

ПРЕГЛЕД НА ПРОФИЛА НА БЕЗОПАСНОСТ И РЕЖИМА НА ПРЕДПИСВАНЕ ПРИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ ЕФЕДРИН И ПСЕВДОЕФЕДРИН

В. Стойнова, И. Гетов
Фармацевтичен факултет, Медицински Университет София

Ключови думи: ефедрин, псевдоефедрин, нежелани лекарствени реакции, профил на безопасност
Адрес за кореспонденция: В. Стойнова, Фармацевтичен факултет, МУ – София, ул. Дунав 2, гр. София, тел. 0889 643 699, e-mail: veselinastoyneva@yahoo.com

Резюме: *Ephedra* се използва от над 2000 години за лечение на бронхиална астма, настинка и грип, изтръпване, треска, липса на потене, главоболие, болка в костите и ставите, отпушване на носа, кашлица и кихане. Фармакологичното действие на ефедрин се дължи предимно на алкалоидите ефедрин и псевдоефедрин. В последните десетилетия са получени множество тревожни случаи относно нежеланите лекарствени реакции на *Ephedra*. В България има регистрирани над 30 лекарствени продукти, съдържащи ефедрин и псевдоефедрин. Повечето от тях са предназначени за лечение на настинка, грип и кашлица и се отпускат без лекарско предписание. От друга страна, прегледът на база данни за безопасността на ефедрин и псевдоефедрин показва, че са регистрирани над 2000 случая на нежелани лекарствени реакции, включително 8 смъртни случая. Лекарствените продукти, съдържащи ефедрин и псевдоефедрин са широко достъпни и тяхната неконтролирана употреба може да доведе до сериозни нежелани ефекти.

Кратък доклад

Въведение

Ефедрата се състои от смес от различни представители на семейство *Ephedraceae*. Нейното действие се дължи главно на наличието на алкалоидите ефедрин и псевдоефедрин. Ефедрините алкалоиди са група от симпатикомиметикови алкалоиди, извлечени от трогови от род *Ephedra*. Установени са над 40 вида в Азия, Европа и Америка. Американските видове (*E. sinica*, *E. intermedia* и *E. Equisetina*) са с най-високо алкалоидно съдържание¹⁷.

Ефедрините алкалоиди имат дълга история като традиционни народни лекарства, особено сред китайците. Основният алкалоид, известен като ефедрин, е изолиран за пръв път през 1885 г.³ и в пречистената си форма намира приложение в модерната медицина като бронходилататор, деконгестант и вазопресорен агент.¹⁶

В последните години много компании започват да предлагат на пазара продукти, съдържащи екстракт от ефедрин за намаляване на телесното тегло и повишаване на физическата издръжливост. Разрешение за употреба са получили и лекарствени продукти за лечение на настинка и облекчаване на кашлица. Ефедрин и неговите

Лекарствени продукти, съдържащи ефедрин и псевдоефедрин

производни придобиват широка популярност¹⁵ и стават широко достъпни без лекарско предписание и дори като хранителни добавки. След възможността за широка употреба на ефедрин и производни зачестяват и докладваните случаи на нежелани лекарствени реакции, свързани с приложението му. На базата на появилите се доказателства за риска от употребата на *Ephedra*, много национални регулаторни органи са в процес на преосмисляне достъпността на *Ephedra* съдържащи продукти като хранителна добавка и/или лекарства без лекарско предписание.

Значение, структура и фармакология на ефедрините алкалоиди

Ephedra се използва от над 2000 години за лечение на бронхиална астма, настинка и грип, изтръпване, треска, липса на потене, главоболие, болка в костите и ставите, отпушване на носа и кашлица и кихане¹³. В източната медицина, стръкове от *Ephedra (Ma-huang)* е основно лекарство за лечение на астма и бронхит. Световната здравна организация определя клиничното предназначение на продуктите от *Ephedra* за лечение на назална деконгестия, предизвикана от копривна треска, настинка, ринит, синусит и като бронходилататор при лечение на астма.²¹

Ephedra е генеричен термин за няколко симпатикомиметични вещества и включва ефедрин, псевдоефедрин, норефедрин, метилефедрин, метилпсевдоефедрин и фенилпропаноламин (синтетична, рацемична смес на стереоизомери на норефедрин). Всички тези вещества са изомери или имат близка молекулна структура, която е значително подобна на амфетамините и катехоламините. *Ephedra* е разпространена по целия свят и в зависимост от вида, използваните части от растението (цяла горна част, стъбло, листа или комбинация от тях), начин на събиране на дрогата и техниката на екстракция, алкалоидното съдържание на ефедрините алкалоиди може да варира значително. В азиатският вид *Ephedra sinica* има голяма концентрация на ефедрин. Алкалоидното съдържание на *Ephedra sinica* е 1-3%, като 40-90% от алкалоидите са ефедрин, а останалите псевдоефедрин, норефедрин и норпсевдо-

ефедрин. Фармакологичните ефекти се дължат основно на съдържанието на ефедрин в *Ephedra*.

Ефедрин е симпатикомиметик, който действа директно и индиректно върху симпатиковите нерви, чрез увеличаване на активността на норадреналин в пост-синаптичните α - и β -рецептори. Наличието на директен ефект върху α -рецепторите е малко вероятно, но все още противоречиво^{5,8,12}. Действието върху централната нервна система е ограничено, защото ефедринът преминава кръвно-мозъчната бариера слабо и не е много ефективен. Бронходилатацията на ефедрин е резултат от отпушване на бронхиалната гладка мускулатура чрез директна стимулация на β -адренергичните рецептори.¹⁸ Терапевтичните дози за постигане на бронходилатацията варират от 12.5 до 50 mg, три пъти дневно, с максимална дневна доза между 120 и 150 mg.

В допълнение ефедрините алкалоиди повишават освобождаването на ендогенни катехоламини. Този допълнителен ефект на изчерпване на ендогенните депа на катехоламини, обяснява тахифилаксията, забелязана при многократно дозиране. Увеличаването на дозите може да индуцира появата на токсични ефекти, включващи периферна вазоконстрикция и сърдечна стимулация, водещи до повишаване на кръвното налягане и повишаване на сърдечната честота; нежелани ефекти от страна на централната нервна система, като нервност, безпокойство, тремор, слабост, раздразнителност и безсъние. Тези ефекти се засилват с увеличаване на дозата, а много високите дози водят до гадене, повръщане, температура, сърцебиене, тахикардия, хипертензия, параноидни психози, конвулсии и кома.¹⁶

Ефедрин също така отпушва носа, има терапевтичен ефект при нощно напикаване, диабетичен невропатичен оток, дисменорея, нарколепсия и миастения гравис. Ефедрин в комбинация с кофеин е показан за подпомагане термогенезата, отслабването и натрупването на мускулна маса.¹

Метаболизмът е до норефедрин (фенилпропаноламин), който е отговорен за стимулиращите

ефекти върху централната нервна система на лекарствата, съдържащи ефедрин.

Псевдоефедрин е стереоизомер на ефедрин, при който два от трите хирални центъра са различни. Има действие подобно на ефедрин, но по-слаба потискаща активност и по-малко нежелани реакции от страна на централната нервна система. Псевдоефедрин има и по-слабо изразен сърдечен ефект, но по-висока диуретична активност. Псевдоефедрин и неговите соли се използват перорално за симптоматично облекчаване на запушен нос. Много често псевдоефедрин се комбинира с други активни вещества в лекарствени продукти за лечение на кашлица и настинка. Псевдоефедрин намира и приложение за контрол на задръжката на урина и други медицински състояния.¹⁴

Регулаторен статут на продуктите, съдържащи Ephedra

В България, съгласно действащото законодателство, в хранителни добавки е забранено използването на всички части от растението *Ephedra distachya* (Обикновена ефедра), като лекарствата с активни вещества ефедрин и псевдоефедрин са с различен статут, както по лекарско предписание, така и без рецепта.²²

За отпусканите без рецепта бронходилататори и лекарства за настинка, съдържащи ефедрин, се изисква да се обозначат концентрацията във всяка доза, препоръчителната доза, потенциалните нежелани реакции и противопоказания.

Продуктите, продавани като хранителни добавки доскоро не са били обект на регулация. Ефедриновите продукти, рекламирани като понижаващи теллото, енергийни стимуланти и алтернатива на психотропни вещества, се продават години наред без етикет, показващ фармакологично активната съставка, да не говорим за потенциалните нежелани ефекти, противопоказания или препоръчителни дози. Фактически, повечето продукти продавани на пазара, убеждават потребителите, че съответният продукт е безвреден, защото съдържа само ефедрин от

растителен източник. Други са направо грешно етикетирани и наистина съдържат ефедрин и ефедринови продукти, които могат многократно да превишават терапевтичните дози. Тези факти въвеждат в заблуждение потребителите и налагат предприемането на регулаторни мерки.

Профил на безопасност и нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на ефедрин съдържащи продукти

През годините, липсата на предупреждение върху етикетите за възможна токсичност, комбинирана с погрешното схващане за безопасност води до увеличаване на неправилната употреба и злоупотреба с ефедрин съдържащи продукти. Съобщения в литературата показват за неправилна употреба и злоупотреба с всички ефедринови продукти, а не само с тези, продавани като хранителни добавки. Неправилно се употребяват и лекарствата, отпускани по рецепта в аптеките като бронходилататори и деконгестанти. Увеличаващите се наличности и продажба на ефедрин и ефедринови продукти от растителен произход допринасят за нарастването на честотата на поява на нежелани реакции.

Някои доклади за нежелани реакции при възрастни от ефедрин и псевдоефедрин се появяват в медицинската литература още преди 1982 г. Като симпатикомиметик с α - и β -агонистична активност, най-честите нежелани лекарствени реакции са тахикардия, тревога, безпокойство и безсъние. Могат да възникнат също тремор, сухота в устата, нарушено кръвообращение в крайниците, хипертония и сърдечни аритмии. При прегозиране се съобщава за параноидни психози, делюзии и халюцинации. Нежеланите лекарствени реакции, свързани с употребата на псевдоефедрин, са подобни на тези на ефедрин. Освен това са съобщени случаи на кожен обрив и задръжка на урина.¹⁴

Първото съобщение за фатален мозъчен кръвоизлив, дължащ се на неправилна употреба на ефедрин, се появява като формално докладван случай в бази-данни на неврологията през 1983 г. и описва случай на 20 годишен мъж с вътрешно мозъчен

Лекарствени продукти, съдържащи ефедрин и псевдоефедрин

кръвоизлив и кръвоизлив на малките съдове.²

Година по-късно (1985) друг докладван случай описва нефатална интрацеребрална хеморагия, последвала прием на комбинирано лекарство с ефедрин, фенилпропаноламин и кофеин.¹¹

Въпреки тези съобщения, в по-голямата си част ефедриновите продукти са оценени като безопасни и ефикасни средства за употреба като бронходилататори в монография за ОТС лекарства през октомври 1986 г.

Между 1986 г. и 1993 г. в литературата са публикувани няколко допълнителни случая относно предизвикана от ефедрин хеморагия и 3 случая на употреба на ефедрин, свързана с поява на инсулт. Един от тези доклади описва 37-годишен мъж с мозъчен инсулт, приемал десет таблетки ефедрин дневно, доза еквивалентна на приблизително 150mg/дневно, с цел отслабване.^{9,19}

Агенцията за храни и лекарства в САЩ прави опит законово да ограничи безразборната употреба на ефедрин съдържащи продукти сред американското население. Производителите са задължени да носят отговорност и да осигурят леснодостъпна информация за своите продукти на консуматорите. Отговорността за появата на нежелани реакции обаче е прехвърлена от производителите към регулаторните институции. Въпреки че в литературата са описани нежеланите реакции на ефедриновите продукти, сравнително малкото случаи с фатален изход не спират нарастващите продажби чрез реклама на новопоявили се лекарства и хранителни добавки. Повсеместни реклами, насочени към потребителите, имат за мишена младежите в юношеска възраст и младите хора.

Историята продължава и през октомври 1995 г. Консултативният комитет по хранене към FDA изнася в медиите информация за повече от 330 нежелани реакции и 12 смъртни случая, дължащи се на употреба на ефедрин.⁵

През 1997 г. в отговор на нарастващия брой сериозни нежелани лекарствени реакции в САЩ

се предлага забрана на употреба на продукти, съдържащи над 8 mg ефедринови алкалоиди и стриктно етикетирани на ниско-дозирани хранителни добавки. FDA също предлага наглиците на ефедрин съдържащи продукти да включват задължителни предупреждения за възможни рискове като инфаркт, инсулт или смърт.⁶

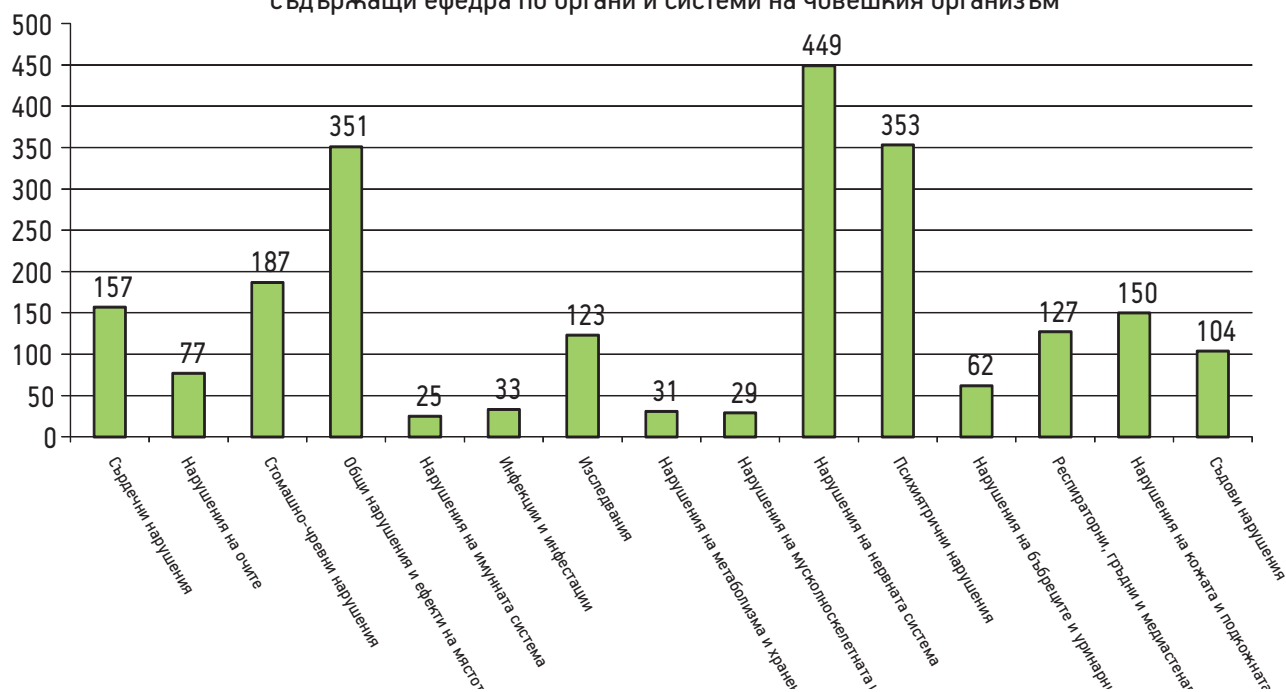
В същото време най-голямата компания, производител на ефедринови хранителни добавки Metabolife, няколко пъти официално заявява, че е наясно с нежеланите ефекти на ефедрин и тя е „абсолютно безопасна“⁴. Разследване на американски съд показва, че в периода 1997-2002 г. компанията е получила над 13 000 съобщения за подозирани нежелани реакции, които включват около 2 000 сериозни нежелани реакции. Обобщение на свързаните с ефедрин нежелани лекарствени реакции, публикувано през 2000 г., описва няколко случая на внезапна сърдечна смърт или тежка неработоспособност, които възникват след употребата на ефедрин в препоръчаните дози¹⁰.

През 2004 г., след многобройните данни за сериозни нежелани лекарствени реакции, FDA официално забранява употребата на ефедрин като хранителна добавка.⁷

Група кардиолози и фармаколози от Бостън проучват и разглеждат детайлно случаите на възможни нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на Ephedra. От около 900 случая на съобщена възможна токсичност, те определят за свързани с употребата на ефедрин 37 случая (23 жени), от които 16 с инсулт, 10 с миокарден инфаркт и 11 на внезапна смърт. Авторите констатираха, че във всички случаи приеманата доза е в съответствие с препоръчаната от производителя. Повечето случаи са при сравнително млади индивиди – средната възраст на пациентите е 43 години.

След направен преглед на база данни, към началото на 2010 г. са регистрирани 421 нежелани лекарствени реакции от клинични изпитвания и 1793 от постмаркетингова употреба, включващи 8 смъртни случая, свързани с употреба на продукти, съдържащи ефедрин. Разпределението на

Фигура 1. Разпределение на случаите с нежелани лекарствени реакции към продукти, съдържащи ефедрин по органи и системи на човешкия организъм



случаите по органи и системи е представено на фигура 1.

Нарастващата честота на поява на нежелани реакции се свързва предимно с консумацията на ефедрин и само отчасти може да бъде приписано на заблуждаващ маркетинг. Фактори за тази тенденция са лошото етикетирание, разпространеното погрешно схващане за безопасност и представянето на ефедриновите продукти като "природни алтернативи".

Прегледът и поуките от историята на неправилната употреба и нежеланите реакции води до извода, че докато на пазара има ефедринови

продукти, без значение как се продават и обозначават, те ще бъдат обект на неправилна употреба и злоупотреба от консуматорите.

Преглед на разрешените за употреба в България лекарствени продукти, съдържащи Ephedra

Прегледът на разрешените за употреба на българския пазар лекарства е актуален към началото на 2010 г. и показва, че не са регистрирани продукти с активни вещества норефедрин и норпсевдоефедрин. Лекарствените продукти с активни вещества ефедрин и псевдоефедрин са 3523 и са представени в таблица 1.

таблица 1

РАЗРЕШЕНИ ЗА УПОТРЕБА ЛЕКАРСТВА, СЪДЪРЖАЩИ ЕФЕДРИН И ПСЕВДОЕФЕДРИН, НА БЪЛГАРСКИЯ ПАЗАР КЪМ НАЧАЛОТО НА 2010 г.

Търговско име	Състав на лекарствения продукт	Лекарствена форма	Терапевтични показания	Дозировка ефедрин/псевдо-ефедрин	Режим на отпускане
EPHEDRINE съдържащи лекарствени продукти					
Caustinerf Arsenicum	Ephedrine hydrochloride/ Lidocaine/ Arsenic trioxide	Дентална паста	Безболезнена девитализация на зъбна пулпа	0.01 mg	По лекарско предписание
Ephedrine Sopharma	Ephedrine hydrochloride	Инжекционен разтвор 50 mg/ml	Прилага се за овладяване на хипотензията, съпътстваща спинална и епидурална, включително и при раждане	25-50 mg	По лекарско предписание
Ephedrinum Hydrochloricum	Ephedrine hydrochloride	Инжекционен разтвор за подкожно, мускулно и венозно приложение	Прилага се за овладяване на хипотензията, съпътстваща спинална анестезия; като пресорен агент при хипотонични състояния след симпатектомия или след предозиране с ганглиоблокери и антиадренергични средства, използвани при артериална хипертония	50 mg	По лекарско предписание
Rhinolex	Ephedrine hydrochloride/ Sulfathiazole/ Sodium hydrogen carbonate	Маз за нос за локално приложение	Остър ринит, хроничен ринит и синусит (при обостряне)	30mg/g - 1см от мазта 3-4 пъти дневно	ОТС
Mucoseptonex E	Carbaethopendecine bromide/ Ephedrine hydrochloride	Капки за нос, разтвор	За бързо възстановяване на проходимостта на носните пътища при остри възпаления на носната лигавица.	1-3 mg 3-4 пъти дневно	ОТС
Bronchinol	Glaucine hydrobromide/ Oleum Basilici/ Ephedrine hydrochloride	Сироп за перорална употреба	Противокашлично средство при лечение на остри и хронични трахеобронхити и бронхити	12.5 mg 3-4 пъти дневно	По лекарско предписание
Bronchitussen Veramed	Glaucine Hydrobromide/ Ephedrine hydrochloride/ Basil Oil	Сироп за перорално приложение	В комплексно лечение на остри и хронични бронхити, бронхиална астма, коклюш	12.5 mg 3-4 пъти дневно	По лекарско предписание
Bronchocin	Glaucine hydrobromide/ Ephedrine hydrochloride	Сироп за перорално приложение	Bronchocin се прилага като симптоматично лечение за потискане на кашлицата и втечняване на секрецията при остри и хронични възпалителни заболявания: остър трахеит, остър катарален бронхит, остър хроничен бронхит, ХОББ – бронхитна форма	4.6-8.9 mg 3-4 пъти дневно	ОТС
Bronchocine Dietary Granules	Glaucine hydrobromide/ Ephedrine hydrochloride/ Basil Oil	Гранули за приготвяне на сироп за перорално приложение	Bronchocin диетични гранули се прилага като симптоматично лечение за потискане на кашлицата и втечняване на секрецията при остър трахеит, остър катарален бронхит, остър хроничен бронхит, ХОББ – бронхитна форма, остра бронхопневмония, остра бронхопневмония с обструктивен синдром, бронхиектазии	4.6-8.9 mg 3-4 пъти дневно	ОТС

таблица 1

РАЗРЕШЕНИ ЗА УПОТРЕБА ЛЕКАРСТВА, СЪДЪРЖАЩИ ЕФЕДРИН И ПСЕВДОЕФЕДРИН, НА БЪЛГАРСКИЯ ПАЗАР КЪМ НАЧАЛОТО НА 2010г. (продължение)

Търговско име	Състав на лекарственния продукт	Лекарствена форма	Терапевтични показания	Дозировка ефедрин/псевдо-ефедрин	Режим на отпускане
EPHEDRINE съдържащи лекарствени продукти					
Bronchocine Dietary Syrup	Glaucine hydrobromide/ Ephedrine hydrochloride/ Basil Oil	Сироп за перорално приложение	Bronchocin диетичен сироп се прилага като симптоматично лечение за потискане на кашлицата и втечняване на секрецията при: остър трахеит, остър катарален бронхит, остър хроничен бронхит, ХОББ – бронхитна форма, остра бронхопневмония, остра бронхопневмония с обструктивен синдром, бронхиектазии Препаратът може да се прилага при пациенти с диабет.	4.6-8.9 mg 3-4 пъти дневно	OTC
Broncholirol	Glaucine hydrobromide/ Ephedrine hydrochloride	Прах за сироп за перорално приложение	За лечение на кашлица при остър и хроничен бронхит, трахеобронхит, спастичен и астматичен бронхит, бронхиална астма и коклюш.	13.8 mg 3-4 пъти дневно	По лекарско предписание
Broncholirol P	Glaucine hydrobromide/ Ephedrine hydrochloride	Прах за сироп за перорално приложение	За лечение на кашлица при остър и хроничен бронхит, трахеобронхит, спастичен и астматичен бронхит, бронхиална астма и коклюш.	13.8 mg 3-4 пъти дневно	По лекарско предписание
Broncholytin	Glaucine hydrobromide/ Ephedrine hydrochloride	Сироп за перорално приложение	В комплексната терапия на възпалителните заболявания на дихателните пътища.	4.6 mg 3-4 пъти дневно	OTC
Bronchosevt	Glaucine hydrobromide/ Ephedrine hydrochloride/ Basil Oil	Сироп за перорално приложение	При суха и непродуктивна кашлица от различен произход: остри и хронични бронхити, трахеобронхити, спастични и астматични бронхити, бронхиална астма, симптоматична кашлица, инфекциозни заболявания, протичащи с кашлица като коклюш, грип, морбили и др.	12 mg 3-4 пъти дневно	По лекарско предписание
Bronchoton	Ephedrine hydrochloride/ Glaucine hydrobromide	Сироп за перорално приложение	Симптоматично лечение на кашлица при остри респираторни инфекции на горните дихателни пътища, остри и хронични бронхити, бронхиална астма, коклюш	12 mg 3-4 пъти дневно	OTC
Bronchozolin	Glaucine hydrobromide/ Ephedrine hydrochloride/ Ammonium chloride	Сироп за перорална употреба	Остър и хроничен бронхит, трахеобронхит, спастичен и астматичен бронхит. Кашлица при грип.	12 mg 3-4 пъти дневно	По лекарско предписание
Tussiol	Ephedrine hydrochloride/ Ethylmorphine hydrochloride/ Течен екстракт от мащерка	Сироп за перорална употреба	Краткосрочно лечение на суха, дразнеща кашлица	2.5 mg 3-4 пъти дневно	По лекарско предписание

таблица 1

РАЗРЕШЕНИ ЗА УПОТРЕБА ЛЕКАРСТВА, СЪДЪРЖАЩИ ЕФЕДРИН И ПСЕВДОЕФЕДРИН, НА БЪЛГАРСКИЯ ПАЗАР КЪМ НАЧАЛОТО НА 2010г. (продължение)

Търговско име	Състав на лекарствения продукт	Лекарствена форма	Терапевтични показания	Дозировка ефедрин/псевдоефедрин	Режим на отпускане
PSEUDOEPHEDRINE съдържащи лекарствени продукти					
Broncholytin Neo	Glaucine hydrobromide/ Pseudoephedrine hydrochloride	Сироп за перорално приложение	В комплексна терапия на възпалителни заболявания на дихателните пътища.	5 mg 3-4 пъти дневно	ОТС
Aspirin Complex	Acetylsalicylic Acid/ Pseudoephedrine hydrochloride	Гранули за перорално приложение	Симптоматично лечение на свързани с простуда болка и висока температура с назална конгестия.	30-60 mg 3-6 пъти дневно	ОТС
Clarinase	Loratadine Pseudoephedrine sulfate	Таблетка с изменено освобождаване за перорално приложение	Clarinase таблетки са предназначени за лечение на симптомите на сезонен алергичен ринит, придружен от назална конгестия.	120 mg 2 пъти дневно	По лекарско предписание
Coldrex sinus +	Paracetamol/ Pseudoephedrine hydrochloride	Филмирани таблетки перорално приложение	Симптоматично облекчаване на назална конгестия, съпроводена с висока температура и/или болка като възпалено гърло; болки в синусите или главоболие, характерни при настинка и грип.	60 mg до 3 пъти дневно	ОТС
Coldrex sinus Extend	Pseudoephedrine hydrochloride	Твърди капсули с удължено освобождаване за перорално приложение	Coldrex Sinus Extend е деконгестант, действащ върху мукозните мембрани на горните дихателни пътища, особено на тези на носа и синусите и е показан за симптоматично облекчаване на състояния като алергични ринити, простуда и грип.	120 mg 2 пъти дневно	ОТС
Infludex	Paracetamol/ Pseudoephedrine hydrochloride/ Dextromethorphan hydrobromide/ Chlorphenamine maleate	Сироп за перорално приложение	За временно облекчаване на симптомите при остри възпалителни състояния на горните дихателни пътища, придружени със запушване на носа и синусите, ринит, кихане, суха кашлица, слабо изразени болки в гърлото, повишена температура, главоболие, леки до умерени мускулни и ставни болки.	40 mg до 4 пъти дневно	ОТС
Tyloл cold	Paracetamol / Chlorpheniramine maleate/ Dextromethorphan/ Pseudoephedrine hydrochloride	Сироп за перорално приложение	Tyloл cold е показан за облекчаване на някои от симптомите на простуда и грип, като: кашлица, назална конгестия, хрема, кихане, повишена телесна температура, лека до умерена болка от различен произход	30 mg до 4 пъти дневно	По лекарско предписание
Tyloл hot 500 mg /4 mg /60 mg	Paracetamol/ Chlorpheniramine maleate/ Pseudoephedrine	Прах за перорална суспензия	Tyloл Hot D е показан за облекчаване на някои от симптомите на простуда и грип, като: назална конгестия, хрема, кихане, повишена телесна температура, лека до умерена болка от различен произход	60 mg до 4 пъти дневно	ОТС

таблица 1

РАЗРЕШЕНИ ЗА УПОТРЕБА ЛЕКАРСТВА, СЪДЪРЖАЩИ ЕФЕДРИН И ПСЕВДОЕФЕДРИН, НА БЪЛГАРСКИЯ ПАЗАР КЪМ НАЧАЛОТО НА 2010г. (продължение)

Търговско име	Състав на лекарствен продукт	Лекарствена форма	Терапевтични показания	Дозировка ефедрин/псевдо-ефедрин	Режим на отпускане
PSEUDOEPHEDRINE съдържащи лекарствени продукти					
Tylol hot D 500 mg /4 mg /60 mg	Paracetamol/ Chlorpheniramine maleate/ Pseudoephedrine	Прах за перорална суспензия	Tylol Hot D е показан за облекчаване на някои от симптомите на простуда и грип, като: назална конгестия, хрема, кихане, повишена телесна температура, лека до умерена болка от различен произход	60 mg до 4 пъти дневно	OTC
Tylol hot pediatric 250 mg / 2 mg/ 30 mg	Paracetamol/ Chlorpheniramine maleate/ Pseudoephedrine	Прах за перорална суспензия	Tylol Hot D е показан за облекчаване на някои от симптомите на простуда и грип, като: назална конгестия, хрема, кихане, повишена телесна температура, лека до умерена болка от различен произход	30 mg до 4 пъти дневно	OTC
Gripex 325mg /30 mg/10 mg	Dextromethorphan Hydrobromide/ Paracetamol/ Pseudoephedrine hydrochloride	Филмирани таблетки	За лечение на симптоми на простуда и грип, грипоподобни състояния, възпаление на околоносните синуси (висока температура, запушване на носа, кашлица, главоболие, болки в гърлото, болки в мускулите и костно-ставни болки).	60 mg до 4 пъти дневно	OTC
Gripex HotActive 325mg /30 mg/10mg	Dextromethorphan Hydrobromide/ Paracetamol/ Pseudoephedrine hydrochloride	Филмирани таблетки	За лечение на симптоми на простуда и грип, грипоподобни състояния, възпаление на околоносните синуси (висока температура, запушване на носа, кашлица, главоболие, болки в гърлото, болки в мускулите и костно-ставни болки).	60 mg до 4 пъти дневно	OTC
Gripex Max 500mg /30 mg/10mg	Dextromethorphan Hydrobromide/ Paracetamol/ Pseudoephedrine hydrochloride	Филмирани таблетки	Облекчаване на симптомите при простуда, грип и грипоподобни състояния (втрисане, възпаление на носната лигавица, суха кашлица, главоболие, сухота в гърлото, мускулни и костно-ставни болки).	60 mg до 4 пъти дневно	OTC
Humexgrip	Paracetamol/ Chlorphenamine maleat/ Pseudoephedrine	Таблетки и капсули	Това лекарство се препоръчва при възрастни (над 15-годишна възраст) за краткотрайно лечение на простудни състояния, свързани с главоболие и/или фебрилитет, в случаи на назална конгестия и прозрачна секреция на носа.	60 mg дневно	OTC
Ibuprom Sinus	Ibuprofen/ Pseudoephedrine	Филмирани таблетки	Този лекарствен продукт е предназначен за облекчаване симптомите, свързани с простудни заболявания и грип като главоболие, болка и запушване на околоносните синуси, ринит, висока температура, възпалено гърло, миалгия.	60 mg до 4 пъти дневно	OTC

таблица 1

РАЗРЕШЕНИ ЗА УПОТРЕБА ЛЕКАРСТВА, СЪДЪРЖАЩИ ЕФЕДРИН И ПСЕВДОЕФЕДРИН, НА БЪЛГАРСКИЯ ПАЗАР КЪМ НАЧАЛОТО НА 2010г. (продължение)

Търговско име	Състав на лекарствения продукт	Лекарствена форма	Терапевтични показания	Дозировка : ефедрин/ псевдо- ефедрин	Режим на отпускане
PSEUDOEPHEDRINE съдържащи лекарствени продукти					
Daleron Cold	Paracetamol/ Pseudoephedrine hydrochloride/ Dexamethopane hydrobromide	Филмирани таблетки за перорално приложение	За облекчаване на симптомите при простуда и грип, свързани с конгестия и включващи болки, главоболие, фебрилитет, болки в гърлото, запушен нос и блокирани синуси.	до 180 mg за 24 часа	По лекарско предписание
Nurofen STOPCOLD	Ibuprofen/ Pseudoephedrine	Филмирани таблетки	Облекчаване на основните симптоми на настинка и грип (главоболие, болки в мускулите, възпалено гърло, запушен нос, висока температура и суха кашлица).	30 mg до 4 пъти дневно	OTC
Caffetine Cold	Ascorbic Acid/ Paracetamol/ Pseudoephedrine hydrochloride/ Dexamethopane hydrobromide	Филмирани таблетки	В комплексна терапия на възпалителни заболявания на дихателни пътища.	75 mg до 4 пъти дневно	По лекарско предписание

Анализът показва, че към момента има разрешени за употреба 17 лекарствени продукти, съдържащи ефедрин и ефедрин хидрохлорид. От тях 7 се отпускат без лекарско предписание, а останалите са по лекарско предписание. Регистрираните лекарствени продукти, съдържащи псевдоефедрин (16) и псевдоефедрин хидрохлорид (2) са 18, от които 14 са със статут без лекарско предписание. Повечето от лекарствените продукти (33 от общо 35 регистрирани към момента на проучването) са с терапевтични показания за лечение на кашлица, назална деконгестия и облекчаване на симптомите на настинка и грип.

Изводи

От направения обзор и анализ на официалния регистър на ИАЛ за лекарствени продукти, съдържащи ефедринови алкалоиди, се вижда, че преобладават лекарствата с активно вещество ефедрин и псевдоефедрин. По-голямата част

от лекарствените продукти се отпускат без лекарско предписание, което ги прави широко достъпни и масово употребявани за облекчаване на често срещани състояния на настинка и грип. От друга страна прегледът на регулаторните мерки и профила на безопасност показва, че ефедриновите производни не са толкова безопасни, известни са много техни нежелани лекарствени реакции и те могат да предизвикат животозастрашаващи състояния, особено при рискови групи пациенти.

Направеното проучване за неправилното приложение, злоупотреба и нежелани реакции налага извода, че наличието на пазара на лекарствени продукти, съдържащи ефедринови алкалоиди, които се отпускат без лекарско предписание, независимо от начина на обозначаване и етикетироване, се свързва с повишен риск за безопасността на консуматорите.

Библиография

- 1 Astrup, A., Toubro, S., Thermogenic, metabolic, and cardiovascular responses to ephedrine and caffeine in man. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1993; 17 (Suppl.): S41–S43
- 2 Cantu C, Arauz A, Murillo-Bonilla LM, Lopez M, Barinagarrementeria F. Stroke associated with sympathomimetics contained in over-the-counter cough and cold drugs. *Stroke* 2003; 34(7): 1667-72
- 3 Council for Responsible Nutrition. The CANTOX Report on Ephedra. Safety assessment and determination of a tolerable upper limit for Ephedra. 2000, December 19.
- 4 Durbin RJ, Waxman HA, Davis SA. Adverse event reports from Metabolife. House Committee on Government Reform, Oct 2002
- 5 Drew C, Knight G, Hughes D, Bush M. Comparison of the effects of D-(-)-ephedrine and L-(+)-pseudoephedrine on the cardiovascular and respiratory systems in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1978; 6(3): 21-225. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1429447/> [Accessed 29.07.2010]
- 6 Food and Drug Administration, 1997. <http://web.archive.org/web/20080126150250/www.fda.gov/oc/initiatives/ephedra/february2004/>. [Accessed 28.07. 2010]
- 7 Food and Drug Administration, 2004. <http://web.archive.org/web/20080115020749/www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2004/NEW01050.html> [Accessed 28.07. 2010]
- 8 Guoyi Ma, Supriya A. Bavadekar, Yolande M. Davis, Shilpa G. Lalchandani, Rangaswamy Nagmani, Brian T. Schaneberg, Ikhlas A. Khan, and Dennis R. Feller. Pharmacological Effects of Ephedrine Alkaloids on Human α 1- and α 2-Adrenergic Receptor Subtypes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*; nr. 322 pp. 214-221 (july 2007) Available from: <http://jpet.aspetjournals.org/content/322/1/214.abstract> [Accessed 29.07.2010]
- 9 Haller CA, Benowitz NL. Dietary supplements containing Ephedra alkaloids. *New Engl J Med.* 2001; 344:1096-7
- 10 Haller C, Benowitz N. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med.* 2000. 343(25): 1833–8
- 11 Hutchins GM. Dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med* 2001; 344(14):1095-6
- 12 Kobayashi S, Endou M, Sakuraya F, Matsuda N, Zang XH, Azuma M. et al. The Sympathomimetic Actions of l-Ephedrine and d-Pseudoephedrine: Direct Receptor Activation or Norepinephrine Release?. *Anesth Analg* 2003; 97:1239-1245. Available from: <http://www.anesthesia-analgesia.org/content/97/5/1239.full> [Accessed 29.07.2010]
- 13 Leung, A.Y., Foster, S.,. Ephedra. In: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients Used in Foods, Drugs and Cosmetics.* John Wiley & Sons Inc., New York, NY 1996: 227.
- 14 Martindale. Edited by Reynolds JEF. ed. *Martindale: The complete drug reference (29th ed.)*. London: Pharmaceutical Press. ISBN 0-85369-210-6.
- 15 Samenuk D, Link MS, Homoud MK, Contreras R, Theoharides TC, Wang PJ, Estes NA 3rd. Adverse cardiovascular events temporally associated with ma huang, an herbal source of ephedrine *Mayo Clin Proc.* 2002; 77(1):12-6
- 16 Sympathomimetic agents, in: *USPDI: Drug Information for the Health Care Professional, vol 1, 19th ed.* Taunton, MA, World Color Book Services. 1999: 2669-2675.
- 17 Tang DH. Ephedra ('Ma huang'). *Clin Toxicol Rev.* 1996; 18(10) Rec#: 255
- 18 Tashkin, D.P., Meth, R., Simmons, D.H., Lee, Y.E., 1975. Double-blind comparison of acute bronchial and cardiovascular effects of oral terbutaline and ephedrine. *CHEST.* 1975 August; 68(2): 155-161
- 19 Traub SJ, Hoyek W, Hoffman RS. Dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med.* 2001; 344(14): 1096
- 20 Waluga M, Janusz M, Karpel E, Hartleb M, Novak A. Cardiovascular effects of ephedrine, caffeine, and yohimbine measured by thoracic electrical bioimpedance in obese women. *Clin Physiol.* 1998; 18: 69-76.
- 21 WHO, 1999. *Herba Ephedra. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, vol. 1.* World Health Organization, Geneva. 145–153.
- 22 НАРЕДБА № 47от 28 декември 2004 г. За изискванията към хранителните добавки (Загл. изм., ДВ, бр. 44 от 2007 г.) (Обн., ДВ, бр. 5 от 14.01.2005 г.; изм. и гон., бр. 90 от 2005 г., бр. 44 от 05.06.2007 г.)
- 23 Изпълнителна агенция по лекарствата 2010 www.bda.bg [Accessed 28.07. 2010]