklīniskā modelī.
3. Izvērtēt meldonija drošību un klīnisko efektivitāti pacientiem ar PAH izraisītu LKM.

Darba hipotēze

Meldonijs atjauno mitohondriju bioenerģētiku LK kardiomiocītos un uzlabo labā kambara funkciju, kā arī uzlabo vispārējo fizisko labsajūtu gan eksperimentālā modelī žurkās, gan pacientiem ar LKM.

Darba novitāte

Galvenā problēma reto slimību ārstēšanā, ieskaitot PAH un HTEPH, ir apkopotu datu trūkums. Lielākoties pacienti gan ar PAH, gan ar HTEPH tiek diagnosticēti vēlīnā slimības stadijā, kas sarežģī terapijas izvēles iespējas un to efektivitāti. Skrupulozs PAH un HTEPH pacientu sākotnējo datu raksturojums ļaus labāk izprast slimības progresiju. Agrīna specifiskas terapijas uzsākšana var ilgstošāk uzturēt LK optimālu funkciju un samazināt spiediena pārslodzi.

LK terapija šobrīd ir simptomātiska un balsfīta uz pamatslimības terapiju. Kardiospecifiska terapija, kas vērsta uz LK disfunkciju un progresējošu LKM, šobrīd nav pieejama. Jaunas terapijas iespējas ir ļoti būtiskas LKM ārstēšanas gadījumā. LKM gadījumā ir patoloģiski izmainīts enerģijas metabolisms, ieskaitot mitohondriju disfunkciju. Šajā promocijas darbā pirmo reizi tiek pierādīts, ka terapija ar meldoniju aizkavē PAH inducētu LKM attīstību. Mūsu rezultāti pirmo reizi uzrāda, ka, stimulējot un atjaunojot mitohondriju TS metabolismu labajā kambarī, tiek uzlabota labā kambara funkcija.

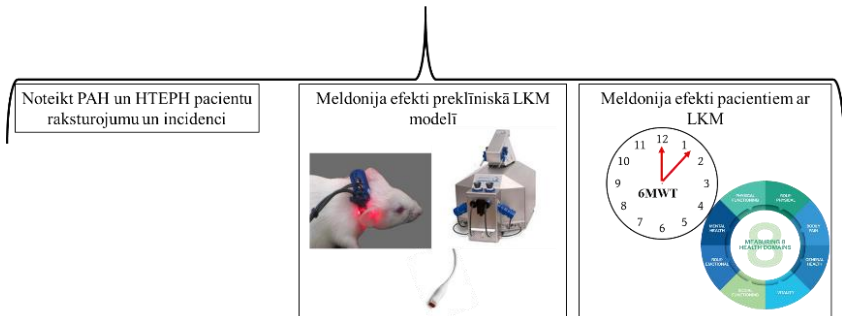
Klīniskais novērojums uzrādīja, ka terapija ar meldoniju būtiski palielina ikdienas aktivitāšu kapacitāti un subjektīvi un objektīvi samazina elpas trūkumu pacientiem ar PAH inducētu hronisku LKM. Mūsu pētījums demonstrē, ka terapija ar meldoniju pacientiem ir droša un labi panesama. Klīniskā novērojuma 60 dienu laikā netika novērotas nopietnas blaknes. Pētījuma rezultāti liecina, ka kardiometabolie mediakmenti ir potenciāli lietojami pacientu ar progresējošu LKM ārstēšanai.

Priekšlikumi

Mūsu preklīniskie rezultāti uzrāda, ka meldonijs uzlabo LK funkciju, regulējot miokarda enerģijas metabolismu. Klīniskā novērojuma rezultāti liecina, ka meldonijs var būt jauna terapijas opcija, kas uzlabo dzīves kvalitāti, funkcionālo kapacitāti un samazina elpas trūkumu pacientiem ar hronisku LKM.

1. Metodes

Promocijas darbs sastāv no trim daļām, kas attēlotas 1.1. attēlā.



1.1. attēls. Shematiska promocijas darba struktūra

HTEPH – hroniska trombemboliska plaušu hipertensija, LKM – labā kambara mazspēja, PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija, 6MWT – 6 minūšu iešanas tests.

1.1. PAH un HTEPH incidence Latvijā

Laika posmā no 2021. gada 1. janvāra līdz 31. decembrim tika veikts prospektīvs novērojuma pētījums Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcā Rīgā, apkopojot Latvijas PH reģistra datus. Ētikas komisijas atļauja tika saņemta no Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas (Atzinums Nr. 250123-12L) pirms novērojuma uzsākšanas. Novērojumā tika iekļauti 18 PAH un 8 HTEPH pacienti. Pacienti tika iekļauti, balstoties uz 6. Pasaules PH simpozija darba grupas izstrādātiem diagnostiskiem kritērijiem (Condon et al., 2019). PH diagnozes apstiprināšanai tika veikta sirds labo daļu katetrizācija, kuras laikā noteikti šādi hemodinamiskie parametri: labā priekškambara spiediens (RAP), vidējais plaušu artēriju spiediens (mPAP), plaušu kapilāru ķīlēšanās spiediens (PCWP), pulmonālā vaskulārā rezistence (PVR), sirds minūtes tilpums (CO) un sirds minūtes indekss (CI).

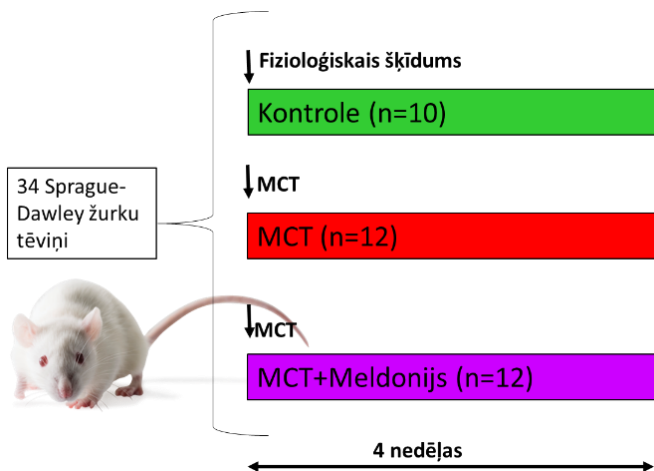
1.2. Meldonija efekti preklīniskā labā kambara mazspējas modelī

Eksperimentiem tika izmantoti astoņas nedēļas veci 100 *Sprague-Dawley* līnijas žurku tēviņi, kas tika iegādāti no *Charles River* laboratorijas (Sulzfelda, Vācija). Dzīvnieki tika turēti individuāli ventilējamos sprostos pa trim katrā ar neierobežotu pieeju ēdienam (R70 diēta, *Lantmännen Lantbruk*, Zviedrija) un ūdenim. Tika nodrošināti standartizēti apstākļi (temperatūra 21–23 °C, 12 stundu dienas/nakts cikls un relatīvais mitrums $50 \pm 5\%$). Pirms eksperimenta sākuma žurkas vismaz vienu nedēļu tika pieradinātas pie vietējiem apstākļiem. Eksperimentālās procedūras veiktas saskaņā ar Eiropas Savienības, kā arī vietējām prasībām un likumiem, saskaņotas ar Latvijas Republikas Pārtikas un veterināro dienestu un Dzīvnieku aizsardzības ētikas padomi Rīgā. Visu eksperimentu rezultāti publicēti atbilstoši *Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments (ARRIVE)* vadlīnijām (Kilkenny et al., 2010; McGrath et al., 2010).

Meldonija efekta izvērtēšanai uz LKM attīstību tika izmantotas 34 žurkas. Pulmonālo artēriju vaskulārās reaktivitātes izvērtēšanai tika izmantotas 36 žurkas, bet asins skābekļa piesātinājuma noteikšanai – 30 žurkas. Visas eksperimentālās procedūras un analīzes tika veiktas pēc aklā principa, kad dzīvnieku iedalījums grupās nav zināms līdz pilnīgai rezultātu apkopošanai.

PH un LKM 24 žurkām tika inducēts, injicējot vienu reizi subkutāni monokrotalīnu (MCT) 60 mg/kg devā. Kontroles grupā žurkām (n = 10) tika injicēts tāda paša tilpuma fizioloģiskais šķīdums. Žurkas, kurām tika injicēts MCT, pēc nejaušības principa iedalītas divās vienādās grupās (n = 12). MCT grupā dzīvnieki saņēma tīru ūdeni, savukārt MCT + Meldonijs grupā dzīvnieki saņēma kopā ar ūdeni meldoniju 200 mg/kg/dienā četras nedēļas (1.2. attēls). Dzīvnieku svars tika monitorēts divas reizes nedēļā no eksperimenta sākuma.

Ehokardiogrāfija tika veikta ar *Philips iE33* ultrasonogrāfu (*Philips Healthcare, Andover, MA*) 28 dienas pēc MCT ievadīšanas atbilstoši iepriekš aprakstītai metodei ar nelielām izmaiņām (Videja et al., 2021). Tiešs LK sistoliskā asinsspiediena mērījums tika veikts četras nedēļas pēc eksperimenta sākuma. Vaskulārā reaktivitāte tika noteikta izolētās plaušu artērijās atbilstoši iepriekš aprakstītai metodei ar nelielām izmaiņām (Nakazawa et al., 1999; Mathew et al., 1995). Asins skābekļa piesātinājums (SpO₂), elpošanas frekvence un sirdsdarbības frekvence tika noteikta pirms fizioloģiskā šķīduma vai MCT ievadīšanas un vienu reizi nedēļā turpmākās četras nedēļas, izmantojot pulsa oksimetru (*MouseOx® Plus* pulsa oksimetrs grauzējiem). Žurkas tika eitanazētas, plaušu un sirds audi izmantoti audu morfoloģiskajām analīzēm un mitohondriju funkcionalitātes raksturošanai. Mitohondriju funkcija tika noteikta permeabilizētās sirds šķiedrās atbilstoši iepriekš aprakstītai metodei (Kuka et al., 2012). Mitohondriju funkcionalitātes mērījumi tika noteikti atbilstoši iepriekš aprakstītam protokolam (Videja et al., 2021; Makrecka-Kuka et al., 2020). Sirds tika sadalīta labajā kambarī un kreisajā kambarī kopā ar starpsienu. Plaušas tika nosvērtas un aprēķināts plaušu pret ķermeņa masas indekss, kā arī sagatavoti griezumumi plaušu fibrozes vizualizēšanai.

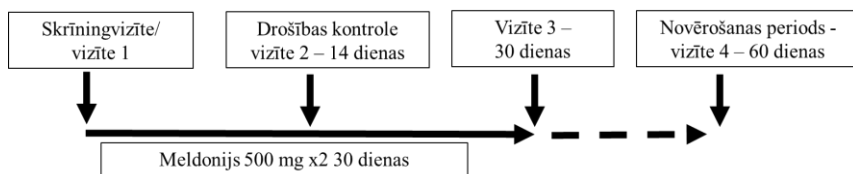


1.2. attēls. Shematisks pētījuma dizaina atspoguļojums

1.3. Meldonija efekti pacientiem ar labā kambara mazspēju

Pētnieka iniciēts klīniskais novērojums tika veikts Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcā Rīgā, Latvijā. Pacienti vecumā ≥ 18 gadi, kuri atbilst PAH inducētai LKM un tiek klasificēti pēc Pasaules Veselības organizācijas (PVO) kā funkcionālā klase (FK) I–III, tika iekļauti klīniskā novērojumā. Pacienti atbilstoši 2018. gada iedalījumam tika iekļauti ar šādiem PAH subtipiem: idiopātisks PAH (IPAH), pārmantots PAH vai PAH saistībā ar sistēmas saistaudu slimībām (CTD PAH). Visi pacienti parakstīja informētās piekrišanas formu pirms iekļaušanas klīniskā novērojumā. Ētikas komisijas atļauja tika saņemta no Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas (Atzinums Nr. 030221-8L) un Latvijas Republikas Zāļu valsts aģentūras (16.03.2021.) pirms klīniskā novērojuma uzsākšanas. Meldonija kapsulas tika saņemtas no AS “Grindeks”. Nekāds cits finansiāls atbalsts no AS “Grindeks” netika saņemts.

Klīniskā novērojuma norise sastāvēja no pirmās vizītes jeb skrīningvizītes, otrās vizītes pēc 14 dienām, trešās vizītes pēc 30 dienām \pm 7 dienas, novērošanas perioda jeb ceturtais vizītes 60. novērojuma dienā \pm 7 dienas. Klīniskā novērojuma laikā tika veikts pacientu subjektīvā un objektīvā stāvokļa novērtējums, fizikālā izmeklēšana, SF-36 anketas aizpildīšana, Borga dispnojas skalas (BDS) novērtējums, 6 minūšu iešanas tests (6MWT), laboratorisko izmeklējumu analīze (pilna asinsaina, aknu un nieru funkcionālie rādītāji, B tipa nātrijurētiskais peptīds (BNP)), PVO FK noteikšana, blakusparādību novērtējums. 6MWT tika veikts atbilstoši vadlīnijām (Crapo et al., 2002). Klīniskā novērojuma dalībnieki aizpildīja SF-36 anketu (starptautiski atzīta standartizēta pašvērtējuma anketa, kura tiek lietota, lai novērtētu pacientu dzīves kvalitāti) trijos laika posmos: pirms terapijas (1. vizīte), tieši pēc terapijas pabeigšanas (2. vizīte) un vienu mēnesi pēc terapijas pabeigšanas (4. vizīte). Paralēli tam tika veikts 6MWT, BDS novērtējums, noteikta FK pēc PVO, laboratorisko izmeklējumu analīze (1.3. attēls).



1.3. attēls. Klīniskā novērojuma shematiskais attēlojums

Sirds labo daļu katetrizācija tika veikta visiem pacientiem pirms klīniskā novērojuma, apstiprinot PAH diagnozi, balstoties uz 6. Pasaules PH simpozija darba grupas izstrādātiem diagnostiskiem kritērijiem. Pacienti pirms iekļaušanas klīniskā novērojumā un tā laikā saņēma stabilu terapiju ar vienu vai vairākiem medikamentiem, kas apstiprināti primārās slimības un sirds mazspējas terapijai. Stabila terapija tika definēta kā terapija, ko pacients saņem \geq 12 nedēļas pirms skrīningvizītes ar nemainīgu katra medikamenta devu \geq 8 nedēļas pirms

skrīningvizītes. Pacienti klīniskā novērojuma laikā saņēma terapiju PAH, sirds mazspējas un blakusslimību ārstēšanai kā līdz šim, bez devu korekcijām.

Skrīningvizītes laikā pacienti saņēma meldonija (500 mg) kapsulas, kuras tika noteikts lietot perorāli 30 dienas divas reizes dienā. Terapijas laiks tika izvēlēts atbilstoši Latvijas Republikas Zāļu valsts aģentūras vadlīnijām. Nākamās vizītes tika noteiktas pēc viena un diviem mēnešiem kopš skrīningvizītes. Klīniskā novērojuma laikā netika fiksētas smagas blakusparādības. Smagas blakusparādības tika definētas kā fatāla vai smaga veselības stāvokļa pasliktināšanās, kas rezultējas ar nāvi, nāves risku vai hospitalizāciju > 24 stundām, invaliditāti vai darbnespēju, vai iejaušanos, lai novērstu dzīvībai bīstamu stāvokli.

2. Statistiskā analīze

Kvantitatīvie rādītāji PAH un HTEPH incidences pētījumā tika aprakstīti ar vidējo aritmētisko \pm standartnovirzes vērtībām, savukārt kvalitatīvie mainīgie tika raksturoti kā skaits un procentuāla proporcija. Iegūtie dati tika analizēti, izmantojot SPSS programmas 22.0 versiju (*IBM Corp., USA*).

Preklīniskie dati tika atspoguļoti kā vidējās vērtības \pm vidējās vērtības standartklūda. Šapiro-Vilka (*Shapiro-Wilk*) normalitātes tests tika izmantots, lai noteiktu datu sadalījumu. Grupu salīdzināšanai tika izmantota dispersijas analīzes metode (*one way ANOVA*) ar Danneta testu (*Dunnnett's test*), ja dati atbilda normālsadalījumam. Kruskala-Vallisa (*Kruskal-Wallis*) tests ar Danneta multiplo salīdzinājuma testu (*Dunn's multiple comparison test*) tika izmantots, ja dati nebija normālsadalīti. Svāra pieauguma, vaskulārās reaktivitātes un asins skābekļa piesātinājuma salīdzināšanai starp grupām tika izmantota divu faktoru dispersijas analīzes metode (*two way ANOVA*) ar Tūkija multiplo salīdzinājuma testu (*Tukey's multiple comparison test*). Rezultāti tika uzskatīti par ticamiem, ja p vērtība bija $< 0,05$. Iegūtie dati tika analizēti, izmantojot *GraphPad Prism software*.

Kvantitatīvie rādītāji klīniskā novērojumā tika aprakstīti ar vidējo aritmētisko \pm standartnovirzes vērtībām. Kvalitatīvie mainīgie tika raksturoti kā skaits un procentuāla proporcija. SF-36 anketas vērtību, 6MWT un laboratoriskās vērtību izmaiņas tika aprakstītas, izmantojot vienu no diviem testiem: atkarīgo izlašu t tests vai tam analogais neparametriskais Vilkoksona tests (*Wilcoxon test*). Rezultāti tika uzskatīti par ticamiem, ja p vērtība bija $< 0,05$. Iegūtie dati tika analizēti, izmantojot SPSS versiju 22.0 (*IBM Corp., USA*).

3. Rezultāti

3.1. PAH un HTEPH incidence Latvijā

PAH pacientu grupā dominējošais bija sieviešu dzimums (72 % PAH un 50 % HTEPH grupā). Lielākā daļa iekļauto pacientu bija ar samazinātu funkcionālo kapacitāti (īsa 6MWT noietā distance un augsta NYHA III klases proporcija). Palielinātie hemodinamiskie parametri un samazināta funkcionālā kapacitāte PAH un HTEPH pacientiem liecina par tālu progresējušu slimību diagnozes noteikšanas brīdī. Detalizēts pacientu raksturojums apkopots 3.1. tabulā.

3.1. tabula

Pacientu ar PAH un HTEPH raksturojums diagnozes noteikšanas brīdī

Parametrs	PAH	HTEPH
Pacientu skaits, n	18	8
Vecums, gadi	71,7 ± 12,2	72,8 ± 8,0
Sievietes, n (%)	13 (72)	4 (50)
ĶMI, kg/m ²	29,8 ± 6,1	27,3 ± 5,1
6MWT, m	255,2 ± 100,1	296,6 ± 155,3
NYHA klase I-II/III/IV, %	44,4/44,4/11,2	37,5/37,5/25
RAP, mmHg	5,8 ± 5,2	7,3 ± 5,8
LKSS, mmHg	65,7 ± 22,6	72,6 ± 13,6
mPAP, mmHg	38,8 ± 15,2	45,1 ± 8,9
PCWP, mmHg	10,6 ± 5,7	6,7 ± 3,6
PVR, Vuda vienības	8,1 ± 4,6	8,6 ± 3,3
CO, l/min.	4,1 ± 1,3	4,7 ± 0,9
CI, l/min./m ²	2,3 ± 0,7	2,5 ± 0,4
BNP, pg/ml	359,9 ± 248,3	607,7 ± 421,7

Parametru vērtības uzrādītas kā skaits un proporcija (%) vai kā vidējā vērtība ± standartdeviācija. BNP – B tipa nātrijurētiskais peptīds, CI – sirds minūtes indekss, CO – sirds minūtes tilpums, HTEPH – hroniska tromboliska plaušu hipertensija, ĶMI – ķermeņa masas indekss, LKSS – labā kambara sistoliskais spiediens, mPAP – vidējais plaušu artēriju spiediens, NYHA – Ņujorkas Sirds asociācija, PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija, PCWP – plaušu kapilāru ķīlšanās spiediens, PVR – pulmonālā vaskulārā rezistence, RAP – labā priekškambara spiediens, 6MWT – 6 minūšu iešanas tests.

PAH incidence 2021. gadā bija 9,5 uz 1 miljonu iedzīvotāju un 11,7 uz 1 miljonu pieaugušo iedzīvotāju. Savukārt HTEPH incidence bija 4,2 uz 1 miljonu iedzīvotāju un 5,0 uz 1 miljonu pieaugušo iedzīvotāju. PAH un HTEPH pacientu incidence pēdējo piecu gadu laikā ir apkopota 3.2. tabulā.

3.2. tabula

PAH un HTEPH pacientu incidence pēdējo piecu gadu laikā

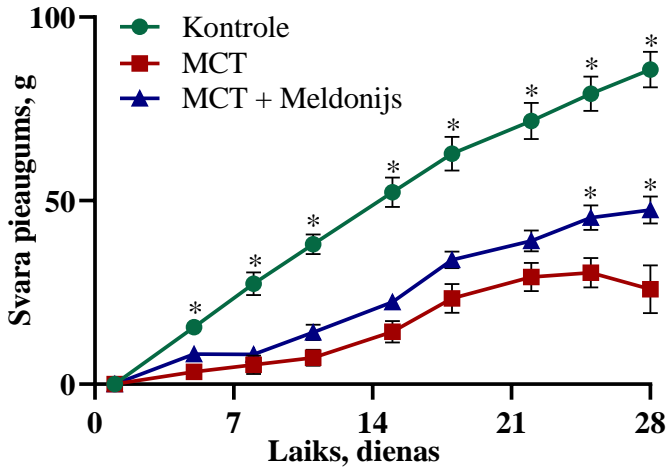
	2021	2020	2019	2018	2017
PAH incidence (uz 1 miljonu iedzīvotāju)	9,5	12,6	11,4	7,2	9,2
PAH incidence (uz 1 miljonu pieaugušo iedzīvotāju)	11,7	15,5	14,1	9,0	11,3
HTEPH incidence (uz 1 miljonu iedzīvotāju)	4,2	3,7	3,6	3,6	11,8
HTEPH incidence (uz 1 miljonu pieaugušo iedzīvotāju)	5,0	4,5	4,5	4,5	14,5

Parametru vērtības uzrādītas kā skaits. HTEPH – hroniska trombemboliska plaušu hipertensija, *hypertension*, PAH – pulmonāla arteriāla hipertensija. Tabula ir publicēta (Kigitovica et al., 2019).

3.2. Meldonija efekti preklīniskā labā kambara modelī

3.2.1. Vispārējā dzīvnieku labsajūta

Dzīvnieku veselība tika kontrolēta katru dienu. Neviens no dzīvniekiem četru nedēļu laikā nedomira. Svāra pieaugums dzīvniekiem, kas saņēma MCT, bija lēnāks, salīdzinot ar kontrolgrupas dzīvniekiem (3.1. attēls); svāra pieaugums MCT + Meldonijs grupā pēdējā nedēļā bija straujāks nekā MCT grupā. Svāra pieaugums pētījuma 28. dienā dzīvniekiem kontroles grupā, MCT un MCT + Meldonijs bija attiecīgi 86 ± 5 , 26 ± 7 un 47 ± 4 g.



3.1. attēls. Terapijas ar meldoniju efekts uz dzīvnieku svara pieaugumu

Žurkas, kas saņēma meldoniju, ievērojami ātrāk uzņēma svaru, salīdzinot ar MCT grupu. Rezultāti attēloti kā vidējā vērtība ± SEM no 10 līdz 12 žurkām. * $p < 0,05$ vs. MCT grupa, divu faktoru dispersijas analīzes metode ar Tūkija multiplo salīdzinājuma testu. MCT – monokrotalīns.

3.2.2. Meldonija efekti uz kambaru izmēru un funkciju labā kambara mazspējas modeli

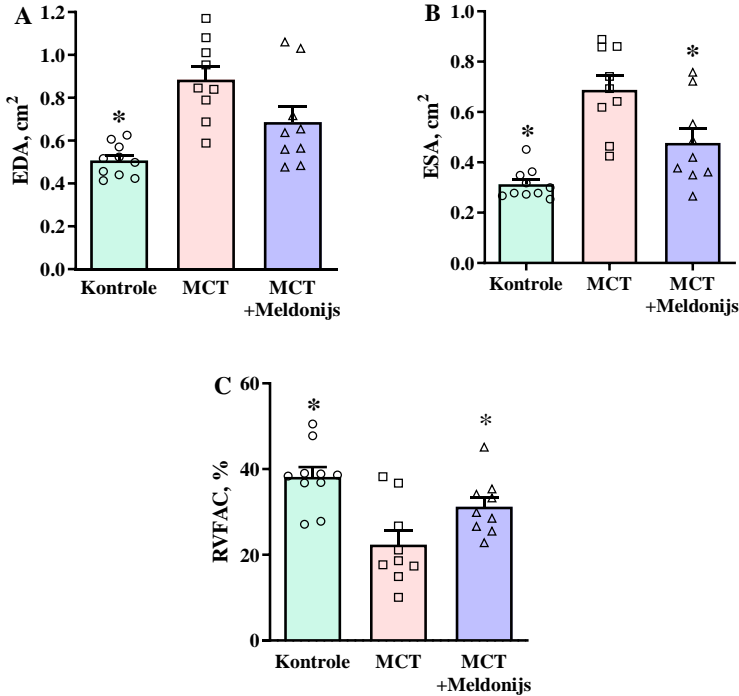
LK sistoliskais spiediens bija būtiski lielāks MCT grupā, salīdzinot ar kontroles grupu, un terapija ar meldoniju nesamazināja LK sistolisko spiedienu (3.3. tabula). MCT ievade izraisīja LK hipertrofiju, kuru raksturo labā kambara pret ķermeņa masas indekss un Fultona indekss (labais kambaris / (kreisais kambaris + starpsiena)). Terapija ar meldoniju mazināja LK hipertrofijas attīstību. Ne MCT, ne meldonijs neizmainīja kreisā kambara pret ķermeņa masas indeksu (3.3. tabula).

Meldonija efekti uz LK spiedienu, labā kambara pret ķermeņa masas indekss un kreisā kambara pret ķermeņa masas indekss

	Kontrole	MCT	MCT + Meldonijs
LKSS, mmHg	19 ± 1*	52 ± 5	41 ± 4
LK / KMI, mg/g	0,50 ± 0,01*	1,13 ± 0,06	0,88 ± 0,08*
Fultona indekss, g/g	0,27 ± 0,01*	0,53 ± 0,03	0,43 ± 0,04*
KK / KMI, mg/g	1,8 ± 0,1	2,0 ± 0,1	2,0 ± 0,1

Meldonija terapija būtiski aizkavēja LK hipertrofijas attīstību, bet neietekmēja LKSS. Rezultāti attēloti kā vidējā vērtība ± SEM no 10 līdz 12 žurkām. * $p < 0,05$ vs. MCT grupa, dispersijas analīzes metode ar Danneta testu. KK – kreisais kambaris, KMI – ķermeņa masas indekss, LK – labais kambaris, LKSS – labā kambara sistoliskais spiediens, MCT – monokrotalīns.

Ehokardiogrāfisko parametru analīze parādīja, ka MCT injekcija būtiski palielināja labā kambara laukumu diastolē (EDA) un labā kambara laukumu sistolē (ESA) (3.2. attēls A, B). Meldonija terapija aizkavēja LK dilatāciju un būtiski samazināja ESA; rezultāti liecina, ka terapija ar meldoniju samazināja arī EDA, salīdzinot ar MCT grupu. EDA vērtības kontroles, MCT un MCT + Meldonijs grupā bija attiecīgi $0,5 \pm 0,02$, $0,9 \pm 0,02$ un $0,7 \pm 0,07$ cm². ESA vērtības kontroles, MCT un MCT + Meldonijs grupā bija attiecīgi $0,3 \pm 0,02$, $0,7 \pm 0,06$ un $0,5 \pm 0,06$ cm² (3.2. attēls A, B). MCT ievade statistiski ticami samazināja LK frakcionētā laukuma izmaiņas (RVFAC) par 42 %. Meldonija četru nedēļu kurss statistiski ticami uzlaboja LK funkciju un palielināja RVFAC par 40 %, salīdzinot ar MCT grupu (3.2. attēls C).



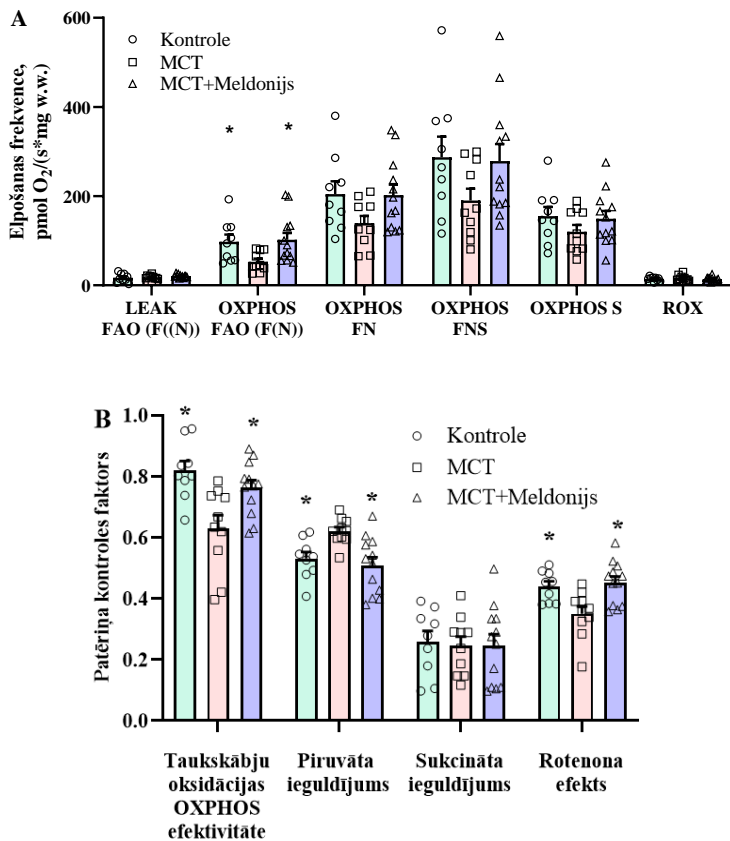
3.2. attēls. **Meldonija efekti uz (A) – labā kambara laukumu diastolē (EDA), (B) – labā kambara laukumu sistolē (ESA), (C) – LK frakcionētā laukuma izmaiņu (RVFAC)**

Terapija ar meldoniju būtiski samazināja ESA un palielināja RVFAC, salīdzinot ar MCT grupu. Rezultāti attēloti kā vidējā vērtība ± SEM no 7 līdz 10 žurkām. * $p < 0,05$ vs. MCT grupa, dispersijas analīzes metode ar Danneta testu. MCT – monokrotalīns.

3.2.3. Meldonija efekti uz mitohondriju funkciju labā kambara mazspējas modelī

MCT grupā TS oksidācijas (F(N)) atkarīgais oksidatīvās fosforilācijas (OXPHOS) stāvoklis bija būtiski samazināts par 46 % (3.3. attēls A), kas savukārt izraisīja 23 % samazinājumu TS oksidācijas atkarīgā OXPHOS sajūgšanās stāvoklī (3.3. attēls B), salīdzinot ar kontroles grupu. Neskatoties uz

piruvāta metabolisma stimulāciju, ko norāda plūsmas kontroles faktoru analīze (3.3. attēls B), MCT ordinēšana samazināja mitohondriālā elektronu pārnese ķēdes I kompleksa un ar taukskābju metabolismu (FN) un mitohondriālā elektronu pārnese ķēdes I un II kompleksa un ar taukskābju metabolismu (FNS) saistīto elpošanu OXPHOS stāvoklī (3.3. attēls A). MCT grupā tika novērota daļēja kompleksa I disfunkcija, uz ko norāda samazināts plūsmas kontroles faktors pēc rotenona terapijas (3.3. attēls B). Meldonija terapija atjaunoja TS oksidācijas atkarīgo OXPHOS sajūgšanās stāvokli un līdz ar to samazināja piruvāta metabolismu un novērsa kompleksa I disfunkciju (3.3. attēls B). Tādējādi tika uzlabots MCT + Meldonijs grupā F(N), FN un FNS atkarīgais elpošanas OXPHOS stāvoklis (3.3. attēls A). Šie rezultāti liecina, ka meldonijs normalizē mitohondriju funkciju sirdī, kuru skar PH un LKM.



3.3. attēls. Meldonija (200 mg/kg 4 nedēļas) terapijas efekti uz mitohondriju elpošanas frekvenci (A) un plūsmas kontroles faktoriem (B) LK sirds šķiedrās četras nedēļas pēc MCT infekcijas

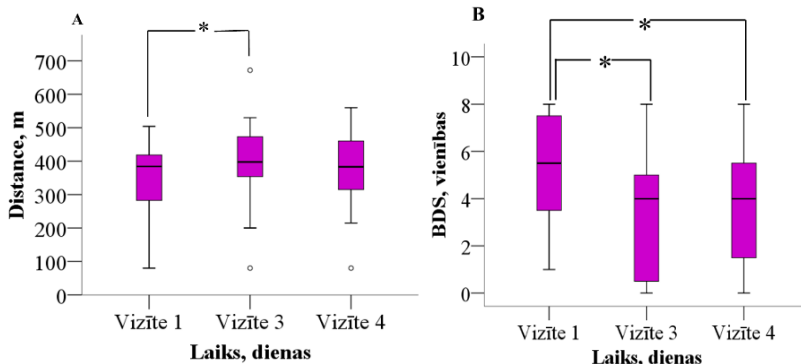
MCT injekcija izraisīja TS atkarīgo oksidatīvās fosforilēšanās nomākumu, piruvāta metabolisma stimulāciju un kompleksa I disfunkciju. Terapija ar meldoniju atjaunoja mitohondriju funkcionalitāti sirdī. Rezultāti attēloti kā vidējā vērtība ± SEM no 9 līdz 12 žurkām. * $p < 0,05$ MCT grupa, dispersijas analīzes metode ar Danneta testu.

Plūsmas kontroles faktors – katra substrāta īpatsvars elpošanas procesā, S – sukcināts, F – TS oksidācijas atkarīgais ceļš, N – NADH ceļš, LEAK – substrāta atkarīgs stāvoklis, MCT – monokrotalīns, OXPPOS – oksidatīvās fosforilēšanās atkarīgais stāvoklis, ROX – reziduālā skābekļa patēriņš.

3.3. Meldonija efekti pacientiem ar LKM

Klīniskā novērojumā tika iekļauti kopā 22 pacienti atbilstoši iekļaušanas kritērijiem laika posmā no 2021. līdz 2022. gadam. Divi pacienti atteicās no dalības pētījumā, jo nevarēja ierasties uz klātienes vizīti Covid-19 pandēmijas dēļ. Iekļauto pacientu vidū klīniskā novērojuma laikā netika konstatētas smagas blakusparādības vai citas blaknes. Pēc meldonija kursa ordinēšanas vizītē trīs pacienti atdeva meldonija iepakojumu un tika konstatēts, ka pacienti neizlaida vai nelietoja izsniegtās zāles. Vidējais pacientu vecums klīniskā novērojuma uzsākšanas sākumā bija $70,4 \pm 13,2$ gadi ar sieviešu dzimuma pārsvaru (75 %) un PAH kā pamatslimību – IPAH ($n = 14$) un CTD PAH ($n = 6$). Lielākoties skrīningvizītē FK pēc PVO bija III (65 %).

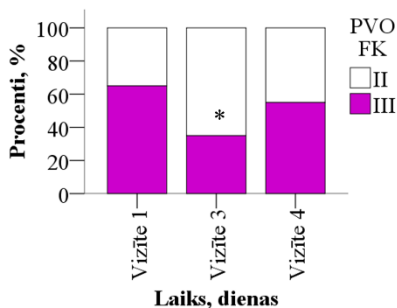
6MWT rezultātu analizē parādīja, ka pacienti nogāja garāku distanci pēc meldonija terapijas, salīdzinot ar skrīningvizītes 6MWT (3.4. attēls A). Pirms terapijas noietā distance bija $352,2 \pm 114,8$ m, bet pēc 30 dienu terapijas kursa ar meldoniju noietā distance pieauga līdz $398,9 \pm 128,5$ m ($p = 0,021$). Novērošanas perioda beigās jeb 60 dienas pēc skrīningvizītes noietā 6MWT distance bija kā skrīningvizītē ($376,7 \pm 113,8$ m, $p > 0,05$). Meldonija terapija būtiski samazināja BDS vērtību (3.4. attēls B) no sākotnējā $5,4 \pm 2,2$ uz $3,4 \pm 2,5$ ($p = 0,003$) 30. dienā, un šis efekts saglabājās arī novērošanas perioda 60. dienā ar vērtību $3,7 \pm 2,5$ ($p = 0,004$) (3.4. attēls B).



3.4. attēls. Meldonija efekts uz (A) 6MWT un (B) BDS

Grafiki uzrāda 6MWT distances pieaugumu un BDS samazinājumu pēc terapijas kursa ar meldoniju. Rezultāti attēloti kā vidējā vērtība \pm SD no 20 pacientiem; * $p < 0,05$ vs. skrīningvizītes vērtība, atkarīgo izlašu t tests 6MWT un neparametrisksais Vilkoksona tests BDS gadījumā. BDS – Borge dispoņas skala, 6MWT – 6 minūšu iešanas tests.

Trīspadsmit pacientiem (65 %) skrīningvizītē tika noteikta FK III, no tiem 65 % FK tika uzlabota uz II 30. klīniskā novērojuma dienā ($p = 0,031$), pārējiem tika noteikta FK III pēc PVO. Novērošanas perioda beigās 55 % pacientu FK pēc PVO bija 55 % ($p > 0,05$) (3.5. attēls).

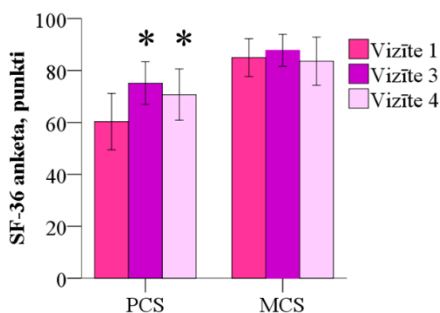


3.5. attēls. PVO FK pirms meldonija terapijas un pēc tās

Meldonija terapija uzlaboja pacientu funkcionālo klasi. Rezultāti ir uzrādīti procentuāli no 20 pacientiem, * $p < 0,05$ vs. skrīningvizīte, hī kvadrāta tests. PVO FK – Pasaules Veselības organizācijas funkcionālā klase.

Summārais SF-36 anketas punktu skaits pieauga no $72,6 \pm 17,7$ punktiem skrīningvizītē līdz $82,1 \pm 14,8$ ($p = 0,009$) 30 dienas pēc meldonija terapijas. SF-36 anketas punkti novērojuma beigās samazinājās līdz $77,1 \pm 17,7$.

SF-36 anketas mentālās komponentes kopsummas (MCS) vidējais punktu skaits bija $84,9 \pm 15,6$ pirms terapijas ar meldoniju, $87,7 \pm 13,2$ ($p > 0,05$) pēc 30 dienu terapijas kursa un $83,6 \pm 19,8$ 60. dienā ($p > 0,05$). SF-36 anketas fiziskās komponentes kopsummas (PCS) vidējais punktu skaits pirms terapijas bija $60,3 \pm 23,1$, bet 30. un 60. dienā tas samazinājās līdz $75,1 \pm 17,6$ un $70,7 \pm 21,2$ punktiem ($p < 0,05$) (3.6. attēls). Meldonija terapija uzlaboja šādus SF-36 anketas parametrus: fiziskās funkcionēšanas spējas, fiziskā veselības stāvokļa ietekme uz iesaistīšanos darbā un citās ikdienas aktivitātēs un sāpes.



3.6. attēls. SF-36 anketas mentālās komponentes kopsummas un fiziskās komponentes kopsummas vērtības pirms meldonija terapijas un pēc tās

Meldonija terapija uzlabo funkcionālo kapacitāti pacientiem, bet neietekmē MCS. Rezultāti attēloti kā vidējā vērtība no 20 pacientiem; * $p < 0,05$ vs. PCS pirms terapijas, neparametriskais Vilksokona tests. MCS – mentālās komponentes kopsumma, PCS – fiziskās komponentes kopsumma.

Mentālās komponentes kopsumma sastāv no šādiem domēniem: emocionālā veselības stāvokļa ietekme uz iesaistīšanos darba un citās ikdienas aktivitātēs, sociālā funkcija, emocionālā labsajūta un vitalitāte; neviens no šiem rādītājiem netika uzlabots pēc terapijas kursa ar meldoniju. Vispārējās veselības

domēnā arī netika novērots uzlabojums. Tādas PCS parametru vērtības kā fiziskās funkcionēšanas spējas un sāpes tika uzlabotas pēc 30 dienu terapijas kursa ar meldoniju, un arī pēc 60 dienām vērtība bija augstāka nekā skrīningvizītē ($p < 0,05$), bet fiziskā veselības stāvokļa ietekme uz iesaistīšanos darba un citās ikdienas aktivitātēs parametra vērtība bija augstāka tikai 30. dienā (3.4. tabula).

3.4. tabula

**SF-36 dzīves kvalitātes rādītāju vērtējums skrīningvizītē,
30 un 60 dienas pēc terapijas kursa ar meldoniju**

	Skrīningvizīte, punkti	Vērtējums pēc 30 dienām, punkti	Vērtējums pēc 60 dienām, punkti
Fiziskās funkcionēšanas spējas	58,0 ± 25,9	71,0 ± 23,0*	67,8 ± 25,8*
Fiziskā veselības stāvokļa ietekme uz iesaistīšanos darba un citās ikdienas aktivitātēs	60,0 ± 42,5	85,0 ± 28,6*	73,8 ± 40,1
Emocionālā veselības stāvokļa ietekme uz iesaistīšanos darba un citās ikdienas aktivitātēs	90,0 ± 26,7	95,0 ± 16,3	88,3 ± 27,1
Vitalitāte	76,5 ± 21,0	82,3 ± 15,2	76,0 ± 21,9
Emocionālā labsajūta	86,4 ± 15,9	86,2 ± 16,7	81,8 ± 17,1*
Sociālā funkcija	86,9 ± 21,6	92,5 ± 19,6	88,1 ± 23,5
Sāpes	67,5 ± 30,6	83,3 ± 24,1*	89,1 ± 16,7*
Vispārējā veselība	55,8 ± 23,2	61,3 ± 20,5	52,3 ± 23,6

Rezultāti attēloti kā vidējā vērtība ± SD no 20 pacientiem; * $p < 0,05$ vs. skrīningvizīte, neparametriskais Vilksona tests.

4. Diskusija

Promocijas darbs sniedz informāciju par divu retu slimību – PAH un HTEPH – incidenci, kas var izraisīt LKM. Kā arī tiek prezentēti dati par meldonija labvēlīgajiem efektiem uz LKM gan preklīniskā modelī, gan pacientiem ar LKM.

Gan PAH, gan HTEPH incidence pēdējo piecu gadu laikā Latvijā ir stabila un atbilst citu Eiropas valstu incidencei. Tomēr liela daļa pacientu (> 50 %) Latvijā vēl joprojām tiek diagnosticēti vēlīnā slimības stadijā ar funkcionālo klasi III un IV pēc NYHA.

Rezultāti, kas iegūti preklīniskā pētījumā, norāda, ka meldonija terapija novērš PH inducētu LKM attīstību. Meldonija terapija aizkavēja LK hipertrofijas attīstību un palielināja LK frakcionētās laukuma izmaiņas par 50 %. LK funkcijas uzlabošanās ir saistīta ar meldonija spēju uzlabot mitohondriju bioenerģētiku LK kardiomiocītos. Meldonija lietderīgie efekti preklīniskā modelī pamudināja uzsākt klīnisko novērojumu pacientiem ar hronisku LKM.

Klīniskā novērojuma rezultāti pirmo reizi vēsturē demonstrē, ka meldonija terapija būtiski uzlabo ikdienas funkcionālo kapacitāti un samazina elpas trūkumu pacientiem ar PAH inducētu hronisku LKM. Meldonija papildterapija uzlaboja Borga dispnojas skalas vērtību, kā arī objektīvu un subjektīvu fiziskās funkcionalitātes novērtējumu. Uzsākot novērojumu, 65 % pacientu tika klasificēti kā III funkcionālā klase pēc PVO, bet pēc 30 dienu meldonija terapijas III funkcionālā klase pēc PVO bija tikai 35 % pacientu. Klīniskais novērojums uzrādīja, ka meldonijs ir drošs un labi panesams pacientiem ar hronisku LKM. Smagas blakusparādības netika konstatētas klīniskā novērojuma laikā.

4.1. PAH un HTEPH incidences pasaules mērogā

Mūsdienās PAH vairs netiek uzskatīta kā slimība, kas primāri skar jaunas sievietes. Pēdējo gadu publikācijas norāda, ka lielākā daļa PAH pacientu ir vecumā virs 60 gadiem (Rådegran et al., 2016; Ling et al., 2012). Līdzīgi dati ir publicēti arī COMPERA reģistra ietvaros (Hoepfer et al., 2013). 2021. gadā dati no Latvijas PH reģistra uzrāda, ka vidējais pacientu vecums diagnozes noteikšanas brīdī ir 71 gads PAH grupā un 72 gadi HTEPH grupā. Savukārt 2018. gadā vidējais pacientu vecums bija 65 gadi PAH grupā un 64 gadi HTEPH grupā (Kigitovica et al., 2019). Latvijas PH reģistra dati, kas apkopoti laika posmā no 2007. gada 1. septembra līdz 2016. gada 31. decembrim, uzrāda, ka vidējais pacientu vecums diagnozes noteikšanas brīdī ir 65 gadi PAH grupā un 67 gadi HTEPH grupā (Skride et al., 2018). Visos minētajos laika posmos lielākā daļa pacientu (> 50 %) tika diagnosticēti vēlīnā slimības stadijā ar funkcionālo klasi III un IV pēc NYHA un īsu 6MWT noieto distanci (Kigitovica et al., 2019; Skride et al., 2018). PAH un HTEPH incidence ir relatīvi stabila kopš 2016. gada (Skride et al., 2018), tomēr netipiski augsta incidence HTEPH gadījumā tika novērota 2017. gadā. PAH un HTEPH prevalence 2016. gadā uz 1 miljonu iedzīvotāju bija atbilstoši 45,7 un 15,7 (Skride et al., 2018).

Globāli PH prevalence ir apmēram 1 %, savukārt pacientiem vecumā virs 65 gadiem tā ir līdz pat 10 %. Biežākais PH cēlonis ir sirds kreisās puses mazspēja un hroniskas plaušu slimības (Hoepfer et al., 2016). Desmitgadē no 2010. līdz 2020. gadam nacionālā PH struktūrvienība Īrijā uzskaitīja kopā 163 PAH pacientus ar ikgadējo PAH incidenci 3,11 gadījumi uz 1 miljonu iedzīvotāju. Idiopātiskās PAH incidence bija 0,63 gadījumi uz 1 miljonu iedzīvotāju (Cullivan et al., 2022). Ikgadējā PAH incidence citās Eiropas valstīs svārstās no 1,5 līdz 10,7 gadījumiem uz 1 miljonu iedzīvotāju ar minimālo incidences vērtību Portugālē un maksimālo – Čehijā (Peacock et al., 2007; Billings et al., 2019; Humbert et al., 2006; Escribano-Subias et al., 2012; Jansa

et al., 2014; Gall et al., 2017; Hoeper, Huscher, and Pittrow, 2016; Korsholm et al., 2015; Baptista et al., 2013). Kopumā incidence Latvijā ir līdzīga citām Eiropas valstīm. Augstākā incidence tika novērota laika posmā no 2007. līdz 2016. gadam ar idiopātiskās PAH incidenci 7,6 gadījumi uz 1 miljonu iedzīvotāju (Skride et al., 2018). Apkopojot iepriekš minēto, PAH ir reta slimība ar prevalenci apmēram 10–50 gadījumi uz 1 miljonu iedzīvotāju un incidenci 5–10 gadījumi uz 1 miljonu iedzīvotāju gadā (Lau et al., 2017). Literatūrā tiek aprakstīts, ka PAH galvenokārt skar sievietes un sievietēm ir labāka labā kambara funkcija, kas tiek saistīta ar labāku kopējo prognozi (Cheron et al., 2021).

4.2. Meldonija efekti uz labā kambara mazspējas attīstību monokrotālina modelī

Labā kambara disfunkciju var novērst, novēršot etioloģisko faktoru vai tieši stimulējot kambara kontraktilitāti. Pētījumos ir demonstrēts, ka LK remodelācija ir novēršama un LK funkcija var tikt uzlabota, ja samazina pulmonālo vaskulāro rezistenci (Bhat et al., 2018) vai tieši iedarbojas uz LK ar inotropiskiem medikamentiem (Tavares-Silva et al., 2017). Pieejamā terapija tiek balstīta uz etioloģisku faktoru, kas izraisa LK disfunkciju, un neefektīviem kompensatoriem mehānismiem (Houston, Brittain, and Tedford, 2023). Mūsu rezultāti uzrāda, ka MCT ievadīšana izraisa labā kambara hipertrofiju (LKH) un palielina LK masu, bet meldonija terapija samazina LK pret ķermeņa masas indeksu un Fultona indeksu, kas liecina par LKH attīstības aizkavēšanu vai reversibilitāti. Jāņem vērā, ka LK kontraktilitātes uzlabojums nebija saistīts ar plaušu artēriju vaskulāro reaktivitāti, LK spiedienu vai skābekļa piesātinājumu asinīs. Tādējādi var secināt, ka meldonijs tieši iedarbojas uz miokardu, uzlabojot enerģijas metabolismu un ventrikulāro funkciju. Šie rezultāti apliecina, ka meldonijs ir piemērots kombinētai terapijai ar medikamentiem, kas samazina

pulmonālo vaskulāro rezistenci, papildus samazinot LK remodelāciju un uzlabojot LK funkciju. Kā arī to var lietot kombinācijā ar medikamentiem, kas samazina pirmsslodzi un pēcslodzi, un kopā ar inotropiem medikamentiem.

LKM gadījumā ir patoloģiski izmainīts miokarda enerģijas metabolisms, ko raksturo TS oksidācijas samazināšanās, izmainīts oksidatīvais metabolisms un palielināta glikozes uzņemšana šūnā un glikolīze (Koop et al., 2019). Šajā pētījumā tika novērots, ka pastāv TS oksidācijas traucējumi un kompleksa I daļēja disfunkcija pēc LKM attīstības (Vilskersts et al., 2022). TS metabolisma traucējumi LKM gadījumā ir saistāmi ar samazinātu peroksisomu proliferācijas aktivējošo receptoru-alfa (PPAR α) / PPAR-gamma koaktivatoru-1alfa (PGC-1 α) ekspresiju un samazinātu dažu PGC-1 α mērķa gēnu ekspresiju, kas nepieciešami enzīmu kodēšanai, kas regulē TS oksidāciju (Gomez-Arroyo et al., 2013). Iepriekš publicētie dati liecina, ka terapija ar meldoniju aktivē PPAR α /PGC1 α ceļu, palielina gēnu ekspresiju, kas ir saistīti ar TS metabolismu, un stimulē mitohondrijos β -oksidāciju (Liepinsh et al., 2013). Meldonija terapija atjaunoja TS oksidācijas atkarīgo OXPHOS sajūgšanās stāvokli šķiedrās, kas iegūtas no LKM skartā labā kambara. To var izskaidrot ar PPAR α / PGC1 α ceļa aktivāciju. Terapija ar meldoniju samazināja TS starpproduktu uzkrāšanos, tādējādi atvieglot elektronu pārnese sistēmu (Nouws et al., 2014; Liepinsh et al., 2016) un aizsargājot mitohondriju funkciju. Tiek izteikta hipotēze, ka mitohondriju funkcijas līmenī kompleksa I veidošanās traucējumi var būt iesaistīti enerģijas metabolisma novirzē uz glikolīzi (Rafikov et al., 2015). Citā pētījumā tiek izvirzīta doma, ka mitohondriju funkcijas izmaiņas, kas tiek novērotas LKM gadījumā, ir saistītas ar kompleksa I disfunkciju (Wüst et al., 2016). Terapija ar meldoniju atjauno kompleksa I disfunkciju LK miokarda šķiedrās, tādējādi tiek atjaunota elektronu pārnese sistēmas funkcionalitāte. Līdz ar to var secināt, ka meldonija terapija atjauno LK funkciju, pasargājot TS metabolismu un kompleksa I funkciju. Iepriekš veiktie pētījumi liecina, ka LK hipertrofiju

raksturo palielināta TS oksidācija karnitīnpalmitoitransferāzes-1 (CPT-1) dēļ (Bruce et al., 2009; Singh et al., 2019). Savukārt meldonijs, kas samazina L- karnitīnu, samazina CPT-1 atkarīgo mitohondriālo TS oksidāciju, ko kompensē palielināts TS metabolisms peroksisomās (Liepinsh et al., 2013). Summārā TS oksidācijas aktivitāte tādēļ nav samazināta, un hipotētiski tas var samazināt toksiskos garķēžu TS metabolisma starpproduktus.

Metabolisma modulatoru protektīvās spējas tika pētītas arī iepriekš izmainīta enerģijas metabolisma un LK disfunkcijas gadījumā (Koop et al., 2019). Galvenais pētījumu virziens līdz šim tika vērsts uz glikozes metabolisma aktivāciju, samazinot glikolīzi. Pāreju no glikolīzes uz glikozes oksidāciju veicina piruvātdehidrogenāzes kompleksa fosforilēšanās inhibīcija vai netieša TS metabolisma inhibēšana (Koop et al., 2019). Tomēr ir eksperimentāli pierādījumi, ka LKM gadījumā TS un to metabolisma starpprodukti uzkrājas kardiomiocītos un izraisa lipotoksicitāti (Talati and Hemnes, 2015). Tādēļ TS metabolisma stimulācija ir perspektīvs mehānisms, lai uzlabotu adenozintrifosfāta (ATP) sintēzi. Līdz šim ir parādīts, ka meldonija terapija pārvirza garķēžu TS metabolismu uz peroksisomām (Dambrova et al., 2016). Mūsu rezultāti parāda, ka meldonija terapija atjaunoja TS oksidācijas atkarīgo OXPHOS sajūgšanās stāvokli līdz veselo indivīdu līmenim un uzlaboja LK funkciju. Pirmo reizi tika pierādīts, ka, atjaunojot un veicinot mitohondriju TS metabolismu labajā kambarī, var uzlabot labā kambara funkciju. TS oksidācijas pieaugums ir vairāk pietuvināts fizioloģiskam enerģijas metabolismam, salīdzinot ar glikozes oksidāciju labā kambarī, jo vairāk nekā 70 % ATP veselā labā kambara miokardā tiek producēti no TS metabolisma (Fillmore, Mori, and Lopaschuk, 2014). Jāņem vērā, ka taukskābju metabolisma veicināšana samazina lipotoksisko substāncu sintēzi. Līdz ar to var secināt, ka mitohondriju bioenerģētikas atjaunošana ir pietiekama, lai uzlabotu labā kambara funkciju.

Šobrīd ir pieejami tikai daži medikamenti, kas tieši stimulē LK funkciju un kontraktilitāti (Konstam et al., 2018). Klīniskie pētījumi uzrāda, ka terapija ar meldoniju atjauno kreisā kambara funkciju hroniskas sirds kreisā kambara mazspējas gadījumā (Statsenko, Shilina, and Turkina, 2014; Statsenko et al., 2007). Iepriekš minētie rezultāti negarantē, ka meldonijs uzlabos LK funkciju pacientiem, jo labais kambaris daudzos aspektos nav līdzīgs kreisajam kambarim; tomēr mūsu rezultāti parāda, ka meldonija terapija modificē enerģijas metabolismu LK miokardā, tādēļ tas var uzlabot LK funkciju un samazināt mirstību pacientiem no LKM. Preklīniskā pētījuma rezultāti ir būtisks pamats, lai uzsāktu klīnisko novērojumu vai pētījumu, izvērtējot, vai līdzīgi efekti pēc terapijas ar meldoniju būs pacientiem ar LKM.

4.3. Meldonija ietekme uz pacientiem ar labā kambara mazspēju

6MWT ir plaši izplatīts tests, lai izpētītu funkcionālo slodzes kapacitāti pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu plaušu slimību, it īpaši tas ir plaši lietots pacientiem ar PH un LKM (Holland et al., 2014). 6MWT rezultāti PAH pacientiem ar LKM var pieaugt, ja terapijā ordinē medikamentus, kas izmaina pulmonālo asinsvadu funkciju. Visi līdz šim klīniskajā praksē pieejamie PAH medikamenti palielina 6MWT distanci no pētījuma terapijas sākuma brīža līdz pētījuma norises beigām (Sommer et al., 2021). Terapija ar β -blokatoru nebivololu pēc 24 nedēļām palielināja 6MWT distanci, samazināja BDS vērtību un FK pacientiem (Martynyuk, Konosova, and Chazova, 2012). Šādu nebivolola efektu var izskaidrot ar tā β_2 un β_3 agonista īpašībām (Perros et al., 2015), jo citi klasiskie β -blokatori neietekmē 6MWT distanci pacientiem ar LKM (Perros et al., 2017; Andersen et al., 2015). Preklīniskā pētījuma rezultāti liecina, ka PAH inducētas LKM gadījumā meldonijs neietekmē pulmonālo vaskulāro rezistenci (Vilskersts et al., 2022). Tādēļ var pieņemt, ka iegūtie pozitīvie efekti pēc terapijas ar meldoniju ir enerģijas metabolisma modifikācijas dēļ. LKM pacientu

funkcionālais stāvoklis var tikt uzlabots, lietojot medikamentus, kas modificē enerģijas metabolismu. Pētījumā, kurā PAH pacientiem ordinēja ranolazīnu trīs mēnešus, 6MWT distance uzlabojās no 383 ± 60 m uz 419 ± 80 m, kā arī tika reģistrēts uzlabojums Kanzasas pilsētas kardiomiopātijas anketas kopsavilkuma skalā (Khan et al., 2015). Līdzīgi rezultāti tika publicēti randomizētā dubultklā placebo kontrolētā pētījumā PAH pacientiem ar trimetazidīnu: pacientiem, kuri saņēma trimetazidīnu, tika novērots funkcionālās slodzes uzlabojums (NCT03273387, 2017). Mūsu novērojumā meldonijs būtiski uzlaboja 6MWT rezultātu (no 352 ± 115 uz 399 ± 129 m) un SF-36 anketas fizisko komponenti jau pēc viena mēneša ilgas terapijas. Dažas SF-36 anketas komponentes un BDS vērtējums bija statistiski ticami labāks pat 30 dienas pēc meldonija terapijas pārtraukšanas. To var izskaidrot ar mēnešiem ilgu meldonija elimināciju (Liepinsh and Dambrova, 2016; Rabin et al., 2019) un pagarinātu meldonija atrašanos audos. Divas trešdaļas pacientu pētījumā tika iekļauti ar III FK pēc PVO, izteikti samazinātu fizisko aktivitāti un atbilstoši augstu BNP līmeni, tomēr terapija ar meldoniju būtiski uzlaboja FK pēc PVO, kas liecina, ka meldonijs uzlabo īsā laika periodā pacientu stāvokli arī smagas slimības gaitas gadījumā.

Lielākā daļa novērojuma pacientu saņēma vairāk nekā vienu medikamentu, un viņiem tika dokumentētas vairākas blakusslimības. Terapija ar meldoniju tika ordinēta kā papildterapija, tomēr tas spēja uzlabot pacientu stāvokli kopā ar pamatterapiju bez nopietnu blakusparādību reģistrācijas klīniskā novērojuma laikā. Tādējādi meldonijs var tikt droši kombinēts ar citiem medikamentiem, kas tiek ordinēti pacientiem ar LKM, kā arī tā efektivitāti neietekmē blakusslimības. Hipotētiski meldonija efekti var nebūt novērojami pacientiem, kas jau saņem vielmaiņu modulējošos medikamentus, jo enerģijas metabolisms jau ir izmainīts. Šajā klīniskajā novērojumā neviens no indivīdiem nesaņēma nekādu citu vielmaiņu modulējošo medikamentu.

Klīniskā novērojuma rezultāti uzrāda, ka meldonijs uzlabo pacientu ar LKM slodzes kapacitāti. Tomēr iepriekš publicētie rezultāti no citiem pētījumiem uzrāda, ka nav iespējams diferencēt, vai meldonija efekti ir modificētā enerģijas metabolisma dēļ miokardā, skeleta muskuļos vai abos. Tahikardija un asinsspiediena pieaugums netika novērots, pieaugot 6MWT distancei, kas netieši liecina par fiziskās tolerances palielinājumu un stabilu sirds izsviedi. Iepriekš publicētā klīniskā pētījumā, kur pacientiem ar stabilu slodzes stenokardija tika ordinēts meldonijs 12 mēnešus, pieauga kopējais slodzes laiks un laiks līdz slodzes stenokardijas klīniskām izpausmēm, kas var liecināt par modificētu enerģijas metabolismu sirds muskulī (Dzerve et al., 2010). Savukārt citā pētījumā tika uzrādīts, ka slodzes tolerance pieauga 24 nedēļas pēc terapijas ar meldoniju pacientiem ar perifēro artēriju slimību un mijklibošanu (Dzerve et al., 2011). Jādomā, ka šajā klīniskajā pētījumā slodzes tolerance ir saistāma ar uzlabotu enerģijas metabolismu skeleta muskuļos un šo muskuļu spēju tolerēt slodzi daļējas išēmijas gadījumā. Tāpat kā mūsu klīniskajā novērojumā, šeit tiek novērots, ka slodzes tolerance vēl joprojām ir labāk vienu mēnesi pēc meldonija kursa pabeigšanas (Dzerve et al., 2011). Detalizētāki pētījumi ir nepieciešami, lai precīzi noteiktu meldonija darbības vietu pacientiem ar LKM.

Dzīves kvalitāte ir kombinēts iznākums, ko veido individuāla apmierinātība fiziskā, sociālā un psiholoģiskā domēnā. Diemžēl objektīvs fiziskās funkcionēšanas uzlabojums ne vienmēr uzlabo dzīves kvalitāti (Chen, Taichman, and Doyle, 2008; Halank et al., 2013; Rival et al., 2014). SF-36 anketas vērtību uzlabojums pēc terapijas, it īpaši fiziskā funkcionēšana, var būt saistīts ar palielinātu slodzes kapacitāti (Taichman et al., 2005). Pastāv daudz viedokļu, vai dzīves kvalitātes novērtējums spēj paredzēt mirstību vai slimības progresiju. *Blok et al.* uzrādīja, ka PAH pacientiem ar iedzimtu sirdskaiti SF-36 PCS ir mirstību nosakošs faktors (Blok et al., 2015). *Mathai et al.* publicēja datus, ka SF-36 anketas vērtība ir saistīta ar pacientu ar PAH dzīvildzi (Mathai et al.,

2016). *Johansson* et al. globālā sastrēguma sirds mazspējas pētījumā demonstrēja, ka zemāks dzīves kvalitātes novērtējums ir proporcionāls augstākam nelabvēlīgo iznākumu riskam (*Johansson et al., 2021*). *Jorge* et al. salīdzināja dzīves kvalitātes rādītājus pacientiem ar sirds mazspēju un bez tās neatkarīgi no sindroma fenotipa. Tika konstatēts, ka vidējais SF-36 anketas vērtējums un funkcionālā kapacitāte pacientiem bez sirds mazspējas ir augstāks (*Jorge et al., 2017*). Šeit var izvirzīt hipotēzi, ka terapija ar meldoniju pozitīvi ietekmē SF-36 anketas fizikālo apakšskalu vērtības, pietuvinot tās vispārējai populācijai, tādējādi mazinot sirds mazspējas pacientu augsto mirstības risku primārās slimības dēļ.

2011. gadā SF-36 anketa tika izmantota, lai noteiktu ar veselību saistītās dzīves kvalitātes novērtējumu Latvijas populācijā (*Ivanovs, Eksteina, and Viksna, 2011*). Fiziskās funkcionēšanas spēja, fiziskā veselības stāvokļa ietekme uz iesaistīšanos darba un citās ikdienas aktivitātēs, sāpes ķermenī un vispārējā veselības stāvokļa parametri ir būtiski samazināti LKM pacientu grupā, salīdzinot ar vispārējās populācijas datiem. Terapijas ar meldoniju rezultātā pieauga SF-36 anketas apakšskalu vērtējums, kas saistīts ar palielinātu slodzes kapacitāti, tādēļ pacienti ar LKM varēja veikt plašāka spektra ikdienas aktivitātes. Emocionālā stāvokļa parametri bija līdzīgi vispārējai populācijai, tomēr jāņem vērā, ka 55 % LKM pacientu ikdienā lieto psihofarmakoloģiskos medikamentus, kas var uzlabot viņu emocionālo labsajūtu. Meldonija ordinēšana vēl vairāk pietuvināja pacientu ar LKM SF-36 anketas vērtības vispārējai populācijai.

Klīniskā novērojuma ierobežojumi ir relatīvi īss novērojuma laiks (60 dienas), it īpaši, ņemot vērā slimības hronisko gaitu. Klīniskajā novērojumā nav placebo kontroles grupas. Novērotie rezultāti var būt kombinēts efekts no PAH specifiskas terapijas un sirds mazspējas terapijas, un meldonija. Tomēr pacients pirms iekļaušanas klīniskajā novērojumā saņēma stabilu terapiju trīs

mēnešus bez funkcionālo parametru uzlabojuma. Vēl viens ierobežojums ir mazs iekļauto indivīdu skaits, tomēr kopējā slimības prevalence ir zema, un pacienti, kas tika iekļauti klīniskajā novērojumā no nacionālā PH reģistra, atspoguļo vidējo pacientu ar PAH inducētu LKM. Turpmāk nepieciešams veikt klīnisko pētījumu ar kontroles grupu, lai izvērtētu meldonija efektivitāti un drošību garākā laika periodā, kā arī izpētītu mehānismu un darbības vietu, kā tieši meldonijs ietekmē LK funkciju.

Secinājumi

Iegūtie rezultāti apstiprina izvirzīto hipotēzi, ka meldonijs atjauno mitohondriju bioenerģētiku labā kambara kardiomiocītos un uzlabo labā kambara funkciju, kā arī uzlabo vispārējo fizisko labsajūtu gan eksperimentālā modelī žurkās, gan pacientiem ar LKM.

1. Gan PAH, gan HTEPH incidence pēdējo piecu gadu laikā Latvijā ir stabila un atbilst citu Eiropas valstu incidencei. Tomēr liela daļa pacientu (> 50 %) Latvijā vēl joprojām tiek diagnosticēti vēlīnā slimības stadijā.
2. Meldonija terapija novērš LKM attīstību eksperimentālā modelī, uzlabojot mitohondriju bioenerģētiku. Mitohondriju enerģijas metabolisma modulatori ir potenciāla terapijas iespēja LKM gadījumā.
3. Meldonija terapija palielina funkcionālo kapacitāti un samazina elpas trūkumu pacientiem ar hronisku LKM. Terapija ar meldoniju pacientiem ir droša un labi panesama.

Priekšlikumi

Agrīna PAH un HTEPH diagnostika un ārstēšana novērš LKM. Terapijas ordinēšana agrīnā slimības stadijā varētu uzlabot pacientu dzīvildzi, būtu lielāks un, iespējams, pacientiem labāks terapeitiskais efekts, kā arī tiktu aizkavēta LKM attīstība.

Meldonija izraisītas metabolisma izmaiņas kardiomiocītos uzrāda pozitīvu efektu uz mitohondriju bioenerģētiku un vispārējo LK funkciju. Meldonija labvēlīgā ietekme uz LK ir droša klīniskajā praksē bez nopietnu blakusparādību fiksēšanas. Meldonijs kombinācijā ar pamatslimības terapiju uzlabo dzīves kvalitāti un funkcionālo kapacitāti pacientiem ar hronisku LKM.

Dzīves kvalitātes anketa ir vērtīgs instruments, lai izvērtētu LKM terapiju, īpaši uzrādot uzlabojumu fiziskos domēnos. Tomēr ir svarīgi validēt šo subjektīvo atradi ar objektīvām klīniskām izmaiņām.

Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu

Publikācijas:

1. Kigitovica, D., Rusa, E., Rudzītis, A., Skride, A. 2022. Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension incidence in Latvia in 2021 according to the new definition. *Eur J Intern Med.* 106:152-153. Doi:10.1016/j.ejim.2022.08.030
2. Vilskersts, R., Kigitovica, D., Korzh, S. et al. 2021. Protective Effects of Meldonium in Experimental Models of Cardiovascular Complications with a Potential Application in COVID-19. *Int J Mol Sci.* 23(1):45. Published 2021 Dec 21. Doi:10.3390/ijms23010045
3. Kigitovica, D., Dzirnīeks, K., Lejnieks, A., Dambrova, M., Skride, A., Vilskersts, R. Meldonium improves functional capacity in patients with right heart failure. *Submitted.*
4. Kauliņš, R., Rudzītis, A., Lejnieks, A., Kigitoviča, D., Skride, A. 2023. Baseline Clinical Characteristics and Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Patients in Latvia, 2019–2020. *Medicina (Kaunas).* 59(8):1426. Published 2023 Aug 6. doi:10.3390/medicina59081426
5. Kigitovica, D., Sablinskis, M., Sablinskis, K., Rudzītis, A., Skride, A. 2019. Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension incidence in Latvia in 2018. *Eur J Intern Med.* 65:e9-e10. doi:10.1016/j.ejim.2019.04.022

Ziņojumi un tēzes:

1. Kigitovica, D., Korzh, S., Videja, M., Vilks, K., Makrečka-Kuka, M., Liepiņš, E., Skride, A., Dambrova, M., Vilskersts, R. *Meldonium Therapy Improves the Right Ventricle Function.* 4th Baltic Pulmonary Hypertension Conference, Riga, Latvia: 1st Place Award Certificate.
2. Kigitovica, D., Dzirnīeks, K., Sablinskis, M., Lejnieks, A., Vilskersts, R. & Skride, A. *Meldonium increases functional capacity of patients with chronic right ventricular failure.* In: *Medicina (Kaunas).* 59, 2, 212. RSU Research week 2023: Knowledge for Use in Practice, Riga, Latvia.
3. Kigitoviča, D., Korzh, S., Vidējā, M., Vilks, K., Makrečka-Kuka, M., Liepiņš, E., Skride, A., Dambrova, M. & Vilškersts, R. *Meldonium improves functioning of the right ventricle and mitochondrial bioenergetics in experimental model of pulmonary hypertension.* In: 24 Mar 2021, 139. RSU Research week 2021: Knowledge for Use in Practice, Riga, Latvia.
4. Vilškersts, R., Kigitoviča, D., Korzh, S., Vidējā, M., Vilks, K., Makrečka-Kuka, M., Liepiņš, E., Skride, A. & Dambrova, M. *Targeting*

mitochondrial bioenergetics as a therapeutic strategy for cardiopulmonary complications related to COVID-19. In Mar 2021, 173.
RSU Research week 2021: Knowledge for Use in Practice, Riga, Latvia.

Apbalvojumi zinātnē:

L'Oréal Baltic, in cooperation with the Baltic Academies of Sciences and the UNESCO National Commissions, Award for Women in Science, 2021.

Literatūras saraksts

1. Andersen, S., Andersen, A., de Man, F. S., Nielsen-Kudsk, J. E. 2015. Sympathetic nervous system activation and β -adrenoceptor blockade in right heart failure. *European Journal of Heart Failure*. doi:10.1002/ejhf.253
2. Archer, S. L., Fang, Y. H., Ryan, J. J., Piao, L. 2013. Metabolism and bioenergetics in the right ventricle and pulmonary vasculature in pulmonary hypertension. *Pulmonary Circulation*. 3(1). doi:10.4103/2045-8932.109960
3. Baptista, R., Meireles, J., Agapito, A., Castro, G., Marinho Da Silva, A., Shiang, T., Gonçalves, F., Robalo-Martins, S., Nunes-Diogo, A., Reis, A. 2013. Pulmonary hypertension in Portugal: First data from a nationwide registry. *BioMed Research International*. doi:10.1155/2013/489574
4. Bhat, L., Hawkinson, J., Cantillon, M., Reddy, D. G., Bhat, S. R., Laurent, C. E., Bouchard, A., Biernat, M., Salvail, D. 2018. Evaluation of the effects of RP5063, a novel, multimodal, serotonin receptor modulator, as single-agent therapy and co-administrated with sildenafil, bosentan, and treprostinil in a monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension rat model. *European Journal of Pharmacology*. 827. doi:10.1016/j.ejphar.2018.02.017
5. Billings, C. G., Lewis, R., Hurdman, J. A., Condliffe, R., Elliot, C. A., Thompson, A. A. R., Smith, I. A., Austin, M., Armstrong, I. J., Hamilton, N., Charalampopoulos, A., Sabroe, I., Swift, A. J., Rothman, A. M., Wild, J. M., Lawrie, A., Waterhouse, J. C., Kiely, D. G. 2019. The incremental shuttle walk test predicts mortality in non-group 1 pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. *Pulmonary Circulation*. 9(2). doi:10.1177/2045894019848649
6. Blok, I. M., van Riel, A. C. M. J., Schuurings, M. J., Duffels, M. G., Vis, J. C., van Dijk, A. P. J., Hoendermis, E. S., Mulder, B. J. M., Bouma, B. J. 2015. Decrease in quality of life predicts mortality in adult patients with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Netherlands Heart Journal*. 23(5). doi:10.1007/s12471-015-0666-9
7. Bruce, C. R., Hoy, A. J., Turner, N., Watt, M. J., Allen, T. L., Carpenter, K., Cooney, G. J., Febbraio, M. A., Kraegen, E. W. 2009. Overexpression of carnitine palmitoyltransferase-1 in skeletal muscle is sufficient to enhance fatty acid oxidation and improve high-fat diet-induced insulin resistance. *Diabetes*. 58(3). doi:10.2337/db08-1078
8. Chen, H., Taichman, D. B., Doyle, R. L. 2008. Health-related quality of life and patient-reported outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 5. doi:10.1513/pats.200802-020SK
9. Cheron, C., McBride, S. A., Antigny, F., Girerd, B., Chouchana, M., Chaumais, M. C., Jaïs, X., Bertoletti, L., Sitbon, O., Weatherald, J., Humbert, M., Montani, D. 2021. Sex and gender in pulmonary arterial hypertension. *European*

10. Condon, D. F., Nickel, N. P., Anderson, R., Mirza, S., de Jesus Perez, V. A. 2019. The 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension: what's old is new. *F1000Research*. doi:10.12688/f1000research.18811.1
11. Crapo, R. O., Casaburi, R., Coates, A. L., Enright, P. L., MacIntyre, N. R., McKay, R. T., Johnson, D., Wanger, J. S., Zeballos, R. J., Bittner, V., Mottram, C. 2002. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. doi:10.1164/ajrccm.166.1.at1102
12. Cullivan, S., Lennon, D., Meghani, S., Minnock, C., McCullagh, B., Gaine, S. 2022. Incidence and outcomes of pulmonary hypertension in the Ireland. *BMJ Open Respiratory Research*. 9(1). doi:10.1136/bmjresp-2022-001272
13. Dambrova, M., Makrecka-Kuka, M., Vilskersts, R., Makarova, E., Kuka, J., Liepinsh, E. 2016. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. *Pharmacological Research*. doi:10.1016/j.phrs.2016.01.019
14. Dzerve, V., Matisone, D., Pozdnyakov, Y., Oganov, R. 2010. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long term clinical trial. *Seminars in Cardiovascular Medicine*. 16(3).
15. Dzerve, V., Matisone, D., Kukulis, I., Romanova, J., Putane, L., Grabauskiene, V., Skarda, I., Berzina, D., Strautmanis, J. 2005. Mildronate improves peripheral circulation in patients with chronic heart failure: results of clinical trial (the first report). *Seminars in Cardiology*. 11(2), 56–64.
16. Dzerve, V., Matisone, D., Kukulis, I., Mintale, I., Lietuvielis, L., Krievins, D., Lacis, A., Mednis, G., Rits, J., Gedins, M., Kisis, K., Aleksandrovics, V., Kovalovs, S. 2011. Partial inhibition of fatty acid oxydation increases the exercise tolerance of patients with peripheral arterial disease: the Mildronate Study. *Seminars in Cardiovascular Medicine*. 17(3), 1–8.
17. Escribano-Subias, P., Blanco, I., López-Meseguer, M., Lopez-Guarch, C. J., Roman, A., Morales, P., Castillo-Palma, M. J., Segovia, J., Gómez-Sanchez, M. A., Barbera, J. A. 2012. Survival in pulmonary hypertension in Spain: Insights from the Spanish registry. *European Respiratory Journal*. 40(3). doi:10.1183/09031936.00101211
18. Fang, Y. H., Piao, L., Hong, Z., Toth, P. T., Marsboom, G., Bache-Wiig, P., Rehman, J., Archer, S. L. 2012. Therapeutic inhibition of fatty acid oxidation in right ventricular hypertrophy: Exploiting Randle's cycle. *Journal of Molecular Medicine*. 90(1). doi:10.1007/s00109-011-0804-9
19. Fillmore, N., Mori, J., Lopaschuk, G. D. 2014. Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischaemic heart disease and diabetic cardiomyopathy. *British Journal of Pharmacology*. doi:10.1111/bph.12475

20. Fowler, E. D., Hauton, D., Boyle, J., Egginton, S., Steele, D. S., White, E. 2019. Energy metabolism in the failing right ventricle: Limitations of oxygen delivery and the creatine kinase system. *International Journal of Molecular Sciences*. 20(8). doi:10.3390/ijms20081805
21. Galiè, N., McLaughlin, V. V., Rubin, L. J., Simonneau, G. 2019. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *European Respiratory Journal*. 53. doi:10.1183/13993003.02148-2018
22. Gall, H., Felix, J. F., Schneck, F. K., Milger, K., Sommer, N., Voswinckel, R., Franco, O. H., Hofman, A., Schermuly, R. T., Weissmann, N., Grimminger, F., Seeger, W., Ghofrani, H. A. 2017. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 36(9). doi:10.1016/j.healun.2017.02.016
23. Gomez-Arroyo, J., Mizuno, S., Szczepanek, K., Van Tassel, B., Natarajan, R., Dos Remedios, C. G., Drake, J. I., Farkas, L., Kraskauskas, D., Wijesinghe, D. S., Chalfant, C. E., Bigbee, J., Abbate, A., Lesnefsky, E. J., Bogaard, H. J., Voelkel, N. F. 2013. Metabolic gene remodeling and mitochondrial dysfunction in failing right ventricular hypertrophy secondary to pulmonary arterial hypertension. *Circulation: Heart Failure*. 6(1). doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.966127
24. Guarnieri, C., Muscari, C. 1990. Beneficial effects of trimetazidine on mitochondrial function and superoxide production in the cardiac muscle. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 4(4 Supplement). doi:10.1007/BF00051282
25. Guarnieri, C., Muscari, C. 1988. Beneficial effects of trimetazidine on mitochondrial function and superoxide production in the cardiac muscle of monocrotaline-treated rats. *Biochemical Pharmacology*. 37(24). doi:10.1016/0006-2952(88)90338-3
26. Halank, M., Einsle, F., Lehman, S., Bremer, H., Ewert, R., Wilkens, H., Meyer, F. J., Grünig, E., Seyfarth, H. J., Kolditz, M., Wieder, G., Höffken, G., Köllner, V. 2013. Exercise capacity affects quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Lung*. 191(4). doi:10.1007/s00408-013-9472-6
27. Han, Y., Forfia, P., Vaidya, A., Mazurek, J. A., Park, M. H., Ramani, G., Chan, S. Y., Waxman, A. B. 2021. Ranolazine Improves Right Ventricular Function in Patients With Precapillary Pulmonary Hypertension: Results From a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Cardiac Failure*. 27(2). doi:10.1016/j.cardfail.2020.10.006
28. Hoepfer, M. M., Huscher, D., Ghofrani, H. A., Delcroix, M., Distler, O., Schweiger, C., Grunig, E., Staehler, G., Rosenkranz, S., Halank, M., Held, M., Grohé, C., Lange, T. J., Behr, J., Klose, H., Wilkens, H., Filusch, A., Germann, M., Ewert, R., Seyfarth, H. J., Olsson, K. M., Opitz, C. F., Gaine, S. P., Vizza, C. D., Vonk-Noordegraaf, A., Kaemmerer, H., Gibbs, J. S. R., Pittrow, D. 2013. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension:

Results from the COMPERA registry. *International Journal of Cardiology*. 168(2). doi:10.1016/j.ijcard.2012.10.026

29. Hoeper, M. M., Humbert, M., Souza, R., Idrees, M., Kawut, S. M., Sliwa-Hahnle, K., Jing, Z. C., Gibbs, J. S. R. 2016. A global view of pulmonary hypertension. *The Lancet Respiratory Medicine*. doi:10.1016/S2213-2600(15)00543-3
30. Hoeper, M. M., Huscher, D., Pittrow, D. 2016. Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. *International Journal of Cardiology*. 203. doi:10.1016/j.ijcard.2015.11.001
31. Holland, A. E., Spruit, M. A., Troosters, T., Puhan, M. A., Pepin, V., Saey, D., McCormack, M. C., Carlin, B. W., Sciruba, F. C., Pitta, F., Wanger, J., MacIntyre, N., Kaminsky, D. A., Culver, B. H., Reville, S. M., Hernandez, N. A., Andrianopoulos, V., Camillo, C. A., Mitchell, K. E., Lee, A. L., Hill, C. J., Singh, S. J. 2014. An official European respiratory society/American thoracic society technical standard: Field walking tests in chronic respiratory disease. *European Respiratory Journal*. 44(6). doi:10.1183/09031936.00150314
32. Houston, B. A., Brittain, E. L., Tedford, R. J. 2023. Right Ventricular Failure. *The New England journal of medicine*. 388(12), 1111–1125. doi:10.1056/NEJMra2207410
33. Humbert, M., Sitbon, O., Chaouat, A., Bertocchi, M., Habib, G., Gressin, V., Yaici, A., Weitzenblum, E., Cordier, J. F., Chabot, F., Dromer, C., Pison, C., Reynaud-Gaubert, M., Haloun, A., Laurent, M., Hachulla, E., Simonneau, G. 2006. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 173(9), 1023–1030. doi:10.1164/rccm.200510-1668OC
34. Ivanovs, A., Eksteina, I., Viksna, L. 2011. Normative data of the population of Latvia for the SF-36 (The short Form 36) Health Survey. *RSU Collection of Scientific Papers*. 149–160.
35. Jansa, P., Jarkovsky, J., Al-Hiti, H., Popelova, J., Ambroz, D., Zatocil, T., Votavova, R., Polacek, P., Maresova, J., Aschermann, M., Brabec, P., Dusek, L., Linhart, A. 2014. Epidemiology and long-term survival of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic: A retrospective analysis of a nationwide registry. *BMC Pulmonary Medicine*. 14(1). doi:10.1186/1471-2466-14-45
36. Johansson, I., Joseph, P., Balasubramanian, K., McMurray, J. J. V., Lund, L. H., Ezekowitz, J. A., Kamath, D., Alhabib, K., Bayes-Genis, A., Budaj, A., Dans, A. L. L., Dzudie, A., Probstfield, J. L., Fox, K. A. A., Karaye, K. M., Makubi, A., Fukakusa, B., Teo, K., Temizhan, A., Wittlinger, T., Maggioni, A. P., Lanus, F., Lopez-Jaramillo, P., Silva-Cardoso, J., Sliwa, K., Dokainish, H., Grinvalds, A., McCready, T., Yusuf, S. 2021. Health-Related Quality of Life and Mortality in Heart Failure The Global Congestive Heart Failure Study of 23000 Patients From 40 Countries. *Circulation*. 143(22).

37. Jorge, A. J. L., Rosa, M. L. G., Correia, D. M. da S., Martins, W. de A., Ceron, D. M. M., Coelho, L. C. F., Soussume, W. S. N., Kang, H. C., Moscovitch, S. D., Mesquita, E. T. 2017. Evaluation of Quality of Life in Patients with and without Heart Failure in Primary Care. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. doi:10.5935/abc.20170123
38. Khan, S. S., Cuttica, M. J., Beussink-Nelson, L., Kozyleva, A., Sanchez, C., Mkrdichian, H., Selvaraj, S., Dematte, J. E., Lee, D. C., Shah, S. J. 2015. Effects of ranolazine on exercise capacity, right ventricular indices, and hemodynamic characteristics in pulmonary arterial hypertension: A pilot study. *Pulmonary Circulation*. 5(3). doi:10.1086/682427
39. Kigitovica, D., Sablinskis, M., Sablinskis, K., Rudzitis, A., Skride, A. 2019. Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension incidence in Latvia in 2018. *European Journal of Internal Medicine*. doi:10.1016/j.ejim.2019.04.022
40. Kilkenny, C., Browne, W., Cuthill, I. C., Emerson, M., Altman, D. G. 2010, August. Animal research: Reporting in vivo experiments: The ARRIVE guidelines. *British Journal of Pharmacology*. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.00872.x
41. Konstam, M. A., Kiernan, M. S., Bernstein, D., Bozkurt, B., Jacob, M., Kapur, N. K., Kociol, R. D., Lewis, E. F., Mehra, M. R., Pagani, F. D., Raval, A. N., Ward, C., American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia 2018. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 137(20), e578–e622.
42. Koop, A. M. C., Bossers, G. P. L., Ploegstra, M. J., Hagdorn, Q. A. J., Berger, R. M. F., Silljé, H. H. W., Bartelds, B. 2019. Metabolic Remodeling in the Pressure-Loaded Right Ventricle: Shifts in Glucose and Fatty Acid Metabolism – A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*. doi:10.1161/JAHA.119.012086
43. Korsholm, K., Andersen, A., Kirkfeldt, R. E., Hansen, K. N., Mellekjær, S., Nielsen-Kudsk, J. E. 2015. Survival in an incident cohort of patients with pulmonary arterial hypertension in Denmark. *Pulmonary Circulation*. 5(2). doi:10.1086/681270
44. Kuka, J., Vilskersts, R., Cirule, H., Makrecka, M., Pugovics, O., Kalvinsh, I., Dambrova, M., Liepinsh, E. 2012. The Cardioprotective Effect of Mildronate is Diminished After Co-Treatment With l-Carnitine. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 17(2). doi:10.1177/1074248411419502
45. Lahm, T., McCaslin, C. A., Wozniak, T. C., Ghumman, W., Fadl, Y. Y., Obeidat, O. S., Schwab, K., Meldrum, D. R. 2010. Medical and surgical

treatment of acute right ventricular failure. *Journal of the American College of Cardiology*. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.046

46. Lau, E. M. T., Giannoulataou, E., Celermajer, D. S., Humbert, M. 2017. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nature Reviews Cardiology*. doi:10.1038/nrcardio.2017.84
47. Liepinsh, E., Skapare, E., Kuka, J., Makrecka, M., Cirule, H., Vavers, E., Sevostjanovs, E., Grinberga, S., Pugovics, O., Dambrova, M. 2013. Activated peroxisomal fatty acid metabolism improves cardiac recovery in ischemia-reperfusion. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 386(6). doi:10.1007/s00210-013-0849-0
48. Liepinsh, E., Makrecka-Kuka, M., Volska, K., Kuka, J., Makarova, E., Antone, U., Sevostjanovs, E., Vilskersts, R., Strods, A., Tars, K., Dambrova, M. 2016. Long-chain acylcarnitines determine ischaemia/reperfusion-induced damage in heart mitochondria. *Biochemical Journal*. 473(9). doi:10.1042/BCJ20160164
49. Liepinsh, E., Dambrova, M. 2016. The unusual pharmacokinetics of meldonium: Implications for doping. *Pharmacological Research*. doi:10.1016/j.phrs.2016.05.029
50. Ling, Y., Johnson, M. K., Kiely, D. G., Condliffe, R., Elliot, C. A., Gibbs, J. S. R., Howard, L. S., Pepke-Zaba, J., Sheares, K. K. K., Corris, P. A., Fisher, A. J., Lordan, J. L., Gaine, S., Coghlan, J. G., Wort, S. J., Gatzoulis, M. A., Peacock, A. J. 2012. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: Results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 186(8). doi:10.1164/rccm.201203-0383OC
51. Makrecka-Kuka, M., Korzh, S., Videja, M., Vilskersts, R., Sevostjanovs, E., Zharkova-Malkova, O., Arsenyan, P., Kuka, J., Dambrova, M., Liepinsh, E. 2020. Inhibition of CPT2 exacerbates cardiac dysfunction and inflammation in experimental endotoxaemia. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 24(20). doi:10.1111/jcmm.15809
52. Martynyuk, T. V., Konosova, I. D., Chazova, I. E. 2012. Use of nebivolol in patients with idiopathic pulmonary hypertension: Results of the pilot study. *Terapevticheskii Arkhiv*. 84(12).
53. Mathai, S. C., Suber, T., Khair, R. M., Kolb, T. M., Damico, R. L., Hassoun, P. M. 2016. Health-related quality of life and survival in pulmonary arterial hypertension. *Annals of the American Thoracic Society*. 13(1). doi:10.1513/AnnalsATS.201412-572OC
54. Mathew, R., Zeballos, G. A., Tun, H., Gewitz, M. H. 1995. Role of nitric oxide and endothelin-1 in monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Cardiovascular Research*. 30(5). doi:10.1016/S0008-6363(95)00108-5
55. McGrath, J. C., Drummond, G. B., McLachlan, E. M., Kilkenny, C.,

- Wainwright, C. L. 2010, August. Editorial: Guidelines for reporting experiments involving animals: The ARRIVE guidelines. *British Journal of Pharmacology*. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.00873.x
56. Mehra, M. R., Park, M. H., Landzberg, M. J., Lala, A., Waxman, A. B. 2014. Right heart failure: Toward a common language. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. doi:10.1016/j.healun.2013.10.015
 57. Nakazawa, H., Hori, M., Ozaki, H., Karaki, H. 1999. Mechanisms underlying the impairment of endothelium-dependent relaxation in the pulmonary artery of monocrotaline-induced pulmonary hypertensive rats. *British Journal of Pharmacology*. 128(5). doi:10.1038/sj.bjp.0702878
 58. NCT03273387 2017. The Role of Trimetazidine on Right Ventricle Function in Pulmonary Arterial Hypertension in National Cardiovascular Center Harapan Kita Hospital.
 59. Nouws, J., Te Brinke, H., Nijtmans, L. G., Houten, S. M. 2014. ACAD9, a complex assembly factor with a moonlighting function in fatty acid oxidation deficiencies. *Human Molecular Genetics*. 23(5). doi:10.1093/hmg/ddt521
 60. Paffett, M. L., Lucas, S. N., Campen, M. J. 2012. Resveratrol reverses monocrotaline-induced pulmonary vascular and cardiac dysfunction: A potential role for atrogin-1 in smooth muscle. *Vascular Pharmacology*. 56(1–2). doi:10.1016/j.vph.2011.11.002
 61. Peacock, A. J., Murphy, N. F., McMurray, J. J., Caballero, L., Stewart, S. 2007. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 30(1), 104–109. doi:10.1183/09031936.00092306
 62. Perros, F., Ranchoux, B., Izikki, M., Bentebbal, S., Happé, C., Antigny, F., Jourdon, P., Dorfmueller, P., Lecerf, F., Fadel, E., Simonneau, G., Humbert, M., Bogaard, H. J., Eddahibi, S. 2015. Nebivolol for improving endothelial dysfunction, pulmonary vascular remodeling, and right heart function in pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 65(7). doi:10.1016/j.jacc.2014.11.050
 63. Perros, F., de Man, F. S., Bogaard, H. J., Antigny, F., Simonneau, G., Bonnet, S., Provencher, S., Galiè, N., Humbert, M. 2017. Use of β -Blockers in Pulmonary Hypertension. *Circulation: Heart Failure*. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003703
 64. Prins, K. W., Thenappan, T., Weir, E. K., Kalra, R., Pritzker, M., Archer, S. L. 2019. Repurposing medications for treatment of pulmonary arterial hypertension: What's old is new again. *Journal of the American Heart Association*. doi:10.1161/JAHA.118.011343
 65. Prisco, S. Z., Thenappan, T., Prins, K. W. 2020. Treatment Targets for Right Ventricular Dysfunction in Pulmonary Arterial Hypertension. *JACC: Basic to Translational Science*. doi:10.1016/j.jacbs.2020.07.011

66. Rabin, O., Uiba, V., Miroshnikova, Y., Zabelin, M., Samoylov, A., Karkischenko, V., Semyonov, S., Astrelina, T., Razinkin, S. 2019. Meldonium long-term excretion period and pharmacokinetics in blood and urine of healthy athlete volunteers. *Drug Testing and Analysis*. 11(4). doi:10.1002/dta.2521
67. Rådegran, G., Kjellström, B., Ekmehag, B., Larsen, F., Rundqvist, B., Blomquist, S. B., Gustafsson, C., Hesselstrand, R., Karlsson, M., Kornhall, B., Nisell, M., Persson, L., Ryfstenius, H., Selin, M., Ullman, B., Wall, K., Wikström, G., Willehadson, M., Jansson, K. 2016. Characteristics and survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000–2014. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 50(4). doi:10.1080/14017431.2016.1185532
68. Rafikov, R., Sun, X., Rafikova, O., Louise Meadows, M., Desai, A. A., Khalpey, Z., Yuan, J. X. J., Fineman, J. R., Black, S. M. 2015. Complex I dysfunction underlies the glycolytic switch in pulmonary hypertensive smooth muscle cells. *Redox Biology*. 6. doi:10.1016/j.redox.2015.07.016
69. Ren, X., Johns, R. A., Gao, W. D. 2019. Right heart in pulmonary hypertension: from adaptation to failure. *Pulmonary Circulation*. doi:10.1177/2045894019845611
70. Rival, G., Lacasse, Y., Martin, S., Bonnet, S., Provencher, S. 2014. Effect of pulmonary arterial hypertension-specific therapies on health-related quality of life a systematic review. *Chest*. 146(3). doi:10.1378/chest.13-2634
71. Singh, N., Shafiq, M., Jagavelu, K., Hanif, K. 2019. Involvement of fatty acid synthase in right ventricle dysfunction in pulmonary hypertension. *Experimental Cell Research*. 383(2). doi:10.1016/j.yexcr.2019.111569
72. Skride, A., Sablinskis, K., Lejnieks, A., Rudzitis, A., Lang, I. 2018. Characteristics and survival data from Latvian pulmonary hypertension registry: comparison of prospective pulmonary hypertension registries in Europe. *Pulmonary Circulation*. 8(3). doi:10.1177/2045894018780521
73. Sommer, N., Ghofrani, H. A., Pak, O., Bonnet, S., Provencher, S., Sitbon, O., Rosenkranz, S., Hoeper, M. M., Kiely, D. G. 2021. Current and future treatments of pulmonary arterial hypertension. *British Journal of Pharmacology*. doi:10.1111/bph.15016
74. Statsenko, M. E., Shilina, N. N., Turkina, S. V. 2014. Use of meldonium in the combination treatment of patients with heart failure in the early postinfarction period. *Terapevticheskii Arkhiv*. 86(4).
75. Statsenko, M. E., Belenkova, S. V., Sporova, O. E., Shilina, N. N. 2007. The use of mildronate in combined therapy of postinfarction chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Klinicheskaja meditsina*. 85(7).
76. Sun, X. Q., Zhang, R., Zhang, H. D., Yuan, P., Wang, X. J., Zhao, Q. H., Wang, L., Jiang, R., Bogaard, H. J., Jing, Z. C. 2016. Reversal of right ventricular remodeling by dichloroacetate is related to inhibition of mitochondria-dependent apoptosis. *Hypertens Res*. 39(5).

77. Taichman, D. B., Shin, J., Hud, L., Archer-Chicko, C., Kaplan, S., Sager, J. S., Gallop, R., Christie, J., Hansen-Flaschen, J., Palevsky, H. 2005. Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respiratory Research*. 6. doi:10.1186/1465-9921-6-92
78. Talati, M., Hemnes, A. 2015. Fatty acid metabolism in pulmonary arterial hypertension: Role in right ventricular dysfunction and hypertrophy. *Pulmonary Circulation*. doi:10.1086/681227
79. Tavares-Silva, M., Alaa, M., Leite, S., Oliveira-Pinto, J., Lopes, L., Leite-Moreira, A. F., Lourenço, A. P. 2017. Dose-Response Head-to-Head Comparison of Inodilators Dobutamine, Milrinone, and Levosimendan in Chronic Experimental Pulmonary Hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 22(5). doi:10.1177/1074248417696818
80. Videja, M., Vilskersts, R., Korzh, S., Cirule, H., Sevostjanovs, E., Dambrova, M., Makrecka-Kuka, M. 2021. Microbiota-Derived Metabolite Trimethylamine N-Oxide Protects Mitochondrial Energy Metabolism and Cardiac Functionality in a Rat Model of Right Ventricle Heart Failure. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 8. doi:10.3389/fcell.2020.622741
81. Vilskersts, R., Kigitovica, D., Korzh, S., Videja, M., Vilks, K., Cirule, H., Skride, A., Makrecka-kuka, M., Liepinsh, E., Dambrova, M. 2022. Protective effects of meldonium in experimental models of cardiovascular complications with a potential application in covid-19. *International Journal of Molecular Sciences*. 23(1). doi:10.3390/ijms23010045
82. Voelkel, N. F., Quaife, R. A., Leinwand, L. A., Barst, R. J., McGoon, M. D., Meldrum, D. R., Dupuis, J., Long, C. S., Rubin, L. J., Smart, F. W., Suzuki, Y. J., Gladwin, M., Denholm, E. M., Gail, D. B. 2006. Right ventricular function and failure: Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation*. 114(17). doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.632208
83. Winter, M. M., Bouma, B. J., van Dijk, A. P. J., Groenink, M., Nieuwkerk, P. T., van der Plas, M. N., Sieswerda, G. T., Konings, T. C., Mulder, B. J. M. 2008. Relation of Physical Activity, Cardiac Function, Exercise Capacity, and Quality of Life in Patients With a Systemic Right Ventricle. *American Journal of Cardiology*. 102(9). doi:10.1016/j.amjcard.2008.06.053
84. Wüst, R. C. I., de Vries, H. J., Wintjes, L. T., Rodenburg, R. J., Niessen, H. W. M., Stienen, G. J. M. 2016. Mitochondrial complex I dysfunction and altered NAD(P)H kinetics in rat myocardium in cardiac right ventricular hypertrophy and failure. *Cardiovascular Research*. 111(4). doi:10.1093/cvr/cvw176