

Meldonium eli mildronaatti

Vuoden 2016 alussa Maailman antidopingtoimisto WADA lisäsi urheilussa kiellettyjen aineiden ja menetelmien listoille meldoniumin [3-(2,2,2-trimetyylihydratsinium) propionaatti; mildronaatti]. Se kehitettiin alun perin Latviassa liha- ja siipikarjan kasvua lisääväksi aineeksi 1970-luvun lopussa (1). Sittenkin, aineen kaikkien vaikutusmekanismien selvittämisen jälkeen, meldoniumia on alettu käyttää turvaamaan sydämen toiminta tiloissa, joissa sydämen hapensaanti on heikentynyt, kuten sydäninfarktissa. Meldoniumia on käytetty myös diabeteksen ja aivoinfarktien hoidossa suojaamaan hermokudosta (2,3). Kliinistä käyttöä meldoniumilla on lähinnä Itä-Euroopan maissa. Sitä on saanut apteekista ilman lääkemääräystä. Meldoniumilla ei ole myyntilupaa Suomessa, Länsi-Euroopassa eikä Yhdysvalloissa. Meldoniumia käytetään kapselina tai suonensisäisinä ruiskeina.

Meldonium muistuttaa kemialliselta rakenteeltaan L-karnitiinia, ja sen vaikutukset perustuvat pääosin moniin karnitiinin synteesiä ja vaikutuksia estäviin sekä karnitiinin poistumista munuaisten kautta edistäviin vaikutuksiin (4). Karnitiini on ravinnosta saatava ja myös elimistössä syntetisoituva aminohappo, jolla on tärkeä rooli solujen rasvahappojen hapettamisessa. Kudoksen kärsiessä hapen puutteesta meldonium estää karnitiinin rasvahappoja hapettavaa vaikutusta, jolloin esimerkiksi sydänsolun energiatasapaino siirtyy hiilihydraattien hapettumisen suuntaan. Seurauksena on, että runsasenergisessä lihassupistuksessa tarvittavan ATP:n (adenosiinitrifosfaatti) muodostuminen vaatii vähemmän happea eli sydän toimii paremmalla hyötysuhteella (2). Toisaalta vähähappisessa ympäristössä muodostuvien solulle haitallisten välituotteiden määrä vähenee. Meldonium myös lisää verenkiertoa useissa elimissä lisäämällä typpioksidin määrää (5).

Kliinisessä käytössä meldoniumin haittavaikutukset ovat olleet varsin vähäisiä, joskin yliannosten aiheuttamia vaikutuksia ei ole juuri selvitelty. Yleisimpiä haittoja ovat olleet päänsärky, hermostuneisuus, huimaus, unettomuus, allergiset oireet, verenpaineen lasku ja sydämen tiheälyöntisyys.

Tieteellinen näyttö meldoniumin urheilusuorituksia parantavista vaikutuksista on melko vähäinen. On kuitenkin osoitettu, että meldonium parantaa jonkin verran kestävyyttä, lisää voimantuottoa ja edistää palautumista (6,7). Toisaalta meldoniumin keskushermostoa stimuloiva vaikutus saattaa olla hyödyksi urheilusuorituksille (8). Meldoniumin vaikutukset ovat siis laaja-alaisia, mikä yhdessä helpon saatavuuden ja tehokkaan markkinoinnin kanssa selittää sen, että sitä on käytetty useissa urheilulajeissa. WADA selvitti vuonna 2015 – jolloin meldonium ei vielä ollut kielletty urheilussa – meldoniumin käyttöä tutkimalla 8 320 dopingnäytettä (8). Näistä näytteistä 182 (2,2 prosenttia) osoittautui positiiviseksi meldoniumin suhteen. Eniten käyttöä esiintyi voimalajien urheilijoilla, mutta myös kestävyyslajien urheilijat käyttivät meldoniumia.

Meldonium poistuu elimistöstä melko nopeasti erittymällä munuaisten kautta virtsaan pääosin sellaisenaan. Annoksesta ja käytön pituudesta riippuen meldoniumin pitoisuudet veriplasmassa puolittuvat aina 6–14 tunnin välein (9). Käytännössä meldonium näkyy dopingtesteissä 2–4 vuorokautta käytön lopettamisen jälkeen.

WADAn urheilussa kiellettyjen aineiden ja menetelmien listassa meldonium kuuluu ryhmään S 4.5 ”Aineenvaihduntaan vaikuttavat modulaattorit”. Nämä ovat kiellettyjä sekä kilpailuissa että kilpailujen ulkopuolella. Ne eivät ole ”erikseen määriteltyjä aineita” ja niiden käytöstä seuraamus on tavallisesti neljän (4) vuoden urheilun toimintakielto.

Timo Seppälä

Suomen urheilun eettinen keskus SUEK ry
Suomen antidopingtoimikunta ADT
lääketieteellinen johtaja

Kirjallisuutta

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.