ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER
Otrzymano/Submitted: 18.11.2024 • Zaakceptowano/Accepted: 03.12.2025

© Akademia Medycyny

# Meldonium – skuteczny lek czy zabroniona substancja dopingująca?

# *Meldonium – effective drug or banned doping substance?*

**Rafał Sochacki[1], Artur Przybyłowski[2]**

[1] Uniwersytet VIZJA w Warszawie, Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu

[2] Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Katedra Dietetyki, Zakład Żywienia Człowieka

## Streszczenie

Meldonium jest lekiem przeciwniedokrwiennym zarejestrowanym w 17 krajach. Mechanizm działania meldonium polega na wpływie na metabolizm karnityny, co sprzyja wykorzystywaniu glukozy jako źródła energii zamiast kwasów tłuszczowych. Meldonium poprzez hamowanie karnityny, a następnie trimetyloaminy (ang. *Trimethylamine*, TMA), redukuje również stężenie tlenku trimetyloaminy (ang. *Trimethylamine N-oxide*, TMAO) w osoczu. Z tego powodu jest on obiecującym lekiem, który może być wykorzystywany w leczeniu insulinooporności, a także w ograniczaniu ryzyka rozwoju raka jelita grubego. Meldonium jest uznawane za stosunkowo bezpieczne, a liczba działań niepożądanych w badaniach klinicznych nie przekraczała 15%. W 2015 roku substancja ta trafiła na listę obejmującą zakazane związki antydopingowe. W konsekwencji wykryto liczne przypadki stosowania tej substancji w sporcie. Niniejsza praca stanowi przegląd literaturowy dotyczący działania meldonium i potencjalnych możliwości terapeutycznego zastosowania tej substancji. *(Farm Współ 2025; 18: 311-317) doi: 10.53139/FW.20251836*

*Słowa kluczowe: Meldonium, Mildonate, choroba niedokrwienna, doping, sport*

## Abstract

Meldonium is an anti-ischemic drug registered in 17 countries. Its mechanism of action is based on a regulatory effect on carnitine metabolism, which spromotes a metabolic shift from fatty acid oxidation to glucose metabolism. Meldonium, by inhibiting carnitine and subsequently trimethylamine (TMA), reduces the plasma concentration of trimethylamine N-oxide (TMAO). Based on its mechanism of action, meldonium is considered a promising agent for the treatment of insulin resistance and for reducing the risk of developing colorectal cancer. Meldonium is considered relatively safe, and the incidence of reported adverse effects has been below 15% in clinical trials. In 2015, this substance was added to the World Anti-Doping Agency (WADA) prohibited list, following widespread detection in competitive athletes. This paper presents a literature review of the pharmacological effects of meldonium and its potential therapeutic applications. *(Farm Współ 2025; 18: 311-317) doi: 10.53139/FW.20251836*

*Keywords: Meldonium, Mildronate, ischemic disease, doping, sport*

## Wstęp

Meldonium jest lekiem przeciwniedokrwiennym opracowanym w Łotewskim Instytucie Syntezy Organicznej (Latvian Institute of Organic Synthesis) w Rydze [1]. Meldonium wykazuje właściwości, które mogą wspomagać leczenie zaburzeń metabolicznych i naczyniowych, jednak obecne dane naukowe pochodzą głównie z badań przedklinicznych.

W modelach zwierzęcych z cukrzycą typu 2 (Goto-Kakizaki) stwierdzono, że meldonium poprawia kontrolę glikemii, wrażliwość tkanek na insulinę oraz zmniejsza objawy neuropatii czuciowej [2]. Choć

ORCID: Rafał Sochacki 0000-0002-5612-8973, Artur Przybyłowski 0009-0001-0928-5810

wyniki te sugerują potencjalną wartość meldonium jako terapii wspomagającej, dotychczas nie przeprowadzono badań klinicznych potwierdzających jego skuteczność u pacjentów z cukrzycą. Działanie meldonium jako czynnika poprawiającego perfuzję mózgową, równowagę tlenową oraz parametry neuropsychologiczne i hemodynamiczne wykazano w badaniach klinicznych u pacjentów z zespołem asteniczno-depresyjnym po udarze mózgu, w których meldonium istotnie zmniejszało objawy depresji i poprawiało sprawność poznawczą [3]. Podobne właściwości neuroprotekcyjne odnotowano także w badaniach klinicznych nad jego wpływem na zaburzenia funkcji poznawczych i nastroju u pacjentów w podeszłym wieku [4].

Terapia meldonium moduluje metabolizm komórkowy, przygotowując go na przetrwanie warunków stresu niedokrwiennego. Mechanizm działania meldonium oparty jest na regulowaniu stężenia karnityny, dzięki czemu organizm ukierunkowuje metabolizm, przechodząc z utleniania kwasów tłuszczowych na bardziej efektywny energetycznie proces utleniania glukozy [5]. Metabolizm mięśnia sercowego zmienia się w warunkach niedokrwienia. Niskołańcuchowe i długołańcuchowe kwasy tłuszczowe są transportowane do mitochondriów, ale nie są w stanie utlenić się z powodu braku wystarczającej ilości tlenu w komórce. W wyniku tego w mitochondriach gromadzą się nieutlenione metabolity kwasów tłuszczowych: acylokarnityna i acylo-koenzym A (acyl-CoA), które blokują transport wcześniej zsyntetyzowanego adenozynotrifosforanu (ATP) z mitochondriów do cytozolu. Powoduje to toksyczny wpływ na komórkę, co może prowadzić do śmierci niedokrwiennej. Ponadto akumulacja kwasów tłuszczowych hamuje utlenianie glukozy. Konsekwencją toksycznego działania nieutlenionych metabolitów kwasów tłuszczowych jest inhibicja enzymu Ca2+-ATPazy w retikulum sarkoplazmatycznym. Jej poprawne funkcjonowanie jest niezbędne do utrzymania prawidłowej kurczliwości mięśnia sercowego [6]. Meldonium hamuje transport karnityny przez błony komórkowe wątroby i nerek, a także zmniejsza aktywność palmitoilotransferazy karnityny-I (ang. *Carnitine palmitoyltransferase I*, CPT-I) w wewnętrznej błonie mitochondrialnej. W warunkach tlenowych karnityna poprawia czynność mięśnia sercowego, ułatwiając nasilenie β-oksydacji kwasów tłuszczowych, która obejmuje około 80% generacji ATP w kardiomiocytach. Zmniejszenie stężenia wolnej karnityny w komórkach mięśnia sercowego hamuje metabolizm kwasów tłuszczowych, a jednocześnie zwiększa glikolizę podczas stanu niedokrwienia. To z kolei poprawia wydajność produkcji ATP, ponieważ utlenianie węglowodanów zużywa mniej tlenu na cząsteczkę ATP w porównaniu z β-oksydacją kwasów tłuszczowych.

Meldonium jest przekształcane in vivo do nietoksycznych metabolitów, takich jak glukoza, bursztynian i kwas 3-hydroksypropionowy. Początkowo meldonium było badane jako inhibitor biosyntezy karnityny z γ-butyrobetainy, ponieważ stwierdzono, że jest niekompetycyjnym inhibitorem hydroksylazy butyrobuteiny (ang. γ-*butyrobetaine*, GBB). Kilka lat później okazało się, że jest on kompetycyjnym inhibitorem tego enzymu, a różnice w wynikach wyjaśniono różnymi zakresami stężeń użytymi w eksperymencie GBB. Następne badanie udowodniło, że meldonium hamuje także resorpcję karnityny w nerkach. U osób spożywających produkty mięsne około 75% karnityny pochodzi z diety, reszta zaś jest syntetyzowana w organizmie. Wykazano również, że meldonium zwiększa transport karnityny do komórek mięśnia u myszy. Podobne wnioski wyciągnięto podczas eksperymentów na kardiomiocytach i fibroblastach pochodzących ze szczurów laboratoryjnych, ponieważ stężenie karnityny było od 20 do 50 razy większe w tkankach niż w osoczu [2]. L-karnityna może pochodzić z diety lub być tworzona w organizmie na drodze biosyntezy z lizyny i metioniny. Tkanki organizmu regulują stężenie karnityny za pośrednictwem specyficznych transporterów. Karnityna działa jako substrat enzymu CPT-1, który katalizuje procesy transportu kwasów tłuszczowych do mitochondriów. Ponadto L-karnityna uczestniczy w transporcie grup acetylowych z mitochondriów. W macierzy mitochondrialnej acetylo-karnitynotransferaza (CrAT) katalizuje odwracalny transfer grup acetylowych pomiędzy acetylo-CoA a L-karnityną i reguluje pulę CoA w komórkach. Homeostaza stosunku acetylo-CoA/CoA reguluje szlaki metabolizmu glukozy. Wzrost tego wskaźnika aktywuje kinazę dehydrogenazy pirogronianowej (ang. *Pyruvate dehydrogenase kinase*, PDK), co prowadzi do ograniczenia tempa utleniania węglowodanów. Wydaje się więc, że L-karnityna uczestniczy w regulacji metabolizmu i homeostazy zarówno długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, jak i węglowodanów [8].

Meldonium ma zastosowanie kliniczne w kilku specjalizacjach, głównie w Europie Wschodniej i niektórych krajach Azji. W kardiologii stosowane

jest jako środek wspomagający w terapii choroby niedokrwiennej serca oraz niewydolności serca – w badaniach w szczególności wykazano poprawę tolerancji wysiłku, zwiększenie frakcji wyrzutowej i redukcję objawów niedokrwiennych [9]. W neurologii meldonium stosowane jest w terapii zespołów poudarowych, w których obserwuje się poprawę stanu psychicznego, redukcję objawów depresyjnych oraz wzrost funkcji poznawczych [3]. W okulistyce istnieją doniesienia o jego działaniu ochronnym na komórki siatkówki oraz potencjale terapeutycznym w leczeniu jaskry wynikającym z właściwości antyoksydacyjnych i neuroprotekcyjnych [10]. W pulmonologii meldonium badano pod kątem ograniczania stresu oksydacyjnego w warunkach hipoksji, co sugeruje jego potencjalną rolę protekcyjną w chorobach obturacyjnych płuc [11]. W psychiatrii meldonium stosowane jest między innymi w leczeniu zespołu asteniczno-depresyjnego, szczególnie w kontekście poudarowym, w których obserwuje się działanie przeciwdepresyjne i aktywizujące [3].

## Farmakokinetyka i bezpieczeństwo

Meldonium jest stosunkowo niewielką, wysoce hydrofilową cząsteczką, która nie wykazuje powinowactwa do białek osocza. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 1 godzinie, a okres półtrwania zależy od dawkowania, czasu leczenia oraz postaci farmaceutycznej. Dla kapsułek wartość $t_{1/2}$ mieści się w zakresie 3,61–15,34 h, natomiast dla iniekcji 1,76-6,12 h [12]. Liniową farmakokinetykę stwierdzono w dawkach od 250 do 750 mg po pojedynczym podaniu dożylnym u zdrowych osób. Substancja była wydalana głównie przez nerki, a płeć nie miała wpływu na farmakokinetykę. Meldonium okazało się bezpieczne i dobrze tolerowane w pojedynczych dawkach [13].

W innym badaniu oceniono farmakokinetykę po podaniu doustnym. Czterdziestu uczestników pochodzenia chińskiego losowo przydzielono do otrzymania pojedynczej dawki 250, 500, 1000, 1250 lub 1500 mg mildronatu. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) i $C_{max}$ wzrastały proporcjonalnie do dawki, natomiast $t_{1/2}$ i $V_d/f$ były zależne od jej poziomu. Nieliniowe właściwości farmakokinetyczne stwierdzono przy wyższych dawkach w zakresie 250-500 mg [14].

Ostrą i przewlekłą toksyczność meldonium badano u różnych gatunków zwierząt. Na podstawie badań na szczurach i myszach stwierdzono bardzo niską toksyczność ($LD_{50}$ = 20 000 mg/kg) po podaniu doustnym. Przy codziennym podaniu przez 6 miesięcy nie stwierdzono zaburzeń procesów hemopoezy, zmian w funkcji wątroby i nerek ani zmian struktury tkanek narządów wewnętrznych. Niektórzy autorzy opisali stłuszczenie wątroby u szczurów po podaniu dawki 20 mg/100 g mc., obserwowane po 3-6 tygodniach od ekspozycji. Stwierdzono, że dawka 400 mg/kg mc./dobę, podawana przez 60 dni, indukuje akumulację lipidów w wątrobie u szczurów. Jednak wyniki testów czynności wątroby nie uległy zmianie, ani nie stwierdzono akumulacji lipidów w sercu. „Nie stwierdzono działania mutagennego ani rakotwórczego meldonium w modelach zwierzęcych [15].

Chociaż meldonium jest uznawane za stosunkowo bezpieczne, a częstość działań niepożądanych w badaniach klinicznych była mniejsza niż 15%, zgłaszano pojedyncze ciężkie reakcje niepożądane. Opisano jeden przypadek nagłej śmierci u 69-letniego pacjenta (zgłoszony przez lekarza z Rosji) po leczeniu zatoru obwodowego i udaru niedokrwiennego, a także jeden przypadek niewydolności wielonarządowej u 74-letniego pacjenta z Ukrainy [16]. Zdarzały się również przypadki działań niepożądanych, takich jak wysypka, niedokrwistość, uczucie zmęczenia oraz wzrost poziomu bilirubiny w surowicy krwi [16].

## Meldonium a TMAO

W jelicie L-karnityna ulega przekształceniu przez mikrobiotę do trimetyloaminy (TMA), prostej trzeciorzędowej aminy. Następnie TMA jest wchłaniana i w wątrobie utleniana głównie przez monooksygenazę flawinową FMO3 do bezwonnego TMAO. Zarówno TMA, jak i TMAO są powszechnie występującymi metabolitami u ludzi i innych zwierząt. W tkankach ryb i owoców morza TMAO występuje w wysokim stężeniu i po śmierci zwierzęcia może być redukowane przez mikrobiotę do TMA, co odpowiada za charakterystyczny zapach psującej się ryby. Liczne badania obserwacyjne wykazały statystycznie istotne powiązanie pomiędzy podwyższonym stężeniem TMAO a chorobą wieńcową, miażdżycą tętnic oraz zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych [17]. Ryzyko to może być dodatkowo wyższe przy jednocześnie wysokich stężeniach L-karnityny i TMAO. Zarejestrowane dotąd leki nie są ukierunkowane wyłącznie na obniżanie stężenia TMAO, jednak niektóre substancje, w tym meldonium, wykazały w badaniach przedklinicznych oraz w ograniczonych

badaniach klinicznych zdolność do zmniejszania stężenia TMAO poprzez modyfikację metabolizmu L-karnityny. W trzytygodniowym badaniu obejmującym ośmiu zdrowych ochotników, którzy przyjmowali dietę bogatą w owoce morza, zbadano zdolność meldonium do obniżania poziomu TMAO. Wyniki badania dostarczają dowodów na skuteczność meldonium w regulacji poziomu TMAO w osoczu poprzez zwiększenie jego wydalania z moczem [18].

Sugeruje się, że TMAO ma znaczenie zarówno jako biomarker, jak i niezależny czynnik ryzyka wielu schorzeń, w tym insulinooporności oraz nowotworów przewodu pokarmowego. Prekursorem TMAO jest TMA, czyli związek syntetyzowany m.in. z choliny i karnityny. TMAO jest osmolitem, akceptorem elektronów i stabilizatorem białek, dlatego uczestniczy w procesach oksydoredukcyjnych i osmotycznych oraz w modulacji aktywności różnych enzymów i hormonów. Meldonium, poprzez hamowanie metabolizmu karnityny i pośrednie zmniejszenie syntezy TMA, obniża również stężenie TMAO w osoczu. Z tego powodu meldonium uznaje się za obiecującą substancję terapeutyczną, która może zmniejszać insulinooporność oraz ryzyko rozwoju raka jelita grubego [19]. W badaniach na gryzoniach długotrwałe leczenie meldonium stymulowało wychwyt glukozy przez transportery GLUT-4 w miocytach sercowych oraz poprawiało metabolizm i regulację stężenia glukozy w modelu cukrzycy typu 2 [19].

## Meldonium w badaniach

Badania na modelach zwierzęcych sugerują, że meldonium może przynosić korzyści w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu. Podkreśla się jego właściwości przeciwzapalne oraz hamujące procesy neurodegeneracyjne. Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane badanie z udziałem 227 pacjentów po ostrym udarze niedokrwiennym mózgu wykazało, że terapia meldonium przyniosła korzystne efekty kliniczne. Skuteczność oceniano m.in. na podstawie zmian w skali Rankina oraz w Indeksie Barthel. W ostatnich latach klinicyści sugerowali, że meldonium powinno być stosowane w chorobach ośrodkowego układu nerwowego (OUN) ze względu na właściwości usprawniające krążenie mózgowe i funkcje OUN [1].

Wykazano, że meldonium może poprawiać zdolności poznawcze, korzystnie wpływać na proces uczenia się oraz wspomagać pamięć w przebiegu choroby Alzheimera [13]. W badaniu kohortowym obejmującym 64 pacjentów z zespołem przewlekłego zmęczenia zastosowano meldonium u grupy, która nie odczuła poprawy po wcześniejszym stosowaniu dichlorooctanu sodu. Zaobserwowano subiektywną poprawę stanu zdrowia oraz zmniejszenie uczucia zmęczenia. Sugeruje się, że efekt ten wynikał z działania meldonium na wewnątrzkomórkowy transport glukozy oraz z jego pozytywnego wpływu na mózgowe krążenie krwi [20].

Podwójnie ślepe, randomizowane, kontrolowane, jak również otwarte badania kliniczne przeprowadzone w ciągu ostatniej dekady w Rosji, na Ukrainie i Łotwie wykazują, że meldonium jest skuteczne w leczeniu zaburzeń sercowo-naczyniowych. Skuteczność meldonium potwierdzono w terapii przewlekłej niewydolności serca [21-23]. Efekt terapeutyczny w leczeniu choroby niedokrwiennej serca był porównywalny z działaniem digoksyny [23].

Długotrwały wpływ meldonium na stężenie L-karnityny i γ-butyrobetainy (GBB) oceniono u 17 zdrowych ochotników, którzy otrzymywali 500 mg meldonium dwa razy dziennie przez cztery tygodnie. Monitorowano także spożycie mięsa w celu oceny wpływu diety na zmiany stężenia L-karnityny. Stężenia L-karnityny, GBB i meldonium w próbkach osocza oraz moczu oznaczano metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (UPLC-MS/MS). Badanie wykazało, że meldonium powoduje redukcję stężenia L-karnityny i zwiększenie stężenia γ-butyrobetainy (GBB) u zdrowych osób niebędących wegetarianami. Jednak efekt ten był znacznie słabszy niż obserwowany w modelach zwierzęcych [24]. Badania z udziałem szczurów Goto-Kakizaki (GK) z eksperymentalnie wywołaną cukrzycą typu 2 wykazały, że doustne leczenie meldonium poprawia kontrolę glikemii, chroni przed uszkodzeniem niedokrwienno-reperfuzyjnym serca, zapobiega dysfunkcji śródbłonka będącej powikłaniem cukrzycy oraz zmniejsza odczuwanie bólu. Uważa się, że jego pozytywne działanie w cukrzycy typu 2 wiąże się prawdopodobnie ze zmniejszeniem dostępności L-karnityny [2]. Jedna z teorii dotyczących skuteczności meldonium w chorobach układu nerwowego sugeruje, że jego cząsteczka jest strukturalnie podobna do karnityny, dzięki czemu może działać jako jej analog i wywoływać podobne efekty biologiczne. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano korzystne działanie meldonium w zakresie neuroza-

palenia, neurodegeneracji i apoptozy, związane głównie z procesami mitochondrialnymi oraz regulacją ekspresji białek w komórkach nerwowych. Mimo że brakuje badań klinicznych w tym zakresie, rozważa się potencjalne zastosowanie meldonium w leczeniu zaburzeń neurologicznych (np. choroby Parkinsona), neuropatii cukrzycowej, udaru mózgu oraz zaburzeń funkcji poznawczych [25]. Podawanie meldonium królikom z doświadczalnie wywołaną kamicą żółciową prowadziło do normalizacji metabolizmu lipidów [12]. Doniesienia przedkliniczne wskazują także na możliwe zastosowanie meldonium w terapii jaskry, co sugerują wyniki badań przedklinicznych z 2023 roku przeprowadzonych na modelu zwierzęcym oraz in vitro [10]. Dostępna liczba danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności meldonium jako środka terapeutycznego u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi lub zaburzeniami neurologicznymi jest ograniczona. Jednak dotychczasowe wyniki badań są obiecujące. W jednym randomizowanym badaniu wykazano, że meldonium istotnie i w sposób zależny od dawki zwiększa tolerancję wysiłku u pacjentów z przewlekłą chorobą układu krążenia [26]. W innej pracy wykazano, że stosowanie meldonium u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i zaburzeniami rytmu serca, w połączeniu z terapią podstawową, istotnie poprawia stan kliniczny, jakość życia, tolerancję wysiłku oraz funkcję skurczową i rozkurczową serca. Ponadto obniża poziom lipoprotein o niskiej gęstości (low-density lipoprotein, LDL) oraz zmniejsza liczbę epizodów niedokrwienia i zaburzeń rytmu serca, w tym arytmii [27]. Podawanie meldonium w połączeniu z tauryną u pacjentów chorujących na przewlekły zespół wieńcowy i cukrzycę typu 2 prowadzi do istotnego zmniejszenia stresu oksydacyjnego oraz poprawy zmienności rytmu serca [28]. W badaniu z 2023 roku wykazano, że stosowanie meldonium w dawce 1000 mg na dobę przez miesiąc u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym istotnie zmniejszało objawy depresji, astenii ogólnej i psychicznej. Terapia meldonium wykazała również korzystny wpływ w zakresie redukcji lęku i apatii, co potwierdza jego skuteczność w kompleksowym leczeniu udaru niedokrwiennego [3]. W innym badaniu z 2023 roku podawanie meldonium (mildronatu) pacjentom z przewlekłą chorobą naczyń mózgowych poprawiało funkcje poznawcze, zmniejszało poziom lęku oraz poprawiało jakość życia, zarówno w aspekcie fizycznym, jak i psychicznym. Dodatkowo meldonium wykazało działanie przeciwzakrzepowe poprzez obniżenie poziomu endoteliny-1 oraz inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (ang. *plasminogen activator inhibitor type 1*, PAI-1) [4].

## Meldonium w sporcie

Meldonium znalazło się w centrum zainteresowania również w kontekście sportu wyczynowego. Kakhabrishvili i wsp. oceniali wpływ stosowania meldonium na wydajność fizyczną zawodowych sportowców. Badanie przeprowadzono wśród zawodników siedmiu gruzińskich drużyn judo. Meldonium podawano cztery razy dziennie przez 20 dni w pojedynczych dawkach po 250 mg. Uzyskane wyniki sugerują, że meldonium może być stosowane jako środek farmakologiczny w celu zwiększenia wydolności fizycznej w sportach walki [29]. Metodologia wspomnianego badania pozostaje jednak wątpliwa, a jednoznacznych dowodów naukowych potwierdzających skuteczność meldonium w poprawie zdolności wysiłkowych wciąż brakuje.

Od czasu zakazu stosowania meldonium przez World Anti-Doping Agency (WADA) stale rośnie liczba sportowców, u których wykrywa się tę substancję [22]. W ciągu trzech miesięcy od wpisania meldonium na listę substancji zakazanych przez WADA na listę substancji zabronionych wykryto je u ponad 100 sportowców, w tym reprezentantów elitarnych klubów, co doprowadziło do ich wykluczenia z udziału w wydarzeniach sportowych. Opracowanie precyzyjnej metody analitycznej umożliwiającej detekcję meldonium w próbkach biologicznych stanowi istotne wyzwanie. Do tej pory opracowano jedynie kilka metod analitycznych umożliwiających oznaczanie meldonium. Związek ten pozbawiony jest grup chromoforowych i fluoroforowych, co utrudnia jego bezpośrednie oznaczanie spektrofotometryczne lub fluorometryczne. Meldonium jest niewielką cząsteczką o prostej budowie, której miejsca akumulacji obejmują krew i mocz, zawierające związki strukturalnie podobne, tj. acetylocholinę, argininę i karnitynę. Ponadto, ze względu na silną polaryzację, trudno jest oddzielić meldonium od substancji endogennych konwencjonalnymi metodami chromatograficznymi [30]. Obecnie stosowane metody analizy antydopingowej pozwalają na wykrycie meldonium nawet do 162 dni po podaniu ostatniej z trzech dawek po 250 mg [31]. Granica wykrywalności meldonium w moczu w testach antydopingowych wynosi 10 ng/mL [4]. 7 marca 2016 roku tenisistka Maria Szarapowa poinformowała o pozytywnym wyniku

testu antydopingowego przeprowadzonego podczas Australian Open Tennis Championships w styczniu. Wykrycie meldonium w jej próbce stało się jednym z najgłośniejszych przypadków naruszenia przepisów antydopingowych. Organizacje antydopingowe zostały poinformowane przed 1 października 2015 roku, że meldonium zostało dodane do listy substancji zabronionych, a decyzja o zakazie jego stosowania weszła w życie od 1 stycznia 2016 roku [32].

W przekrojowym badaniu przeprowadzonym podczas Igrzysk Europejskich w Baku w 2015 roku przebadano sportowców w celu wykrycia obecności meldonium. Łącznie wykonano 864 testy, w tym 762 badania moczu i 102 badania krwi. Spośród przebadanych sportowców aż 13 zwycięzców zażywało meldonium, w tym 6 zdobyło złoty medal lub pierwsze miejsce, 5 srebrny medal, a 2 brązowy [33].

Najnowsze badania sugerują, że wykrycie meldonium u sportowców nie zawsze jest wynikiem celowego stosowania dopingu lub zanieczyszczenia preparatów dla sportowców tą substancją. Wykazano, że zakazany przez WADA związek może przedostawać się do organizmu człowieka wraz z pokarmami pochodzenia zwierzęcego, takimi jak mleko czy mięso [34-36].

Chociaż meldonium zostało wpisane na listę substancji zakazanych ze względu na możliwy wpływ na wydolność fizyczną, obecne dowody kliniczne nie są jednoznaczne. Dodatkowo, coraz więcej danych wskazuje na możliwość niezamierzonego spożycia meldonium, co stanowi istotne wyzwanie dla systemu antydopingowego.

## Wnioski

Meldonium to związek o potencjalnie szerokim zastosowaniu klinicznym, szczególnie w kardiologii, neurologii i diabetologii. Mimo obiecujących wyników badań przedklinicznych oraz wstępnych badań klinicznych, stan wiedzy na temat jego skuteczności i bezpieczeństwa pozostaje niepełny. Niezbędne są dalsze, wieloośrodkowe badania kliniczne z udziałem większych populacji pacjentów. Jednocześnie meldonium pozostaje substancją zakazaną w sporcie, co jest związane z podejrzeniem jego wpływu na wydolność fizyczną, pomimo braku jednoznacznych dowodów naukowych w tym zakresie. Rosnąca liczba przypadków wykrycia meldonium w organizmach sportowców oraz doniesienia o możliwości niezamierzonego spożycia wraz z żywnością pochodzenia zwierzęcego czynią z meldonium substancję kontrowersyjną. Podsumowując, meldonium stanowi interesujący przykład leku, który może mieć istotne znaczenie kliniczne, ale jednocześnie wymaga ostrożności ze względu na swój status w środowisku sportowym i nie w pełni poznany profil farmakologiczny.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address
Rafał Sochacki
Uniwersytet VIZJA w Warszawie, Wydział
Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu
ul. Okopowa 59, 01-043 Warszawa
(+48) 576 108 196
rafalsochacki@op.pl

### Piśmiennictwo / References

1. Zhu Y, Zhang G, Zhao J, et al. Efficacy and safety of Mildronate for acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, active-controlled phase II multicenter trial. Clin Drug Investig. 2013;33(10):755-60.
2. Liepinsh E, Vilskersts R, Zvejniece L, et al. Protective effects of Mildronate in an experimental model of type 2 diabetes in Goto-Kakizaki rats. Br J Pharmacol. 2009;157(8):1549-56.
3. Tynterova AM, Belousova YD, Reznik EY. Klinicheskie proyavleniya i metabolicheskaya terapiya astenicheskogo sindroma v ostrom i rannem vosstanovitel'nom periodakh ishemicheskogo insulta [Clinical characteristics and metabolic therapy of fatigue in the acute and early recovery periods of ischemic stroke]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2023;123(1):94-100.
4. Tanashyan MM, Maksimova MY, Shabalina AA, et al. Khronicheskie formy narushenii mozgovogo krovoobrashcheniya i neiroprotektsiya: klinicheskaya effektivnost' primeneniya mel'doniya (Mildronat) [Chronic cerebrovascular diseases and neuroprotection: the clinical efficacy of Meldonium (Mildronat)]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2020;120(10):14-21.
5. Dambrova M, Liepinsh E, Kalvinsh I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect. Trends Cardiovasc Med. 2002;12(6):275-9.
6. Danilenko LM, Klochkova GN, Kizilova IV, et al. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardioprotective effects of Meldonium. Res Results Pharmacol Clin Pharmacol. 2016;2(3):95-100.

7. Görgens C, Guddat S, Dib J, et al. Mildronate (Meldonium) in professional sports: monitoring doping control urine samples using hydrophilic interaction liquid chromatography–high resolution/high accuracy mass spectrometry. Drug Test Anal. 2015;7(11-12):973-9.
8. Dambrova M, Makrecka-Kuka M, Vilskersts R, et al. Pharmacological effects of Meldonium: biochemical mechanism and biomarkers of cardiometabolic activity. Pharmacol Res. 2016;113:771-80.
9. Woroń J. Meldonium jako nowa opcja terapeutyczna w przewlekłej niewydolności i chorobie niedokrwiennej serca. Choroby Serca i Naczyń. 2024; dostęp: 20.05.2024. Dostępny w Internecie: https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn/article/view/99648.
10. Minnelli C, Piva F, Cecati M, et al. Meldonium inhibits cell motility and wound-healing in trabecular meshwork cells and scleral fibroblasts: possible applications in glaucoma. Pharmaceuticals (Basel). 2023;16(4):1-12.
11. Yang W, Lei X, Liu F, et al. Meldonium, as a potential neuroprotective agent, promotes neuronal survival by protecting mitochondria in cerebral ischemia-reperfusion injury. Cell Commun Signal. 2024;22(1):383.
12. Berlato DG, de Bairros AV. Meldonium: pharmacological, toxicological, and analytical aspects. Toxicol Res Appl. 2020;4:1-18.
13. Zhao Z, Chen J, Peng W, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetic, safety and tolerability study of Mildronate injection in healthy Chinese subjects. Drug Res (Stuttg). 2016;66(5):251-6.
14. Zhang J, Cai L, Yang J, et al. Nonlinear pharmacokinetic properties of Mildronate capsules: a randomized, open-label, single- and multiple-dose study in healthy volunteers. Fundam Clin Pharmacol. 2013;27(1):120-8.
15. Sjakste N, Gutcaits A, Kalvinsh I. Mildronate: an anti-ischemic drug for neurological indications. CNS Drug Rev. 2005;11(2):151-68.
16. Lippi G, Mattiuzzi C. Misuse of the metabolic modulator Meldonium in sports. J Sport Health Sci. 2017;6(1):49-51.
17. Landfald B, Valeur J, Berstad A, et al. Microbial trimethylamine-N-oxide as a disease marker: something fishy? Microb Ecol Health Dis. 2017;28(1):1327309.
18. Dambrova M, Skapare-Makarova E, Konrade I, et al. Meldonium decreases the diet-increased plasma levels of trimethylamine N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis. J Clin Pharmacol. 2013;53(10):1059-68.
19. Oellgaard J, Winther SA, Hansen TS, et al. Trimethylamine N-oxide (TMAO) as a new potential therapeutic target for insulin resistance and cancer. Curr Pharm Des. 2017;23(25):3699-712.
20. Comhaire F, Deslypere JP. News and views in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): the role of co-morbidity and novel treatments. Med Hypotheses. 2020;134:1-5.
21. Chumburidze V, Kikalishvili T, Sulashvili T. Definition of therapeutic effect of Mildronate in patients with chronic heart failure. Georgian Med News. 2005;(122):25-9.
22. Dzerve V, Matisone DK, Kukulis I, et al. Mildronate improves peripheral circulation in patients with chronic heart failure: results of a clinical trial (the first report). Semin Cardiol. 2005;11(2):56-64.
23. Karpov RS, Koshelskaya O, Vrublevsky S, et al. Clinical efficacy and safety of Mildronate in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure. Kardiologiia. 2000;40(5):69-74.
24. Liepinsh E, Konrade I, Skapare E, et al. Mildronate treatment alters gamma-butyrobetaine and L-carnitine concentrations in healthy volunteers. J Pharm Pharmacol. 2011;63(9):1195-201.
25. Schobersberger W, Dünnwald T, Gmeiner G, et al. Story behind Meldonium: from pharmacology to performance enhancement: a narrative review. Br J Sports Med. 2017;51(1):22-5.
26. Greenblatt HK, Greenblatt DJ. Meldonium (Mildronate): a performance-enhancing drug? Clin Pharmacol Drug Dev. 2016;5(3):167-9.
27. Grigoryan SV, Hazarapetyan LG, Stepanyan AA. An experience of Meldonium use in patients with ventricular arrhythmias of ischemic genesis. Kardiologiia. 2019;59(7):26-30.
28. Belikova J, Lizogub V, Kuzminets A, et al. Normalization of heart rate variability with taurine and Meldonium complex in post-infarction patients with type 2 diabetes mellitus. J Med Life. 2019;12(3):290-5.
29. Kakhabrishvili J, Chabashvili N, Akhalkatsi V, et al. Effect of Mildronate on physical working capacity of highly qualified judoka. Ann Biomed Res Educ Tbilisi State Med Univ. 2002;2:263-6.
30. Yalcin E, Erkmen C, Taşkın-Tok T, et al. Fluorescence chemosensing of Meldonium using a cross-reactive sensor array. Analyst. 2020;145(9):3345-52.
31. Forsdahl G, Jančić-Stojanović B, Anđelković M, et al. Urinary excretion studies of Meldonium after multidose parenteral application. J Pharm Biomed Anal. 2018;161:289-95.
32. Hughes D. Meldonium and the Prohibited List. Aust Prescr. 2016;39(3):102-4.
33. Stuart M, Schneider C, Steinbach K. Meldonium use by athletes at the Baku 2015 European Games. Br J Sports Med. 2016;50(11):694-8.
34. Temerdashev A, Azaryan A, Dmitrieva E. Meldonium determination in milk and meat through UHPLC-HRMS. Heliyon. 2020;6(8):e04657.
35. Guddat S, Görgens C, Sobolevsky T, et al. Meldonium residues in milk: a possible scenario for inadvertent doping in sports? Drug Test Anal. 2021;13(11-12):1906-10.
36. Temerdashev A, Azaryan A, Dmitrieva E, et al. Meldonium in milk and meat: an issue for professional athletes? Drug Test Anal. 2023;15(7):787-90.