

## Meldonium eller mildronate

I början av 2016 tillade Världsantidopingbyrån WADA meldonium [3-(2,2,2-trimetylhydrazinium) propionat; mildronate] i förteckningen över förbjudna substanser och metoder. Meldonium är en substans som ursprungligen utvecklades i Lettland i syfte att öka tillväxten av köttdjur och fjäderfä i slutet av 1970-talet (1). Senare, efter att substansens alla verkningsmekanismer hade utretts, började meldonium användas för att säkerställa hjärtfunktionen vid tillstånd där hjärtats syreupptagning är nedsatt, såsom vid hjärtinfarkt. Meldonium har också använts för behandling av diabetes och hjärninfarkt för att skydda nervvävnaden (2,3). Kliniskt används meldonium främst i de östeuropeiska länderna. Man har fått köpa det receptfritt på apoteket. Meldonium har inte försäljningstillstånd i Finland, Västeuropa eller USA. Meldonium används som kapslar eller intravenösa injektioner.

Meldonium påminner till sin kemiska struktur om L-karnitin och den verkar i huvudsak genom att hämma syntesen och effekten av karnitin samt främjar utsöndringen av karnitin via njurarna (4). Karnitin är en aminosyra som man får från maten och som också syntetiseras i kroppen. Det har en viktig roll i oxideringen av fettsyror i cellerna. Vid syrebrist i en vävnad hämmar meldonium karnitinetns oxiderande effekt på fettsyror och då går till exempel hjärtcellens energibalans mot oxidering av kolhydrater. Följden är att bildningen av energirikt ATP (adenosintrifosfat) som behövs vid muskelsammandragning kräver mindre syre, dvs. hjärtat fungerar med bättre verkningsgrad (2). Å andra sidan minskar mängden mellanprodukter som bildas i en syrefattig omgivning och som är skadliga för cellen. Meldonium ökar också blodcirkulationen i flera organ genom att öka mängden kväveoxid (5).

Vid klinisk användning har biverkningarna av meldonium varit mycket lindriga, dock har effekterna av överdosering inte utretts i stor utsträckning. De vanligaste biverkningarna har varit huvudvärk, nervositet, yrsel, sömnlöshet, allergiska symtom, lågt blodtryck och snabb hjärtfrekvens.

Det finns endast lite vetenskaplig evidens på att meldonium förbättrar idrottsprestationer. Det har dock visats att meldonium förbättrar uthålligheten i någon mån, ökar styrkan och främjar återhämtningen (6,7). Å andra sidan kan meldoniums stimulerande effekt på centrala nervsystemet vara till nytta vid idrottsprestationer (8). Meldoniums effekter är alltså omfattande, vilket tillsammans med en lätt tillgång och effektiv marknadsföring förklarar att det har använts i flera idrottsgrenar. WADA utredde år 2015 – då meldonium ännu inte var förbjudet inom idrott – användningen av meldonium genom att undersöka 8 320 dopingprov (8). Av dessa prov var 182 (2,2 procent) positiva i fråga om meldonium. Mest användes meldonium av idrottare i styrkegrenar, men också idrottare inom uthållighetsgrenar använde det.

Meldonium utsöndras från kroppen rätt snabbt genom via njurarna i urinen, i huvudsak som sådant. Beroende på dosen och hur länge användningen har varat halveras halten av meldonium i plasma med 6–14 timmars intervaller (9). I praktiken syns meldonium i dopingkontroller 2–4 dygn efter att användningen avslutats.

I WADAs förteckning över förbjudna substanser och metoder hör meldonium till gruppen S 4.5 "Metaboliska modulatorer". Dessa är förbjudna både vid och utanför tävlingar. De är inte "specificerade substanser" och påföljden av användning av dessa är vanligen fyra (4) års avstängning.

*Timo Seppälä*

Finlands idrotts integritet centrum rf  
Finlands Antidopingkommitté ADK rf  
medicinsk chef

## Litteratur

1. Ereemeev A, Kalvinsh, V. Semenikhina ym.: 3-(2,2,2-Trimethylhydrazinium) propionate and method for the preparation and use thereof //. US Patent No. 4481218 [06 November 1984].
2. Dambrova, M, Liepinsh, E, Kalvinsh, I: Mildronate. Cardioprotective action through carnitine-lowering effect. *Trends Cardiovasc. Med.* (2002) 12: 275–279.
3. Sjakste N, Gutcaits A, Kalvinsh I: Mildronate: An Antiischemic Drug for Neurological Indications. *CNS Drug Reviews* (2005) 11: 151–168.
4. Dambrova M., Makrecka-Kuka M, Vilskersts R ym.: Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity, *Pharmacol Res* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.019> (in press).
5. Sjakste N, Kleschyovc AL, BoucherJ-L ym.: Endothelium- and nitric oxide-dependent vasorelaxing activities of gamma-butyrobetaine esters: possible link to the antiischemic activities of mildronate. *Eur J Pharmacol* (2004) 495: 67–73.
6. Kakhabrishvili Z, Chabashvili N, Akhalkatsi V ym: Mildronate effect on physical working capacity among highly qualified judokas. *Ann. Biomed. Res. Edu.* (2002) 2: 551.
7. Dzintare M, Kalvins I: Mildronate increases aerobic capabilities of athletes through carnitine-lowering effect. *Curr. Issues New Ideas Sport Sci.* (2012) 5: 59.
8. Görgens C, Guddat S, Dib J ym: Mildronate (Meldonium) in professional sports –monitoring doping control urine samples using hydrophilic interaction liquid chromatography – high resolution/high accuracy mass spectrometry *Drug Test. Analysis* (2015) 7: 973–979.
9. Zhang J, Cai L-J, Yang J ym.: Nonlinear pharmacokinetic properties of mildronate capsules: a randomized, open-label, single- and multiple-dose study in healthy volunteers. *Fundamental Clin Pharmacol* (2013) 27: 120–128.