

Дата публикации: 01.12.2023
DOI: 10.24412/2782-6570-2023_02_04_6
УДК 577.112.389

Publication date: 01.12.2023
DOI: 10.24412/2782-6570-2023_02_04_6
UDC 577.112.389

О БЕЗОПАСНОСТИ ПРИЕМА МЕЛЬДОНИЯ (МИЛДРОНАТА®) СПОРТСМЕНАМИ: ОБЗОР ПРЕДМЕТНОГО ПОЛЯ

А.Б. Мирошников, А.В. Мештель

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет спорта «ГЦОЛИФК», г. Москва, Россия

Аннотация. Мельдоний (Милдронат®) – фармацевтическая субстанция, одобрена в России для лечения ишемии головного мозга и миокарда и с января 2016 года находится в списке запрещенных веществ Всемирного антидопингового агентства. Цель: провести обзор доступной литературы по безопасности применения мельдония спортсменами. Данное исследование было проведено в соответствии с PRISMA-ScR. Поиск литературы проводился в базах данных PubMed, MedNar, Epistemonikos, Lilacs, CochraneLibrary и ResearchGate. Временные рамки поиска не ставились, однако дата последнего поиска – 12.09.2023 г. Всего было выявлено 514 упоминаний. Критериям включения соответствовали только 2 рандомизированных контролируемых исследования и 5 обзоров. В настоящее время мы не можем утверждать, что мельдоний является относительно безопасным средством для спортсменов.

Ключевые слова: мельдоний, милдронат, допинг в спорте, антидопинг.

ON THE SAFETY OF MELDONIUM (MILDRONATE®) FOR ATHLETES: A SCOPING REVIEW

A.B. Miroshnikov, A.V. Meshtel

Russian University of Sports “GTSOLIFK”, Moscow, Russia

Annotation. Meldonium (Mildronate®) is a pharmaceutical substance approved in Russia for the treatment of cerebral and myocardial ischemia and has been on the WADA List of banned substances since January 2016. Objective of the study: to review the available literature on the safety of meldonium for athletes. This study was conducted in accordance with the PRISMA-ScR statement. Literature search was conducted in the PubMed, MedNar, Epistemonikos, Lilacs, Cochrane Library and ResearchGate databases. The time frame of the search was not set, but the last search was done on 12.09.2023. A total of 514 mentions were identified. Only 2 randomized controlled trials and 5 reviews met the inclusion criteria. At present, we cannot claim that meldonium is a relatively safe remedy for athletes.

Keywords: meldonium, mildronate, doping in sports, anti-doping.

Введение. Мельдоний представляет собой вещество, присутствующее в лекарственном препарате Милдронат®, который продается в Восточной Европе, в частности в Азербайджане, Беларуси, Грузии, Казахстане, Кыргызстане, Молдове, Украине, Узбекистане и России. Он используется для лечения ишемических заболеваний головного мозга и сердца [1-2]. После того, как у 13 медалистов (в 15 из 21 вида спорта) на Европейских играх «Баку-2015» был обнаружен мельдоний в пробах, с 1 января 2016 года Всемирное антидопинговое агентство

(ВАДА) внесло мельдоний в Список запрещенных веществ [3]. Согласно ВАДА для того, чтобы субстанция попала в Запрещенный список, она должна соответствовать двум из трех критериев:

1. Медицинские или другие научные данные, фармакологический эффект или опыт, что вещество или метод, один или в сочетании с другими веществами или методами, может повысить или улучшить спортивную работоспособность.

2. Медицинские или другие научные данные, фармакологический эффект или

опыт, что использование вещества или метода представляет собой реальный или потенциальный риск для здоровья спортсмена.

3. Использование данной субстанции или метода противоречит духу спорта, описанному во введении к Всемирному Антидопинговому Кодексу.

Так как отсутствуют хорошо спланированные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), проведенные на спортсменах, то можно предположить, что мельдоний не повышает работоспособность атлетов [4], а возможно и снижает ее [5]. Что касается побочных эффектов от приема Милдроната®, то Jargin в своем обзоре [6] называет его псевдоплацебо (плацебо с потенциальными побочными эффектами), так как дефицит карнитина связан с усталостью и мышечной слабостью. Имеются клинические и экспериментальные данные о том, что карнитин обладает кардиопротекторным действием у больных кардиомиопатией, стенокардией и инфарктом миокарда [7-8]. Учитывая снижение доступности аденозинтрифосфата (АТФ) как энергоносителя из-за снижения уровня карнитина, Милдронат® может способствовать повреждению клеток и снижению сердечной функции при сердечной недостаточности и инфаркте [6], а также при физической нагрузке у спортсменов, так как жирные кислоты являются преобладающим источником сердечного топлива при нагрузке [9]. На основании анализа проблемной ситуации, данных современной научной литературы и запросов врачей спортивной медицины, была сформулирована цель исследования.

Цель исследования: провести обзор доступной литературы по безопасности применения мельдония спортсменами.

Методы и организация исследования. Исследование проходило на кафедре спортивной медицины Российского университета спорта «ГЦОЛИФК», г. Москва. Это исследование было проведено в соответствии с заявлением о предпочтительных отчетных показателях для систематических обзоров, мета-анализов и обзоров

предметного поля PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews) [10]. Протокол исследования был составлен до начала поиска и не менялся ни во время, ни после его окончания. До начала поиска было определено, что в обзор войдут РКИ, не-РКИ и любые обзоры, в которых изучаются побочные эффекты от приема мельдония. Поиск литературы проводился в базах данных PubMed, MedNar, Epistemonikos, Lilacs, CochraneLibrary и ResearchGate. Поиск производился по запросу “Meldonium AND Mildronate AND (toxicological OR safety)”. В целях увеличения широты охвата рассматриваемой темы был проведен поиск «серой» литературы в базе данных Google Scholar. Затем списки ссылок в найденных исследованиях были подвергнуты ручному поиску, чтобы выявить потенциально подходящие исследования, не охваченные электронным поиском. Временные рамки поиска не ставились, однако дата последнего поиска – 12.09.2023 г.

Чтобы исследование вошло в обзор, оно должно было соответствовать следующим критериям включения, основанным на системе PICOS [11]. P (Population) – мужчины и женщины старше 18 лет; I (Intervention) – употребление мельдония (Милдроната®); C (Comparison) – сравнение с контрольной группой или с началом вмешательства; O (Outcomes) – в исследованиях изучалась безопасность потребления мельдония (Милдроната®); S (Study) – любые обзоры, систематические обзоры и мета-анализы, РКИ и не-РКИ, в которых изучалась безопасность потребления мельдония (Милдроната®). Первоначально два автора обзора (Мештель А.В., Мирошников А.Б.) параллельно, независимо друг от друга проверяли заголовки статей, абстракты и, при необходимости, полные тексты из записей базы данных в соответствии с критериями приемлемости. После, авторы обзора таким же способом извлекали намеченные статьи. Мы не ставили в исследовании языковой барьер. Поскольку в этом исследовании данные были представлены описательно, статистический анализ не проводился.

Результаты исследования и их обсуждение. Всего было выявлено 514 упоминаний. Затем эти данные были экспортированы, и любые дубликаты или статьи, несоответствующие критериям включения, были удалены вручную.

На рисунке изображена блок-схема процесса отбора исследований PRISMA для обзора. Критериям включения соответствовали только 2 РКИ [12-13] и 5 обзоров [4, 6, 14-16] (см. табл. 1 и 2).

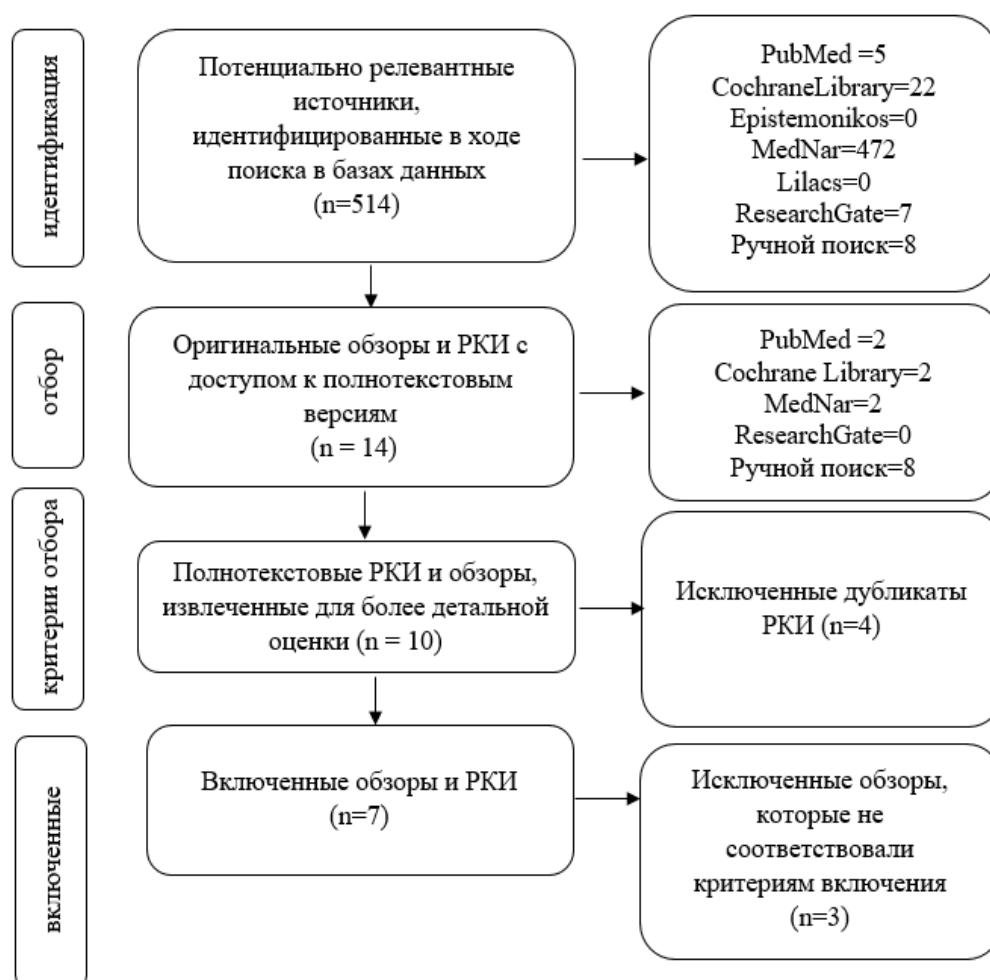


Рис. Блок-схема PRISMA

Таблица 1
Основные выводы исследований и обзоров по безопасности применения мельдония

Авторы, год	Дизайн	Основные выводы	Финансирование/конфликты интересов
Zhu et al, 2013 [12]	РКИ	Инъекция Милдроната® столь же эффективна и безопасна, как и инъекция цинназида при лечении острого инфаркта мозга.	Ge-Lin Biopharmaceutical Co. Ltd., Shenyang, China.
Zhao et al, 2016 [13]	РКИ	Препарат безопасен и хорошо переносится в дозе от 250 до 750 мг.	Major Production of New Medicine.

Продолжение таблицы 1

Jargin, 2019 [6]	ОПП	Учитывая снижение доступности АТФ как энергоносителя из-за снижения уровня карнитина, Милдронат® может способствовать повреждению клеток и снижению сердечной функции при сердечной недостаточности и инфаркте.	Нет
Berlato et al, 2020 [15]	ОПП	В настоящее время в научной литературе нет сообщений о случаях острой или хронической интоксикации мельдонием у человека. Существуют некоторые редкие побочные эффекты, включая аллергические реакции (покраснение и зуд кожи, крапивница, сыпь и/или ангионевротический отек), диспепсия, тахикардия и изменение (повышение или снижение) артериального давления.	Нет

Примечание: РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ОПП – обзор предметного поля; АД – артериальное давление

Таблица 2

Основные выводы обзоров по безопасности применения мельдония

Авторы, год	Дизайн	Основные выводы	Финансирование/ конфликты интересов
Heuberger et al, 2022 [4]	ОПП	Жжение в желудке или пищеводе, мышечные спазмы, головокружение, дискомфорт, вызванный напряжением, депрессия, седативный эффект и/или сонливость, учащенное сердцебиение, нарушения зрения, анорексия и гиперорексия.	Нет
Adami et al, 2022 [14]	ОПП	У спортсменов сообщалось о побочных эффектах: аллергические реакции (покраснение и зуд кожи, крапивница, сыпь и/или ангионевротический отек); диспепсия; тахикардия; повышение или снижение АД.	Нет
Arduini et al, 2016 [16]	ОПП	ВАДА решило добавить мельдоний в список запрещенных препаратов не из-за какого-либо иллюзорного действия, повышающего работоспособность здоровых спортсменов, но из-за реальной опасности, которую он несет для чрезмерно увлеченного атлета, который может передозировать его и снизить уровень внутриклеточного карнитина до патологических значений.	Нет

Примечание: ОПП – обзор предметного поля; АД – артериальное давление

Согласно двум РКИ [12-13] инъекции Милдроната® безопасны и хорошо переносятся в дозе от 250 до 750 мг. Однако исследования финансировались фармакологическими компаниями, и этот факт не позволяет нам окончательно сделать выводы о безопасности применения мельдония [17-18].

Jargin [6] утверждает, что нет убедительных доказательств того, что мельдоний является эффективным средством для улучшения спортивных результатов, а также что его введение безопасно для здоровых людей. При этом автор рекомендует этот вопрос выяснить в экспериментах, защищенных от конфликта интересов.

Хорошо известно, что люди с дефицитом карнитина чувствительны к пролекарствам, содержащим пиваловую кислоту, поскольку пиваловая кислота является лекарством, способным вызывать дефицит карнитина (подобно мельдонию), что приводит к летальным нарушениям сердечного ритма [19]. Пероральный прием мельдония здоровыми добровольцами (500 мг два раза в день) в течение 4 недель приводит к значительному снижению уровня карнитина в плазме на 18% [20]. Недавнее исследование на грызунах показало, что любой фенотип с дефицитом карнитина может подвергаться ряду побочных эффектов при сильном адренергическом стрессе [21]. Следовательно, утверждают Arduini и Zammit [16], если мельдоний обладает фармакологическими эффектами, не относящимися к целевому назначению, нужно быть благодарным за то, что он не вводился в достаточно высоких дозах, чтобы нанести вред спортсменам, которые продолжали его принимать. Другим аспектом фармакологии мельдония, по утверждению Arduini и Zammit [16], является ингибирование активности карнитинацетилтрансферазы (carnitine acetyltransferase (CAT)) – фермента, который обратимо переносит ацетильную часть ацетилкофермента А на карнитин в митохондриях и пероксисомах. Благодаря своей способности буферизировать уровни митохондриального ацетил-коэнзима А,

CAT играет важную роль в промежуточном метаболизме и мышечной биоэнергетике. Как и ожидалось, на моделях грызунов пониженная активность CAT в мышцах приводит к мышечной усталости и непереносимости физических упражнений [5]. Это один из сильных аргументов, считают авторы обзора [16], против использования мельдония в качестве препарата, повышающего работоспособность, особенно если такая ингибирующая CAT активность сочетается с истощением карнитина.

Neuberger и его коллеги [4], проводя параллели с триметазидином [22], указывают на следующие побочные эффекты мельдония: «Жжение в желудке или пищеводе, мышечные спазмы, головокружение, дискомфорт, вызванный напряжением, депрессия, седативный эффект и/или сонливость, учащенное сердцебиение, нарушения зрения, анорексия и гиперорексия». Согласно обзору Adami и соавторов [14] именно спортсмены сообщали о редких побочных эффектах после приема мельдония, включая аллергические реакции (покраснение и зуд кожи, крапивница, сыпь и/или ангионевротический отек), диспепсия, тахикардия и изменения (повышение или снижение) артериального давления. Эти данные подтверждает обзор Berlato и его коллег [15], добавляя, что в настоящее время в научной литературе нет сообщений о случаях острой или хронической интоксикации мельдонием у человека.

Заключение. В настоящее время утверждается, что мельдоний является относительно безопасным средством для пациентов, нуждающихся в антиишемической терапии, но нет убедительных доказательств того, что он может быть эффективен в повышении работоспособности, или что его применение может быть безопасным для здоровых людей. Несмотря на широкое распространение мельдония в спорте, отмечается отсутствие систематического научного фундамента, а также отсутствие РКИ, проведенных с участием высококвалифицированных спортсменов и опубликованных в рецензируемых журналах, доказывающих,

что мельдоний действительно повышает результативность спортсменов и его применение безопасно для них. Поэтому следует принять меры для предотвращения злоупотребления мельдониумом и выявления спортс-

менов, которые могут поставить под угрозу свое здоровье, пытаясь искусственно повысить свою работоспособность. Требуются дополнительные РКИ в данной области.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Концепция, дизайн исследования и написание текста – А.Б. Мирошников; сбор материала – А.В. Мештель, А.Б. Мирошников; редактирование – А.В. Мештель.

Conflict of interest. The authors declare conflict of interest.

Author contributions. Concept, research design and text writing – A.B. Miroshnikov; collection of material – A.V. Meshtel, A.B. Miroshnikov; editing – A.V. Meshtel.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Greenblatt, H. K. Meldonium (Mildronate): A Performance-Enhancing Drug? / H. K. Greenblatt, D. J. Greenblatt // Clin Pharmacol Drug Dev. – 2016. – Vol. 5. – № 3. – P. 167-169. DOI: 10.1002/cpdd.264.
2. Story behind meldonium-from pharmacology to performance enhancement: a narrative review / Schobersberger W., Dünnwald T., Gmeiner G. [et al] // Br J Sports Med. – 2017. – Vol. 51. – № 1. – P. 22-25. DOI: 10.1136/bjsports-2016-096357.
3. Stuart M. Meldonium use by athletes at the Baku 2015 European games: table 1 / M. Stuart, C. Schneider, K. Steinbach // Br J Sports Med. – 2016. – Vol. 50. – № 11. – P. 694-698. DOI: 10.1136/bjsports-2015-095906.
4. Dealing with doping. A plea for better science, governance and education / Heuberger J. A. A. C., Henning A., Cohen A. F. [et al] // Br J Clin Pharmacol. – 2022. – Vol 88. – № 2. – P. 566-578. DOI: 10.1111/bcp.14998.
5. Carnitine Acetyltransferase Mitigates Metabolic Inertia and Muscle Fatigue during Exercise / Seiler S. E., Koves T. R., Gooding J. R. [et al] // Cell Metab. – 2015. – Vol. 22. – № 1. – P. 65-76. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.06.003.
6. Jargin, S. V. Drugs and dietary supplements with unproven effects in research and practice / S. V. Jargin // J. Complement. Med. Res. – 2019. – Vol. 10. – P. 27-37. DOI: 10.5455/jcmr.10.5455/jcmr-20181223075028.
7. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis / DiNicolantonio J. J., Lavie C. J., Fares H. [et al] // Mayo Clin Proc. – 2013. – Vol. 88. – № 6. – P. 544-551. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.02.007.
8. Shang, R. Effective dosing of L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis / R. Shang, Z. Sun, H. Li // BMC Cardiovasc Disord. – 2014. – Vol. 14. – P. 88. DOI: 10.1186/1471-2261-14-88.
9. Comprehensive quantification of fuel use by the failing and nonfailing human heart / Murashige D., Jang C., Neinast M. [et al] // Science. – 2020. – Vol. 370. – № 6514. – P. 364-368. DOI: 10.1126/science.abc8861.
10. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation / Tricco A. C., Lillie E., Zarin W. [et al] // Ann Intern Med. – 2018. – Vol. 169. – № 7. – P. 467-473. DOI: 10.7326/M18-0850.
11. Samson, D. Chapter 2: medical tests guidance (2) developing the topic and structuring systematic reviews of medical tests: utility of PICOTS, analytic frameworks, decision trees, and other frameworks / D. Samson, K. M. Schoelles // J Gen Intern Med. – 2012. – Vol. 27. – P. 11-19. DOI: 10.1007/s11606-012-2007-7.
12. Efficacy and safety of mildronate for acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, active-controlled phase II multicenter trial / Zhu Y., Zhang G., Zhao J. [et al] // Clin Drug Investig. – 2013. – Vol. 33. – № 10. – P. 755-760. DOI: 10.1007/s40261-013-0121-x.
13. Single- and Multiple-dose Pharmacokinetic, Safety and Tolerability Study of Mildronate Injection in Healthy Chinese Subjects Pharmacokinetic of Mildronate Injection / Zhao Z., Chen J., Peng W. [et al] // Drug Res (Stuttg). – 2016. – Vol. 66. – № 5. – P. 251-256. DOI: 10.1055/s-0035-1569297.
14. Cardiovascular effects of doping substances, commonly prescribed medications and ergogenic

aids in relation to sports: a position statement of the sport cardiology and exercise nucleus of the European Association of Preventive Cardiology / Adami P. E., Koutlianos N., Baggish A. [et al] // *Eur J Prev Cardiol.* – 2022. – Vol. 29 – № 3. – P. 559-575. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab198.

15. Berlato D. G. Meldonium: Pharmacological, toxicological, and analytical aspects / Berlato D. G., de Bairois A. V. // *Toxicology Research and Application.* – 2020. – Vol. 4. DOI: 10.1177/2397847320915143.

16. Arduini, A. A tennis lesson: sharp practice in the science behind the Sharapova case / A. Arduini, V. A. Zammit // *Postgrad Med J.* – 2016. – Vol. 92. – № 1090. – P. 429-430. DOI: 10.1136/postgradmedj-2016-134124.

17. Conflicts of interest in clinical guidelines, advisory committee reports, opinion pieces, and narrative reviews: associations with recommendations / Nejstgaard C. H., Bero L., Hróbjartsson A. [et al] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2020. – Vol. 12. – № 12. – P. 40. DOI: 10.1002/14651858.MR000040.pub3.

18. Financial conflicts of interest in systematic reviews: associations with results, conclusions, and

methodological quality / Hansen C., Lundh A., Rasmussen K. [et al] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. – Vol. 8. – № 8. – P. 47. DOI: 10.1002/14651858.MR000047.pub2.

19. Primary carnitine deficiency and pivalic acid exposure causing encephalopathy and fatal cardiac events / Rasmussen J., Nielsen O. W., Lund A. M. [et al] // *J Inher Metab Dis.* – 2013. – Vol. 36. – № 1. – P. 35-41. DOI: 10.1007/s10545-012-9488-8.

20. Mildronate treatment alters γ -butyrobetaine and l-carnitine concentrations in healthy volunteers / Liepinsh E., Konrade I., Skapare E. [et al] // *J Pharm Pharmacol.* – 2011. – Vol. 63. – № 3. – P. 1195-1201. DOI: 10.1111/j.2042-7158.2011.01325.x.

21. Giudice, P. L. A Moderate Carnitine Deficiency Exacerbates Isoproterenol-Induced Myocardial Injury in Rats / P. L. Giudice, M. Bonomini, A. Arduini // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2016 – № 30(2). – P. 119-127. DOI: 10.1007/s10557-016-6647-4.

22. Dézsi, C. A. Trimetazidine in Practice: Review of the Clinical and Experimental Evidence / C. A. Dézsi // *Am J Ther.* – 2016. – Vol. 23. – № 3. – P. 871-879. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000180.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Александр Борисович Мирошников – доктор биологических наук, профессор кафедры спортивной медицины, Российский университет спорта «ГЦОЛИФК», Москва, e-mail: benedikt116@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4030-0302.

Александр Виталиевич Мештель – аспирант кафедры спортивной медицины, ассистент кафедры Анатомии и биологической антропологии, Российский университет спорта «ГЦОЛИФК», Москва, e-mail: meshtel@authoryandex.ru, ORCID: 0000-0002-4982-5615.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Aleksandr Borisovich Miroshnikov – Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Sports Medicine, Russian University of Sports “GTSOLIFK”, Moscow, e-mail: benedikt116@mail.ru, ORCID: orcid.org/0000-0002-4030-0302.

Aleksandr Vitalievich Meshtel – Post-Graduate Student of the Department of Sports Medicine, Assistant of the Department of Anatomy and Biological Anthropology, Russian University of Sports “GTSOLIFK”, Moscow, e-mail: meshtel@authoryandex.ru, ORCID: orcid.org/0000-0002-4982-5615.

Для цитирования: Мирошников, А. Б. О безопасности приема Мельдония (Милдроната®) спортсменами: обзор предметного поля / А. Б. Мирошников, А. В. Мештель // *Российский журнал спортивной науки: медицина, физиология, тренировка.* – 2023. – Т. 2. – № 4. DOI: 10.24412/2782-6570-2023_02_04_6

For citation: Miroshnikov A.B., Meshtel A.V. On the safety of Meldonium (Mildronate®) for athletes: a scoping review. *Russian Journal of Sports Science: Medicine, Physiology, Training*, 2023, vol. 2, no. 4. DOI: 10.24412/2782-6570-2023_02_04_6